

# Feocromocitomas y Paragangliomas

---

*Jaydira Del Rivero, MD*

*Medical Oncology and Clinical Endocrinology*

*Multidisciplinary NET Team*

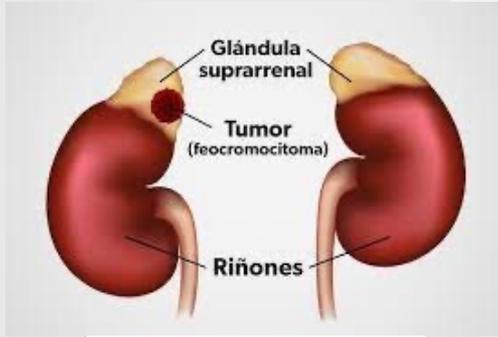
*Developmental Therapeutics Branch*

*National Cancer Institute/National Institutes of Health*

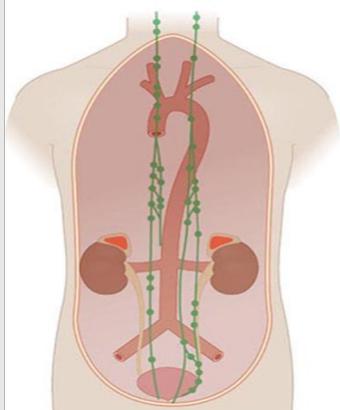
March 1, 2022

# ¿Que son los Feocromocitomas y Paragangliomas?

Son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que se caracterizan por la producción de catecolaminas/metanefrinas



**Feocromocitoma:** Tumores de las células cromafines de la médula adrenal que producen catecolaminas: **Adrenalina y/o Noradrenalina**



**Paragangliomas Simpáticos:** Tumores originados en los ganglios simpáticos extra-adrenales de las cavidades torácica, abdominal y pélvica. Producen: **Noradrenalina y/o Dopamina**

