



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

ANA SOFIA VALENTE REIMÃO

***Feocromocitomas e Paragangliomas Metastáticos: Fatores  
Preditores de Prognóstico***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL  
ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANA CAROLINA MORENO VARELA DOS SANTOS  
PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

ABRIL/2021

## **Feocromocitomas e Paragangliomas Metastáticos: Fatores Preditores de Prognóstico**

Ana Sofia Valente Reimão<sup>1</sup>, Joana Filipa Reis Guiomar<sup>2</sup>, Maria Leonor Viegas Gomes<sup>1,2</sup>,  
Ana Carolina Moreno Varela dos Santos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

<sup>2</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Polo III – Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

### Contactos

Autor correspondente: Ana Sofia Valente Reimão

Telefone: 961404984

E-mail: [sofiareimao92@gmail.com](mailto:sofiareimao92@gmail.com)

## ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee of Cancer Staging</i>
<b>AKT</b>	Proteína cinase serina-treonina
<b>ASES</b>	<i>Age, Size, Extra-adrenal location, Secretary type Score</i>
<b>CDKN1B</b>	Inibidor da cinase dependente de ciclina 1B
<b>CgA</b>	Cromogranina A
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
<b>CT</b>	Tomografia Computorizada
<b>CTB</b>	Capecitabina, temozolamida e bevacizumab
<b>CVD</b>	Ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina
<b>DE</b>	Doença estável
<b>DMO</b>	Densidade mineral óssea
<b>DP</b>	Doença progressiva
<b>DTM</b>	Diâmetro tumoral máximo
<b>EGLN1</b>	Fator indutor de hipóxia familiar Egl-9
<b>EPAS</b>	Proteína de domínio endotelial PAS 1
<b>F</b>	Feminino
<b>FDG</b>	Fluordexosiglicose
<b>FEO</b>	Feocromocitoma
<b>FEO/PGLM</b>	FEO/PGL metastático
<b>FGFR1</b>	Fator de crescimento de fibroblastos - recetor 1
<b>FH</b>	Fumarato hidratase
<b>FLT3</b>	Recetor de tirosina cinase 3 FMS-like
<b>GAPP</b>	<i>Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma</i>

<b>GDNF</b>	Fator neurotrófico derivado de células da glia
<b>GL</b>	Gânglios linfáticos
<b>HRAS</b>	Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato de Harvey
<b>HTA</b>	Hipertensão arterial
<b>KIF1B</b>	Membro da família cinesina 1B
<b>KIT</b>	v-kit Hardy-Zuckerman 4 oncogene viral homólogo de sarcoma felino
<b>LMN</b>	Limite máximo de normalidade
<b>M</b>	Masculino
<b>MAX</b>	Fator X associado ao MYC
<b>MEN1</b>	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
<b>MEN2</b>	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2
<b>MET</b>	Fator de transição epitelial-mesenquimal
<b>MIBG</b>	Metaiodobenzilguanidina
<b>mTOR</b>	Alvo da rapamicina em mamíferos
<b>NA</b>	Não aplicável
<b>NF1</b>	Neurofibromatose tipo 1
<b>PASS</b>	<i>Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score</i>
<b>PCR</b>	Paragem cardiorrespiratória
<b>PDGF-β</b>	Fator de crescimento derivado das plaquetas subunidade B
<b>PDK</b>	Proteína cinase dependente de fosfoinosítideo-1
<b>PET/CT</b>	Tomografia por Emissão de Positrões/CT
<b>PGL</b>	Paraganglioma
<b>PRKAR1A</b>	Proteína cinase dependente de AMP cíclico tipo I subunidade alfa reguladora
<b>QSE</b>	Quadrante superior esquerdo

<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RC</b>	Resposta completa
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
<b>RET</b>	Rearranjado durante a transfeção
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RP</b>	Resposta parcial
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>S/I</b>	Sem informação
<b>SDH</b>	Complexo proteico succinato desidrogenase
<b>SDHA</b>	SDH subunidade A
<b>SDHAF2</b>	SDH subunidade AF2
<b>SDHB</b>	SDH subunidade B
<b>SDHC</b>	SDH subunidade C
<b>SDHD</b>	SDH subunidade D
<b>SG</b>	Sobrevivência geral
<b>SR</b>	Glândula suprarrenal
<b>SRD</b>	Suprarrenal direita
<b>SRE</b>	Suprarrenal esquerda
<b>THEM127</b>	Proteína transmembranar 127
<b>TP</b>	Tumor primário
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento endotelial vascular
<b>VHL</b>	Doença de von Hippel-Lindau

## RESUMO

### ***Feocromocitomas e Paragangliomas Metastáticos: Fatores Preditores de Prognóstico***

Introdução: Os feocromocitomas (FEO) e paragangliomas (PGL) metastáticos (FEO/PGLM) são definidos pela objetivação de metástases em locais não cromafins. Neste sentido, vários estudos foram realizados com intuito de identificar os fatores preditores de malignidade dos FEO/PGL, no entanto, verifica-se ausência de evidência científica sobre o comportamento tumoral dos mesmos. Até à data, não existem estudos em coortes portuguesas sobre a temática. Pretendeu-se, assim, identificar potenciais fatores preditores de malignidade e de agressividade tumoral nos doentes com FEO/PGLM seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Materiais e Métodos: Foram analisados retrospectivamente 11 doentes com diagnóstico de FEO/PGLM, desde 1983 até ao final de 2020. Todos os doentes foram caracterizados na sua demografia, clínica, bioquímica, genética, histopatologia, imagiologia, terapêutica e sobrevivência. Para a avaliação de resposta à terapêutica foi utilizada a classificação *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1*. Conceptualizou-se agressividade tumoral pela presença de doença progressiva, em resposta à terapêutica, ou morte por FEO/PGLM.

Resultados: Evidenciou-se metastização em 8,64 anos (0-18 anos) após o diagnóstico do tumor primário (TP), observando-se uma maior incidência no género feminino e uma média de idades aquando diagnóstico do TP de 38,36 anos (12-72 anos). O perfil tumoral noradrenérgico correspondeu a doentes com metastização síncrona e diâmetro tumoral máximo (DTM) superior. Verificou-se elevação da cromogranina A síncrona com a existência de metastização. O DTM médio foi de 7,41 cm, onde 87,5% dos doentes apresentaram um  $DTM \geq 5$  cm. Mais de 70% demonstrou um *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score* superior a 4. 36,36% doentes apresentaram maior agressividade tumoral, onde se incluíram os PGL, DTM superior e todos os doentes com metastização hepática. As curvas de *Kaplan-Meier* aquando o diagnóstico do TP e metastização demonstraram uma taxa de sobrevivência geral aos 15 anos de 90% e 57,1%, respetivamente.

Discussão: Os preditores de malignidade elencados corroboram a evidência científica conhecida. Relativo à agressividade tumoral, é de interesse aprofundar o seu conceito. Nenhum estudo apresentou a definição de agressividade tumoral defendida. Acredita-se que todos os FEO/PGL apresentam potencial metastático, o que traduz um importante papel no seguimento do doente, devendo este ser alvo de uma maior reflexão nas instituições de saúde.

Conclusão: Até ao momento nenhum marcador é 100% preditivo de metastização ou agressividade tumoral. Dadas as limitações do estudo, apela-se à implementação de um

estudo multicêntrico e prospectivo com base nas características estudadas, nomeadamente no que concerne à investigação da agressividade tumoral.

**Palavras-Chave:** Feocromocitoma; paraganglioma; metastização; malignidade.

## ABSTRACT

### ***Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas: Predictive Factors of Prognosis***

Introduction: Metastatic pheochromocytomas (PHEO) and paragangliomas (PGL) (MPPGL) are defined by the objectivation of metastases in non-chromaffin tissue. Therefore, several studies were performed to identify PHEO/PGL predictors of malignancy, however there is a lack of scientific evidence about the tumoral behaviour. Until this date, there are no studies in Portuguese cohorts on the subject. Thus, it was intended to identify potential predictors of malignancy and tumour aggressiveness in MPPGL patients of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Materials and methods: 11 patients with MPPGL diagnosis were analysed retrospectively between 1983 until end of 2020. All patients were characterized based on demographics, clinics, biochemistry, genetics, histopathology, imageology, therapeutics and survival. The *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1* classification was used to evaluate response to therapy. Tumour aggressiveness was conceptualized by the presence of progressive disease, in response to therapy, or death by MPPGL.

