



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**FRECUENCIA DE PARAGANGLIOMAS DEL CUERPO CAROTÍDEO Y
DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS QUE
DETERMINAN EL RIESGO DE MALIGNIDAD EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI DEL AÑO 2015 AL 2019.**

TESIS QUE PRESENTA

DR. ALEJANDRO HERMINDO DE JESÚS

HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA



ASESORA: DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FRECUENCIA DE PARAGANGLIOMAS DEL CUERPO CAROTÍDEO Y
DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS QUE
DETERMINAN EL RIESGO DE MALIGNIDAD EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI DEL AÑO 2015 AL 2019.**

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS





DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
ASESORA DE TESIS. JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 25 de agosto de 2021**

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotídeo y descripción de las características histopatológicas que determinan el riesgo de malignidad en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2015 al 2019**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-159

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi madre quien siempre me ha apoyado y preocupado por mí, tanto en la vida como en este camino el cual no fue nada fácil. Este logro no sería mío si no fuera por todo lo que has hecho por mí, este logro es de ambos. Muchas gracias por todo Mamá.

A doctora Arreola por sus enseñanzas y por apoyarme en momentos difíciles.

A mis profesores por su instrucción y consejos para ser un buen patólogo.

A mis erre más por estar al principio guiando mi aprendizaje y durante mi formación como patólogo.

A mis coerres que juntos recorrimos este trayecto; siempre es mejor aprender divirtiéndose con ellos.

A todos los que de alguna forma hicieron algo en mi vida para lograr la culminación de este éxito profesional.

Gracias.

ÍNDICE

Resumen	6
Marco teórico	8
Justificación	19
Planteamiento del problema	19
Objetivos	20
Materiales y métodos	21
Definición de variables	22
Aspectos éticos	25
Recursos	26
Experiencia del grupo	27
Resultados	28
Discusión	38
Conclusión	41
Bibliografía	42

RESUMEN

Introducción: los paragangliomas del cuerpo carotídeo representan el 60% de los paragangliomas de la cabeza y cuello. Se conocen como factores de riesgo las condiciones crónicas de hipoxia; 30% son hereditarios. El riesgo de metástasis se ha estimado entre 30 y 80%. La malignidad únicamente puede ser diagnosticada después de la presencia de metástasis. Se han propuesto varias escalas para determinar el riesgo de malignidad, valoran la presencia de ciertas características histopatológicas en estos tumores, asignándoles un grupo de riesgo de acuerdo con el puntaje obtenido. **Objetivo:** determinar la frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotídeo y las características de riesgo de malignidad en especímenes enviados al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019. **Material y métodos:** estudio descriptivo y retrospectivo de los casos que fueron diagnosticados como paraganglioma y que fueron referidos como Tumor de cuerpo o Glomus carotídeo en el hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. **Resultados:** en cinco años se realizaron 33035 estudios de patología de los cuales 118 casos (0.36%) correspondieron a paragangliomas del cuerpo carotídeo. La relación mujer:hombre fue de 10:1. Fue más frecuente en el grupo de edad entre 60-69 años. 10 casos fueron estratificados como de alto riesgo en el sistema de PASS, en el puntaje GAPP 95 casos (80.5%) se clasificaron como bien diferenciados, 23 casos (19.5%) fueron moderadamente diferenciados y ningún caso fue clasificado como poco diferenciado. **Conclusiones:** Es necesario evaluar las características morfológicas de los paragangliomas asignándolos en una categoría de riesgo de metástasis para su correcto seguimiento.

Datos de los investigadores

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Rodríguez
Nombre (s)	Alejandro Hermindo de Jesús
Teléfono	7224555791
Universidad	Universidad Nacional Autónoma México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
No. De cuenta	519221075
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Arreola
Apellido materno	Rosales
Nombre (s)	Rocío
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotídeo y descripción de las características histopatológicas que determinan el riesgo de malignidad en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2015 al 2019.
No. De Páginas	43
Año	2022
Número de registro	R-2021-3601-159

MARCO TEÓRICO

Introducción.

Los paraganglios son grupos de células neurosecretoras cromafines originadas de la cresta neural. Son clasificados como simpáticos y parasimpáticos de acuerdo con su localización y asociación neural. Están distribuidos a lo largo de las cadenas simpáticas paravertebrales y los nervios que inervan los órganos retroperitoneales y pélvicos, la médula adrenal es el ejemplo típico. Los paraganglios parasimpáticos están distribuidos a lo largo de las ramas cervicotorácicas de los nervios vago y glosofaríngeo e incluyen los paraganglios yugulotimpánico, orbitario, vagal subclavio y el cuerpo carotídeo (1).

Paraganglio

Fisiología. Los órganos paraganglionares funcionan como quimiorreceptores sensibles a cambios en los niveles de dióxido de carbono, pH y tensión arterial de oxígeno por lo tanto tienen un papel en la regulación de la respiración y circulación incrementando la frecuencia y volumen respiratorio por medio de nervios parasimpáticos o aumentando la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a través del sistema nervioso parasimpático (1,2). Realizan esta función por medio de catecolaminas y otros péptidos reguladores entre ellos epinefrina, norepinefrina, serotonina, encefalinas y adenina (2).

Anatomía del cuerpo carotídeo. Los cuerpos carotídeos son los únicos paraganglios extra-adrenales que son bilaterales. Se localizan en la bifurcación carotídea (1). Su peso correlaciona con el peso corporal para cualquier grupo de

edad; el peso combinado de los cuerpos carotídeos (mg)=0.29 x peso corporal (kg) + 3.0; por lo general es menos de 30 mg. El tejido paraganglionar macroscópicamente es de color gris o gris-rosa debido a que son altamente vasculares (1,2).

Histología. Los paraganglios tienen dos tipos de células características: células neuroendócrinas (principales, cromafines o de tipo I) y células sustentaculares (satélite, de sostén, de tipo II). Existen, además, células de tejido conjuntivo, células de Schwann, vasos, fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, neuronas intrínsecas y mastocitos. Las células neuroendócrinas son células poligonales, con citoplasma anfófilo o basófilo con núcleos pequeños esféricos u ovoides de tinción pálida. Las células neuroendócrinas tienden a formar grupos y cordones descritos como Zellballen rodeados parcial o totalmente por las células sustentaculares (2). Estas últimas son aplanadas, con citoplasma menos visible y núcleos profundamente basófilos. Se ha propuesto que las células de sostén pueden ser células madre que pueden dar lugar a las células principales (3).

El cuerpo carotídeo consiste en lóbulos separados por septos fibrosos constituidos por nidos de células principales y rodeados por los otros tipos celulares. La cantidad de tejido conectivo tiende a aumentar con la edad. (2)

Inmunohistoquímica. Los estudios de inmunohistoquímica permiten la identificación y caracterización funcional de tipos celulares paraganglionares específicos (1). Las células principales expresan marcadores neuroendócrinos, entre ellos: enolasa neuronal específica, cromogranina A, sinaptofisina. La proteína S-100 permite la identificación de células sustentaculares. Los anticuerpos contra

tirosina hidroxilasa sintetizadora de catecolaminas (TH), dopamina beta hidroxilasa (DBH) y fenilatanolamina-N-transferasa (PMNT) son herramientas importantes para inferir si un tumor produce catecolaminas (2).

Paraganglioma del cuerpo carotídeo

Los paragangliomas del cuerpo carotídeo (PGCC) son neoplasias que se originan de células paraganglionares del cuerpo carotídeo cerca de la bifurcación carotídea (4). Los paragangliomas de cabeza y cuello son responsables del 0.6% de los tumores de esa región corporal. Los paragangliomas de cabeza y cuello representan el 20% de todos los paragangliomas extra-adrenales (PG).

Los PGCC alcanzan el 60% de los paragangliomas de cabeza y cuello, seguido del yugular (23%), vagal (13%) y timpánico (6%). La edad de presentación va de 5 a 85 años. Hay predominio en mujeres, el cual es más pronunciado en poblaciones de grandes altitudes. Son bilaterales en 10 a 25% de los casos y se presentan tumores multicéntricos hasta en 17 a 37% de los casos (4,5).

