



Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines



Réseau National de prise en charge des  
Tumeurs Neuro-Endocrines Malignes  
Rares Sporadiques et Héritaires



# Modèle de tumeur sécrétante : Paragangliome/phéochromocytome *physiopathologie, clinique, prise en charge.*

**Journée patients-soignants GTE  
06/10/2017 – Hôpital Cochin**

*Dr J.Hadoux (Gustave Roussy)  
avec l'aide du Dr L. Amar (HEGP) et Dr  
Libé (Cochin)*



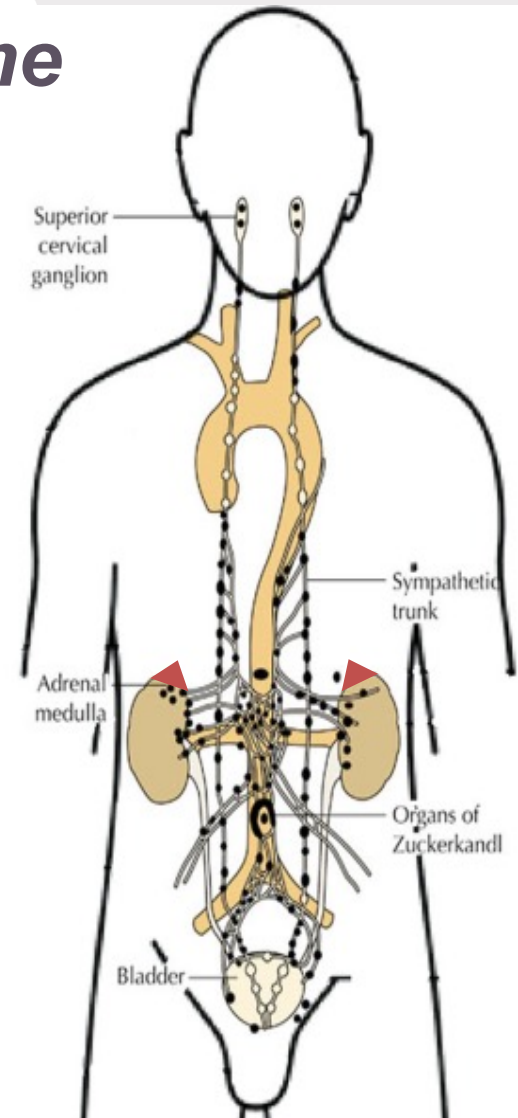
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



# Paragangliome/phéochromocytome

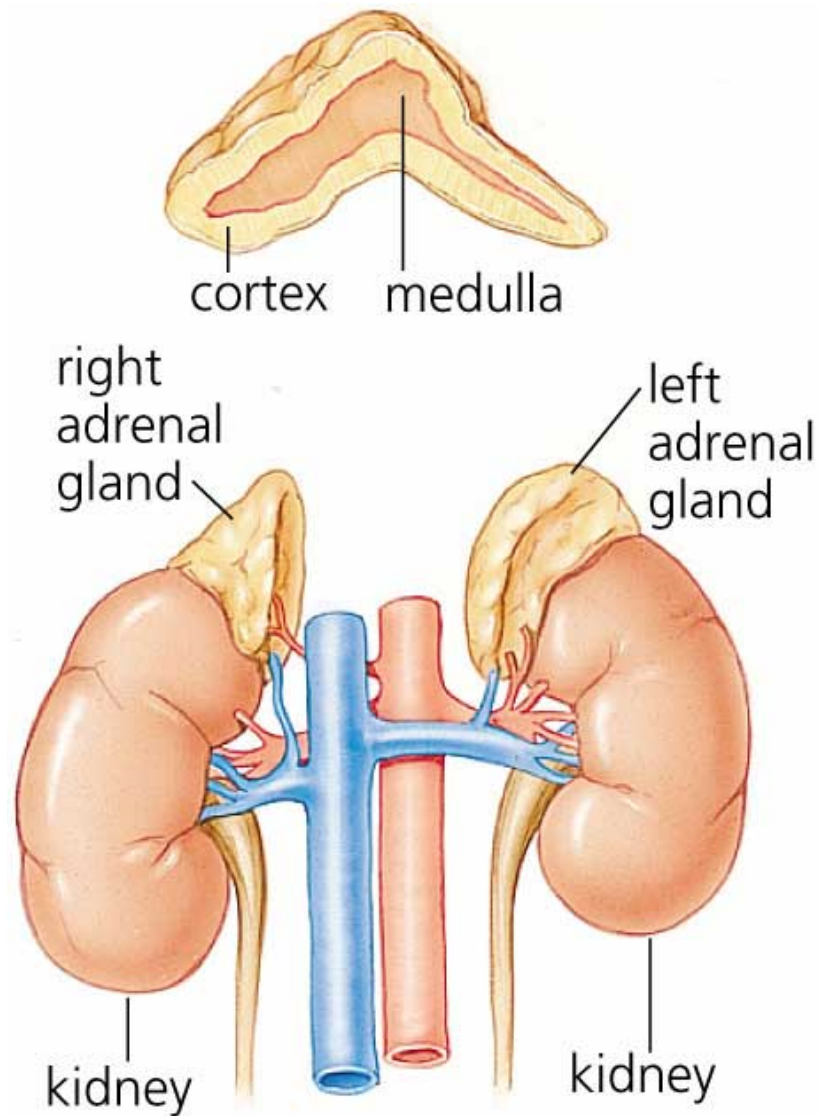
## Une seule maladie

- **Présence de ganglions**
  - Du ganglion cervical supérieur
  - Au plancher pelvien.
  - Dans les surrénales
- **Même origine embryonnaire**
- **Même histologie**
- **2 types de ganglions:**
  - Sympathiques
  - Parasympathiques
- **Tissus très vascularisés**



