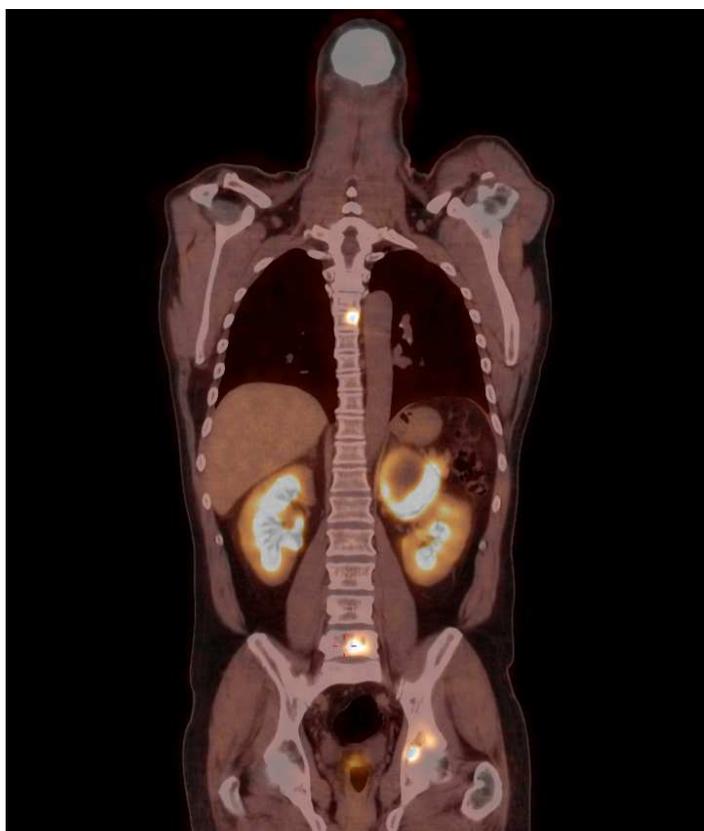




PHEOCHROMOCYTOMES PARAGANGLIOMES MALINS



Thésaurus

(Recommandations)

Rédigé sous l'égide du
Réseau COMETE Cancers de la surrenale
Programme Cancers Rares INCa

PLAN

I - INTRODUCTION

II - PHEO/PGL DE MALIGNITE AVEREE

A – DEFINITION

B – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

C – BILAN INITIAL

1 – CLINIQUE

2 - BIOLOGIE

3 - IMAGERIE

a - TDM thoraco-abdomino-pelvien (IRM, si enfant ou femme enceinte)

b - IRM hépatique, du rachis et du crâne

c – Angio IRM de la tête et du cou

d - TEP au 18FDG

e - Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine

f - Scintigraphie au ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

g - Examens non obligatoires

4 - GENETIQUE

D – TRAITEMENT ANTI-SECRETOIRE

III - PHEO/PGL MALIN A *PRIORI* RESECABLE

A – CHIRURGIE INITIALE

B – ANATOMO-PATHOLOGIE

C – TRAITEMENT ADJUVANT POST-OPERATOIRE

D – SURVEILLANCE APRES CHIRURGIE INITIALE COMPLETE

E – TRAITEMENT DE LA RECHUTE LOCALE

IV - PHEO/PGL MALIN A *PRIORI* NON RESECABLE

A – TRAITEMENT PALLIATIF ANTI TUMORAL

1 - MALADIE A EVOLUTION LENTE

- a – Définition.**
- b - Standard thérapeutique**
- c - Option**
- d - Alternatives**

2 - MALADIE A EVOLUTION RAPIDE :

- a – Définition.**
- b - Standard thérapeutique**
- c - Option**
- d - Alternatives**

B -INDICATIONS RELATIVES DES DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES

V - SURVEILLANCE DES PHEO/PGL MALINS

A – SURVEILLANCE DES PPM EVOLUTIFS SOUS TRAITEMENT

B – SURVEILLANCE DES PPM NON EVOLUTIFS SANS TRAITEMENT

VI - PHEO/PGL DE PRONOSTIC INCERTAIN

A – DEFINITION

B – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

C – BILAN INITIAL

1 – CLINIQUE

2 – BIOLOGIE

3 - IMAGERIE

- a – TDM thoraco-abdomino-pelvien (IRM, si enfant ou femme enceinte)**
- b – Angio IRM de la tête et du cou**
- c – TEP au 18FDG**
- d – Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou au ¹²³I-MIBG**

e – Examens non obligatoires

4 – GENETIQUE

D – TRAITEMENT ANTI-SECRETOIRE

E – CHIRURGIE

F – ANATOMO PATHOLOGIE

G – SURVEILLANCE

VI - PERSPECTIVES

VII - RECOMMANDATIONS (EN BREF)

VIII – LISTE DES FIGURES

IX - LISTE DES ABREVIATIONS

X – BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Un phéochromocytome (PHEO) est une tumeur de la médullosurrénale qui sécrète des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine).

Un paragangliome (PGL) est une tumeur développée en dehors de la surrénale aux dépens du tissu chromaffine des ganglions sympathiques (au niveau du thorax, de l'abdomen et du pelvis) ou parasympathiques (au niveau du cou et de la base du crâne), qui peut ou non sécréter des catécholamines.

Un phéochromocytome/paragangliome malin (PPM) est défini par la présence de métastases dans un tissu non-chromaffine.

