

PHEO/PGL

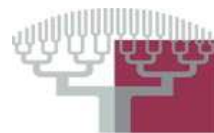


Phéochromocytomes données actuelles

anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr



Hôpital Européen Georges Pompidou



UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES

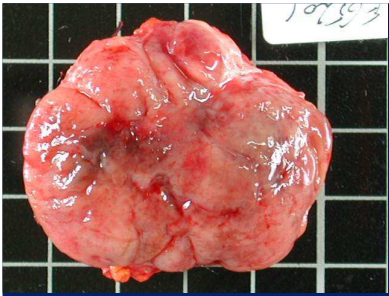


COLLÈGE
DE FRANCE
1530

Inserm



H E G P



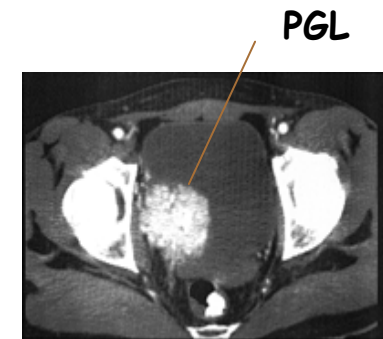
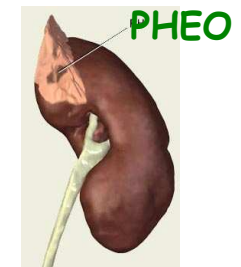
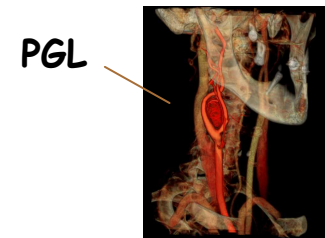
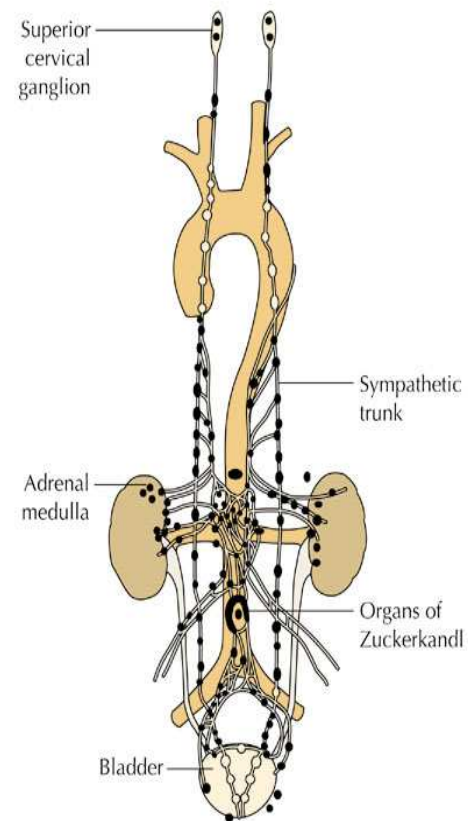
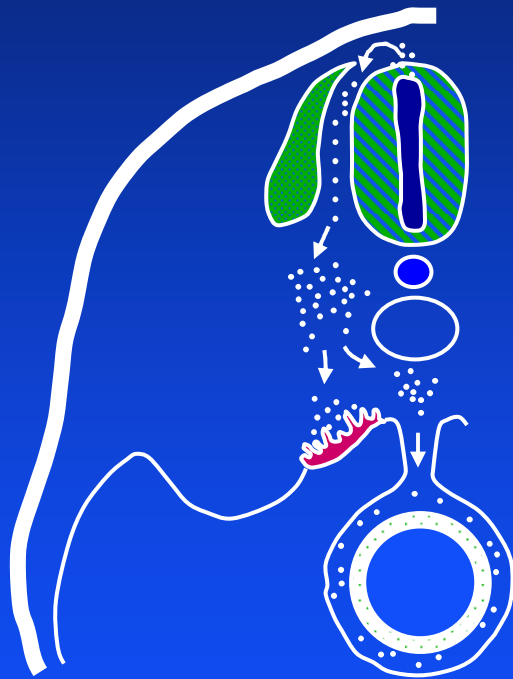
Le phéochromocytome en 2000

- Tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine sécrétant des catécholamines
- Une cause secondaire rare d'hypertension artérielle
- Prévalence : 0,1 % des sujets hypertendus
4% des incidentalomes surrénaux
- Le diagnostic du phéochromocytome est posé devant:
 - 1) un taux de métanéphrines urinaires élevé
 - 2) l'identification d'une tumeur fonctionnelle par l'association d'un scanner abdominal et d'une scintigraphie mIBG

La règle des 10%

- 10% de PHEO "ectopique" ou extra-surrénal
- 10% de PHEO malin
- 10% of PHEO héréditaire

Embryogenèse et révision de la nomenclature



1. Faire le diagnostic biologique du PH/fPGL

Tests	sensibilité	spécificité
Métanéphrines plasmatiques	97-99 %	82-96 %
Catécholamines plasmatiques	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urinaires	74-79 %	91-96 %
Métanéphrines urinaires	60-88 %	89-97 %
Acide vanillyl-mandélique	46-77 %	86-99 %
Rapport méta/créatinine urin.	100 %	98 %

Eisenhofer et al., N Engl J Med 1999; Héron et al., Ann Intern Med 1996; Lenders et al. JAMA 2002; Kudva Y et al. Sawka et al. Eisenhofer G et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; Unger N. Eur J Endocrinol, 2006; Guller U et al, Ann Surg, 2006

2. Localiser la (ou les) tumeurs ~ 15% PGL

1. Scintigraphie ^{123}I -mIBG: sensibilité 88%/ spécificité 99%

→ Intérêt diagnostique (possibilité de SPECT, couplage TDM)

→ Intérêt thérapeutique pour la détection per-opératoire

2. Scintigraphie au ^{111}In -Pentétréotide (Octreoscan®) sensibilité 86% (sensibilité 97% pour les paragangliomes)

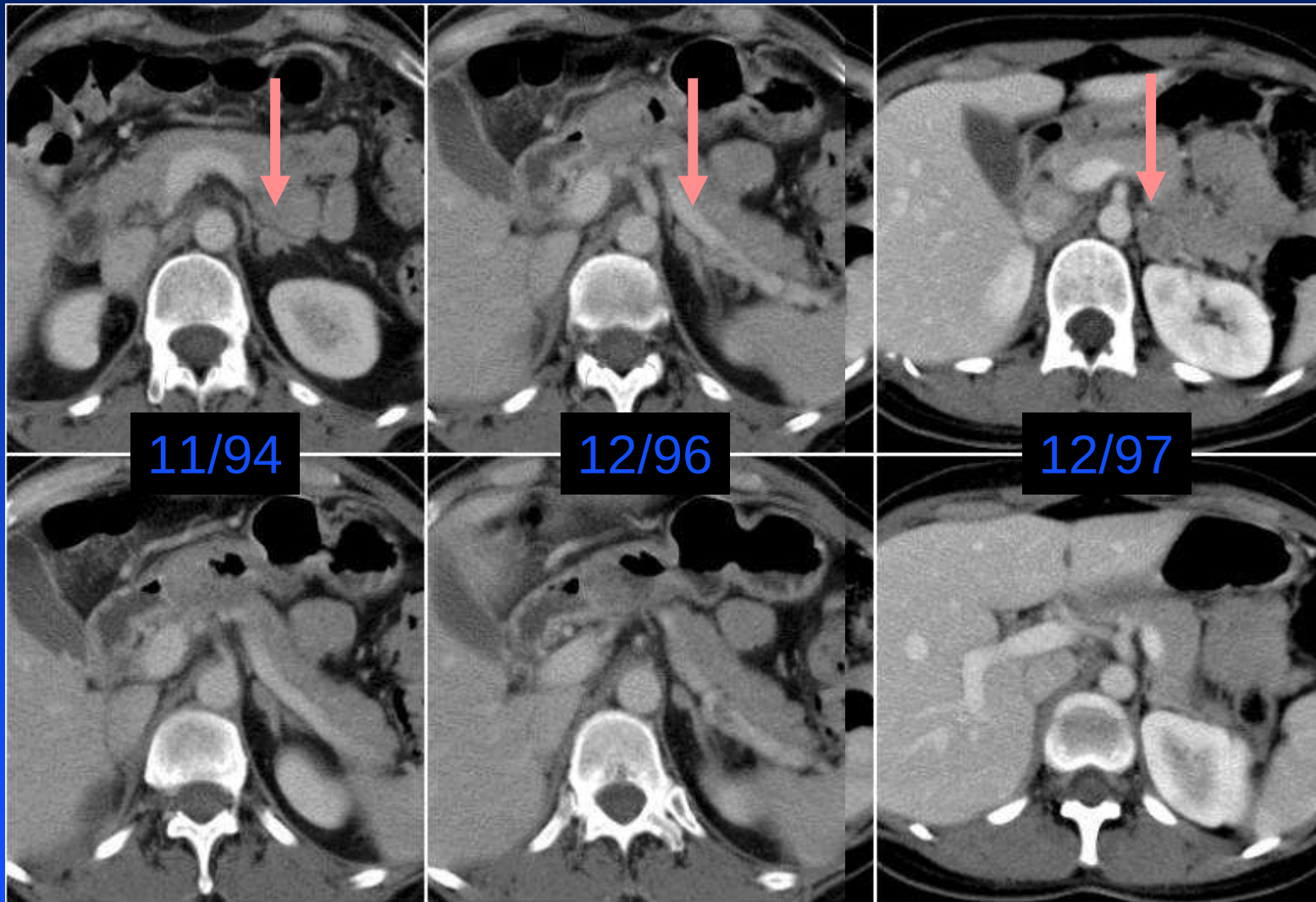
-> Intérêt si mIBG négative (paragangliome)

