

Revisión bibliográfica en el diagnóstico y el tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas malignos.

Literature review in the diagnosis and treatment of malignant pheochromocytomas and paragangliomas.

Militello Claudio F.* , Jorge Cesar R., Pisani, Juan J., Cenice Fernando F. E.

Servicio Cátedra de Urología, Hospital san Bernardo, Universidad de Ciencias de la Salud (UNSA), Salta, Argentina

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión en el diagnóstico y el tratamiento de los feocromocitomas y los paragangliomas malignos.

Material y método: Se realizó una búsqueda en PubMed y Google Académico de artículos o guías clínicas que se referían al diagnóstico y el tratamiento de estos tumores.

Resultados: Para el diagnóstico de malignidad se debe contar con una confirmación histológica de un feocromocitoma o paraganglioma más la presencia de metástasis confirmada por imágenes. Las metanefrinas se recomiendan sobre otras determinaciones bioquímicas. Para la estadificación se prefiere al PET-TC con 18F-FDG o 18F-DOPA por su mayor sensibilidad que las imágenes convencionales. La gammagrafía con 123I-MIBG se debería solicitar cuando se planea la radioterapia con 131I-MIBG.

Para el tratamiento se recomienda el control de los síntomas adrenérgicos mediante el uso de α -bloqueantes. La vigilancia activa fue una opción en pacientes seleccionados con tumores lentamente progresivos. El tratamiento quirúrgico mejoró la SG (148 meses vs 36 meses $p < 0,01$). La terapia con 131I-MIBG fue indicada en pacientes con gammagrafía positiva, informando una sobrevida global de 50% a 5 años con respuestas tumorales variables. La quimioterapia se propuso en enfermedad rápidamente progresiva, informando una mediana de sobrevida global de 6 años. Las terapias ablativas se deben considerar cuando hay un número limitado de lesiones, para lograr el control local del tumor y reducir los síntomas del exceso de catecolaminas. La radioterapia externa a dosis altas sería eficaz para pacientes con síntomas locales por su carga tumoral. Se necesitan ensayos clínicos multiinstitucionales prospectivos para determinar los verdaderos beneficios de las terapias moleculares en estos pacientes.

Conclusiones: Aconsejamos un enfoque multidisciplinario en centros de alta complejidad para poder ofrecer todo el arsenal diagnóstico - terapéutico disponible hasta el momento que mejoren la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras claves: Feocromocitomas metastásicos. Paragangliomas metastásicos. Diagnóstico. Tratamiento.

SUMMARY

Objective: Perform a review on the diagnosis and treatment of pheochromocytomas and malignant paragangliomas.

Material and method: A search was conducted in PubMed and Google Scholar of articles or clinical guides that referred to the diagnosis and treatment of these tumors.

Results: For the diagnosis of malignancy, a histological confirmation of a pheochromocytoma or paraganglioma should be provided, plus the presence of metastasis confirmed by images. Methanephrines are recommended over other biochemical determinations. For staging, PET-CT with 18F-FDG or 18F-DOPA is preferred because of its greater sensitivity than conventional images. The 123I-MIBG scan should be requested when radiotherapy with 131I-MIBG is planned.

For treatment, control of adrenergic symptoms through the use of α -blockers is recommended. Active surveillance was an option in selected patients with slowly progressive tumors. Surgical treatment improved OS (148 months vs 36 months $p = < 0.01$). Therapy with 131I-MIBG was indicated in patients with positive scintigraphy, reporting a global survival of 50% at 5 years with variable tumor responses. Chemotherapy was proposed in rapidly progressive disease, reporting a median overall survival of 6 years. Ablative therapies should be considered when there is a limited number of lesions, to achieve local tumor control and reduce the symptoms of excess catecholamines. External radiation therapy at high doses would be effective for patients with local symptoms due to their tumor burden. Prospective multi-institutional clinical trials are needed to determine the true benefits of molecular therapies in these patients.

Conclusions: We recommend a multidisciplinary approach in centers of high complexity to be able to offer the entire diagnostic - therapeutic arsenal available so far that they improve the survival and quality of life of these patients.

Keywords: Metastatic pheochromocytomas. Metastatic paragangliomas. Diagnosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas (FEOC) y los paragangliomas (PGG) son tumores neuroendocrinos raros que surgen de las células derivadas de la cresta neural de los sistemas nerviosos simpáticos y parasimpáticos. Los que surgen de la cadena simpática debajo del diafragma pueden sintetizar y secretar aminas bioactivas (adrenalina y noradrenalina) que conducen a distintos síndromes clínicos. También se encuentran los FEOC y PGG no secretores que se diagnostican incidentalmente. Hasta el momento ninguna característica clínica, bioquímica o histológica puede distinguir los feocromocitomas o paragangliomas metastásicos de los benignos [1].

El seguimiento a largo plazo ha demostrado que los FEOC / PGG exhiben una tasa de malignidad de hasta el 20%. En general, los feocromocitomas o paragangliomas metastásicos o malignos (FECOM/PGGM) son raros, con una incidencia < 1/1 000 000, siendo las PGGM simpáticos más comunes que los FECOM (60% frente a 25%, respectivamente). La presencia de metástasis sincrónicas es rara en el diagnóstico inicial (aproximadamente 10% para los FEOC y 34% para los PGG). Las metástasis pueden ocurrir incluso 20 años después del diagnóstico, siendo los sitios metastásicos más comunes los ganglios linfáticos locales, los huesos y el pulmón [2].

Se sabe que el pronóstico en los FECOM/PGGM es malo y el tratamiento sigue siendo básicamente paliativo. La supervivencia general a 5 años en estos pacientes es generalmente < 50% [3].

El objetivo de este artículo es la de realizar una revisión bibliográfica en el diagnóstico y el tratamiento de los feocromocitomas y los paragangliomas malignos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos de PubMed y Google Académico para encontrar artículos y guías clínicas, en cualquier idioma, publicadas desde Enero de 2010 a Junio de 2019, que se referían al diagnóstico y tratamiento de los FECOM Y PGGM.

Se incluyó a los estudios que definían a los FECOM y PGGM como aquellos en los que existía la presencia de metástasis de tejido cromafín en tejidos no neuroendocrinos distantes al tumor primario. Se excluyó a las publicaciones que se referían a casos clínicos, series de casos o artículos referidos solo a las formas benignas de la enfermedad.

Para ampliar la búsqueda, las referencias de los artículos recuperados también se consideraron para incluir estudios adicionales que cumplieran con los criterios de inclusión.

