

**TERAPIA DIRIGIDA CON IOBENGUANE YODO-¹³¹, HSA-MIBG I¹³¹, LUTECIO¹⁷⁷
O YTRIUM⁹⁰ EN FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA METASTÁSICO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Luis Antonio Rodriguez.¹, Huber Padilla Zambrano.², Fabian Alberto Jaimes Barragan.²,
Jorge Hernando Donado Gómez.², Alejandro Román González², Camilo Jiménez Vásquez.²

¹ Investigador principal.

² Coinvestigadores.

RESUMEN

Introducción: El manejo del feocromocitoma o paraganglioma metastásico sigue siendo un desafío en la práctica clínica. Los radiofármacos terapéuticos son una opción emergente con evidencia limitada, principalmente derivada de estudios descriptivos y ensayos clínicos no aleatorizados.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la terapia dirigida con Iobengano Yodo-131 (MIBG-I¹³¹), meta-yodo-bencil-guanidina Yodo-131 de alta actividad específica (HSA-MIBG-I¹³¹), Lutecio-177 (Lu¹⁷⁷) o Yttrium-90 (Y⁹⁰), evaluados a un solo brazo o comparados con la terapia sistémica (quimioterapia), terapia dirigida o placebo en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico.

Metodología: Se realizó la búsqueda sistemática de los artículos publicados hasta diciembre de 2020 con reporte de desenlaces de eficacia y seguridad de la terapia dirigida con radiofármacos en adultos con feocromocitoma y paraganglioma metastásicos.

Resultados: Se incluyeron 34 estudios de 1325 registros, identificando estudios de cohorte, series de casos y ensayos clínicos no aleatorizados con un total de 773 pacientes. La respuesta radiológica (RR) en 129 pacientes tratados con MIBG-I¹³¹ convencional, evaluada por criterios WHO, demostró una mediana de respuesta parcial (RP) de 24.65%, tasa de control de la enfermedad (TCE) del 78,5% y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 23 meses (RIC: 17.5-57). En 214 pacientes tratados con HSA MIBG-I¹³¹ la RR evaluada por criterios RECIST fue: RP de 34%, TCE de 89% y una mediana de SLP fue de 24 meses (18-33.5). En 138 pacientes que recibieron Lu¹⁷⁷ la RR evaluada por criterios RECIST 1,0 y 1.1 fue RP de 36%, TCE fue del 86%, y una mediana de SLP fue de 31,4 meses (RIC: 13.5-35.5). En 69 pacientes que recibieron Y⁹⁰ la RP fue de 31%, TCE fue del 83%, y una mediana de SLP (reportada en tres de seis estudios) fue de 35 meses (RIC: 10-43.2). La principal toxicidad descrita fue la hematológica.

Conclusiones: MIBG-I¹³¹, HSA MIBG-I¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰, pueden tener beneficio en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico y un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se requieren estudios clínicos con un mejor diseño.

Palabras claves: Feocromocitoma metastásico, paraganglioma metastásico, Iobenguano yodo-131, Lutecio-177 o Ytrium-90.

Registro PROSPERO: CRD42020211258

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y los paragangliomas (PPGL) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes, derivados embriológicamente de la cresta neural y originados a partir de las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos/parasimpáticos, respectivamente (1–4). Aproximadamente el 5-17% de los feocromocitomas y el 15-35% de los paragangliomas presentarán metástasis (5-7). Los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas metastásicos (MPPGL) tienen una tasa de supervivencia global más baja que los pacientes con enfermedad benigna, con reportes a 5 años que varían de 60% a 75.4% (2,5) según el tipo y la carga de las metástasis (6–8).

El manejo de MPPGL y la enfermedad inoperable se limita actualmente a Iobengano I-¹³¹ también denominado como meta-yodo-bencil-guanidina Yodo-131 (MIBG-I¹³¹) convencional o de alta actividad específica (HSA-MIBG-I¹³¹), quimioterapia sistémica y terapias dirigidas (9,10). Aunque han mostrado una respuesta favorable, los datos sobre el impacto en la supervivencia son escasos. En este escenario, existe la necesidad de opciones de tratamiento clínicamente efectivas y seguras para los PPGL avanzados. La terapia dirigida con radionúclidos (TDR) o peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) es una opción novedosa y promisoría (9-11).

La evidencia de la TDR con MIBG-I¹³¹, HSA-MIBG I¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰ en MPPGL es limitada. A la fecha, el único medicamento aprobado por la FDA (Food and Drugs administration) para el manejo de esta enfermedad es el HSA-MIBG-I¹³¹(12). La experiencia con estos radiofármacos es mayor en tumores neuroendocrinos gastrointestinales, aunque existe un progresivo desarrollo de ensayos clínicos en su mayoría con tamaños de muestra discretos (12–15).

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura (RSL) es evaluar la eficacia y seguridad de la TDR (MIBG-I¹³¹ convencional, HSA MIBG-I¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰) evaluada a un solo brazo o comparada con la terapia sistémica (quimioterapia), terapia dirigida o placebo en pacientes con MPPGL.

METODOLOGÍA

Esta RSL se realizó según el protocolo registrado en la base de datos PROSPERO (CRD42020211258), siguiendo las pautas de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (16).

Estrategia de búsqueda y selección de estudios:

El tamizaje inicial y la identificación de los estudios elegibles según los títulos y/o resúmenes se realizó por separado por dos autores (LRA y HPZ). A partir de búsquedas independientes, se identificaron todos los estudios relevantes sin restricción por el idioma o el estado de publicación (publicado, no publicado, aceptado y en curso). Las estrategias de búsqueda de literatura se desarrollaron utilizando encabezados de temas médicos (MeSH), colección de palabras claves estandarizadas (Emtree terms) y palabras de texto relacionadas con el MPPGL, la TDR y las otras opciones de terapia sistémica (quimioterapia combinada, inhibidores de tirosina quinasa).

Se realizó una búsqueda de estudios relevantes en Medline desde 1966, EMBASE desde 1974, Google scholar y el registro de ensayos CENTRAL de la Colaboración Cochrane desde su inicio hasta diciembre de 2020.

Además de revisar las anteriores bases de datos, el proceso se complementó con la búsqueda manual en el International Clinical Trial Registry Platform Search Portal y en ClinicalTrials.gov para los ensayos en curso o recientemente completados, así como en las listas de referencias de los estudios incluidos y de las revisiones relevantes identificadas. También se revisó la literatura gris (open gray, memorias de congresos, tesis de trabajos de grado y repositorios institucionales). La estrategia de búsqueda se muestra en el apéndice.

Luego del tamizaje de los estudios elegibles, los revisores independientes (LRA y HPZ) diligenciaron un formato prediseñado (apéndice) seleccionando aquellos ensayos clínicos, estudios de cohorte, series de casos con reporte de al menos 5 pacientes y estudios de series de tiempo interrumpido con al menos tres puntos de datos antes y 3 después de la intervención, donde participaron pacientes adultos (18 años o mayores) con MPPGL. Se excluyeron estudios de corte transversal y reportes de casos individuales. Estos estudios debían incluir al menos un brazo evaluando un agente radionúclido (MIBG-I¹³¹, HSA-MIBG-

I¹³¹, o Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰), sin especificación sobre el número de ciclos, intervalos entre cada ciclo o actividad del agente administrado en cada ciclo. No se impuso ninguna restricción al uso previo o concomitante de análogos de somatostatina, quimioterapia sistémica o cualquier otra modalidad de tratamiento apropiada. Se debían reportar desenlaces de eficacia y de seguridad de la TDR en MPPGL. También se excluyeron aquellos estudios elegibles en los que no se contó con la disponibilidad de texto completo, a pesar de que se estableció contacto con los autores correspondientes.

Extracción de los datos

Dos revisores independientes (LAR y HPZ) diligenciaron los formatos de extracción de datos de los estudios incluidos, registrando en tablas prediseñadas (apéndice) las siguientes características basales: nombre del autor principal, año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, características demográficas como edad y sexo, intervenciones terapéuticas previas, características del tratamiento cómo agente administrado, número de ciclos, intervalo entre cada ciclo, actividad administrada para cada ciclo y cualquier otra terapia concomitante, además del marcador tumoral e imágenes utilizados para determinar respuesta y el tiempo de seguimiento en meses.

Dentro de los desenlaces de eficacia y de seguridad con cada uno de los radiofármacos se registró: la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de control de la enfermedad (TCE), la tasa de progresión de la enfermedad (PE), las proporciones de pacientes con cualquier respuesta clínica (RCL) y bioquímica (RB) detectable, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG). La evaluación de la respuesta radiológica (RR) se realizó en los artículos seleccionados utilizando los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) o el South West Oncology Group (SWOG) o cualquier otro criterio apropiado sin ninguna restricción. También se extrajeron datos sobre la frecuencia de efectos adversos (EA) hematológicos y no hematológicos graves (grado 3 o 4). El número y razones para la interrupción o reducción del tratamiento también se registraron. En caso de ser necesario, si los datos proporcionados en el estudio eran insuficientes para el análisis, se estableció contacto con el autor correspondiente para obtener más información. Los desacuerdos existentes entre los revisores con respecto a la información obtenida se resolvieron por consenso, revisando en conjunto las fuentes originales (ver apéndice).

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Dos revisores (LAR y HPZ) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la recomendación de la Colaboración Cochrane, utilizando la herramienta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS I) (17). Dicha herramienta evalúa la calidad de los ensayos no aleatorizados por medio de 7 ítems de sesgos (apéndice), de acuerdo con los cuales se clasifica para cada estudio y para cada desenlace el riesgo de sesgo global, definiendo si este es bajo, moderado, serio o crítico. Se intentó contactar a los autores de los ensayos con respecto a información poco clara o no especificada.

Con la información descrita previamente, se juzgó la calidad de la evidencia bajo la propuesta GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (18), estableciendo las siguientes categorías: alta (es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto), moderada (es probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación), baja (es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación), o muy bajo (la confianza es muy incierta sobre la estimación del efecto) (18).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis cualitativo de la información extraída de los artículos individuales a través de Microsoft Excel, se describieron las tasas de RR, las proporciones de respuesta bioquímica o clínica. Específicamente en los estudios que registraron dichas respuestas utilizando criterios similares y validados, los datos extraídos fueron combinados estimando la mediana de los efectos reportados junto con los respectivos rangos intercuartílicos (RIC). Se estimó la mediana y los RIC de SG y de SLP de los estudios que reportaron este desenlace. A su vez se analizaron los porcentajes de EA graves y la frecuencia de individuos que discontinuaron la terapia. Únicamente los datos extraídos de estudios que utilizaron criterios

similares y validados fueron combinados para estimar la mediana y RIC de los EA documentados en los estudios individuales.

Dentro de los análisis adicionales estaba preespecificado un análisis de subgrupos de TRO y TCE, en caso de realizar un análisis cuantitativo compilado. No obstante, si los datos clínicos y los métodos para la medición y el reporte de los eventos de interés eran evidentemente heterogéneos, se estableció que únicamente se realizaría el análisis cualitativo sin realizar metaanálisis (MA).

Aspectos éticos: El estudio se realizó mediante el análisis de la evidencia disponible sobre la TDR (MIBG-I¹³¹ convencional, HSA MIBG-I¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰) en pacientes con MPPGL, esto según el marco de las normas legales en Colombia para investigación en el Artículo 11, resolución número 8430 de 1993 se considera un estudio de investigación sin riesgo. El presente es un estudio sin intervención sobre individuos objeto de investigación y basado en el Artículo 16, párrafo primero se omitirá realización de consentimiento informado (19).