3. TEP ^{18}F -DOPA et ^{18}F -Fluorodopamine :

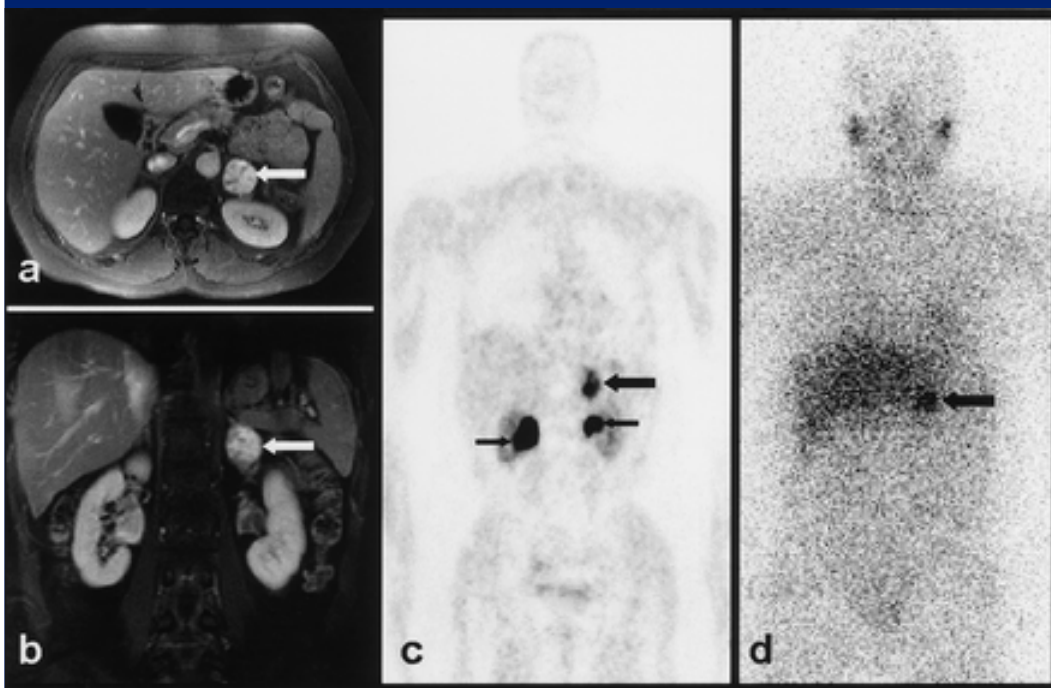
-> A évaluer sur de grandes séries

-> Intérêt ++ pour le futur (~ parc TEP français, disponibilité des traceurs)

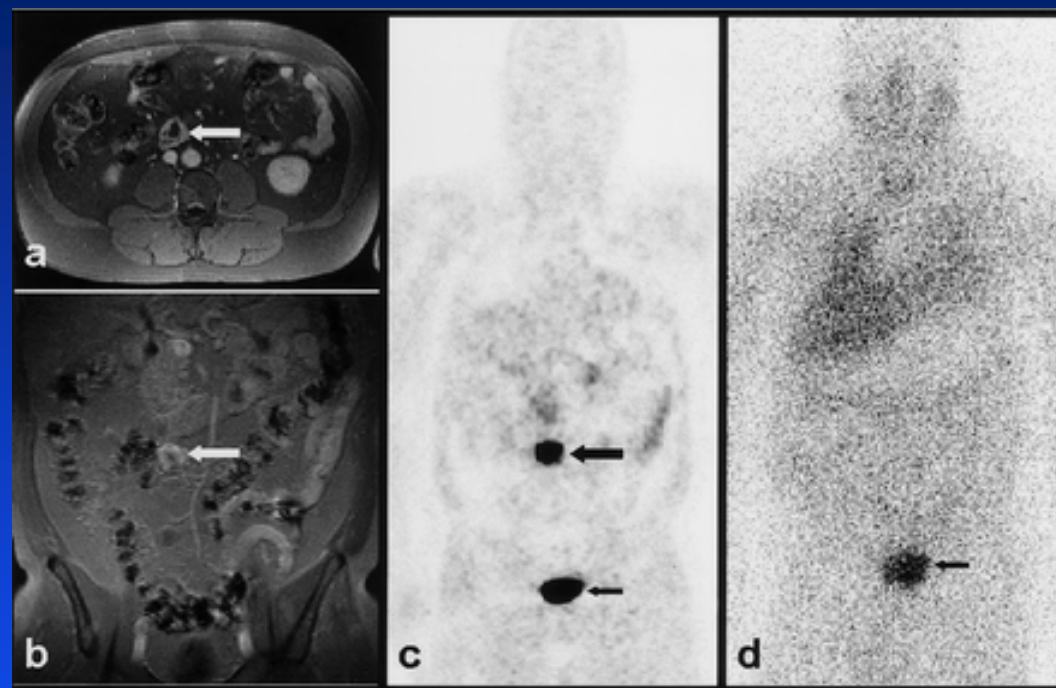
le scanner est l'examen de référence
pour le dépistage et la surveillance



