Revista Colombiana de
Cancerología
Octubre - Diciembre / 2025

Rev Colomb Cancerol. 2025;29(4):162-174
https://doi.org/10.35509/01239015.1093

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de pacientes con diagnóstico de paraganglioma de cabeza y cuello metastásico, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología

Characterization of patients diagnosed with metastatic head and neck paraganglioma treated at the Instituto Nacional de Cancerología

John Sebastian Puerto-López[1], Angélica María González-Clavijo[2, 3], Luis Felipe Fierro-Maya[3 6, 7]

[1] Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
[2] Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
[3] Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 14/01/2025
Fecha de aceptación: 14/10/2025
Disponible en internet: 12/12/2025

Abstract

Objectives: Head and neck paragangliomas (HNPGLs) are rare tumors. They usually have a benign course; however, 6-19% develop metastasis. Information on factors associated with progression in these patients is scarce. We aimed to identify variables possibly associated with disease progression in Colombian patients diagnosed with metastatic HNPGLs treated at the *Instituto Nacional de Cancerología* (Bogotá, Colombia), and their five-year overall survival.

Materials and methods: Retrospective case series of patients treated between January 1, 2008, and December 31, 2018. A univariate descriptive analysis was performed, and five-year overall survival was measured using the Kaplan-Meier method.

Results: Thirteen patients with metastatic HNPGL were included, with a mean age of 44.4 years; 77% were women. Eight patients had synchronous metastasis; the remaining five had metachronous metastasis, with a mean progression of 4.35 years. The most frequent primary tumor site was the carotid body (8 cases, 61.5%), and three patients (23.1%) exhibited hormonal secretion. The median Ki-67 index was 4%. The most frequent metastases were observed in bones, lymph nodes, and the lung. Five-year overall survival was 84.62% (95% CI = 51.22-95.91%).

Conclusions: Metastatic HNPGLs originate primarily in the carotid body and may exhibit hormonal secretion. Metastasis can occur over a long period, which makes it a chronic disease. Complementary studies with larger sample sizes are needed to identify potential factors associated with disease progression.

Keywords: paraganglioma; head and neck neoplasms; neoplasm metastasis; survival.

Conflictos de interés
Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Citación
Puerto-López J, González-Clavijo A, Fierro-Maya L. Caracterización de pacientes con diagnóstico de paraganglioma de cabeza y cuello metastásico, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Col Cancerol. 2025;29(4):162-74.
https://doi.org/10.35509/01239015.1093

Correspondencia
Luis Felipe Fierro Maya
Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo de correspondencia:
ffierro@cancer.gov.co

Resumen

Objetivos: los paragangliomas de cabeza y cuello (*HNPGL*) son tumores raros. Suelen tener un comportamiento benigno, sin embargo, entre el 6,0 % y el 19,0 % desarrollan metástasis. La información de factores asociados a progresión en esta población es escasa. Se buscó identificar variables posiblemente asociadas con progresión de la enfermedad en pacientes colombianos con diagnóstico de *HNPGL* metastásico, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología y su supervivencia global (SG) a cinco años.

Métodos: serie de casos retrospectiva de pacientes atendidos entre el 01 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2018. Se realizó un análisis univariado descriptivo y la medición de la SG a cinco años, utilizando el método de Kaplan-Meier.

Resultados: se incluyeron 13 pacientes con *HNPGL* metastásico, con promedio de edad de 44,4 años, de los cuales 10 (77,0 %) eran mujeres. 8 pacientes presentaron metástasis sincrónica y 5 metacrónica, con media de progresión de 4,35 años. La localización más frecuente del tumor primario fue el cuerpo carotídeo (8 casos, 61,5 %) y 3 (23,1 %) pacientes presentaron secreción hormonal. La mediana de Ki - 67 fue del 4,0 %. Las metástasis más frecuentes se observaron en hueso, ganglios y pulmón. La SG a cinco años fue del 84,6 % ($IC_{95\,\%}$ = 51,2-95,9 %).

Conclusiones: los *HNPGL* metastásicos se originan principalmente en el cuerpo carotídeo y pueden presentar secreción hormonal. La metástasis puede manifestarse en un lapso amplio y su aparición la convierte en una condición de curso crónico. Se necesitan estudios complementarios con mayor tamaño de muestra para definir posibles factores asociados con la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: paraganglioma; neoplasias de cabeza y cuello; metástasis de la neoplasia; supervivencia.

Introducción

Los feocromocitomas (*PCC*, según sus siglas en inglés) y paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos raros que se originan de células cromafines localizadas, ya sea en la médula suprarrenal o a lo largo de estructuras paraganglionares extraadrenales, respectivamente (1). En la literatura médica, de forma general se mencionan de forma abreviada como *PPGL* (siglas en inglés para feocromocitoma y paraganglioma) y en conjunto tienen una incidencia reportada de 2-8 casos por millón de habitantes (2). Se estima que los *PCC* dan cuenta del 75,0 % de estos casos y el 25,0 % restante corresponde a PGL (20,0 % localizados fuera de cabeza y cuello, y 5,0 % dentro de cabeza y cuello) (3). Estos últimos se ubican principalmente adyacentes a la vasculatura arterial y a los nervios craneanos (4-5), correspondiendo a aproximadamente un 0,6 % de todas las neoplasias malignas localizadas en cabeza y cuello (6).

Los *PGL* pueden tener su origen en variantes patogénicas en línea germinal en más de 15 genes identificados a la fecha. Aproximadamente, el 35,0-40,0 % de los paragangliomas de cabeza y cuello (*HNPGL*, según sus siglas en inglés) son de origen heredofamiliar, siendo las mutaciones de la familia de genes que codifican para las subunidades de la succinato deshidrogenasa (de la «A» a la «D», usualmente referenciadas como *SDHx*, según sus siglas en inglés), las más frecuentemente involucradas (7).

Los *HNPGL* pueden ser clasificados como aquellos localizados en el cuerpo carotídeo, es decir, “tumores en el cuerpo carotídeo” (*CBT*, según sus siglas en inglés), que representan el 66,0 % de todos los *HNPGL* (8);

y aquellos no asociados al cuerpo carotídeo (*non-CBT*, según sus siglas en inglés), considerando las diferencias en estrategias de manejo y su forma de presentación (7). La edad de aparición y la predilección por el sexo dependerá principalmente del origen de los *PPGL* (esporádico vs. heredofamiliar). Pueden ocurrir a cualquier edad, pero la mayoría se suelen manifestar sobre la tercera a sexta década de la vida. Los de origen genético suelen aparecer en grupos etarios más tempranos (2).