**Paragangliomas parasimpáticos:**

Cuello y base del cráneo

**95% casos: no productores**

**Paragangliomas simpáticos:**

Ganglios simpáticos extra-adrenales

Tórax – abdomen - pelvis

**Producen: noradrenalina, dopamina**

**Feocromocitomas:**

Médula adrenal

**Producen:**

**Adrenalina y/o noradrenalina**

**Paraganglioma**

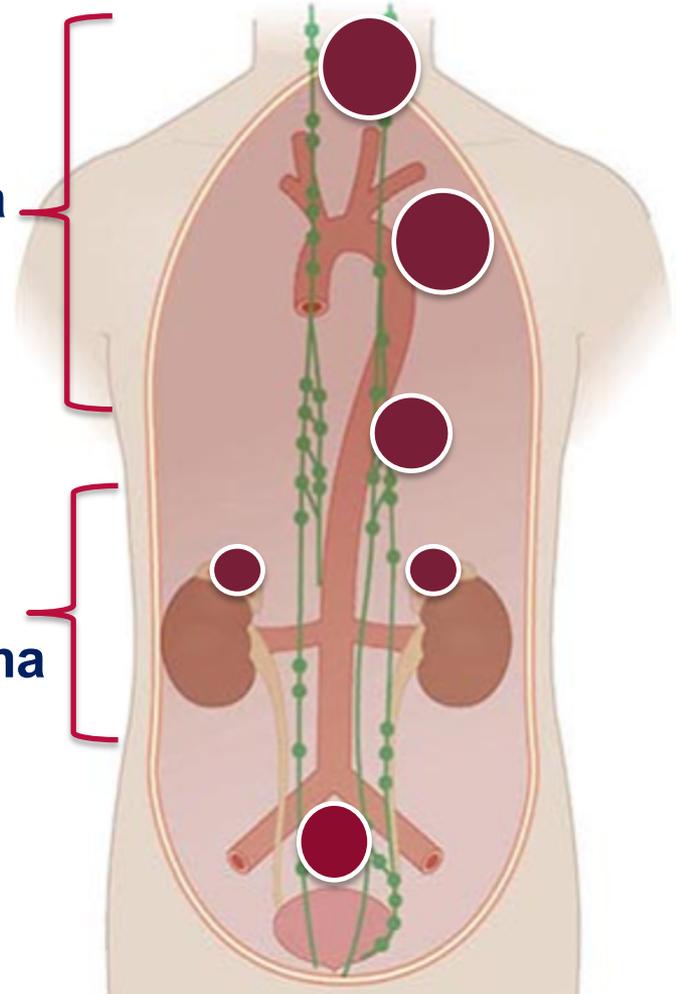
Extra-adrenal

25% of casos

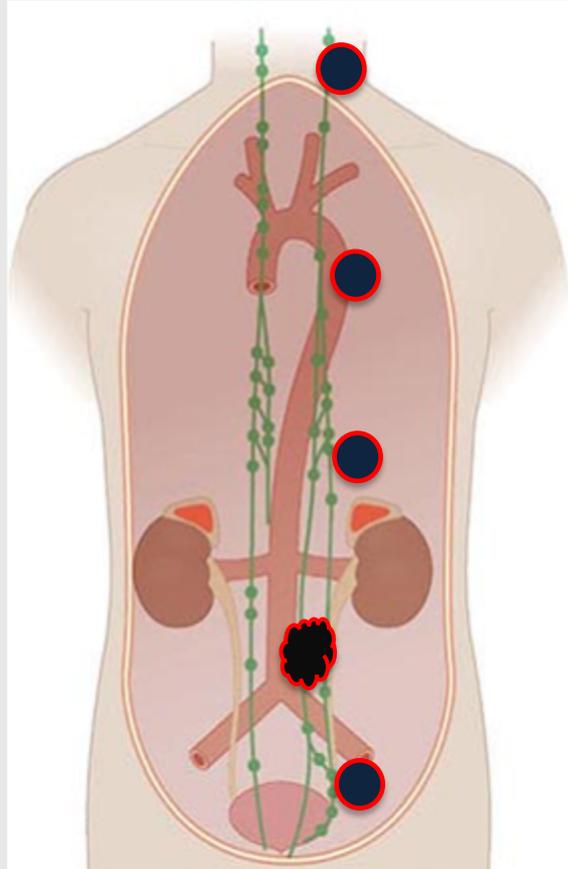
**Feocromocitoma**

Adrenal

75% of casos



# Paraganglioma



**10%** Cabeza y  
cuello

**10%** Tórax

**75%** Abdomen

**5%** Pelvis  
(vejiga, próstata)

## Cabeza y cuello:

Ganglios parasimpáticos  
Sin producción hormonal  
Usual/ asintomáticos

## Tórax y abdomen:

\*Para-aórticos  
Ganglios simpáticos  
Sintomáticos

**Localización más frecuente: abdominal**

# Signos y Síntomas

Síntomas		Signos	
<b>Dolor de cabeza</b>	<b>+++++</b>	<b>Hipertensión</b>	<b>+++++</b>
<b>Palpitaciones</b>	<b>+++</b>	<b>Taquicardia</b>	<b>+++</b>
<b>Sudoración</b>	<b>+++</b>	<i>Hipotension postural</i>	<b>+++</b>
<b>Ansiedad</b>	<b>++</b>	Hypertension paroxística	<b>++</b>
<b>Temblor</b>	<b>++</b>	<i>Pérdida de peso</i>	<b>++</b>
Nauseas/vómitos	<b>++</b>	<i>Palidez</i>	<b>++</b>
Dolor torácico/abdo	<b>++</b>	Hipermetabolismo	<b>++</b>
Debilidad/fatiga	<b>++</b>	Hiperglucemia ayuno	<b>++</b>
Mareos	<b>+</b>	Temblor	<b>++</b>
Intolerancia al calor	<b>+</b>	Aumento FC respira	<b>++</b>
Parestesias	<b>+</b>	Motilidad intestinal disminuida	<b>++</b>
<i>Constipación</i>	<b>+</b>	Psicosis (raro)	<b>+</b>
Disnea	<b>+</b>	Rubor (raro)	<b>+</b>
<i>Alteraciones visuales</i>	<b>+</b>		
Convulsiones	<b>+</b>		



**PAROXISMOS**

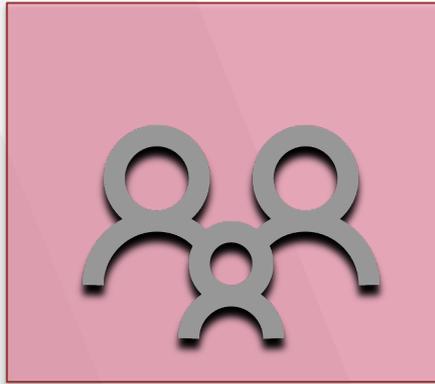
# Factores que Pueden Precipitar la Crisis

---

- ❖ Palpación del tumor
- ❖ Cambios posturales
- ❖ Esfuerzo, trauma, dolor
- ❖ Ingestión de alimentos o bebidas (quesos, bananas, cervezas y vinos, salsa de soja, alimentos, fermentados, ahumados)
- ❖ Fármacos (histamina, glucagon, metoclopramida, fenotiazina, corticoides)
- ❖ Intubación-inducción anestésica
- ❖ Quimioterapia, endoscopía, cateterismo
- ❖ Micción o distensión de vejiga (tumores de la vejiga)