**PHEO/PGL**

# Anatomie



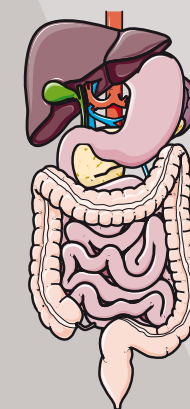
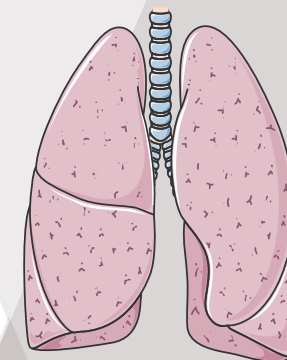
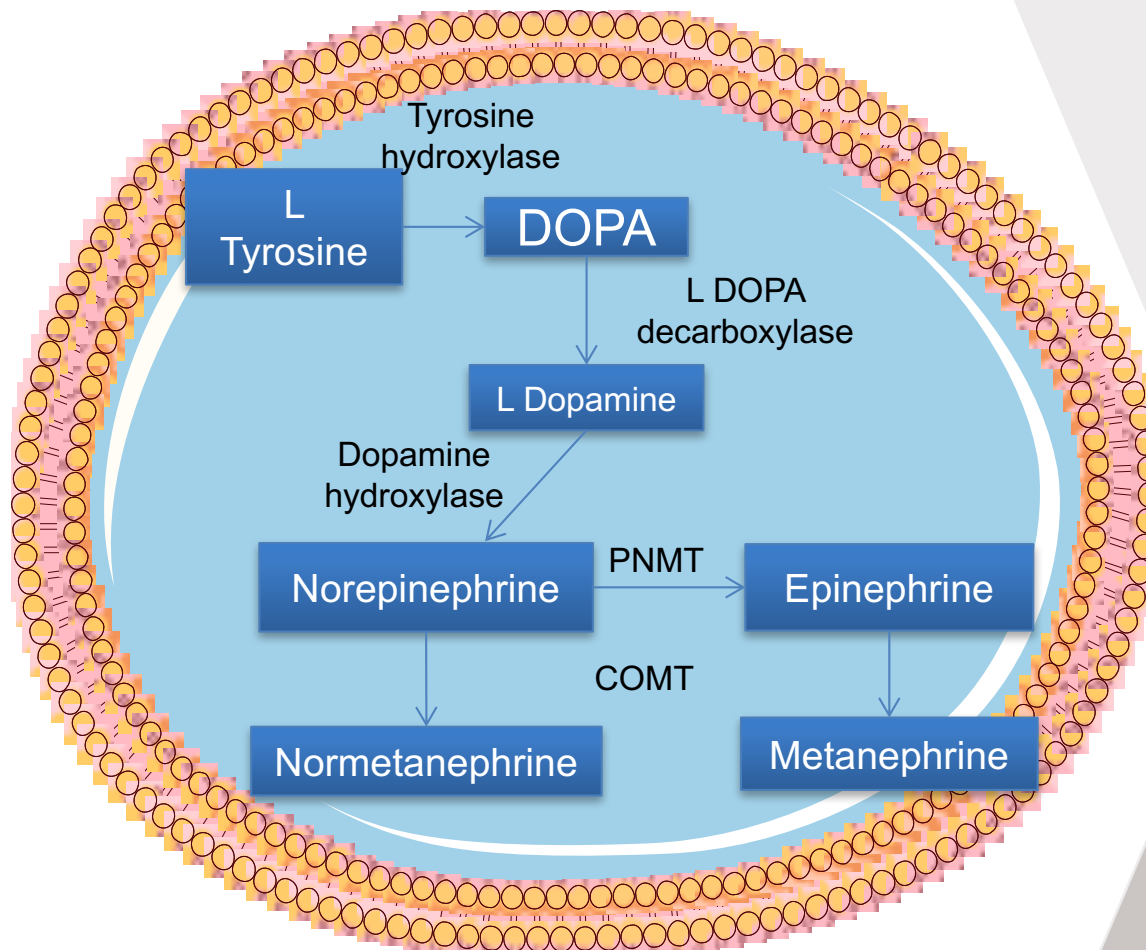
Carlyn Iverson

- Organe double
- dans la loge rénale
- longueur 4 à 5 cm
- épaisseur 3 à 10 mm

**CORTEX et MEDULLA: 2 parties distinctes**

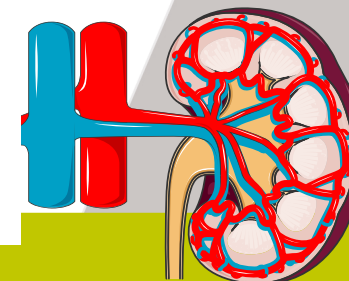
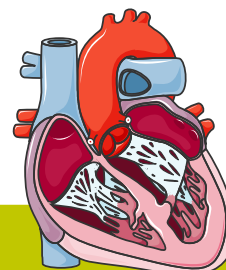
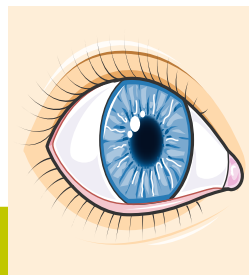
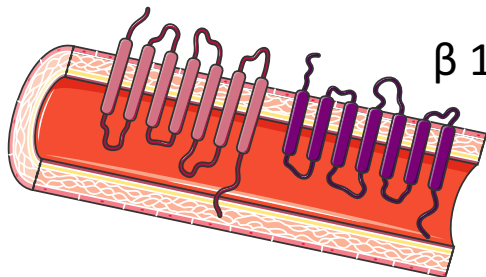
- origine embryologique
- morphologie
- fonction

# La cellules chromaffine



$\alpha 1 R$

$\beta 1 R$



# Epidémiologie

- 0,1% des patients hypertendus
- 4% des incidentalomes surrénaliens
- Incidences 1 cas/ 100 000 personnes/ an (Beard 1983)
- Série autopsique 5/10 000 (50% non diagnostiqué) (Mac Neal 2000)
- 10% vont développer des métastases

# Chez qui rechercher un phéo/PGL?

- HTA labile
- HTA résistante
- HTA + symptomatologie catécholaminergique
- HTA + diabète avec BMI <25, chez des sujets de moins de 50 ans (odds ratio 19)
- Histoire familiale ou personnelle de maladie génétique
- Symptomatologie catécholaminergique
- Incidentalome surrénalien

# Signes cliniques

## Symptomatologie

## Fréquence

---

> HTA	50-60 %
> HTA paroxystique	30 %
> Hypotension orthostatique	10-50 %
> Hyperglycémie	40 %
> Céphalées	60-90 %
> Sueurs	55-75 %
> Palpitations	50-70 %
> Pâleur	40-45 %
> Perte de poids	20-40 %

# Diagnostic biologique: métanéphrines urinaires des 24h

Faire réaliser sur les urines de 24h,  
dosage de :

- Dérivés métoxylés urinaires des 24h  
(métanéphrines,  
normétanéphrines et  
méthoxytyramines)

Après éviction (pendant les 48h précédent le prélèvement et pendant les 24h du prélèvement) des aliments suivants:

Agrumes, ananas, bananes, prunes,  
pamplemousses, tomates

Café, thé et  
chocolat

Alcool

Fruits secs,  
noix

Aliments contenant de la  
vanille

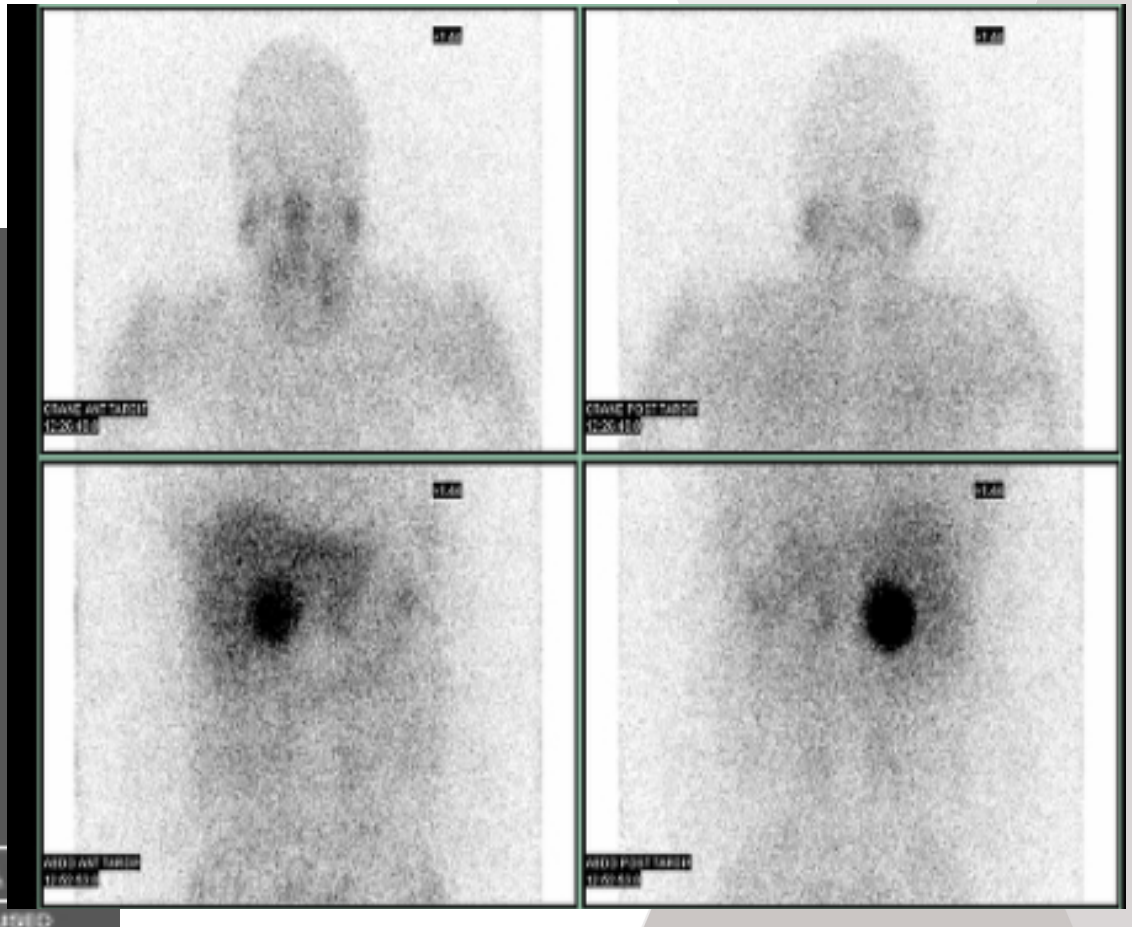


# Imagerie

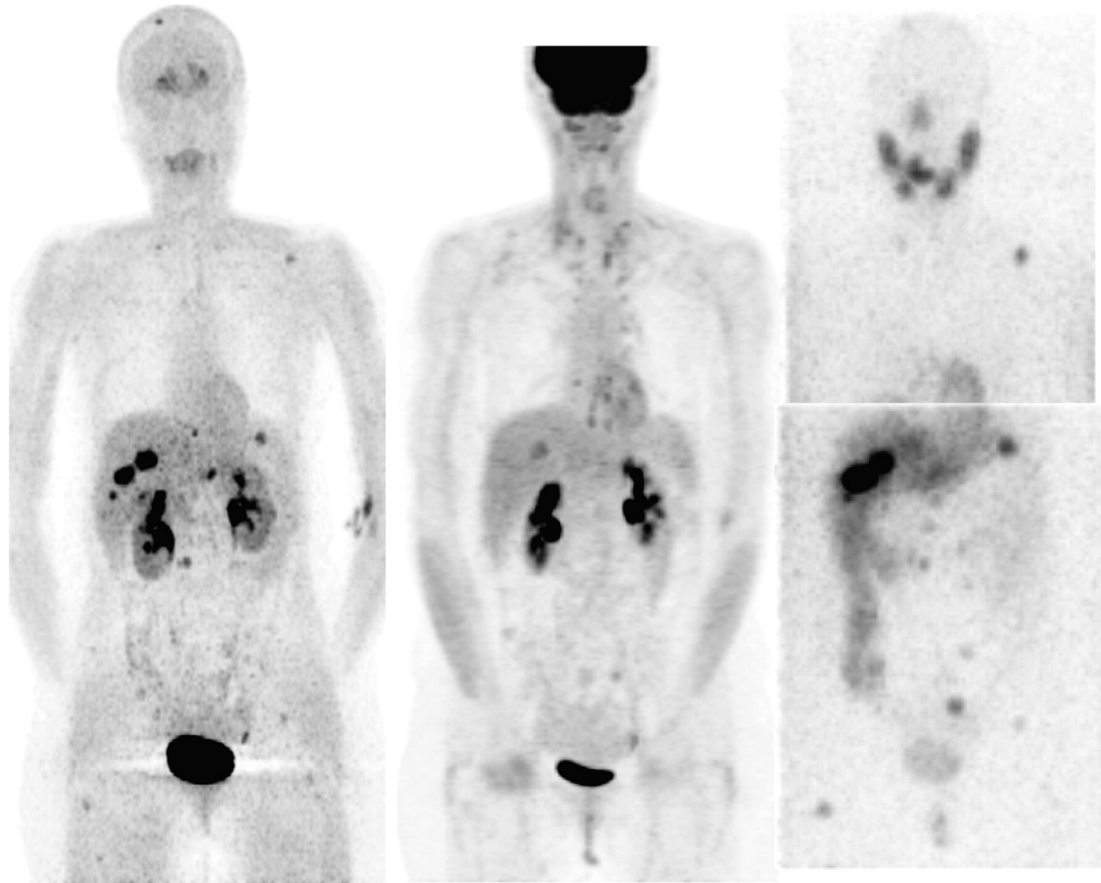
- **TDM (scanner): Recherche de lésions hypervascularisées. Généralement les tumeurs qui sécrètent font plus de 2 cm**