Los *HNPGL* suelen ser derivados de paraganglios parasimpáticos, de tal forma que los de origen simpático suelen corresponder a aproximadamente el 4,0 % de los pacientes (2, 9), por lo que pueden presentar síntomas autonómicos como la clásica tríada de diaforesis, cefaleas y palpitaciones, además de hipertensión, siendo esta una presentación rara. Muchos pueden no presentar síntomas. Cuando se manifiestan, están determinados por la localización y el tamaño del tumor, generando un efecto compresivo que producen disfagia, disfonía e incluso compromiso de nervios craneanos (7).

Previamente, los *PPGL* se clasificaban como «benignos» o «malignos», sin embargo, con la clasificación de la OMS del año 2017, esta aproximación se ha abandonado, de forma que el término «maligno» ha sido reemplazado por «metastásico» (3, 10). Las metástasis pueden ocurrir en cualquier momento del transcurso de la historia de la enfermedad. Se opta por asumir como metástasis cualquier foco de tejido cromafín, en una localización que normalmente no posee tejido paragangliónico (sin tejido cromafín), como, por ejemplo, ganglios linfáticos, cerebro, pulmones y huesos, sin embargo, tiene potencial para comprometer cualquier órgano (1, 10). Es importante realizar la distinción entre la presencia de metástasis y tumores multifocales, dadas las consideraciones terapéuticas y pronósticas, teniendo en cuenta, además, que los PGL multifocales no son infrecuentes y se pueden encontrar hasta en un 20,0 % de los pacientes en formas esporádicas y 80,0 % en formas heredofamiliares (4, 11).

Entre el 6,0 - 19,0 % de los casos pueden desarrollar metástasis, siendo los ganglios linfáticos regionales el sitio más frecuente (hasta en el 54,0 %). Entre las metástasis a distancia, los órganos más comúnmente afectados son el pulmón y el hueso, con una frecuencia de hasta el 45,3 % (6, 12).

La progresión de la enfermedad se ha asociado con la edad, más frecuente en jóvenes al momento del diagnóstico que aquellos con PGL no metastásico, con un promedio de edad de 38 años vs. 45 años (12-13). De igual manera, las metástasis son más frecuentes en paragangliomas vasovagales (19,0 %) que en cuerpo carotídeo (reportes de aproximadamente el 6,0 %) (4, 14). En pacientes con *PPGL* metastásico, se ha asociado un tamaño del tumor primario de 5,5 cm como factor predictor de metástasis, principalmente en PGL, y con mayor asociación a desarrollar enfermedad metastásica, sin embargo, en este estudio no se realiza una diferenciación de la localización del tumor primario del PGL (15). Puntualmente, para los *HNPGL* no se tiene una asociación específica con respecto al tamaño tumoral y el riesgo de metástasis.

La secreción de dopamina, que se evalúa mediante la determinación en plasma u orina de su metabolito metoxitiramina, es un biomarcador que se ha empleado para estimar el riesgo de metástasis, siendo más específico en pacientes con PGL extraadrenales (16). Ciertas mutaciones genéticas se han asociado con un comportamiento metastásico de los PGL, siendo las más frecuentes en los genes *SDHB* (siglas en inglés para *succinate dehydrogenase complex B*), *NF1* (siglas en inglés para *neurofibromin 1*) y, en menor proporción, *SDHD* (siglas en inglés para *succinate dehydrogenase complex D*) (1, 13, 17).

El marcador de proliferación Ki - 67 también se ha usado para predecir el comportamiento metastásico de los *PPGL*, siendo altamente específico, pero con pobre sensibilidad, porque muchos tumores metastásicos suelen tener un índice Ki - 67 menor al 2,0-3,0 % (18). Pierre *et al.* (19) tomó una serie de 147 casos de *PPGL*, 40 de ellos de origen extraadrenal, tampoco especificando origen del tumor primario y encontrando que dicha localización extra-adrenal se asoció con la aparición de metástasis, al igual que el tamaño tumoral, la presencia de mutaciones en el gen del *SDHB*, la necrosis focal o confluente, la invasión vascular y la pérdida de expresión de S100.

La supervivencia de los pacientes, en un estudio de cohortes, se ha visto asociada con el tipo de terapia realizada, de tal forma que se ha encontrado sobrevida a cinco años del 88,1 % para pacientes llevados a cirugía, y del 66,5 % para aquellos con radioterapia adyuvante (12).

De igual manera, el estadio tumoral, la metástasis regional (vs. a distancia) y el abordaje quirúrgico como única terapia se han asociado como factores protectores, mientras que la edad mayor a 50 años se asoció a una peor sobrevida (12). En otro estudio, la tasa de sobrevida a cinco años de pacientes con metástasis irresecable ha sido de aproximadamente el 40,0 - 72,0 % (20).

Si bien se han identificado múltiples factores pronósticos que pueden predecir el riesgo de metástasis, la mayoría de las herramientas de predicción han sido realizadas en series de casos y cohortes retrospectivas que incluyen *PPGL* de forma general, pero, en muy baja o en ninguna proporción *HNPGL*, por lo que mucha de la información disponible no es directamente extrapolable a estos tumores. Surge la necesidad de caracterizar las variables clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes con esta enfermedad, así como de determinar su supervivencia global (SG), dado que el creciente conocimiento y seguimiento de los casos ha establecido que se trata de una condición de curso crónico. Hasta la fecha, no existen estudios que describan las características de los *HNPGL* en la población colombiana.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo del tipo serie de casos retrospectiva, con el objetivo de caracterizar a los pacientes con diagnóstico de PGL de cabeza y cuello metastásico, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018. Se incluyeron pacientes con al menos cinco años de seguimiento desde el diagnóstico de su enfermedad y con al menos dos años de seguimiento en el INC, al igual que aquellos con desenlace fatal antes de cumplir ambos periodos mencionados. Se excluyó a aquellos pacientes con información incompleta en cuanto a las variables de interés.