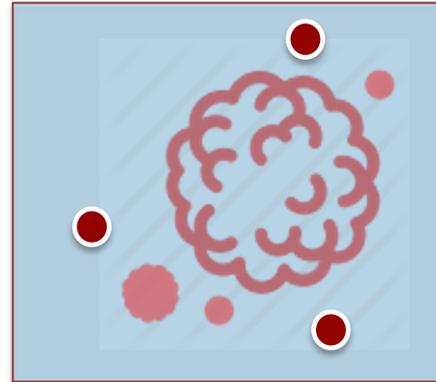
**30-40%**

**Hereditarios**  
(mutaciones germinales)



**25%**  
**Paragangliomas**

**10%**  
**Bilaterales**



**15-25%**  
**Malignos**

# Causas Genéticas

---

Proto-oncogen  
**RET**

Síndrome de  
Neoplasia  
Endocrina  
Múltiple NEM2A  
and NEN2B

Neuro  
Fibromatosis  
Tipo I

Gen  
**NF1**

Gen  
**VHL**

Von  
Hippel-Lindau

Síndrome de  
Paraganglioma  
Hereditario

Gen  
**SHD**  
**B-C-D\*\***

**\*\* Mutaciones en las subunidades A, B, C, D del complejo succinato deshidrogenasa mitocondrial**

# Asesoramiento Genético

---

- ❖ Todo paciente diagnosticado con feocromocitoma y paraganglioma debe ser derivado para evaluar estudio genético
- ❖ 30-40% presenta una mutación genética
- ❖ Ayuda a guiar el rastreo y vigilancia en los pacientes y sus familiares
- ❖ Establecer riesgo a:
  - ❖ Desarrollar otro feocromocitoma o paraganglioma
  - ❖ Recurrencia
  - ❖ Metástasis
  - ❖ Otros tumores asociados



# ¿Cuándo Sospechar?

---

Signos y Síntomas de exceso de catecolaminas

Aumento de la *presión arterial* provocado por drogas, anestesia o cirugía

Variabilidad inexplicable de la *presión arterial*

Incidentaloma adrenal

Dificultad en controlar la presión arterial

Antecedentes personales o familiares: feocromocitoma/ paraganglioma

Síndromes Genéticos predisponentes a Feocromocitoma (VHL, MEN 2, NF1)

# Diagnóstico Bioquímico

- ❖ **Estudios de catecolaminas en la sangre (metanefrinas libres en plasma):** Las cantidades mayores a las normales de ciertas catecolaminas pueden ser un signo de un feocromocitoma
- ❖ **Análisis de orina durante 24 horas:** Una cantidad superior a la normal de ciertas catecolaminas pueden ser un signo de un feocromocitoma



Suspender medicación, si es posible

- Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina)
- Ansiolíticos (Xanax, Valium, Trazodone, Ativan)
- Ayudas para dormir (Ambien, Lunesta)
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (venlafaxina, duloxetina)
- Algunos alfa bloqueantes no selectivos (fenoxibenzamina)
- Cocaína, marihuana, otras drogas ilícitas
- Cafeína, alcohol

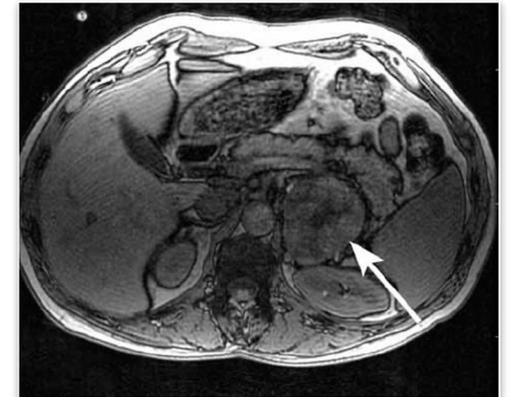


# Localización por Imágenes

## ❖ Tomografía computada

## ❖ Resonancia magnética nuclear

Procedimiento mediante el cual se toma una serie de imágenes detalladas del interior del cuerpo, como el cuello, el pecho, el abdomen y la pelvis



# Estadios del Feocromocitoma y el Paraganglioma

---

- ❖ Después que se diagnostican un feocromocitoma o un paraganglioma, se realizan pruebas para determinar si el tumor se diseminó a otras partes del cuerpo.
- ❖ El cáncer se puede diseminar desde donde comenzó a otras partes del cuerpo.
- ❖ El feocromocitoma y el paraganglioma se describen:
  - ❖ Feocromocitoma y paraganglioma localizados (el tumor se encuentra en una o ambas glándulas suprarrenales (feocromocitoma) o en una área sola (paraganglioma))
  - ❖ Feocromocitoma y paraganglioma regionales (ganglios linfáticos u otros tejidos cerca de donde empezó el tumor)
  - ❖ Feocromocitoma y paraganglioma metastásicos (se diseminó hasta otras partes del cuerpo, como el hígado, los pulmones, el hueso o ganglios linfáticos distantes).

# Indicación de Imágenes Funcionales

---

- ❖ Todos los paragangliomas
- ❖ Feocromocitomas > 5 cm (riesgo metástasis)
- ❖ Enfermedad recurrente y metastásica
- ❖ Sospecha de feocromocytoma o paraganglioma con no síntomas/evaluación de masa retroperitoneal
- ❖ Evaluación terapia MIBG en enfermedad metastásica