Les PHEO/PGL sont métastatiques dans 10 à 17% des cas.

Environ 40% des cas de PHEO/PGL sont d'origine génétique et peuvent entrer dans le cadre de différents syndromes héréditaires (maladie de von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 1, néoplasie endocrinienne multiple de type 2, paragangliome héréditaire, phéochromocytome familial).

L'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène SDHB est considérée comme un facteur de risque de malignité (chez un patient ayant un PHEO/PGL) et serait associée à un mauvais pronostic (chez un patient ayant un PPM).

Le traitement du PPM a comme double objectif d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients via le double contrôle du volume tumoral et des sécrétions catécholaminergiques.

Deux cas distincts seront successivement présentés, celui du PHEO/PGL de malignité avérée et celui du PHEO/PGL de pronostic incertain.

La gravité de ce cancer tient aussi à sa rareté, cause fréquente de retard diagnostique. Sa prise en charge optimale passe par des Equipes pluridisciplinaires expérimentées, au sein du réseau national COMETE «Cancers de la Surrénale».

Ce document propose des « recommandations » afin d'harmoniser et d'optimiser la prise en charge de ces patients sur tout le territoire national. C'est un des éléments du vaste projet mené par le Réseau National COMETE « Cancer de la Surrénale » dans le cadre du programme « Cancers rares » de l'Institut National du Cancer (INCa)

Ce travail est le fruit d'une réflexion collective menée par les expert(e)s du Réseau, listé(e)s en Annexe 1.

II - PHEO/PGL DE MALIGNITE AVEREE¹

A – DEFINITION

La malignité avérée est définie ici par la présence de tissu chromaffine dans les vaisseaux, les organes de voisinage par contigüité, les ganglions lymphatiques adjacents et les sites métastatiques à distance et/ou l'os.

B – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les PHEO/PGL sont classiquement révélés par une hypertension artérielle résistante, définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg sous trithérapie hypertensive, une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs..), un syndrome de masse (masse cervicale, hypoacousie ou surdité, acouphènes, paralysie d'un nerfs crâniens pour les formes ORL), une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque ou syndrome de Takotsubo), ou lors du bilan d'une constipation, d'une fièvre, d'une altération de l'état général ou d'un incidentalome.

Les nouveaux modes de découverte de la maladie sont la mise en évidence de(s) PHEO/PGL à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation détectée par le dépistage génétique familial ou dans le suivi d'un patient ayant développé une première localisation dans le cadre d'une maladie héréditaire.

Le diagnostic de PPM est parfois posé devant une symptomatologie métastatique (douleurs osseuses, signes de compression, etc..) mais le plus souvent c'est le bilan d'extension de la tumeur révélée par les symptômes classiques du PHEO/PGL qui fait découvrir les métastases.

C – BILAN INITIAL

1 – CLINIQUE

Etablir le statut OMS et la présence de symptômes fonctionnels et/ou tumoraux.

2 - BIOLOGIE

- (nor-)métanéphrines fractionnées sur les urines de 24 heures (rapportées à la créatininurie) ou (nor-)métanéphrines libres plasmatiques
- méthoxytyramine plasmatique ou urinaire
- Chromogranine A
- La mesure des catécholamines libres urinaires des 24h est moins performante et ne peut s'envisager que de manière complémentaire.

¹ La caractérisation initiale et la prise en charge du PHEO/PGL de malignité avérée sont décrites dans la Figure 2 et la Figure 3.

3 - IMAGERIE

Ces examens sont destinés à identifier et caractériser la totalité des lésions tumorales (primitif, autres localisations tumorales paraganglionnaires, métastases) du patient.

a - TDM thoraco-abdomino-pelvien (IRM, si enfant ou femme enceinte)

Le scanner doit être réalisé avec des coupes de 3 à 5 mm d'épaisseur maximale et avec injection.

Il permet d'évaluer la présence d'une invasion loco-régionale (ganglions thoraco-abdomino-pelviens, veine cave, veine rénale) et de détecter des métastases à distance (foie, poumons, os, péritoine) ainsi que de dépister d'éventuelles lésions syndromiques associées (comme par exemple cancers du rein et/ou tumeurs pancréatiques dans le cadre de la maladie de von Hippel Lindau).

b- IRM hépatique, du rachis et du crâne

L'IRM hépatique et l'IRM du rachis sont plus sensibles pour détecter les métastases hépatiques et osseuses.

c – Angio IRM de la tête et du cou

Elle permet de diagnostiquer les PGL de la base du crâne et du cou (sensibilité supérieure à 90%) et les adénopathies loco-régionales.

d – TEP au 18FDG

La sensibilité diagnostique de la TEP-FDG pour le diagnostic de PPM est supérieure à la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide ou à l'¹²³I-metaiodobenzylguanidine, notamment lorsque le PPM est *SDHB*-dépendant (sensibilité proche de 100%). Elle est utile en préopératoire pour le bilan d'extension de la maladie.

e - Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine

La scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide ou Octreoscan® est plus sensible que l'¹²³I-MIBG pour détecter une autre localisation tumorale paraganglionnaire supra-diaphragmatique, notamment lorsque le PPM est *SDH*-dépendant (sensibilité de l'¹¹¹In-pentétréotide 82,4% *versus* 40,5% pour l'¹²³I-MIBG).

