

PHEO/PGL



Phéochromocytomes données actuelles

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



Hôpital Européen Georges Pompidou



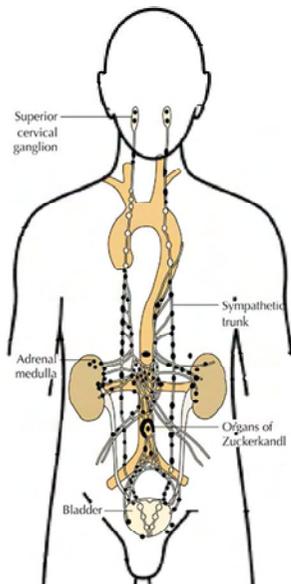
Inserm



Nomenclature

PARAGANGLIOMES (PGL)

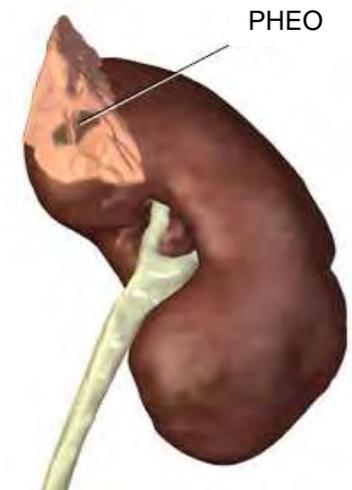
Tumeurs très vascularisées développées dans la tête (*glomus vagal et/ou jugulo-tympanique*) et le cou (*glomus carotidien*), mais aussi dans le thorax, l'abdomen et le pelvis.



PHEO/PGL

PHÉOCHROMOCYTOMES (PH)

Paragangliomes sécrétant des catécholamines développés aux dépens de la médullosurrénale.



1ère Etape

**Poser le diagnostic d'hypersécrétion catécholaminergique
faisant suspecter un PH ou un PGL fonctionnel**

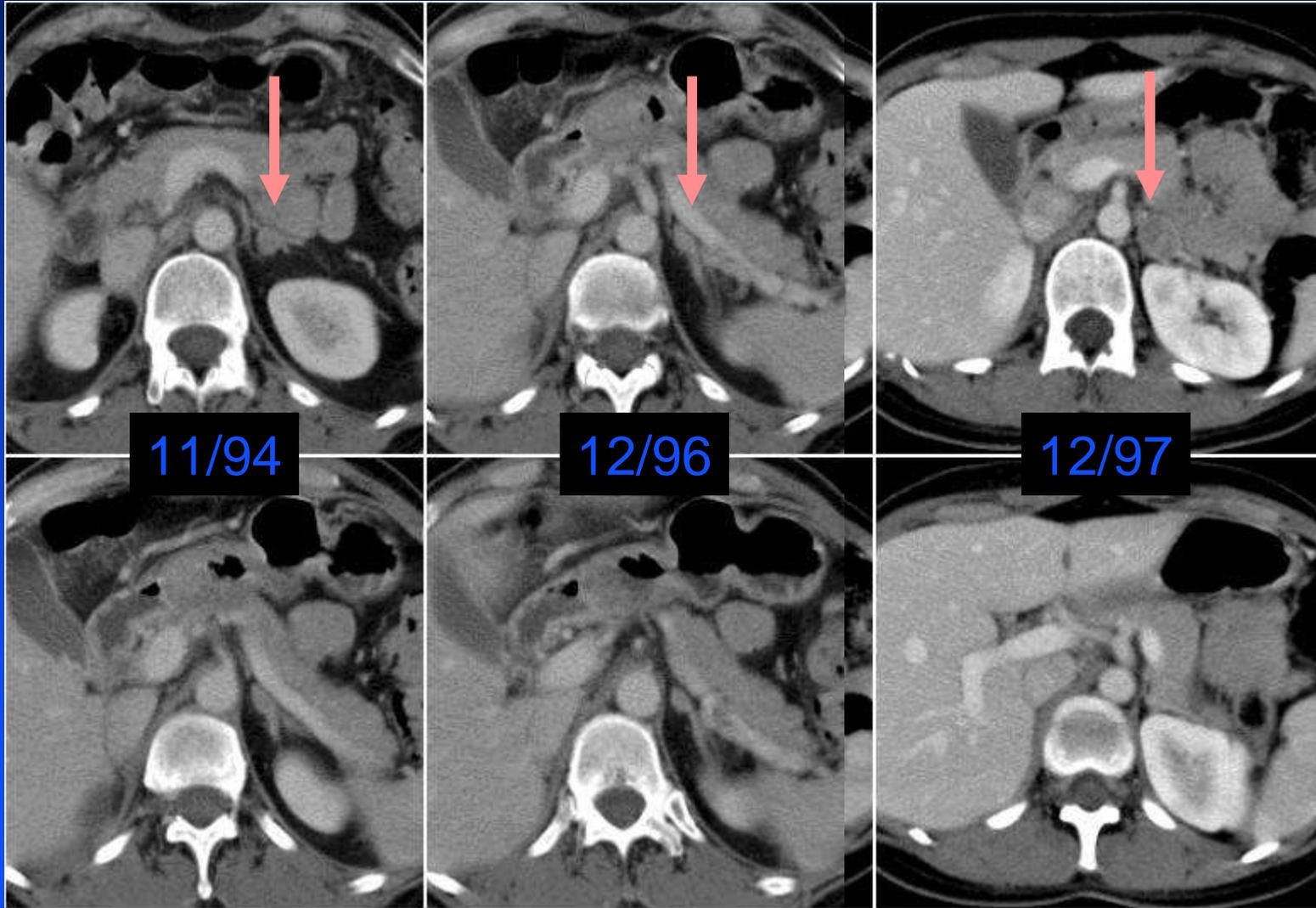
<i>Tests</i>	<i>sensibilité</i>	<i>spécificité</i>
Métanéphrines plasm.	97-99 %	82-96 %
Catécholamines plasm.	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urin.	74-79 %	91-96 %
Métanéphrines urin.	60-88 %	89-97 %
VMA	46-77 %	86-99 %
Rapport méta/créatinine urin.	100 %	98 %

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^{ème} Etape

Localiser le (ou les) PH/PGL

Examens radiologiques: TDM ou IRM



Imageries Fonctionnelles

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)