Apport du TEP ^{18}F -DOPA



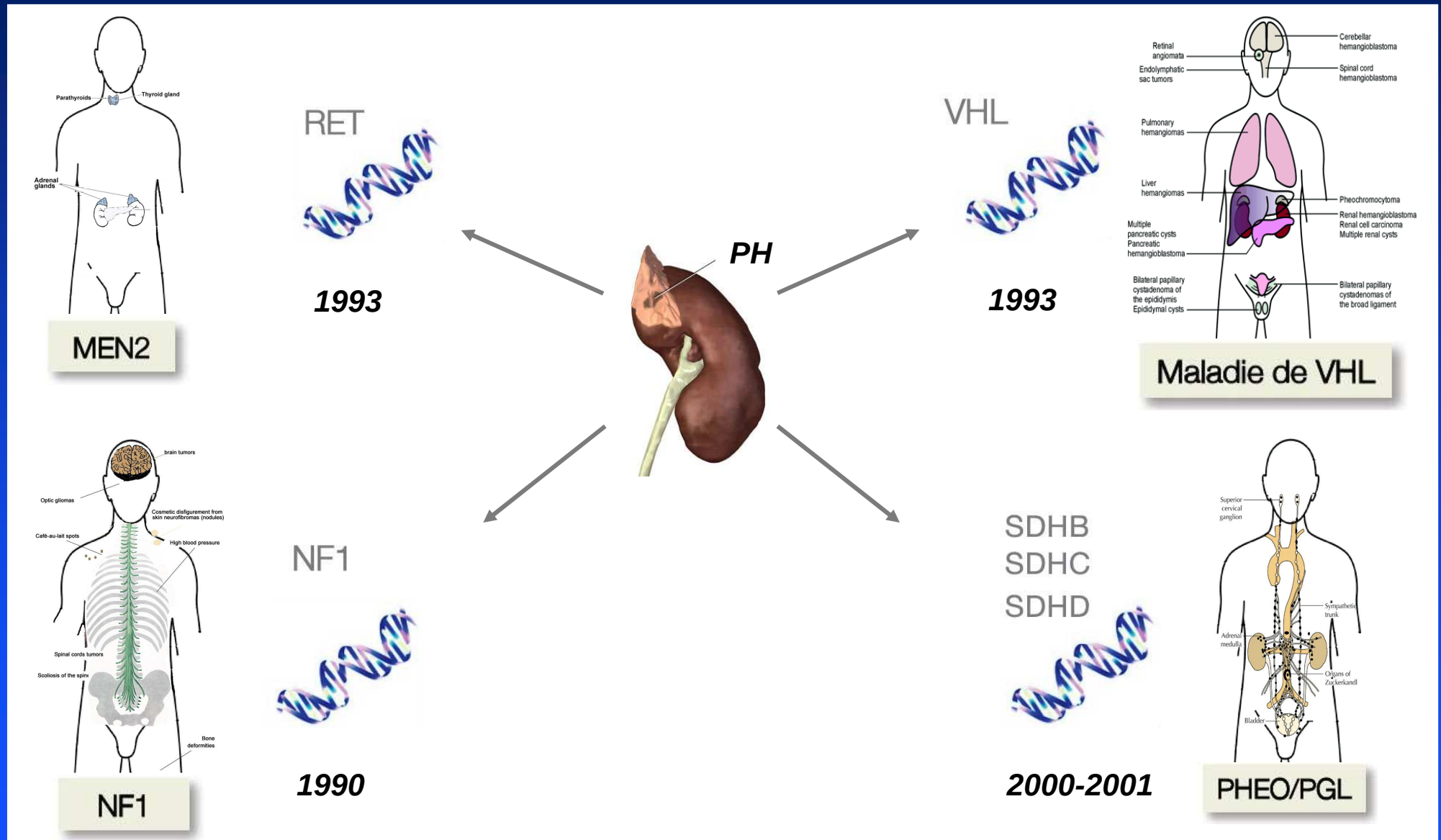
*Phéo surrénal gauche
MIBG positive*



*Phéo extrasurrénal
MIBG négative*

3. Proposer un test génétique

Environ 25-30% des cas sont familiaux et/ou l'expression d'une maladie génétique



Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type II

1. Carcinome médullaire de la thyroïde
2. hyperparathyroïdie primitive
3. phéochromocytome

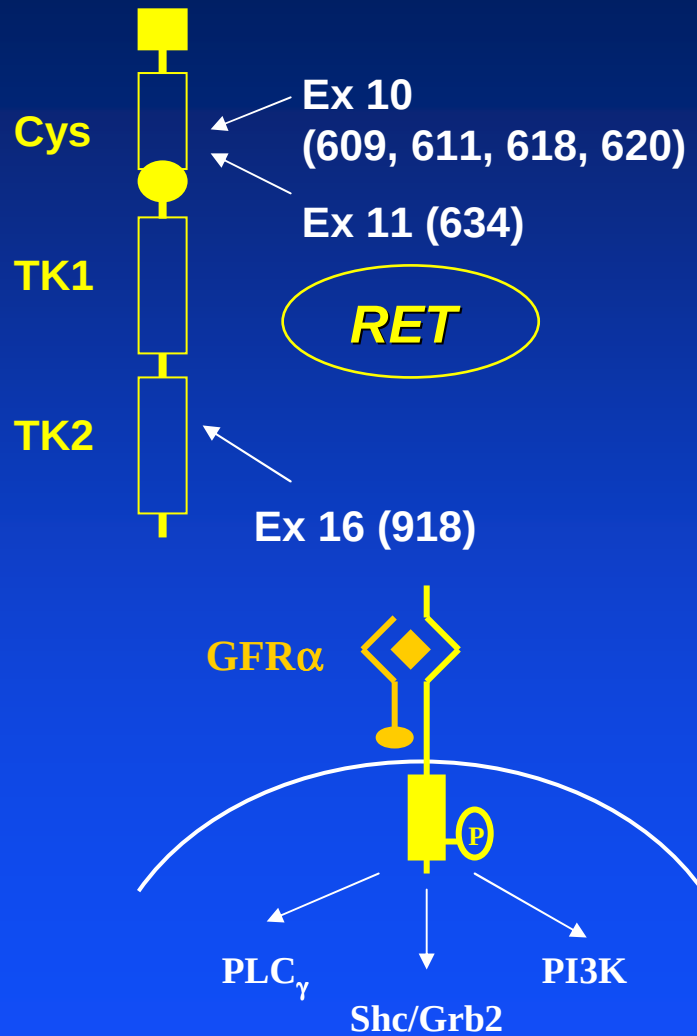
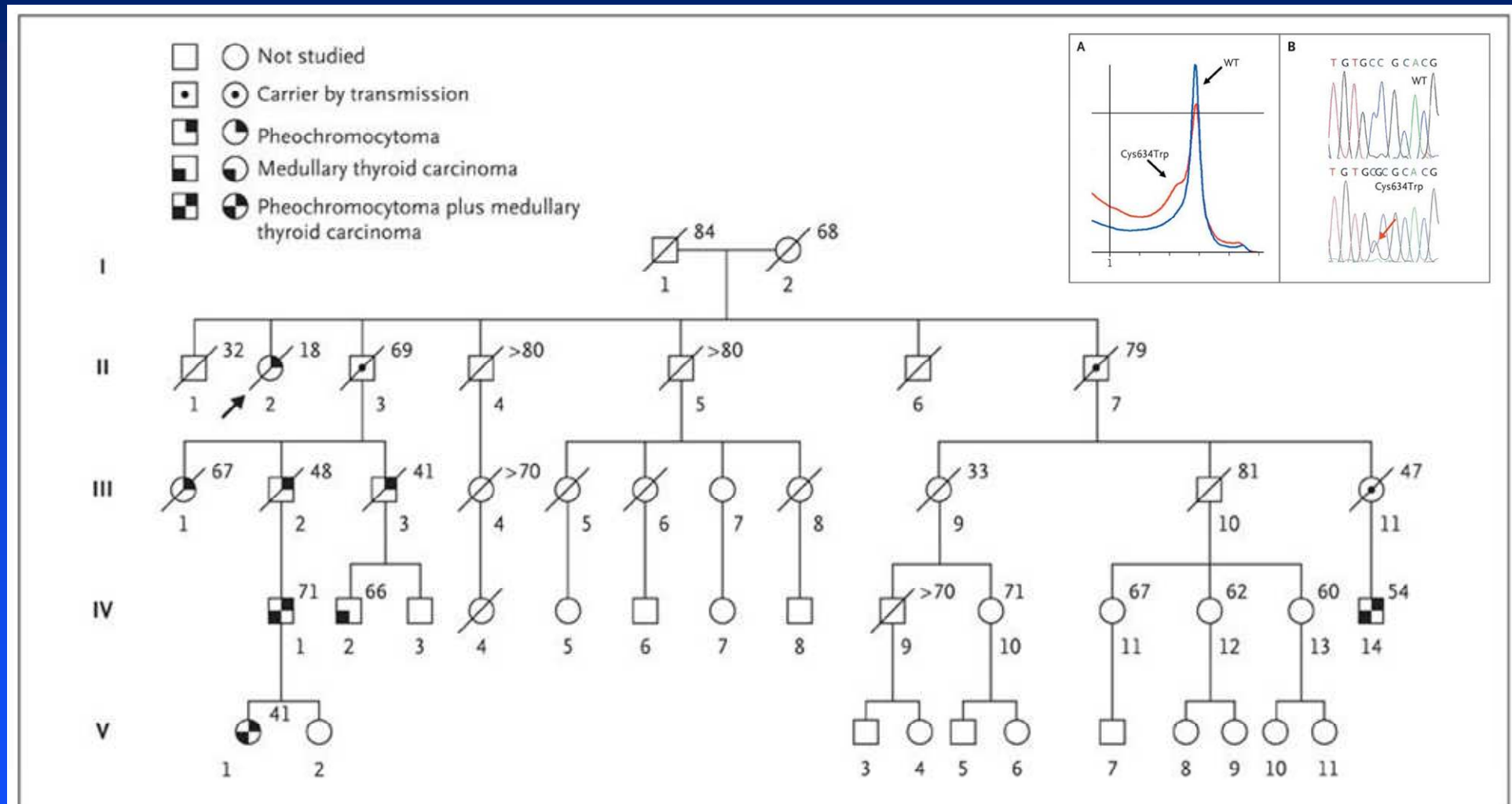


Table 4. Genotypic Testing for RET Mutations and Clinical Implications.

Affected Codon	No. of Patients	Earliest Age at Presentation of Medullary Thyroid Cancer		Positive for Familial MEN Phenotype*
		Current Study	Other Studies	
				%
918	4	9 mo	13 mo ¹⁹	100†
634	130	15 mo	17 mo ²⁰	95
618	19	7 yr	7 yr ^{11,21}	80
611	4	7 yr	20 yr ²²	50
620	14	11 yr	12 yr ²³	40
790	14	12 yr	12 yr ¹¹	14
891	6	13 yr	48 yr ²⁴	0
630	1	15 yr	34 yr ²⁵	100
804	4	20 yr	6 yr ^{26,27}	0
609	4	>20 yr	5 yr ²⁸	100
791	5	>20 yr	21 yr ²⁹	67
768	2	>20 yr	22 yr ³⁰⁻³²	0

Machens et al. NEJM. 2003. 349:1517-25

Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma



II.2 Fränkel's case published in 1886

Neumann et al, N Engl J Med, 2007

Neurofibromatose de type 1

Maladie de Von Recklinghausen



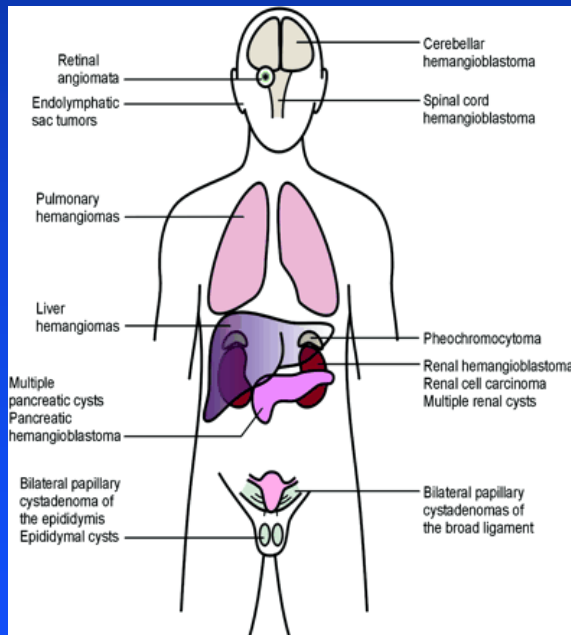
(Reynolds et al. Lancet. 2003
Gutmann et al. JAMA. 1997)

- *Le diagnostic est CLINIQUE:*
 1. Au moins 6 taches café au lait
 2. Lentigines axillaires ou inguinales
 3. ≥ 2 neurofibromes
 4. Gliome du nerf optique
 5. ≥ 2 nodules de Lisch
 6. 1 lésion osseuse caractéristique
- *Phéochromocytome < 1% des NF1*

NF 1

- 57 exons
- 350 kb
- > 300 mutations privées

Maladie de Von Hippel Lindau



Manifestations cliniques

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2C
Phéo/ PGL	-	+	+	+
Hémangioblastome SNC	+	+	+	-
Hémangioblastome rétinien	+	+	+	-
T du sac endolymphatique	+	+	+	-
Cancer du rein	+	-	+	-
T/kystes du pancréas	+	-	+	-