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine peut détecter des métastases non vues à l'¹²³I-MIBG et participe à l'évaluation d'un traitement par radiothérapie métabolique.

f - Scintigraphie à l'¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

La scintigraphie à l'¹²³I-MIBG est utile notamment, pour dépister les métastases et lorsqu'un traitement radiométabolique à l'¹³¹I-M MIBG est envisagé.

Sa sensibilité diagnostique est inférieure à celle du TEP-FDG mais elle participe à l'évaluation d'un traitement par radiothérapie métabolique.

g - Examens non obligatoires

Selon disponibilité : tomographie par émission de positons à la ¹⁸F-fluoroDOPA (F-DOPA).

La TEP-F-DOPA semble avoir une excellente performance diagnostique pour détecter les PGL supra-diaphragmatiques. Cependant sa place dans le diagnostic du PPM reste débattue notamment car sa sensibilité diagnostique semble médiocre pour les PPM *SDHB*-dépendant. Elle est à discuter lorsque la TEP-FDG est peu informative en comparaison des données de l'imagerie conventionnelle.

4 - GENETIQUE

Programmer une consultation de génétique (statut *SDHB* à définir en première intention par séquençage et recherche de grands réarrangements).

D - TRAITEMENT ANTI-SECRETOIRE

Le traitement de la constipation chronique doit être systématique et maintenu en post-opératoire : mesures diététiques, agents osmotiques, alphasbloquant, lavements.

La liste des médicaments et aliments contre-indiqués doit être respectée tout le long de la prise en charge des patients ayant une forme métastatique (Table1).

L'hypertension et l'hydratation doivent être contrôlées.

II - PHEO/PGL MALIN A PRIORI RESECABLE

A - CHIRURGIE INITIALE

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif.

Il doit être réalisé par une équipe anesthésique et chirurgicale habituée à cette prise en charge.

Le patient doit être préparé médicalement (hydratation, contrôle de la pression artérielle, traitement de la constipation) pendant les 10 à 14 jours précédant l'intervention.

La mortalité péri-opératoire doit être inférieure à 5%.

Le choix de l'approche, par laparotomie ou par laparoscopie, est laissé à l'expertise du centre. Les événements peropératoires seront notés dans le compte rendu opératoire.

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection complète (R0- marges microscopiquement saines), bien que la valeur pronostique du R soit inconnue. Pour obtenir une résection complète, il peut être nécessaire de pratiquer une exérèse élargie aux structures de voisinage.

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique.

Le compte rendu opératoire (et anatomopathologique) doit indiquer l'existence ou non d'une rupture tumorale, d'une hémorragie, la classification pTN, le statut R et le nombre de ganglions enlevés.

B - ANATOMO-PATHOLOGIE

Il n'existe pas de critères histologiques validés pour le diagnostic de PPM sur la tumeur primitive.

Bien que le score PASS souffre d'une importante variabilité d'interprétation intra- et inter-observateurs, le compte mitotique, l'index de prolifération (en précisant le nombre de champs ou la surface correspondante et/ou le nombre de cellules examinées) ainsi que la qualité de l'exérèse (statut R0, R1, R2) doivent au moins être déterminés.

Une cryopréservation d'échantillons tissulaires tumoraux à partir de la pièce opératoire doit être réalisée et conservée en biothèque. Une immunohistochimie *SDHB* négative est un excellent indicateur de la présence d'une mutation sur l'un des gènes *SDHx*. De nouveaux marqueurs immunohistochimiques et moléculaires diagnostiques et pronostiques sont en cours de développement et de validation.

C - TRAITEMENT ADJUVANT POST-OPERATOIRE

Après résection R0-R1 : pas d'indication formelle à un traitement adjuvant.

Après résection R2, plusieurs possibilités :

- Une radiothérapie externe stéréotaxique pourra être discutée au cas par cas. Le volume tumoral résiduel, le risque locorégional, la morbidité attendue, le statut sécrétoire et génétique seront pris en compte.
- Radiothérapie métabolique si la scintigraphie diagnostique de référence est positive sur la majorité des cibles ou chimiothérapie, notamment lorsque la maladie résiduelle est symptomatique.
- Surveillance simple (en cas de progression cf sections suivantes).

Les analogues de la somatostatine n'ont pas leur place dans cette indication.

D - SURVEILLANCE APRES CHIRURGIE INITIALE COMPLETE

La surveillance est impérative et doit être poursuivie à vie.

Elle doit être programmée à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie initiale en cas de stabilité stricte, puis en cas de stabilité stricte tous les ans pendant 5 ans, ensuite tous les deux ans. En cas de survenue de nouvelles métastase(s) le rythme de la surveillance devra être adapté à l'évolutivité.

Elle sera fondée sur la symptomatologie clinique, le dosage des marqueurs hormonaux si positifs ou non faits en préopératoire, l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en pré-opératoire et l'IRM en association avec le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

E - TRAITEMENT DE LA RECHUTE LOCALE

La résection chirurgicale est le traitement de référence, d'autant plus si la chirurgie R0 est possible, si la chirurgie précédente s'est déroulée plus de 6 mois auparavant, si il existe des symptômes tumoraux ou sécrétoires, et si le risque vital opératoire prévisible est inférieur à 5%.

Les alternatives possibles sont :

- surveillance simple ;
- embolisation, radiofréquence ou radiothérapie externe ;
- radiothérapie métabolique si scintigraphie positive notamment en cas de symptômes ou risque local ou progression ;
- chimiothérapie notamment en cas de symptômes ou risque local ou progression.