# Imágenes Funcionales

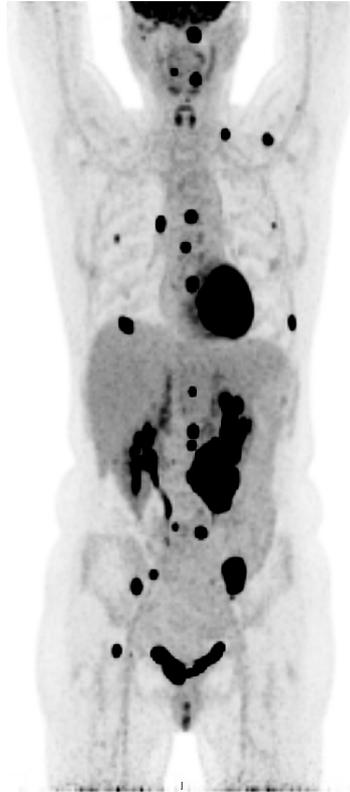
---



$^{123}\text{I}$ -MIBG



PET F-DOPA



PET FDG



$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET

# Feocromocytoma/Paraganglioma como un Volcán



Las concentraciones de catecolaminas en el tejido del feocromocitoma son enormes (más de mil millones de veces más altos que en plasma), creando un volcán que puede entrar en erupción en cualquier momento (los episodios se denominan tormentas, ataques o paroxismos).



Taquicardia sinusal



Hemorragia intracerebral



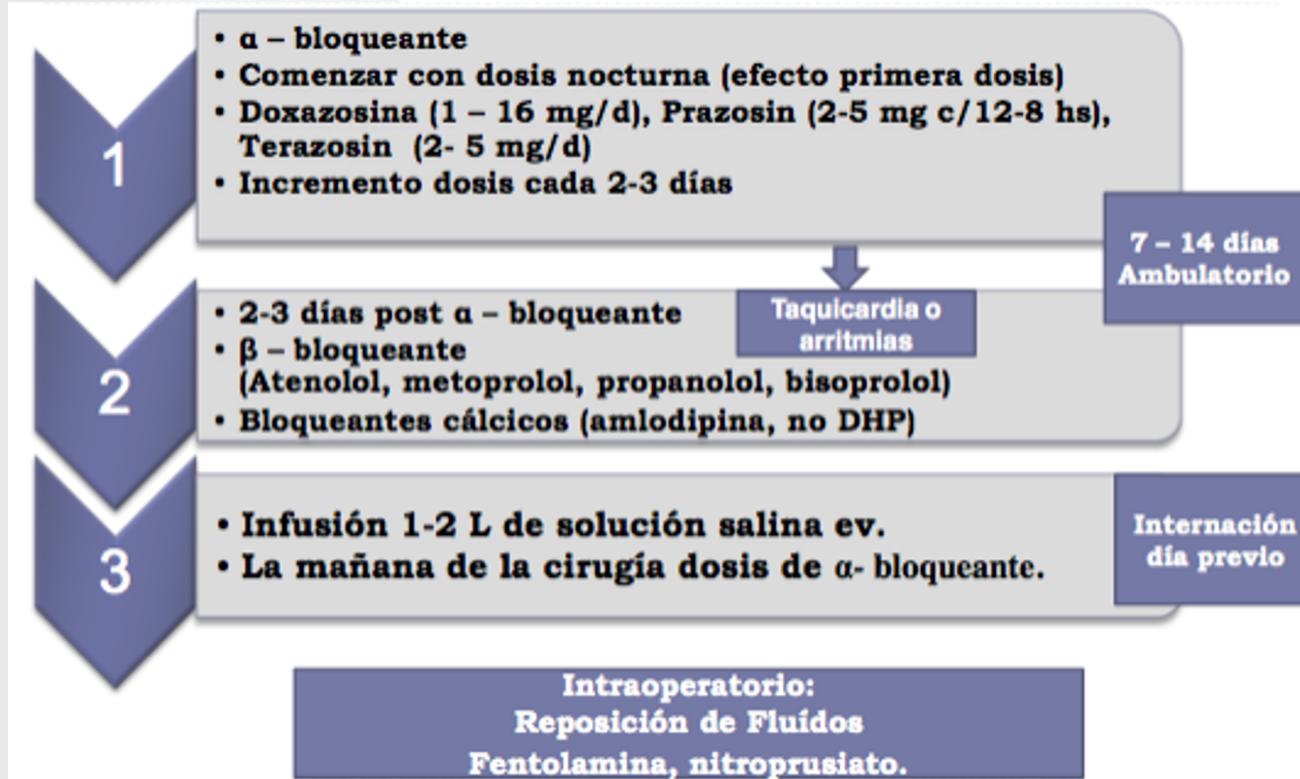
Ileo

**Todos los pacientes con feocromocytoma deben recibir bloqueo de los receptores adrenérgicos**

# Manejo Farmacológico de Feocromocytoma/Paraganglioma

Bloqueo Farmacológico	Crisis Hipertensiva
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bloqueador de los receptores adrenérgicos <math>\alpha</math>: fenoxibenzamina, doxazosina, terazosina</li><li>• Bloqueadores <math>\beta</math>: atenolol, metoprolol, propranolol (beta 1 y 2)</li><li>• <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>: Labetalol (crisis hipertensiva)</li><li>• Bloqueadores de los canales de calcio: amlodipino</li><li>• Bloqueo de la síntesis de catecolaminas: metirosina (Demser)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fentolamina: 5 mg I.V. Infusión de fentolamina: 0.2-2 mg / min</li><li>• Infusión de nitroprusiato de sodio: 0.5-10.0 mcg / kg / min</li></ul>

# Preparación Pre-Quirúrgica



# Vigilancia Después de la Eliminación de los Feocromocitomas y Paragangliomas

Para todos los pacientes, verifique la bioquímica 4-8 semanas después de la operación.