Mutations germinales

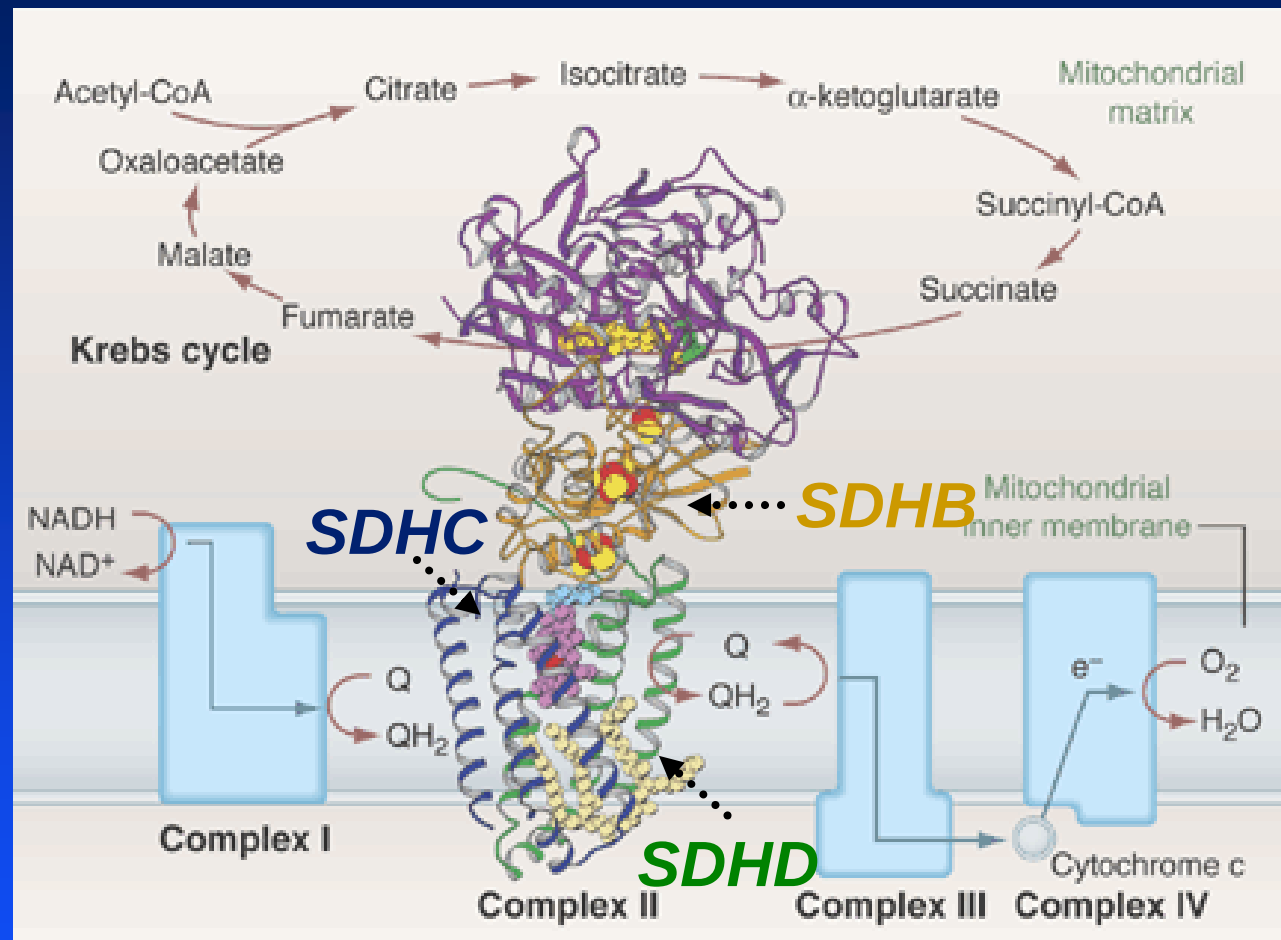
Protéines tronquées	+++	+	-	-
Substitutions	+	+++	+++	+++
Mutations fréquentes	délétions	H98Y	R167W	L188V

Modalités de surveillance

		Age de début	Périodicité
Phéo/ PGL	TDM/MU	5 ans	Annuelle
Hémangioblastome SNC	IRM	15 ans	1-3 ans
Hémangioblastome rétinien	F0	5 ans	6 mois
T du sac endolymphatique	IRM	15 ans	1-3 ans
Cancer du rein	TDM/echo	10-15 ans	1-3 ans
kystes du pancréas	TDM/echo	10-15 ans	Annuelle
T neuroendo. du pancréas	TDM/echo	15 ans	Annuelle

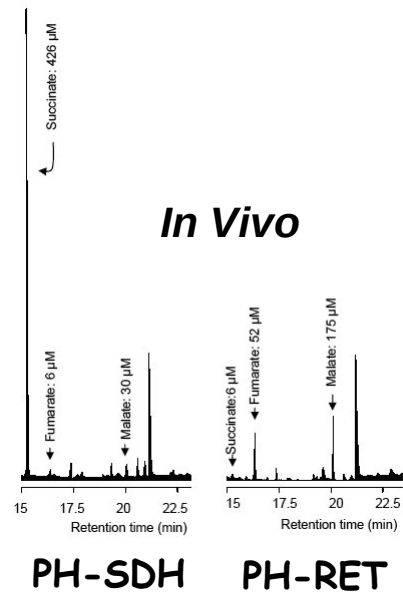
SDHC Paragangliome
héréditaire (2000)

SDHB Paragangliome héréditaire
et phéochromocytome (2001)

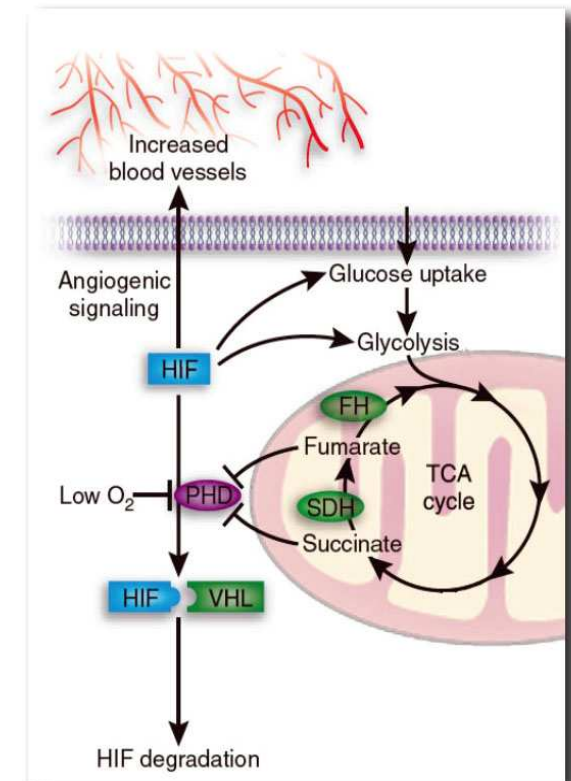
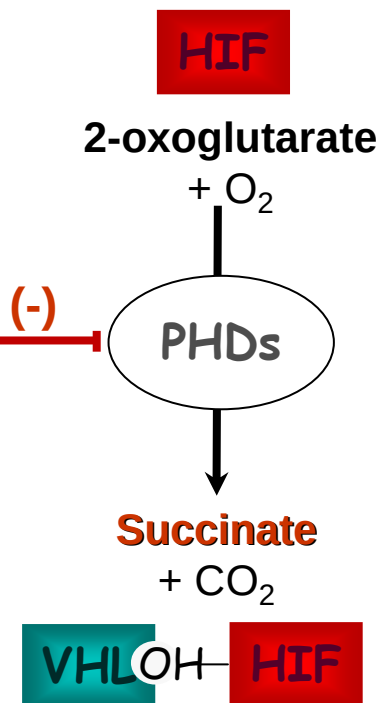
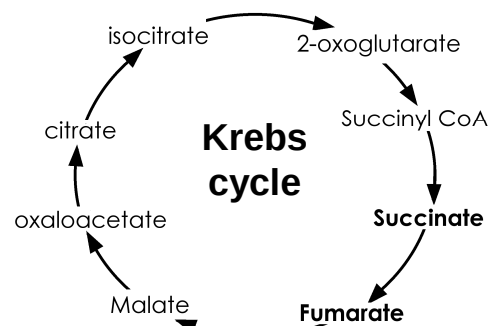


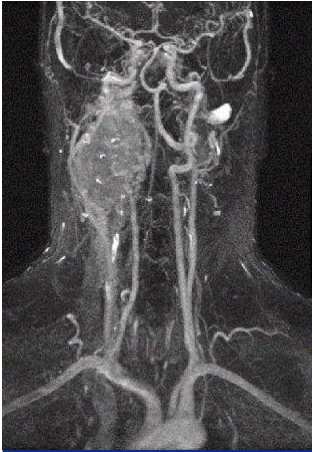
SDHD Paragangliome héréditaire (2000) et
phéochromocytome (2001)

L'inactivation de la SDH induit une accumulation de succinate qui va inhiber l'activité prolyl hydroxylase et ainsi activer l'angiogénèse



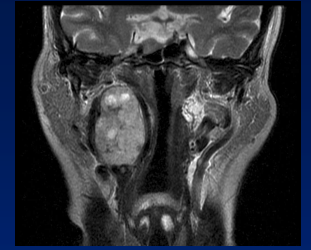
(Brière et al, *Hum Mol Genet*, 2005)