Un revisor realizó una selección de los títulos y los resúmenes, basados en los objetivos de esta revisión. El mismo investigador revisó de forma independiente la versión de texto completo de los artículos para confirmar su elegibilidad para la inclusión. Se utilizó las planillas de la guía C.A.S.P.E (Critical Appraisal Skills Programme Español) [4] para evaluar la calidad de las publicaciones seleccionadas.

RESULTADOS

Un total de 20 publicaciones se incluyeron según los criterios de inclusión. Las características de los estudios de esta revisión se presentan en la Tabla I.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de malignidad. En un artículo de revisión y una guía de práctica clínica se recomendó definir malignidad como la presencia de metástasis de tejido cromafín en sitios no cromafines distantes a los del tumor primario [5]-[1]. El grado de recomendación en la guía de práctica clínica fue descripta como recomendación fuerte [1].

Diagnóstico bioquímico. En dos artículos de revisión [5]-[2] y en una guía de práctica clínica [6], en esta última con un grado de recomendación fuerte y con una calidad de evidencia alta, se recomendó a las metanefrinas libres en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina como pruebas bioquímicas iniciales por presentar una mayor sensibilidad que las catecolaminas.

Tabla I : Características de los estudios de las revisiones.

Autores	Año	Diseño del Estudio	Objetivos
Gimm et al.	2012	Artículo de revisión	Revisión en el diagnóstico y el tratamiento de los FECOM y PGGM.
Ayala-Ramirez, M. et al.	2012	Retrospectivo	Evaluar la supervivencia libre de progresión con Sunitinib.
Ayala-Ramirez, M. et al.	2012	Retrospectivo	Evaluar los beneficios clínicos de la quimioterapia sistémica mediante la evaluación de las reducciones en el tamaño del tumor, la presión arterial y la mejoras en la SG.
Hescoot, S. et al.	2013	Retrospectivo	Definir la supervivencia libre de progresión a 1 año en pacientes con FECOM Y PGGM sin tratamiento previo.
Van Hulsteijn, L.T. et al.	2014	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión sistemática y un metanálisis de los efectos de la terapia con ¹³¹ I-MIBG sobre el volumen tumoral en PGGM / FECOM.
Niemeijer, N.D. et al.	2014	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar el efecto de la quimioterapia con CVP sobre el volumen tumoral en pacientes con FECOM y PGGM.
Jacques, W. et al.	2014	Guía de práctica clínica	Formular una guía de práctica clínica para los feocromocitomas y los paragangliomas (benignos y malignos).
Baudin, E. et al.	2014	Artículo de revisión	Realizar una revisión en el tratamiento de pacientes adultos con FECOM y PGGM.
Angelousi, A. et al.	2015	Artículo de revisión	Realizar una revisión centrada en las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, histopatológicas, moleculares y terapéuticas en FECOM Y PGGM.
Brito, JP. et al.	2015	Revisión sistemática	Describir el beneficio adicional de los estudios de IF para pacientes con feocromocitomas y paragangliomas (primarios y metastásicos) que se había sometido a una evaluación conRNM o TC.
Plouin, PF. et al.	2016	Guía de práctica clínica	Proponer una guía clínica para el seguimiento a largo plazo de pacientes operados por un feocromocitoma o paraganglioma benigno o maligno.
Jimenez, P. et al.	2017	Artículo de revisión	Revisar el progreso en el campo de la terapéutica para los FECOM y PGGM en los últimos 5 años.
Kong, G. et al.	2017	Retrospectivo	Revisar las respuestas clínicas y bioquímicas en pacientes con sobreexpresión de receptores de somatostatina tratados con ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE.
Breen, W. et al.	2018	Retrospectivo	Evaluar el papel de la radioterapia par el tratamiento del FECOM Y PGGM.
Jimenez, C. et al.	2018	Artículo de revisión	Discutir el desarrollo de enfoques terapéuticos sistémicos para pacientes con FECOM Y PGGM utilizando las características del cáncer.
Savoie, P. et al.	2018	Guía de práctica clínica	Actualizar las pautas francesas de oncología sobre el cáncer suprarrenal.
Gonzalez, A.R et al.	2018	Retrospectivo	Determinar si la resección del tumor primario se asoció con una mejor SG en pacientes con FECOM y PGGM.
Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	2018	Ensayo multicéntrico abierto de fase 2	Reporte de la droga AZEDRA (131 I-IOBENGUANO) aprobada por la FDA para los FECOM YPGGM
Kohlenberg, J. et al.	2019	Revisión sistemática y metaanálisis	Investigar la eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia (RFA), la crioblación (CRYO) y la inyección percutánea de etanol (PEI) en el tratamiento de pacientes con PPGL metastásico.
Pryma, D. et al.	2019	Ensayo multicéntrico abierto de fase 2	Evaluar la eficacia y seguridad de 131 I-MIBG de alta actividad específica en pacientes con FECOM YPGGM o irsecable.

FECOM: Feocromocitoma maligno; PGGM: Paraganglioma maligno; SG: Sobrevida global; CVD: Ciclofosfamida-Vincristina-Dacarbacina; MIBG: metaiodobencilguanidina; PET: tomografía por emisión de positrones; IF: imágenes funcionales; TC: tomografía computada; RNM: resonancia nuclear magnética; RFA: radiofrecuencia; CRYO: crioblación; PEI: inyección percutánea de etanol.

En la misma guía de práctica clínica, se informó que los FECOM/PGGM pueden ser bioquímicamente inactivos en pacientes con mutaciones de la Succinato Deshidrogenasa (SDH) y en los metastásicos [6]. En una revisión, se comunicó que la cromogranina A (CGA) puede encontrarse elevada en el 76,9% de los pacientes que albergan mutaciones de la Succinato Deshidrogenasa B (SDHB) y en el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica con niveles normales de metanefrinas [2]. En este escenario la Sociedad Europea de Endocrinología en sus guías de práctica clínica sugirió (recomendación débil) analizar la cromogranina A preoperatoriamente en pacientes con niveles urinarios o en plasma de metanefrinas normales [1].

Diagnóstico por imágenes. En una revision se informó que las modalidades de imágenes anatómicas utilizadas deberían incluir a la tomografía computarizada (TC) y las imágenes de resonancia magnética (RM) [2] ya que reportaron una sensibilidad del 85-100% en la localización del tumor primario. En contraste en una guía clínica se comunicó que la sensibilidad de la TC para la detección de tumores extraadrenales, residuales, recurrentes o metastásicos podría ser menor (57%) y recomendó (recomendación fuerte/calidad de evidencia moderada) a la RN para estos pacientes [6].