III - PHEO/PGL MALIN A PRIORI NON RESECABLE

A- TRAITEMENT PALLIATIF ANTITUMORAL

En l'absence de stratification pronostique validée, les patients seront classés en deux catégories en fonction de la pente évolutive initiale sur une période d'au moins 3 mois sans traitement antitumoral.

Les options discutées ci-dessous sont palliatives.

1 - MALADIE A EVOLUTION LENTE

a – Définition.

Absence de progression tumorale démontrée ou progression à 1 an est évaluée à moins de 20% selon les critères RECIST

b - Standard thérapeutique :

Chirurgie des métastases notamment si R0 macroscopiquement possible.

Traitements locorégionaux (radiofréquence, embolisation, etc.).

c - Option :

Surveillance simple.

d - Alternatives :

Si risque de résection locorégionale étendue, symptômes résistants ou non accessibles aux approches locorégionales, progression >20% au-delà de la première année de surveillance ou si gros volume tumoral :

- radiothérapie métabolique : mIBG, Octreotide marqué au Lutétium (OCLU) ou Yttrium selon la meilleure scintigraphie diagnostique ;
- ou chimiothérapie par cyclophosphamide, vincristine et dacarbazine (CVD) ou temozolamide en monochimiothérapie ;
- ou protocole.

2 - MALADIE A EVOLUTION RAPIDE :

a – Définition.

Progression démontrée et évaluée à plus de 20% à 1 an selon les critères RECIST

b - Standard thérapeutique :

Chimiothérapie par CVD ou temozolamide jusqu'à évaluation de la meilleure réponse tumorale.

c - Option :

Protocole (FIRSTMAPPP).

d - Alternatives :

Si risque locorégional, symptômes, etc.:

- radiothérapie métabolique : mIBG ou OCLU selon la meilleure scintigraphie ;
- ou traitements locorégionaux ;
- ou phase 1.

B - INDICATIONS RELATIVES DES DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES :

Les traitements loco-régionaux (chirurgie, ..) sont proposés systématiquement en cas de risque locorégional, chez les patients symptomatiques, quand la résection R0 de (ou des) métastase(s) est possible. Ils peuvent constituer la seule option thérapeutique des formes lentement évolutives.

La radiothérapie métabolique est proposée en cas de patient symptomatique, de volume tumoral important, de tumeur peu évolutive, d'un faible nombre de métastases osseuses et d'une scintigraphie diagnostique nettement positive sur la majorité des cibles tumorales.

La chimiothérapie est proposée en cas de patients symptomatiques, nettement progressifs avec métastases osseuses.

La séquence optimale des options systémiques n'est pas connue.

Il n'existe pas actuellement de deuxième ligne de chimiothérapie validée.

Dans le cadre de la maladie non résecable, la participation à un protocole de recherche clinique est une priorité.

IV - SURVEILLANCE DES PHEO/PGL MALINS

A - SURVEILLANCE DES PPMS EVOLUTIFS SOUS TRAITEMENT

Elle est fondée sur la symptomatologie clinique, les marqueurs hormonaux si positifs, le scanner ou l'IRM centré sur les cibles.

Le bilan d'imagerie doit être réalisé tous les 3 mois en période de traitement.

Un contrôle au moins annuel de la modalité de scintigraphie offrant la meilleure visualisation des lésions, de l'IRM du rachis, du scanner thoraco-abdominopelvien (+ AngioIRM tête et cou en cas de PGL cervical ou de la base du crâne) ou de l'IRM abdominopelvienne et du scanner thoracique devra être organisé.

B - SURVEILLANCE DES PPMS NON EVOLUTIFS SANS TRAITEMENT

Elle est fondée sur la symptomatologie clinique, les marqueurs hormonaux si positifs, le scanner ou l'IRM centré sur les cibles.

Un contrôle au moins annuel de la modalité de scintigraphie offrant la meilleure visualisation des lésions, de l'IRM du rachis, du scanner thoraco-abdominopelvien (+ AngioIRM tête et cou en cas de PGL cervical ou de la base du crâne) ou de l'IRM abdominopelvienne et du scanner thoracique devra être organisé.

Le premier bilan doit être programmé 3 mois après la chirurgie initiale. Si stabilité des lésions, le second bilan sera organisé 6 mois plus tard. En cas de persistance de la stabilité des lésions, les nouveaux bilans seront organisés tous les 6 à 12 mois.

V - PHEO/PGL DE PRONOSTIC INCERTAIN²

A - DEFINITION

Le pronostic incertain est défini ici par la mise en évidence d'au moins l'un des quatre critères suivants lors du bilan initial ou lors du premier bilan post-chirurgical:

- statut *SDHB* positif ;
- persistance de la positivité des marqueurs hormonaux en post-opératoire (3 à 6 mois après la chirurgie) ;
- localisation extra-surrénale, sauf lorsqu'il s'agit de PGL de la tête ou du cou ;
- phéochromocytome primitif ayant une taille, mesurée lors de l'examen anatomopathologique, supérieure à 5 centimètres.

B – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les PHEO/PGL sont classiquement révélés par une hypertension artérielle résistante, définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg sous trithérapie hypertensive, une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs..), un syndrome de masse (masse cervicale, hypoacousie ou surdité, acouphènes, paralysie d'un nerfs crâniens pour les formes ORL), une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque ou syndrome de Takotsubo) ou un incidentalome.