Caractéristiques des sujets SDHD

PGL de la tête et du cou



- ✓ Age du diagnostic de la première tumeur: 33 ans
- ✓ Présentation familiale chez environ 7 cas sur 10
- ✓ Au moment du diagnostic 9 patients sur 10 ont un PGL ORL
- ✓ Tumeurs le plus souvent multiples
- ✓ Tumeurs malignes chez moins de 5% des patients



Caractéristiques des sujets SDHB

PGL sous-diaphragmatiques



- ✓ Age du diagnostic de la première tumeur: ~ 35 ans
- ✓ Présentation sporadique dans environ 8 cas sur 10
- ✓ Le PGL est non-ORL chez environ 70% des cas
- ✓ Le PGL TAP est sécrétant (PHEO) dans 60% des cas
- ✓ Le PGL est malin chez environ 40% des cas index



Le test génétique est indiqué dans tous les cas de phéochromocytome et/ou de paragangliome fonctionnel

Presentation	Familial/syndromic	Apparently sporadic	Total
Patients	56	258	314
NF1 patients	13	0	13
Mutations			
VHL gene	16	9	25
SDHB gene	3	18	21
SDHD gene	9	2	11
RET gene	15	1	16
Total	56 (100%)	30 (11.6%)	86 (27.4%)



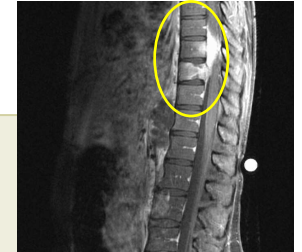
L'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité

SDHB germline mutation is a high risk factor

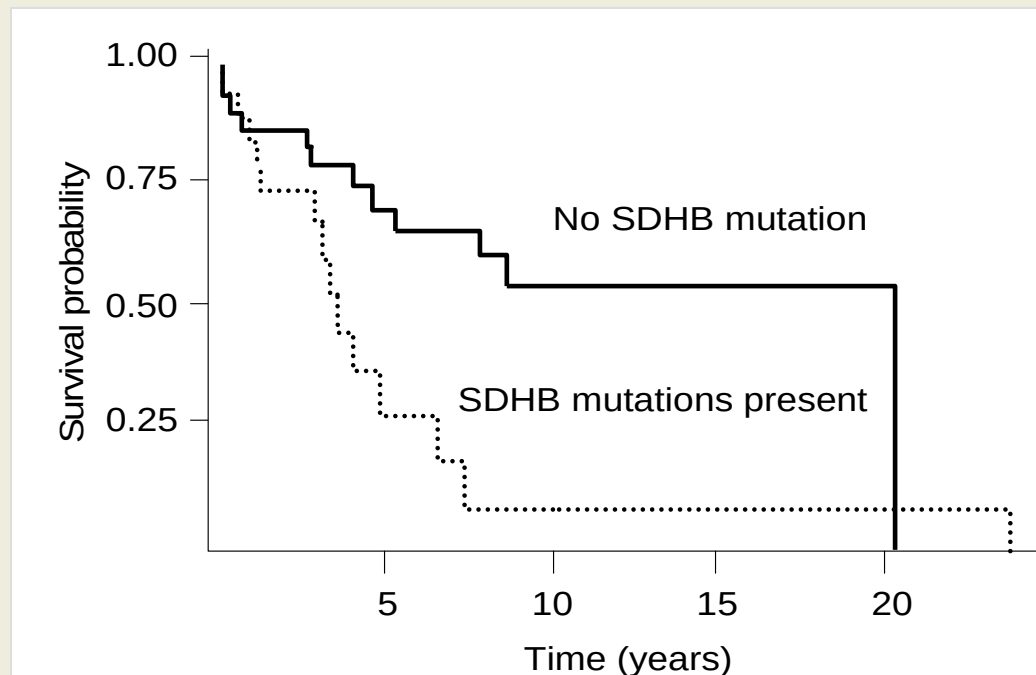
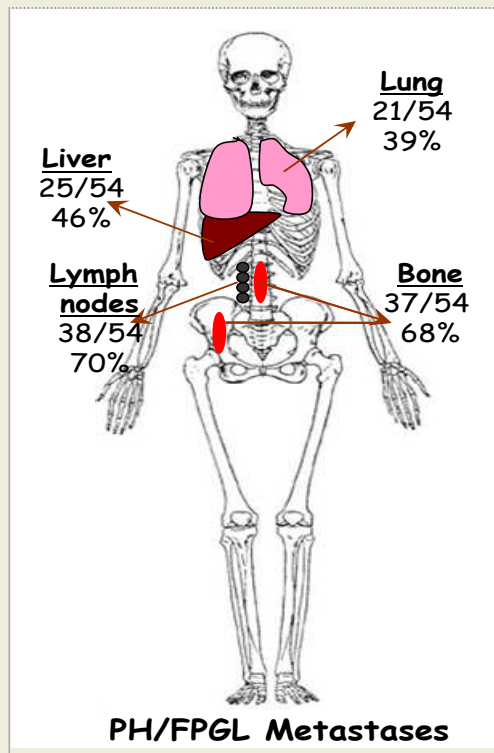
1. for extra adrenal pheochromocytoma OR = 18.9
2. for recurrent and/or malignant tumors OR = 19.8

	SDHB mutation		
	+	-	
	n = 8	n = 72	
Age, years	34.1 ± 9.2	44.4 ± 13.0	p= 0.03
MN, µmol/d	44.4 ± 26.5	38.7 ± 36.2	p= 0.66
Ad/Ad + NAd (%)	0.3 ± 0.5	11.3 ± 14.5	p= 0.07
Tumor diameter, mm	78 ± 36	57 ± 30	p= 0.07
Tumor weight, g	187 ± 207	101 ± 192	p=0.31
Adrenal/ Extra-adrenal	2/6	64/8	p< 0.0001
Benign/ Recurrent or Malignant	1/7	59/13	p< 0.0001
Follow-up 8.8 ± 5.7 years			
84 patients, 10 mutations (12%)			

L'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est un facteur prédictif de mauvais pronostic



Retrospective study of 54 patients with malignant PH/PGL

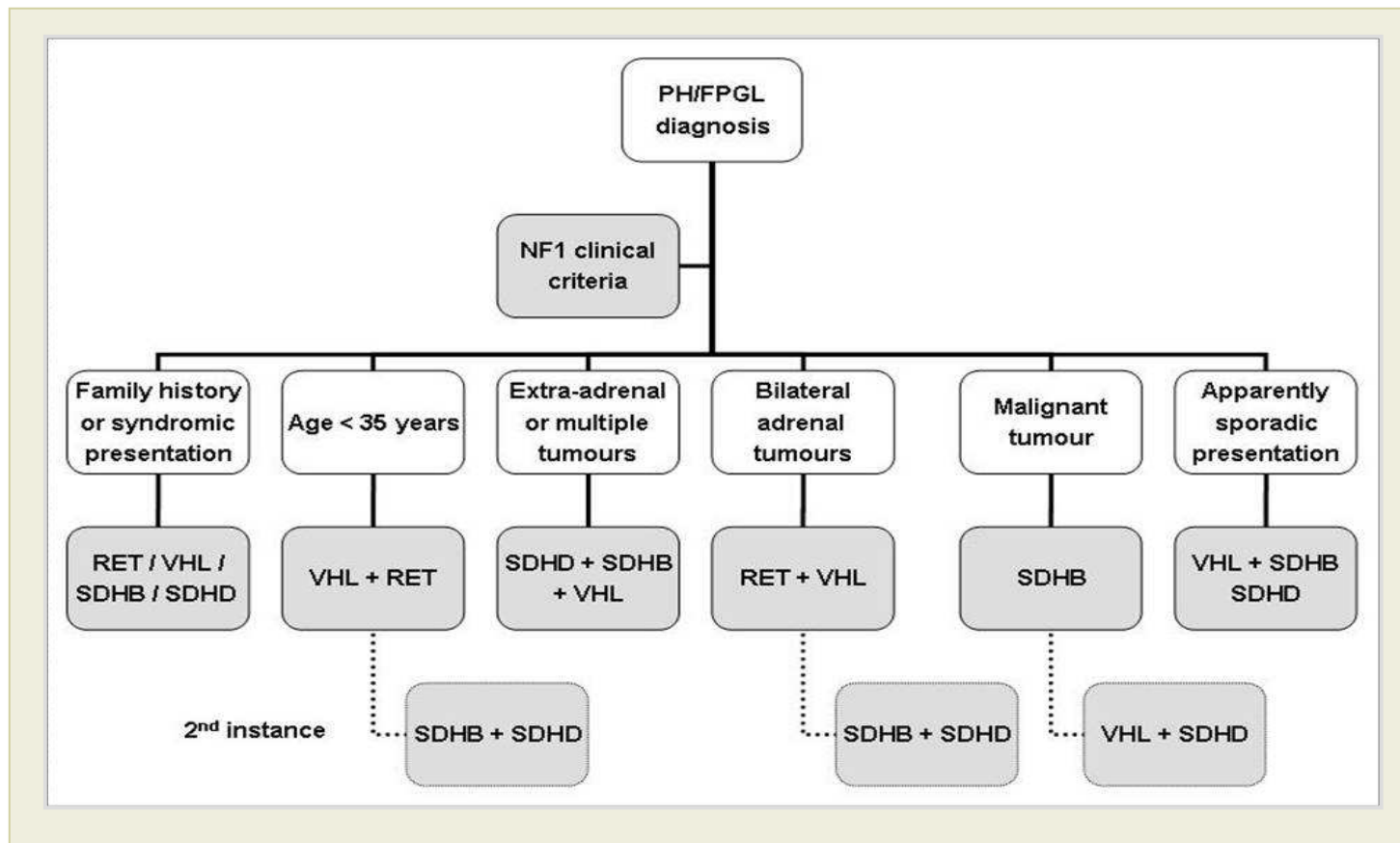


Median survival: **42 months (SDHB positive)** versus **244 (SDHB negative)**

Le test génétique peut être ciblé par l'histoire clinique

	age at diagnosis	bilateral PHEO	PGL	malignant
SDHB (n = 21)	33.6 (10-58)	0	17 (81%)	15 (71.4%)
SDHD (n = 11)	31.2 (17-59)	3	7 (64%)	0
VHL (n = 25)	23.9 (7-46)	17 (68%)	4	2
NF1 (n = 13)	40.1 (25-69)	1	0	1
RET (n = 16)	30 (18-44)	11 (68.8%)	0	0