Para la gammagrafia con ¹²³I-Metaiodobencilguanidina (¹²³I-MIBG), una revisión informó una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del tumor primario del 73% y 94% respectivamente, y explico que dado que no hay una absorción fisiológica de MIBG por el hueso y la médula ósea, la sensibilidad y especificidad de esta prueba para detectar metástasis osteomedulares son aún mayores (90% y 100%, respectivamente) [5].

Otros autores informaron una sensibilidad mas variable para ¹²³I-MIBG, entre el 56 al 83%, para los FECOM y PGGM [6]-[2]. En este escenario, una guía clínica comunicó que la sensibilidad puede ser menor al 50% en pacientes con mutaciones de la SDHB [6].

En dos guías de practica clínica y en una revisión se sugirió el uso de la gammagrafia con ¹²³I-MIBG como modalidad de imagen funcional en pacientes con tumores metastásicos detectados por otras mo-

dalidades de imagen, cuando se planifica como tratamiento a la radioterapia con ^{131}I -MIBG [2]-[7]-[6].

La recomendación del uso de ^{123}I -MIBG en una guía clínica fue débil y con una calidad de evidencia muy baja según la escala GRADE como imagen diagnóstica [6].

Sobre el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET/TC), se sugirió en una guía clínica (recomendación débil/calidad de evidencia moderada) el uso de ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F FDG PET / TC) en pacientes con enfermedad metastásica, y concluyeron que la PET / TC con ^{18}F FDG es la modalidad de imagen preferida sobre la gammagrafía ^{123}I -MIBG [6]. En otra guía clínica también se sugirió (recomendación débil) el uso de ^{18}F -FDG PET / TC en FECOM Y PGGM y en aquellos con mutaciones de la SDHB [1]. En las guías francesas de actualización en tumores suprarrenales informaron que la PET / TC con ^{18}F -FDG actualmente se recomienda en la evaluación preoperatoria en los FECOM, pero refirieron que la imagen de elección para los FECOM sería la PET/TC con ^{18}F -DOPA (Fluoro-18-L-dihidroxifenilalanina) ya que informaron una sensibilidad cercana al 100% con este método, y refirieron que ambos métodos se podrían acoplar para el diagnóstico (bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado C) [7].

Una revisión sistemática se realizó con el objetivo de describir el beneficio diagnóstico adicional atribuible a las imágenes funcionales (IF) en la localización del tumor primario o las metástasis en pacientes que se habían sometido previamente a una TC O RM. Se incluyeron 32 estudios publicados entre 1983 y 2012 (1264 pacientes). Evaluaron seis modalidades diferentes de IF: ^{123}I -MIBG, ^{131}I -MIBG, PET- ^{18}F fluorodopamina (PET- ^{18}F FDA), ^{18}F -FDG PET / TC, gammagrafía de octreotide y PET- ^{18}F fluorodopa (PET- ^{18}F DOPA). Los autores informaron que las pruebas de IF proporcionaron un pequeño valor aditivo a la TC / RM, ayudando a la localización de solo 28/805 casos metastásicos (3,5%). De estas, PET- ^{18}F DOPA y PET- ^{18}F FDA fueron las pruebas de IF más exitosas para identificar enfermedad omitida por CT / MRI, proporcionando un beneficio adicional en 6/60 (10%) y 5/78 (6,4%) casos, respectivamente [8].

Diagnóstico histológico. Solo una guía clínica explicó que no existe un criterio patológico en sí mismo, capaz de afirmar la malignidad en los FECOM Y PGGM (Alto nivel de evidencia, recomendación esencial, grado A) [7].

TRATAMIENTO

Control hormonal. Dos guías clínica y una revisión recomendaron que a todos los pacientes con tumores hormonalmente funcionantes se sometieran a un bloqueo hormonal adrenérgico alfa y beta para prevenir complicaciones cardiovasculares [6]- [7]- [9]. En una de las guías clínicas la recomendación fue fuerte con una calidad de evidencia baja según el sistema GRADE [6], y en otra, se recomendó el tratamiento médico con bloqueadores alfa como primera opción 7 a 14 días antes de iniciar cualquier tratamiento terapéutico (Alto nivel de evidencia, recomendación esencial, grado A) [7].

Vigilancia activa. Dos revisiones [2]-[10] y una guía clínica [7] se refirieron a esta posibilidad terapéutica basados en un estudio retrospectivo que informó una supervivencia libre de progresión del 46% al año, en 27 de 57 pacientes con FECOM Y PGGM que no recibieron tratamiento en ese período [11]. Estos autores coincidieron en que esta estrategia debería discutirse en pacientes seleccionados con tumores de lenta progresión y en las formas incurables (irresectables o inoperables) y sugirieron que la intervención terapéutica activa debería indicarse en presencia de síntomas no controlados relacionados con las hormonas o el tumor, una alta carga tumoral (definida por siete o más metástasis óseas, reemplazo mayor al 50% del parénquima hepático o nódulos pulmonares múltiples > 2 cm) o por laprogresión radiológica según lo definido por los criterios RECIST 1.1.

Tratamiento quirúrgico. En una revisión [9] se informó que la resección del tumor primario en los FECOM y los PGGM se asocia con mejoras en la sobrevida global (SG) basándose en un artículo publicado en 2018 [12]. En este estudio el objetivo fue determinar si la resección del tumor primario en los FECOM y PGGM se asociaba con una mejor SG. Las características demográficas y tumorales de estos pacientes se presentan en la tabla II.

Tabla II : Características demográficas y tumorales (n113)

Variable	Valor
Edad al diagnóstico, media (rango), años	45.5 (6-78)
Raza/Etnia, n (%)	
Blanco	82 (72.6)
Afroamericano	15 (13.3)
Hispano	12 (10.6)
Asiático	3 (2.7)
Otros	1 (0.9)
Femenino	51 (45.1)
Tipo de tumor, n (%)	
Feocromocitomas metastasicos	60 (53.1)
Paragangliomas metastasicos	53 (46.9)
Localización de las metástasis, n (%)	
Hueso	76 (67.3)
Linfa	74 (65.5)
Hígado	48 (42.5)
Pulmón	37 (32.7)
Otros*	27 (23.9)
Momento de la enfermedad metastásica, n (%)	
Sincrónicas	53 (46.9)
Metacrónicas	60 (53.1)

* Otros: bronquios, colon, páncreas, mesenterio, musculo, pleura, ovario, peritoneo, vesículas seminales, tiroides. Tomado de Gonzalez, A. R. (2018). Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *Ann Surg*(268), 172–178.