Etiopatogenia. La patogénesis del PG no está completamente entendida (6), se conocen como factores de riesgo las condiciones crónicas de hipoxia tales como enfermedades cardiacas (5) vivir en grandes altitudes, o pacientes y atletas con gran capacidad pulmonar la cual puede llevar a hipoxia (7). Se ha demostrado que 30% son hereditarios. Se han identificado mutaciones en la línea germinal en al menos 19 genes de susceptibilidad y mutaciones somáticas en algunos de estos genes han en tumores esporádicos. El genotipo determina la distribución tumoral, la función hormonal, la multiplicidad, el riesgo de metástasis y las asociaciones

sindrómicas (5). Se ha encontrado que el ciclo de Krebs es una fuente de genes de susceptibilidad para tumores hereditarios. Las mutaciones autosómicas dominantes en la familia de genes que codifican la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) es responsables de la mayoría de los PG. Se ha encontrado también que síndromes tumorales distintos, entre ellos el tumor del estroma gastrointestinal deficiente de SDH, adenoma pituitario, carcinoma renal de células claras y raramente, condroma pulmonar, neuroblastoma y neoplasias neuroendócrinas están asociados a mutaciones de SDH (5,8). Otros síndromes tumorales asociados con PG aquellos con mutaciones en genes como: Von Hippel Lindau (VHL), Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o los asociados al protooncogén RET (8).

Dependiendo de su perfil de transcripción el Atlas Genómico del Cáncer (TGCA) ha dividido los PG en tres grupos clínicamente relevantes (tabla1):

1. *Pseudohipoxia*, el cual está dividido en al menos dos subgrupos: el primero mutaciones de la línea germinal relacionadas al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, principalmente subunidades de la SDH y de la fumarato hidratasa FH; el segundo incluye mutaciones somáticas y de la línea germinal relacionadas al gen supresor de tumores Von Hippel Lindau VHL y al dominio PAS de proteína 1 endotelial EPAS1.

2. *Señalización cinasa* consiste en mutaciones del protooncogén RET, neurofibromina (NF1), proteína transmembrana 127 (TMEM127), factor X asociado a MYC (MAX) y el protooncogén HRAS.

3. *Señalización Wnt* consiste en mutaciones del dominio de choque frío que contiene E1 (CSD1) y el coactivador transcripcional 3 de tipo mastermind (MAML3).

Desde el punto de vista clínico la importancia de lo anterior es la correlación entre los genes involucrados y la localización anatómica; para los PG de cabeza y cuello destaca SDH (8, 9).

Tabla 1. Genes de susceptibilidad asociados a paragangliomas y feocromocitomas (8)

	Genes	Otras manifestaciones
Grupo de pseudohipoxia	SDHA, SDHB,	Tumor estromal gastrointestinal, tumores
	SDHC, SDHD,	pituitarios, carcinoma renal de células claras
	SDHAF2	y condroma pulmonar
	FH	Leiomiomatosis y carcinoma renal de células claras
	EPAS1	Policitemia, somatostatinoma y anomalías retinianas
Señalización cinasa	RET	Síndrome de neoplasia endocrina múltiple
	NF1	Neurofibromas, características dismórficas, anomalías esqueléticas
	MAX	Oncocitoma renal
	TMEM127	
Señalización Wnt	CSDE1, MAML3	PG esporádicos

Anatomía macroscópica y microscópica. Los PG son tumores firmes, ahulados, bien circunscritos que miden entre 2.0 y 6.0 cm de tamaño. Los PGCC pueden encajarse e infiltrar la arteria carótida. Microscópicamente se observa el patrón con

nidos de Zellballen descrito en el paraganglio normal con los dos tipos de células: las células principales las cuales tienen abundante citoplasma eosinófilo pálido y núcleos ligeramente hipercromáticos; y las células sustentaculares las cuales son delgadas, fusiformes y localizadas en la periferia de los nidos con una red vascular prominente que los separa. Las figuras mitóticas son usualmente raras. No hay polaridad celular dentro de los nidos lo cual ayuda a distinguir estos tumores de otras neoplasias neuroendocrinas. Aunque el patrón de Zellballen es típicamente visto otras variantes morfológicas pueden ser observadas tales como fusiforme, trabecular, angiomaso y esclerosante (4).

Inmunohistoquímica. Las células principales expresan cromogranina A, sinaptofisina, CD56 y el receptor de somatostatina 2^a. Son negativos a citoqueratinas, antígeno carcinoembrionario y calcitonina. Aproximadamente 30% expresa tirosina hidroxilasa (TH) de manera focal. Las células sustentaculares expresan PS-100 y proteína ácida glial fibrilar. GFAP. El índice de proliferación con Ki67 frecuentemente es <1% (4). La pérdida de expresión de SDHB y SDHA evaluadas por inmunohistoquímica pueden ser una herramienta valiosa para evaluar las mutaciones de SDH (4,5).

Pronóstico. Los PGCC son tumores de lento crecimiento. En general la recurrencia ocurre en menos del 10% de los casos. Hasta la fecha no hay predictores clínicos, bioquímicos o histopatológicos del comportamiento metastásico, así un diagnóstico de PG metastásico es realizado hasta la detección de metástasis a distancia. Hasta 25% de los paragangliomas toracoabdominales y pélvicos son metastásicos. Los

PG de la base del cráneo y el cuello, son predominantemente silentes bioquímicamente (95%), indolentes y raramente metastásicos (2%). (10)

El pronóstico está ligado al perfil genético (4,5). Los PG con mutaciones SDHB están asociados con más alto riesgo de comportamiento agresivo que otros PG hereditarios, culminando en la muerte debido al desarrollo de enfermedad metastásica; el riesgo de metástasis se ha estimado entre 30 y 80% (9) en contraste con los PG asociados a MEN2 únicamente en 3 a 5% (10). Los PG metastásicos tienen una supervivencia de 24.6 años. Los PG de la base del cráneo y cuello tienen una supervivencia a 5 años de 85%. La progresión rápida de la enfermedad está asociada a la falta de resección quirúrgica del tumor primario, presencia de metástasis sincrónicas, sobresecreción de dopamina, sexo masculino, tumor primario de gran tamaño, edad avanzada al momento de diagnóstico (10).

Un pronóstico favorable en enfermedad metastásica ha sido asociado con PG de la base del cráneo y cuello, edad menor a 40 años, menos de 5 años del incremento de catecolaminas y bajo índice mitótico (mitosis \leq 3/10HPF o Ki67 $<$ 2%) (10).

La mortalidad en general de PG asociados a SDHB a 5 y 10 años ha sido de 37 y 29% respectivamente. La mortalidad para PG relacionados a SDHB va de 35 a 55%; de manera similar, la supervivencia disminuyó con la presencia de metástasis sincrónicas y sexo masculino (10)

La malignidad en pacientes con PG es particularmente difícil de predecir y puede presentarse décadas después del diagnóstico inicial (11).

Las metástasis pueden ser diagnosticadas únicamente después de la presencia de células neoplásicas en sitios no cromafines, excluyendo la invasión local en tejidos circundantes. La mayoría de los paragangliomas no metastatizan, los cuales no amenazan la vida y pueden ser tratados exitosamente con cirugía, sin embargo 15 a 20 % de ellos metastatizarán. Una predicción precisa del potencial metastásico debería ser importante, aunque permanece siendo un reto diagnóstico (12). Se han propuesto varios algoritmos, sin embargo, ninguno de ellos es 100% predictivo:

Sistema de puntaje PASS

Se ha formulado este puntaje para feocromocitomas basado en 12 características histológicas: crecimiento difuso o nidos grandes (>10% del tumor), necrosis central o confluyente, alta celularidad, monotonía celular, tumor de células fusiformes (incluso focal), actividad mitótica >3/10 HPF, figuras mitóticas atípicas, extensión hacia el tejido adiposo, invasión vascular, invasión capsular, pleomorfismo nuclear e hiper cromasia nuclear. Se define como “benigno” cuando el puntaje es <4, siendo biológicamente agresivo cuando es ≥ 4 con un score total de 20 (tabla 2). Las características que incluyen crecimiento difuso o en nidos grandes, necrosis central o confluyente alta celularidad, extensión hacia el tejido adiposo invasión vascular, invasión capsular y alta cuenta mitótica han sido ampliamente aceptadas de estar asociadas con metástasis. Sin embargo, se han realizado estudios en los que ha habido alta sensibilidad que va del 86 al 100% para detectar comportamiento maligno con puntajes ≥ 4 pero comportamientos benignos han tenido puntajes >4 con especificidades bajas que van del 0 al 68%. La exactitud diagnóstica para predecir malignidad es de 31%; mientras que para enfermedad no metastásica

predice en 99%, lo que significa que el puntaje PASS es más exacto para predecir comportamientos no metastásicos que para metastásicos (12).