RESULTADOS

En total, se examinaron 1325 artículos. Después de eliminar los estudios duplicados, los estudios en animales, los informes de casos con menos de 5 individuos, las revisiones y los estudios que no respondían a la pregunta, se evaluaron 34 estudios que comprendían un total de 773 pacientes con MPPGL (Figura 1). Se identificaron 22 series de casos retrospectivas, 6 estudios de cohortes, 2 ensayos clínicos fase I y 4 en fase II. No se identificó ningún ensayo clínico en fase III o IV.

Los 34 estudios incluidos se publicaron entre 1984 y 2020 y por distribución geográfica se realizaron en Estados Unidos (nueve), Reino Unido (seis), India (cuatro) y dos estudios en: Suecia, Japón, Países bajos, Francia, Turquía, Polonia. Sólo un estudio en Alemania, Australia y en Israel (Tabla 1).

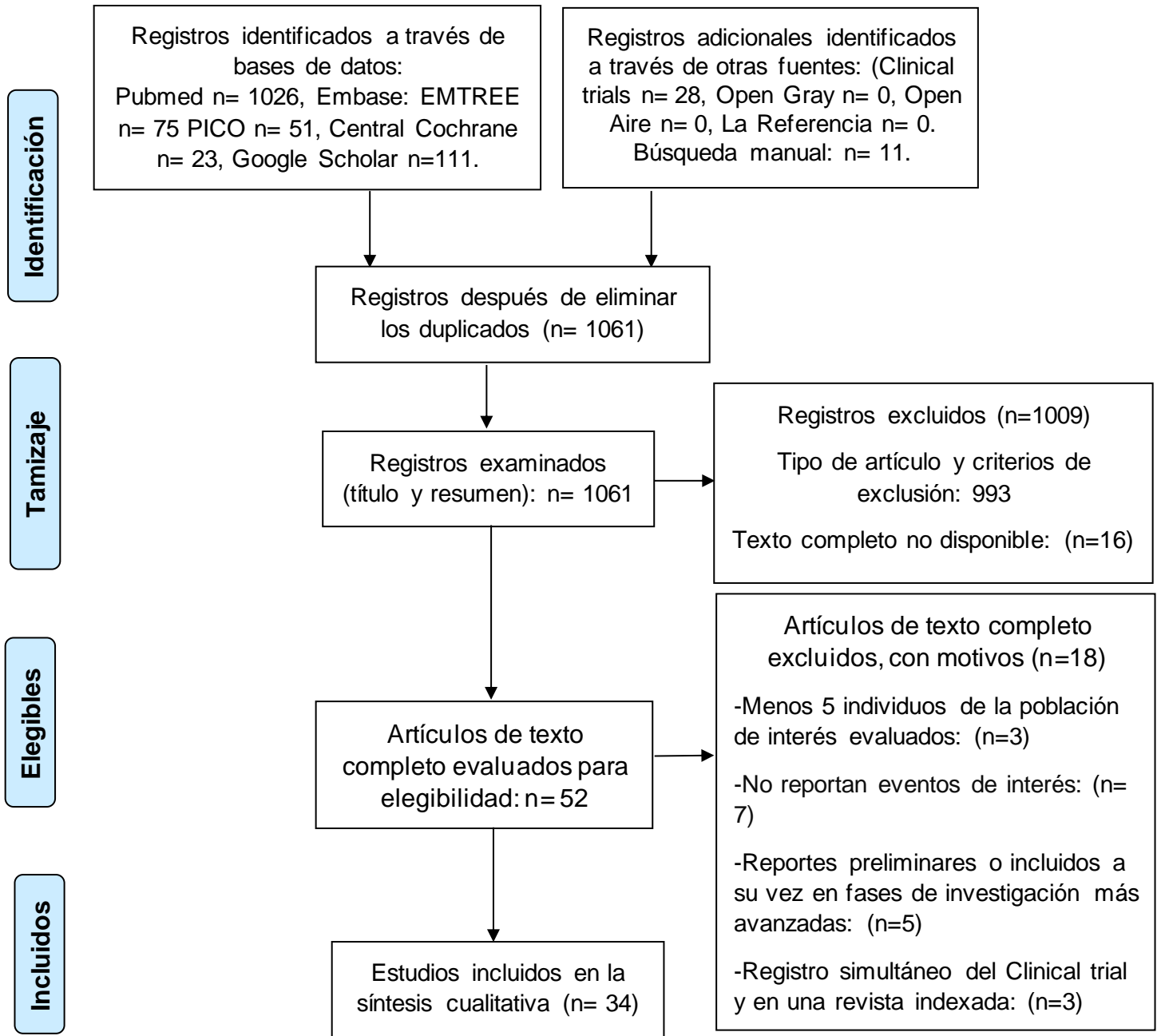


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

Se extrajeron datos evaluando la eficacia y seguridad de Iobenguano I-¹³¹ (21 estudios): quince estudios utilizando MIBG-I¹³¹ convencional (Tabla 2) y seis estudios utilizando HSA

MIBG-I¹³¹ (Tabla 3), Lu¹⁷⁷ (once estudios) (Tabla 4) e Y⁹⁰ (cinco estudios) (Tabla 5). En tres estudios se evaluaron 2 o más radiofármacos.

No se encontraron estudios de TDR contra placebo, el 91% de los estudios tuvieron un solo brazo de intervención y únicamente un 9% evaluó más de un radiofármaco dirigido: Hartley-2001 (19), Baum-2015 (20) y Nastos-2015 (21), que en total evaluaron 14 pacientes con feocromocitoma metastásico y 11 con paraganglioma metastásico. La evaluación de desenlaces de eficacia y seguridad de 2 o más radiofármacos en un mismo estudio es escasa y la información disponible se deriva de 3 series de casos retrospectivas.

Las TDR parecen tener adecuadas tasas de control de la enfermedad, además de perfiles de seguridad y tolerancia variables. Una limitante identificada fue la presencia de heterogeneidad tanto en las poblaciones incluidas en los estudios, cómo en las intervenciones terapéuticas administradas. La heterogeneidad sustancial demostrada tanto en las poblaciones estudiadas, los tipos de intervenciones y desenlaces evaluados, limitan la posibilidad de un análisis cuantitativo de los resultados en forma de MA y de los análisis cuantitativos de subgrupos preespecificados.

Tabla 1. Características basales de los 34 estudios incluidos.

Autor principal (Año-País)	Tipo de estudio	Población (características)	Intervenciones	Marcador tumoral e imágenes para determinar respuesta.	Seguimiento (meses)
Sisson (20) (1984-EE.UU.)	Serie de casos retrospectiva	5 sujetos con feocromocitoma metastásico, Sexo: 4 H y 1 M. Mediana de edad 40.2 años (15-66). 5/5 previamente con cirugía.	MIBG-I ¹³¹ . 1 -4 ciclos. Mediana 2.5 ciclos. MDA: 13.8 GBq Intervalos entre 3 -10 meses.	Catecolaminas séricas VMA. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ . TC.	3-17
Krempf (21) (1991-Francia)	Serie de casos retrospectiva	15 sujetos con feocromocitoma metastásico. Sexo: 7 H y 8 M. mediana de edad 48 años (28-75). Los 15 previamente con cirugía.	MIBG-I ¹³¹ . 2-11 ciclos. 2.9-9.5 GBq por c/ciclo. MDA: 23.1 GBq	TC. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹	18-54
Schlumberger (22) (1992-Francia)	Serie de casos retrospectiva	20 sujetos con feocromocitomas metastásico, Sexo: 16 H y 4 M. Mediana de edad: 40 años (11-76). 18 sujetos con cirugía previa.	MIBG-I ¹³¹ . 1 a 6 ciclos. Mediana de 3.5 ciclos MDA: 15 GBq.	Catecolaminas y CgA sérica. Catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina. RNM, TC y gammagrafía MIBG-I ¹³¹	3-60
Sakahara (23) (1994-Japón)	Serie de casos retrospectiva	5 sujetos con feocromocitoma metastásico, Sexo: 2 H y 3 M. Mediana de edad: 44.2 años (17-67). Los 5 previamente con cirugía.	MIBG-I ¹³¹ . 1-3 ciclos. MDA: 7.6 GBq.	Catecolaminas séricas. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹	23-156
Sisson (24) (1999-EE.UU.)	Serie de casos retrospectiva	6 sujetos con feocromocitoma metastásico, Sexo: 5 H y 1 M. Mediana de edad: 50 años (25-66). Los 6 con cirugía previa.	MIBG-I ¹³¹ . 1-3 ciclos. Mediana 2 ciclos. MDA: 28.95 GBq. Intervalos de 3 meses entre cada ciclo.	Noradrenalina plasmática, noradrenalina,	3-12

				normetanefrina y VMA urinario. TC. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	
Mukherjee (25) (2001-UK)	Serie de casos retrospectiva	15 sujetos. 8 feocromocitomas y 7 paragangliomas metastásicos. Sexo: 7 H y 8 M. mediana de edad: 41 años (18-81). Terapia previa: 13 cirugía, 4 quimioterapia.	MIBG-I ¹³¹ . 1 a 8 ciclos. 7 GBq por c/ciclo. MDA: 21.9 GBq. Rango de 7.4 a 58.9 GBq. Mediana de ciclos: 3	Catecolaminas y VMA en orina de 24 horas. TC. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	5-180
Hartley (26) (2001-UK)	Serie de casos retrospectiva	5 sujetos. 4 feocromocitomas y 1 paraganglioma metastásico. Sexo: 2 H y 4 M. mediana de edad: 41 años. 6 terapia previa con cirugía.	MIBG-I ¹³¹ : Los 6 sujetos. MDA: 29.6 GBq. 1-6 ciclos. mediana de 4 ciclos. Y- ⁹⁰ : 1 sujeto. MDA: 12 GBq.	Catecolaminas urinarias. TC. Rayos X.	26-99
Bomanji (27) (2003-UK)	Serie de casos retrospectiva	6 sujetos con paragangliomas metastásico. Sexo: 3 H y 3 M. mediana de edad: 38,8 años (28-48). Recibieron terapias previas: 5 cirugía, 5 quimioterapia, 2 radioterapia.	MIBG-I ¹³¹ . 1 a 7 ciclos. De 3.7-7.4 GBq c/ciclo. Mediana: 2 ciclos. MDA: 33,7 GBq. Intervalos C/3 meses.	Catecolaminas en orina. Gammagrafía MIBG-I ¹²³ .	9-36
Fitzgerald (28) (2003-EE.UU.)	Serie de casos retrospectiva	12 sujetos. 6 feocromocitomas y 6 paragangliomas metastásico. Sexo: 9 H y 3 M. mediana de edad: 30.92 años (10-58). Sometidos previamente a radioterapia (5) y quimioterapia (2).	HSA MIBG-I ¹³¹ : 1 a 3 ciclos. Mediana de 1 ciclo: 37 GBq. Intervalos entre dosis 4.4 meses (rango de 3-7 meses).	Catecolaminas y metanefrinas en orina. TC, RM, Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	8-101
Safford (29) (2003-EE.UU.)	Serie de casos retrospectiva	33 sujetos. 22 feocromocitomas y 11 paragangliomas metastásico. Sexo: 21 H y 12 M. mediana de edad: 50 años (27-77). Terapias previas: NR.	MIBG-I ¹³¹ . Dosis: 1-6 ciclos. Mediana de dosis de c/ciclo: 14.4 GBq. MDA: 20.3 GBq.	Catecolaminas en sangre y orina. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ , TC, RM.	2-114
Van Essen (30)	Serie de casos	12 sujetos. 1 con feocromocitoma y 11 paragangliomas metastásicos. Sexo: 6 H y 6 M. mediana de edad: 39.7 años (22-55).	Lu ¹⁷⁷ -DOTA-octreotate. Dosis de 3 a 4 ciclos. 7.4 GBq c/ciclo.	CgA. TC, RMN.	4-30