Un total de 89 pacientes (78.8%) fueron sometidos a cirugía para reseccionar el tumor primario, y 24 (21.2%) pacientes no. Se logró una resección completa (R0) en 46.1% (n = 41) de los casos, una resección R1 en 25.8% (n = 23), una resección R2 en 13.5% (n = 12) y una RX en 14.6% (n = 13). La mediana en los tiempos de SG no difirió significativamente entre los grupos de resección R0, R1 y R2 (R0: 143 meses versus R1: 140 meses versus R2: 90 meses; p = 0.713). Los pacientes que se sometieron a cirugía exhibieron una mediana de SG más larga (148 meses, IC 95%) que los pacientes que no lo hicieron (36 meses, IC 95%); (p = < 0.001). De 80 pacientes con tumores funcionantes, 13 no se sometieron a cirugía y tuvieron una mediana de SG de 63 meses (IC del 95%: 29.0 - 96.9 meses), y los 67 pacientes que se sometieron a cirugía tuvieron una mediana de SG de 140 meses (95% IC 98.5 -181.5 meses; p = < 0.001). También la mediana de SG fue más larga en pacientes con metástasis sincrónicas que se sometieron a cirugía (85 meses, IC 95% 64.5 - 105.4 meses) que en aquellos que no lo hicieron (36 meses, IC 95% 29.7 - 42.3 meses; p = < 0.001) y se evidenció que el riesgo de muerte para los pacientes con metástasis sincrónicas que no se sometieron a la cirugía fue 3,5 veces mayor que los pa-

cientes que se operaron. El beneficio en la SG también se obtuvo en los pacientes con enfermedad de alta carga (siete o más metástasis óseas, reemplazo de > 50% del hígado y / o más de 3 nódulos pulmonares mayores de 2 cm) que se sometieron a cirugía (n = 16; 47 meses) que en pacientes que no se sometieron a cirugía (n = 11; 28 meses); (p = 0.005). Los autores concluyeron que se debe sugerir la resección quirúrgica del tumor primario ya que puede mejorar la SG.

Savoie et al. (2018) [7], se refirieron a la conducta a seguir en caso de resección R2, refiriendo que se debe considerar a la radioterapia con o sin quimioterapia complementaria. También se refirieron a la linfadenectomía, recomendando no realizarla en la práctica habitual.

Sobre el tipo de abordaje quirúrgico que se debe utilizar en los FECOM y en los PGGM, Jacques et al. (2014) [6] recomendaron la resección abierta para garantizar la resección completa del tumor, prevenir su ruptura y para evitar la recurrencia local (recomendación fuerte/calidad de evidencia muy baja). Savoie et al. (2018) [7], informaron que para los FECOM removibles quirúrgicamente, se recomienda la cirugía abierta, incluso si rara vez es curativa por sí sola (bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado

C) y que en los casos oligo-metastásicos, la cirugía local puede estar asociada con la exéresis de todas las ubicaciones secundarias (bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado C). Coincidiendo con estos autores, Jimenez P. et al. (2017) [9], se refirieron al abordaje quirúrgico abierto como preferible para los pacientes con enfermedad metastásica.

Tratamientos radiofarmacéuticos. Savoie et al. (2018) [7], se refirieron al tratamiento con ¹³¹I-MIBG como el estándar en pacientes metastásicos y no extraíbles con gammagrafía previa positiva. Describieron

respuestas tumorales variables de 24 a 45% (Bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado C).

Baudin et al. (2014) [10], publicaron los resultados de estudios que incluían al menos 15 pacientes y que se referían a la terapia con ¹³¹I-MIBG. Los resultados de estos trabajos se resumen en la tabla 3.

También se informó que los pacientes que se reportaron como respondedores a la terapia con ¹³¹I-MIBG, mostraron una respuesta bioquímica del 35 al 67%. Estos autores propusieron al ¹³¹I-MIBG

Tabla III : Resumen de series de terapia con metalodobencilguanidina(¹³¹I-MIBG)

Referencia	No. de pacientes evaluados	Metodología	Tasa de respuesta tumoral (%)	SLP/SLE	SG
Krempf et al.	15	Prospectivo	33	Mediana de SLP 36 m	Desconocido
Safford et al.	22	Retrospectivo	38	Desconocido	Mediana de duración de la SG de 4,7 años
Gedik et al.	17	Retrospectivo	47	Mediana de SLP 24 m	Mediana de duración de la SG, 42 m
Gonias et al.	49	Fase II	27	Tasa de SLE a 5 años 47%	Tasa de SG a 5 años, 64%
Wakabayashi et al.	20	Retrospectivo	Desconocido	Desconocido	Mediana de duración de la SG, 56 m

SLP: sobrevida libre de progresión; SLE: sobrevida libre de eventos; SG: sobrevida global.
 Adaptado de Baudin E. et al. (2014). Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology* (171), R111–R122.

como terapia de primera línea en pacientes con una carga tumoral significativa, enfermedad lentamente progresiva, absorción adecuada de MIBG en las imágenes de diagnóstico, análisis de sangre aceptables (recuento absoluto de neutrófilos > 1500 / mm³, recuento de plaquetas > 100 000 / mm³, niveles de hemoglobina > 9 g / dl, niveles de bilirrubina < 1.5, niveles de albúmina sérica > 2.8 g / dl, niveles de creatinina sérica < 1.5, ASAT y ALAT < 3.0) y con buen performance estatus.

Jimenez P. et al. (2017) [9], comunicaron un metaanálisis publicado por Van Hulsteijn et al. (2014) [13], de 17 estudios que incluyó a 243 pacientes con FECOM/PGGM tratados con ¹³¹I-MIBG con un

seguimiento que varió de 24 a 62 meses. Todos los pacientes habían recibido algún tratamiento previo (cirugía, radioterapia, etc.). El objetivo primario fue evaluar la repuesta al tratamiento en el volumen tumoral y los secundarios evaluar la respuesta bioquímica, la SG y la sobrevida libre de progresión (SLP). Se observó una respuesta en el volumen tumoral completa en el 3% de los pacientes (IC 95%: 0.06 - 0.15), una respuesta parcial en el 27% de los pacientes (IC 95%: 0.19 - 0.37) y una enfermedad estable en el 52% de los pacientes (IC 95%: 0.41 - 0.62). Se obtuvo una respuesta bioquímica completa del 11% (IC 95%: 0.05 - 0.22), 40% de respuesta parcial (IC 95%: 0.28 - 0.53) y una enfermedad estable del 21%

(IC 95%: 0.10 - 0.40). En este metanálisis, dos estudios informaron una tasa de SG a 5 años de 45% y 64% y dos estudios un tiempo medio de SLP de 23,1 y 28,5 meses, respectivamente.