Los pacientes fueron identificados a través del sistema de información del INC, los registros de actas y libros de juntas médicas multidisciplinarios y a través de códigos del CIE-10 registrados en las historias clínicas: C301 (tumor maligno del oído medio), C329 (tumor maligno de la laringe), C754 (tumor maligno del cuerpo carotídeo), C755 (tumor maligno del cuerpo aórtico y otros cuerpos cromafines), C759 (tumor maligno de glándula endocrina no especificado), C760 (tumor maligno de la cabeza, cara y cuello), D355 (tumor benigno del cuerpo carotideo), D356 (tumor benigno del cuerpo aórtico y otros cuerpos cromafines), D446 (tumor de comportamiento incierto o desconocido del cuerpo carotídeo) y D447 (tumor de comportamiento incierto o desconocido del cuerpo aórtico y otros cuerpos cromafines). Se seleccionaron las historias clínicas que correspondieron a PGL de cabeza y cuello, y luego los casos metastásicos que cumplieron con los criterios de inclusión.

De manera complementaria, se recolectó la información sobre el perfil de mutaciones en línea germinal a los pacientes que contaban con un estudio de secuenciación de siguiente generación (*NGS*, según sus siglas en inglés), sin considerarse este como un requisito para su inclusión.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue avalado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y por el Comité de Ética en Investigaciones del INC. Se estableció que la presente investigación corresponde a un estudio sin riesgo. Se conservó la confidencialidad de la información de los pacientes y las bases de datos se utilizaron de forma anónima.

Análisis estadístico

Se hizo una definición operativa de las variables demográficas, clínicas e histopatológicas. La SG fue calculada desde el momento del diagnóstico de la metástasis del paraganglioma hasta la fecha de muerte o último seguimiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue estimada desde la fecha de inicio del tratamiento de primera línea hasta la fecha en que se demostró progresión radiológica por criterios *RECIST* 1.1 (siglas en inglés para *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

La respuesta al tratamiento se clasificó acorde a los criterios *RECIST* 1.1 y se definió como respuesta de enfermedad estable prolongada a aquella enfermedad estable por más de 12 meses luego de la terapia. La información fue extraída de las historias clínicas electrónicas (del sistema SAP) por el investigador principal (JSPL) y los datos fueron verificados por dos investigadores

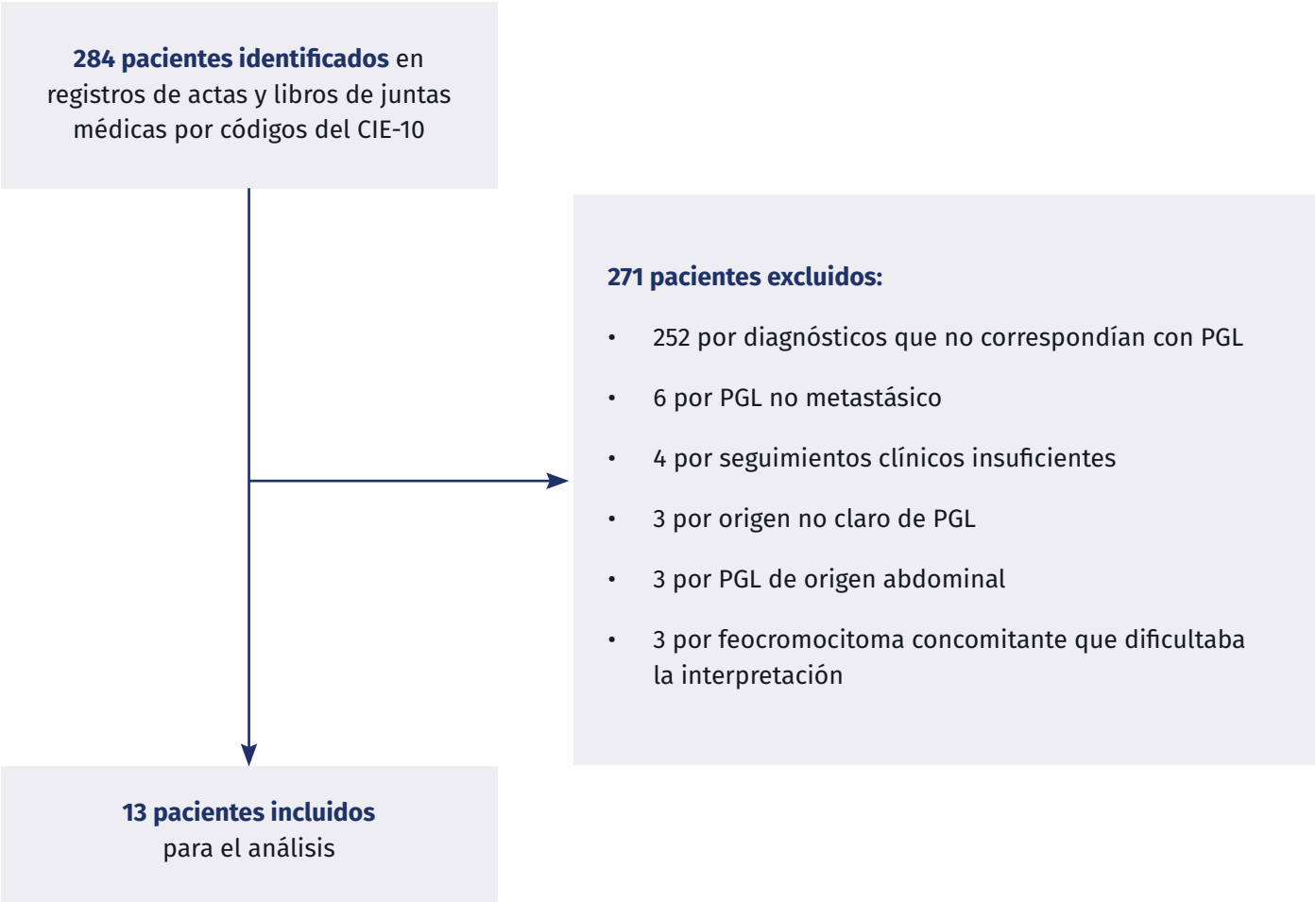
(AMGC y LFFM) para su posterior registro en una base de datos elaborada en REDCap, disponible bajo licencia del INC.