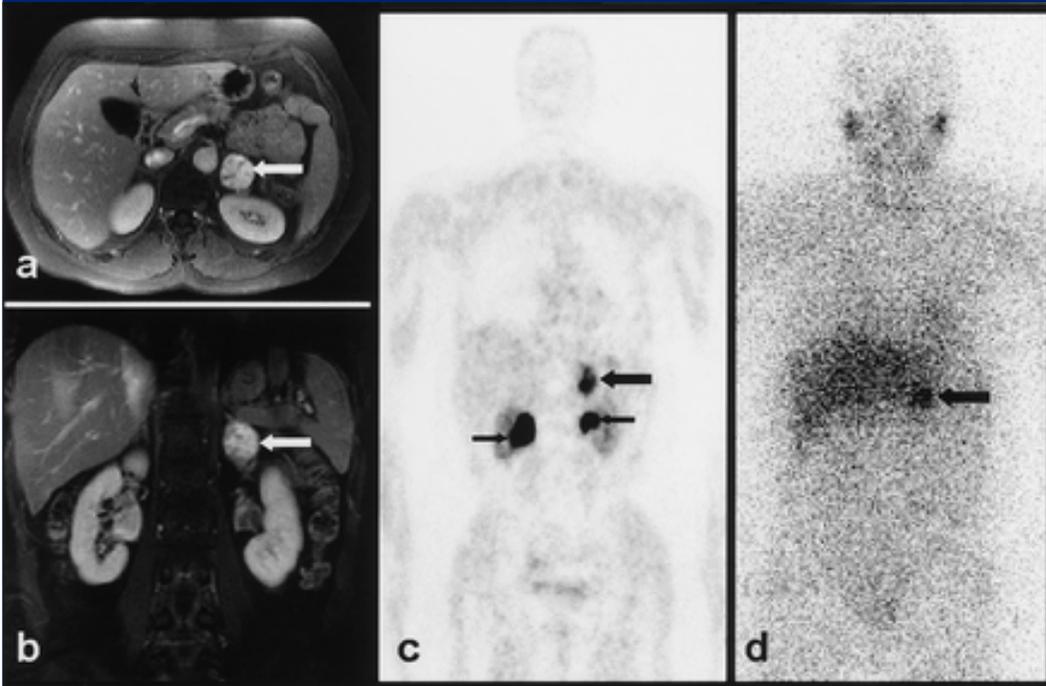
-> Intérêt si mIBG négative (paragangliome)

3. TEP ^{18}F -DOPA

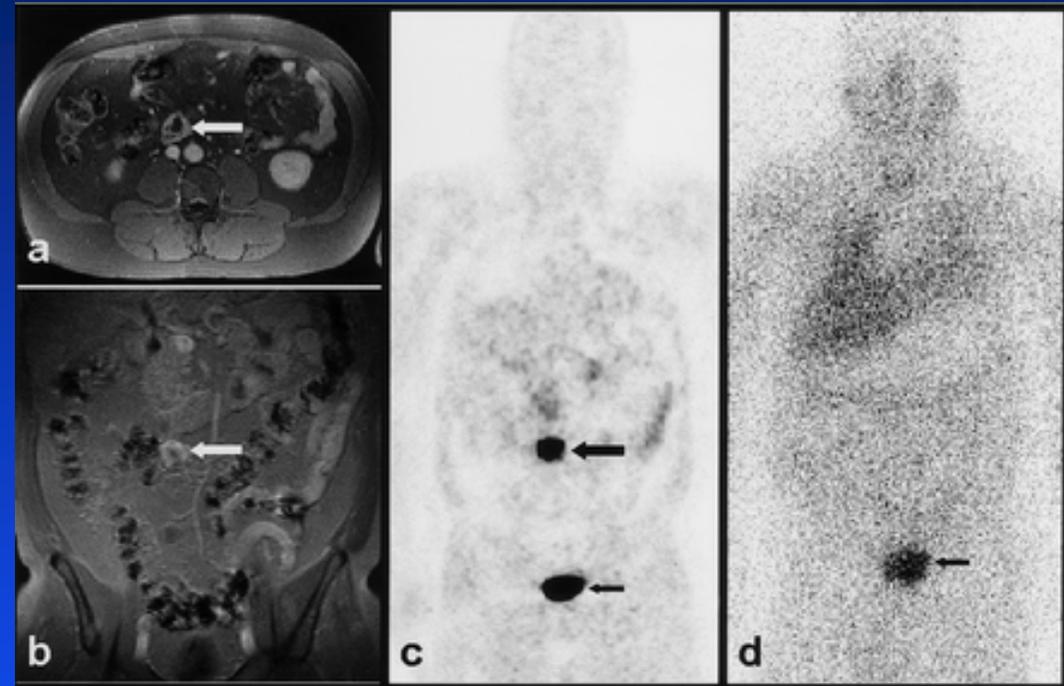
-> A évaluer sur de grandes séries (paragangliome)