(2006- Países bajos)	prospectiva	Intervenciones previas: 9 cirugía.4 quimioterapia. 7 radioterapia.	MDA: 18.1 GBq. Intervalo de 6-10 semanas por ciclo.		
Gedik (31) (2008-Turquía)	Serie de casos retrospectiva	19 sujetos. 12 feocromocitomas y 7 paragangliomas metastásicos. Sexo: 13 H y 6 M. mediana de edad: 45.65 años (22-68). Intervenciones previas: 3 quimioterapia 4 radioterapia 1 quimioterapia + radioterapia.	HSA MIBG-I ¹³¹ . Mediana dosis inicial: 7.4 GBq. 1-10 ciclos. Mediana 3 ciclos. MDA: 22.2 GBq. Intervalos de dosis 3 meses.	Catecolaminas en sangre. Metanefrinas, catecolaminas, VMA en orina. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ . TC.	3-93
Fitzgerald (32) (2009-EE. UU.)	EC Fase II	49 sujetos. 15 feocromocitomas y 34 paragangliomas metastásicos. Sexo: 29 H y 20 M. Mediana de edad: 42.6 años (10-64). Intervenciones previas: 44 cirugía 16 radioterapia 15 quimioterapia.	HSA MIBG-I ¹³¹ . 1-3 ciclos. Dosis mediana del primer ciclo: 30.2 GBq No se especifica los intervalos de tiempo para la aplicación de dosis subsecuentes.	CgA, catecolaminas y metanefrinas en orina. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ . TC, RM.	2-225
Shilkrut (33) (2010-Israel)	Serie de casos retrospectiva	10 sujetos. 7 feocromocitomas y 3 paragangliomas metastásicos. Sexo: 5 H y 5 M. Mediana de edad: 48.1 (21-67). Intervenciones previas: 10 cirugía.	MIBG-I ¹³¹ . 1-4 ciclos. Mediana: 2.1 ciclos. Media de c/ciclo: 5.4 GBq. MDA: 11.6 GBq.	Catecolaminas séricas. Metanefrinas y VMA en orina. TC y gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	2-48
Imhof (34) (2011-EE. UU.)	EC Fase II	39 sujetos. 11 feocromocitomas y 28 paragangliomas metastásicos. Sexo: NR. Mediana de edad: 58.9 años. Rango: NR. Intervenciones previas: 21 cirugía.	Y ⁹⁰ . Dosis: 3.7GBq/m2 de SC por ciclo. Mediana de 2 ciclos (rango 1-10 ciclos). Mediana dosis acumulada 9.13 GBq. Se internaban por 3 días para recibir cada ciclo.	Noradrenalina, dopamina y CgA. TC.	15-109
Rachh (35)	Serie de casos	12 sujetos. 8 feocromocitomas y 4 paragangliomas metastásicos. Sexo: 8 H y 4 M. Mediana de edad: 34 años (14-65).	MIBG-I ¹³¹ . Dosis: 1 a 5 ciclos. Dosis acumulada para c/paciente: 7.3-	Catecolaminas séricas, VMA.	6-88

(2011-India)		Intervenciones previas: cirugía: 10.	18.9 GBq (media: 11.8). Intervalo entre las dosis consiguientes de 4 a 40 meses.	Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ . TC.	
Yoshinaga (36) (2014-Japón)	Estudio de cohorte	65 sujetos. 50 feocromocitomas y 15 paragangliomas metastásicos. Sexo: 44 H y 21 M. Mediana de edad: 51 años (35.4-66.6). Intervenciones previas: cirugía: 38. Radioterapia:11. Quimioterapia: 24.	MIBG-I ¹³¹ . Dosis c/ciclo: 3.7 GBq. Mediana 1.8 ciclos. MDA: 7.4 GBq.	Catecolaminas en sangre y en orina VMA y HVA. TC y RMN.	6
Baum (37) (2015-Alemania)	Serie de casos	9 sujetos con paraganglioma metastásico. Sexo: 4 H y 5 M. Mediana de edad: 52.2 años (30-75). Intervenciones previas: cirugía: 1. Radioterapia: 1.	Y ⁹⁰ : 1,5-5,7 GBq c/ciclo. Mediana de ciclos: 5. MDA: 11.1 GBq 177Lu DOTATATE 5,4-7,5 GBq c/ciclo 2-4 ciclos, mediana 3 ciclos, MDA: 19.3 GBq. Intervalos de 3-6 meses.	Catecolaminas séricas. Ga ⁶⁸ PET/CT.	9-75
Rutherford (38) (2015-UK)	Serie de casos	22 sujetos. 10 feocromocitoma y 12 paraganglioma metastásicos. Sexo: 9 H y 13 M. Mediana de edad: 44.5 años (26-77). Intervenciones previas: cirugía: 19.	MIBG-I ¹³¹ . Dosis: 7.5-10 GBq c/ciclo. Mediana de ciclos: 5. MDA: 20,12 GBq.	Catecolaminas en orina, metanefrinas fraccionadas en orina. TC, RMN Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	12.3-134.3
Nastos (39) (2017-UK)	Serie de casos retrospectiva	11 sujetos. 10 feocromocitomas y 1 paraganglioma metastásicos. Sexo: 5 H y 6 M. Mediana de edad: 41 años (29-71). Intervenciones previas: Radioterapia: 8. Quimioterapia: 8.	Y ⁹⁰ (9 pacientes): 3.2 GBq c/ciclo. Lu ¹⁷⁷ (2 pacientes): 7.4 GBq c/ciclo. MIBG-I ¹³¹ en 1 paciente que recibió Y ⁹⁰). Dosis de MIBG-I ¹³¹ : 5.5-7.4 GBq c/ciclo.	Catecolaminas en sangre TC.	6-122
Kong (40)	Serie de casos	20 sujetos. 11 feocromocitoma y 9 paraganglioma metastásicos. Sexo: 13 H y	Lu ¹⁷⁷ . MDA: 22 GBq	CgA.	5-74

(2017-Australia)		7 M. Mediana de edad: 55.5 años (21-78). Intervenciones previas: Cirugía: 17. In ¹¹¹ Tate-PRRT (12 meses antes): 1	4 ciclos a intervalos de 60 a 10 semanas.	Gammagrafía de SSTR. TC.	
Demirci (41) (2018-Turquía)	Estudio de cohorte	12 sujetos. No especifican tipo de tumor primario. Sexo: NR. Mediana de edad: 54.8 años (17-81). Intervenciones previas: NR.	Lu ¹⁷⁷ . Dosis de 3,7 a 8,1 GBq por ciclo, al menos 3 ciclos. Mediana 6 ciclos. Mediana de dosis 32.2 GBq.	PET/CT Ga ⁶⁸ y TC.	30.6-54
Noto (42) (2018-EE.UU.)	EC Fase I	21 sujetos. 10 feocromocitoma y 11 paraganglioma metastásicos. Sexo: 13 H y 8 M. Mediana de edad: 54.8 años (17-81). Intervenciones previas: Radioterapia: 13. Quimioterapia: 6. Octreotide: 3.	HSA MIBG-I ¹³¹ : Esquema 3x3 hasta DLT y calculando DMT aumentando en 37 MBq/Kg a partir de 222 MBq/Kg. Niveles de dosis progresivos secuenciales (4 dosis) 21,13 GBq, rango de 12 a 25,8 GBq.	CgA, catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h. TC y RMN.	2.5-22
Garske-Román (43) (2018-Suecia)	Serie de casos prospectiva.	5 sujetos. 2 feocromocitoma y 3 paraganglioma metastásicos. Sexo: 2 H y 3 M. Edad (media): 56 años (25-71). Intervenciones previas: Cirugía: 5	Lu ¹⁷⁷ . Dosis de 7,4 GBq c/ciclo, 3 a 9 ciclos (mediana dosis acumulada: 29.6 GBq), a intervalos de 6 a 8 semanas. Mediana 4 ciclos. MDA: 29.6 GBq	CgA. TC.	39-53
Kotecka-Blicharz (44) (2018-Polonia)	Estudio de cohorte	18 sujetos. 10 feocromocitoma y 8 paraganglioma metastásicos. Sexo: 11 H y 7 M. Edad (media): 43.6 años. Intervenciones previas: Cirugía: 15. Metastastomía: 3. Radioterapia: 1. Quimioterapia: 2	MIBG-I ¹³¹ . Dosis media: 7.25 GBq c/ciclo. Media de 5 ciclos. DMA 33.08 GBq.	Metanefrinas en orina (en los secretores pretratamiento). TC y gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	7-197 meses.
Kinuya (45) (2019-Japón)	EC Fase I	20 sujetos. 14 feocromocitoma y 6 paraganglioma metastásicos. Sexo: 14 H y 6 M. Mediana de edad: 51.2 años (21-76). Intervenciones previas: NR.	MIBG-I ¹³¹ . Dosis: 5.5-7.4 GBq c/ciclo. Media de 2.5 ciclos. MDA: 18.1 GBq.	Catecolaminas en suero y orina. TC. Gammagrafía MIBG-I ¹³¹ .	3-214

Yadav (46) (2019-India)	Serie de casos retrospectiva	25 sujetos con paraganglioma metastásico. Sexo: 19 H y 6 M. Mediana de edad: 35.6 años (14-65). Intervenciones previas: Cirugía: 14, Quimioterapia: 5 Radioterapia: 6, MIBG- I ¹³¹ : 2	Lu ¹⁷⁷ con radio sensibilizador Capecitabina. DMA 22.86 GBq (14.43–50). 2 a 8 ciclos (mediana 3 ciclos). Intervalos de 12-16 semanas.	CgA. TC.	15-96
Kolasinska-Cwikła (47) (2019-Polonia)	EC fase II	13 sujetos. 4: Feocromocitomas y 7 paragangliomas metastásicos. Sexo: 8 H y 5 M. Mediana de edad: 41.8 años (27-62). Intervenciones previas: Cirugía: 8.	Y ⁹⁰ . Mediana de actividad acumulada: 8,3 GBq (rango de 6,4 a 14,8 GBq), media de 3,4 GBq por sesión de terapia.	CgA y catecolaminas fraccionadas libres séricas. RMN.TC.	68 meses
Zandee (48) (2019-Países bajos)	Serie de casos retrospectiva	30 sujetos. 3: Feocromocitoma y 27: paragangliomas metastásicos. Sexo: 10 H y 20 M. Mediana de edad: 47 años (29-74). Intervenciones previas: Cirugía: 19. Radioterapia: 6. Quimioterapia: 5.	Lu ¹⁷⁷ . 7,4 GBq por ciclo, hasta 4 ciclos. Mediana dosis acumulada: 29,6 GBq. Intervalo de 6-12 semanas.	TC, RMN. Gammagrafía MIBG- I ¹³¹ /SSTR.	52.5 meses
Vyakarana m (49) (2019-Suecia)	Estudio de cohortes	22 sujetos. 9: Feocromocitomas y 13: paragangliomas metastásicos. Sexo: 10 H y 20 M. Mediana de edad: 55.1 años (24-80). Intervenciones previas: Cirugía: 16. Radioterapia: 16. Quimioterapia: 1.	Lu ¹⁷⁷ . Mediana 4 ciclos (rango 3-11) 7.4 GBq c/ciclo. Intervalos 6-8 semanas entre ciclos. MDA: 29,6 GBq	CgA, catecolaminas fraccionadas libres séricas y en orina. TC. RMN.	32 meses
Pryma (2020-EEUU)(50)	EC- Fase II	68 sujetos. 49: Feocromocitomas y 19 paragangliomas metastásicos. Sexo: 41 H y 33 M. Mediana de edad: 55 años. (16-72). Intervenciones previas: cirugía: 66. Quimioterapia: 28.	HSA MIBG- I ¹³¹ . 1 o 2 dosis de 18,5 GBq o pacientes < 62,5 kg, 0,296 GBq/kg por ciclo). Intervalos de 90 días. Mediana de la dosis acumulada 35.7 Gbq. Mediana de 1,5 ciclos.	CgA. Catecolaminas en sangre y en orina. Gammagrafía MIBG- I ¹³¹ .	4-60 meses