Results: Metastasis was observed 8.64 years (0-18 years) after the diagnosis of the primary tumour (PT) with a bigger incidence in the female gender and a median age of PT diagnosis of 38.36 years (12-72 years). The noradrenergic tumour profile was seen in patients with synchronous metastases and a superior maximum tumour diameter (MTD). The elevation of chromogranin A was synchronous with the presence of metastases. Medium MTD was 7.41 cm, with 87.5% of the patients presenting  $MTD \geq 5$  cm. More than 70% demonstrated a *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score* superior to 4. A higher tumoral aggressiveness was seen in 36.36% of the patients, which included PGL, superior MTD and all the patients with liver metastases. The *Kaplan-Meier* curves upon PT diagnosis and metastasis demonstrated an overall survival rate at 15 years of 90% and 57,1%, respectively.

Discussion: The predictors of malignancy listed confirm the known scientific evidence. Concerning tumoral aggressiveness, it is of interest to deepen the concept. No other study presented the definition of tumour aggressiveness defended in this study. It is believed that all PHEO/PGL have metastatic potential, which translates into an important role in patient follow-up that should be the subject of further reflection in health institutions.

Conclusion: As of right now, no marker is 100% predictive of metastasis or tumour aggressiveness. Given the limitations of the study, the implementation of a multicentre and prospective study based on the characteristics studied is recommended, namely regarding the investigation of tumour aggressiveness.

**Keywords:** Pheochromocytoma; paraganglioma; metastasis; malignancy.

## INTRODUÇÃO

Os feocromocitomas (FEO) e paragangliomas (PGL) são tumores, raros, neuroendócrinos produtores de catecolaminas com origem nas células cromafins da medula suprarrenal e extra-medular, nomeadamente no sistema nervoso autónomo, respetivamente.<sup>1</sup> Com uma incidência anual estimada de 2-8 novos casos por 1 milhão de habitantes/ano<sup>2</sup>, até 35% dos FEO/PGL apresentam herança familiar associando-se a síndromes genéticas como Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 2 (MEN2), doença de von Hippel-Lindau (VHL), Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e a mutações nas subunidades do complexo proteico succinato desidrogenase (SDHx)<sup>1-3</sup>. Os FEO/PGL apresentam uma expressão fenotípica variável, onde os sinais, sintomas e complicações são maioritariamente atribuídos à hipersecreção de catecolaminas.<sup>4</sup>

São geralmente tumores benignos, não obstante verifica-se uma prevalência de metastização entre 10-40%, sendo superior para PGL.<sup>4</sup> Até à data, define-se FEO/PGL metastático (FEO/PGLM) perante a objetivação de metástases em locais não cromafins em doentes com FEO/PGL diagnosticado, não existindo um outro marcador claro que permita a diferenciação entre benigno e maligno.<sup>1</sup> Os FEO/PGLM distribuem-se mais frequentemente para os gânglios linfáticos (GL), osso, fígado e pulmão.<sup>2,5,6</sup>

A despeito dos avanços na área, atualmente, o diagnóstico, terapêutica e prognóstico de FEO/PGLM é difícil e controverso.<sup>5-7</sup> Neste sentido, vários estudos foram realizados com intuito de identificar os fatores preditores de malignidade dos FEO/PGL. De momento, existe evidência científica suficiente para reconhecer a existência de preditores clínicos como o tamanho ( $\geq 5$  cm) e a localização extra-medular do tumor primário (TP), sendo esta a base do primeiro estadiamento da *American Joint Committee of Cancer Staging* (AJCC) para FEO/PGLM.<sup>2,8,9</sup> A presença da mutação no *cluster 1*, pseudohipóxico, nomeadamente na SDH subunidade B (SDHB)<sup>2,6,10,11</sup>, em particular associada a PGL, e a 3-metoxitiramina plasmática<sup>2,10,12</sup> também foram identificadas como possíveis preditores clínicos. Admite-se, assim, um maior risco de metastização perante a presença das características supracitadas.

Paralelamente, outros possíveis preditores têm sido alvo de investigação destacando-se a idade jovem<sup>13-19</sup>, perfil tumoral noradrenérgico<sup>11,13,16,20-22</sup> e dopaminérgico<sup>11</sup>, ausência ou atraso na resseção do TP<sup>6,23</sup>, metastização síncrona<sup>6</sup>, peso do TP<sup>24</sup>, avaliação histopatológica<sup>17,18,25-28</sup> e imunohistoquímica<sup>18,20,29,30</sup>, hipertensão arterial (HTA) persistente pós-operatória<sup>24</sup> e, por fim, antecedentes familiares de FEO/PGL<sup>14</sup>. No entanto, apesar da evolução na investigação demonstrada permitir uma melhor compreensão dos FEO/PGL, torna-se difícil a predição do potencial metastático dado o carácter limitante da maioria dos estudos ao se regerem por pequenas amostras, devido à baixa incidência do tumor, e a uma natureza retrospectiva.

Os FEO/PGLM têm-se apresentado de forma bastante heterogénea e com uma taxa de crescimento e sobrevivência geral (SG) variável. Igualmente, constata-se diferenças na resposta à terapêutica, com consequência na SG. Hipotetiza-se, então, que doentes não respondedores poderão ter uma sobrevida mais curta por apresentarem características pré-tratamento menos favoráveis, ao invés do efeito ou tipo de terapia somente por si. Assim, considera-se, também, pertinente o estudo dos fatores preditores de agressividade tumoral dos FEO/PGLM. À luz do conhecimento atual, poucos são os estudos disponíveis sobre esta temática e verifica-se existir uma grande variabilidade no conceito de agressividade tumoral. Todavia, acredita-se que a distinção entre FEO/PGLM indolentes e agressivos tenha impacto na decisão clínica.

Até à data, não existe evidência de estudos em hospitais portugueses sobre a presente temática. Adicionalmente, o conhecimento de preditores clínicos de malignidade deve ser considerado para assegurar o seguimento a longo prazo e diagnóstico precoce de doença metastática. Os preditores de agressividade tumoral, por sua vez, devem ser alvo de uma maior pesquisa a fim de oferecer uma maior qualidade na terapêutica e seguimento. Assim, pretende-se analisar a amostra de doentes com FEO/PGLM seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) através do estudo de fatores clínicos, genéticos, bioquímicos, imagiológicos, histológicos e terapêuticos e identificar potenciais fatores preditores de malignidade e de agressividade tumoral, realçando o impacto que poderá ter na monitorização e vigilância do tumor, isto é, na gestão destes doentes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Estudo retrospectivo de natureza observacional longitudinal.

Foram analisados retrospectivamente os processos médicos de 11 doentes com diagnóstico de FEO/PGLM seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC desde 1983 até ao final de 2020. Como critérios de inclusão considerou-se a evidência de metastização em locais não cromafins e o diagnóstico anatomopatológico da peça cirúrgica de FEO/PGL. Todos os doentes foram caracterizados na sua demografia, clínica, bioquímica, genética, histopatologia, imagiologia, terapêutica e sobrevivência. Os parâmetros bioquímicos considerados foram metanefrinas e normetanefrinas livres plasmáticas, metanefrinas e normetanefrinas fracionadas urinárias e a cromogranina A (CgA), definindo-se tumor funcional aquando hipersecreção de catecolaminas. Estabeleceu-se como perfil tumoral noradrenérgico a produção predominante de noradrenalina, e seus metabolitos, e perfil tumoral adrenérgico perante a produção de noradrenalina e adrenalina, ou somente adrenalina, e seus metabolitos. Os resultados bioquímicos foram calculados de acordo com o

limite máximo da normalidade. Recorreu-se para o estudo genético, ao painel de *Next Generation Sequencing* de 17 genes (CDKN1B, EGLN1, KIF1B, GDNF, MEN1, MEN2, NF1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, THEM127, VHL, MAX e PRKAR1A). Estipulou-se teste genético positivo na presença de mutação em pelo menos um dos genes supracitados. O estudo imagiológico para a localização tumoral e metastática incluiu Tomografia Computorizada (CT) abdominal com contraste, Ressonância Magnética (RM) e estudos funcionais como a Cintigrafia Corporal com <sup>123</sup>I-Metaiodobenzilguanidina (MIBG) e Tomografia por Emissão de Positrões/CT (PET/CT) com <sup>18</sup>F-Fluordesoxiglicose (FDG), entre outros. A avaliação histológica foi conduzida por um patologista especializado e baseada no *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score* (PASS), onde quando  $\geq 4$  pressupõe-se provável comportamento tumoral maligno. A dimensão tumoral foi avaliada através do diâmetro tumoral máximo (DTM). O seguimento dos doentes baseou-se na clínica, bioquímica e imagiologia disponível nos processos médicos, realizado de acordo com a *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*<sup>31</sup>. Para a avaliação de resposta à terapêutica foi utilizada a classificação *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1* (RECIST)<sup>32</sup>: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) e doença progressiva (DP). Conceptualizou-se agressividade tumoral pela presença de DP, em resposta à terapêutica, ou morte por FEO/PGLM.