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

Apport du TEP ^{18}F -DOPA



*Phéo surrénal gauche
MIBG positive*

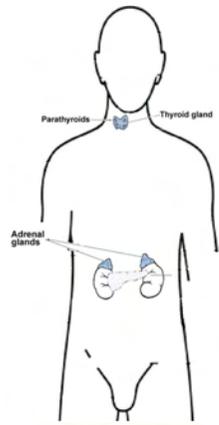


*Phéo extrasurrénal
MIBG négative*

3^{ème} Etape

Proposer un test génétique

Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique



MEN2



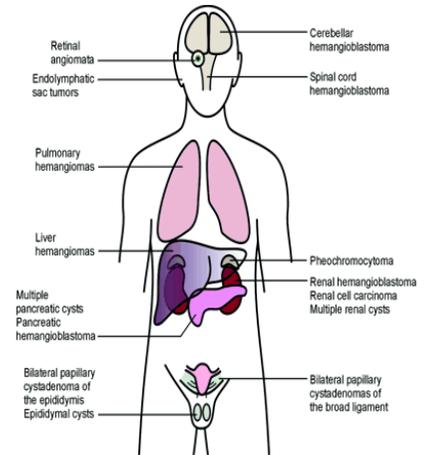
RET

1993

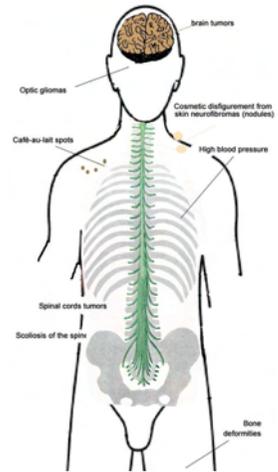


VHL

1993



Maladie de VHL



NF1



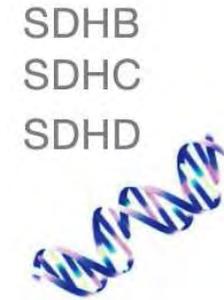
NF1

1990



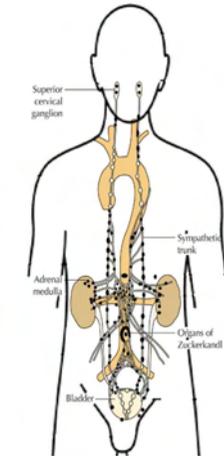
PH

SDHAF2 PGL TC familial
TMEM127 PH familial
2009-2010



SDHB
SDHC
SDHD

2000-2001



PHEO/PGL

Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type II

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

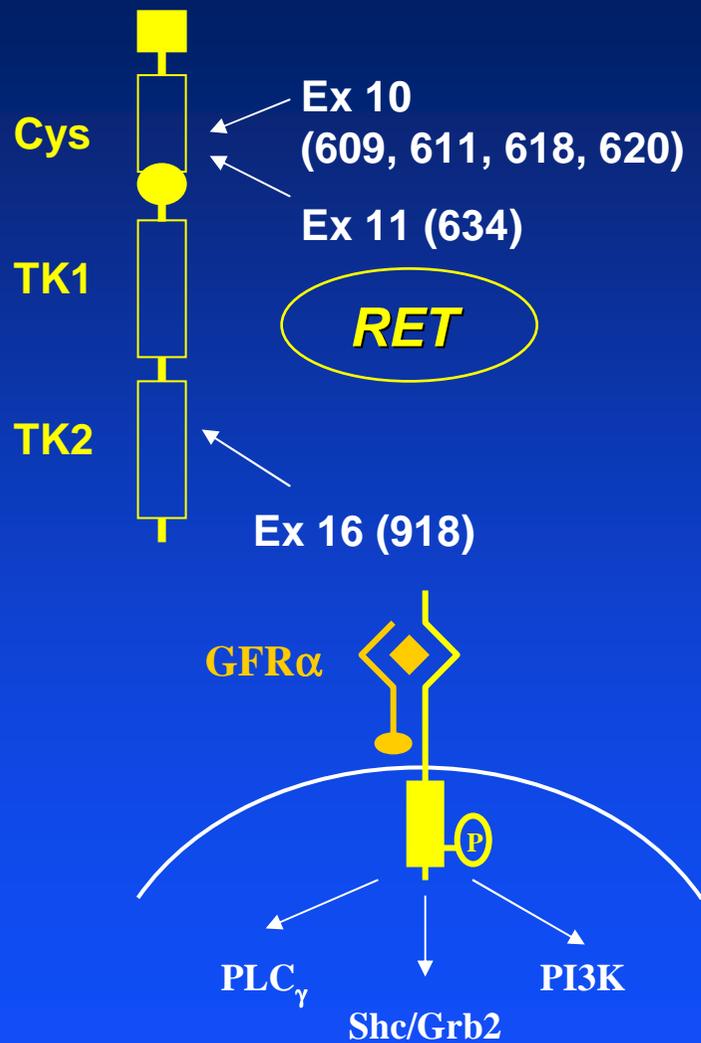
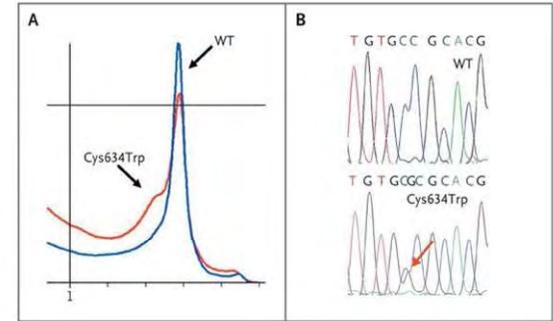
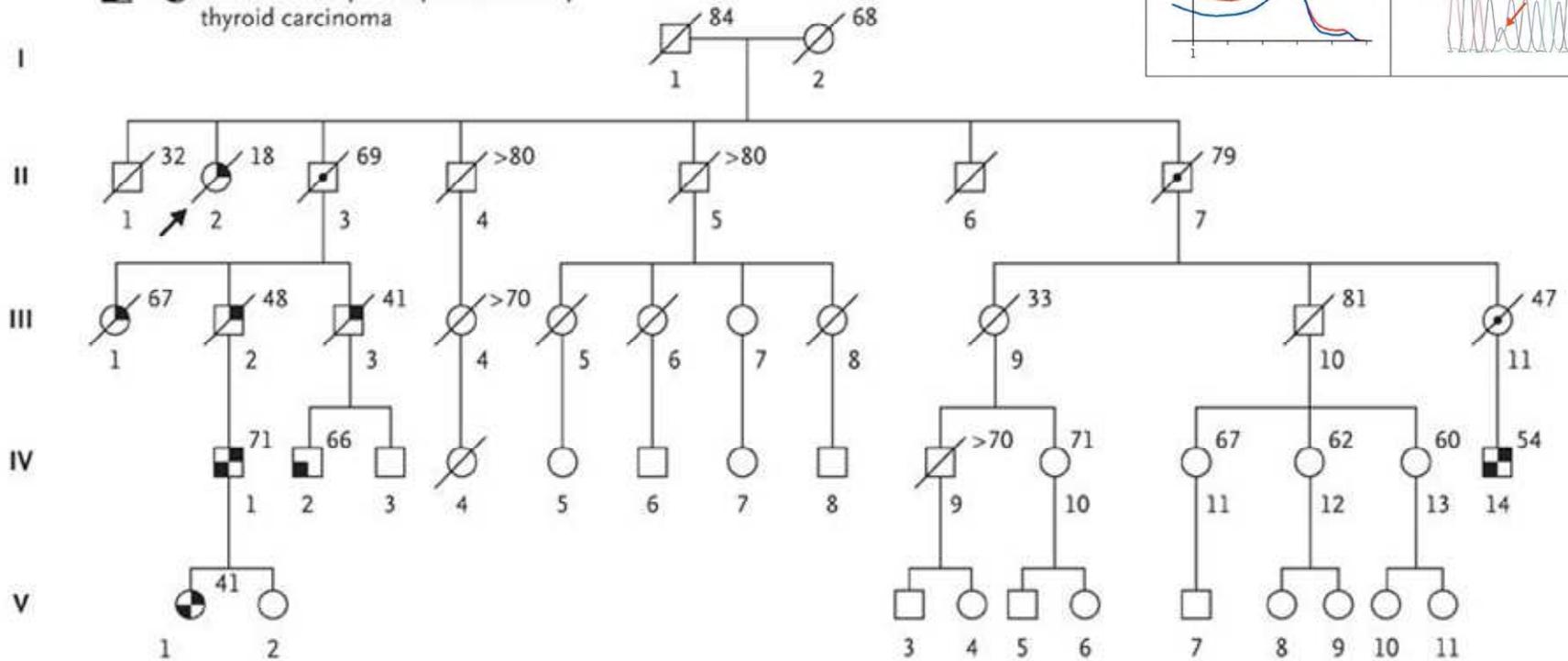


Table 4. Genotypic Testing for RET Mutations and Clinical Implications.