Les nouveaux modes de découverte de la maladie sont la mise en évidence de(s) PHEO/PGL à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation détectée par le dépistage génétique familial ou dans le suivi d'un patient ayant développé une première localisation dans le cadre d'une maladie héréditaire.

C. BILAN INITIAL

1 – CLINIQUE

Etablir le statut OMS et la présence de symptômes fonctionnels et/ou tumoraux.

2 - BIOLOGIE

- (nor-)métanéphrines fractionnées sur les urines de 24 heures (rapportées à la créatininurie) ou (nor-)métanéphrines libres plasmatiques
- méthoxytyramine plasmatique ou urinaire
- Chromogranine A
- La mesure des catécholamines libres urinaires des 24h est moins performante et ne peut s'envisager que de manière complémentaire.

² La caractérisation initiale de la prise en charge du PHEO/PGL de malignité incertaine est décrite dans la Figure 4.

3 - IMAGERIE

a - TDM thoraco-abdominal-pelvien (IRM, si enfant ou femme enceinte)

b - Angio IRM de la tête et du cou

c - TEP au 18FDG

d - Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou à la ¹²³I-MIBG

e - Examens non obligatoires :

- Si scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide ou à l'¹²³I-mIBG négative ou peu informative, en comparaison des données de l'imagerie conventionnelle et du TEP-FDG, discuter la pratique de l'autre scintigraphie.
- Si métastases suspectées lors de l'imagerie initiale, faire une IRM du foie, du rachis, du crâne et du bassin.

Selon disponibilité : tomographie par émission de positons à la ¹⁸F-fluoroDOPA (F-DOPA) à discuter lorsque la TEP-FDG est peu informative en comparaison des données de l'imagerie conventionnelle et de l'octreoscan.

4 – GENETIQUE

Programmer une consultation de génétique (statut *SDHB* à définir en première intention par séquençage et recherche de grands réarrangements).

D - TRAITEMENT ANTI-SECRETOIRE

La liste des médicaments et aliments contre-indiqués doit être respectée (cf Table 1).

L'hypertension et l'hydratation doivent être contrôlées.

E - CHIRURGIE

La chirurgie doit être réalisée par une équipe anesthésique et chirurgicale habituée à cette prise en charge.

Le patient doit être préparé médicalement (hydratation, contrôle de la pression artérielle) pendant les 10 à 14 jours précédant l'intervention.

Le choix de l'approche, par laparotomie ou par laparoscopie, est laissé à l'expertise du centre. Les événements opératoires seront notés dans le compte rendu opératoire.

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection complète.

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique.

Le compte rendu opératoire (et anatomopathologique) doit indiquer l'existence ou non d'une rupture tumorale, d'une hémorragie, la classification TNM et cTN, le statut R et le nombre de ganglions enlevés.

F - ANATOMO-PATHOLOGIE

Il n'existe pas de critères histologiques validés pour le diagnostic de PPM sur la tumeur primitive.

Bien que le score PASS souffre d'une importante variabilité d'interprétation intra- et inter-observateurs, le compte mitotique, l'index de prolifération (en précisant le nombre de champs (ou la surface correspondante) et/ou le nombre de cellules examinées) et la qualité de l'exérèse (statut R0, R1, R2) doivent au moins être déterminés.

Une cryopréservation d'échantillons tissulaires tumoraux à partir de la pièce opératoire doit être réalisée et conservée en biothèque. Une immunohistochimie *SDHB* négative est un excellent indicateur de la présence d'une mutation sur l'un des gènes *SDHx*. De nouveaux marqueurs immunohistochimiques et moléculaires diagnostiques et pronostiques sont en cours de développement et de validation.

G - SURVEILLANCE D'UN PHEO/PGL DE PRONOSTIC INCERTAIN

Elle dépend du risque de rechute estimé basé actuellement sur des études rétrospectives.

Ce risque est avéré pour les sujets porteurs d'une mutation *SDHB* où il est estimé de 40 à 75% selon les séries.

Il est d'environ 8% pour les PHEO de plus de 5 cm (sans mutation *SDHB* et sans hypersécrétion, ni métastases, ni nouveau PHEO/PGL au premier bilan post-opératoire).

La surveillance doit être programmée 3 à 6 mois après la chirurgie initiale, puis à 12 mois, puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les deux ans pendant 10 ans, puis tous les 5 ans. En cas de survenue de métastase(s) le rythme de la surveillance sera adapté à l'évolutivité (cf section A).

Elle reposera sur la symptomatologie clinique, le dosage des marqueurs hormonaux si positifs ou non faits en préopératoire, l'IRM qui devra être préférée chaque fois que possible au scanner thoraco-abdomino-pelvien et l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en pré-opératoire.

Cependant, pour éviter les irradiations itératives, notamment chez les patients *SDHB*, un examen scintigraphique à 1 an puis à 2 ans puis tous les 5 ans ou en cas d'anomalie à l'imagerie conventionnelle est proposé.

Pour un phéochromocytome sporadique, sans hypersécrétion, ni métastases, ni nouveau PHEO/PGL diagnostiqué lors du premier bilan post-opératoire, mais dont la taille a été mesurée comme étant supérieure à 50 mm lors de l'examen macroscopique anatomopathologique, la surveillance pourra être réduite à une surveillance biologique annuelle plus un contrôle de l'imagerie par IRM à 1 an puis à 5 ans après la chirurgie.