Recorreu-se a estatística descritiva para sumarizar os resultados obtidos, apresentando variáveis quantitativas com média (mínimo-máximo) e qualitativas com frequências absolutas e relativas, quando possível. Avaliou-se a SG através da curva de sobrevivência de *Kaplan-Meier* (IBM SPSS Statistics versão 27).

Obeve-se consentimento informado assinado para acesso à informação constante nos processos médicos, bem como para a sua publicação.

## RESULTADOS

As características demográficas, genéticas, fenotípicas, bioquímicas e histológicas do TP encontram-se na **Tabela 1**. Em 11 doentes, observou-se uma maior incidência de FEO/PGLM em mulheres (n=6; 54,55%), com uma média de idades aquando diagnóstico do TP de 38,36 anos (12-72 anos). A média de idades entre géneros foi semelhante, feminino de 37,83 anos (18-49 anos) e masculino de 39,00 anos (12-72 anos).

HTA paroxística (n=7, 77,78%), cefaleias (n=5, 55,56%), taquicardia (n=4, 44,44%), sudorese (n=3, 33,33%) e palpitações (n=3, 33,33%) foram os sintomas mais proeminentes. Verificou-se semelhança na sintomatologia entre géneros.

Apenas se observa na doente 1 a presença de NF1, tendo a mesma um antecedente familiar positivo, a avó materna. A restante amostra não apresentou antecedentes familiares de relevo.

Demonstra-se tumor funcional em 6 doentes relacionados com a presença de sinais e sintomas adrenérgicos, dos quais 4 com perfil tumoral adrenérgico. De destacar, os doentes 3 e 11 que detêm um perfil tumoral noradrenérgico, correspondendo aos doentes com metastização síncrona e tumores de maiores dimensões. De ressaltar a elevação da CgA, nos dois doseamentos disponíveis, síncrona com a existência de metastização.

Em 6 doentes com CT abdominal disponível, a mesma verificou-se precisa na identificação de uma lesão homogénea, regular, de contornos bem definidos nos doentes 2, 3 e 6. Por sua vez, nos doentes 9, 10 e 11 observou-se um realce heterogéneo após contraste com contornos irregulares. Ainda na abordagem inicial do doente, evidenciou-se hipercaptação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG no TP dos doentes 1, 2, 3 e 11 e numa metástase ganglionar pré-vertebral da doente 11. O doente 3 realizou também uma PET/CT  $^{18}\text{F}$ -FDG onde se demonstrou captação dos dois PGL outrora identificados e ainda uma metástase óssea, considerado um falso negativo da Cintigrafia Corporal com  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Nos restantes doentes, nem a CT abdominal ou Cintigrafia Corporal com  $^{123}\text{I}$ -MIBG detiveram capacidade de detetar metastização regional ou distante pré-cirurgia.

Quanto à localização do TP, constata-se uma maior frequência de FEO (n=9, 81,82%), localizados 54,55% (n=6) na suprarrenal esquerda (SRE), 18,18% (n=2) na suprarrenal direita (SRD) e 9,09% (n=1) bilateralmente, relativamente aos PGL (n=2, 18,18%). Os PGL foram mais comumente diagnosticados em idade jovem quando comparados com FEO, com uma idade média de 27 anos (23-31 anos) e 40,89 anos (12-72 anos), respetivamente.

Todos os doentes realizaram excisão tumoral do TP apresentando resseção completa. Verificou-se um DTM médio de 7,41 cm (3,5-12 cm), onde 87,5% (n=7) dos doentes apresentaram um DTM  $\geq$  5 cm. Atenta-se um DTM superior nos PGL, 10,25 cm (8,5-12 cm) em comparação com FEO, 6,47 cm (3,5-9,3 cm). Dos dados histológicos disponíveis (n=7), mais de 70% (n=5) apresentou um PASS superior a 4, estando associado a um maior DTM e a metastização síncrona e mais precoce.

Ao longo do seguimento (**Tabela 2.**), verificou-se o surgimento de alterações fenotípicas (n=6, 75%) e bioquímicas (n=3, 60%), previamente à objetivação de metastização, nomeadamente a presença de HTA persistente (n=5, 83,33%). Evidenciou-se malignização em 8,64 anos (0-18 anos) após o diagnóstico do TP, com metastização síncrona em 18,18% (n=2) doentes. A maioria dos doentes apresentou metastização 5 anos após o diagnóstico do TP (n=7; 63,64%), estando associada a idades mais jovens de diagnóstico de TP (33,14 anos; 12-50 anos). Verifica-se uma metastização mais célere no género masculino (7,4 anos; 0-14

anos), em idade superior a 35 anos (7,5 anos; 0-18 anos), PASS superior a 4 (média-3,6 anos; 0-9 anos) e tumores com DTM superior a 5 cm (média-5,14 anos; 0-10 anos). Observou-se, principalmente, metastização ganglionar (n=10; 90,91%), óssea (n=5; 45,45%), hepática (n=3; 27,27%) e pulmonar (n=1; 9,09%).

Na **Tabela 3**, apresenta-se a terapêutica e resposta à mesma, sobrevivência após metastização e *status* atual dos doentes com FEO/PGLM. A nível terapêutico, efetuou-se metastasectomia (n=5; 45,45%) obtendo-se uma resseção completa na maioria dos casos (n=3; 60%). Até à data, o doente 9 encontrava-se em lista de espera para metastasectomia. Verificou-se recidiva tumoral na doente 10, nas três metastasectomias, e na doente 2, na única que realizou. Na terapia com <sup>131</sup>I-MIBG (n=5; 45,45%), verificou-se DE em 60% (n=3) e DP em 40% (n=2). A radioterapia (RT) (n=3; 27,27%) efetuada para tratamento de metástases ósseas mostrou uma resposta variável. A terapia alvo (n=2; 18,18%), quimioterapia (QT) (n=1; 9,09%) e terapia com <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (n=1; 9,09%) demonstraram ausência de eficácia no doente 3 ao apresentarem permanentemente DP.

Conforme o critério estipulado, 36,36% (n=4) doentes apresentaram uma maior agressividade tumoral. De relevar, a presença de doença mais agressiva no género feminino (n=3; 75%) e em doentes com diagnóstico de TP em idades mais jovens (30,25 anos; 18-49 anos), em comparação com doença menos agressiva (43 anos; 12-72 anos). Em idade pediátrica verificou-se um padrão indolente. Não se elencam diferenças notórias no que concerne ao fenótipo, genótipo, bioquímica e imagiologia aquando diagnóstico do TP. Quanto à localização do TP, destaca-se que todos os PGL apresentaram um comportamento tumoral agressivo. Histologicamente verifica-se um PASS superior a 4 em ambas as categorias (75% em doença indolente e 66,67% em doença agressiva). Em valor absoluto, verificam-se PASS mais elevados na doença não agressiva (6,75; 2-10) em comparação com agressiva (3,67; 1-5). Observa-se um DTM do TP superior na doença agressiva (8 cm; 3,5-12 cm). Constata-se que a doença agressiva demorou mais tempo a metastizar (9,5 anos; 0-18 anos), contudo de ressaltar que todos os doentes com metastização hepática se encontram neste grupo. Por fim, detetou-se também 100% (n=4) e 42,86% (n=3) de metastização múltipla na doença agressiva e indolente, respetivamente.

As curvas de sobrevivência *Kaplan-Meier* desenhadas aquando o diagnóstico do TP (**Figura 1. A**) e metastização (**Figura 1. B**) demonstraram uma taxa de SG aos 5 anos de 90% e 85,7% e aos 15 anos de 90% e 57,1%, respetivamente.