## Feocromocitomas y Paragangliomas Esporádico

- Bioquímica anual de por vida
- Considere la posibilidad de obtener imágenes si tiene > 4-5 cm de tamaño, es extraadrenal o es joven

## Feocromocitomas y Paragangliomas VHL, NF1, RET

- Bioquímica anual de por vida
- Pautas de diagnóstico por imágenes según el síndrome

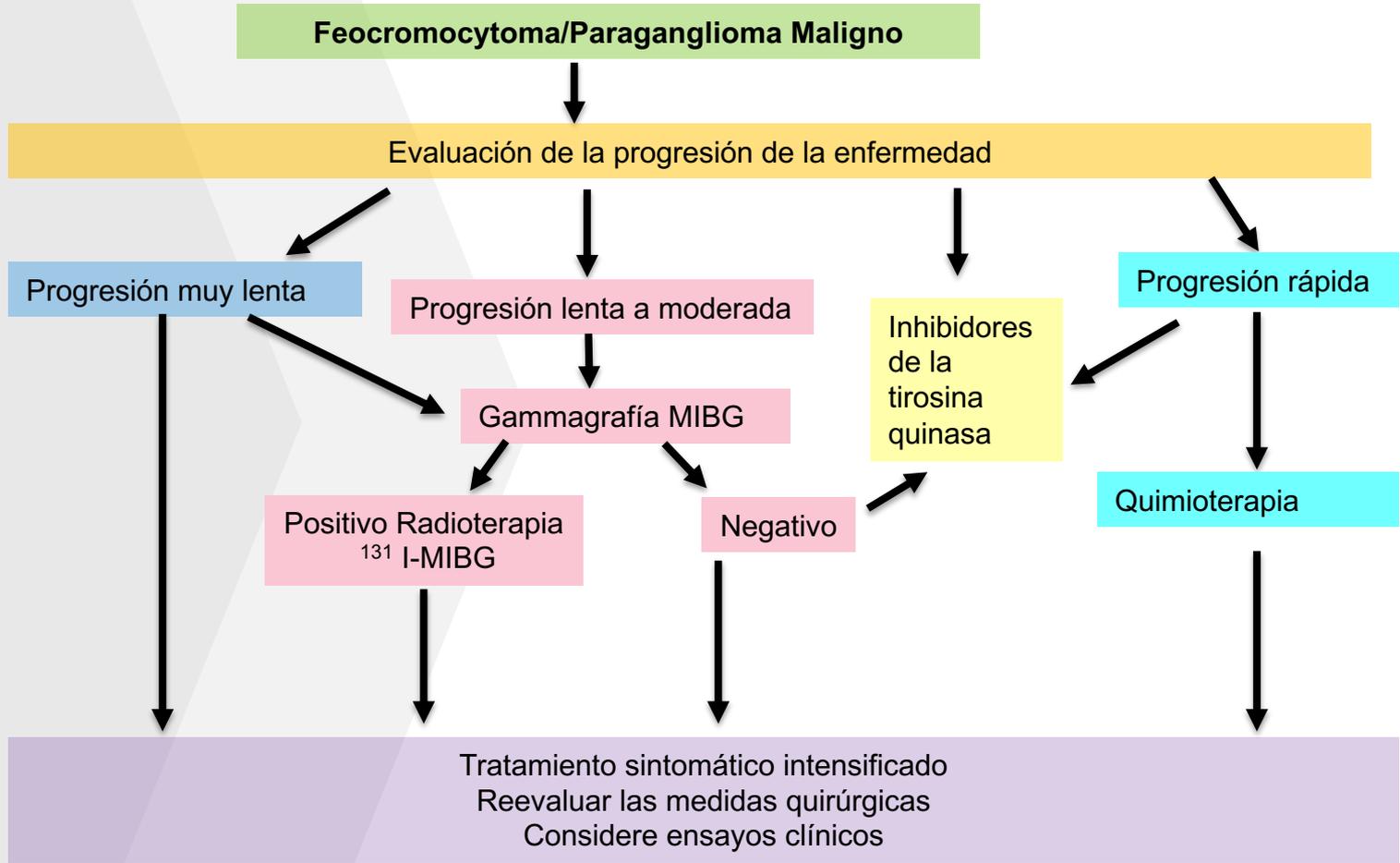
## Feocromocitomas y Paragangliomas SHD B, C, D

- Bioquímicas a los 6 meses y luego de por vida al menos bioquímicas anuales
- TC / RM de cuerpo completo en el momento del diagnóstico de la mutación y luego al menos cada 2 años

# Feocromocytoma/Paraganglioma Maligno

- ❖ La malignidad se define por la presencia de metástasis a distancia
- ❖ Los sitios más frecuentes incluyen los ganglios linfáticos (80%), hueso (71%), hígado (50%) y pulmón (50%)
- ❖ El riesgo está aumentado en presencia de la mutación germinal de SDHB
- ❖ Otros factor predictor de metástasis es el tamaño tumoral (>4-5 cm)
- ❖ La enfermedad metastásica se puede dar 20 años después del diagnóstico