Borges (8) (2020-EE. UU.)	Estudio de cohorte	125 sujetos. 73: Feocromocitomas y 52 paragangliomas metastásicos. Sexo: 69 H y 56 M. Media de edad: 50 años (41-61). Intervenciones previas: Cirugía: 103. Radioterapia: 42. Quimioterapia: 35.	HSA MIBG- I ¹³¹ . 1-5 ciclos: dosis de 18.8 GBq c/ciclo (rango: 18.4-19 GBq). Media: 3 ciclos.	CgA Catecolaminas en sangre y en orina Gammagrafía MIBG- I ¹³¹ . TC.	3-192 meses
Jaiswal (51) (2020- India)	Estudio de cohorte	15 sujetos. Feocromocitoma: 4. 10: paragangliomas. 1: feocromocitoma + paraganglioma simpático. 10: metastásicos y 5: irresecables. Sexo: 7 H y 5 M. Media de edad: 32.5 ± 13.9 años. Intervenciones previas: cirugía: 10. Radioterapia: 3. (uno recibió cirugía + radioterapia).	Lu ¹⁷⁷ . dosis de 5.5-7.5 GBq c/ciclo DMA: 28 GBq (19-40 GBq). Media de 3 ciclos (1-6)	TC. PET/CT Ga ⁶⁸ . Metanefrina y normetanefrina libres en plasma.	11-62 meses
Basu (52) (2020- India)	Serie de casos	9 sujetos con paraganglioma metastásico sintomático progresivo con captación negativa con MIBG- I ¹³¹ . Sexo: 4 H y 5 M. Mediana de edad: 49 años (33-61). Intervenciones previas: Cirugía: 6. Radioterapia: 6. Quimioterapia: 1.	Lu ¹⁷⁷ . 5,55 a 7,4 GBq por c/ciclo. MDA: 24.42 GBq. Media de 4 ciclos (Rango de 1 a 6 ciclo).	Metanefrina y normetanefrina libres en plasma. TC. PET/CT Ga ⁶⁸ .	40 meses

H: Hombre. **M:** Mujer. **NR:** No reportado. **CgA:** cromogranina A sérica. **TC:** tomografía computada. **RMN:** resonancia magnética nuclear. **PET/CT:** tomografía por emisión de positrones. **DMA:** Dosis media acumulada. **DMT:** dosis máxima tolerada. **DLT:** dosis limitante tóxica. Las dosis reportadas en milicurios (**mCi**) fueron convertidas a gigabecquerel (**GBq**). La dosis de 27.027 millicurie (**mCi**) equivale a 1 gigabecquerel (**GBq**) (53). **HSA:** high specific activity. **18 F-FDG:** 18 fluorodeoxiglucosa. Ga⁶⁸: Galio-68. **SSTR:** Receptores de somatostatina. **EC:** ensayo clínico. **EE. UU.:** Estados Unidos. **UK:** Reino Unido.

Tabla 2. Eficacia y seguridad con el uso de MIBG-I¹³¹ convencional.

Autor (Año)	Muestra (n)	Criterios de RR	TRO (%) n	TCE (%) n	SLP	Criterios de efectos adversos.	Toxicidad hematológica grado, (%) n	Otros efectos adversos. Grado. (%) n	(%) n y razones para interrupción o reducción del tratamiento
Sisson (20) (1984)	5	NE	RP: 40% (2)	60% (3)	NR	NE	20% (1): Leucopenia leve. 20% (1): Trombocitopenia leve.	20% (1): Herpes zóster.	0% (0) interrupciones.
Krempf (21) (1991)	15	WHO	RP: 33.3% (5)	80% (12)	26 meses (5-48 meses)	WHO	13.3% (2): Trombocitopenia grado 2. 13.3% (2): Leucopenia grado 3. 6.6% (1): Pancitopenia grado 4.	20% (3): Pequeño aumento transitorio de los niveles urinarios de catecolaminas, metanefrina y VMA con HT leve y transitoria. 13.3% (2): Diarrea en 1 episodio. 6.6% (1): elevación de transaminasas 2 veces valor normal.	6.6% (1): Pancitopenia grado 4.
Schlumberger (22) (1992)	20	WHO	RP: 10% (2)	25% (20)	NR	NE	36.6 % (4): Toxicidad en médula ósea, pero NE.	NR	0% (0) interrupciones.
Sakahara (23) (1994)	5	NE	RP: 40% (2)	80% (4)	NR	NE	0 (0%)	20% (1): hipotensión ortostática, HT e hiperglucemia temporales pero graves. 20% (1): incremento	0% (0) interrupciones.

								temporal en la opresión torácica y náuseas.		
Sisson (24) (1999)	6 RR evaluada en 5 sujetos	NE	RP: 100% (5)	100% (5)	NR	WHO	16.6% (1): anemia grado 2. 16.6% (1): Leucopenia grado 1. 16.6% (1): Leucopenia grado 2.	100% (6): Náuseas y vómitos agudos.	0% (0) interrupciones.	
Mukherjee (25) (2001)	15	WHO	RP: 40% (6)	60% (9)	NR	NE	6.6% (1): trombocitopenia grado NE. 6.6% (1): Supresión de MO.	100% (15): Diarrea y fatiga. 6.6% (1): Náusea. 13.3% (2): vómito. 6.6% (1): Falla ovárica precoz. 6.6% (1): Falla hepática leve.	Interrupciones: 6.6% (1): trombocitopenia grado NE. 6.6% (1): Supresión de MO.	
Hartley (26) (2001)	6 RR y RB evaluada en 5 sujetos	WHO	RP: 16% (1)	66% (4)	12 meses (3-44 meses)	WHO	16.6% (1): trombocitopenia grado 3.	16.6% (1): Encefalopatía hipertensiva.	16.6% (1): reducción de la dosis por trombocitopenia grado 3.	
Bomanji (27) (2003)	6 RB evaluada en 4 sujetos	WHO	RP: 83% (5)	83% (5)	20 meses. 10-28 meses	CTCAE	Se registró toxicidad hematológica grado I-III, pero NE n (%).	33% (2) náuseas leves. 16.6% (1): vómito.	NE	

Safford (2003)	33	WHO	RP: 86% (19)	86% (19)	57 meses.	NE	12% (4): supresión de MO.	6% (2) náuseas y 3% (1) herpes zóster.	9% (3) Interrupciones por muerte durante el tratamiento: 6% (2) por IAM y 3% (1) por hipercalemia.
Shilkrut (2010)	10	RECIST 1.1	RP: 50% (5)	70% (7)	17.5 meses (2-47 meses).	CTCAE -v3.0	Trombocitopenia grado 1: 10% (1).	Hipotiroidismo subclínico: 20% (2). Vómito: 20% (2)	0% (0)
Rachh (2011)	12	WHO	RP: 8.3% (1)	100% (12)	NR	NE	Trombocitopenia transitoria: 8.3% (1).	Náuseas y vómitos: 42% (5). Aumento del dolor en sitio de localización tumoral: 16.6% (2)	0% (0)
Yoshinaga (2014)	65	RECIST 1.0	RP: 5% (3)	83% (54)	NR	NCI-CTCAE -v3.0	14% (10) Supresión de MO, pero NE por tipo de tumor.	18% (13): Náuseas NE por tipo de tumor.	0% (0)
Rutherford (2015)	22	WHO	RC: 5% (1) RP: 13% (3)	77% (17)	46% a los 12 meses.	NE	9 de 24 ciclos. Mielosupresión transitoria, datos de hemogramas completos NR.	54% (13) náusea 14% (3) hipotiroidismo. 9% (2) falla ovárica.	0% (0)
Kotekaliblicharz (2018)	18	RECIST 1.0	RC: 11% (2) RP: 6% (1) PE:	89% (16)	85 meses.	CTCAE v3.0	Leucopenia grado 1: 6% (1). Grado 2: 11% (2). Trombocitopenia	Hipotiroidismo: 22% (4) Hipogonadismo: 6% (1) Azoospermia e infertilidad: 6% (1) Exacerbación de HT: 6%	Interrupción por toxicidad de MO: 6% (1). Exacerbación de HT: 6% (1).

			11% (2)				grado 1: 11% (2). Grado 3: 6% (1).	(1) Náusea y vómito: 6% (1)
Kinuya (2019)	20	RECIST 1.1	RP: 10% (2)	75% (15)	80% a 6 meses.	CTCAE v4.0	Toxicidad grado 1 a 3: Trombocitopenia: 75% (15). Linfopenia: 65% (13) Leucopenia: 50% (10)	Pérdida del apetito: 70% (14). Náusea: 50% (10). Vómitos: 25% (5).

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **TRO:** tasa de respuesta objetiva. **NR:** No reportado. **NE:** No especificado. **RC:** Respuesta completa. **RP:** Respuesta Parcial. **RM:** Respuesta menor **EE:** Enfermedad estable. **PE:** Progresión de la enfermedad. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **NE:** No especifica. **NR:** No reportado. **WHO:** World Health Organization **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events. **SWOG:** South West Oncology Group. **SMD:** síndrome mielodisplásico. **HT:** Hipertensión. **MO:** médula ósea.

Tabla 2.1 Desenlaces de eficacia y seguridad de la MIBG-1¹³¹ reportados con criterios comparables.

Mediana RR-WHO	Mediana RR-RECIST	Mediana SLP meses
N= 129 pacientes	N=113 pacientes	
RP: 24.65% (RIC 9.5-50.7)	RP: 8% (RIC 5.7-20)	6 de 15 estudios: SLP de 23 meses (RIC: 18.1 – 49.2)
PE: 0%	PE: 11%	
RC: 5%	RC: 11%	
TCE: 78.5% (RIC 64.5-83.7)	TCE: 79% (RIC 73.7-84.5)	

EA – WHO	CTCAE	NCI-CTCAE	Interrupciones del tratamiento
3 estudios – toxicidad hematológica	4 estudios – toxicidad hematológica	0 estudios	6 de 15 estudios
Mediana 16.6% (RIC: 14.9 – 16.6)	Mediana 12.5% (RIC: 10.7 – 23)		Mediana 7.8% (RIC: 6.6 – 11.2)

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **EA:** Eventos adversos. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **WHO:** World Health Organization **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Tabla 3. Eficacia y seguridad con el uso de HSA MIBG-I¹³¹.

Autor (Año)	Muestra (n)	Criterios de RR	TRO (%)	TCE (%)	SLP	Criterios de efectos adversos.	Toxicidad hematológica grado, (%) n	Otros efectos adversos. Grado. (%) n	(%) n y razones para interrupción o reducción del tratamiento
Fitzgerald (28) (2003)	12	NE	RP: 75% (9)	83.3% (10)	43 meses (6-101 meses)	NCI-CTCAE -v2.0	Trombocitopenia: 21% (3) grado 1-2. 79% (10) grado 3. Neutropenia: 26% (3) grado 1-2. 53% (6) grado 3. 19% (2) grado 4.	83.3% (10): Náuseas y vómitos. 25% (3): HT transitoria durante infusión. 25% (3): Parotiditis. 25% (3): Herpes zóster. 16.6% (2): Aftas. 8.3% (1): Bacteriemia. 8.3% (1): Neumonía.	NE.