El análisis estadístico de todos los datos del estudio fue realizado con el programa Stata 15.0, con licencia de la Universidad Nacional de Colombia. Las variables numéricas fueron descritas en términos de media y desviación estándar, las variables categóricas se describieron en frecuencias relativas y absolutas. El método de Kaplan-Meier fue usado para determinar la SG a cinco años y la SLP en función de la mediana del tiempo de seguimiento de toda la muestra, cada medida con sus respectivos intervalos de confianza.

Resultados

Población del estudio

Desde el 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018, se atendieron en el INC un total de 23 pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello, de los cuales 13 cumplieron con los criterios de inclusión (figura 1).



CIE-10: décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades; PGL: paragangliomas.

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de pacientes

El promedio de edad fue de 44,4 años al momento del diagnóstico y solo tres pacientes (23,0 %) eran hombres. El tumor primario se localizó más frecuentemente en el cuerpo carotídeo (61,5 %); dos pacientes (15,4 %) tuvieron tumores en localizaciones poco frecuentes (uno en región parafaríngea y otro en región paravertebral); el tamaño del tumor primario fue en promedio de 3,76 cm. En tres pacientes (23,0 %) se documentó secreción de catecolaminas, dos de ellos con producción de noradrenalina y uno de dopamina, sin embargo, ninguno de ellos tuvo hipertensión arterial (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes (n = 13)

Variables demográficas	media (DE) / n (%)
Edad en años	44,4 años (± 14,9)
Sexo masculino	3 (23)
Variables clínicas	**n (%) / mediana (Q1 - Q3)**
Antecedente familiar de PGL	1 (7,6)
Tamaño del tumor primario (cm) (n = 9)	3,9 (3,25 - 4,0)
Localización del tumor	
Carotídeo	8 (61,5)
Multifocal	2 (15,4)
Otros	2 (15,4)
Yugular	1 (7,7)
Hallazgo de secreción de catecolaminas	3 (23,1)
Noradrenalina	2 (66,7)
Dopamina	1 (33,3)
Tumores no secretores	10 (76,9)
Sensación de masa	11 (84,6)
Déficit neurológico	5 (38,5)
Palpitaciones	4 (30,8)
Temblor	1 (7,7)
Hallazgo incidental	1 (7,7)
Disfonía o disfagia	0 (0)
Hipertensión arterial	0 (0)
Flushing	0 (0)
Tamización por antecedente familiar de PGL	0 (0)
Variables histológicas	**n (%) / mediana [%]**
Necrosis confluente o focal	
No	3 (100,0)
Sin información	10 (76,9)
Invasión vascular	
Sí	2/5 (40,0)
No	3/5 (60,0)
Sin información	8/13 (61,5)
Ki - 67 (n = 9)	4 [1,5 % - 7,5 %]
Sin información	4 (30,7)
Inmunohistoquímica	
PS100 positiva	9/9 (100,0)
Sin información	4/13 (30,7)
Sinaptofisina positiva	11/11 (100,0)
Sin información	2/13 (15,7)
Cromogranina positiva	10/10 (100,0)
Sin información	3/13 (23,1)
Variables moleculares (mutaciones germinales)	**n (%)**
SDHB	2/ 6 (33,3)
Sin mutaciones	4/ 6 (66,7)
Variables clínicas de enfermedad metastásica	**n (%)**
Metástasis sincrónicas	8/13 (61,5)
Metástasis metacrónicas	5 /13 (38,5)
Metástasis de hueso	7/13 (53,9)
Metástasis ganglionar	7/13 (53,9)
Metástasis pulmonar	7/13 (53,9)
Metástasis hepática	5/13 (38,5)
Otras metástasis	1/13 (7,7)
Expresión de receptor de somatostatina por gammagrafía/*PET* con octreotida	
Fuerte (Krenning 2-4)	8/9 (88,9)
Débil (Krenning 1)	1/9 (11,1)
No realizado	4/13 (30,8)
PET-FDG	
Captación en metástasis	9/9 (100,0)
No realizado	4/13 (30,8)
Gammagrafía con metayodobencilguanidina - I - 131 (^{131}I-MIBG)	
Con captación en la metástasis	3/7 (42,9)
Sin captación en la metástasis	4/7 (57,1)
No realizado	6/13 (46,2)
Resonancia magnética nuclear	
Detección de metástasis	8/9 (88,9)
Metástasis no detectadas	1/9 (11,1)
No realizada	4/13 (30,8)

Tratamiento de la enfermedad metastásica	n (%)
Cirugía (metastasectomía)	1/13 (7,7)
Radioterapia	10/13 (76,9)
Quimioterapia	7/13 (53,8)
Radionúclidos	4/13 (30,8)
Observación	1/13 (7,7)

DE: desviación estándar; FDG: fluorodesoxiglucosa o ^{18}F-FDG; MIBG: metayodobencilguanidina; *PET*: siglas en inglés para tomografía por emisión de positrones; PGL: paragangliomas; *SDHB*: siglas en inglés para succinato deshidrogenasa subunidad B.

El síntoma más frecuente fue la sensación de masa (84,6% de los pacientes); y en menor proporción, el déficit neurológico (focalización neurológica, parálisis facial y compresión medular). En cuanto a características histológicas, se tuvo información del tamaño del tumor primario en 9 pacientes, con una mediana de 3,9 cm. La información sobre necrosis tumoral se obtuvo únicamente en 3 pacientes y sobre invasión vascular en 5 pacientes, que se muestra en la tabla 1. La mediana del índice de proliferación de Ki-67 fue del 4,0% (rango intercuartílico de 6). Se obtuvo información de inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina y proteína S100 en células sustentaculares en 10, 11 y 9 pacientes, respectivamente, con resultados positivos en todos los casos.

Se realizó estudio genético para la detección de mutaciones germinales en seis pacientes (46,1%), con resultado positivo en dos de ellos (33,3%), ambos con mutaciones en el gen que codifica para la *SDHB* (tabla 1).