# Tratamiento Sistémico

Tratamiento	Indicado como primera linea en:
Iobenguano <sup>131</sup> I MIBG	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Alta carga tumoral</li><li>❖ Lenta progresión</li><li>❖ Adecuada captación de la gammagrafia MIBG (50% de pacientes)</li></ul>
Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"><li>• Ciclofosfamida /Vincristina / Dacarbazina)</li><li>• Temozolamida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Alta carga tumoral</li><li>❖ Rápidamente progresiva</li><li>❖ Enfermedad sintomática</li></ul>
Los inhibidores de la tirosina quinasa: Axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib y sunitinib	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Tumores que no expresan el transportador de noradrenalina (MIBG negativo)</li><li>❖ Pacientes con contraindicaciones para la terapia MIBG (es decir, médula ósea supresión debida a metástasis óseas)</li></ul>

**\*\*\* Siempre antes de inicio de tratamiento adecuado control alfa y beta bloqueo**



# **Estudios Clínicos Para Feocromocitomas y Paragangliomas**

INSERT DATE

# Estudio de Historia Natural de Niños y Adultos con Neoplasias Neuroendocrinas (NCT04488263)

*Subprotocolo del 19-C-0016: Estudio de acumulación de bioespecímenes y de historia natural para niños y adultos con tumores sólidos raros*

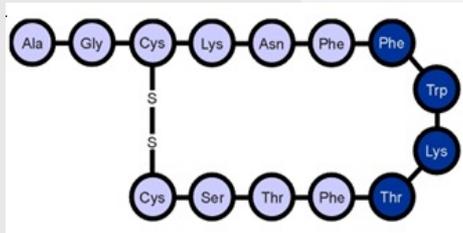
## **Objetivo primario:**

Caracterizar la historia natural de la neoplasia neuroendocrina (NEN) como el feocromocytoma y paraganglioma. Los datos incluirán datos demográficos del paciente, características clínicas, patrones de progresión de la enfermedad, respuesta o falta de respuesta a las intervenciones terapéuticas, recurrencia de la enfermedad y supervivencia general.

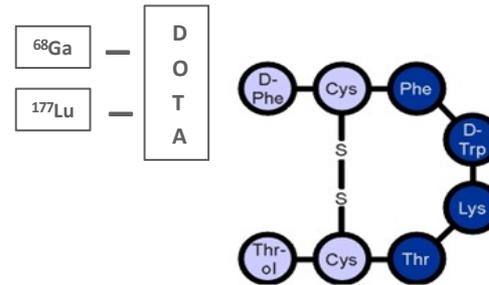
March 1, 2022

# Diagnóstico, Fisiopatología y Biología Molecular del Feocromocitoma y el Paraganglioma (NCT00004847)

- Enfermedad huérfana: 0,8 por 100.000 (NIH: ~ 200 pacientes por año)
- Opciones de tratamiento limitadas cuando hay metástasis
- Receptor de somatostatina sobreexpresado (90 +%)



Ligando natural: somatostatina



Análogo de molécula pequeña:  
68Ga / 177Lu-DOTA-Octreotate

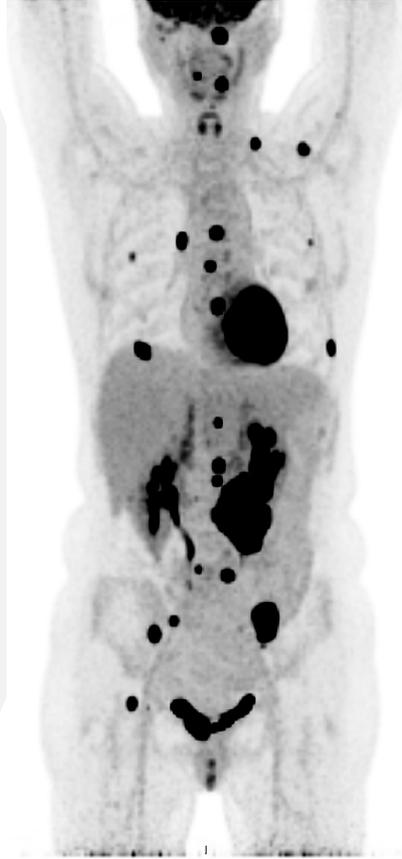


Dr. Karel Pacak

# Galio 68 en Feocromocytoma y Paraganglioma



$^{123}\text{I}$ -MIBG



PET FDG



PET Galio68

# Lu-177-DOTATATE (Lutathera) en la Terapia del Feocromocitoma / Paraganglioma Inoperable (NCT03206060)

## Estudio de fase II

Pacientes con feocromocitoma/ paraganglioma metastásico o inoperable



Dr. Frank Lin

4 ciclos de  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate cada 2 meses

Dosis 1

Dosis 2

Dosis 3

Dosis 4

### Objetivos secundarios:

- Evaluar el perfil de eventos adversos y la tolerabilidad
- Supervivencia global
- Tasa de respuesta objetiva
- Tiempo hasta la progresión del tumor
- Determinar cambios en marcadores bioquímicos plasmáticos
- Evaluar la calidad de vida (QoL)
- Determinar la capacidad de disminuir la medicación antihipertensiva en pacientes