# Scintigraphie MIBG



# Place des TEP



$^{18}\text{F}$ -DOPA

$^{18}\text{F}$ -FDG

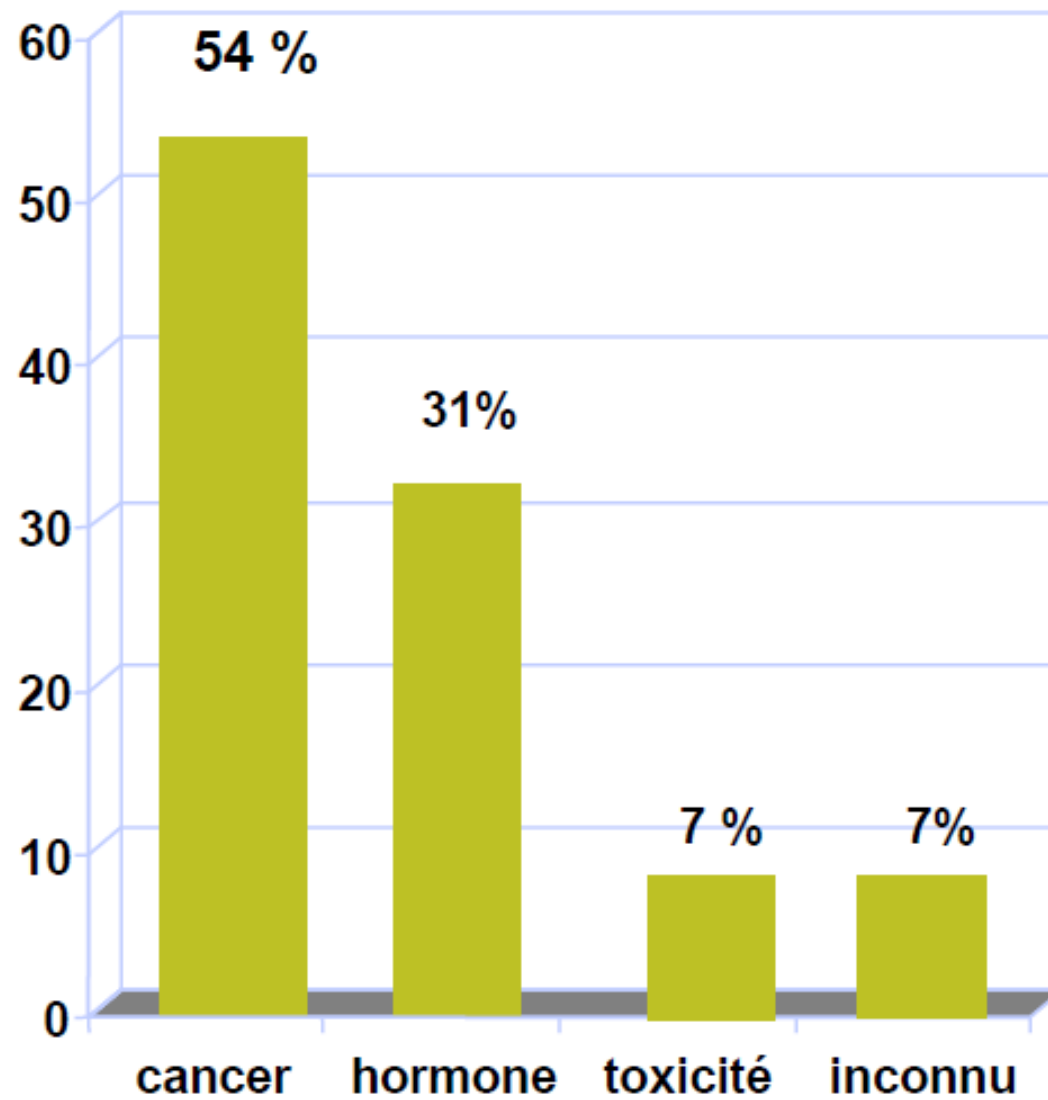
$^{123}\text{I}$ -MIBG

Fluorodopamine

## 2 problématiques thérapeutiques

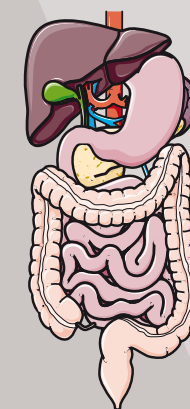
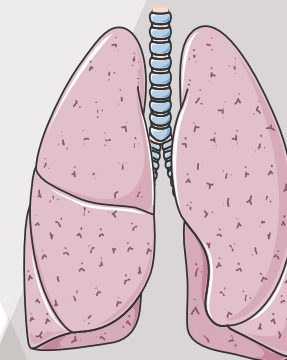
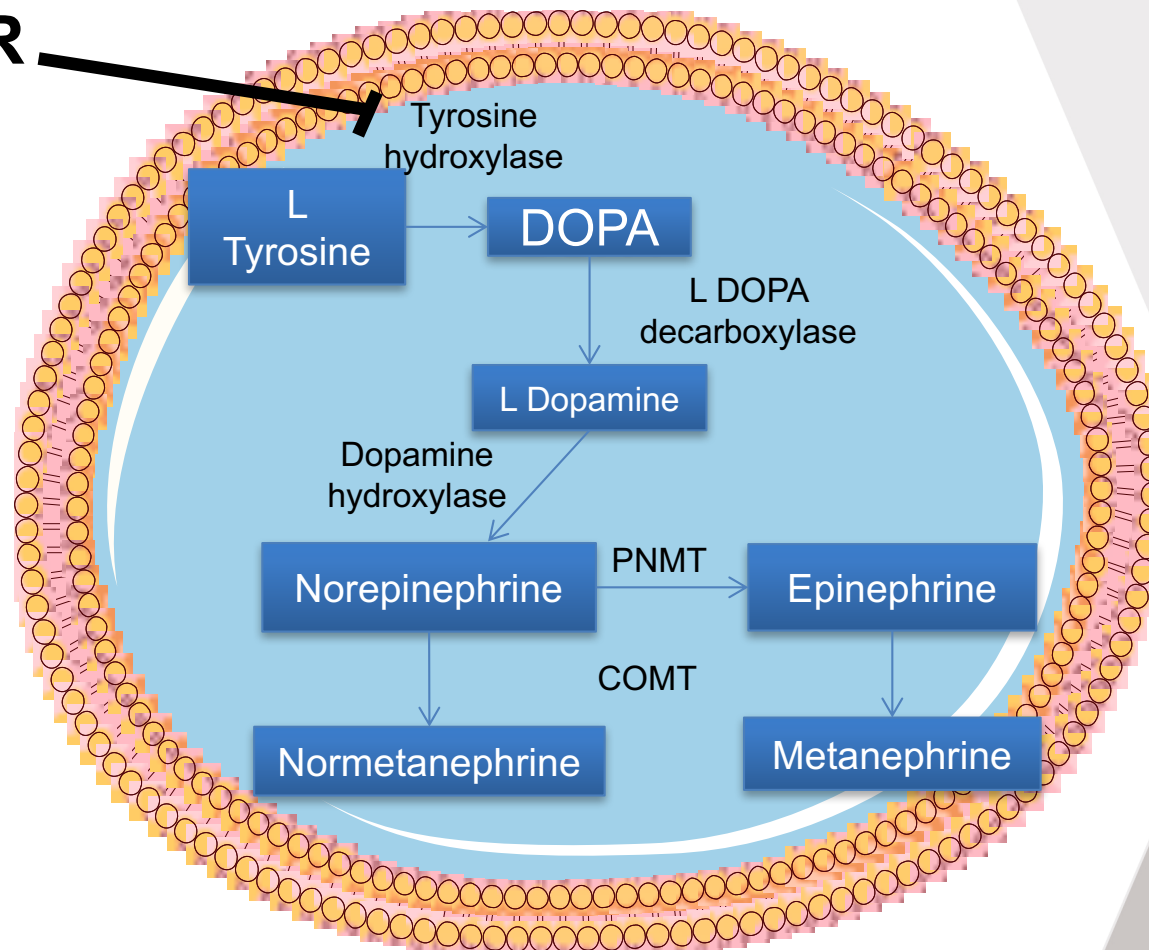
- **Sécrétoire**
  - > Dans les paragangliomes fonctionnels ou les phéochromocytome
  - > Risques liés à la sécrétion de catécholamines et surtout risque de complication aigue.
- **Tumoral**
  - > Surtout pour les paragangliomes cervicaux
  - > Tumeurs de taille importante
  - > Compression des organes de voisinage ( nerfs, vaisseaux...)

# Cause de décès des PCC/PGL métastatiques



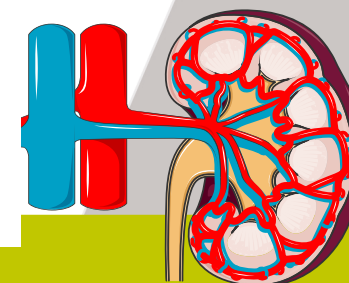
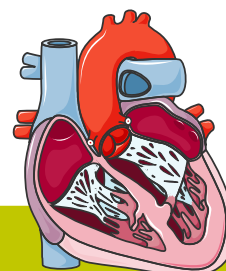
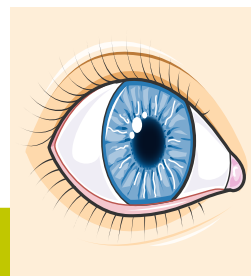
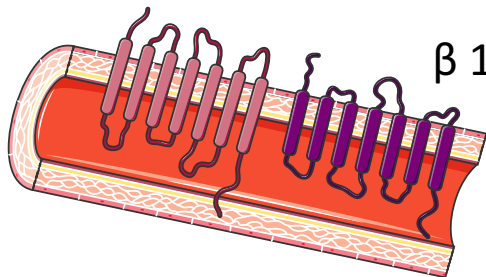
# La cellules chromaffine

DEMSER



$\alpha 1 R$

$\beta 1 R$



# ***PPGL: Prise en charge des formes sécrétant les métanéphrines***

- 70 à 85% des patients métastatiques
- **Prise en charge de l'HTA**
  - MAPA 24h car labilité importante
  - **Alpha-bloquant en 1<sup>ère</sup> intention**, pas de  $\beta$ -bloquant seul
  - Assurer une bonne hydratation
  - Risque d'accident cardiovasculaires lors chirurgie et manipulation de la tumeur
- **Prise en charge de la constipation**
- **Médicaments interdits :**