VI - PERSPECTIVES

Pour améliorer la prise en charge des PPMs, les progrès suivants sont attendus :

- l'émergence de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs ;
- le choix du meilleur traitement et l'enchaînement des séquences thérapeutiques guidé par la signature moléculaire de la tumeur primaire (médecine personnalisée), ce qui rend essentiel la conservation en bibliothèque d'échantillons de la tumeur initiale ;
- la validation de la meilleure stratégie de surveillance au long cours afin d'homogénéiser dans les différents centres la prise en charge des patients atteints ;
- le développement de lignes supplémentaires de chimiothérapie et de nouveaux protocoles de recherche thérapeutiques.

VII - RECOMMANDATIONS (en bref)

- Un paragangliome (PGL) est une tumeur développée en dehors de la surrénale aux dépens du tissu chromaffine des ganglions sympathiques (au niveau du thorax, de l'abdomen et du pelvis) ou parasympathiques (au niveau du cou et de la base du crâne). Un phéochromocytome (PHEO) est un PGL de la médullosurrénale qui sécrète des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine).
- Il n'existe pas de critères histologiques validés pour le diagnostic de malignité sur la tumeur primitive. Un phéochromocytome/paragangliome malin (PPM) est défini par la présence de métastases dans un tissu non-chromaffine.
- Doivent être considérés comme ayant un pronostic incertain, les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène *SDHB* et/ou ayant des marqueurs hormonaux positifs 3 à 6 mois après la chirurgie et/ou porteurs d'un PGL thoraco-abdomino-pelvien ou d'un PHEO dont la taille est supérieure à 5 centimètres.
- En cas de malignité, un bilan biologique et d'imagerie standardisé complet est recommandé : dosage des métanéphrines, de la méthoxytyramine et de la chromogranine A ; scanner thoraco-abdomino-pelvien ; IRM hépatique, du rachis et du crâne ; AngioIRM de la tête et du cou ; TEP au FDG ; scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ; scintigraphie à la MIBG.
- Une consultation de génétique (statut *SDHB* en première intention) est indiquée chez tous les patients.
- Le PPM doit être opéré par une équipe anesthésique et chirurgicale experte chez un patient préparé médicalement. La chirurgie complète est le seul traitement potentiellement curatif. L'existence d'une rupture capsulaire per-opératoire doit être indiquée dans le compte rendu opératoire et anatomopathologique
- Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant systématique
- La surveillance est impérative et doit être maintenue à vie. Elle repose sur le dosage des marqueurs hormonaux si positifs en préopératoire, l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en préopératoire et l'IRM centrée sur les cibles en association avec le scanner.
- Le premier bilan doit être organisé 3 mois après la chirurgie initiale chez les patients ayant un PPM et 3 à 6 mois après la chirurgie initiale chez les patients ayant un PHEO/PGL de pronostic incertain.
- Le stockage des prélèvements tumoraux, après information et consentement du patient, doit être systématique.

VIII – LISTE DES FIGURES

Table 1 : Aliments et médicaments contre-indiqués chez les patients avec PPM

Figure 1 : Définitions

Figure 2 : Caractérisation initiale des PHEO/PGL de malignité avérée

Figure 3 : Algorithme de la prise en charge des PHEO/PGL de malignité avérée

Figure 4 : Caractérisation initiale des PHEO/PGL de pronostic incertain

IX- LISTE DES ABREVIATIONS

CR : Compte Rendu

CVD: Cyclophosphamide, Vincristine, Dacabazine

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

MIBG : MetaIodoBenzylGuanidine

OCLU: OCréotide LUtétium

PASS: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score

PGL: ParaganGLiome

PHEO: PHEochromocytome

PPM: Paragangliome/Phéochromocytome Malin

TAP : Thorax Abdomen Pelvis

TDM : TomoDensitoMétrie

TEP-FDG : Tomographie par Emission de Positons au FluoroDeoxyGlucose

TEP-F-DOPA : Tomographie par Emission de Positons à la FluoroDOPAmine

X. BIBLIOGRAPHIE

Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41:687-96.

Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, Bertagna X, Schlumberger M, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3822-8.

Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, Plouin PF. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2012;44:385-9.

Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ, Perrier N, Phan A, Patel S, Waguespack S, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:717-25.

Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, Phan A, Waguespack S, Patel S, Jimenez C. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012;118:2804-12.

Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2012;23:vii131-vii138.

Buffet A, Venisse V, Nau V, Roncelin I, Boccio B, Le Pottier N, BouSSION M, Travers C, Simian C, Burnichon N, Abermil N, Favier J, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2012;44:359-66.

DeLellis RLR, Heitz P, Eng C. Pathology and genetics : tumours of endocrine organs (IARC WHO classification of tumours). Lyon, France : IARC Press, 2004.

Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48:1739-49.

Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E162-73.

Feng F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, Zhang R, Sun F, Kasoma Z, Shen Z. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 519 patients. *J Urol* 2011;185:1583-90.

Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44:328-33.