### Objetivo primario:

Evaluar la capacidad de Lu-177-DOTATATE para mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con feocromocitoma y paraga

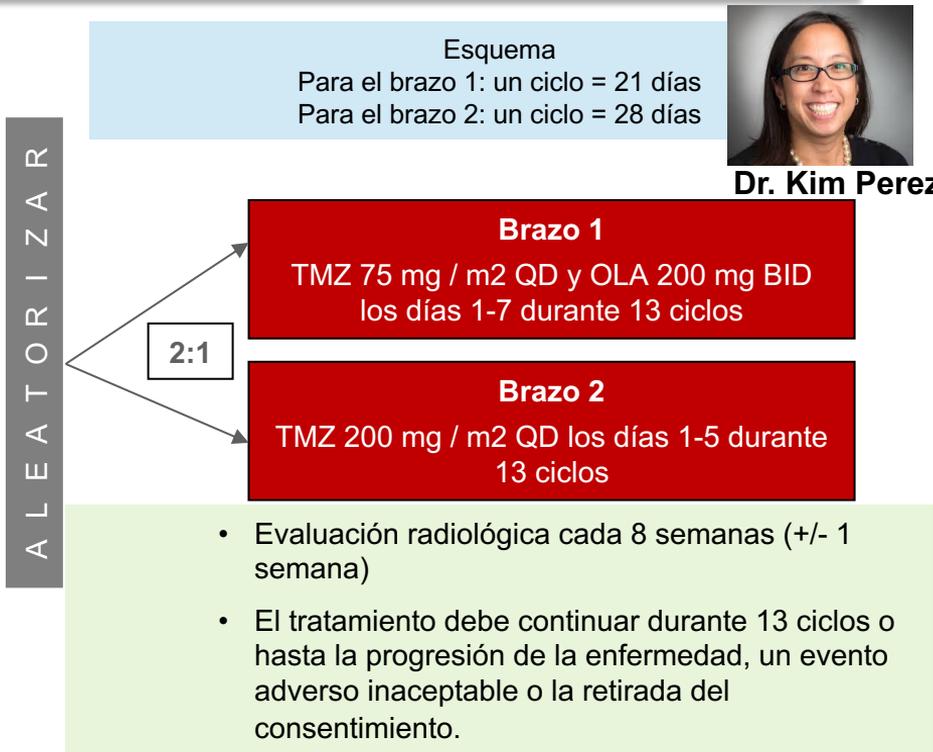
# Ensayo de fase II: Temozolamida vs Temozolamida + Olaparib Feocromocitoma / Paraganglioma (NCT04394858)

## Objetivo primario:

- Comparar la supervivencia libre de progresión

## Objetivos secundarios:

- Comparar la supervivencia global en pacientes tratados con Temozolamida o Temozolamida + Olaparib
- Para comparar la tasa de respuesta global asociada con Temozolamida o Temozolamida + Olaparib
- Evaluar y comparar el perfil de toxicidad entre la Temozolamida o Temozolamida + Olaparib



Estudio multicentrico: Co-investigadores Dr. Kim Perez and Jaydira del Rivero

# Cabozantinib en la Terapia de Feocromocitomas o Paragangliomas Metastásicos/Inoperable (NCT02302833)

## Estudio de fase II

Pacientes con feocromocytoma/ paraganglioma metastásico o inoperable



Cabozantinib una vez al día  
Los ciclos se repiten cada 4 semanas en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.



**Objetivo primario:**  
Estimar la mejor tasa de respuesta general en pacientes con enfermedad medible determinada por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

## Objetivo secundario:

- Estimar la supervivencia libre de progresión
- Correlacionar el control de la presión arterial y el cambio / suspensión de medicamentos antihipertensivos con las respuestas tumorales.
- Correlacionar las metanefrinas plasmáticas y la cromogranina A con las respuestas tumorales.



Dr. Camilo Jimenez

# Belzutifan / MK-6482 para el Tratamiento de Feocromocytoma / Paraganglioma Avanzado o TNE Pancreático (NCT04924075)

## Estudio de Fase II

Pacientes con feocromocytoma/ paraganglioma metastásico o irresecable y tumor neuroendocrino de páncreas

Feocromocitoma/  
Paraganglioma  
Belzutifan 120 mg al día

TNE pancreáticos  
Belzutifan 120 mg al día

**Objetivo primario:**  
Evaluar la eficacia con respecto a la tasa de respuesta clínica (

## Objetivos secundarios:

- Evaluar la duración de la respuesta
- Determinar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global

Estudio multicéntrico

# LAnreótida en el feocromocitoma / PARAganglioma Metastásico: LAMPARA (NCT03946527)

## Estudio de fase II

Pacientes con feocromocytoma/ paraganglioma metastásico o inoperable



Lanreotida 120 mg inyección subcutánea cada 4 semanas ( $\pm$  7 días) durante 52 semanas, seguida de una fase de extensión en la que todos los pacientes continuarán recibiendo lanreotida 120 mg inyectable cada 4 semanas ( $\pm$  7 días) si no hay evidencia de enfermedad progresión.