**Tabela 1.** Caracterização demográfica, genética, fenotípica, bioquímica e histológica do tumor primário.

	<b>Idade (anos)</b>	<b>Género</b>	<b>Fenótipo</b>	<b>Genótipo</b>	<b>Perfil bioquímico</b>	<b>TP e localização</b>	<b>PASS*/ Comportamento provável</b>	<b>DMT (cm)</b>
<b>1</b>	34	F	HTA paroxística	NF1	Adrenérgico	FEO. SR Bilateral	S/I	S/I
<b>2</b>	48	F	HTA paroxística, cefaleias, taquicardia e palpitações	Negativo	Adrenérgico	FEO. SRE	10/ Maligno	5
<b>3</b>	23	M	Tumefação dolorosa no QSE de crescimento progressivo e edema testicular.	SDHx Negativo (restante estudo não realizado)	Noradrenérgico. CgA > 7x LMN	PGL para-aórtico esquerdo	5/ Maligno	12
<b>4</b>	12	M	HTA paroxística, cefaleias, taquicardia, sudorese, palpitações, ansiedade e tonturas	Resultado desconhecido	S/I	FEO. SRE	S/I	S/I
<b>5</b>	38	M	HTA paroxística, cefaleias, taquicardia, sudorese, palpitações, ansiedade, dor torácica e tonturas	Negativo	Normal	FEO. SRE	2/ Benigno	6
<b>6</b>	18	F	HTA paroxística, cefaleias, taquicardia, sudorese, perda ponderal não justificada e diminuição da DMO (resolução pós-cirúrgica)	Resultado desconhecido	Adrenérgico	FEO. SRE	1/ Benigno	3,5
<b>7</b>	50	M	HTA paroxística e PCR (durante a cirurgia)	S/I	S/I	FEO. SRD	S/I	7,5
<b>8</b>	49	F	S/I	Negativo	S/I	FEO. SRE	S/I	S/I
<b>9</b>	72	M	Incidentaloma	Negativo	Adrenérgico	FEO. SRE	7/ Maligno	7,5
<b>10</b>	31	F	HTA paroxística e cefaleias. PCR (durante a cirurgia)	Negativo (sem RET)	S/I	PGL periuterino	5/ Maligno	8,5
<b>11</b>	47	F	S/I	Negativo	Noradrenérgico. CgA > 29x LMN	FEO. SRD	8/ Maligno	9,3

CgA – Cromogranina A; DMO – Densidade mineral óssea; DMT – Diâmetro tumoral máximo; F – Feminino; FEO – Feocromocitoma; HTA – Hipertensão arterial; LMN – Limite máximo de normalidade; M – Masculino; PASS - *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*; PCR – Paragem cardiorrespiratória; PGL – Paraganglioma; QSE – Quadrante superior esquerdo; S/I – Sem informação; SR – Glândula Suprarrenal; SRE – SR esquerda; SRD – SR direita; TP – Tumor primário.

\*PASS, baseado em 12 características histológicas, totalizando 20 pontos: 2 pontos - grandes nichos de células ou crescimento difuso >10%, necrose tumoral confluyente ou central, celularidade elevada, monotomia celular, células tumorais alongadas (mesmo que focal), figuras mitóticas >3/10 campos de grande ampliação, mitoses atípicas e extensão para o tecido adiposo; 1 ponto – invasão vascular, invasão capsular, pleomorfismo nuclear e hiper cromasia nuclear.<sup>26</sup>

**Tabela 2.** Caracterização fenotípica e bioquímica da primeira metastização dos FEO/PGL. Locais de metastização.

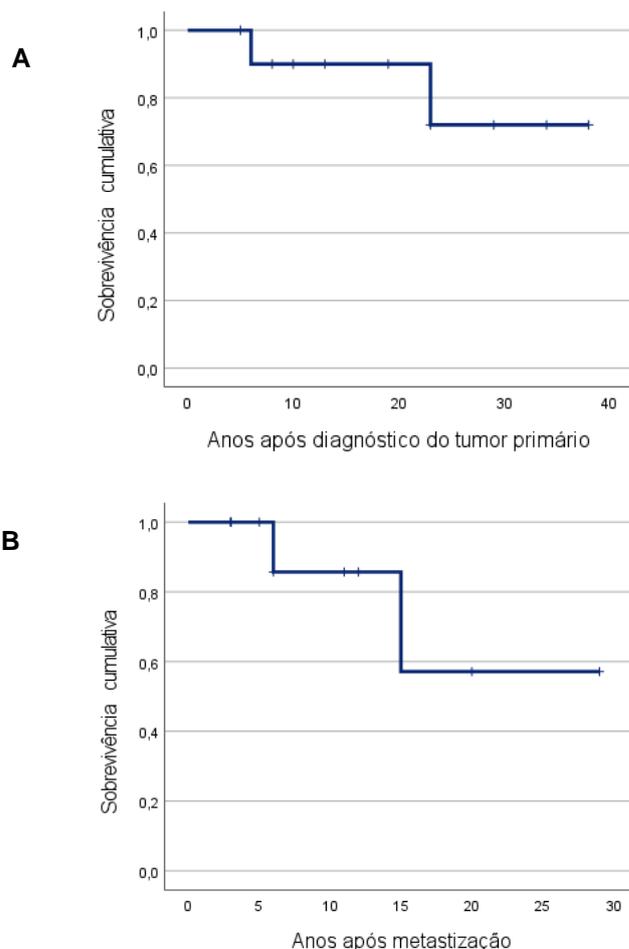
	<b>Tempo para metastização (anos)</b>	<b>Fenótipo</b>	<b>Bioquímica</b>	<b>Local(s) de metastização</b>
<b>1</b>	16	Assintomático	S/I	GL bronco-hilar direito
<b>2</b>	4	HTA paroxística, palpitações	Adrenérgico. CgA > 10x LMN	GL subdiafragmáticos e diafragmáticos esquerdos e pélvicos
<b>3</b>	0	Tumefação dolorosa no QSE de crescimento progressivo e edema testicular.	Noradrenérgico. CgA > 7x LMN	GL hilo renal direito. Osso e fígado
<b>4</b>	14	HTA paroxística, sudorese	S/I	GL abdomino-pélvicos. Osso
<b>5</b>	10	HTA paroxística, sudorese, palpitações e ansiedade	Normal. CgA > 2x LMN	GL hilo renal esquerdo
<b>6</b>	11	Assintomática	S/I	GL para-aórtico e subdiafragmáticos esquerdo e cauda do pâncreas
<b>7</b>	8	Cefaleias, palpitações, astenia e tonturas	Adrenérgico	Osso e pulmão
<b>8</b>	18	HTA paroxística e dor torácica	Normal. CgA > 1x LMN	GL inguinal direito. Osso e fígado
<b>9</b>	5	S/I	S/I	GL para-aórtico esquerdo
<b>10</b>	9	HTA paroxística, cefaleias, sudorese, palpitações, astenia, insónias e perda ponderal	Adrenérgico	GL cervical, supraclavicular e para-esternal direito. GLs peritoneais. Osso e fígado
<b>11</b>	0	S/I	Noradrenérgico. CgA > 29x LMN	GL pré-vertebral

CgA – Cromogranina A; GL – Gânglio linfático; HTA – Hipertensão arterial; LMN – Limite máximo de normalidade; QSE – Quadrante superior esquerdo; S/I – Sem informação.

**Tabela 3.** Terapêutica e resposta à terapêutica, sobrevivência após metastização e *status* atual dos doentes com FEO/PGL metastizado.

	<b>Cirurgia (nº)</b>	<b>Terapêutica (ordem cronológica)</b>	<b>RECIST/ PERCIST</b>	<b>Sobrevivência após metastização (anos)</b>	<b>Status</b>
<b>1</b>	2	Não realizou	NA	3	Sem evidência de doença.
<b>2</b>	3	<sup>131</sup> I-MIBG (2 sessões)	DE	6	Vivo com doença
<b>3</b>	1	RT	DP	6	Morte por FEO
		QT: CTB (7ciclos)	DP		
		<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (4 sessões)	DP		
		Everolimus seguido de sunitinib, associados ao octreótido de longa ação	DP		
		QT: CVD (4 ciclos)	DP		
		RT	DP		
<b>4</b>	1	<sup>131</sup> I-MIBG (3 sessões)	DE	20	Vivo com doença
<b>5</b>	2	Não realizou	RC	3	Sem evidência de doença
<b>6</b>	2	Não realizou	DP	12	Vivo com doença
<b>7</b>	1	<sup>131</sup> I-MIBG (5 sessões)	DE	15	Morte por outra causa
<b>8</b>	1	RT + cifoplastia	DP	11	Vivo com doença
		<sup>131</sup> I-MIBG	DP		
<b>9</b>	1	Não realizou	DE	3	Vivo com doença
<b>10</b>	5	RT	RC	29	Vivo com doença
		<sup>131</sup> I-MIBG (5 sessões)	DP		
		Sunitinib	S/I		
<b>11</b>	1	Não realizou	NA	5	Sem evidência de doença

CTB - Capecitabina, temozolamida e bevacizumab; CVD - Ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina; DE – Doença estável; DP – Doença progressiva; MIBG - Metaiodobenzilguanidina; NA - Não aplicável; QT – Quimioterapia; RC – Resposta completa; RT – Radioterapia; S/I – Sem informação.