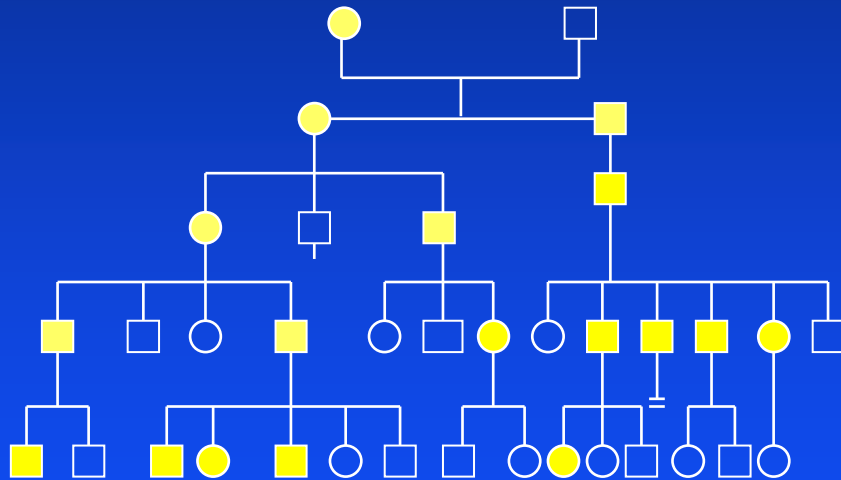
Recommandations pour le Conseil Génétique



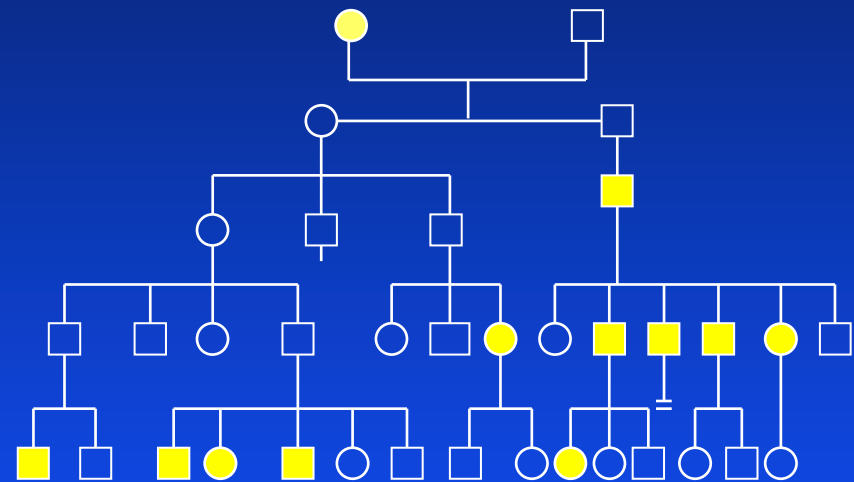
Amar et al, *J Clin Oncol*. 2005; Plouin & Gimenez-Roqueplo, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; Gimenez-Roqueplo & ENS@T. *Clin Endocrinol*. 2006; Bornstein & Gimenez-Roqueplo & PRESSOR, *Ann NY Acad Sc*. 2006

Transmission: autosomique dominante ...

VHL, RET, NF1
SDHB, SDHC



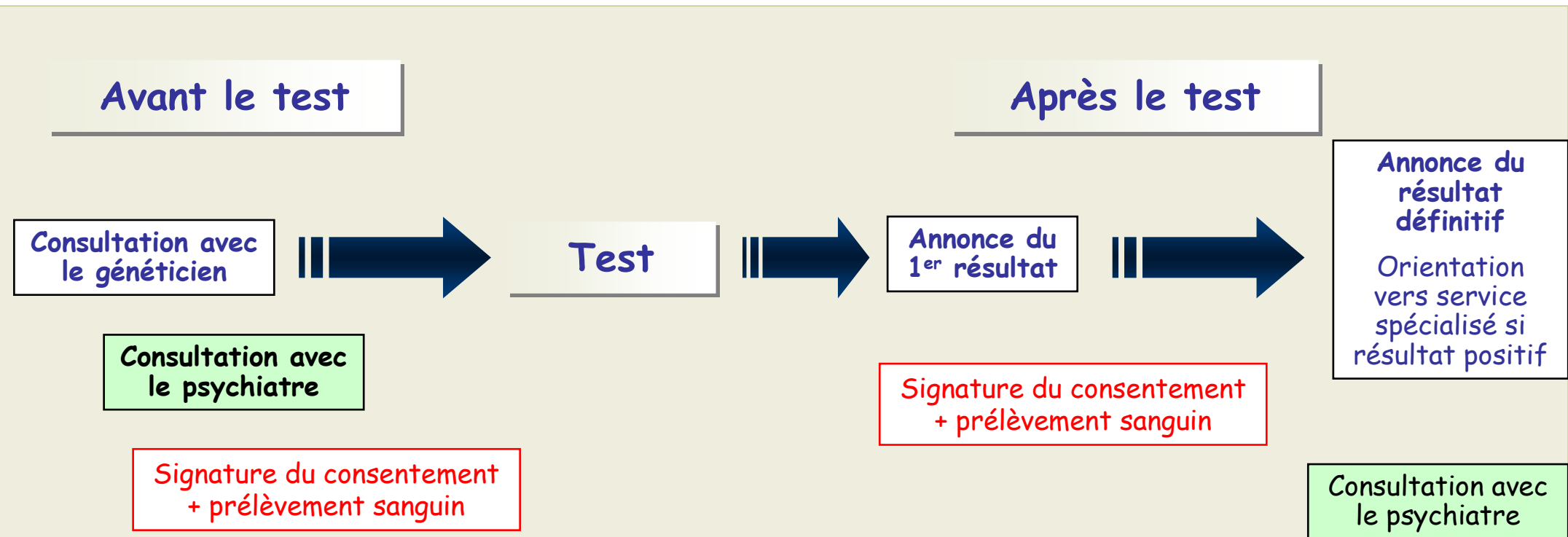
SDHD



..... soumise à empreinte
génomique maternelle

Décret du 4 Avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne

Chez une personne asymptomatique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une **consultation médicale individuelle**. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une **équipe pluridisciplinaire** rassemblant des compétences cliniques et génétiques **déclarée auprès de l'ABM**. Cette équipe se dote d'un **protocole type de prise en charge**. Les examens ne peuvent être prescrits chez le sujet mineur que si celui-ci ou sa famille peuvent bénéficier de **mesures préventives ou curatives immédiates**.



Procédure du test génétique au sein de la consultation multidisciplinaire d'oncogénétique des tumeurs endocrines

LE TEST GENETIQUE DU PHEO/PGL CHEZ L'ENFANT

✓ Un test génétique est indiqué chez tout enfant atteint d'un PHEO/PGL

✓ Le test génétique présymptomatique chez l'enfant est indiqué:

dans la 1^{ère} année de vie pour la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2B

à partir de 3 ans pour la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2B

à partir de 5 ans pour le maladie de von Hippel Lindau

à partir de 6 ans pour le paragangliome/phéochromocytome SDH dépendant
(test SDHD uniquement si mutation transmise par la branche paternelle)

Si le dépistage génétique est positif

MEN2 thyroïdectomie prophylactique (âge selon la mutation), MN et PA/A

VHL de 5 à 15 ans: PA, FO, MN, ETG abdo/A

à 15 ans: PA, TDM abdo, IRM du névraxe complet, MN

après 15 ans: ETG abdo en alternance avec IRM abdo, FO, MN, PA/A
IRM du névraxe complet /2A

SDH de 6 ans à 15 ans: MN et PA/A

AngioIRM tête et cou, thorax, abdomen, pelvis/3 à 5 ans

✓ Importance de l'encadrement des familles au sein d'équipes pluridisciplinaires

4. Traiter et surveiller le patient

1. La chirurgie après préparation médicale

Audit de 165 interventions (147 patients) C'est une chirurgie à risque

Définition des complications: Evénements survenus de l'induction au 30^e jour, mortels, menaçant la vie, laissant des séquelles, ou associés à une hospitalisation de plus de 10 jours