Ocho pacientes (61,5%) presentaron metástasis sincrónicas al momento del diagnóstico, mientras que en cinco pacientes (38,5%) las metástasis fueron detectadas de forma metacrónica, es decir, después de un año del tratamiento quirúrgico inicial, con una mediana de tiempo hasta su detección de 4,6 años. Las metástasis sincrónicas se localizaron principalmente en pulmón (5/8), hígado (4/8), ganglios linfáticos (4/8) y huesos (3/8); además, un paciente presentó metástasis esplénica. En los casos con metástasis metacrónicas, el compromiso óseo fue el más frecuente (4/5), seguido por pulmón (2/5) y ganglios linfáticos (2/5).

La distribución completa de los sitios metastásicos en la cohorte se detalla en la tabla 1.

Terapia sistémica inicial y respuesta clínica al tratamiento

La quimioterapia fue la modalidad de tratamiento farmacológico sistémico más utilizada, administrada a seis pacientes mediante el esquema cisplatino, vinblastina y dacarbazina (CVD). Tres de ellos suspendieron el tratamiento debido a fatiga severa: uno durante el primer ciclo y los otros dos tras completar los ciclos 8 y 12, respectivamente. De los tres pacientes restantes, dos interrumpieron la terapia de manera voluntaria, sin asociación con eventos adversos, y uno por dificultades administrativas relacionadas con la entrega del medicamento. Adicionalmente, un paciente recibió un análogo de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico de primera línea.

De los siete pacientes que recibieron terapia sistémica inicial, seis (85,7%) lograron una respuesta de enfermedad estable, con una mediana de duración de 15 meses. Un paciente (14,3%) tratado con CVD durante 12 ciclos alcanzó una respuesta parcial según *RECIST* 1.1, con resolución completa de las lesiones hepáticas, pero persistencia del compromiso pulmonar. Posteriormente, este mismo paciente recibió tratamiento de segunda línea con metayodobencilguanidina I-131 (^{131}I-MIBG) en dos ciclos de 100 mCi cada uno, logrando estabilidad de la enfermedad durante 88 meses.

El paciente tratado inicialmente con análogo de somatostatina presentó enfermedad estable durante 24 meses, seguido de progresión tumoral. Ante esto, se inició tratamiento con lutecio 177 DotaTOC (Lu-177 DotaTOC) en cuatro ciclos de 200 mCi, con respuesta de enfermedad estable durante 36 meses.

Dos pacientes recibieron terapia con radionúclidos como primera línea: uno fue tratado con Lu-177 DotaTOC en cuatro ciclos de 200 mCi, logrando enfermedad estable durante 24 meses, y otro con ^{131}I-MIBG en dosis única de 100 mCi, con respuesta estable sostenida de 67 meses.

Un paciente con metástasis sincrónicas pulmonares y ganglionares cervicales fue manejado únicamente con radioterapia paliativa al sitio del tumor primario, manteniéndose estable durante 11 años de seguimiento. Otro paciente presentó recaída local en la región yugular y metástasis metacrónicas a ganglios cervicales y hueso. Fue tratado con cirugía por síntomas locales, pero tuvo una rápida progresión de la enfermedad y falleció por dicha causa.

Finalmente, dos pacientes recibieron radioterapia dirigida a metástasis específicas: uno con compromiso óseo metacrónico y otro con metástasis ganglionares cervicales sincrónicas. Ambos lograron respuesta de enfermedad estable, con seguimientos prolongados de 75 y 72 meses, respectivamente.

Los tratamientos adicionales administrados a pacientes con curso progresivo se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Características tumorales de pacientes con enfermedad metastásica con curso progresivo

Sexo	Edad	Gen	Localización del tumor	Secreción hormonal	Tamaño (cm)		Cirugía	RT	QT	RadioN
Masculino	47	NR	Carotídeo	Noradrenalina	SR	1	No	Sí	Sí	No
*Masculino	48	*SDHB*	Paravertebral	Noradrenalina	4	1	No	Sí	Sí	No
*Femenino	29	NR	Yugular	No	SR	10	Sí	No	No	No
*Femenino	49	NR	Parafaríngeo	No	4,9	5	No	Sí	Sí	No

NR: no realizado; RadioN: radionúclido; RT: radioterapia; SR: sin registro; *SDHB*: siglas en inglés para succinato deshidrogenasa subunidad B; QT: quimioterapia.

* Fallecido.

Pacientes con enfermedad estable prolongada

Nueve pacientes mantuvieron enfermedad estable por más de 12 meses, lo que impidió calcular una mediana de SLP. De estos, siete recibieron distintas modalidades terapéuticas, mientras que dos fueron tratados únicamente con radioterapia cervical para controlar los síntomas locales del tumor primario. En ambos casos, las metástasis pulmonares permanecieron estables sin tratamiento durante el seguimiento, que duró 75 meses en un paciente y 136 meses en el otro. Las características clínicas de estos pacientes se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Características tumorales de pacientes enfermedad metastásica estable

Sexo	Edad	Gen	Localización	Secreción hormonal	Tamaño (cm)	Ki-67 (%)	Cirugía	RT	QT	RadioN
F	38	No	Carotídeo	No	SR	4	No	Sí	Sí	Sí
F	63	No	Carotídeo bilateral	No	4	SR	No	Sí	No	Sí
F	57	NR	Carotídeo	No	SR	2	No	Sí	No	No
*F	70	NR	Carotídeo	No	3	10	No	Sí	No	Sí
**M	42	NR	Carotídeo	No	3,9	2	No	Sí	Sí	Sí
F	50	No	Carotídeo bilateral	No	3,5	1	No	No	No	No
F	15	No	Carotídeo	Dopamina	3	20	No	No	Sí	No
F	27	*SDHB*	Carotídeo	No	4	SR	No	Sí	No	No
*F	43	No	Carotídeo	No	3,6	4	No	Sí	Sí	No

F: femenino; M: masculino; NR: no realizado; RadioN: radionúclido; RT: radioterapia; SR: sin registro; *SDHB*: siglas en inglés para succinato deshidrogenasa subunidad B; QT: quimioterapia.

* fallecido; ** único paciente con respuesta objetiva parcial.

La mediana de seguimiento en toda la cohorte fue de 8,1 años. Durante este tiempo, tres pacientes fallecieron debido a la progresión de la enfermedad.