									8.3% (1): Falla ovárica primaria.
Gedik (2008)	19 (31)	WHO	RP: 47% (8)	82% (17)	24 meses (3-93 meses)	NCI-CTCAE -v3.0	26.3% (5): Supresión de MO leve. 10.5% (2): Trombocitopenia grado 3. 5.25% (1): Neutropenia grado 2. 10.5% (2): Trombocitopenia + neutropenia grado 4.	16% (3): Náuseas temporales. 5.25% (1): Discinesias. 5.25% (1): Diarrea.	5.25% (1) Interrupción por trombocitopenia + neutropenia grado 4.
Fitzgerald (2009)	49 (32)	CCCP	RC: 14% (7) RP: 34% (17)	93% (44)	24 meses (1-180 meses)	CTCAE -v3.0	Leucopenia grado 3/4: 85% (42). Neutropenia grado 3/4: 87% (43). Trombocitopenia grado 3/4: 83% (41). Anemia grado 3: 16% (8). Supresión de MO prolongada: 4% (2). Neutropenia febril: 4% (2). SMD 2% (1)	SDRA: 4% (2). BONO: 2% (1). TVP-EP: 2% (1). HT grado 3: 10% (5). HT recurrente grado 3: 4% (2). Infección: 2% (1). Hipogonadismo: 4% (2). Falla ovárica: 2% (1). Disfunción testicular: 2% (1). Hipertiroidismo asociado a uso de yoduro de potasio: 4% (2)	2% (1) muerte por SDRA. Interrupción por SDRA: 4% (2). Neutropenia febril: 4% (2). SMD: 2% (1)
Noto (2018)	21 (42)	RECIST 1.0	RP: 73% (21)	89% (17)	NR	CTCAE -v4.0	Leucopenia: 48% (10). Anemia: 48% (10).	Náusea: 76% (16). Fatiga: 67% (14).	0% (0)

								Trombocitopenia:48 % (10). 10% (2) de los anteriores fueron grado 3/4.	Xerostomía 62% (13). Vómito: 62% (13). Dolor en glándula salivar 43% (9). Dolor y rigidez articular: 14% (3)	
Pryma (2019) (50)	68	RECIST 1.0	RP: 30% (15)	92% (59)	36.7 meses (29.9-49.1 meses)	NCI-CTCAE v3.0		EA grado 3-5 relacionados al tratamiento: Anemia: 21% (14). Leucopenia: 41% (28). Neutropenia: 38% (26). Trombocitopenia:41 % (28).	Náusea: 76% (52). Vómito: 49% (33). Fatiga 47% (32). Xerostomía 40% (27). Discinesias: 24% (16). Cefalea: 22% (15). Hipotensión: 12% (8) Hiporexia: 21% (14). Diarrea: 16% (11). Constipación: 6% (4). 15% (19): dolor abdominal, retortijones, náuseas o anorexia. 5% (6): Aumento de la fatiga. 5% (6): Experimentaron fatiga. 2% (3): Xerostomía. 2% (3): Infecciones oportunistas.	Descontinuaron: 16% (11) debido a EA, 8% (6) debido a progresión de enfermedad.
Borges (2020)	125	RECIST 1.1	RP: 34% (30)	87% (77)	12 meses (6-18 meses)	NE	NR			

RR: Respuesta radiológica. **RB:** Respuesta bioquímica **RCI:** Respuesta clínica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **SG:** supervivencia en general. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **TRO:** tasa de respuesta objetiva. **NR:** No reportado. **NE:** No especificado. **RC:** Respuesta completa. **RP:** Respuesta Parcial. **RM:** Respuesta menor **EE:** Enfermedad estable. **PE:** Progresión de la enfermedad. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **NE:** No especifica. **NR:** No reportado. **WHO:** World Health

Organization. **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Adverse Events. **SWOG:** South West Oncology Group. **HT:** Hipertensión. **MO:** médula ósea. **SMD:** síndrome mielodisplásico. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **BONO:** bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. **TVP-EP:** Trombosis venosa profunda-Embolia pulmonar. **SDRA:** Síndrome de dificultad respiratorio del adulto.

Tabla 3.1 Desenlaces de eficacia y seguridad de la HSA-MIBG-1¹³¹ reportados con criterios comparables.

Mediana de RR – RECIST		Mediana de SLP meses			
N= 214 pacientes		4 de 6 estudios reportan:			
RP: 34% (RIC 32-53)		SLP de 30.35 meses			
PE: 0%		(RIC: 21 – 38.2)			
RC: 0%					
TCE: 89% (RIC 73.7 – 84.5)					
EA – WHO	CTCAE	NCI-CTCAE	Interrupciones del tratamiento		
0 estudios	2 estudios toxicidad hematológica	3 estudios toxicidad hematológica	4 de 6 estudios		
	Mediana 22.5%	Mediana 38%	Mediana 7.6%		
	(RIC: 19.2 – 25.7)	(RIC: 25.7 – 38.7)	(RIC: 3.9 – 13.5)		

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **EA:** Eventos adversos. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **WHO:** World Health Organization **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Tabla 4. Eficacia y seguridad con el uso de Lu¹⁷⁷.

Auto r (Año)	Muestra (n)	Criterio s de RR	TRO (%)	TCE (%)	SLP	Criteri os de efecto s advers os	Toxicidad hematológica grado, (%) n	Otros efectos adversos. Grado. (%) n	(%) n y razones para interrupción o reducción del tratamiento
Van Esse n (30) (200 6)	12	SWOG	RP: 18% (2)	73% (8)	NE	WHO	8.33% (1): SMD.	50% (6) inicio o empeoramiento de náuseas y caída de cabello. 16.6% (2): vómito. 16.6% (2): dolor en el sitio del tumor.	16.6% (2) interrupción por anemia y trombocitopenia persistente.
Bau m (37) (201 5)	9 (4 sujetos con Lu ¹⁷⁷ + Y ⁹⁰).	RECIS T 1.1 EORTC	RC: 0% RP: 44% (4) NE subgr upo de tipo radion úclido	100% (9) 100% (9)	NR	NE	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Nastos (39) (2017)	22 2 evaluando Lu ¹⁷⁷	RECIST 1.1	NR	NR	NR	NCI-CTCAE	Trombocitopenia: 50% (1) grado 2.	0% (0)	0% (0)
Kong (40) (2017)	20 RR evaluada en 16 sujetos.	RECIST 1.1	RP: 36% (5)	86% (12)	39 meses	CTCAE-v4.0	Linfopenia grado 3/4: 20% (4). Trombocitopenia grado 3/4: 10% (2).	Progresión de IRC grado 4 con necesidad de DP.	NR
Demi (41) (2018)	12	RECIST 1.1	RP: 50% (4)	75% (6)	31.4 meses (20.3-42.5 meses).	SWOG	Toxicidad hematológica grado I: 55.8% (5). Grado II: 33.9% (3) y grado III: 12% (1). NE por tipo de tumor.	NE	16.6% (2) elevación de creatinina > 2 mg/dl.
Garske-Román (43) (2018)	5	RECIST 1.1	RP: 40% (2)	100% (5)	27 meses (22-30 meses)	WHO	Leucopenia y/o trombocitopenia grado 3/4: 20% (1) pero NE por tipo de tumor.	NE.	Interrupción por toxicidad de MO: 20% (1). NE por tipo de tumor.
Yadv (46) (2019)	25	RECIST 1.1	RP: 28% (7)	84% (21)	32 meses	CTCAE v3.2	Linfopenia grado I: 12% (3).	Descenso de la TFG: <60 ml/min 8% (2). Náuseas: 16% (4). Vómitos: 8% (2). HT: 8% (2).	0% (0)
Zandee (48)	30	RECIST 1.1	RP: 23% (7)	90% (27)	Feoc: 10 meses Parag-S:	CTCAE v3.0	Anemia grado 3: 6.7% (2). Trombocitopenia	Náusea 34% (10) y vómito 23% (7). Dolor abdominal leve	NR

(2019)					13 meses. Parag-PS: 91 meses		grado 3: 13.3% (4). Grado 4: 3.3% (1). Leucopenia grado 3: 10% (3). SMD: 3.3% (1)	23% (7). Crisis catecolaminérgica: 6.6% (2).
Vyakaram (49) (2019)	RECIS T 1.1	RP: 9% (2)	100% (22)		21.6 meses (6.7-138)	CTCA E v4.0	Trombocitopenia grado 1: 9% (2). Anemia: 41% (9) grado 1 y 13.6% (3) grado 2. Leucopenia: 13.6% (3) grado 1 y 13.6% (3) grado 2.	NR 77.2% (17): alcanzaron 23 Gy absorbidos en riñón. Enfermedad en progresión: 9% (2).
Jaiswal (51) (2020)	RECIS T 1.1	RC: 0% (0) RP: 1 (7%) RM: 27% (3) PE: 20% (2)	80% (12)		Feocromocitoma: 14 meses. Paraganglioma: no logró mediana de SLP.	NE	Trombocitopenia grado 2 aislada: 7% (1). Anemia y trombocitopenia combinadas grado 1: 7% (1).	20% (3) náuseas-vómitos. Pérdida de peso: 13% (2). 7% (1): necrosis avascular bilateral de la cadera después de 26 meses de la terapia. 0% (0)
Basu (52) (2020)	RECIS T 1.1, PERCIST	RP: 49% (4)	66% (6)		SLP: 63% (95% CI 30-96%) a los 40 meses.	NCI-CTCA E v5.0	Anemia grado 1 11% (1)	22% (2): Náuseas y vómitos grado 1. 0% (0)

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **SG:** supervivencia en general. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **NR:** No reportado. **NE:** No especificado. **RC:** Respuesta completa. **RP:** Respuesta Parcial. **RM:** Respuesta menor **EE:**

Enfermedad estable. **PE:** Progresión de la enfermedad. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours. **PERCIST:** Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors. **NE:** No especifica. **NR:** No reportado. **WHO:** World Health Organization. **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Adverse Events. **EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer. **SWOG:** South West Oncology Group. **SMD:** Síndrome mielodisplásico. **HT:** Hipertensión. **IRC:** Insuficiencia renal crónica. **DP:** Diálisis peritoneal.

Tabla 4.1 Desenlaces de eficacia y seguridad de la Lu¹⁷⁷ reportados con criterios comparables.

Mediana de RR – RECIST		Mediana de SLP meses	
N= 138 pacientes		4 de 6 estudios reportan:	
RP: 36% (RIC 23-44)		SLP de 30.35 meses	
PE: 0%		(RIC: 21 – 38.2)	
RC: 0%			
TCE: 86% (RIC 80-100)			
EA – WHO	CTCAE	NCI-CTCAE	Interrupciones del tratamiento
2 estudios toxicidad hematológica	2 estudios toxicidad hematológica	3 estudios toxicidad hematológica	4 de 6 estudios
Mediana 12.1%	Mediana 12%	Mediana 30.5%	Mediana 7.6%
(RIC 10.2 – 14)	(RIC: 8.3 – 13.6)	(RIC: 20.7 – 40.2)	(RIC: 3.9 – 13.5)

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **EA:** Eventos adversos. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **WHO:** World Health Organization **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Tabla 5. Eficacia y seguridad con el uso de Y⁹⁰.

Autor (Año)	Muestra (n)	Criterios de RR	TRO (%)	TCE (%)	SLP	Criterios de efectos adversos	Toxicidad hematológica grado, (%) n	Otros efectos adversos. Grado. (%) n	(%) n y razones para interrupción o reducción del tratamiento
Hartley (2001)	6.1 sujeto evaluado con Y ⁹⁰	WHO	RP: 100% (1)	100% (1)	10 meses.	WHO	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Imhoff (2011)	39/11 Feocromocitoma Paraganglioma	RECIST 1.1	RP: 18% (7)	NE	NE	CTCAE -v3.0	12.8% (5) desarrollaron toxicidad hematológica, pero NE por tipo de tumor.	9,2% (4) experimentó toxicidad permanente grave (grado 4 y grado 5) NE por tipo de tumor.	NR
Baum (37)	9.5 sujetos solo	RECIST 1.1 EORTC	RP: 44% (4)	100% (9)	NR	NE	0% (0)	0% (0)	0% (0)

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **SG:** Supervivencia en general. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **NR:** No reportado. **NE:** No especificado. **RC:** Respuesta completa. **RP:** Respuesta Parcial. **RM:** Respuesta menor **EE:** Enfermedad estable. **PE:** Progresión de la enfermedad. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **NE:** No especifica. **NR:** No reportado. **WHO:** World Health Organization. **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Adverse Events. **EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer. **SWOG:** South West Oncology Group. **SMD:** síndrome mielodisplásico. **HT:** Hipertensión.