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

- ○ Not studied
- ◻ ● Carrier by transmission
- ◼ ● Pheochromocytoma
- ◼ ● Medullary thyroid carcinoma
- ◼ ● Pheochromocytoma plus medullary thyroid carcinoma



Neumann et al, N Engl J Med, 2007

Neurofibromatose de type 1

Maladie de Von Recklinghausen

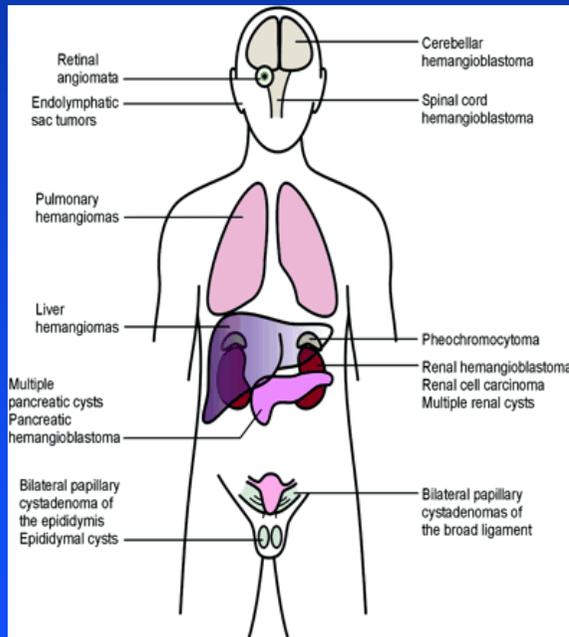
- *Le diagnostic est CLINIQUE:*
 1. Au moins 6 taches café au lait
 2. Lentigines axillaires ou inguinales
 3. ≥ 2 neurofibromes
 4. Gliome du nerf optique
 5. ≥ 2 nodules de Lisch
 6. 1 lésion osseuse caractéristique
- *Phéochromocytome < 1% des NF1*

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

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	+	-	+	-

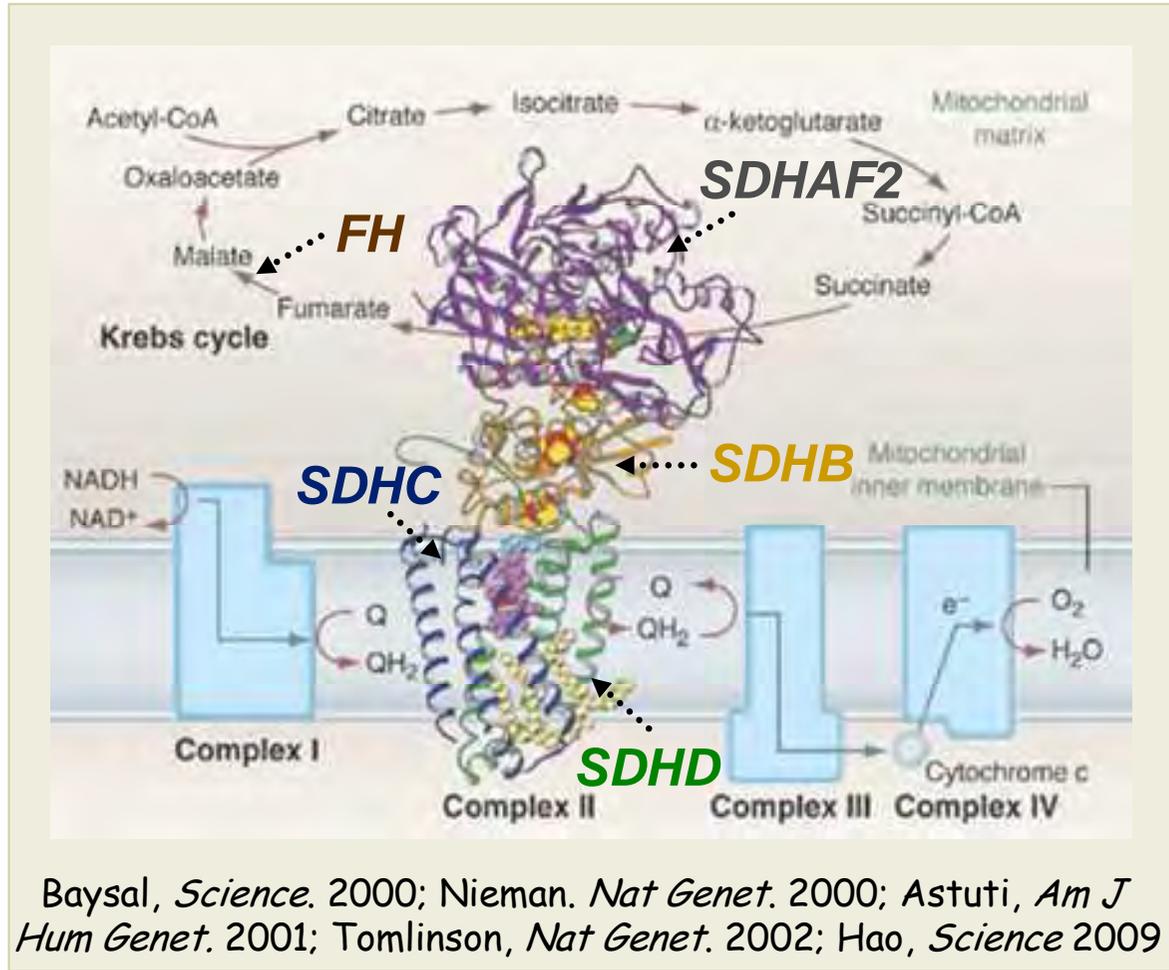
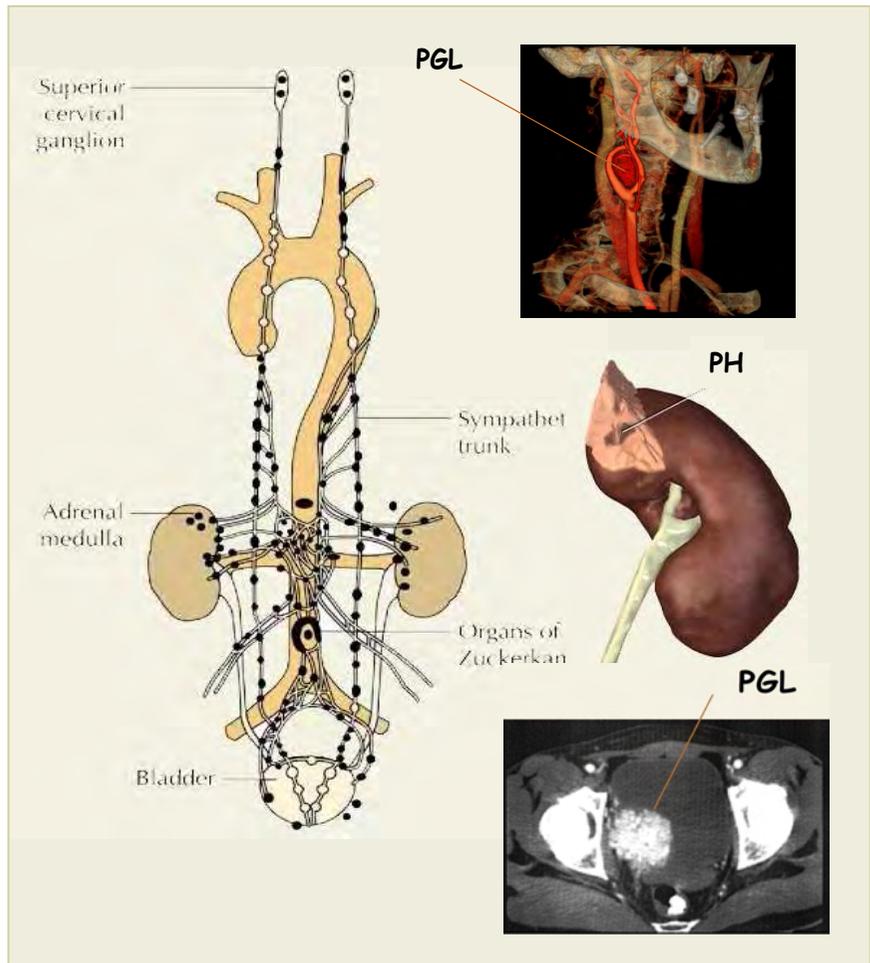
Mutations germinales