En el trabajo publicado por Jimenez C et al., 2018 [14] y en *The Journal of Nuclear Medicine* (2018) [15], se informó el uso de ^{131}I -MIBG de alta actividad específica (AZEDRA= ^{131}I -iobenguane) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (> a 12 años) con exploración positiva para iobenguane, en feocromocitomas o paragangliomas no extirpables, localmente avanzados o metastásicos. Se informó que este fármaco fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en julio de 2018 basados en un ensayo multicéntrico abierto de fase 2. El estudio original incluyó a 68 pacientes con FEOCM y PGGM, y evaluó el número de pacientes que experimentaron una reducción mayor o igual a 50%, en 6 meses, de todos los medicamentos antihipertensivos. Un criterio de valoración secundario fue la respuesta tumoral global, medidos por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos. El estudio alcanzó el objetivo primario, en 17 (25%) de los pacientes y la respuesta tumoral global se logró en 15 (22%). De estos 15 pacientes, el 53% experimentó respuestas tumorales duraderas que duraron 6 meses o más. 92% de los pacientes tratados con al menos 1 dosis terapéutica de AZEDRA lograron una respuesta parcial confirmada o enfermedad estable a los 12 meses. La mediana de SG fue de 36,7 meses (intervalo de confianza del 95%, 29,9 - 49,1 meses). Ningún paciente tuvo eventos hipertensivos agudos relacionados con el medicamento durante o después de la administración de ^{131}I -MIBG de alta actividad específica (Pryma et al. (2019) [16]).

Jimenez C et al., 2018 [14] y Baudin et al. (2014) [10], publicaron sobre la terapia con ^{177}Lu -DOTATATE y ^{90}Y -DOTATE (dos agentes radiomarcados que se dirigen a los receptores de somatostatina). Ambos autores se refirieron a dos estudios (de más de 10 años de publicación) que incluyeron a pacientes con FECOM y PGGM tratados con estos agentes demostrando tasas de respuesta decepcionantes < 10%. Sin embargo, Kong et al. (2017) [17] publicaron un estudio de 20 pacientes con FECOM y PGGM

tratados con ^{177}Lu -DOTATATE, obteniendo tasas de respuestas parciales de 29% informando que el 62% tenía enfermedad estable 3 meses después del tratamiento. También se observó cierta reducción en la dosis de los medicamentos antihipertensivos en el 62% de los pacientes con hipertensión.

Quimioterapia. Las guías clínicas francesas recomendaron que en los FECOM y los PGGM desde el principio inoperables o en caso de fallo o contraindicación a la radioterapia metabólica, la quimioterapia con Ciclofosfamida + Vincristina + Dacarbacina (CVD) está indicada, y que los candidatos ideales para el uso de la quimioterapia son aquellos en buen estado general con enfermedad rápidamente progresiva y / o sintomática (Bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado C) [7].

Un estudio retrospectivo y un metaanálisis informaron los resultados de la quimioterapia en pacientes con FECOM Y PGGM. En el estudio retrospectivo 52 pacientes fueron evaluados. 17 pacientes (33%) experimentaron una respuesta clínica, que se definió como la disminución o normalización de la presión arterial/disminución del número y la dosis de medicamentos antihipertensivos y/o reducción del tamaño del tumor después del primer régimen de quimioterapia (evaluado por TAC o RNM). La mediana de SG fue de 6,4 años (IC del 95%, 5,2 - 16,4 años) para los respondedores y 3,7 años (IC del 95%, 3,0 - 7,5 años) para los no respondedores. Todos los respondedores habían recibido dacarbazina y ciclofosfamida [18]. En el metaanálisis el objetivo fue evaluar el porcentaje de pacientes con respuesta tumoral después de la quimioterapia. La respuesta bioquímica se evaluó como un objetivo secundario. Todos los pacientes incluidos habían realizado algún tratamiento previo (cirugía, radioterapia, etc.). Los pacientes con FECOM/PGGM (50 pacientes) recibieron una combinación de quimioterapia con CVD. El efecto de la quimioterapia sobre el volumen tumoral mostró porcentajes combinados de respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable de 4% (IC 95%: 1 - 15%), 37% (IC 95%: 25% - 51%) y 14% (IC 95%: 7 - 27%), respectivamente. Sólo dos estudios con un total de 35 pacientes evaluaron la respuesta sobre el exceso de catecolaminas;

los porcentajes agrupados para la respuesta hormonal completa, parcial y estable fueron del 14% (IC del 95%: 6% – 30%), 40% (IC del 95%: 25% – 57%) y 20% (IC 95%: 10% – 36%), respectivamente. Los autores concluyeron que se necesitan más estudios para determinar el efecto preciso de la quimioterapia CVD en estos pacientes [3].

Terapias ablativas. Un artículo se refirió al uso de las terapias ablativas para el tratamiento de los FE-COM Y PGGM. Los objetivos fueron investigar la eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia (RFA), la crioblación (CRYO) y la inyección percutánea de etanol (PEI) en el tratamiento de pacientes metastásicos. Se evaluó la mejoría posterior a la ablación en las manifestaciones de exceso de catecolaminas, del dolor relacionado con las metástasis y la eficacia en el control local (CL) de las metástasis.

El CL radiográfico (ausencia de evidencia de enfermedad en el área de ablación o disminución de la carga tumoral en comparación con la imagen previa a la ablación) se logró en 69/80 lesiones (86%). La mejoría en el dolor relacionado con las metástasis o los síntomas del exceso de catecolaminas se logró en 12/13 procedimientos (92%).

Por estos resultados los autores concluyeron que se debe considerar a la terapia de ablación, para paliar metástasis dolorosas (abdominales / pélvicas u óseas) cuando hay un número limitado de lesiones, para reducir los síntomas del exceso de catecolaminas secundario al funcionamiento de las metástasis y para lograr el control local radiográfico y detener la progresión de las metástasis que probablemente causen morbilidad por un crecimiento continuo [19].