Supervivencia global

La SG a cinco años fue del 84,6 % ($IC_{95\%}$= 51,2 - 95,9 %). La figura 2 presenta la curva de Kaplan-Meier correspondiente.

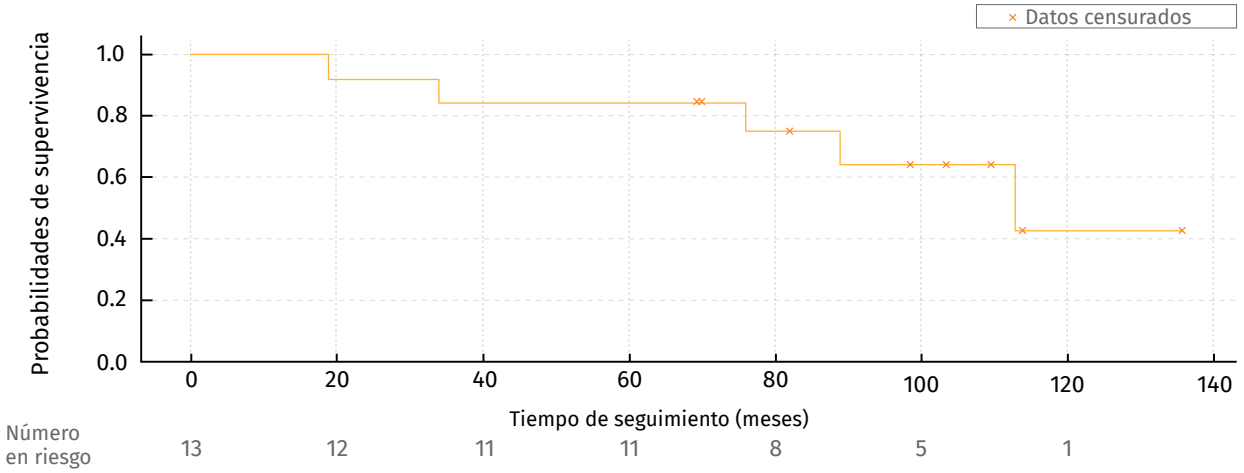
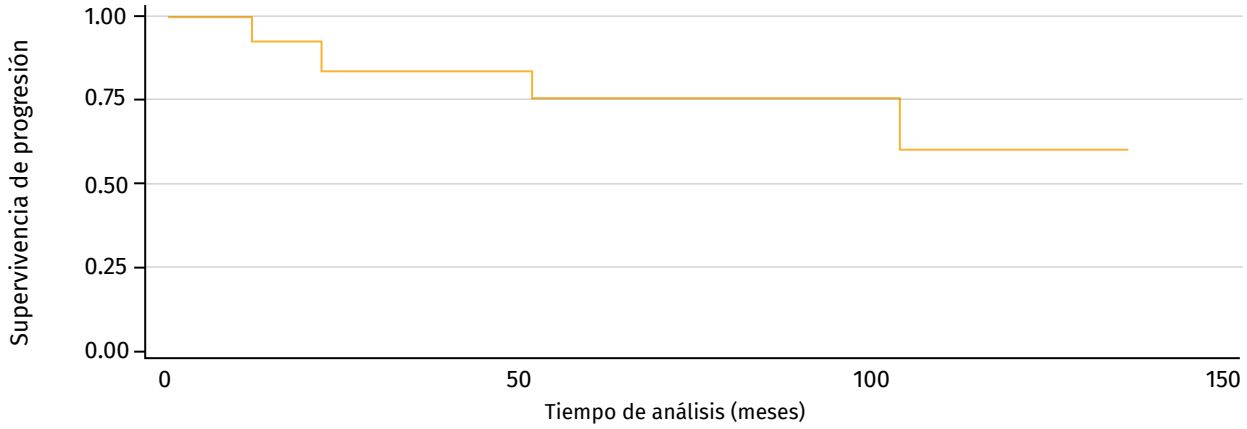


Figura 2. Kaplan-Meier de supervivencia global

Supervivencia libre de progresión

La SLP fue del 75,5% a cinco años ($IC_{95\%}$=41,6-91,4%) y del 60,4% a diez años ($IC_{95\%}$= 22,8-84,2%). La figura 3 presenta la curva de Kaplan-Meier para la SLP.



HNPGL: paragangliomas de cabeza y cuello.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de todos los pacientes con *HNPGL* metastásico

Discusión

Esta cohorte de 13 pacientes con *HNPGL* metastásico representa la serie más grande publicada hasta la fecha en Colombia, siendo comparable en tamaño con otras series internacionales de centros oncológicos. Su valor radica en aportar información local sobre una patología poco frecuente, pero clínicamente relevante.

La edad promedio al diagnóstico fue de 44 años, consistente con la encontrada en una de las series más amplias disponibles (86 pacientes entre 1973 y 2009) (12); sin embargo, otras series han reportado edades menores, entre 35 y 37 años (13, 21), lo que sugiere que podría existir variabilidad geográfica o genética en la presentación etaria de estos tumores.

En esta serie, el 77,0 % de los casos correspondió a mujeres, lo cual contrasta con estudios previos donde no se identificó predominio de género (12-13). Este hallazgo podría deberse al tamaño muestral o a características propias de la población colombiana, y amerita mayor exploración en cohortes más grandes.

El cuerpo carotídeo fue el sitio más frecuente de localización (61,0 %), porcentaje superior al reportado por Sethi *et al.* (43,0 %) (12) y Ayala-Ramirez *et al.* (50,0 %) (22). Esta diferencia podría deberse al método diagnóstico o a sesgos poblacionales. Aunque el tamaño del tumor primario se ha asociado a un mayor riesgo de metástasis en feocromocitomas y paragangliomas abdominales (23), en el presente estudio el tamaño promedio fue de 3,76 cm, cercano al umbral de 4 cm; sin embargo, dado que todos los pacientes incluidos presentaban enfermedad metastásica, no es posible establecer una relación directa entre tamaño tumoral y pronóstico.