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

Modalités de surveillance

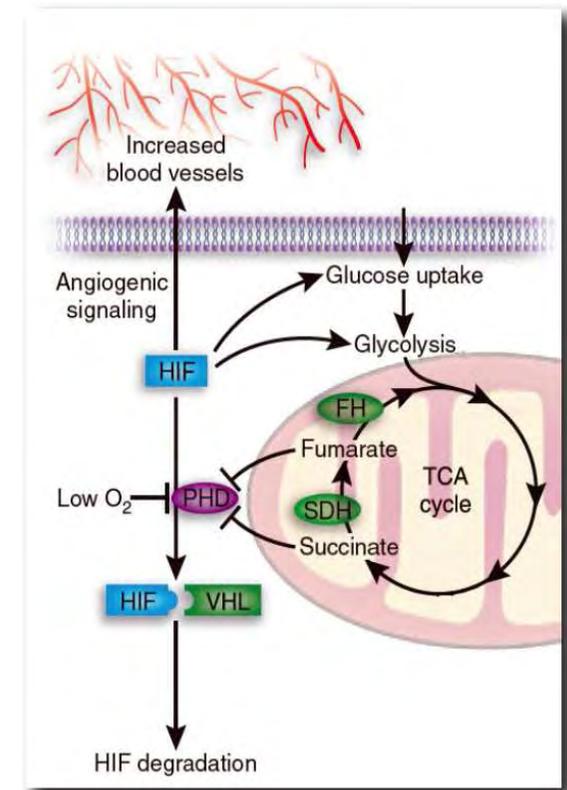
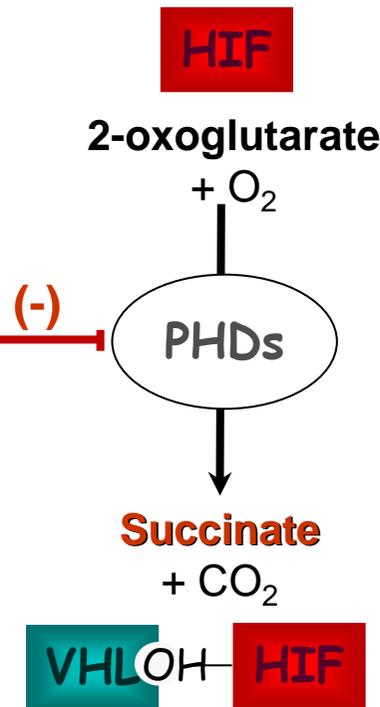
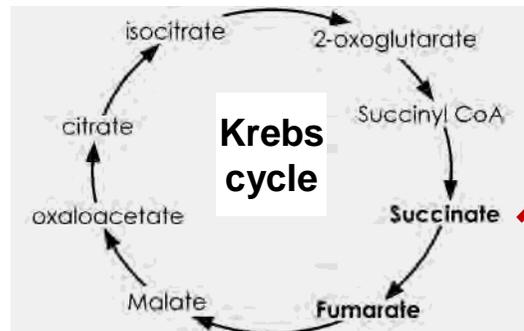
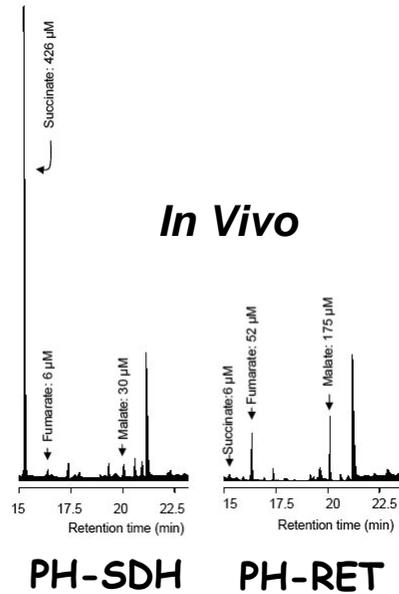
		Age de début	Périodicité
Phéo/ PGL	TDM/MU	5 ans	Annuelle
Hémangioblastome SNC	IRM	15 ans	1-3 ans
Hémangioblastome rétinien	F0	5 ans	6 mois
T du sac endolymphatique	IRM	15 ans	1-3 ans
Cancer du rein	TDM/echo	10-15 ans	1-3 ans
kystes du pancréas	TDM/echo	10-15 ans	Annuelle
T neuroendo. du pancréas	TDM/echo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