Radioterapia externa. Se encontró un artículo en donde los autores revisaron los resultados de un grupo de pacientes con FECOM/PGGM con síntomas de carga tumoral local tratados con radioterapia externa (RDTE). La SG y el CL de la enfermedad (falta de progresión anatómica radiográfica de la lesión tratada) se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier. 41 pacientes tratados en 107 lesiones fueron incluidos en esta serie. La SG a los 5 años fue del 65% para todos los pacientes. La SG no fue significativamente diferente para los pacientes con feocromocitomas versus los paragangliomas ($p = 0.11$,

SG a 5 años 89% vs 57%). El CL a los 5 años fue del 81% para todas las lesiones. Una dosis más alta de RDTE usando DBE 10 o DBE 3 (DBE= dosis biológica efectiva) se asoció con un menor riesgo de recurrencia tumoral (DBE 10: razón de riesgo = 0.94; intervalo de confianza del 95%, 0.89 - 0.98; $p = 0.004$; DBE 3: razón de riesgo = 0.96, intervalo de confianza del 95%, 0.92 - 0.99, $p = 0,015$). El control local a los 5 años fue del 91% para las lesiones que recibieron DBE 10 > 53 y del 62% para las lesiones que recibieron DBE 10 < 53 ($p = 0,001$). Para las lesiones sintomáticas, los síntomas mejoraron en 94%. Los autores concluyeron que la RDTE debe considerarse para pacientes con enfermedad generalizada con síntomas locales de carga tumoral [20].

Terapias moleculares dirigidas. Una guía clínica [7] y tres artículos de revisión [9]- [10]- [14] informaron que la información publicada más convincente hasta la fecha sobre los inhibidores de la tirosina quinasa se relaciona con un estudio retrospectivo por intención de tratar a pacientes con FECOM y PGGM, que no respondieron a la quimioterapia o tuvieron contraindicaciones para realizarla, progresados, tratados con sunitinib. Este estudio incluyó a 17 pacientes. Catorce pacientes tenían hipertensión secundaria a la secreción excesiva de catecolaminas, de los cuales 6 (43%) mostraron una mejoría en la presión arterial que se correlacionó con una reducción en la dosis y / o el número de medicamentos antihipertensivos. También en 14 pacientes se evaluó la respuesta tumoral al sunitinib (por criterios RECIST 1.1 y por [18F] FDG-PET/CT en pacientes con enfermedad ósea). De los 14 pacientes, tres (21.4%) tuvieron respuesta parcial (hubo al menos un 30% de disminución en el tamaño total de las lesiones tumorales), cinco (35.7%) tenían enfermedad estable (cuando no hubo cambios) y seis (43%) tenían una enfermedad progresiva (cuando había al menos un aumento del 20% en la suma del tamaño total de las lesiones tumorales o la presencia de una nueva lesión metastásica inequívoca). Cuatro pacientes con metástasis óseas predominantes mostraron una reducción del 30% o más en la captación del [18F] FDG-PET/CT. La mediana de SG desde el momento en que se inició sunitinib fue de 26,7 meses con una SLP de 4,1

meses (intervalo de confianza del 95% = 1,4 - 11,0). No hubo respuestas completas en ningún paciente y el 23,5% interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos. El estudio concluyó que el sunitinib podría ser un tratamiento efectivo para los FECOM y los PGGM [21].

En contraposición, las guías clínicas francesas informaron que las terapias dirigidas no pueden ser recomendadas por el momento (Bajo nivel de evidencia, opinión experta, grado C) [7].

En una revisión se describió otras terapias dirigidas moleculares con inhibidores de la angiogenesis y de la señalización proliferativa. Los resultados de estas terapias se reumen en la tabla 4 [14].

DISCUSIÓN

Los FECOM/PGGM son tumores poco frecuentes, por lo tanto, los estudios retrospectivos, las guías clínicas y las revisiones no sistemáticas o sistemáticas de estudios retrospectivos pueden ser la única forma factible de informar las estrategias actuales para el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores.

Actualmente no se dispone de ningún método confiable (histología o marcadores genéticos, moleculares, inmunohistoquímicos y de imagen) para distinguir las lesiones benignas de las malignas, y la malignidad solo se establece sin lugar a dudas por la presencia de metástasis a distancia [1]-[5]. Cabe destacar que ninguno de los síntomas clínicos producidos por un FECOM/PGGM sugiere malignidad, por lo que la presentación clínica es idéntica a la de la forma benigna, aunque estos pacientes pueden presentar síntomas relacionados a la invasión local.

El diagnóstico bioquímico sigue el mismo algoritmo que las formas benignas por lo que se debería solicitar como primera valoración bioquímica a las metanefrinas en plasma y/o a las metanefrinas fraccionadas en sangre y orina [2]-[5]-[6]. En caso de tumores inactivos es controversial el uso de otras determinaciones bioquímicas, aunque podría ser una indicación la determinación de cromogranina A con baja calidad científica para recomendarla (Angelousi et al. (2015); Plouin et al. (2016)), ya que los niveles

en plasma pueden estar elevados tanto en los casos benignos como en los malignos [1]-[2].

En cuanto a las imágenes, a menudo se requiere una combinación de dos o más técnicas para el diagnóstico y la estadificación. Por lo general, las técnicas radiológicas (como la TC o la RNM) son útiles en la localización del tumor primario [2], particularmente en los no funcionantes, mientras que la centellografía con ¹²³I-MIBG ayuda a evaluar la extensión de la enfermedad, la estadificación y la toma de decisiones terapéuticas ante un estudio positivo para metástasis [5].

Para la localización de tumores metastásicos, la ¹⁸F-FDG PET y la ¹⁸F-DOPA aparentemente son los métodos de imagen más útiles en este escenario siempre y cuando se pueda contar con esta tecnología [1]-[2]-[6]-[7]. Aunque los resultados publicados por Brito et al. (2015) [8] niegan un beneficio adicional de estas imágenes funcionales para el diagnóstico, se debe aclarar que los estudios que se incluyeron en esta revisión tenían un alto riesgo de sesgos de selección.

Con estos métodos diagnósticos con el que hoy contamos se puede realizar una correcta estadificación que permita optar por un tratamiento individualizado para estos pacientes. El TNM para estos tumores se publicó en 2017 por el Dr. Camilo Jimenez y sugerimos consultarlo en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/148>.