Sistema de gradificación GAPP

El Sistema para la Gradificación para el Feocromocitoma y Paraganglioma (GAPP) está basado en el puntaje PASS, pero excluyendo algunas características histológicas poco concordantes. Los criterios GAPP incluyen seis variables: patrón histológico, celularidad, necrosis de tipo comedo, invasión capsular/vascular, índice de Ki67 y tipo de catecolaminas con un total de puntaje de 10. Dependiendo del puntaje fue gradificado en tres tipos: bien diferenciado (0-2 puntos), moderadamente diferenciado (3-6 puntos) y poco diferenciado (7 a 10 puntos). El grupo bien diferenciado mostró una baja proporción de metástasis (4%) y supervivencia a los cinco años de 100%, el moderadamente diferenciado 60% de metástasis y 67% de supervivencia y el poco diferenciado de 88% de metástasis y 22% de supervivencia. Por tanto, es posible predecir el potencial metastásico y el pronóstico de los pacientes (12).

Una modificación de este sistema M-GAPP se ha propuesto, la cual incluye la evaluación de SDHB. Comparando ambos sistemas la exactitud predictiva alcanza 53% del M-GAPP contra 30% del GAPP original (12).

Sistema de puntaje COPPs

El Puntaje Pronóstico Compuesto Feocromocitoma/Paraganglioma (COPPS) está compuesto de tres características clínico-histopatológicas (tamaño tumoral >7 cm, necrosis focal o confluyente, invasión vascular, PS100 negativo y la inactivación de

SDHB para la predecir el riesgo de metástasis de FC /PG y la supervivencia libre de progresión. Es considerado riesgo de metástasis si el puntaje es ≥ 3 puntos, otro valor se considera bajo riesgo (12).

Sistema de puntaje ASES

El sistema ASES consiste en cuatro características clínicas: edad, tamaño tumoral, localización extraadrenal y tipo de catecolamina secretada; cada uno asignándose el valor de un punto si estaba presente. Un tumor con ≥ 2 puntos fue considerado con alto riesgo de metástasis (12).

Como un tipo de tumor neuroendocrino el tipo de catecolamina (tipo noradrenalina) es un factor de riesgo para metástasis (12). Los tumores secretores de dopamina, predominantemente, son raros y pueden sugerir PG malignos (13).

Tabla 1. Sistemas de predicción de potencial metastásico de paragangliomas (12)

	PASS	GAPP	M-GAPP	COPPs	ASES
Pseudorrosetas (incluso focal)		1	2		
Nidos grandes e irregulares		1			
Comedonecrosis		2	2		
Nidos grandes o crecimiento difuso	2				
Necrosis central o confluyente	2			5	
Alta celularidad	2	1 o 2			
Monotonía celular	2				
Células fusiformes (incluso focal)	2				
Figuras mitóticas $>3/10$ HPF	2				
Figuras mitóticas atípicas	2				

Extensión al tejido adiposo	2				
Invasión vascular	1	1	1	1	
Invasión capsular	1				
Pleomorfismo nuclear	1				
Hipercromasia nuclear	1				
Índice de Ki67		1 o 2	2		
Tipo de catecolamina		1	1		1
SDHB negativo (IHQ)			2	1	
Pérdida de PS100				2	
Tamaño del tumor				1(>7 cm)	1(>6 cm)
Edad ≤35 años					1
Localización extra-adrenal					1
Puntaje máximo	20	10	10	10	4
Puntaje de alto riesgo	≥4	≥3	≥3	≥3	≥2

Las sociedades endocrinas recomiendan el análisis bioquímico con metanefrinas en plasma u orina en todos los pacientes. El tamizaje genético debería ser considerado en todos los casos debido a la alta prevalencia de mutaciones que incrementan el riesgo de recurrencia y malignidad. El seguimiento periódico a largo plazo bioquímico y/o por imagen es necesario después del tratamiento quirúrgico (11).

JUSTIFICACIÓN

El propósito de esta investigación es realizar una descripción actualizada de la frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotídeo en una muestra de pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como determinar la presencia de datos histológicos que sugieran riesgo de malignidad o metástasis según los sistemas propuestos para tal fin y así dar a conocer un panorama más detallado de las características epidemiológicas y patológicas de esta neoplasia en México, ya que al ser un hospital de referencia concentra el mayor número de casos en el país; la información actual es escasa y con los resultados se puede obtener la información necesaria para ampliar el panorama clínico-patológico en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia y características histopatológicas de riesgo de malignidad de paragangliomas del cuerpo carotídeo en el del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en cinco años.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotídeo y las características de riesgo de malignidad en especímenes quirúrgicos enviados al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de paragangliomas diagnosticados histológicamente en especímenes enviados como tumores del cuerpo carotídeo.
- Describir la edad y sexo de los pacientes con diagnóstico histopatológico de paraganglioma del cuerpo carotídeo.
- Describir las características histopatológicas que evalúan el riesgo de malignidad de los paragangliomas de cuerpo carotídeo diagnosticados.
- Determinar el porcentaje de reportes de patología que evaluaron las características de riesgo de malignidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal a través de la revisión de los reportes del servicio de Anatomía Patológica que fueron emitidos durante el periodo que comprende el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se seleccionaron los reportes que fueron diagnosticados histopatológicamente como Paraganglioma y que fueron referidos como “Tumor de cuerpo carotídeo”.

Mediante estadística descriptiva a través de tablas, diagramas de barras y sectoriales y medidas de tendencia central se determinó la frecuencia de paragangliomas, predominio de sexo, rangos y mediana de edad, reportes que determinaron características histopatológicas de malignidad como patrón de crecimiento, necrosis, celularidad, monotonía celular, células fusiformes, índice mitótico, extensión hacia el tejido adiposo, invasión vascular, invasión capsular, pleomorfismo nuclear, hipercromasia nuclear, tamaño del tumor así como se describieron tales características y de los estudios de inmunohistoquímica realizados. No se utilizarán nombres ni otros datos personales distintos a los mencionados en este trabajo.

Criterios de inclusión:

- Reportes de anatomía patológica de especímenes que fueron referidos como “Tumor del cuerpo carotídeo”, “Glomus carotídeo” o “Paraganglioma del cuerpo carotídeo” y que tuvieron el diagnóstico histopatológico de paraganglioma

emitidos durante el periodo que comprende el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

- Reportes de patología en los que el espécimen fuera referido de una manera distinta a “Tumor del cuerpo carotídeo”, “Glomus carotídeo” o “Paraganglioma del cuerpo carotídeo”.