**Figura 1.** Curvas de sobrevivência *Kaplan-Meier*. A. Após diagnóstico do tumor primário. B. Após diagnóstico de metastização.

## DISCUSSÃO

Identificam-se ao longo do estudo várias limitações. Apresenta uma natureza retrospectiva e uma amostra pequena, limitação já conhecida em estudos anteriores dada a raridade da patologia em questão, o que limitou a implementação de testes com significância estatística. Acrescenta-se, a existência de uma grande janela temporal entre os vários diagnósticos de TP e metastização que se traduz numa grande variabilidade dos parâmetros bioquímicos e imagiológicos adquiridos, provável pela evolução dos protocolos clínicos do CHUC. Paralelamente, determinados diagnósticos foram realizados noutras instituições ocorrendo posteriormente o seguimento no CHUC, enquanto centro de referência, sucedendo alguma perda de informação na transição. Não obstante, o estudo permitiu um longo seguimento dos doentes, não tão praticável num estudo prospetivo, e o levantamento de temáticas pertinentes para discussão.

Elencando o género, enquanto preditor de malignidade, denotam-se resultados diversos, considerando-se improvável a existência de relação<sup>16-18,23,33</sup>, corroborando a amostra o supracitado.

Observa-se uma idade média de diagnóstico do TP relativamente jovem, achado que suporta estudos já elaborados<sup>13-19</sup>, apesar de nem sempre se evidenciar<sup>24,33,34</sup>. Atualmente, tem-se investido no desenvolvimento de *cut offs* que predigam metastização destacando-se a idade inferior a 35 anos<sup>13</sup>, contudo ainda necessita de maior validação. Em idade pediátrica verifica-se um risco de metastização 2 a 3 vezes superior aos adultos<sup>35</sup>, não sendo possível neste estudo transpor tal relação.

O fenótipo mais evidenciado pelos doentes corresponde à hipersecreção de catecolaminas, como expectável, o que não permite destacar nenhum sintoma como potencial preditor de metastização, como demonstra a evidência.<sup>18,23,24,33</sup> De referir, a diminuição transitória da densidade mineral óssea (doente 6) onde a sobre-estimulação simpática e o excesso de catecolaminas, via recetor beta-2 adrenérgico, são uma possível causa para a fragilidade óssea, nomeadamente a nível do osso trabecular, dado o elevado *turnover* ósseo.<sup>36</sup>

Constata-se a mutação NF1 (doente 1), associada ao *cluster 2*, genes relacionados com a sinalização da cinase, que promove a angiogénese, proliferação e sobrevivência celular, vinculada usualmente a um baixo risco de metastização.<sup>4,11</sup> A NF1 tende a manifestar-se com FEO em idade mais tardia (40-45 anos), contudo pode ocorrer mais precocemente.<sup>19</sup> Encontra-se associada ao perfil tumoral adrenérgico e a uma SG elevada, como se verificou.<sup>4,11,37</sup> Não foram identificadas outras mutações, nomeadamente SDHB mais prevalente nestas neoplasias, porém ressaltar o desconhecimento de 3 resultados e a enorme evolução na identificação de genes relacionados com FEO/PGL, nomeadamente HRAS, EPAS, FGFR1, MET, FH que não integraram o painel genético do estudo.<sup>11</sup>

Descreve-se que doentes com perfil tumoral noradrenérgico estão mais frequentemente associados a malignidade e a localização extra-medular<sup>13,16,21,22,24</sup>, padrão esse que se reconhece no doente 3. O mesmo decorre dado o carácter menos diferenciado destes tumores e por insuficiência de feniletilamina N-metiltransferase, enzima que converte noradrenalina em adrenalina.<sup>38</sup> Iguamente, prevê-se relação entre um maior DTM e o perfil tumoral supracitado<sup>22</sup>, achado observável neste estudo. Alusivo ao perfil tumoral adrenérgico, não se evidenciam diferenças significativas aquando comparação entre FEO/PGLM e não metastáticos<sup>16,22</sup>, contudo relata-se uma maior SG nestes doentes, como se afere nesta amostra.<sup>16</sup> Ponderou-se que um resultado bioquímico normal se possa refletir num FEO/PGL pequeno ou doença metastática com algum grau de indiferenciação. No entanto, o doente 5 apresenta fenótipo de hipersecreção de catecolaminas, um tumor superior a 5 cm e um PASS

de 2, justificando-se o mesmo pela possível libertação transitória de catecolaminas aquando paroxismo. Os valores de CgA, por sua vez, corroboram a evidência científica conhecida, ao se apresentarem aumentados em DTM elevados e aquando metastização<sup>21,27</sup>, acreditando-se assim, que a CgA possa espelhar uma maior carga tumoral, apesar da relação se manter controversa<sup>22</sup>. Assim, considera-se que a CgA detém um importante papel prognóstico devendo ser doseada durante o seguimento dos doentes. Não foi possível avaliar o preditor 3-metoxitiramina plasmática dada a ausência do seu doseamento.

A imagiologia apresenta um papel de destaque na localização anatômica precisa do FEO/PGL, bem como de doença multifocal ou metastática, recorrendo mais frequentemente a CT, RM e imagem funcional, consoante indicação. Denotam-se diferenças na consistência e realce de contraste nas CT realizadas, onde a heterogeneidade e irregularidade, poderão estar relacionadas com o DTM e necrose tumoral, contudo não se dispõe de dados suficientes para transpor a relação. Enquanto preditor de malignidade não apresenta carácter decisivo, verificando-se ausência de evidência nesta temática. Nas Cintigrafias Corporais com <sup>123</sup>I-MIBG realizadas, técnica com maior especificidade, demonstrou-se hipercaptação na massa detetada em CT, o que confirma a boa sensibilidade e valor preditivo positivo descrito, 90,6% e 100%, respetivamente.<sup>39</sup> Contudo, na deteção de doença metastática observou-se um falso negativo (doente 3), já reportado em estudos<sup>40</sup>, surgindo para o colmatar a imagem por PET/CT.

Sobre a localização do TP, a amostra apresenta apenas 2 PGL, preditor de metastização bem estabelecido<sup>2,8,9</sup>, contudo de ressaltar que são tumores mais raros em comparação com FEO, correspondendo a 15-20% dos FEO/PGL.<sup>31</sup> Os mesmos foram mais comumente diagnosticados em idade jovem, reforçando assim o papel da idade na predição da metastização. Paralelamente, apesar da amostra apresentar uma maioria de FEO na SRE, de acordo com a literatura não se legitima correlação entre lateralidade do FEO com malignidade.<sup>16,24</sup>

O DTM da amostra corroborou a evidência científica já explanada<sup>2,8,9</sup>, sendo que para o limite estipulado ( $\geq 5$  cm) estão reportados 10-25% de falsos negativos<sup>16,18,41</sup>, ocorrendo o mesmo neste estudo (doente 6). Pressupõe-se que um DTM elevado ocorra por uma rápida proliferação das células tumorais ou um atraso no diagnóstico por ausência de características fenotípicas típicas. Independentemente do DTM, reconhece-se que o risco de malignização dos PGL é superior ao dos FEO, sendo o preditor de localização extra-adrenal superior ao DTM.<sup>9</sup>

A análise histológica, que se considera um dos mais úteis fatores de prognóstico em tumores sólidos, não se tem revelado fidedigna na predição de malignidade nos FEO/PGL. Tem-se descrito uma grande variabilidade intra e inter-observador na avaliação histológica do

PASS, na medida em que os parâmetros são patologista-dependentes<sup>25,26,28,42</sup>, sendo a necrose tumoral o fator mais associado à malignidade<sup>16,18,26</sup>. Recentemente, reportou-se que o PASS seria um excelente algoritmo para excluir tumores com potencial metastático quando inferior a 4, dado o seu elevado valor preditivo negativo, sendo válido igualmente para PGL.<sup>26,43</sup> A amostra em estudo demonstra, mais uma vez, alguma incongruência nos PASS calculados, na medida em que se observam 28,57% (n=2) PASS inferiores a 4, com posterior objetivação de metastização, devendo-se assim ter alguma cautela na exclusão de potencial metastático. Dado o carácter subjetivo do PASS, vários algoritmos que combinam clínica, bioquímica, genética, histologia e imunohistoquímica têm vindo a ser desenvolvidos, nomeadamente o *Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*<sup>28</sup> (GAPP), GAPP Modificado e o *Age, Size, Extra-adrenal location, Secretory type* (ASES)<sup>13</sup>.