# Médicaments interdits dans le phéochromocytome/paragangliome

## Liste non exhaustive des médicaments interdits dans le phéochromocytome

### Antagoniste du récepteur dopaminergique

**Metoclopramide Primperan\***, Anusin\*, Prokinyl\*  
Metopimazine Vogalene\*, Vogalib\*  
+/- Domperidone

### Anesthésique

Droperidol

### Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Clomipramine Anafranil\*  
Dosulépine Prothiaden\*  
Imipramine Tofranil\*  
**Amitriptyline Laroxyl\***, Elavil\*  
Doxépine Quitaxon\*  
Amoxapine Defanyl\*  
Trimipramine Surmontil\*  
Maprotiline Ludiomil\*

Antidépresseurs de type IMAO (Inhibiteurs Monoamine Oxydase)  
Moclobémide Moclamine\*  
Iproniazide Marsilid\*

### Sympathomimétique

Ephedrine, RhinoSulfuryl\*  
Pseudoéphédrine Sudafed\*, Clarinase\*,  
**Rhinadvil\***, **Rhinureflex\***, **Anadvil Rhume**,  
**Actifed\***

Inhibiteur non oestrogénique des bouffées de chaleur

Veralipride Agréal\*

Glucagon

Substances illicites

Cocaine  
Amphétamines



# Complications

- **Poussée hypertensive**
- **Cardiopathie adrénergique: Takotsubo**
- **Hématome intratumoral**
- **Atteinte par compression ou invasion tumorale des organes de voisinage**



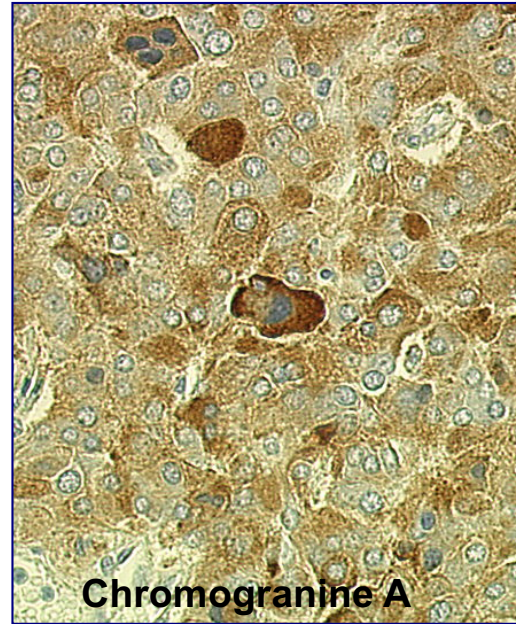
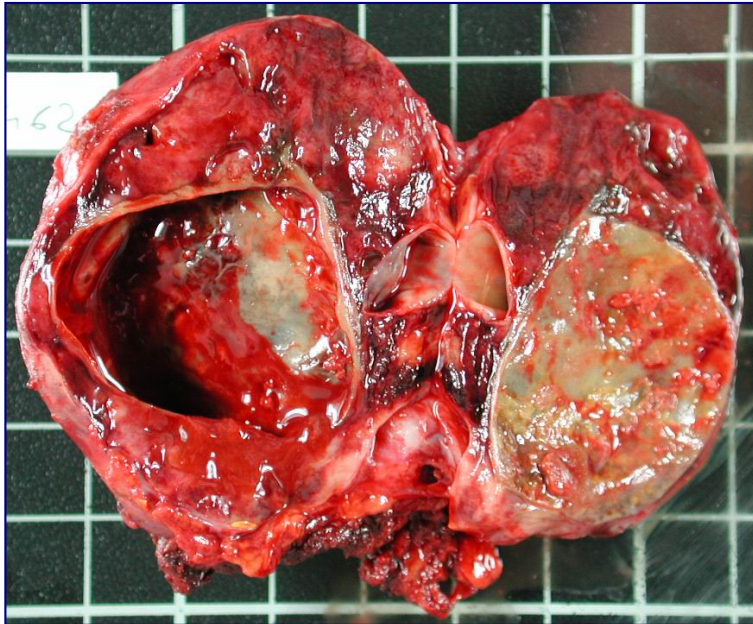
Cœur Normal



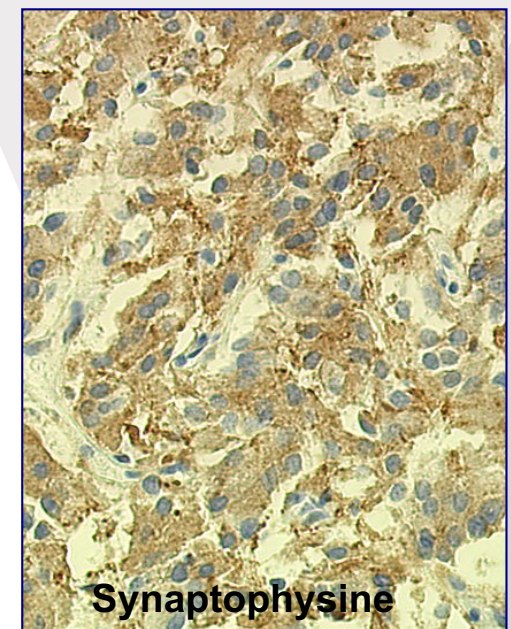
Takotsubo

## ***PPGL: Prise en charge des formes localisées***

- **Chirurgie: à risque, préparation +++**
- Pas de traitement adjuvant sauf Résection R2: discuter radiothérapie, radiothérapie métabolique, surveillance simple
- Surveillance à vie à 3, 6 et 12 mois puis 1x/an pendant 5 ans puis tous les 2 ans: métanéphrines urinaires des 24h, CgA et IRM +/- scanner TAP