Hasta la fecha, no existen en Argentina guías clínicas o algoritmos terapéuticos para los FECOM/PGGM y a nivel mundial los trabajos encontrados para la revisión que se referían al tratamiento de estos tumores fueron de baja calidad científica (trabajos retrospectivos y revisiones narrativas o sistemáticas de estudios no aleatorizados retrospectivos) y guías clínicas donde la calidad de evidencia en sus recomendaciones no fueron claras. Hasta el momento creemos, por los resultados obtenidos en esta revisión, que los objetivos de las intervenciones de tratamiento son la de intentar una curación definitiva de la enfermedad limitada y la paliación de síntomas y/o el aumento en la supervivencia para la enfermedad avanzada.

En cuanto al tratamiento, se podría optar por una estrategia de espera y observar en pacientes con una

Tabla IV: Terapias dirigidas moleculares con inhibidores de la angiogenesis y de señalización proliferativa todos con FECOM/PGGM

Droga	Autor/Publicacion	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Características de los pacientes	Resultados	Estado actual del estudio
Pazopanib	Jasim S, et al. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma. <i>Endocrine</i> (2017) 57:220–5.	Ensayo clínico de fase 2	7	Pacientes con enfermedad medible.	Un paciente con una respuesta parcial del 57%. Cuatro pacientes progresaron Se observó hipertensión severa en el 50% de los pacientes.	El trial se dio por terminado debido a una acumulación deficiente.
Axitinib	Emmanuel M, et al. Phase II clinical trial of axitinib in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas (P/PG): preliminary results. Presented at ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA (2015).	Ensayo clínico de fase 2	11	Pacientes histológicamente confirmados con o sin tratamiento previo	36% lograron una respuesta parcial. 54% con enfermedad estable. 82% presentaron hipertensión de grado 3–4 y requirieron reducción de la dosis o interrupción de la terapia.	El Trial está actualmente cerrado para reclutamiento.
Cabozantinib	Jiménez C, et al. Simposio internacional sobre feocromocitoma y paraganglioma. Sydney, Australia (2017).	Ensayo clínico de fase 2	10 pacientes con FECOM Y PGGM	Pacientes con evidencia objetiva de progresión de la enfermedad.	Tasa de respuesta objetiva del 40% (con regresión tumoral todos). Tasa de beneficio clínico fue del 90%.	En marcha

Jimenez C. et. al. Treatment for Patients with Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective From the Hallmarks of Cancer. *Frontiers in Endocrinology* (2018). 9:277.

enfermedad de progresión lenta, de bajo volumen y se necesitaría una intervención terapéutica activa en presencia de síntomas no controlados relacionados con las hormonas o en pacientes con una carga tumoral elevada según lo definido por los criterios RECIST (siete o más metástasis óseas; reemplazo de > 50% del parénquima hepático; nódulos pulmonares múltiples > 2 cm o progresión radiológica significativa).

En los pacientes en los que se toma una conducta activa de tratamiento, es claro que la farmacoterapia para el control hormonal y la cirugía del tumor pri-

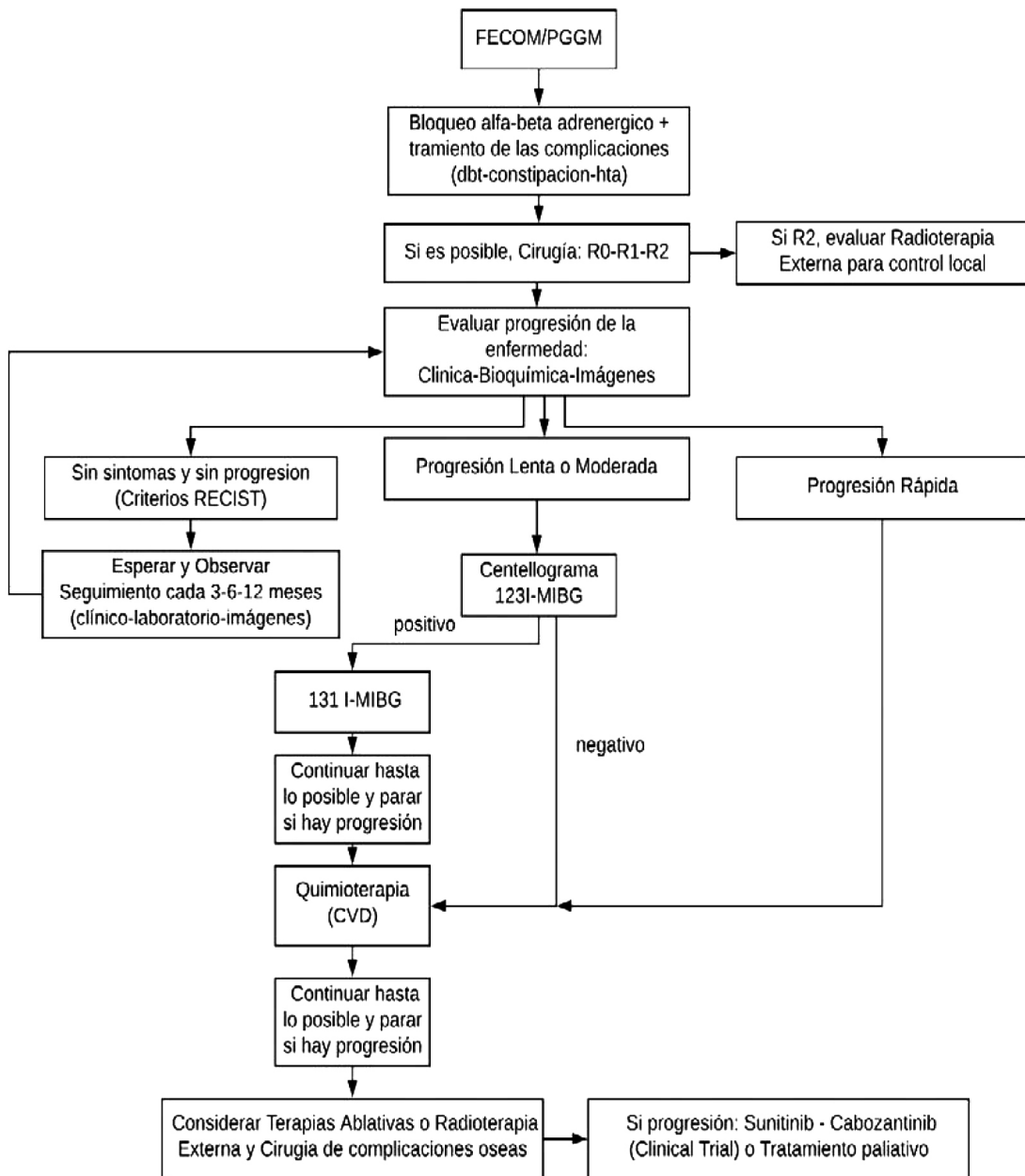
mario, se debe ofrecer a todos los pacientes^{[6]-[7]-[9]-[12]}. Las otras opciones de tratamientos actuales incluyen a las terapias ablativas locales, radioterapia, quimioterapia y las terapias dirigidas moleculares. Aunque estas terapias podrían tener un beneficio en la SG de los pacientes, en el control local de las metástasis y en el control hormonal, todos los estudios publicados hasta la fecha son de naturaleza retrospectiva y típicamente incluyen pequeñas cohortes de pacientes que hace difícil poder definir por cuál de estas terapias optar como primera opción terapéutica.