Le Syndrome Paragangliome/Phéochromocytome Héréditaire



Baysal, *Science*. 2000; Nieman. *Nat Genet*. 2000; Astuti, *Am J Hum Genet*. 2001; Tomlinson, *Nat Genet*. 2002; Hao, *Science* 2009

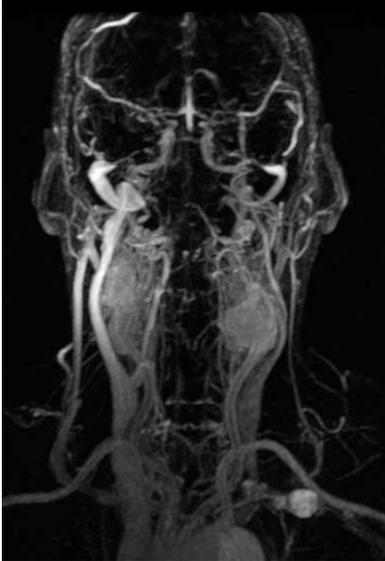
L'inactivation de la SDH induit une accumulation de succinate qui va inhiber l'activité prolyl hydroxylase et ainsi activer l'angiogénèse



(Brière et al, *Hum Mol Genet*, 2005)

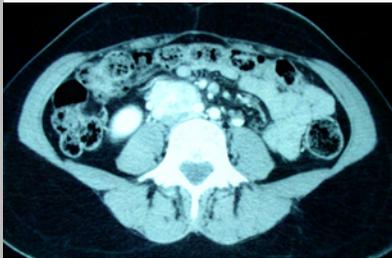
Paragangliomes de la tête et du cou

PGL.NET



330 patients de la cohorte PGL.NET	SDHD n=130	SDHB n=96	SDHC n=16
Number of patients with HN PGL	127 (97.7%) ***	41 (42.7%)	14
Carotid PGL	109 (85.8%) ***	22 (53.7%)	6
Jugulare or tympano-jugulare PGL	37 (29.1%)	13 (31.7%)	5
Vagal PGL	29 (22.8%)	7 (17.1%)	2
Thyroid or larynx PGL	4 (3.1%)	1 (2.4%)	1
Unique tympanic PGL (36 patients)	0	0	0

Paragangliomes Thoraco- Abdomino-Pelviens



139 patients de la cohorte PGL.NET	SDHD n=130	SDHB n=96	SDHC n=16
Number of patients with TAP PGL	16 (12.3%)	54 (56.2%)	2
Thoracic PGL	5 (31.2%)	7 (13%)	2
Abdominal extra-adrenal PGL	12 (75%)	43 (79.6%)	1
Adrenal PGL (pheochromocytoma)	10 (62.5%)	11 (20.4%)	0
Pelvic PGL	0	6 (11.1%)	0

Caractéristiques des sujets porteurs des mutations *SDHs*

	SDHD	SDHB	SDHC
Patient number	130	96	16
Age at diagnosis 1 st PGL	35.7 ± 15.5 (10-96)	36.7 ± 15.3 (6-77)	38.2 ± 13.3 (17-70)
Age at diagnosis ≤ 35 yrs	78 (60%)	48 (50%)	5
Family history	77 (59.2%) ***	21 (22%)	4
Multiple PGL	87 (66.9%) ***	20 (20.8%)	5
Metastases	4 (3.1%)	36 (37.5%)***	0



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			
<i>VHL</i> gene	16	9	25
<i>SDHB</i> gene	3	18	21
<i>SDHD</i> gene	9	2	11
<i>RET</i> 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

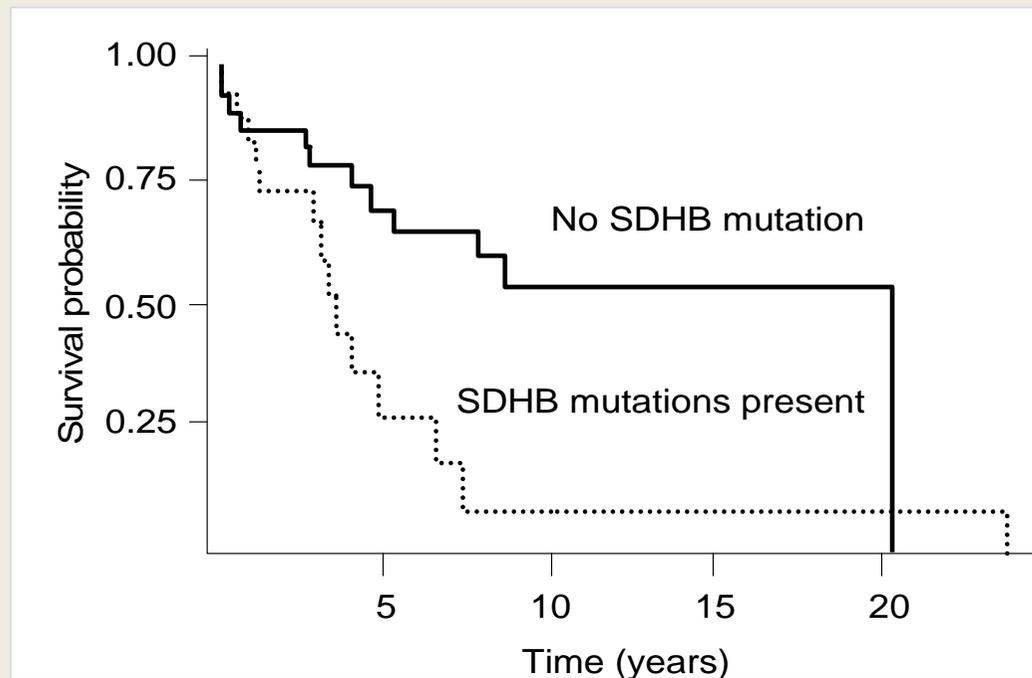
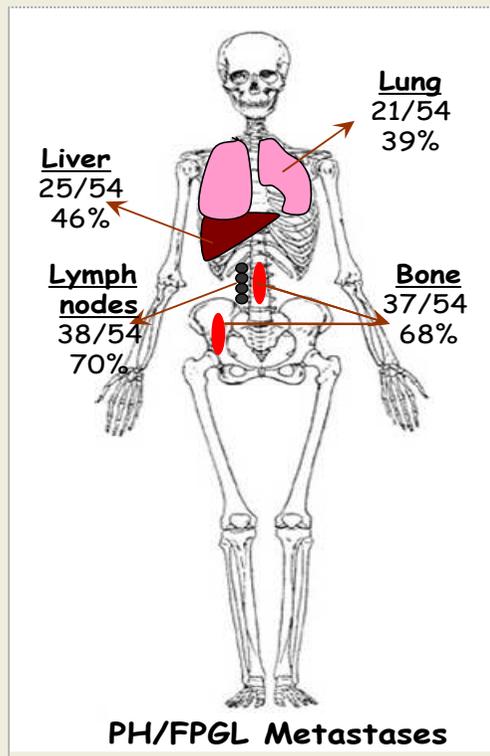
2. for recurrent and/or malignant tumors OR = 19.8