Criterios de eliminación:

- Casos que cumplan los criterios de inclusión, pero no se encuentren disponibles en el archivo de bloques y laminillas para su revisión.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Categoría
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en años en el reporte de patología	Continua	
Sexo	Condición orgánica al que pertenecen los humanos des un punto de vista biológico	El referido en los reportes de patología	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer

Riesgo de malignidad	Capacidad de una neoplasia de metastatizar	Resultado de la determinación del riesgo	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo • Bajo riesgo
Patrón de crecimiento	Distribución en que se disponen las células neoplásicas	La observada en un campo de bajo aumento	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Nidos grandes • Difuso • Zellballen
Necrosis	Muerte celular con liberación de su contenido intracelular	Células no viables acompañadas de detritus	Categoría dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Celularidad	Relación entre las células y el estroma.	La observada en un campo de bajo aumento	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Alta • Moderada • Baja
Monotonía celular	Apariencia uniforme de las células neoplásicas	La observada en distintos aumentos	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Células fusiformes	Células con forma de huso	La presencia de células de esta morfología	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Índice mitótico	Número de mitosis en un número de	Número de mitosis en 10 campos de alto aumento	Discreta	

	campos de alto aumento			
Figuras mitóticas atípicas	Disposición anómala de los cromosomas en mitosis.	Las observadas en distintos campos de alto poder	Categórica dicotómica	
Invasión vascular	Diseminación de las células neoplásicas vía linfovascular	Células neoplásicas dentro de un vaso	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Invasión capsular	Penetración de células neoplásicas dentro de una cápsula fibrosa	Células neoplásicas dentro de la cápsula del tumor	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Pleomorfismo nuclear	Formas nucleares anómalas	Núcleos grandes, con formas aberrantes.	Categórica dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Índice de Ki67	Relación entre las células neoplásicas que positivas a Ki67	Porcentaje de células neoplásicas con tinción nuclear	Discreta	
Tamaño del tumor	Dimensiones físicas del tumor	Dimensión del eje más largo del tumor	Continua	

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal el cual se realizó bajo las normas éticas del Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud, la declaración de Helsinki y los principios básicos del Informe de Belmont: respeto a las personas, beneficio y justicia. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud se considera una “investigación sin riesgo” ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Los participantes en este estudio son elegidos de manera imparcial sin considerar sexo, raza, etnia, estrato social, preferencia sexual o ningún otro tipo de estigma social y cultural. No se requiere de ningún tipo información relacionada de los pacientes que atente contra su privacidad o dañe de alguna forma su integridad física o emocional, por lo tanto es un estudio de riesgo nulo; la información que se incluya es estrictamente epidemiológica y se garantiza la confidencialidad de todos los datos obtenidos; de esta manera no se requerirá carta de consentimiento informado ya que no constituye un riesgo para el bienestar biopsicosocial de los pacientes y no se realizará en personas vulnerables. Asimismo, no se obtendrá ningún beneficio para los participantes y el mayor beneficio de este estudio será de aspecto únicamente científico.

RECURSOS

Recursos humanos:

- Autor: Dr. Hernández Rodríguez Alejandro Hermindo de Jesús. Residente de tercer año de la Especialidad de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Tutor de investigación: Dra. Arreola Rosales Rocío Lorena. Médico especialista en Anatomía Patológica. Jefa del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales:

- Solicitudes, reportes de anatomía patológica y libros de registro del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.
- Laminillas y bloques de parafina de los casos del estudio.
- Equipo de cómputo
- Programa Excel para la recolección y análisis de datos
- Bibliografía física y digital.
- Papelería: hojas blancas, bolígrafo, lápiz.

Presupuesto:

- No aplica

Experiencia del grupo: El equipo conformado para realizar el presente trabajo está capacitado para reconocer la neoplasia y dichas características histopatológicas mencionadas; cuenta además con el archivo de reportes, bloques, laminillas y las tinciones adecuadas para el estudio completo de los casos.

RESULTADOS

Frecuencia

En el periodo comprendido del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 se realizaron 33035 estudios de patología quirúrgica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en los que se encontraron un total de 118 casos referidos como “Tumor” o “Glomus” carotídeo y que tuvieron como diagnóstico histopatológico paraganglioma lo que correspondió al 0.36% del total de estudios realizados en los cinco años analizados (tabla 1), observando un aumento considerable de casos en el año 2019 respecto a los años previos, que correspondieron al 29% del total de paragangliomas (tabla 2).

Año	Estudios de patología quirúrgica realizados	Paragangliomas de cuerpo carotídeo PGCC
2015	6036	20
2016	6262	20
2017	6448	21
2018	7159	24
2019	7130	33
Total	33035	118

Tabla 1. Estudios de patología quirúrgica con diagnóstico de PGCC.

Año	Frecuencia de PGCC	Porcentaje %
2015	20	17
2016	20	17
2017	21	18
2018	24	20
2019	33	28
Total	118	100

Tabla 2. Frecuencia de PGCC por año

Distribución por edad y sexo

De un total de 118 paragangliomas del cuerpo carotídeo 107 se presentaron en mujeres (91%) y 11 en hombres (9%) siendo la relación mujer:hombre de 10:1 (Tabla 3) (Gráfica 1).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje %
Hombre	11	9
Mujer	107	91
Total	118	100

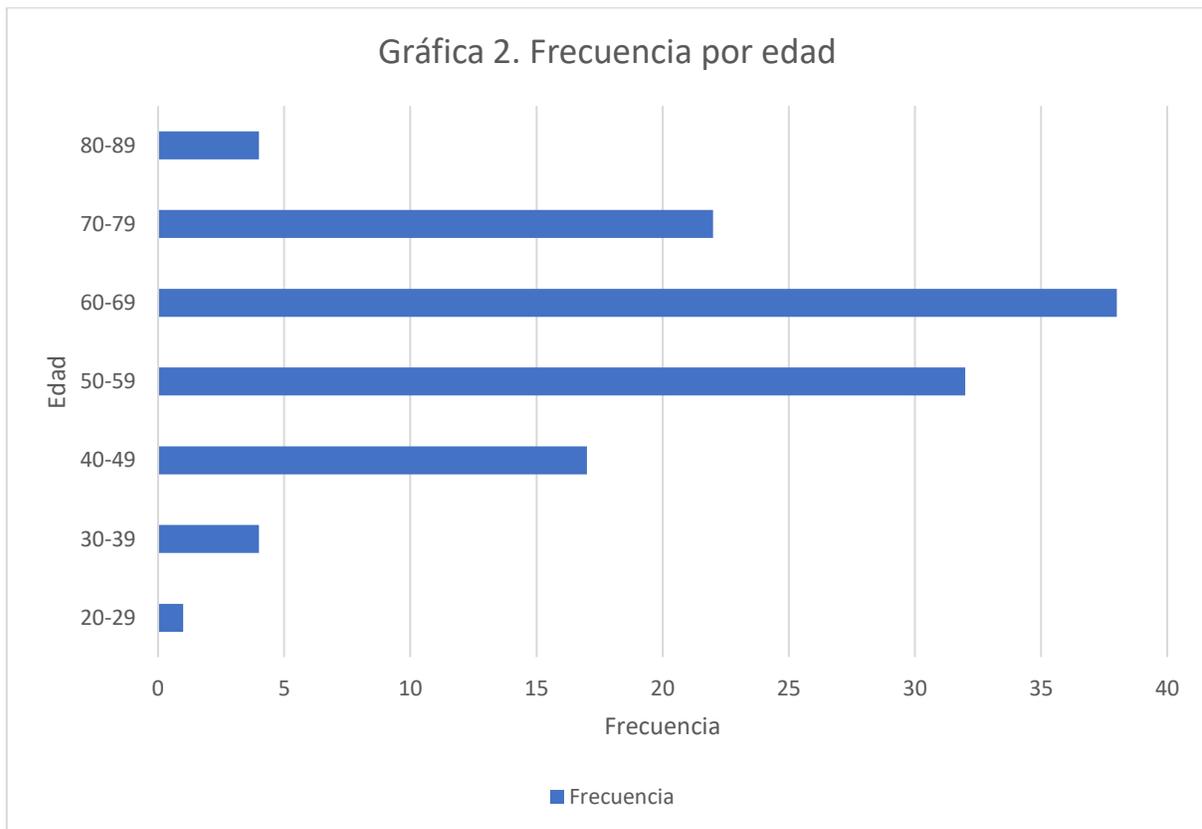
Tabla 3. Frecuencia por sexo



El rango de edad en que se presentaron los PGCC fue de 27 a 89 años. La edad promedio fue de 60 años, siendo raro en tercera década de la vida presentándose en un solo caso (0.8%) y teniendo un pico en las sexta y séptima década de la vida, entre ambas alcanzando el 59.3 % de los casos, siendo más frecuente entre 60 y 69 años (tabla 4) (gráfica 2).