El 23,0 % de los pacientes presentaron tumores secretores de catecolaminas (dos de noradrenalina y uno de dopamina). El método bioquímico más utilizado fue la determinación de catecolaminas urinarias en 24 horas. Aunque este método está ampliamente disponible, limita la sensibilidad diagnóstica en comparación con la medición de 3-metoxitiramina, que no se encuentra aún disponible en el entorno local (24). Estudios multicéntricos recientes han demostrado proporciones más altas de tumores secretores al emplear métodos más sensibles, con hasta un 14,7 % de elevación de 3-metoxitiramina plasmática y un 11,4 % de normetanefrina urinaria en pacientes con *HNPGL* (25). Esto sugiere una posible subestimación de la actividad funcional tumoral en esta cohorte.

En los 11 pacientes con datos disponibles, la mediana del índice de proliferación Ki-67 fue del 4,0 %, valor consistente con una tasa de replicación baja. Aunque el Ki-67 es un factor pronóstico bien establecido en tumores neuroendocrinos, no se ha caracterizado su relevancia en *HNPGL* metastásicos. En este contexto, el bajo índice de proliferación podría explicar el curso clínico estacionario o lentamente progresivo observado en algunos pacientes, tal como se describe en otras neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas.

Es de destacar que en el estudio actual se realizó un análisis molecular en el 46,0 % de los pacientes, teniendo en cuenta que para el periodo entre los años 2008 y 2018, la disponibilidad de los estudios moleculares era limitada y las técnicas de *NGS* no estaban implementadas de manera rutinaria. Además, su elevado costo y la baja probabilidad de aprobación por parte de las entidades aseguradoras dificultaban su acceso, situación que aún representa un desafío en la práctica clínica. La frecuencia de mutaciones en el gen de la *SDHB* fue del 33,0 % (2/6 pacientes), que es mucho menor a la reportada en un centro universitario en Estados Unidos (23), con un 83,0 % de mutaciones en *SDHB* (5/6 pacientes con *HNPGL* con metástasis). Es de resaltar que en un estudio multicéntrico en centros de referencia de Europa y Estados Unidos (25), la frecuencia de mutaciones *SDHB* en pacientes con *HNPGL* con metástasis fue de solo el 5,0 % (1/18 pacientes), pero con una mayor frecuencia de mutaciones en *SDHD*, detectada en el 38,8 % de los casos (7/18 pacientes). Esta discrepancia de datos resalta la importancia de realizar estudios de mutaciones en todos los genes involucrados en la génesis de los paragangliomas y no limitar la búsqueda a *SDHB*.

En esta cohorte, se identificaron metástasis metacrónicas en el 38,4 % de los pacientes, con un tiempo promedio de aparición de 4,3 años desde el diagnóstico del tumor primario, en concordancia con lo reportado en otras series (13, 21). Este hallazgo respalda la premisa ampliamente aceptada de que los paragangliomas no pueden clasificarse como benignos o malignos basándose únicamente en características clínicas o histológicas iniciales.

Por tanto, es esencial mantener un seguimiento prolongado e indefinido, incluso en casos que inicialmente aparentan bajo riesgo.

La tasa de SLP fue del 75,5 % a 5 años y del 60,4 % a 10 años, mientras que la supervivencia global (SG) a 5 años alcanzó el 84,6 %. Estos resultados son comparables con los reportados en otras series internacionales, lo que respalda la noción de que estos tumores suelen presentar un curso clínico indolente o de progresión lenta (26); sin embargo, debido al tamaño limitado de la muestra, no fue posible establecer asociaciones estadísticas entre el pronóstico y las modalidades terapéuticas empleadas o las variables clínicas evaluadas.

Un caso particular fue el de un paciente con metástasis exclusivamente ganglionar cervical, tratado con radioterapia, que logró una enfermedad estable durante 136 meses de seguimiento. Este resultado coincidió con lo descrito por Sethi *et al*. y otros autores, quienes han documentado una evolución indolente en pacientes con metástasis regionales aisladas, con SLP de hasta 11 años (12).

Actualmente, el tratamiento quirúrgico del *HNPGL* metastásico ha sido relegado debido a su alta morbimortalidad, especialmente por el riesgo de complicaciones neurovasculares. En este contexto, la radioterapia paliativa ha ganado un papel relevante, mostrando buen control sintomático local (1, 27). Adicionalmente, entre los cuatro pacientes de esta serie tratados con terapia con radionúclidos, se observó una respuesta de estabilización sostenida de la enfermedad, sin embargo, la evidencia actual sobre esta modalidad aún es limitada, y se requieren estudios prospectivos con mayor tamaño muestral para evaluar su efectividad y posicionamiento terapéutico. Por ahora, las guías de manejo multidisciplinario la proponen como segunda o tercera línea de tratamiento en casos de enfermedad metastásica avanzada (1, 6, 28).

Este estudio presenta varias limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y al reducido tamaño de la muestra, lo cual impide realizar análisis estadísticos más allá de los descriptivos. Adicionalmente, la ausencia de registros completos para algunas variables clínicas limita la posibilidad de establecer asociaciones sólidas o formular nuevas hipótesis, así como de evaluar la eficacia comparativa de las distintas intervenciones en términos de SLP y SG. Tampoco se contó con una cohorte comparadora de pacientes sin metástasis, lo que dificulta establecer paralelismos clínicos y generar inferencias adicionales. En este contexto, más allá de las consideraciones estadísticas, la heterogeneidad de la cohorte y las limitaciones metodológicas señaladas impiden la generalización de los resultados a otras poblaciones o escenarios clínicos.

No obstante, debe destacar que, hasta donde los autores tienen conocimiento, este es el primer estudio en Colombia que aborda específicamente el comportamiento clínico del *HNPGL*. A nivel mundial, la evidencia sigue siendo limitada y se basa principalmente en estudios poblacionales que incluyen otras localizaciones de paraganglioma (fuera de cabeza y cuello) o feocromocitomas, así como en cohortes relativamente pequeñas.

Conclusiones

En esta cohorte de pacientes colombianos con *HNPGL* se observaron una SG y una SLP favorables a cinco años, comparables con lo reportado a nivel internacional. Estos hallazgos respaldan la visión del *HNPGL* metastásico como una enfermedad de curso crónico, en la que la presencia de metástasis no implica necesariamente un pronóstico desfavorable a mediano o largo plazo.