Tabla 5.1 Desenlaces de eficacia y seguridad de la Y⁹⁰ reportados con criterios comparables.

Mediana de RR – RECIST		Mediana de SLP meses	
N= 69 pacientes		3 estudios reportan:	
RP: 36% (RIC 23-44)		SLP de 35 meses	
PE: 0%		(RIC: 22.5 – 39.1)	
RC: 0%			
TCE: 83% (RIC 74.5-91.5)			
EA – WHO	CTCAE	NCI-CTCAE	Interrupciones del tratamiento
0 estudios	1 estudios toxicidad hematológica	2 estudios toxicidad hematológica	3 de 6 estudios
	Mediana 12.8%	Mediana 30.5%	0% de interrupción
		(RIC: 20.7 – 40.2)	

RR: Respuesta radiológica. **SLP:** Supervivencia libre de progresión. **TCE:** Tasa de control de la enfermedad. **EA:** Eventos adversos. **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumours **WHO:** World Health Organization **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Todos los estudios incluidos reportaron pacientes con PPGL inoperables o metastásicos. No existe un único protocolo para la administración de los radiofármacos y hay evidente heterogeneidad en la cantidad de ciclos administrados. Los criterios de RR más utilizados fueron: RECIST versión 1.0 y 1.1, y los criterios de la WHO. En el apéndice se describen aspectos adicionales de la eficacia de las terapias utilizadas en los 34 estudios.

La RR en 129 pacientes que recibieron MIBG-I¹³¹ convencional fue evaluada por criterios WHO mostrando una mediana de respuesta parcial (RP): 24.65% (RIC 8.3-86%). Solo un estudio reportó un 5% de respuesta completa aplicando los criterios mencionados (37). Ningún paciente presentó criterios radiológicos WHO de PE y la mediana de TCE fue del 78,5% (RIC 25-100%). Cuatro estudios evaluaron en 113 pacientes la RR por criterios RECIST 1,0 y 1.1 mostrando una mediana de RP del 8% (RIC 1.5-50%). De los cuatro, un estudio reportó una RC de 11% pero además una PE de 11% (41). La mediana de TCE fue del 79% (RIC 70-89%). Seis de los quince estudios que evaluaron MIBG-I¹³¹ convencional reportaron una mediana de SLP de 23 meses (RIC: 17.5 - 57).

En 214 pacientes que recibieron HSA MIBG-I¹³¹ la RR evaluada por criterios RECIST 1,0 y 1.1 presentaron una mediana de RP fue del 34% (RIC 30-73%). Ningún paciente presentó criterio de PE. La mediana de TCE fue del 89% (RIC 87-92%). La mediana de SLP reportada en cuatro de los seis estudios que evaluaron HSA MIBG-I¹³¹ fue de 24 meses (RIC: 18 - 39.85).

La RR evaluada por criterios RECIST 1.0 y 1.1 en 138 pacientes que recibieron Lu¹⁷⁷ presentó una mediana de RP fue del 36% (RIC 7-50%). Ningún paciente presentó criterio de PE. La mediana de TCE fue del 86% (66-100%). La mediana de SLP reportada en cuatro de los seis estudios que evaluaron Lu¹⁷⁷ fue de 31,4 meses (RIC: 13.5 - 35.5). Un estudio reportó una SLP en pacientes con paraganglioma parasimpático que recibieron Lu¹⁷⁷ de 91 meses (49).

69 pacientes que recibieron Y⁹⁰ la RR evaluada por criterios RECIST 1,0 y 1.1 presentó una mediana de RP fue del 31% (RIC 8-62.5%). Ningún paciente presentó criterio de PE. La mediana de TCE fue del 83% (RIC: 68-100%). La mediana de SLP reportada en cuatro de los tres estudios que evaluaron Y⁹⁰ fue de 35 meses (RIC: 10 - 43.5).

La seguridad reportada en los 34 estudios, detallada según el tipo de intervención (ver tablas 2, 3, 4 y 5), fue evaluada principalmente con los criterios **WHO** (World Health Organization) **CTCAE** (Common Terminology Criteria for Adverse Events) y **NCI-CTCAE** (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events). En general, la principal toxicidad descrita fue hematológica y la tolerancia gastrointestinal (náuseas y vómitos). La toxicidad hematológica con MIBG-I¹³¹ convencional en 3 estudios utilizando criterios WHO fue de 13.3% (RIC: 6.6-16) y en 4 estudios que utilizaron criterios CTCAE fue de 12.5 % (11-75), evidenciándose toxicidad entre grado 1 a 3, comprometiendo heterogéneamente las tres líneas celulares sanguíneas (tabla 2 y 2.1). Sólo en 6 de los 15 estudios evaluados se presentaron interrupciones del tratamiento en 6.8% (RIC: 6-12.8) de los pacientes (tabla 2). La toxicidad hematológica reportada en 3 estudios utilizando criterios NCI-CTCAE fue de 14.875% (RIC: 7.625-22.5). En 2 estudios que usaron criterios CTCAE fue de 69% (RIC: 19-81), se evidenció toxicidad de grado 1 a 4, el compromiso de las tres líneas celulares sanguíneas fue heterogéneo, presentado en algunos estudios supresión de MO (tabla 3). En 4 de los 6 estudios con HSA MIBG-I¹³¹ presentaron interrupciones del tratamiento en 14.37% (RIC: 2.62-17) (tabla 3 y 3.1). La toxicidad hematológica con Lu¹⁷⁷ utilizando criterios WHO en 2 estudios fue de 11.67 % (RIC: 8.33-20), 4 estudios que utilizaron criterios CTCAE fue de 9.17 % (RIC: 4.82- 14), de igual manera el compromiso de las 3 líneas hematológicas fue heterogéneo con toxicidad de grado 1 a 4 y un porcentaje de casos con SMD (tabla 4 y 4.1). En 9 de 11 estudios con Lu¹⁷⁷ presentaron 40.3 % (RIC: 8.3-48.6) de interrupción del tratamiento (tabla 4). Finalmente, la toxicidad hematológica en 2 de los 6 estudios con Y⁹⁰ utilizando criterios NCI-CTCAE fue de 7.3% (RIC:6.7-8) y 1 estudio que utilizó criterios CTCAE la toxicidad reportada fue de 12.8% (tabla 5). En 3 de los 6 estudios con Y⁹⁰ hubo un 0% de interrupción del tratamiento (tabla 5 y 5.1). En los estudios evaluados no se especifica si se necesitó reducción de la dosis administrada o las causas de interrupción del tratamiento.

Riesgo de sesgos y calidad de los estudios incluidos

El riesgo de sesgo varió dentro de un rango amplio. En la figura 2 se grafica la evaluación de dicho riesgo utilizando la Herramienta ROBINSI. Se describe el riesgo de sesgo en cada uno de los siete dominios de la herramienta, en el apéndice está disponible el consenso de la

evaluación del riesgo de sesgos realizadas por dos autores independientes. El riesgo general de sesgo fue crítico en el 56% (n = 19), serio en el 18% (n = 6) y moderado en el 26% (n = 9) de los estudios evaluados. Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión presentó un bajo riesgo general de sesgos.

En general, la evidencia identificada tiene inconsistencias importantes que limitan la calidad de los resultados extraídos de los estudios. La calidad de la evidencia en conjunto, utilizando el enfoque GRADE, fue «muy baja». No existen ensayos clínicos en fase III, al ser una enfermedad poco frecuente se presentan limitaciones en el diseño de los estudios y especialmente en el tamaño de muestra. La falta de aleatorización es una importante fuente de error sistemático y el riesgo general de sesgos crítico y serio disminuye la calidad de la evidencia, todas estas limitaciones hacen que el análisis cuantitativo para desarrollar un MA a partir de los datos extraídos de esta RSL sea metodológicamente inapropiado.

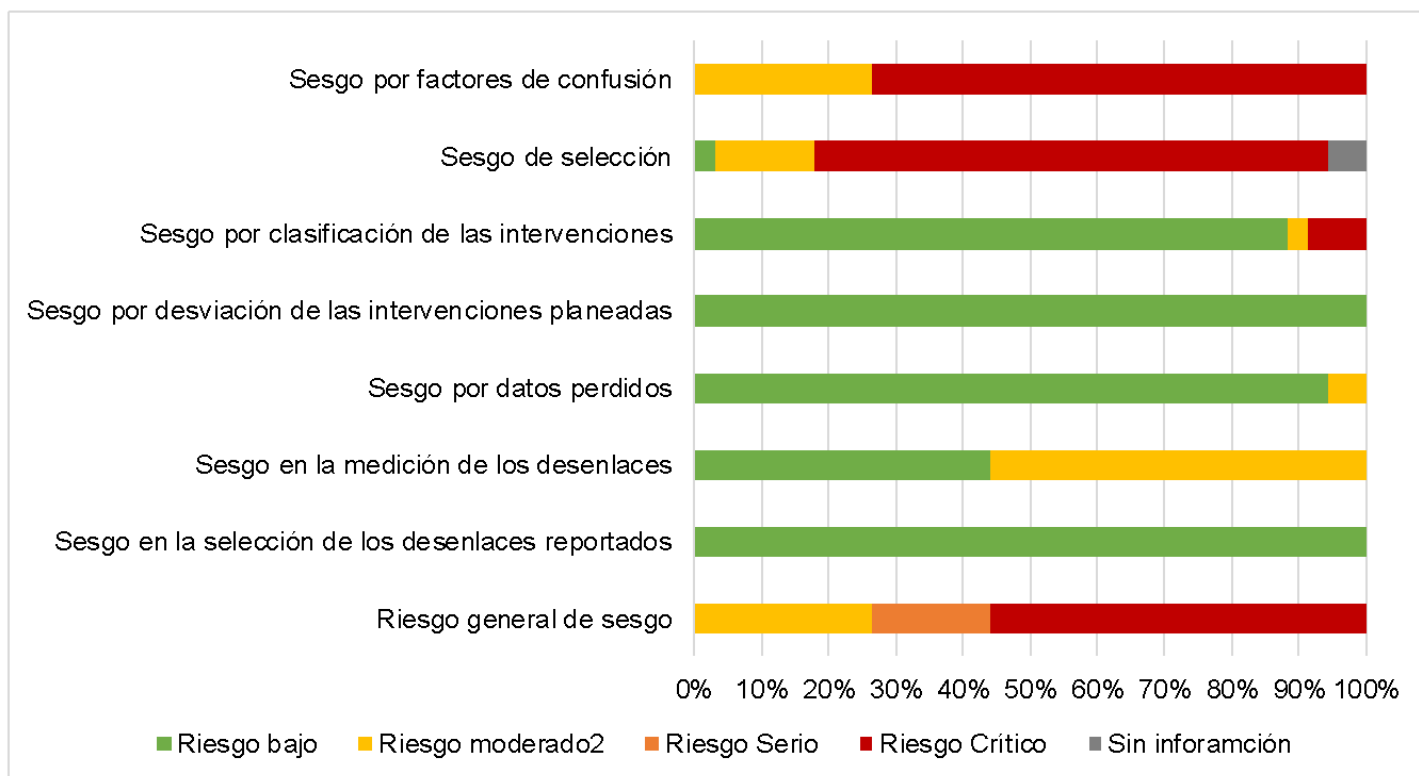


Figura 2. Gráfico de evaluación del riesgo de sesgo de ROBINS-I

DISCUSIÓN

El tratamiento del MPPGL es un reto y existen pocas opciones para esta enfermedad huérfana, la evidencia disponible para la toma de decisiones no es clara y las guías/consensos disponibles se fundamentan en evidencia de estudios con evidentes falencias metodológicas. Actualmente la única TDR que cuenta con aprobación por la FDA (Food and Drugs administration) para estos pacientes, es la HSA MIBG-I¹³¹(52-55), no obstante esta terapia también tiene limitaciones; los pacientes elegibles para ella deben tener una escanografía con MIBG que demuestre una captación patológica del trazador, además antes de la adquisición de las imágenes los pacientes deben tener un rigurosa preparación para evitar interferencias que limitan la acción de los transportadores noradrenalina y deben recibir un bloqueo de la tiroides utilizando yodo estable administrado por vía oral para prevenir la captación de yoduro libre en el tejido tiroideo(55,56).