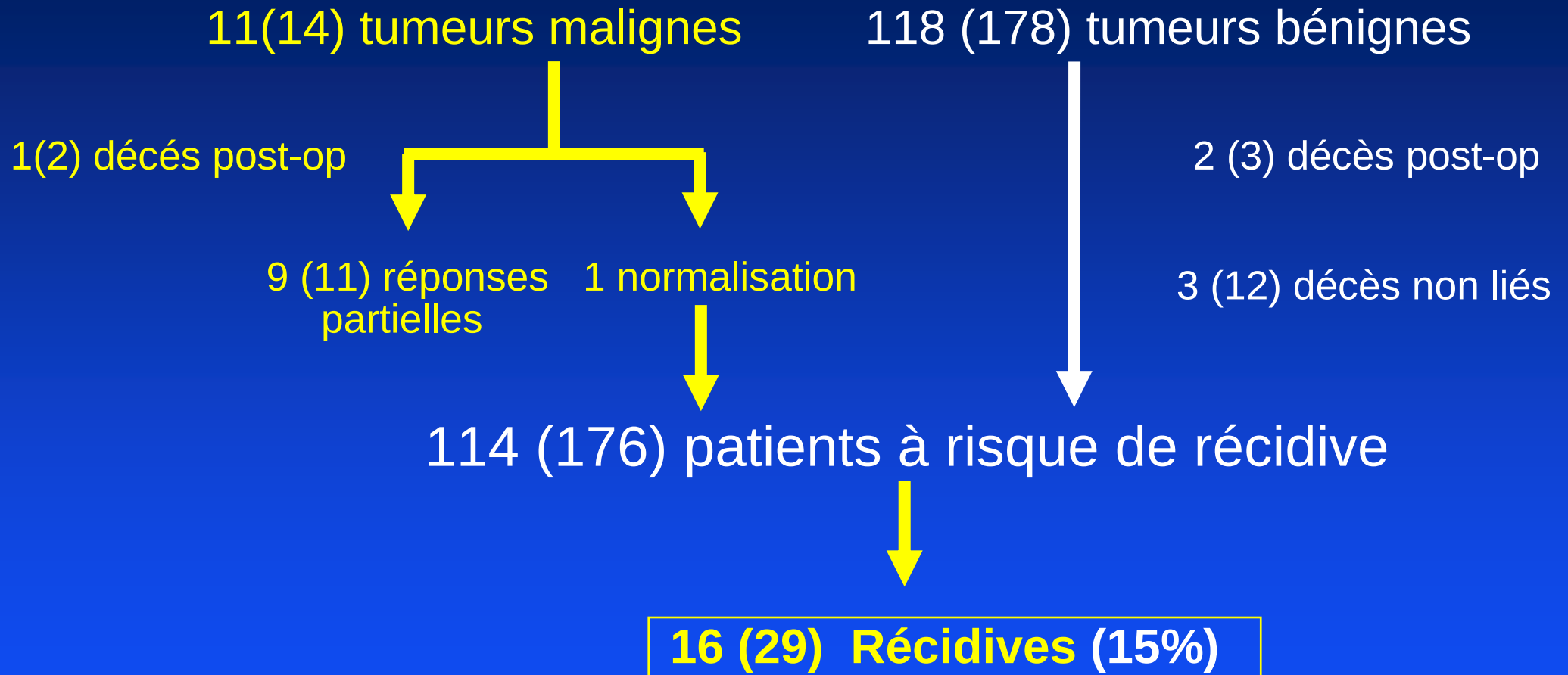
4 complications mortelles (2,4%)

- 1 choc à l'induction,
- 3 décès opératoires (PH malins)

38 complications non mortelles (23,6%)

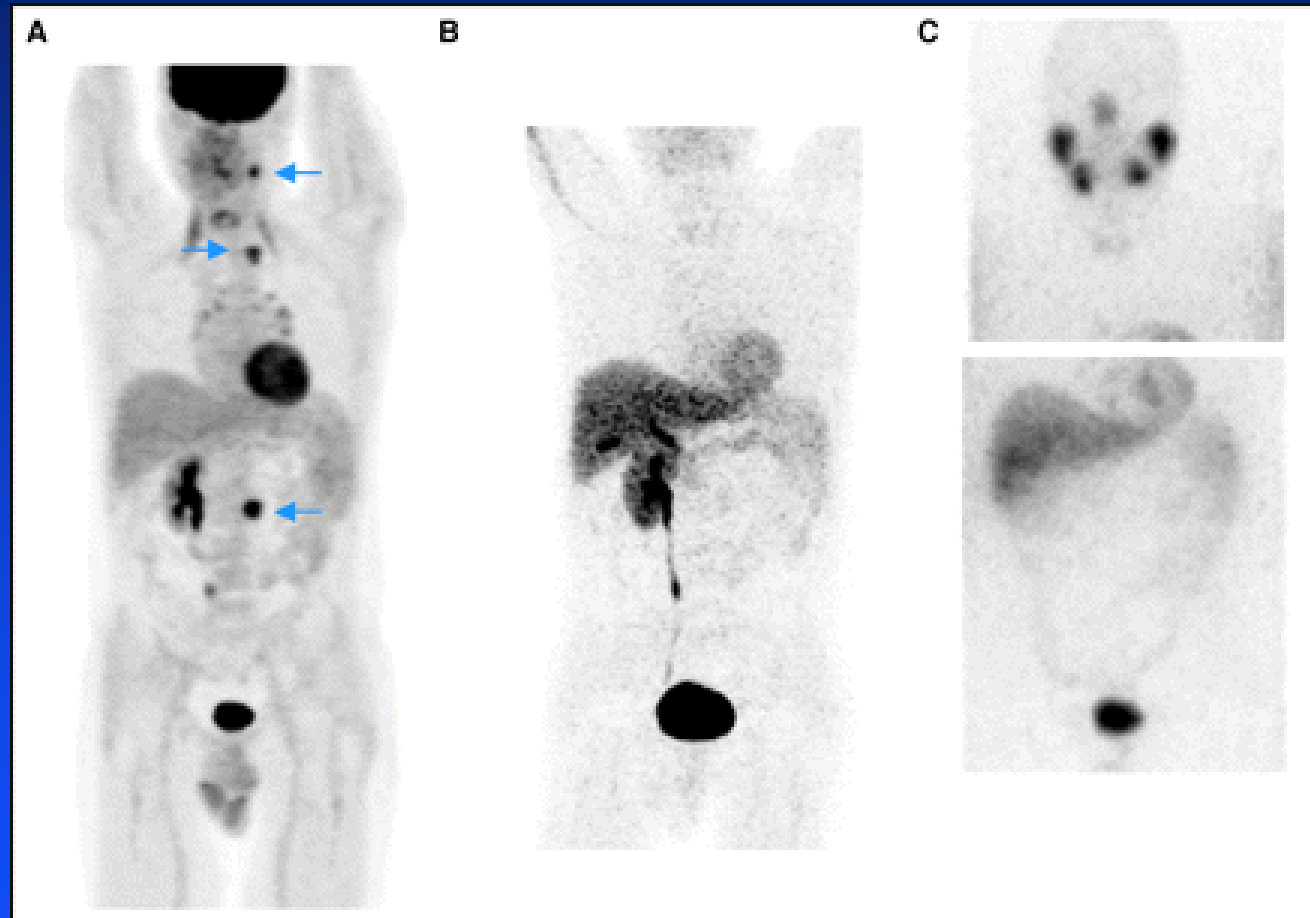
- hématome, infection: 16; complications cardiorespiratoires: 3
- séquelles neurologique/rénale: 3/2; résection d'organe: 14

2. La surveillance post-opératoire *doit être poursuivie indéfiniment*



Population Comete Pheo Broussais-HEGP 1975-2001 (1975-2003)

Apport du TEP au ^{18}F -deoxyglucose (FDG) pour la détection des métastases du sujet SDHB



3. Le traitement des métastases et des récurrences

Il dépendra de la pente évolutive tumorale

Objectifs: réduction du volume tumoral et de la fonction sécrétoire

1. Approches loco-régionales en cas de maladie stable

-> Traitement ciblé des récurrences ou métas (chirurgie, embolisation, radiothérapie externe)