No que concerne à metastização, o padrão demonstrado foi similar ao encontrado no estudo de Zelinka T. *et al.*, onde se reflete que a ocorrência de metastização mais morosa em doentes mais jovens pode ser explicada por não existir uma adesão tão grande ao seguimento regular obrigatório, em comparação com os restantes, bem como pelos mecanismos imunes e comportamento das células tumorais idade-dependentes.<sup>16</sup> Os locais de metastização foram os expectáveis.<sup>2,5,6</sup>

A terapêutica dos FEO/PGLM tem-se revelado um grande desafio. A cirurgia, com carácter curativo, destaca-se perante linfadenopatias regionais ou metástases distantes ressecáveis, devendo ser ponderada caso-a-caso, tendo na amostra em estudo apresentado bons resultados (doente 1, 5 e 11).<sup>44,45</sup> Porém, doentes com FEO/PGLM irressecável também poderão beneficiar de cirurgia.<sup>44</sup> Perante metastização síncrona, encontra-se recomendada a ressecção do TP para alívio sintomático, por excesso de catecolaminas ou invasão tumoral, e para citorredução com o intuito de implementação de terapias sistémicas<sup>9</sup>, como efetuada para o doente 3.

Atualmente, a terapia com <sup>131</sup>I-MIBG permanece uma das melhores e mais investigadas terapias que se pode oferecer a FEO/PGLM, estando o seu valor entregue à afinidade do <sup>131</sup>I-MIBG ao transportador de norepinefrina localizado nas membranas celulares destes tumores.<sup>6</sup> Estudos apontam DE, no que concerne ao volume e captação tumoral e RP hormonal, com alívio sintomático, em 50% e 40% dos doentes tratados com <sup>131</sup>I-MIBG, respetivamente.<sup>46</sup> A amostra em estudo reforça o explanado, na medida em que nos 5 doentes que a realizaram, 60% apresentaram DE relativo ao volume/captação tumoral. Em doentes com tumores não ávidos a MIBG e não respondentes à terapia, a QT torna-se a opção terapêutica consequente mais viável.<sup>47</sup>

Quanto à QT, o protocolo ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) é o mais comumente utilizado em FEO/PGLM e está recomendado para doentes com metastização

rapidamente progressiva.<sup>4,6</sup> No presente estudo não se evidenciou resposta a este protocolo, suportando os estudos realizados, onde relatam que a maioria dos doentes com FEO/PGLM não responde à QT, sendo o efeito na sobrevivência diminuto.<sup>47</sup> Não obstante, encontra-se descrito RP/DE ao protocolo e diminuição da sintomatologia, repercutindo-se numa diminuição da HTA e no número/dose de medicamentos anti-hipertensores necessários, o que se reflete na redução das complicações cardiovasculares.<sup>47</sup> A temozolomida também se destaca no tratamento destes tumores tendo indicação aquando doença pouco proliferativa.

A terapia com <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, surge com base na sobre-expressão de recetores de somatostatina 2 na maioria dos FEO/PGLM, sendo o radiofármaco em questão seu análogo.<sup>6</sup> Sublinha-se a sua importância aquando avides para <sup>68</sup>Ga-DOTATATE positiva e negativa para <sup>131</sup>I-MIBG<sup>48</sup>, apresentando resultados promissores, especialmente no subgrupo dos PGL.<sup>4,49</sup> No doente 3, não se evidencia resposta à terapia, apesar de constar no subgrupo com melhores resultados. De relevar, a ausência de captação de MIBG neste doente, o que pode indicar um tumor menos diferenciado.

Já a RT, é considerada um método bem estabelecido para o tratamento de metástases ósseas, como aplicada neste estudo, e suas complicações, e pode apresentar um papel paliativo na doença oligometastática e em metástases com elevado risco de complicação, estando associada a elevadas taxas de controlo local e sintomático.<sup>6,50</sup>

Tem-se investido na caracterização das etapas do desenvolvimento tumoral dos FEO/PGLM, surgindo como possíveis terapêuticas o sunitinib, inibidor do recetor da tirosina cinase, e o everolimus, inibidor da via PDK/AKT/mTOR. A implementação do sunitinib baseia-se pelo aumento da expressão de VEGF, 1 e 2, PDGF- $\beta$ , eRET, KIT e FLT3 em alguns FEO/PGLM, recetores estes inibidos pelo fármaco.<sup>9</sup> A resposta demonstrada pela amostra é apoiada pelos estudos disponíveis.<sup>4,51</sup> Contudo, Ayala-Ramirez M. *et al.* descreve que cerca de 47% dos FEO/PGLM experienciaram benefício clínico deste tratamento, seja por apresentar RP, DE ou melhor controlo da HTA, apesar de breve 4-36 meses.<sup>52</sup> O everolimus, por sua vez, tem demonstrado resultados desapontantes não sendo a amostra em estudo exceção.<sup>53</sup> Realça-se a toma de octreótido de longa ação associado a estes dois fármacos, sendo que este fármaco atenua a progressão tumoral, bem como é bem tolerado, estando indicado em doentes em que se pretende baixar a secreção de catecolaminas, especialmente nos que apresentam <sup>68</sup>Ga-DOTATATE positivo, como é o caso do doente 3.<sup>4</sup>

RC e permanentes à terapia sistémica são raras, sendo estes tratamentos considerados paliativos ao invés de curativos. A investigação da efetividade destas terapêuticas de forma individual e combinada, como em ensaios clínicos prospetiva, é essencial.

No que se refere à agressividade tumoral, é de interesse aprofundar o seu conceito, que tem demonstrado, em vários estudos, significados distintos, dada as várias formas de avaliação do prognóstico, o que torna a discussão dos resultados mais complexa. Por um lado, apresenta-se como doença rapidamente progressiva, definida por uma sobrevida após metastização inferior a 5 anos, onde a ausência de resseção do TP, metastização síncrona, hipersecreção de dopamina, género masculino, elevado DTM e idade avançada se associam a pior prognóstico.<sup>23</sup> Por outro, como tumores com PASS elevados, relacionando o seu aumento com tumor mais agressivo<sup>54</sup>, sendo este dado refutado, quer pelos resultados que o PASS tem obtido, já discutidos, como pelos resultados apresentados. E por último, tumores de rápido crescimento, com múltiplas recorrências e inoperáveis<sup>10</sup> ou SG diminuída.

Com a evolução terapêutica, já desenvolvida neste manuscrito, e publicação dos seus resultados, percebeu-se que existiam doentes respondedores e não respondedores à respetiva terapia. Igualmente, verificou-se que a presença de metastização não era sinal necessário de mau prognóstico e que poderia estar associado a uma boa qualidade de vida. Assim, especulou-se se a ausência de resposta à terapêutica poderia dever-se ao TP e suas características ao invés da terapia. Isto é, que a resposta à terapêutica pode não refletir apenas o efeito da terapia por si, mas também o curso natural do tumor, sendo este um dos objetivos do estudo.

Até à data, nenhum estudo apresentou a definição de agressividade tumoral defendida. A evidência científica sobre esta temática é muito escassa. Relativamente à idade aquando diagnóstico do TP, Nomura K. *et al.* descreve uma sobrevida geral superior em doentes mais novos.<sup>55</sup> Nicolas M. *et al.* no que se refere à idade pediátrica, propôs face a uma maior frequência FEO/PGLM, independentemente do *background* genético, nesta faixa etária, que os tumores se manifestassem de forma mais agressiva.<sup>10</sup> Contudo, na amostra esta relação não se visualizou.