Hescot S, Leboulleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bournaud-Salinas C, de la Fouchardiere C, Libé R, Do Cao C, Niccoli P, Tabarin A, Raingeard I, Chougnet C, Giraud S, Gimenez-Roqueplo AP, Young J, Borson-Chazot F, Bertherat J, Wemeau JL, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, Baudin E; French group of Endocrine and Adrenal tumors

(Groupe des Tumeurs Endocrines-REseau NATIONAL des Tumeurs ENdocrines and COrtico-MEdullo Tumeurs Endocrines networks). One-year progression-free survival of therapy-naïve patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4006-12

Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, Pacak K, Fojo T. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer.* 2008;113:2020-8

Lenders JMW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young W. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42

Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez, Perrier ND, Baudin E, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma : focus on therapeutics. *Horm Metabol Res.* 2012; 44:390-9

Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS; International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3:92-102

Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, Opocher G, de Herder WW, Boedeker CC, de Krijger RR, Chiti A, Al-Nahhas A, Pacak K, Rubello D; European Association of Nuclear Medicine. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1977-95

Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007;1;25:2262-9

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, King KS, Rao JU, Wesley RA, Adams KT, Pacak K. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 2;104:700-8.

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derkx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764-71

EXPERTS IMPLIQUES

Groupe de pilotage- Centre Expert National COMETE Cancers de la surrenale

E Baudin,	Cancérologie endocrine	Institut Gustave Roussy
X Bertagna	Endocrinologie	Hôpital Cochin
J Bertherat	Endocrinologie	Hôpital Cochin
AP Gimenez-Roqueplo	Génétique	Hôpital Européen George Pompidou
S Leboulleux	Cancérologie endocrine	Institut Gustave Roussy
R Libé	Endocrinologie	COMETE-Cancer-Médecin Responsable
PF Plouin	Médecine vasculaire	Hôpital Européen George Pompidou

Groupe de lecture

L Amar	Médecine vasculaire	Hôpital Européen George Pompidou
S Aubert	Anatomo-pathologie	CHU de Lille
A Barlier	Génétique	CHU Marseille
L Brunaud	Chirurgie endocrine	CHU de Nancy
O Chabre	Endocrinologie	CHU Grenoble
F Borson-Chazot	Endocr, Méd Nucléaire	Hospices civils de Lyon
F Deschamps	Radiol interventionnelle	Institut Gustave Roussy
C De la Fouchiardière	Cancérologie	Centre Léon Bérard-Lyon
C Do Cao	Endocr-Cancérologie	CHU de Lille
B Dupas	Radiologie	CHU de Nantes
M d'Herbomez	Pathologie-biologie	CHU Lille
S Giraud	Génétique	CHU de Lyon
A Hernigou	Radiologie	Hôpital Européen George Pompidou
N Lalhoul	Hormonologie	Hôpital Cochin
J Lumbroso	Médecine nucléaire	Institut Gustave Roussy
E Mirailhé	Chirurgie endocrine	CHU de Nantes
JY Scoazec	Anatomo-pathologie	Institut Gustave Roussy
V Rohmer	Endocrinologie	CHU Angers
A Tabarin	Endocrinologie	CHU Bordeaux
F Tissier	Anatomo-pathologie	Hôpital de La Pitié Salpêtrière
F Zinzindohoué	Chirurgie digestive	Hôpital Européen George Pompidou

Mécanisme d'action	Molécule/Aliment	Indications
Aliments riche en tyramine : activation de la voie métabolique	Sauce soja Fromage Alcool Poisson fumé	
Histaminolibération	Curares	Anesthésie
	Opiacés	Analgésie
Augmentation de la concentration d'AMP cyclique intracellulaire (récepteurs illégitimes)	Glucagon	Hypoglycémie Intoxication β -bloquant Test endocrinologique
	Corticotropine	Test au Synacthène®
Blocage de la déamination	Inhibiteurs des monoamines oxydases	Antidépresseurs
Activation biosynthèse et relargage	Corticoïdes	Immunosuppression, Antiinflammatoire, Tests endocrinologiques
Sympathomimétiques à action directe sur les récepteurs adrénergiques	Midodrine	Hypotension orthostatique
	Dérivés de l'ergot de seigle	Migraine
Sympathomimétiques à action indirecte	Ephédrine	Décongestion nasale
	Amphétamines	Narcolepsie
	Cocaïne	Substance illicite
Blocage de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine	Antidépresseurs tricycliques (Imipramine, Amitriptyline)	Antidépresseurs, douleurs neurogènes
	IRS (Paroxétine, Fluoxétine)	Antidépresseurs
Stimulation de la voie dopaminergique	Levodopa α-methyl-dopa	Maladie de Parkinson
Blocage de la voie β -adrénergique	β-bloquants	HTA, tachycardie, migraine
Antagonistes dopaminergiques D2	Metoclopramide Metopimazine Droperidol	Nausées, vomissements Etat d'agitation aigu
Blocage du système parasymphatique : agent vagolytique	Atropine	Bradycardie Dilatation pupillaire

Table 1 : Aliments et médicaments contre-indiqués chez les patients avec PHEO/PGL de malignité avérée

Figure 1: DEFINITIONS

PHEO/PGL DE MALIGNITE AVEREE :

Présence de tissu chromaffine dans au moins un des sites suivants

1. les vaisseaux,
2. les organes de voisinage,
3. les ganglions lymphatiques adjacents,
4. les organes à distance (os, foie, poumons, etc..).

PHEO/PGL DE PRONOSTIC INCERTAIN :

Présence d'au moins un des quatre critères suivants

1. statut SDHB positif;
2. persistance de la positivité des marqueurs hormonaux
3 à 6 mois après la chirurgie;
3. localisation extra-surrénale (sauf si PGL de la tête et du cou);
4. taille du PHEO supérieure à 5 cm (mesurée à l'anapath).