	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

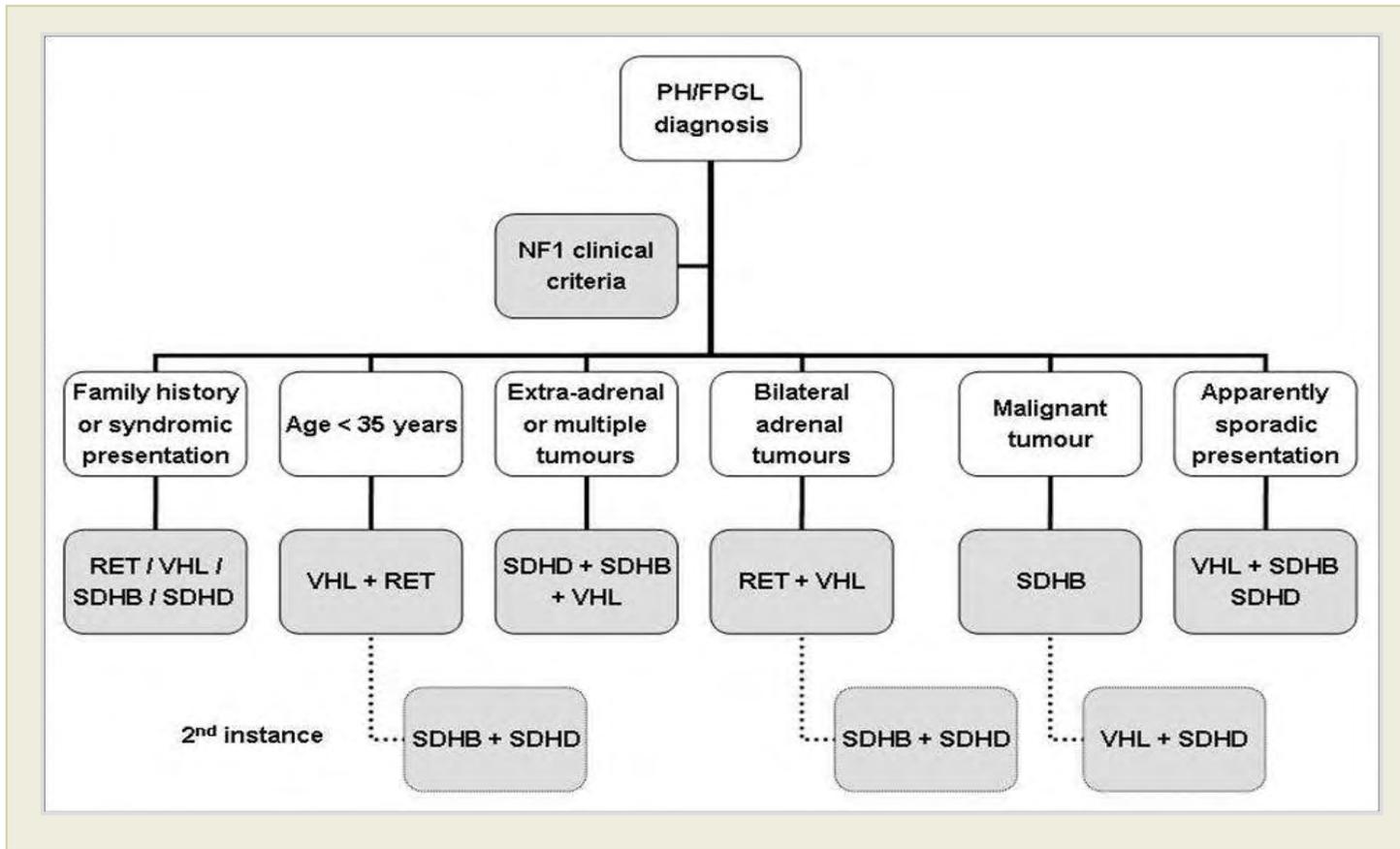


Median survival: **42 months (SDHB positive)** versus 244 (SDHB negative)

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

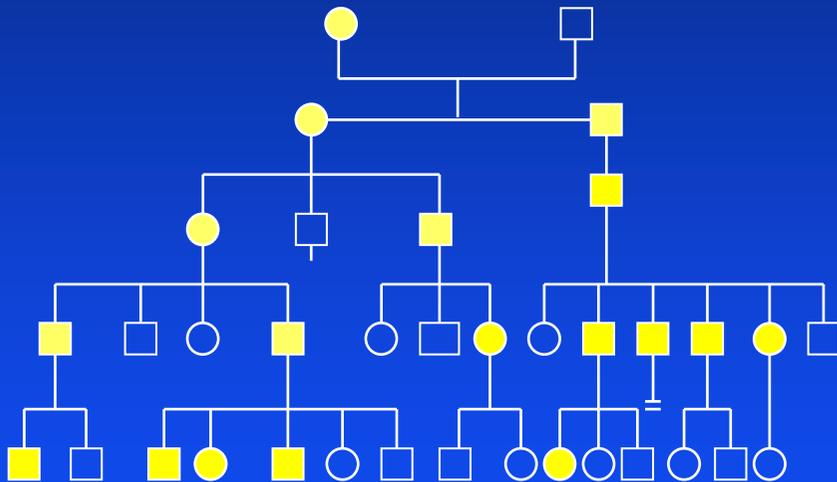
Recommandations pour le Conseil Génétique