Tendo em conta a amostra em estudo, apesar do sexo feminino apresentar maior frequência na doença agressiva, verifica-se que 100% das mortes ocorreram no género masculino, dado que apoia estudos prévios.<sup>19,56</sup>

Os PGL<sup>11,19,41,57</sup> em detrimento dos FEO, e o DTM superior a 5 cm<sup>6,19,23,34</sup> têm sido identificados enquanto preditores de uma SG inferior, o que com os dados do estudo se hipotetiza que se possa relacionar com o facto destas características poderem estar possivelmente atribuídas a uma maior agressividade tumoral. De facto, verificou-se que os dois doentes com PGL apresentam um DTM superior e encontram-se no grupo de doença agressiva. No entanto, Nomura K. *et al.* não encontrou diferenças estatisticamente significativas no tipo de tumor.<sup>55</sup>

Poder-se-ia especular que um rápido crescimento e disseminação tumoral se associa a doença mais agressiva, contudo os resultados não o sugerem ao apresentarem um tempo para metastização superior na doença agressiva. Efetivamente, a comparação do prognóstico entre metastização síncrona e metacrona tem obtido resultados dispares. Por um lado, Nomura K. *et al.* descreve que doentes com metastização síncrona/precoce apresentaram melhor sobrevida geral aos 5 anos<sup>55</sup>, relação verificada também noutros estudos<sup>6,23,34,56</sup>. Por outro, Ayala-Ramirez M. *et al.* refere que na sua amostra a metastização síncrona exibiu uma sobrevida geral mais curta.<sup>47</sup> Assim, e tendo em consideração a variabilidade dos resultados obtidos, conjectura-se que o impacto na sobrevivência possa relacionar-se com a agressividade tumoral, ao invés do tipo de metastização. A metastização hepática e doença multifocal apresentaram maior frequência na doença agressiva. Especula-se que as metástases mais agressivas sejam as hepáticas, apesar da ausência de evidência. Roman-Gonzalez A. *et al.* refere que doentes com metastização hepática, pulmonar ou múltipla apresentam uma menor sobrevida, quando comparado com metastização óssea isolada<sup>9</sup>, sendo esta a base do estadiamento da AJCC no que se refere à metastização.

Alguns estudos reforçam a opinião dos autores<sup>47,58,59</sup>, ao pesquisarem preditores de agressividade tumoral, porém essa análise apenas contempla a terapia em estudo e não o doente como um todo. Ayala-Ramirez M. *et al.* comparou características pré-tratamento em respondedores e não respondedores à QT não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas, contudo sugere que doentes com TP com elevado DTM são menos prováveis de responder à QT.<sup>47</sup> Com efeito, verifica-se um TP de 12 cm no doente 3, único doente que realizou QT e apresenta doença agressiva, todavia não é possível retirar qualquer ilação devendo esta relação ser estudada posteriormente. Nomura K. *et al.* descreve que o género feminino e FEO poderão ser fatores de prognóstico negativo para CVD.<sup>55</sup> Outros estudos, reportam possível associação de melhor resposta à QT na mutação SDHB<sup>59</sup> e consoante *Performance Status*<sup>47</sup>, indicador já correntemente utilizado na prática clínica. Já Vyakaranam A.R. *et al.* refere que um Ki-67 <15%, quando comparado com Ki-67% ≥15%, e <sup>177</sup>Lu-DOTATATE utilizado com primeira linha, ao invés de aquando DP, apresenta melhor SG.<sup>58</sup> De facto, o Ki-67 tem sido alvo de vários estudos<sup>18,20,30</sup>, contudo para FEO/PGL ainda não está validado. Acrescenta-se que o doente 3, realizou a terapia por DP à qual não apresentou resposta, o que suporta o apresentado.

Estudos prévios referem uma taxa de sobrevivência aos 5 anos entre 12 e 84%<sup>23</sup>, que em contraste com a obtida neste estudo é inferior. A diferença pode ser justificada pela janela temporal existente entre os estudos com consequente evolução das terapêuticas disponíveis e pelo carácter indolente do tumor. O perfil noradrenérgico<sup>41</sup>, a mutação SDHB<sup>8,11,17,23,56,57</sup>, o

atraso ou não realização de ressecção do TP<sup>6,55</sup>, e DP<sup>6</sup> também têm sido associados a SG inferiores, apesar de controverso.

Atualmente, acredita-se que todos os FEO/PGL apresentam potencial metastático. Através dos resultados apresentados, é possível confirmar a importância do seguimento, na medida em se verifica recorrência clínica e/ou bioquímica na maioria dos doentes, com posterior confirmação imagiológica de metastização. Realça-se, a presença de HTA persistente que pode corresponder a metastização oculta ou a hipertensão secundária após eliminação da sua causa, neste caso a ressecção do FEO/PGL. Paralelamente, observa-se uma grande janela temporal na deteção de metastização, o que permite hipotetizar se perante um seguimento mais estreito se teria uma deteção mais precoce, sendo esta a chave para doença ressecável, isto é, com intuito curativo, como também justifica a necessidade de um seguimento longo. De ressaltar, a importância do seguimento também na procura de complicações inerentes à doença quer do foro cardiovascular, como de doença avançada. Assim, considera-se que o algoritmo de seguimento deve ser alvo de uma maior reflexão. Na *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, na qual se baseia a prática clínica do CHUC, verifica-se que as recomendações são pouco específicas, fundamentadas numa abordagem personalizada para FEO/PGL hereditários, dado a sua apresentação clínica distinta e comportamentos biológicos dispares, e multidisciplinar para os restantes, apenas recomendando controlo bioquímico anual para deteção de recorrência ou metastização.<sup>31</sup> Acredita-se numa conduta multidisciplinar, contudo tendo também por base a evidência científica atual disponível. A *European Society for Medical Oncology* publicou recentemente uma *guideline* que já inclui os preditores de metastização na gestão inicial do doente e um algoritmo de tratamento do FEO/PGLM, estando a estratégia de seguimento pouco desenvolvida.<sup>2</sup> Já Nölting S. *et al.* divulga um guia de gestão destes doentes que engloba vários estudos realizados na área, onde sugere um seguimento de pelo menos 10 anos para todos os doentes com FEO/PGL e vitalício perante doentes de alto risco, isto é com teste genético positivo, PGL, DTM  $\geq$  5-6 cm e para portadores de SDHB um DTM  $\geq$  3-3,5 cm, recorrência, perfil tumoral noradrenérgico e dopaminérgico e FEO moderada a pobremente diferenciados de acordo com o sistema de classificação GAPP.<sup>4</sup> A Sociedade Europeia de Endocrinologia, por sua vez, acrescenta a idade jovem, como característica a realizar, também, seguimento permanente, já defendida neste estudo, como noutros, já explanados.<sup>60</sup> Assim, ao implementar as características supracitadas na amostra em estudo, todos os doentes seriam alvo deste seguimento mais próximo, com exceção do doente 8, no entanto justifica-se por não se encontrar disponível toda a informação clínica.

## CONCLUSÃO

Até ao momento, e reforçado pelo estudo, nenhum marcador é 100% preditivo de metastização ou agressividade tumoral, sendo o diagnóstico realizado apenas quando objetivada metastização.

À luz dos resultados obtidos a idade jovem, perfil noradrenérgico, valores de CgA elevados, PGL, PASS superior a 4 e DTM  $\geq$  5 cm devem ser considerados aquando diagnóstico do TP, dada a sua possível relação com metastização, devendo-se assim realizar um seguimento mais estreito e vitalício.

Por sua vez, de forma ainda preliminar e limitada, e com necessidade de maior validação, a idade jovem, género feminino, PGL, DTM e metastização múltipla e hepática podem estar associados a uma maior agressividade tumoral, o que indicia uma importante ponderação a nível da terapêutica instituída, podendo esta ser mais severa, e no seguimento, dado o possível carácter agressivo da doença.

Assim, sugere-se a que os fatores elencados no estudo devam ser utilizados de forma combinada, ressaltando a importância do desenvolvimento e validação de algoritmos que predigam a malignidade/agressividade de FEO/PGL, de acordo com os dados disponíveis em cada centro.

Dadas as limitações na maioria dos estudos, incluindo este, apela-se à implementação de um estudo multicêntrico e prospetivo com base nas características enumeradas, nomeadamente no que concerne à investigação da agressividade tumoral.

## REFERÊNCIAS

1. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):213-27.  
doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
2. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2020;31(11):1476-1490.  
doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
3. Shuch B, Ricketts CJ, Metwalli AR, Pacak K, Linehan WM. The genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma: implications for management. *Urology.* 2014;83(6):1225-32.  
doi: 10.1016/j.urology.2014.01.007.
4. Nölthing S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers.* 2019;11(10):1505.  
doi: 10.3390/cancers11101505.
5. Huang KH, Chung SD, Chen SC, Chueh SC, Pu YS, Lai MK, et al. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in a single institute. *Int J Urol.* 2007;14(3):181-5.  
doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01687.x.
6. Jasmim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2020;34(2):101354.  
doi: 10.1016/j.beem.2019.101354.
7. Thouennon E, Elkahloun AG, Guillemot J, Gimenez-Roqueplo AP, Bertherat J, Pierre A, et al. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4865-72.  
doi: 10.1210/jc.2007-1253.
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Bookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(2):919–27.

