

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMAS

María Laura Iglesias, Médica Endocrinóloga, Servicio de Endocrinología

Fernando Carrizo, Médico Patólogo, Departamento de Anatomía Patológica

Sergio Quildrian, Médico Cirujano Oncológico, Departamento de Cirugía de Partes Blandas

Mariano Dioca, Médico oncólogo, Unidad Funcional de Tumores Digestivos

a- Epidemiología, factores de riesgo

Los feocromocitomas (FC) y paragangliomas (PPGL), son tumores neuroendocrinos raros (prevalencia de 0.2 a 0.6% en pacientes hipertensos), que se originan a partir de células derivadas de la cresta neural del sistema nervioso simpático y parasimpático. Los FC se originan en la médula adrenal y los PPGL por fuera de la misma. Son neoplasias que se presentan principalmente entre la cuarta y quinta década de la vida con igual distribución en ambos sexos.

Los FC comprenden el 80-85% de los tumores de células cromafines y son de origen simpático, al igual que la gran mayoría de los paragangliomas de tórax, abdomen y pelvis.

Los PPGL, comprenden el 15-20% de estos tumores y pueden clasificarse como simpáticos o parasimpáticos de acuerdo con su origen. Los sitios más frecuentes de localización son cabeza y cuello (70%), abdomen, pelvis (20%) y tórax (10%).

Mientras que la gran mayoría de los PPGL son no funcionantes, los FC generalmente producen catecolaminas.

Alrededor del 30-40% de los PPGL tiene un origen germinal, formando parte de los síndromes de Von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM2), neuro fibromatosis tipo 1 (NF1) o paragangliomas hereditarios. Estos tumores son

frecuentemente multifocales y se presentan en edades más tempranas en comparación con los tumores esporádicos.

El 10% de los PPGL son malignos, y esto es definido por la presencia de metástasis durante la presentación o el seguimiento de la enfermedad. Los sitios más frecuentes de secundarismo son los ganglios linfáticos, hueso, hígado y pulmón.

b-Diagnóstico

El estudio bioquímico inicial es el dosaje de metanefrinas urinarias fraccionadas, o metanefrinas libres en plasma, por cromatografía líquida con espectrometría de masa. Existe mayor especificidad en el dosaje plasmático, pero el mismo no es de fácil acceso en nuestro país.

Es importante tener en cuenta las drogas que pueden causar falsos positivos como labetalol, sotalol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, levodopa, cocaína, entre otros.

Respecto a los estudios por imágenes, la tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis es el método de elección, reservando la resonancia magnética para pacientes con enfermedad metastásica, paragangliomas de base de cráneo o en aquellos pacientes con contraindicaciones para la realización de TC.

En todo paciente con diagnóstico de PPGL, debe solicitarse el estudio genético (*SDHx*, *RET*, *VHL*, *NF1*). En los paragangliomas debe evaluarse la presencia de la mutación de succinato deshidrogenasa (*SDHx*) y en caso de enfermedad metastásica solicitar la detección de la mutación *SDHB*.

En pacientes con enfermedad metastásica, se recomienda estadificar con PET/TC 18 F-DOPA en casos de feocromocitomas (con excepción de los *SDHx*) y el 68 Ga-SSA PET/TC en pacientes con paragangliomas (y feocromocitomas *SDHx* mutados). Del mismo modo, el centellograma con ¹²³I-MIBG puede realizarse en casos de metástasis al diagnóstico, cuando se planea tratamiento posterior con ¹³¹I-MIBG.

En cuanto a la anatomía patológica, existen múltiples características histológicas que pueden analizarse en estas neoplasias, las cuales han sido incluidas en 2 Scores para predecir potencial metastásico (Tabla 1), el PASS y el GAPP; este último incluye Ki-67 y el patrón secretor de la neoplasia (menatefinas o normetanefrinas). Un PASS ≥ 4 y un GAPP ≥ 3 se relacionan con mayor potencial metastásico. Sin embargo, ninguno de estos scores tiene especificidad adecuada para predecir malignidad, la cual continúa definiéndose por la presencia de metástasis a distancia.

c-Clasificación

La clasificación y estadificación TNM de FC y PPGL (AJCC 8va edición – 2017) se describe en el apéndice al final de este manuscrito.

Se describen algunos factores que contribuyen con el riesgo de malignidad, como tumores mayores de 5 centímetros (en pieza quirúrgica), invasión tumoral de tejidos blandos y/o invasión vascular, hiper celularidad, necrosis, número elevado de mitosis y/o Ki-67 alto, así como también la hipersecreción hormonal. Del mismo modo, los tumores con localización extra adrenal (excepto los paragangliomas de cabeza y cuello) y aquellos con mutación *SDHB* presentan mayor riesgo de malignidad.

d-Presentación clínica

Debe sospecharse hipersecreción de catecolaminas ante pacientes jóvenes con hipertensión o hipertensión paroxística, pacientes con hipertensión de difícil manejo (3 drogas o más), hipotensión ortostática, taquicardia, cefalea y/o presencia de sudoración o flush.

También debe investigarse la presencia de PPGL en caso de incidentaloma adrenal, antecedentes familiares de PPGL o historia previa de PPGL.

f-Tratamiento de enfermedad localizada

El tratamiento inicial de los PPGL es siempre quirúrgico. La adrenalectomía en caso de feocromocitomas y la exéresis de los paragangliomas es el tratamiento de elección (**Figura 1**).

Se recomienda que todos los pacientes con PPGL funcionantes reciban tratamiento perioperatorio con el fin de prevenir complicaciones cardiovasculares durante la cirugía. Este tratamiento debe realizarse por al menos 7-14 días previos a la intervención.