Recientemente la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomendó en 2020 el uso de Lu¹⁷⁷ y de MIBG-I¹³¹ para el tratamiento del MPPGL (57). Esta RSL demuestra que la TDR es una alternativa viable, la evidencia extraída de 34 estudios demuestra tasas de RP y TCE similares para MIBG-I¹³¹ convencional, HSA MIBG-I¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰.

Con respecto a la seguridad con cada una de estas terapias, ellas muestran un perfil de EA distintos y la justificación del uso de un radiofármaco en específico estará limitada por la expresión de receptores que permitan la captación de este. Sin embargo, la evidencia identificada es de calidad baja con alto riesgo de sesgos, limitando las conclusiones extraídas de los estudios, por esta razón es importante el desarrollo de futuras investigaciones con mejores diseños metodológicos.

La eficacia y seguridad de MIBG-I¹³¹ fue evaluada en una RSL y MA en 2014, donde se incluyeron diecisiete artículos con un total de 243 pacientes, de los cuales 94 eran pacientes con PGL. El efecto de la terapia con MIBG-I¹³¹ sobre el volumen del tumor evidenció proporciones combinadas de RC, RP y EE de 0.03 (IC del 95%: 0.06-0.15), 0.27 (IC del 95%: 0.19-0.37) y 0.52 (IC del 95%: 0.41-0.62) y para RB 0.11 (IC del 95%: 0.05-0.22), 0.40 (IC del 95%: 0,28-0,53) y 0.21 (IC del 95%: 0,10-0,40), respectivamente. Los análisis

separados dieron como resultado mejores resultados en la RB para los pacientes con paraganglioma que para los pacientes con feocromocitoma. La mayoría de los estudios evaluados utilizaron MIBG-I¹³¹ convencional, en pacientes con aumento en la captación de MIBG en la gammagrafía pretratamiento. Los paragangliomas estudiados eran productores de hormonas, aunque tanto en esta revisión como en la de 2014, los estudios incluidos no especifican entre el subgrupo de paragangliomas simpáticos y parasimpáticos (58). Es importante resaltar que esta RSL incluyó 6 trabajos que evaluaron específicamente HSA MIBG-I¹³¹ y publicaciones posteriores con la presentación convencional, mostrando una TRO y de SLP más altos, sin embargo, los criterios de respuesta tanto RR como RB y clínica no fueron reportados de forma similar y para dar homogeneidad se analizaron conjuntamente los resultados que reportaron la RR con criterios RECIST o WHO (58).

En un ensayo de fase II de un solo brazo, 68 pacientes con MPPGL fueron tratados con hasta dos ciclos de HSA MIBG-I¹³¹ (50). El criterio de valoración principal, la reducción de la medicación antihipertensiva inicial que dura ≥ 6 meses, se alcanzó en el 25% de los pacientes. Además, se observó una RP del 23% y una EE del 69% dentro de los 12 meses en el 92% de los pacientes con RECIST 1.0; y el 68% mostró RC o RP en los niveles séricos de cromogranina A. La mediana de SG fue de 36,7 meses desde el primer tratamiento. Los efectos secundarios más comunes fueron: mielosupresión, náuseas/vómitos y fatiga. El 62% (49/68) de los pacientes en el EC de fase II experimentaron hematotoxicidad de grado ≥ 3 (41% trombocitopenia, 41% leucopenia, 38% neutropenia y 21% anemia) y 25% (17/68) requirió soporte hematológico (concentrado de glóbulos rojos, plaquetas, factor estimulante de colonias de granulocitos y/o terapia con eritropoyetina alfa por tiempo limitado). Otros EA graves incluyeron embolia pulmonar en el 3% (2/68), síndrome mielodisplásico (SMD) en el 4% (3/68) y neoplasias malignas secundarias en el 3% (leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda en 1 paciente cada una). Los EA menos comunes incluyeron dolor de cabeza, mareos y fatiga (16-27%) (50). No se observó ningún evento hipertensivo agudo durante o después de la administración de HSA MIBG-I¹³¹. Del mismo modo, no se informó nefrotoxicidad. Es de destacar que algunos pacientes en este EC de fase II fueron pretratados y la mayoría había recibido al menos una terapia sistémica previa (38% quimioterapia y 30% MIBG-I¹³¹ y/o HSA- MIBG-I¹³¹). En los estudios identificados en esta RSL el perfil de seguridad de la MIBG-I¹³¹ tanto convencional como de HSA tiene características similares a

las del EC previamente mencionado, sin embargo, se destaca como EA importantes la presencia de hipogonadismo y falla gonadal en 4% de los individuos de un estudio de 2009 utilizado MIBG-I¹³¹ convencional y en 6% de los pacientes con HSA MIBG-I¹³¹. La mediana de SLP reportada en cuatro de los seis estudios que evaluaron esta molécula fue de 35 meses. Con los resultados de este EC se logró la regulación por parte de la FDA, siendo este radiofármaco la primera medicación aprobada para pacientes con MPPGL (50,54).

En 2019, una RSL y MA que agrupó los datos de 201 pacientes con MPPGL tratados con 1-10 ciclos de PRRT (Y⁹⁰ y/o Lu¹⁷⁷), informó una TRO del 25.0% (IC del 95%: (19.0-32.0%) y una TCE del 84% (IC del 95%: 77,0-89,0%) con una respuesta clínica y bioquímica en el 61% y el 64% de los pacientes notificados, respectivamente (12). Se destaca que muchos de los estudios en dicha publicación y en esta son comunes, no obstante, en esta RSL se extrajeron datos de publicaciones posteriores a las doce incluidas hasta mayo de 2019, identificándose 16 estudios donde se evaluó la eficacia y seguridad de Lu¹⁷⁷ y/o Y⁹⁰. La RR evaluada por criterios RECIST 1,0 y 1.1 en 138 pacientes que recibieron Lu¹⁷⁷ presentó una mediana de RP de 36% y en 69 pacientes que recibieron Y⁹⁰ la RR evaluada por criterios similares fue de 31%. En general, la RP y la TCE con Lu¹⁷⁷ es más alta que con Y⁹⁰. Aunque actualmente solo está aprobado para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, Lu¹⁷⁷ ha desplazado a Y⁹⁰ en los últimos años y cuenta con mayor disponibilidad comercial y junto con HSA MIBG-I¹³¹ se posicionan como las dos TDR más viables para uso en este tipo de población. La vida media de Lu¹⁷⁷ es de 6.7 días y la de Y⁹⁰ de 2.7 días, de los dos el Lu¹⁷⁷ es el único que emite radiación gamma entre un 6 a 11%, a pesar de esto los estudios con ambos radiofármacos utilizaron imágenes con PET/CT Ga⁶⁸ y TC para evaluar la RR y no se realiza una estimación de la dosimetría de forma rutinaria. Algunos centros han utilizado estimaciones dosimétricas, principalmente para limitar la dosis renal a 23 Gray y la médula ósea a 2 Gray (51).

En investigaciones en curso se están evaluando combinaciones de MIBG-I¹³¹ y PRRT basada en Y⁹⁰ para determinar si pueden mejorar la terapia dirigida de tumores de tamaño variable y minimizar la toxicidad (58). Está en curso un EC fase 2 con el uso de Lu 177 que ha reclutado 50 pacientes con NET incluyendo casos con MPPGL, el desenlace primario de este

EC es evaluar la TRO a 12 meses con el uso de 4 ciclos de 200 mCi de Lu177, se estima que para marzo 30 de 2022 el estudio esté completo (60).

La experiencia clínica con el uso de quimioterapia citotóxica con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (CVD) se asocian con RR limitadas (alrededor del 30%). Un MA de 2014, que incluyó a 50 pacientes tratados con el régimen de quimioterapia CVD, informó una mayor TRO de 41% pero una TCE sustancialmente más baja de 55% si se compara con las TCE logradas con las TDR, adicionalmente la tasa de EA es sustancial con tasa de tolerancias bajas (61)

Los estudios que evalúan terapias dirigidas, como Sunitinib, un ITK oral con actividad antiangiogénica y antitumoral han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de MPPGL, mostrando TRO del 57% en el caso de Sunitinib pero con una proporción significativa de EA. El estudio SNIPP, un EC de fase 2 de etiqueta abierta publicado en 2019, enroló 25 pacientes con PPGL en progresión. La TCE fue del 83% (IC del 95%: 61–95%) y la mediana de la SLP fue de 13,4 (IC del 95%: 5,3–24,6) meses. 3 (13%) de 23 pacientes evaluados con mutaciones de la línea germinal (SDHA, SDHB, RET) lograron una RP. La fatiga (16%) y la trombocitopenia (16%) fueron los EA más frecuentes. Un paciente con hipertensión de grado 2 y 3 que presentó eventos cardíacos de grado 3 que llevaron a interrumpir el tratamiento. Sunitinib no evidenció una buena tasa de RP, es posible que el subgrupo con mutaciones germinales pueda tener una mejor respuesta. Se espera que los ITK de nueva generación, como el Cabozantinib, tenga mejores perfiles de eficacia y seguridad, pero es necesario investigarlos más a fondo (13).

Dado que la inmunoterapia es eficaz en varios tipos de cáncer, un EC Fase II abierto evaluó el efecto de pembrolizumab un inhibidor del puesto de control inmunológico de la muerte celular programada 1 (PD-1) en pacientes con cánceres raros avanzados, incluyendo 9 pacientes con PPGL avanzados. La tasa de no progresión a las 27 semanas fue del 43%, la TRO del 0% y la tasa de beneficios clínicos del 75%. Los EA ocurrieron en 66 de 127 (52%) pacientes y 12 (9%) tuvieron TRAE de grado ≥ 3 . Los TRAE más comunes fueron fatiga (n = 25) y erupción cutánea (n = 17), no hay datos de crisis hipertensivas o de suspensión del medicamento en el subgrupo de PPGL (62). Otro EC abierto fase II evaluó pembrolizumab en 11 pacientes con MPPG con PE. 36% (n= 4) de los pacientes tenía mutaciones de la línea

germinal y 64% (n= 7) tumores hormonalmente activos. 40% (n= 4) de los pacientes lograron la tasa de no progresión a las 27 semanas. La TRO fue del 9% (IC del 95%: 0–41%). La tasa de beneficio clínico fue del 73% (IC del 95%: 39-94%). Cuatro pacientes tuvieron EA grado 3 relacionados con pembrolizumab. Ningún paciente experimentó EA grado 4 o 5 o una crisis de catecolaminas. La SLP fue de 5,7 meses (IC del 95%: 4,37- no alcanzado). La mediana de duración de la SG fue de 19 meses (IC del 95%: 9,9; no se alcanzó) (63). Se deben realizar estudios con mayor población para tener mejor evidencia con el uso de pembrolizumab, las TRO y SLP hasta el momento son inferiores a las documentadas con TDR

Esta RSL presenta varias limitaciones. Todos los estudios incluidos, al ser estudios de intervención de un solo brazo, tenían un riesgo general de sesgo crítico en el 56% (n = 19) y riesgo serio en el 18% (n = 6). El diseño de los estudios incluidos fue heterogéneo, existieron diferencias en la condición clínica de base y en las terapéuticas recibidas previo a la intervención. No se estandarizó la dosis, los ciclos y la forma de administración de cada TDR ni los criterios de respuesta utilizados y el uso concomitante de otras modalidades de tratamiento que podrían haber afectado los resultados. Solamente se realizaron las estimaciones agrupadas de la tasa de RR, la mediana de SLP y SG utilizando los estudios que evaluaban criterios comunes. No todos los estudios evaluaron la RB y la RCL, mientras que en los que se hizo la evaluación, no especifican en su totalidad el número de pacientes incluidos en dicho análisis, lo que impidió estimar la proporción RB y RCL con cada una de las TDR. Los datos sobre toxicidad también fueron escasos, por lo que es necesario contar con ensayos clínicos y estudios de cohortes que evalúen posibles EA a largo plazo.