Figure 2: Caractérisation initiale des PHEO/PGL de malignité avérée
- Métastases à distance d'un site paraganglionnaire -

BIOLOGIE

1. Métanéphrines totales fractionnées sur les urines de 24 heures rapportées à la créatinurie ou métanéphrines totales libres plasmatiques
2. Méthoxytyramine plasmatique ou urinaire
3. Chromogranine A

IMAGERIE

1. TDM thoraco-abdomino-pelvien
2. IRM hépatique, du rachis et du crâne
3. AngioIRM de la tête et du cou
4. TEP au FDG
5. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
6. Scintigraphie à la MIBG

GENETIQUE

Consultation d'oncogénétique (statut *SDHB* ?)

Figure 3: Algorithme de la prise en charge des PHEO/PGL de malignité avérée

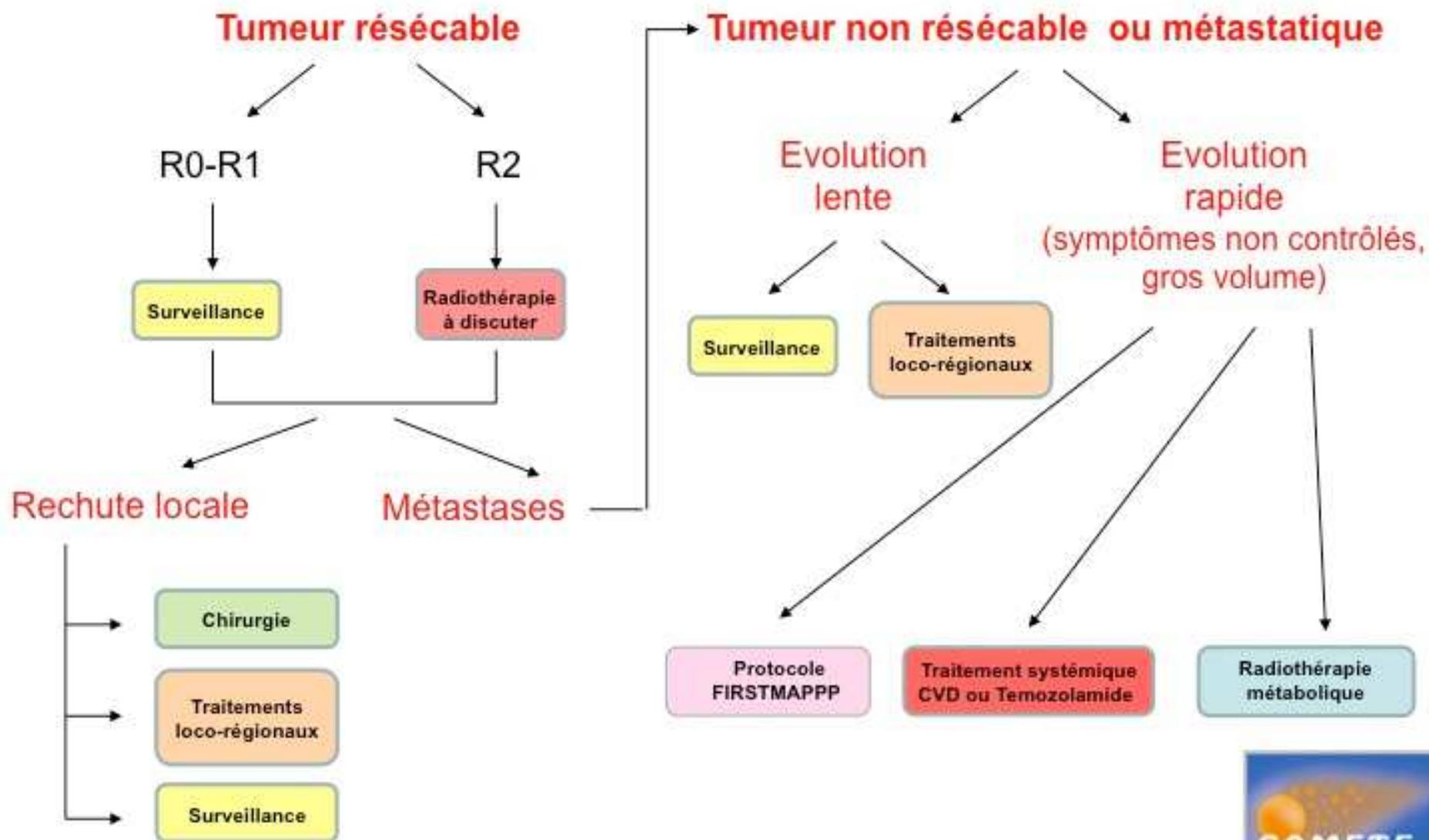


Figure 4: Caractérisation initiale des PHEO/PGL de pronostic incertain

- Statut SDHB positif ou marqueurs hormonaux positifs en post-op ou PGL (sauf tête et cou) ou taille du PHEO supérieure à 5 cm -

BIOLOGIE

1. Métanéphrines totales fractionnées sur les urines de 24 heures rapportées à la créatinurie ou métanéphrines totales libres plasmatiques
2. Méthoxytyramine plasmatique ou urinaire
3. Chromogranine A

IMAGERIE

1. TDM thoraco-abdomino-pelvien
2. AngioIRM de la tête et du cou
3. TEP au FDG
4. Scintigraphie à la MIBG ou des récepteurs de la somatostatine

GENETIQUE

Consultation d'oncogénétique (statut SDHB ?)