Se requiere una mejor caracterización de variables histológicas y genéticas, con el fin de identificar factores pronósticos que optimicen el seguimiento clínico y la toma de decisiones terapéuticas. Asimismo, son necesarios estudios que permitan establecer cuál o cuáles estrategias de tratamiento —en especial el abordaje multimodal— ofrecen mayores beneficios en términos de supervivencia, tanto en enfermedad metastásica regional como a distancia.

Finalmente, futuros estudios deben incluir la evaluación del impacto de la enfermedad y sus tratamientos sobre la calidad de vida, considerando la localización anatómica de los tumores primarios y sus metástasis.

Referencias

1. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, Howe J, Asa S, Cohen D, *et al*. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and management of metastatic and/or unresectable pheochromocytoma and paraganglioma. Pancreas. 2021;50(4):469-93. https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001792

2. Lin E, Chin B, Fishbein L, Moritani T, Montoya S, Ellika S, *et al*. Head and neck paragangliomas: an update on the molecular classification, state-of-the-art imaging, and management recommendations. Radiol Imaging Cancer. 2022;4(3):e210088. https://doi.org/10.1148/rycan.210088

3. Pacak K. New biology of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Pract. 2022;28(12):1253-69. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.09.003

4. Lee J, Barich F, Karnell L, Robinson R, Zhen W, Gantz B, *et al*. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. Cancer. 2002;94(3):730-7. https://doi.org/10.1002/cncr.10252

5. Majewska A, Budny B, Ziemnicka K, Ruchała M, Wierzbicka M. Head and neck paragangliomas-a genetic overview. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7669. https://doi.org/10.3390/ijms21207669

6. Sandow L, Thawani R, Kim M, Heinrich M. Paraganglioma of the head and neck: a review. Endocr Pract. 2023;29(2):141-7. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.10.002

7. Cleere E, Martin-Grace J, Gendre A, Sherlock M, O'Neill J. Contemporary management of paragangliomas of the head and neck. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021;7(1):93-107. https://doi.org/10.1002/lio2.706

8. Valero C, Ganly I, Shah J. Head and neck paragangliomas: 30-year experience. Head Neck. 2020;42(9):2486-95. https://doi.org/10.1002/hed.26277

9. Smith J, Harvey R, Darr O, Prince M, Bradford C, Wolf G, *et al*. Head and neck paragangliomas: a two-decade institutional experience and algorithm for management. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2017;2(6):380-9. https://doi.org/10.1002/lio2.122

10. Mete O, Asa S, Gill A, Kimura N, de Krijger R, Tischler A. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. Endocr Pathol. 2022;33(1):90-114. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09704-6

11. González-Orús R, Arístegui M, da Costa J, Martinez T, Scola B. Head and neck paragangliomas: experience in 126 patients with 162 tumours. Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(6):332-41. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2014.11.002

12. Sethi R, Sethi R, Herr M, Deschler D. Malignant head and neck paragangliomas: treatment efficacy and prognostic indicators. Am J Otolaryngol. 2013;34(5):431-8. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.03.010

13. Mediouni A, Ammari S, Wassef M, Gimenez-Roqueplo A, Laredo J, Duet M, *et al*. Malignant head/neck paragangliomas. Comparative study. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131(3):159-66. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.05.003

14. Moskovic D, Smolarz J, Stanley D, Jimenez C, Williams M, Hanna E, *et al*. Malignant head and neck paragangliomas: is there an optimal treatment strategy? Head Neck Oncol. 2010;2:23. https://doi.org/10.1186/1758-3284-2-23

15. Rinaldo A, Myssiorek D, Devaney K, Ferlito A. Which paragangliomas of the head and neck have a higher rate of malignancy? Oral Oncol. 2004;40(5):458-60. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.08.018

16. Dhir M, Li W, Hogg M, Bartlett D, Carty S, McCoy K, *et al*. Clinical predictors of malignancy in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Surg Oncol. 2017;24(12):3624-30. https://doi.org/10.1245/s10434-017-6074-1

17. 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. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-523

18. Eisenhofer G, Lenders J, Timmers H, Mannelli M, Grebe S, Hofbauer L, *et al*. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem. 2011;57(3):411-20. https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153320

19. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark M, *et al*. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Intern Med. 2019;285(2):187-204. https://doi.org/10.1111/joim.12869

20. Bima C, Bioletto F, Lopez C, Bollati M, Arata S, Procopio M, *et al*. Clinical and pathological tools for predicting recurrence and/or metastasis in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Biomedicines. 2022;10(8):1813. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081813

21. Pierre C, Agopiantz M, Brunaud L, Battaglia-Hsu S, Max A, Pouget C, *et al*. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. Virchows Arch. 2019; 474(6):721-34. https://doi.org/10.1007/s00428-019-02553-5

22. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson M, Ejaz S, Habra M, 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. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946

23. McCrary H, Babajanian E, Calquin M, Carpenter P, Casazza G, Naumer A, *et al*. Characterization of malignant head and neck paragangliomas at a single institution across multiple decades. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 2019;145(7):641-6. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1110

24. Eisenhofer G, Lenders J, Siegert G, Bornstein S, 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. Eur J Cancer. 2012;48(11):1739-49. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.016

25. Richter S, Qiu B, Ghering M, Kunath C, Constantinescu G, Luths C, *et al*. Head/neck paragangliomas: focus on tumor location, mutational status and plasma methoxytyramine. Endocr Relat Cancer. 2022;29(4):213-24. https://doi.org/10.1530/erc-21-0359

26. Palade D, Hainarosie R, Zamfir A, Vrinceanu D, Pertea M, Tusaliu M, *et al*. Paragangliomas of the head and neck: a review of the latest diagnostic and treatment methods. Medicina. 2024;60(6):914. https://doi.org/10.3390/medicina60060914

27. Jansen T, Timmers H, Marres H, Kaanders J, Kunst H. Results of a systematic literature review of treatment modalities for jugulotympanic paraganglioma, stratified per Fisch class. Clin Otolaryngol. 2018;43(2):652-61. https://doi.org/10.1111/coa.13046

28. Estêvão R, Duarte H, Lopes F, Fernandes J, Monteiro E. Peptide receptor radionuclide therapy in head and neck paragangliomas – Report of 14 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2015;136(4):155-8. PMID: 29400037.