Edad	Frecuencia	Porcentaje %
20-29	1	0.8
30-39	4	3.4
40-49	17	14.4
50-59	32	27.1
60-69	38	32.2
70-79	22	18.7
80-89	4	3.4
Total	118	100

Tabla 4. Frecuencia por edad



Características histopatológicas

Tamaño tumoral

Se cuantificó el diámetro mayor de los especímenes diagnosticados como PGCC encontrándose que el rango fue de 7.5 a 0.5 cm, siendo el promedio de 3.1 cm. Los puntajes COPPs y ASES señalan como tamaño tumoral mayor de riesgo 7 cm y 6 cm respectivamente, de los estudios analizados se encontraron 2 tumores de 7.0 y 7.5 cm los cuales representan el 1.7%.

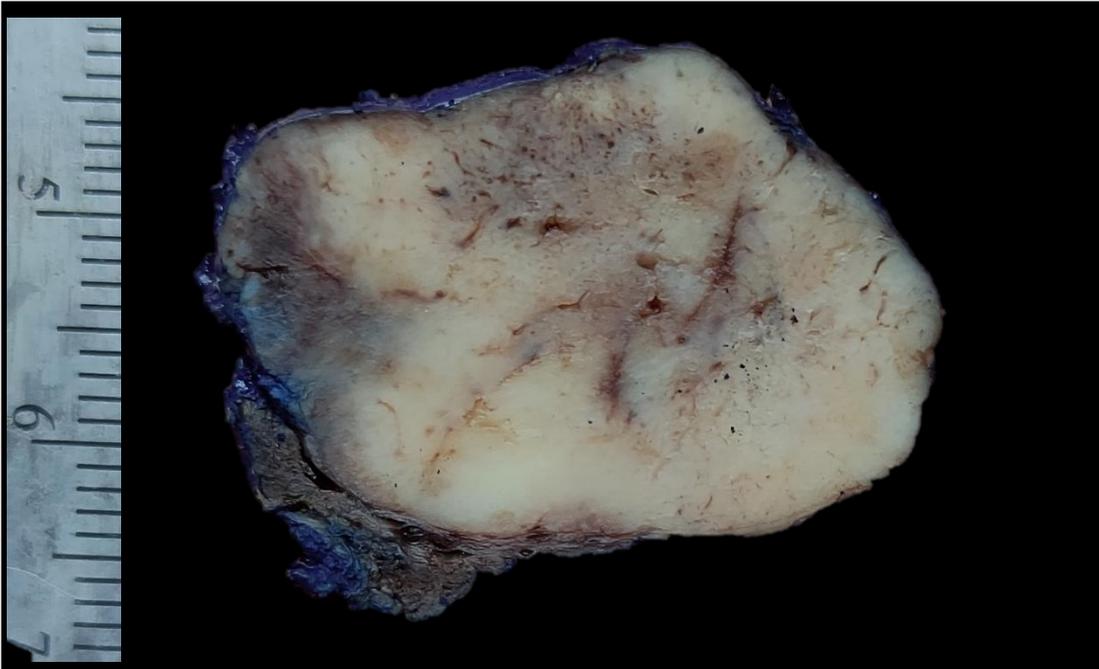


Imagen 1. Características macroscópicas. Tumor bien circunscrito, sólido, café claro con áreas hemorrágicas.

Criterios de malignidad

Se analizaron los criterios histomorfológicos de malignidad según las escalas PASS y GAPP de los casos diagnosticados como PGCC: en 2 casos se observó la formación de pseudorrosetas que corresponde al 1.7 %; 13 casos (11%) tuvieron un patrón de crecimiento en nidos grandes/difuso y los 105 casos (89%) restantes correspondieron al patrón clásico de nidos de Zellballen (imagen 2).

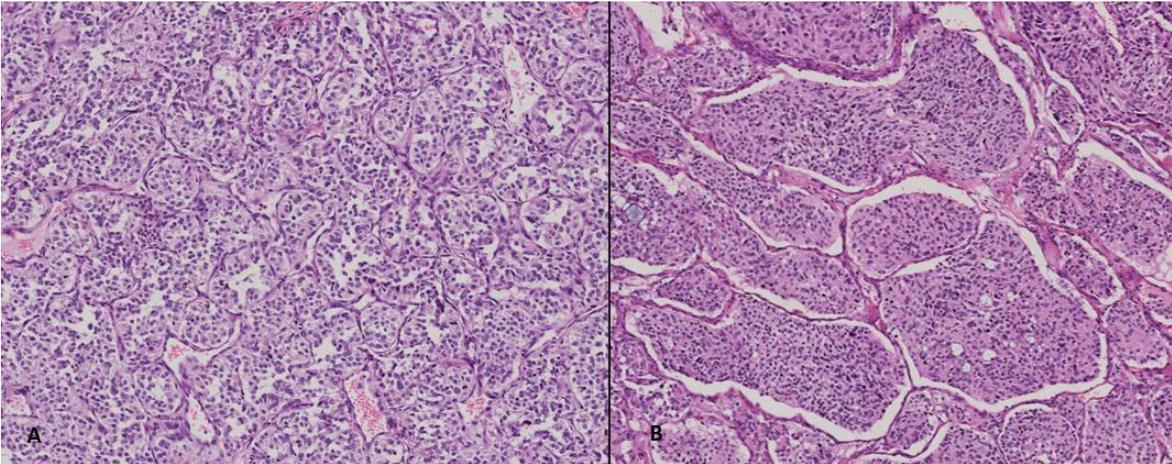


Imagen 2. Nidos clásicos de Zellballen (A); patrón de nidos grandes (B).

Respecto a la necrosis ya sea coagulativa o confluyente se presentó en 7 casos (5.9%) (imagen 3); se encontraron 8 casos (6.8%) con baja celularidad, 107 (90.7%) con moderada celularidad y 3 casos (2.5%) con alta celularidad (imagen 4).

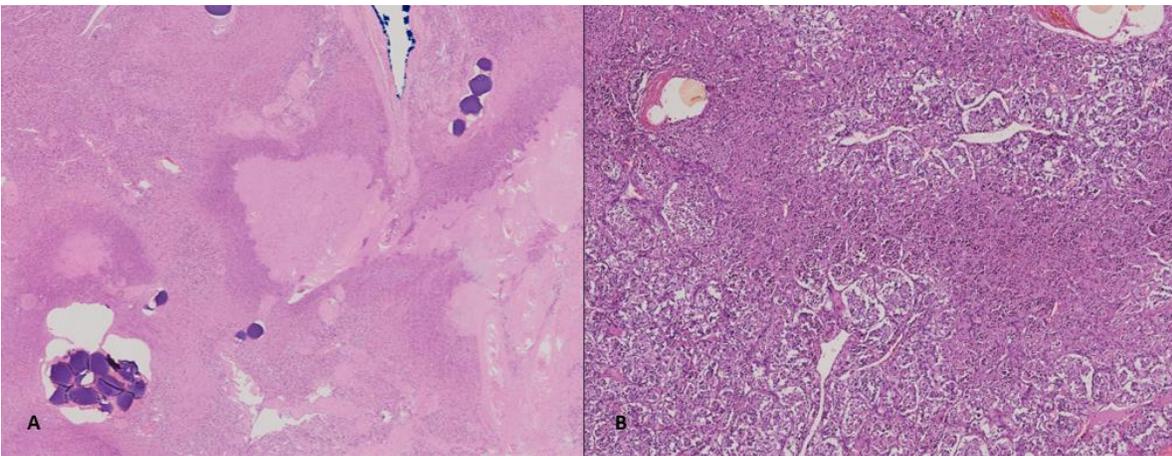


Imagen 3. Necrosis confluyente (A,B)