**Chromogranine A**



**Synaptophysine**

**TABLE 1. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)**

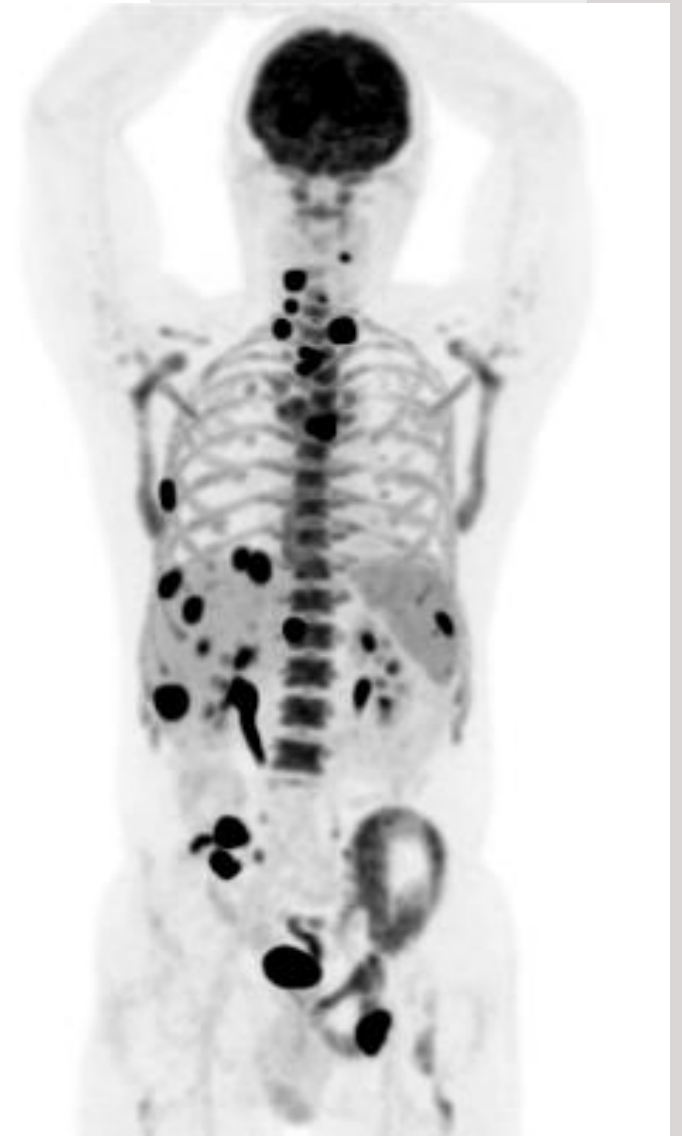
Feature	Score if present (no. of points assigned)
Large nests or diffuse growth (>10% of tumor volume)	2
Central (middle of large nests) or confluent tumor necrosis (not degenerative change)	2
High cellularity	2
Cellular monotony	2
Tumor cell spindling (even if focal)	2
Mitotic figures >3/10 HPF	2
Atypical mitotic figure(s)	2
Extension into adipose tissue	2
Vascular invasion	1
Capsular invasion	1
profound nuclear pleomorphism	1
Nuclear hyperchromasia	1
<b>Total</b>	<b>20</b>

HPF = high-power field.

- Tumeur neuroendocrine
- Exprimant CgA et synaptophysine
- SANS expression de la pancytokératine (dd TNE)
- SANS expression de SF1 et Melan A (dd CS)
- Score de PASS > 4 suggérant un potentiel agressif
- Pas de facteur pronostique histologique démontré

## *Phéochromocytomes et paragangliomes malins (PPM)*

- Définition OMS: Présence de métastase(s)
- Bilan d'extension: TEP-FDG, MIBG, Octreoscan +/- TEP FDOPA
- Incidence mal connue: 10-17%, jusqu'à 30-50% (PG, *SDHB*), *Amar 2005*



**contrôle des sécrétions  
hormonales**

**Chirurgie**

**Résécable**

**Non Résécable/Metastatique**

**Surveillance**

**Non progressif  
Faible masse tumorale**

**Progressif  
Fort e masse tumorale**

**FIRSTMAPP (sutent)**

**TMZ  
CVD**

**131MIBG  
PRRT**

**Surveillance sans  
traitement**

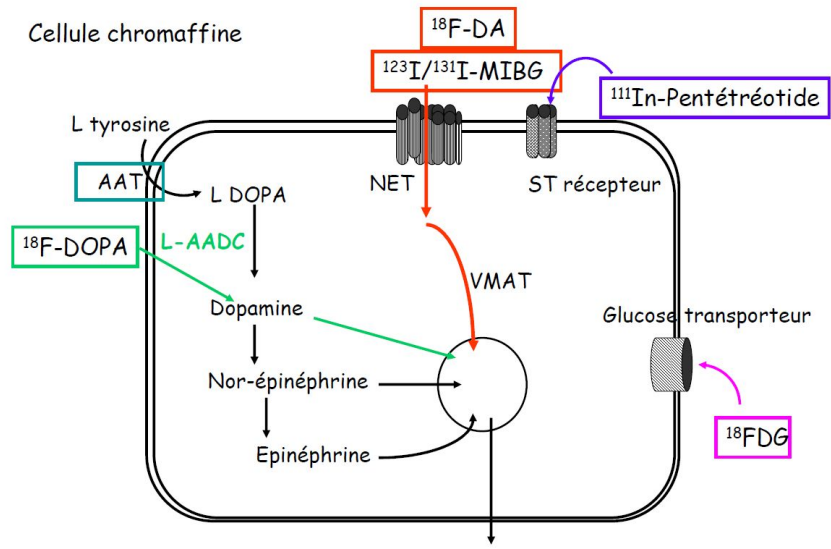
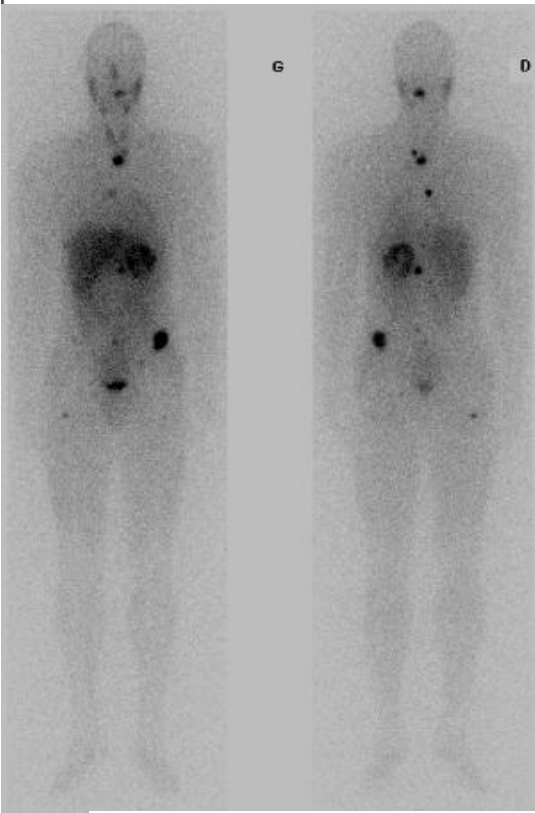
**Surgery**