**Objetivo primario:**  
Evaluar la eficacia estimando la tasa de crecimiento del tumor mientras un paciente está inscrito en el estudio y comparando las tasas de crecimiento con lanreotida con la tasa de crecimiento antes de la inscripción.

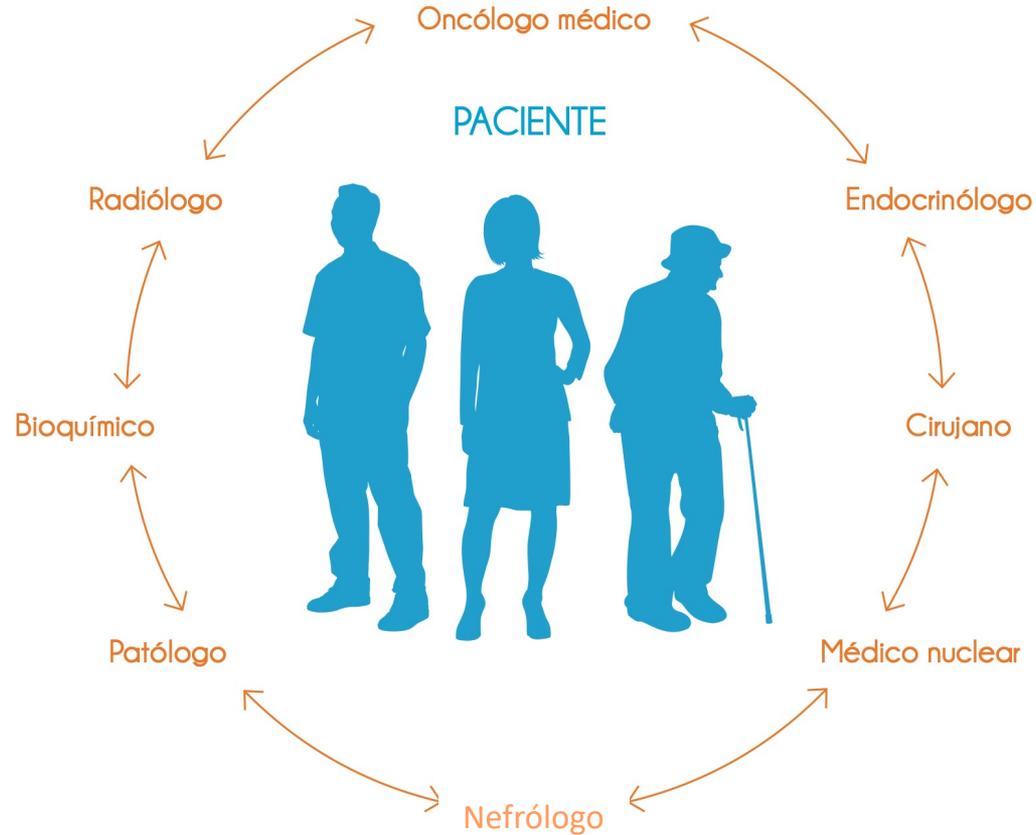
## Objetivo secundario:

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión
- Tasa de respuesta global
- Magnitud de la reducción en los niveles de metanefrinas y catecolaminas en orina de 24



Dr. Antonio (Tito) Fojo

Se necesita distintos especialistas médicos que participan en un comité de tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma y paraganglioma para orientar el manejo del paciente

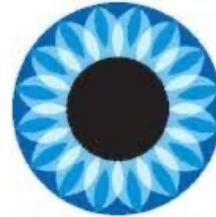


# Conclusiones

---

- ❖ Feocromocitoma / Paraganglioma son tumores poco frecuentes con alta morbimortalidad
- ❖ Ofrecer estudio genético a todos los pacientes: 40% causa hereditaria
- ❖ Las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas tiene alta sensibilidad
- ❖ La TC y la RMN localizan el tumor primario
- ❖ Las imágenes funcionales permiten caracterizar el tumor, detectar metástasis y evaluar posibles tratamiento sistemicos
- ❖ Cuando el feocromocitoma o paraganglioma es localizado, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección.
- ❖ El tratamiento médico de primera línea son los bloqueantes alfa
- ❖ El tratamiento sistémico en el feocromocitoma / paraganglioma maligno depende de la progresión de la enfermedad
- ❖ Un equipo multidisciplinario se necesita para orientar el manejo del paciente

*"Individualmente, somos una gota.  
Juntos, somos un océano"*



**LACNETS**

**Muchísimas Gracias  
por Su Atención!**

[jaydira.delrivero@nih.gov](mailto:jaydira.delrivero@nih.gov)

**Office: 240-858-3851**

**Direct: 240-805-2888**

**@JaydiDelRivero**

INSERT DATE

A large, stylized blue arrow graphic pointing to the right, composed of two overlapping shapes. The front shape is a solid blue arrow, and the back shape is a slightly lighter blue arrow, creating a 3D effect.

INSERT DATE