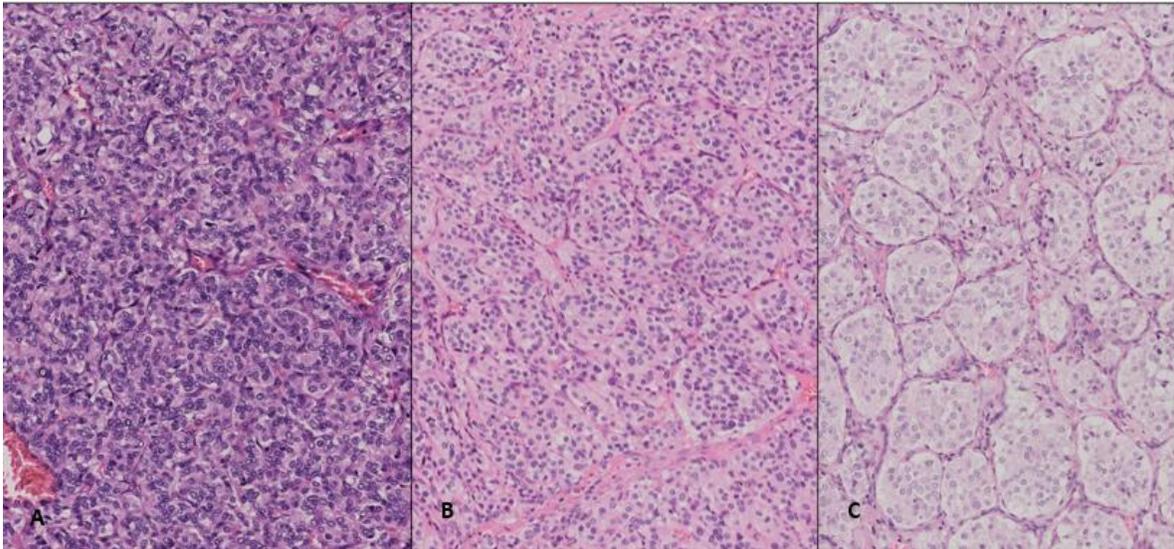


Imagen 4. Celularidad: alta (A), moderada (B), baja (C)

Se observó que en 6 casos (5%) la celularidad fue monótona, mientras que en otros 6 casos (5%) se presentaron células fusiformes; en dos casos (1.7%) se cuantificaron 3 mitosis por 10 campos de alto aumento (imagen 5). Únicamente en un caso (0.8%) se encontró extensión al tejido adiposo peritumoral (imagen 6).

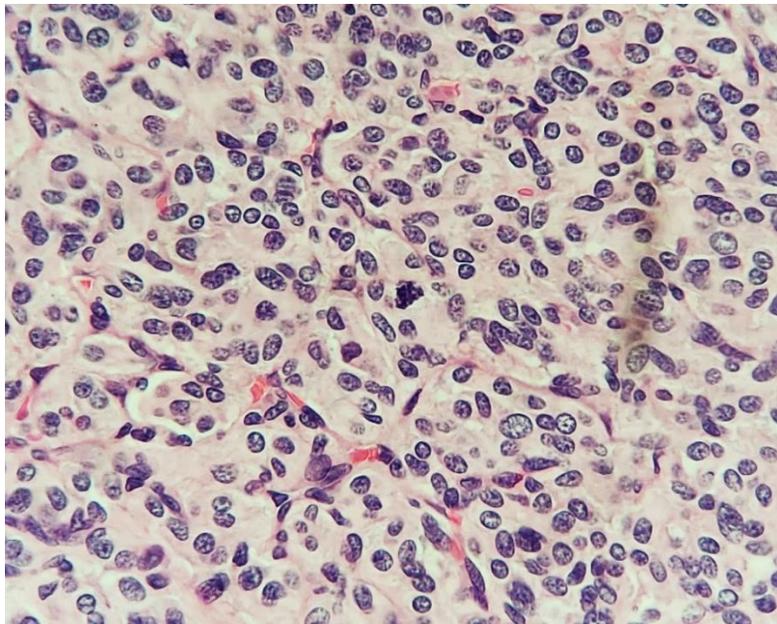


Imagen 5. Figura de mitosis atípica.

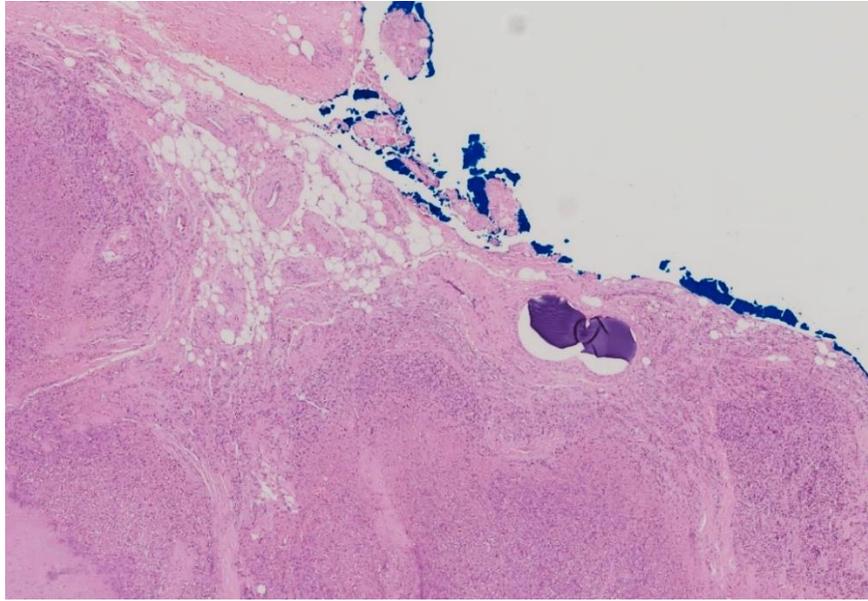


Imagen 6. Invasión a tejido adiposo; borde de resección quirúrgica (azul).

Se identificó invasión capsular en 38 casos (32.2%) (imagen 7); invasión a vasos intratumorales en 23 casos (19.5%), ninguno de ellos con invasión linfovascular capsular ni extracapsular. Se observó pleomorfismo celular marcado en 7 casos (5.9%) e hiper cromasia nuclear en 3 casos (2.5%) (imagen 8)