**Radiofrequency  
Chemoembilization ...**

PFS à 1 an: 50%  
sans traitement

# MIBG therapy

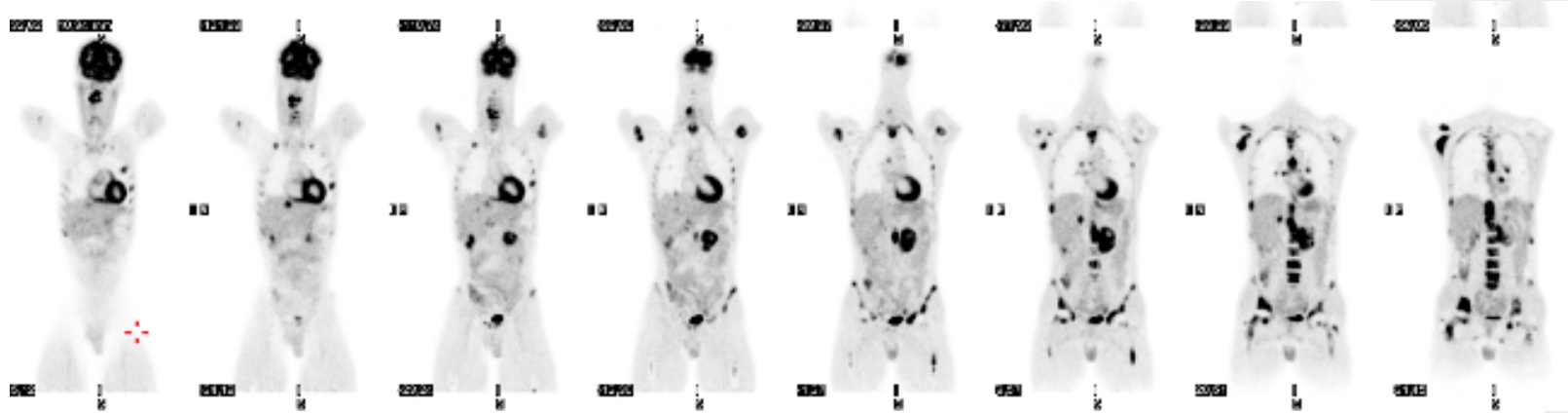
## Métaiodobenzylguanidine



Adapté de Havekes B, QJ Nucl Med Mol Imaging 2008

Reference	No. of evaluable patients/total no. of patients (patient accrual rate)	MIBG activity (mCi) (range)	Median no. of cycles (range)	Methodology	Tumor response rate (%)	Response duration (months)	OS
Krempf <i>et al.</i> (37)	15/18 (3/year)	Mean, 200 (80–250)	4 (2–11)	Prospective; WHO + MIBG	33	Median PFS, 36	UK
Safford <i>et al.</i> (36)	22/33 (2.2/year)	Mean, 550 (70–1223)	1 (1–6)	Retrospective; WHO + MIBG	38	UK	Median OS duration, 4.7 years
Gedik <i>et al.</i> (38)	17/19 (0.8/year)	Median, 200 (100–300)	3 (1–10)	Retrospective; WHO + MIBG	47	Median PFS, 24	Median OS duration, 42 months
Gonias <i>et al.</i> (31)	49/50 (3.3/year)	Median, 818 (492–1160)	1 (1–3)	Phase II; RECIST	27	5-year EFS rate, 47%	5-year OS rate, 64%
Wakabayashi <i>et al.</i> (39)	20/26 (4.5/year)	Median first dose, 200 (UK)	2 (1–6)	Retrospective; RECIST + MIBG	UK	UK	Median OS duration, 56 months

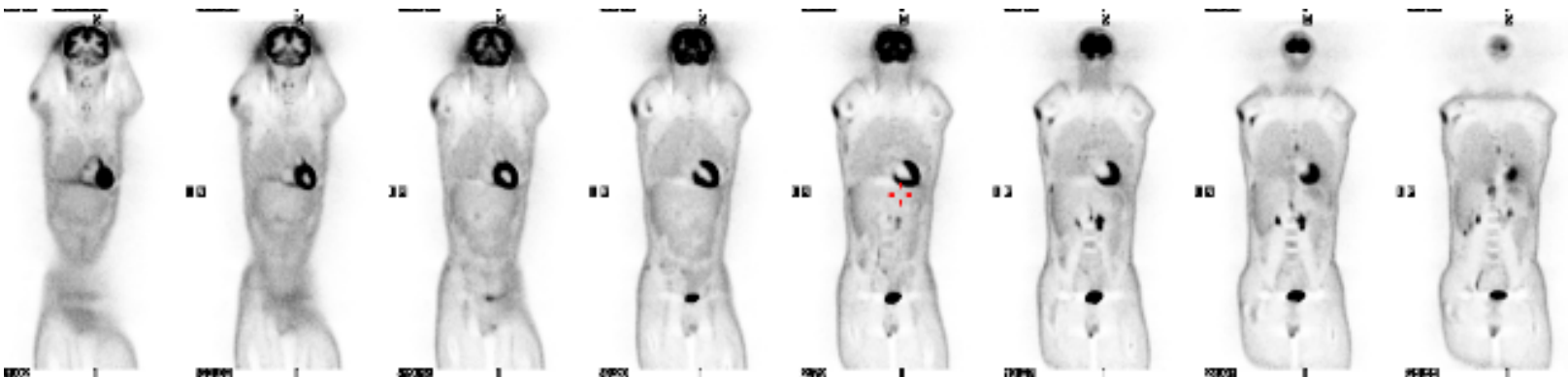
# Effacité du Temozolomide dans les PPM SDHB mutés