- 9.** Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2017;24(3):174-183.  
doi: 10.1097/MED.0000000000000330.
- 10.** Nicolas M, Dahia P. Predictors of outcome in phaeochromocytomas and paragangliomas. *F1000Res.* 2017;6:2160.  
doi: 10.12688/f1000research.12419.1.
- 11.** Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(5):539-550.  
doi: 10.1530/ERC-19-0024.
- 12.** Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Borntein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *European journal of cancer.* 2012;48(11):1739-49.  
doi: 10.1016/j.ejca.2011.07.016.
- 13.** Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Ahn SH, Kim H, Suh S, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery.* 2018;164(3):511-7.  
doi: 10.1016/j.surg.2018.05.001.
- 14.** Dhir M, Li W, Hogg ME, Bartlett DL, Carty SE, McCoy KL, et al. Clinical Predictors of Malignancy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3624-30.  
doi: 10.1245/s10434-017-6074-1
- 15.** Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol.* 2005;16(1):23-32.  
doi: 10.1385/ep:16:1:023.
- 16.** Zelinka T, Musil Z, Dušková J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, et al. Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter? *European journal of clinical investigation.* 2011;41(10):1121-8.  
doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02518.x.
- 17.** Kim KY, Kim JH, Hong AR, Seong MW, Lee KE, Kim SJ, et al. Disentangling of Malignancy from Benign Pheochromocytomas/Paragangliomas. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168413.

doi: 10.1371/journal.pone.0168413.

**18.** Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery*. 2008;143(6):759-68.

doi: 10.1016/j.surg.2008.02.007.

**19.** Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):717-25.

doi: 10.1210/jc.2010-1946

**20.** Bialas M, Okon K, Dyduch G, Ciesielska-Milian K, Buziak M, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Neuroendocrine markers and sustentacular cell count in benign and malignant pheochromocytomas - a comparative study. *Pol J Pathol*. 2013;64(2):129-35.

doi: 10.5114/pjp.2013.36004.

**21.** Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension*. 2000;36(6):1045-1052.

doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1045.

**22.** Van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SWJ, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytomas. *European journal of endocrinology*. 2002;147:85-94.

doi: 10.1530/eje.0.1470085.

**23.** Hamidi O, Young WF, Jr., Iniguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3296-305.

doi: 10.1210/jc.2017-00992.

**24.** Fenf F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1583-90.

doi: 10.1016/j.juro.2010.12.050.

**25.** Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, Nakamura Y, Tezuka Y, Omata K, et al. Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:587769.

doi: 10.3389/fendo.2020.587769..

**26.** Kulkarni MM, Khandeparkar SG, Deshmukh SD, Karekar RR, Gaopande VL, Joshi AR, et al. Risk Stratification in Paragangliomas with PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland

Scaled Score) and Immunohistochemical Markers. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(9):EC01-EC04.

doi: 10.7860/JCDR/2016/20565.8419.

**27.** Szalat A, Fraenkel M, Doviner V, Salmon A, Gross DJ. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocrine*. 2011;39(2):160-6.

doi: 10.1007/s12020-010-9422-5

**28.** Koh J, Ahn SH, Kim H, Kim BJ, Sung TY, Kim YH, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PloS one*. 2017;12(11).

doi: 10.1371/journal.pone.0187398.

**29.** Pinato DJ, Ramachandran R, Toussi ST, Vergine M, Ngo N, Sharma R, et al. Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in phaeochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *Br J Cancer*. 2013;108(2):429-37.

doi: 10.1038/bjc.2012.538.

**30.** Elder EE, Xu D, Hoog A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 AND hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol*. 2003;16(3):246-55.

doi: 10.1097/01.MP.0000056982.07160.E3.

**31.** Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):1915-42.

doi: 10.1210/jc.2014-1498.

**32.** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.

doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

**33.** Park J, Song C, Park M, Yoo S, Park SJ, Hong S, et al. Predictive characteristics of malignant pheochromocytoma. *Korean J Urol*. 2011;52(4):241-6.

doi: 10.4111/kju.2011.52.4.241.

**34.** Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, et al. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14:523.

doi: 10.1186/1471-2407-14-523.

**35.** Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(4):1122-1132.

doi: 10.1210/jc.2016-3829.

**36.** Kim BJ, Kwak MK, Kim JS, Lee SH, Koh JM. Higher sympathetic activity as a risk factor for skeletal deterioration in pheochromocytoma. *Bone*. 2018;116:1-7.

doi: 10.1016/j.bone.2018.06.023.

**37.** Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clinical chemistry*. 2011;57(3):411-20.

doi: 10.1373/clinchem.2010.153320.

**38.** Gimm O, DeMicco C, Perren A, Giammarile F, Walz MK, Brunaud L. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(2):155-77.

doi: 10.1007/s00423-011-0880-x.

**39.** Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(7):583-7.

doi: 10.1097/00006231-200607000-00006.

**40.** Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Giordano A. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of*. 2013;57(2):122-33.

**41.** Turkova H, Prodanov T, Maly M, Martucci V, Adams K, Widimsky J, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic Pheochromocytoma/Paraganglioma: An National Institutes of Health Study. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(3):302-14.

doi: 10.4158/EP15725.OR.

- 42.** Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, dKrinjer R, van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(4):599-608.  
doi: 10.1097/PAS.0b013e318190d12e.
- 43.** Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas-A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 2019;11(2):225.  
doi: 10.3390/cancers11020225.
- 44.** Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, Shen C, Waguespack SG, Habra MA, et al. Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *Annals of surgery*. 2018;268(1):172-178.  
doi: 10.1097/SLA.0000000000002195.
- 45.** Arnas-Leon C, Sánchez V, Santana Suárez AD, Quintana Arroyo S, Acosta C, Martinez Martin FJ. Complete Remission in Metastatic Pheochromocytoma Treated with Extensive Surgery. *Cureus*. 2016;8(1):e447.  
doi: 10.7759/cureus.447.
- 46.** van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EPM. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2014;80(4):487-501.  
doi: 10.1111/cen.12341.
- 47.** Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer*. 2012;118(11):2804-12.  
doi: 10.1002/cncr.26577.
- 48.** Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021.  
doi: 10.1210/clinem/dgaa982.
- 49.** Jimenez C. Treatment for Patients With Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective From the Hallmarks of Cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:25-29.  
doi: 10.1016/j.adro.2017.11.002.

- 50.** Breen William, Bancos I, Young WF, Bible KC, Laack NN, Foote RL, et al. External beam radiation therapy for advanced/unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Advances in radiation oncology*. 2017;3(1):25-29.  
doi: 10.1016/j.adro.2017.11.002.
- 51.** Canu L, Pradella S, Rapizzi E, Fucci R, Valeri A, Briganti V, et al. Sunitinib in the therapy of malignant paragangliomas: report on the efficacy in a SDHB mutation carrier and review of the literature. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017;61(1):90-97.  
doi: 10.1590/2359-3997000000217.
- 52.** Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Laboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):4040-50.  
doi: 10.1210/jc.2012-2356.
- 53.** Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer*. 2012;118(24):6162-70.  
doi: 10.1002/cncr.27675.
- 54.** Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *The oncologist*. 2008;13(7):779-93.  
doi: 10.1634/theoncologist.2008-0043.
- 55.** Nomura K, Kimura H, Shimizu S, Kodama H, Okamoto T, Obara T, et al. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(8):2850-6.  
doi: 10.1210/jc.2008-2697.
- 56.** Hamidi O, Young Jr WF, Gruber L, Smestad J, Yan Q, Ponce OJ, et al. Outcomes of patients with metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2017;87(5):440-450.  
doi: 10.1111/cen.13434.
- 57.** Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(10):3822-8.  
doi: 10.1210/jc.2007-0709.

- 58.** Vyakaranam AR, Crona J, Norlen O, Granberg D, Garske-Roman U, Sandstrom M, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with (177)Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):909.  
doi: 10.3390/cancers11070909.
- 59.** Fishbein L, Ben-Maimon S, Keefe S, Cengel K, Pryma DA, Loaiza-Bonilla A, et al. SDHB mutation carriers with malignant pheochromocytoma respond better to CVD. *Endocrine-related cancer*. 2017;24(8):L51-L55.  
doi: 10.1530/ERC-17-0086.
- 60.** Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *European journal of endocrinology*. 2016;174(5):G1-G10.  
doi: 10.1530/EJE-16-0033.