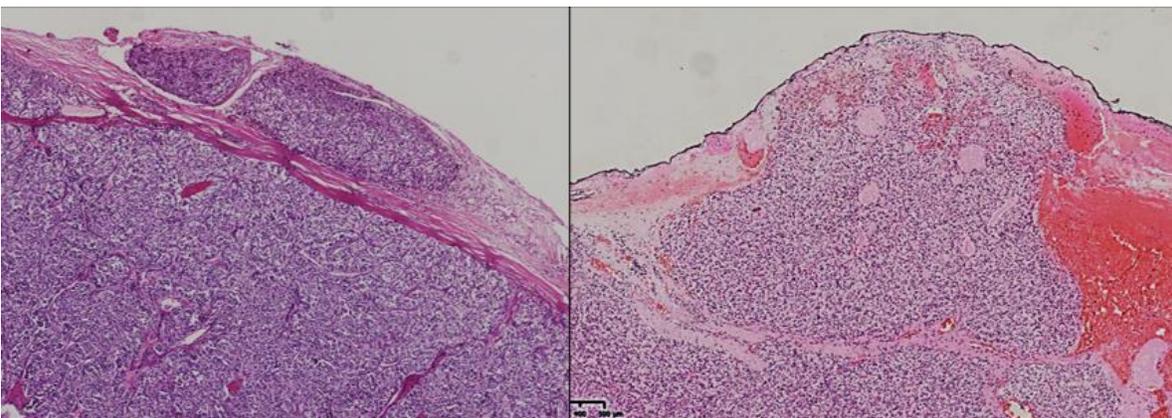


Imagen 7. Invasión capsular

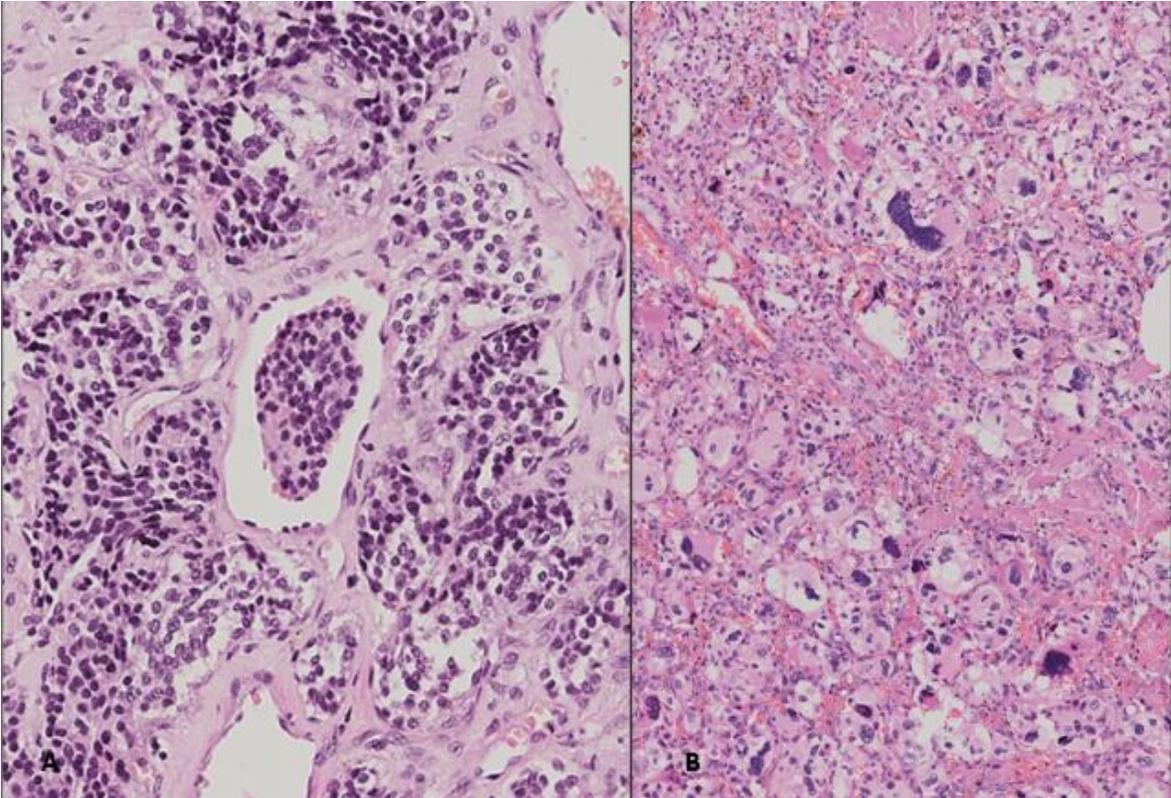


Imagen 8. Invasión linfovascular intratumoral (A); pleomorfismo marcado (B)

A diez casos se les realizó inmunohistoquímica con Ki67 de los cuales 4 casos resultaron positivos en 5%, 1 caso positivo en 1%, 1 caso positivo en 3% y 4 casos positivo en 2%.

Puntajes GAPP y PASS

Se asignaron los puntajes en las escalas PASS resultando en 10 casos que sumaron ≥ 4 puntos que corresponde al 8.5% de los casos (tabla 5). En tanto que en el puntaje GAPP 95 casos (80.5%) se clasificaron como bien diferenciados, 23 casos (19.5%) fueron moderadamente diferenciados y ningún caso fue clasificado como poco diferenciado (tabla 6).

	Frecuencia	Porcentaje %
Alto riesgo	10	8.5
Bajo riesgo	108	91.5
Total	118	100

Tabla 5. Evaluación de riesgo mediante puntaje PASS

	Frecuencia	Porcentaje %
Poco diferenciado	0	0
Moderadamente diferenciado	23	19.5
Bien diferenciado	95	80.5
Total	118	100

Tabla 6. Gradificación mediante puntaje GAPP

Hallazgos histopatológicos adicionales

Se enviaron ganglios linfáticos regionales en 58 casos (49.2%) de los estudios analizados, todos ellos resultando negativos para metástasis de células neoplásicas de paraganglioma. En uno de los ganglios linfáticos se identificó de manera incidental metástasis de carcinoma papilar de tiroides (imagen 9). En un caso de los 118 estudios realizados, además del paraganglioma se identificó la presencia de un ganglioneuroma (imagen 10).

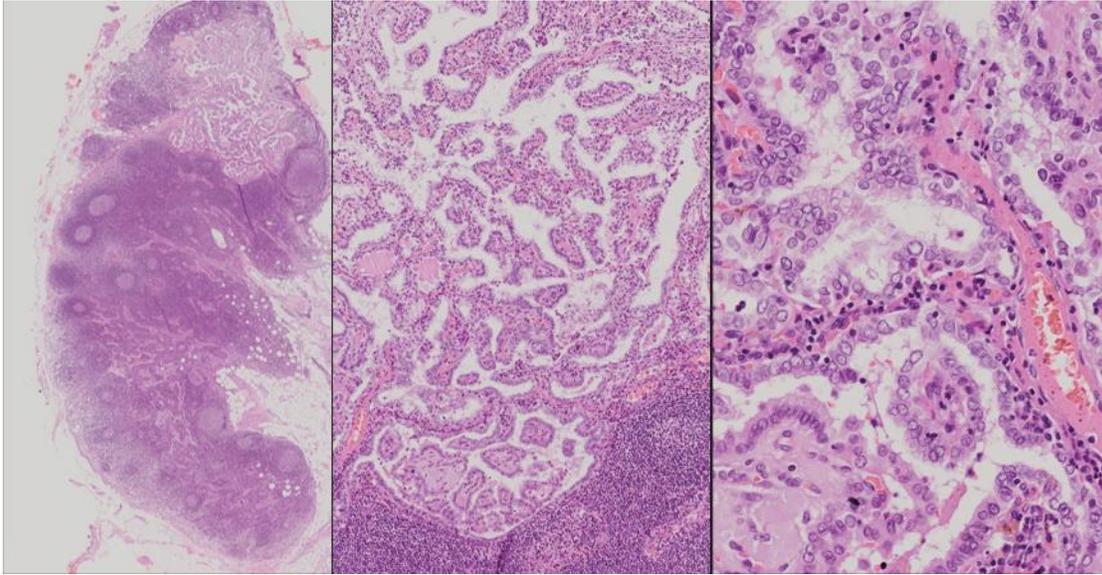


Imagen 9. Metástasis de carcinoma papilar de tiroides en ganglio linfático.

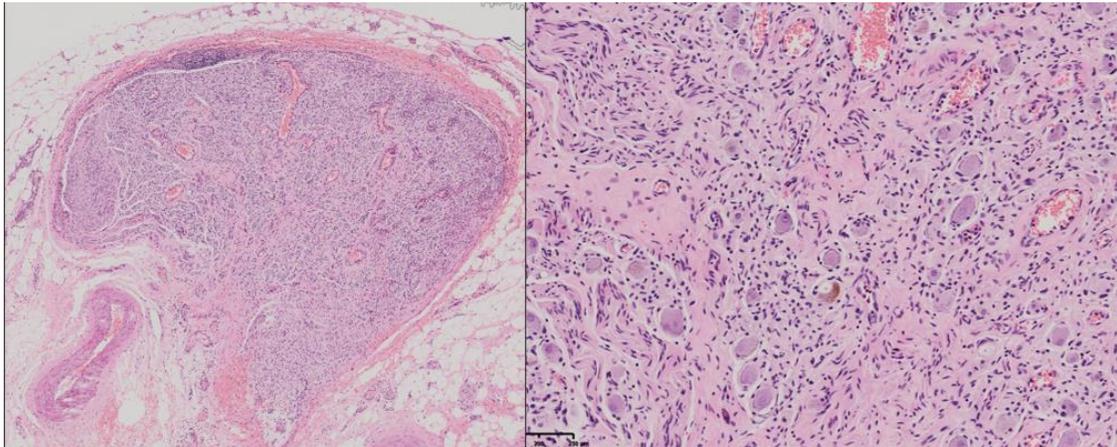


Imagen 10. Ganglioneuroma

DISCUSIÓN

Los paragangliomas son neoplasias originadas de las células cromafines paraganglionares originadas de la cresta neural. Pueden localizarse en cualquier lugar a lo largo de las cadenas simpáticas y parasimpáticas siendo en el cuerpo carotídeo el lugar más frecuente extraadrenal. Representan el 0.6% de los tumores de cabeza y cuello y los que se localizan en la bifurcación carotídea alcanzan el 60% de los paragangliomas de cabeza y cuello, seguido del yugular (23%), vagal (13%) y timpánico (6%).