17/09/14

**CgA**

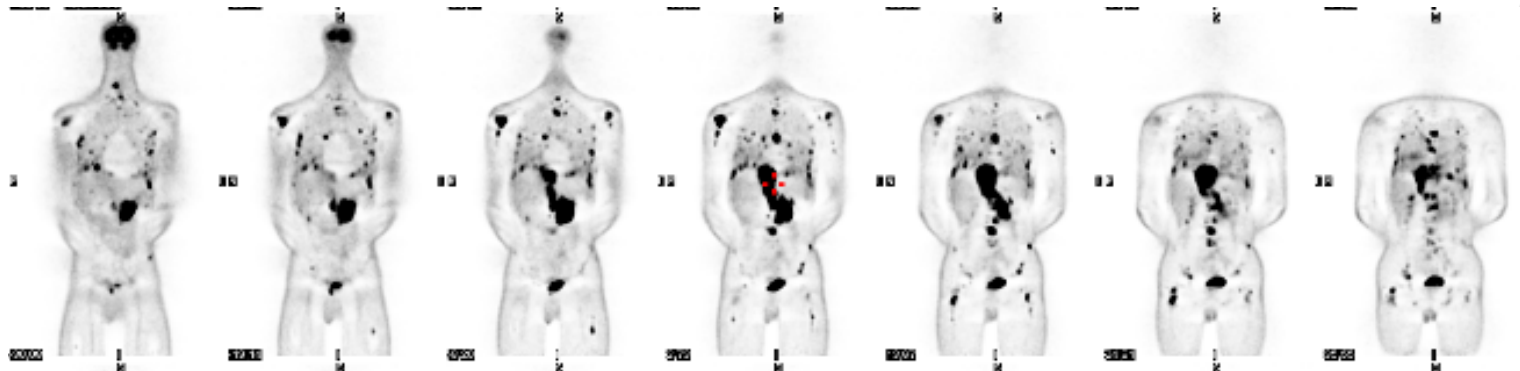
7848 ng/ml



04/03/15

**CgA**

1084 ng/ml



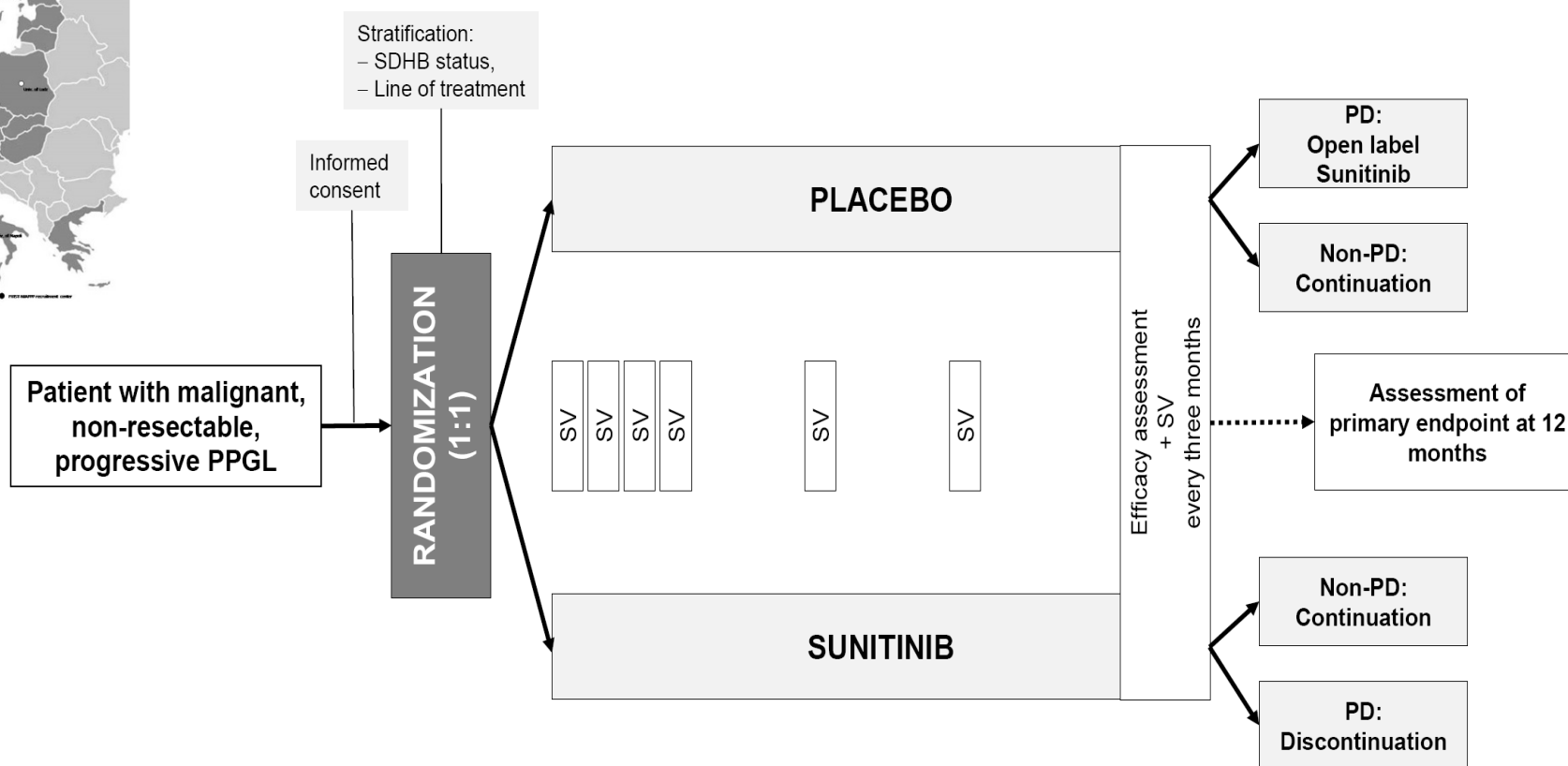
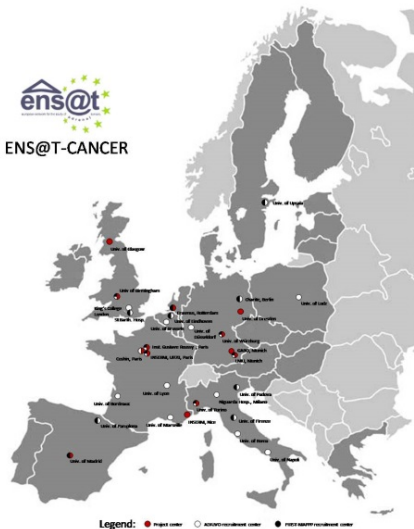
21/10/15

**CgA**

8872 ng/ml

# FIRSTMAPPP for progressive RECIST evaluable MMP patients

ens@t  
ENS@T-CANCER

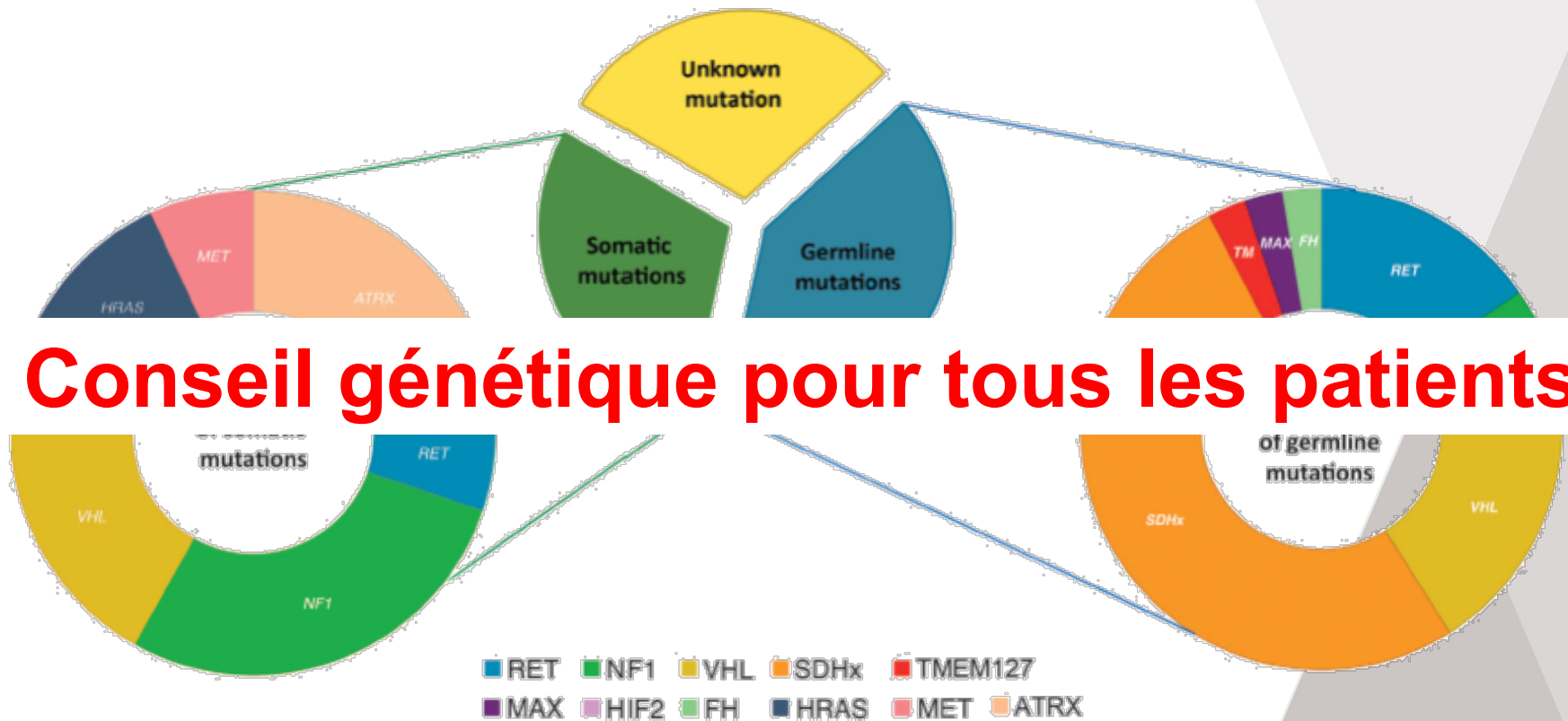


Primary endpoint : real time central PFS at 1-year  
according to RECIST 1.1

Investigators : H Timmers, G Oppocher-M Manelli , M Fassnacht, E Baudin



# Genomics of Pheo/PGL: Germline or somatic alteration in 70% of tumors



- 30% somatic mutations: NF1, ATRX, VHL, RET, HRAS, MET
- 40% of germline mutations: SDHx, VHL, RET, NF1

# Phéo/PGL: les messages

- Maladie rare: centre expert, RCP régionale/nationale
- Tumeur & sécrétion: HTA, constipation, Cœur
- Survie prolongée
- Préparation +++ en cas de chirurgie
- Prévention complications tumorales et sécrétoires en cas de maladie métastatique
- Education du patient: automesure de la tension, 1 selle par jour, liste des médicaments interdits



## Réseau Expert National

### COMETE-Cancers de la surrénale

*(Corticosurrénales-Phéo/PGLs malins)*



### COMETE CANCER



**Merci pour votre attention**

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