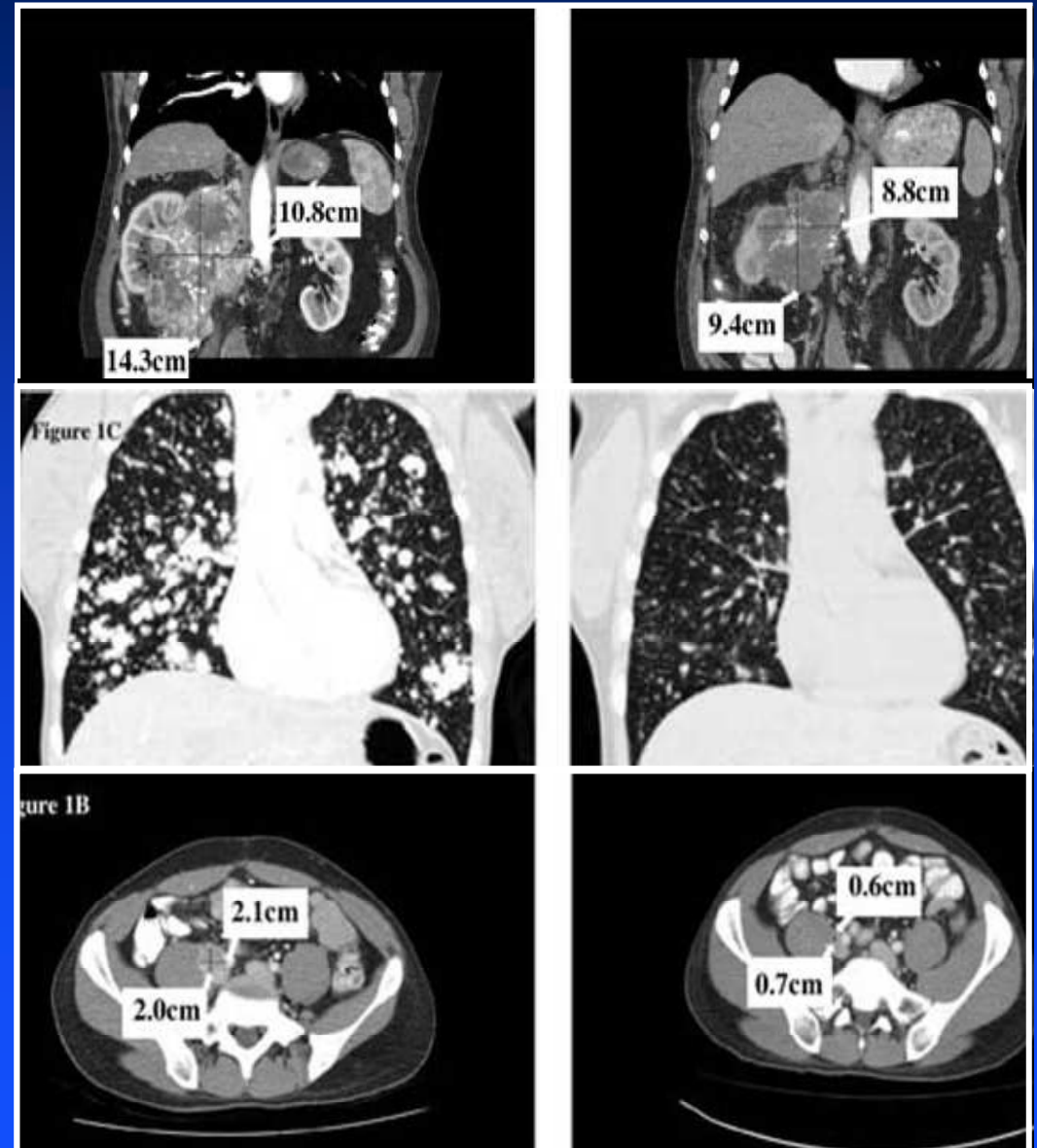
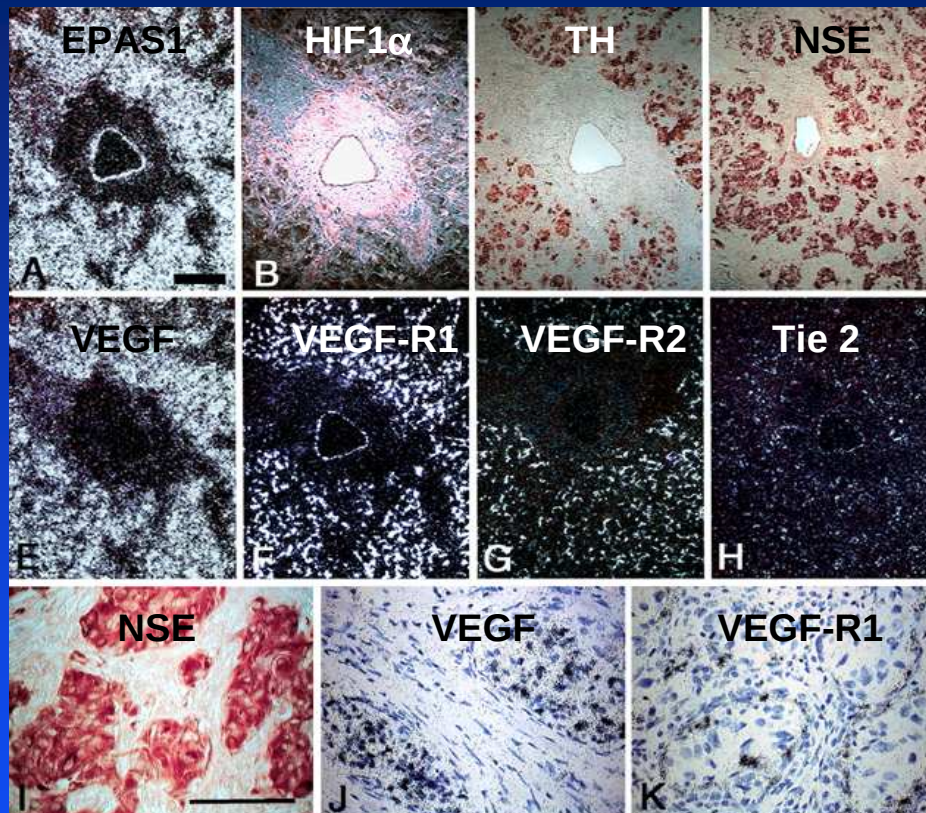
2. Approches systémiques en cas de maladie progressive

-> Polychimiothérapie (CVD ou AS)

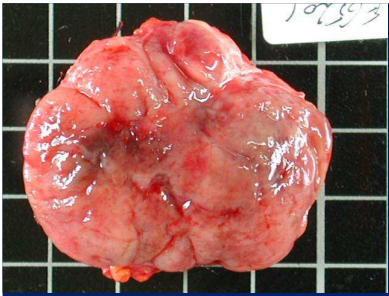
-> Radiothérapie métabolique: ^{131}I -MIBG (captation et rétention >1%)
 ^{177}Lu -[DOTA⁰, D-Phe¹-Tyr³] octreotate

Nouvelles thérapeutiques pour le PH/PGL malin ??

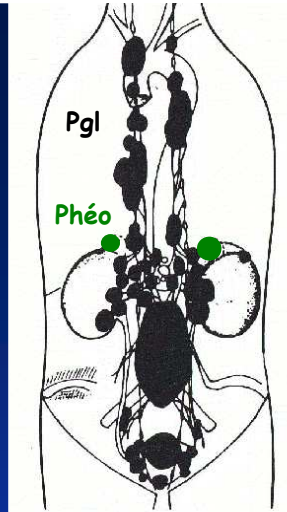
Case report de thérapie antiangiogénique : sunitinib



Josua et al, J Clin Endocrinol Metab 2008;
 Jimenez et al, J Clin Endocrinol Metab 2008
 Park et al; Jpn J Clin Oncol 2009



Le phéochromocytome en 2009



- On appelle " phéochromocytome " uniquement les tumeurs surrénales
- L'ancien phéochromocytome "ectopique" est en fait un paragangliome fonctionnel
- Diagnostic biologique : dosage des métanéphrines urinaires *et plasmatiques*
- Diagnostic radiologique :
 scanner /IRM
 scintigraphie I¹²³mIBG
 scintigraphie I¹¹¹-pentetreotide (octreoscan®)
 PET-scan (¹⁸F-DOPA, ¹⁸F-fluorodopamine, FDG)

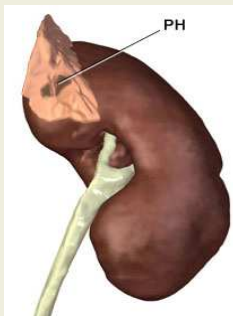
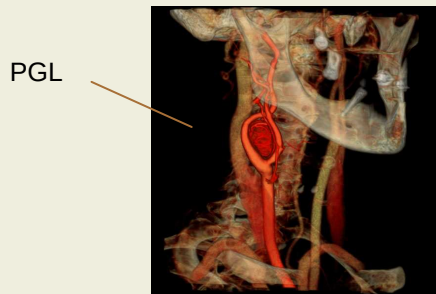
"The death of the 10% rule" (Dlulhy, 2002)

25-30% des phéochromocytomes sont génétiquement déterminés
 L'identification d'une mutation sur **SDHB** est un facteur pronostique de malignité
 Le test génétique du PH/PGL doit être inclus dans la procédure diagnostique

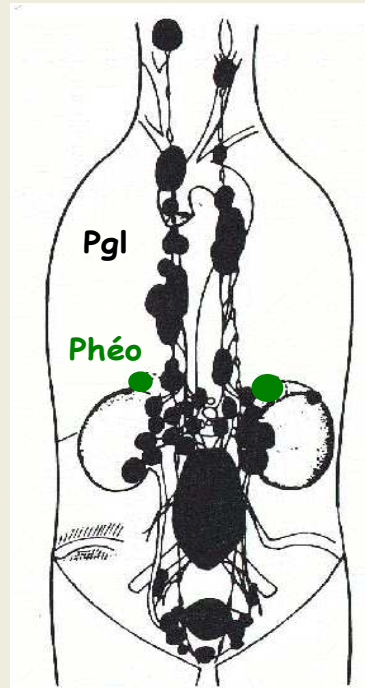
En conclusion

**Les gènes SDHs sont responsables
du syndrome PH/PGL héréditaire**
(Baysal B et al, Science, 2000)

Avant 2000



2000



2009

- ✓ **30% des PH/PGL sont héréditaires**
 - Conseil génétique indispensable
 - Test génétique ciblé
- ✓ **Mutation SDHB: facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic**
 - Modifications des procédures de prise en charge
- ✓ **Le métabolisme mitochondrial est impliqué dans l'angiogenèse et la tumorigenèse**
 - Nouvelles cibles thérapeutiques