Debido a que los paragangliomas de cuerpo carotídeo PGCC son los más frecuentes en cabeza y cuello se realizó el estudio en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI ya que al ser un hospital de referencia nacional la frecuencia y contar con el servicio de Angiología concentra la mayor cantidad de dichos tumores resultando en una frecuencia de 0.36% del total de las piezas quirúrgicas analizadas en cinco años (118 PGCC de un total de 33035 piezas quirúrgicas) lo cual manifiesta la rareza de esta neoplasia.

Hubo predilección de género al presentarse en mujeres en una proporción mujer:hombre de 10:1 de manera similar a la bibliografía mundial (3,4). La presentación en hombres es considerada como un factor de riesgo clínico de mal pronóstico (10).

El rango de edad de presentación de los PGCC va de 5 a 85 años (4,5), en este estudio el rango fue de 27 a 89 años, presentándose con mayor frecuencia en la sexta y séptima de la vida, por lo que la edad es un factor importante en la formación

de estos tumores. En el sistema de puntaje ASES se evalúa la edad igual o menor a 35 años como un criterio para valorar si existe alto riesgo de metástasis si los PGCC se presentan dentro de ese límite de edad (12), en este estudio la edad más temprana de presentación fue de 27 años; se encontraron tres casos más cumpliendo ese criterio y aunado a que los paragangliomas analizados son de localización extraadrenal cumplen con criterios para ser considerados como alto riesgo de metástasis (12).

Los paragangliomas suelen medir entre 2.0 y 6.0 cm (4), el rango en este estudio fue de 0.5 a 7.5 cm, dos midieron más de 6 cm (7 y 7.5 cm) teniendo en cuenta que el tamaño es un criterio que valora tanto el sistema ASES como el sistema COPS, en este último siendo el valor mínimo para ser de riesgo sea mayor a 7 cm, así que estos tumores pueden considerarse como alto riesgo de metástasis (12).

La malignidad en pacientes con PG es particularmente difícil de predecir y puede presentarse décadas después del diagnóstico inicial (11). Se valoraron los criterios histopatológicos que son accesibles en el laboratorio de anatomía patológica del HECMNSXXI los cuales son estrictamente morfológicos, ya que el laboratorio no cuenta con estudios moleculares ni genéticos. Los criterios analizados son los que definen los sistemas de puntaje y gradificación PASS y GAPP los cuales son crecimiento difuso o nidos grandes (>10% del tumor), necrosis central o confluyente, alta celularidad, monotonía celular, tumor de células fusiformes (incluso focal), actividad mitótica >3/10 HPF, figuras mitóticas atípicas, extensión hacia el tejido adiposo, invasión vascular, invasión capsular, pleomorfismo nuclear e hiper cromasia nuclear. Considerando el puntaje PASS resultaron 10 casos que

sumaron ≥ 4 puntos con alto riesgo de metástasis, que corresponde al 8.5% del total de casos analizados. En tanto que en el puntaje GAPP 95 casos (80.5%) se clasificaron como bien diferenciados, 23 casos (19.5%) fueron moderadamente diferenciados y ningún caso fue clasificado como poco diferenciado; el grupo bien diferenciado tendrá una baja proporción de metástasis (4%) y supervivencia a los cinco años de 100%, mientras que el moderadamente diferenciado 60% de metástasis y 67% de supervivencia (12).

Las metástasis pueden ser diagnosticadas únicamente después de la presencia de células neoplásicas en sitios no cromafines, excluyendo la invasión local en tejidos circundantes (10,12) por lo que se enviaron ganglios linfáticos regionales en 58 casos (49.2%), todos ellos resultando negativos para metástasis de células neoplásicas de paraganglioma. En uno de los ganglios linfáticos se identificó de manera incidental metástasis de carcinoma papilar de tiroides lo cual fue informado en el reporte de patología sugiriendo realizar los estudios de extensión necesarios.

Actualmente se conoce la asociación de PGCC con síndromes relacionados a anomalías mutacionales hereditarias, principalmente las provenientes de la enzima SDH, pero también presentes en otros síndromes tumorales genéticos como: Von Hippel Lindau (VHL), Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o los asociados al protooncogén RET, entre otros. En el laboratorio de patología del HECMNSXXI no se cuenta con dichos análisis genéticos para un abordaje diagnóstico más preciso de la neoplasia y evaluación de riesgo metastásico ulterior.

CONCLUSIONES

El paraganglioma del cuerpo carotídeo en el Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI es una neoplasia poco frecuente en comparación a la cantidad de estudios anuales que se realizan, sin embargo, esto no hace menos importante su correcto diagnóstico, descripción y clasificación.

La malignidad del PGCC es particularmente difícil de predecir y puede presentarse décadas después del diagnóstico inicial por lo que asignar un estrato de riesgo hará un mejor seguimiento de estos pacientes.

En el laboratorio de anatomía patológica de este hospital se puede realizar la descripción de características morfológicas de estas neoplasias. En el estudio realizado se observó que la mayoría de los paragangliomas son de bajo riesgo de metástasis, sin embargo, sí existen aquellos que tienen moderado o alto riesgo de ésta, por lo tanto, un pronóstico menos favorable, por lo que la vigilancia clínica se vuelve esencial.

Los sistemas de puntaje actuales incluyen otras características, además de las morfológicas, ya sean bioquímicas, genéticas o moleculares; éstas últimas no se realizan de manera rutinaria y por lo general se carece de ellas en la mayoría de los hospitales haciendo menos exacta la estratificación de riesgo.

Como hospital de referencia nacional es necesario integrar este tipo de tecnologías al diagnóstico y estratificación de estas neoplasias para así brindar un mejor pronóstico a estos pacientes.

Bibliografía

1. Krista Marie Du Bray La Perle, Suzanne M. Dintzis. En: Comparative Anatomy and Histology 2nd. ed. Academic Press; 2018. p. 251-273.
2. Arthur S. Tischler. Paraganglia. En: Stacey E. Mills. Histology for pathologists. 4th. ed. Philadelphia, USA. Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 1277-1295.
3. Fitzgerald RS, Eyzaguirre C, Zapata P. Fifty years of progress in carotid body physiology—invited article. Adv Exp Med Biol 2009; 648:19–28.
4. Chan J. K. C. Paraganglion tumours. En: El-Naggar A. K., Chan J. K. C. Grandis J R., Takata T., Sloweg P. J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon. IARC; 2017. P 276-280
5. Kimura N; Capella C; et al. Extra-adrenal paragangliomas. En: Ricardo V Lloyd, Roberto Y. Osamura; Glünter Klöper; Juan Rosai. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th. ed. Switzerland. IARC; 2018. p. 190-195.
6. Jennifer L. Hunt. Diseases in the paraganglia system. En: Lester D. R. Thompson, Goldblum. Head and neck pathology. 2nd. ed. Philadelphia, USA. Elsevier Saunders; 2013. p. 668-675.
7. Lester D. R. Thompson. Diagnostic Pathology: Head and Neck. 2nd. ed. Philadelphia, USA. Elsevier; 2016 p. 830-835.
8. Kantorovich V and Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. F1000 Faculty Reserch 2018; 1500: 1-7

9. David Taïeb; Abhishek Jha; Giorgio Treglia; Karel Pacak. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocrine-Related Cancer*; 2019: 26, R627–R652
10. Oksana Hamidi. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: recent advances in prognosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019, 26:146–154
11. Mashaal Dhir; Wei Li; Melissa E.; et al. Clinical Predictors of Malignancy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol* (2017) 24:3624–3630
12. Yong Wang; Minghao Li, et al. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma y paraganglioma. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 769-780.