Luego de la revisión de título y resumen se excluyeron 18 artículos que podrían ser elegibles pero que no se contó con la disponibilidad de texto completo, a pesar de que se estableció contacto con los autores correspondientes, no se pudieron obtener datos de estos artículos. Se excluyeron los estudios que evaluaron menos de 5 pacientes con MPPGL, ya que esto podría haber dado lugar a sesgos de selección e inexactitudes en los desenlaces de eficacia y seguridad, por lo que esta exclusión se consideró justificable.

Conclusiones

MIBG I-¹³¹, HSA MIBG I-¹³¹, Lu¹⁷⁷ o Y⁹⁰ parecen tener beneficio en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico y un perfil de seguridad aceptable. No

obstante, la evidencia identificada tiene inconsistencias importantes que limitan la calidad y las conclusiones extraídas de los estudios. La toma de decisiones para el uso de estas TDR debe ser individualizada, teniendo en cuenta la disponibilidad de estas además de la adecuada evaluación por imágenes funcionales previo a la administración del tratamiento. Hasta el momento, HSA MIBG-I¹³¹ es la única terapia con aprobación por parte de la FDA para uso en estos pacientes, sin embargo, se necesita continuar con nuevas investigaciones para tener una evidencia clínica más robusta.

Dada la rareza de esta enfermedad (y por tanto descrita aquí como huérfana), la uniformidad en los estudios clínicos que se planeen a futuro debería ser imperativa. Se demostró un interés creciente en el desarrollo de protocolos de investigación aplicando estas TDR, sin embargo consideramos que deben establecerse pautas para realizar un adecuado reporte de los resultados, utilizando criterios de RR utilizados internacionalmente como los criterios RECIST o los criterios WHO, establecer protocolos de preparación previo a la administración de los radiofármacos estandarizados y reproducibles, utilizar criterios de RB similares, dando utilidad a marcadores con buen perfil de sensibilidad y especificidad como las normetanefrinas tanto en suero como en orina y también especificar los subgrupos incluidos en la población evaluada, realizando énfasis en el subtipo de paraganglioma (productor o no productor de hormonas, simpático o parasimpático) y las características genéticas identificadas, con el objetivo de evaluar el desempeño de las terapias en dichas subpoblaciones. En cuanto a los desenlaces de seguridad se espera que en futuras investigaciones los autores utilicen criterios específicos como los propuestos por la **WHO**, la **CTCAE** o el **NCI-CTCAE**. Estas recomendaciones si son acogidas permitirán el desarrollo de investigaciones comparables, que permitan llevar a cabo investigaciones con la posibilidad de consolidar la evidencia disponible y poder plasmar análisis cuantitativos metodológicamente adecuados.

REFERENCIAS

1. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552–65.
2. Papatomas TG, Suurd DPD, Pacak K, Tischler AS, Vriens MR, Lam AK, et al. What Have We Learned from Molecular Biology of Paragangliomas and Pheochromocytomas? *Endocr Pathol*. 2021 Mar 12;32(1):134–53.
3. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, Alexandraki K, Berthon A, Faucz FR, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas and ectopic hormonal secretion: A case series and review of the literature. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
4. Wang H, Cheng J, Ou X. Recurrent Malignant Pheochromocytoma With Unusual Peritoneal Carcinomatosis Detected on 131I-MIBG SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2021 Jan;46(1):40–2.
5. Roman-gonzalez A. Nuevos conceptos en feocromocitoma y paraganglioma en el 2017. *Rev Soc Colomb Endocrinol*. 2018;(November 2017):19–23.
6. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from epidemiology to clinical findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2020;54(2):159–68.
7. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11): E1813-9.
8. Thorpe MP, Kane A, Zhu J, Morse MA, Wong T, Borges-Neto S. Long-Term Outcomes of 125 Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma Treated With 131I MIBG. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e494–501.
9. Kim KY, Kim JH, Hong AR, Seong M-W, Lee KE, Kim S-J, et al. Disentangling of Malignancy from Benign Pheochromocytomas/Paragangliomas. *PLoS One [Internet]*. 2016 Dec 16;11(12):e0168413–e0168413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992508>
10. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–42.
11. Jasim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar;34(2):101354.
12. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. ‘Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis.’ *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Dec 13;91(6):718–27.
13. Jimenez C, Fazeli S, Román-Gonzalez A. Antiangiogenic therapies for pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Jul;27(7):R239–54.
14. Alberti Ramírez A, Cruz Morales A, Morín Zorrilla J. Itrio 90 como radionúclido

para terapia. *Nucleus*. 2012;(52):62–7.

15. Jimenez,C; Núñez, R; Wendt, R. High-specific-activity iodine 131 metaiodobenzylguanidine for the treatment of metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: a novel therapy for an orphan disease, *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*: June 2020 - Volume 27 - Issue 3 - p 162-169 doi: 10.1097/MED.0000000000000544
16. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349(February 2012):1–25.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10.
18. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. *Cirugía Española* (English Ed. 2014;92(2):82–8.
19. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Fecha de consulta: 02 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>.
20. Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak J V, Nakajo M, Mangner TJ, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 1984 Feb;25(2):197–206.
21. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, Brendel AJ, Wemeau JL, Delisle MJ, et al. Use of m-[131I]iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Feb;72(2):455–61.
22. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J, et al. Malignant pheochromocytoma: Clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest*. 1992 Oct 22;15(9):631–42.
23. Sakahara H, Endo K, Saga T, Hosono M, Kobayashi H, Konishi J. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med*. 1994 Jun;8(2):133–7.
24. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Treatment of Malignant Pheochromocytomas With 131-I Metaiodobenzylguanidine and Chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1999 Aug;22(4):364–70.
25. Hartley A, Spooner D, Brunt AM. Management of Malignant Phaeochromocytoma: A Retrospective Review of the use of MIBG and Chemotherapy in the West Midlands. *Clin Oncol*. 2001 Oct;13(5):361–6.
26. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with 131 I-meta-iodobenzylguanidine (131 I-MIBG). *Clin*

Endocrinol (Oxf). 2001 Jul;55(1):47–60.

27. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with ¹³¹I-MIBG therapy. *Clin Oncol*. 2003;15(4):193–8.

28. Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):239–48.

29. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS, et al. Iodine -¹³¹ metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery*. 2003 Dec;134(6):956–62.

30. van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1599–606.

31. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Valdés Olmos RA. ¹³¹I-MIBG Therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Apr 11;35(4):725–33.

32. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II Study of High-Dose [¹³¹I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4162–8.

33. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-Dose Iodine-¹³¹ Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Am J Clin Oncol*. 2010 Feb;33(1):79–82.

34. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2416–23.

35. Rachh SH, Abhyankar S, Basu S. [¹³¹I]Metaiodobenzylguanidine therapy in neural crest tumors. *Nucl Med Commun*. 2011 Dec;32(12):1201–10.

36. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguji M, Higuchi T, et al. Effects and safety of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: Results from a multicenter observational registry. *Endocr J*. 2014;61(12):1171–80.

37. Puranik AD, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-labelled peptides for inoperable head and neck paragangliomas (glomus tumours). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jul 31;42(8):1223–30.

38. Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, et al. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-¹³¹-metaiodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM*. 2015 May 1;108(5):361–8.

39. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3278–87.
40. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, Navalkissoor S, Quigley A-M, Caplin M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131)I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol.* 2017 Mar;115(4):425–34.
41. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, Ocak M, Şahin OE, Alan-Selcuk N, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2018 Aug;39(8):789–96.
42. Noto RB, Pryma DA, Jensen J, Lin T, Stambler N, Strack T, et al. Phase 1 Study of High-Specific-Activity I-131 MIBG for Metastatic and/or Recurrent Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jan 1;103(1):213–20.
43. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jun 1;45(6):970–88.
44. Kotecka-Blicharz A, Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Pawlaczek A, Oczko-Wojciechowska M, et al. Terapia radioizotopowa 131-MIBG złośliwych guzów chromochłonnych i przyzwojaków — badanie jednośrodkowe. *Endokrynol Pol.* 2018 Jun 25;69(3):246–51.
45. Wakabayashi H, Inaki A, Yoshimura K, Murayama T, Imai Y, Higuchi T, et al. A phase I clinical trial for [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Sci Rep.* 2019 Dec 20;9(1):7625.
46. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res.* 2019 Dec 6;9(1):13.
47. Kolasinska-Ćwikła, Pęczkowska, Ćwikła, Michałowska, Pałucki, Bodei, et al. A Clinical Efficacy of PRRT in Patients with Advanced, Nonresectable, Paraganglioma-Pheochromocytoma, Related to SDHx Gene Mutation. *J Clin Med.* 2019 Jun 30;8(7):952.
48. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hofland J, Metselaar RM, Oldenburg RA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* 2019 Jul;181(1):45–53.
49. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, Sandström M, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with 177Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 28;11(7):909.
50. Pryma D, Chin B, Noto R, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity 131 I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl*

Med. 2019 May;60(5):623-630. doi: 10.2967/jnumed.118.217463.

51. Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS, Garg R, Malhotra G, Verma P, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect*. 2020 Sep;9(9):864–73.

52. Jennings W. Evolution over the past century of quantities and units in radiation dosimetry. *J Radiol Prot* . 2007 Mar;27(1):5-16.

53. Parghane R, Talole S, Basu S. 131I-MIBG negative progressive symptomatic metastatic paraganglioma: response and outcome with 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy. *Ann Nucl Med*. 2021 Jan 1;35(1):92–101.

54. Progenics Pharmaceuticals inc. Progenics Pharmaceuticals Announces FDA Approval for AZEDRA® (iobenguane I 131) to Treat Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma [Internet]. [Consultado 18 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/07/31/1544259/0/en/Progenics-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-for-AZEDRA-iobenguane-I-131-to-Treat-Unresectable-Locally-Advanced-or-Metastatic-Pheochromocytoma-or-Paraganglioma.html>

55. Jha A, Taieb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, et al. High-specific-activity (131)I-MIBG vs (177)Lu-DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2021 Mar;

56. Baudin, E.; Habra, M.A.; Deschamps, F.; Cote, G.; Dumont, F.; Cabanillas, M.; Arfi-Roufe, J.; Berdelou, A.; Moon, B.; Al Ghuzlan, A.; et al. Therapy of endocrine disease: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol*. 2014, 171, R111–R122.

57. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, Choti MA, Doherty GM, Engstrom PF, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jul;7(7):712–47.

58. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EPM. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Apr;80(4):487–501.

59. Clinical trials [Internet] Estados Unidos: cFebruary 29, 2000. [Consultado 2021 Mar 7] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03044977>

60. Clinical trials [Internet] Estados Unidos: cFebruary 29, 2000. [Consultado 2021 Mar 7] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276597>.

61. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EPM. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov;81(5):642–51.

62. Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1): e000347.

63. Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, et al. Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug; 12(8): 2307.