La falta de información de calidad científica alta, debería alentar al desarrollo de ensayos clínicos prospectivos multiinstitucionales bien diseñados evaluando los métodos de diagnóstico y tratamiento actuales para estos tipos de tumores.

Para finalizar, proponemos para el tratamiento de los FECOM/PGGM el esquema terapéutico que se describe en la figura 1.

CONCLUSIONES

Para el diagnóstico de los FECOM/PGGM se requiere la confirmación histológica y la identificación de las metástasis. Las imágenes funcionales con el PET/CT ^{18}F -FDG o ^{18}F -DOPA deberían solicitarse por presentar una mejor actuación en la estadificación tumoral. Con una correcta estadificación se



podrá ofrecer un tratamiento individualizado acorde al volumen de la enfermedad.

Aunque no existe un tratamiento gold estándar actual, curativo, debería ofrecerse a todos los pacientes la resección quirúrgica del tumor primario por sus beneficios en la SG. También se deben controlar los síntomas adrenérgicos, antes de cualquiera intervención terapéutica, ya que contribuyen en un alto porcentaje a la morbimortalidad de estos pacientes.

Debido a la rareza de los FECOM/PGGM aconsejamos un enfoque multidisciplinario para tratar a los pacientes con esta enfermedad y de ser posible en centros de alta complejidad para poder ofrecer todo el arsenal terapéutico disponible hasta el momento.

Por último, creemos que los esfuerzos científicos deben continuar en la búsqueda de terapias efectivas para estos pacientes y mejorar la calidad de vida de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- Plouin P.; Amar L.; Dekkers O.M. y “cols”. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* (2016); 174: G1–G10. DOI:10.1530/EJE-16-0033.
- Angelousi A.; Evanthia K.; Georgios Z. y “cols”. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest* (2015); 45: 986–997. DOI:10.1111/eci.12495.
- Niemeijer N.; Alblas G.; Van Hulsteijn L. y “cols”. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* (2014); 81: 642–651. DOI:10.1111/cen.12542.
- CASPE (2019). Instrumentos para la lectura crítica. Obtenido de Instrumentos para la lectura crítica: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>.
- Gimm O.; DeMicco C.; Perren A. y “cols”. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbecks Arch Surg* (2012); 397:155–177. DOI: 10.1007/s00423-011-0880-x.
- Jacques W.; Lenders M.; Quan-Yang Duh; Graeme Eisenhofer y “cols”. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2014); 99:1915–1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- Savoie P.; Murez T.; Fléchon A. y “cols”. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l’AFU — actualisation 2018 - 2020: tumeur de la surrénale. *Prog Urol* (2018); 28:S175–S193. DOI: 10.1016/j.purol.2018.08.015.
- Brito J.; Asi N.; Gionfriddo M. y “cols”. The incremental benefit of functional imaging in pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* (2014); 50:176–86. DOI: 10.1007/s12020-015-0544-7.
- Jimenez P.; Tatsui C.; Jessop A. y “cols”. Treatment for Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: 5 Years of Progress. *Curr Oncol Rep* (2017); 19: 83. DOI: 10.1007/s11912-017-0643-0.
- Baudin E.; Habra M.; Deschamps F. y “cols”. Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* (2014); 171: R111–R122. DOI: 10.1530/EJE-14-0113.

- Hescot S.; Leboulleux S.; Amar L. y “cols”. One-Year Progression-Free Survival of Therapy-Naive Patients With Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* (2013); 98:4006–4012. DOI: 10.1210/jc.2013-1907.
- Roman-Gonzalez A.; Zhou S.; Ayala-Ramirez M. y “cols”. Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *Ann Surg* (2018); 268:172–178. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002195.
- Van Hulsteijn L.T.; Niemeijer N.; Dekkers O. M. y “cols”. ¹³¹I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* (2014); 80:487–501. DOI: 10.1111/cen.12341.
- Jimenez Camilo. Treatment for Patients with Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective From the Hallmarks of Cancer. *Front Endocrinol* (2018); 9:277. DOI: 10.3389/fendo.2018.00277.
- Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. FDA Approves AZEDRA Specified Use in Pheochromocytomas/Paragangliomas. *J Nucl Med* (2018); 59:17N.
- Pryma D.; Chin B.; Noto R. y “cols”. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity ¹³¹I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med* (2019); 60:623–630. DOI: 10.2967/jnumed.118.217463.
- Kong G.; Grozinsky-Glasberg S.; Hofman M. S. y “cols”. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* (2017); 102:3278–3287.
- Ayala-Ramirez M.; Feng L.; Habra M. y “cols”. Clinical Benefits of Systemic Chemotherapy for Patients With Metastatic Pheochromocytomas or Sympathetic Extra-Adrenal Paragangliomas. *Cancer* (2012); 118:2804-12. DOI: 10.1002/cncr.26577.
- Kohlenberg J.; Welch B.; Hamidi O. y “cols”. Efficacy and Safety of Ablative Therapy in the Treatment of Patients with Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* (2019); 11: E195. DOI: 10.3390/cancers11020195.
- Breen W.; Bancos I.; Young Jr. W.F. y “cols”. External beam radiation therapy for advanced/ unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Adv Radiat Oncol* (2018); 3:25–29. DOI: 10.1016/j.adro.2017.11.002.
- Ayala-Ramirez M.; Chougnat C.; Habra M. y “cols”. Treatment with Sunitinib for Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* (2012); 97:4040–4050. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2356>.