Se sugiere tratamiento con bloqueantes α adrenérgicos como primera elección (Doxasozina). También deben incluirse dieta rica en sodio e ingesta de fluidos para revertir la contracción volumétrica dada por las catecolaminas durante el perioperatorio y para prevenir la hipotensión luego de la adrenalectomía.

El tratamiento con bloqueantes β adrenérgicos, se indica con el fin de controlar la taquicardia, pero solo después de la administración de bloqueantes α , de modo de evitar una crisis hipertensiva. Se recomienda mantener la tensión arterial por debajo de 130/90 mmHg y frecuencia cardíaca entre 60 y 80 lpm.

En cuanto al procedimiento quirúrgico, no existe consenso sobre la mejor vía de abordaje para la adrenalectomía en feocromocitomas. Algunas guías recomiendan la adrenalectomía laparoscópica para los FC < 6 cm y la cirugía a cielo abierto para aquellos tumores > 6cm y en tumores invasivos, para asegurar la resección completa de la lesión, prevenir la ruptura tumoral y evitar la recurrencia local. En el caso de los paragangliomas, se sugiere realizar abordaje por vía convencional.

Se sugiere realizar adrenalectomía parcial en casos puntuales, como aquellos con feocromocitoma hereditarios, tumores pequeños, con adrenalectomía contralateral previa, con el fin de preservar la corteza adrenal remanente .

Luego de la cirugía, se recomienda la medición de metanefrinas entre 2-6 semanas luego de la intervención. De persistir elevadas, se sugiere realizar estudios por imágenes.

En casos de enfermedad no resecable, puede discutirse la cirugía de reducción del volumen tumoral en pacientes seleccionados, sobre todo en aquellos con enfermedad de progresión lenta, como opción paliativa, observándose beneficios sobre la supervivencia de estos pacientes.

Tratamiento de enfermedad avanzada

En caso de recurrencia locorregional, la cirugía de la lesión está indicada en caso de enfermedad resecable (**Figura 2**).

En caso de enfermedad metastásica, la conducta terapéutica debe determinarse en base a la progresión lenta o rápida de la enfermedad.

La resección del tumor primario podría mejorar la hipersecreción hormonal y los síntomas por efecto de masa. Sin embargo, su implementación debe discutirse caso por caso.

Algunas lesiones metastásicas pueden ser pasibles de tratamiento local, este puede realizarse en pacientes con metástasis óseas líticas múltiples y macroscópicas o en lesiones voluminosas hepáticas, con el fin de mejorar la sintomatología y evitar compresión medular derivada de las lesiones óseas. Pueden utilizarse la radiología intervencionista asociada a radioterapia externa y/o cirugía, o ablaciones por radiofrecuencia o cementoplastia. El tratamiento seleccionado dependerá de la decisión del equipo multidisciplinario, de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro de atención.

Tratamiento con radionucleídos

Puede indicarse en pacientes con enfermedad no resecable, con alta carga tumoral o progresión lenta a moderada. Alrededor del

50% de los pacientes son elegibles para radioterapia metabólica con MIBG (basado en el centellograma con MIBG al diagnóstico). Esta terapia tiene tasas de respuesta entre 25 y 48%.

También existe racional para tratamiento con otros radionucleidos como Lutecio 177 siempre y cuando en estudios funcional (⁶⁸ Ga-SSA PET/TC) se haya demostrado la expresión de receptores para somatostatina.

Quimioterapia y terapias dirigidas

Esta opción terapéutica se sugiere en pacientes con enfermedad no resecable, alta carga tumoral y/o rápida progresión. Algunas series evaluaron tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y decarbazina (CVD), alcanzando respuestas parciales o completas de hasta 50%. Una alternativa más es el empleo de temozolamida, obteniendo respuestas similares a CVD.

Seguimiento

Se recomienda el dosaje de metanefrinas urinarias anuales en todos los PPGL. En pacientes con tumores no funcionantes, se sugiere realizar RMN toraco-abdominal cada 1-2 años para diagnosticar probables recurrencias.

El seguimiento debe implementarse por al menos 10 años en todos los pacientes operados por un PPGL. Los casos de alto riesgo (pacientes con enfermedad genética, tumores voluminosos y/o paragangliomas), deben controlarse anualmente de por vida.

Pronostico y sobrevida

La sobrevida a 5 años de los PPGL malignos es del 40 a 77%. Las principales causas de muerte en estos pacientes son la progresión tumoral y las consecuencias de la secreción hormonal (HTA, constipación). La sobrevida libre de progresión sin tratamiento a un año de 46%.

Los objetivos del tratamiento son la mejoría en la calidad de vida (control de síntomas, riesgo local, comorbilidades) y la sobrevida.

Mensajes Clave:

Estudio inicial por tomografía computada (TC)

Determinación de hipersecreción de catecolaminas por dosaje de metanefrinas fraccionadas en orina de 24hs.

Tratamiento quirúrgico en toda enfermedad resecable.

Todos los pacientes con diagnóstico de PPGL deben tener un estudio genético.

Bibliografía recomendada

Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct;92(10):3822–8.

American Joint Committee of Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition.* Springer; 2017. 911–918 p.

Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 Nov;31(11):1476–90.

Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):2367–74.

Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2020–8.

Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915–42.

Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 May 9;346(19):1459–66.

Patel SR, Winchester DJ, Benjamin RS. A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. *Cancer*. 1995 Oct 15;76(8):1476–80.

Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, et al. Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *Ann Surg*. 2018 Jul;268(1):172–8.

Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):608.