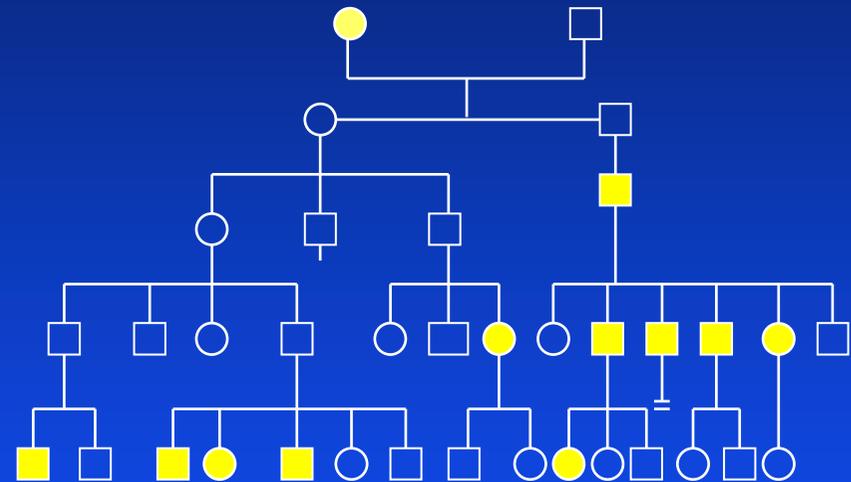
Amar et al, *J Clin Oncol.* 2005; Plouin & Gimenez-Roqueplo, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; Gimenez-Roqueplo & ENS@T. *Clin Endocrinol.* 2006; Bornstein & Gimenez-Roqueplo & PRESSOR, *Ann NYAcad Sc.* 2006

Transmission: autosomique dominante ...

VHL, RET, NF1
SDHB, SDHC,
TMEM127



SDHD,
SDHAF2



..... 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.

Avant le test

Consultation avec
le généticien

Consultation avec
le psychiatre

Signature du consentement
+ prélèvement sanguin

Test

Après le test

Annonce du
1^{er} résultat

Signature du consentement
+ prélèvement sanguin

Annonce du
résultat
définitif

Orientation
vers service
spécialisé si
résultat positif

Consultation avec
le psychiatre



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, proposé par une équipe agréée, 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 2A
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 test est positif, un dépistage et une surveillance devront être menés:

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

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

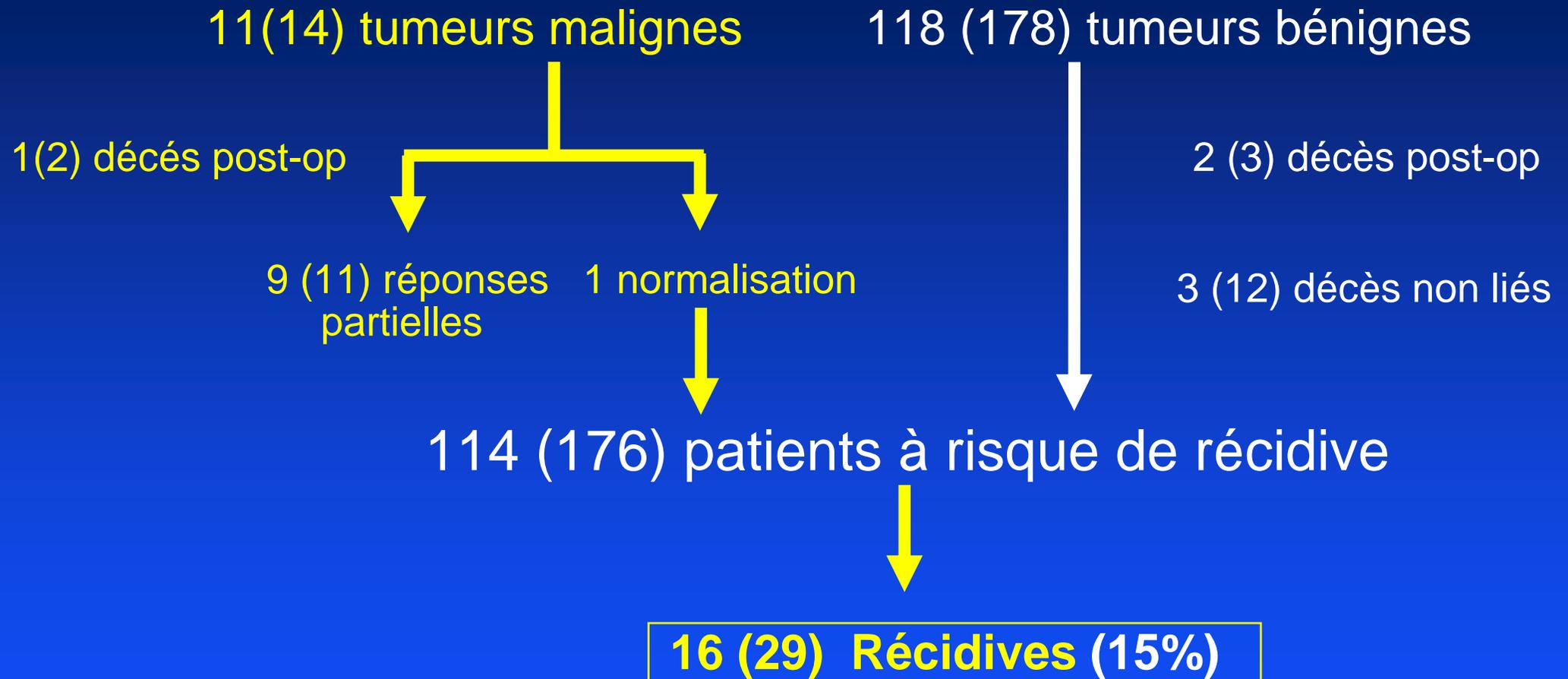
4 complications mortelles (2,4%)

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

38 complications non mortelles (23,6%)

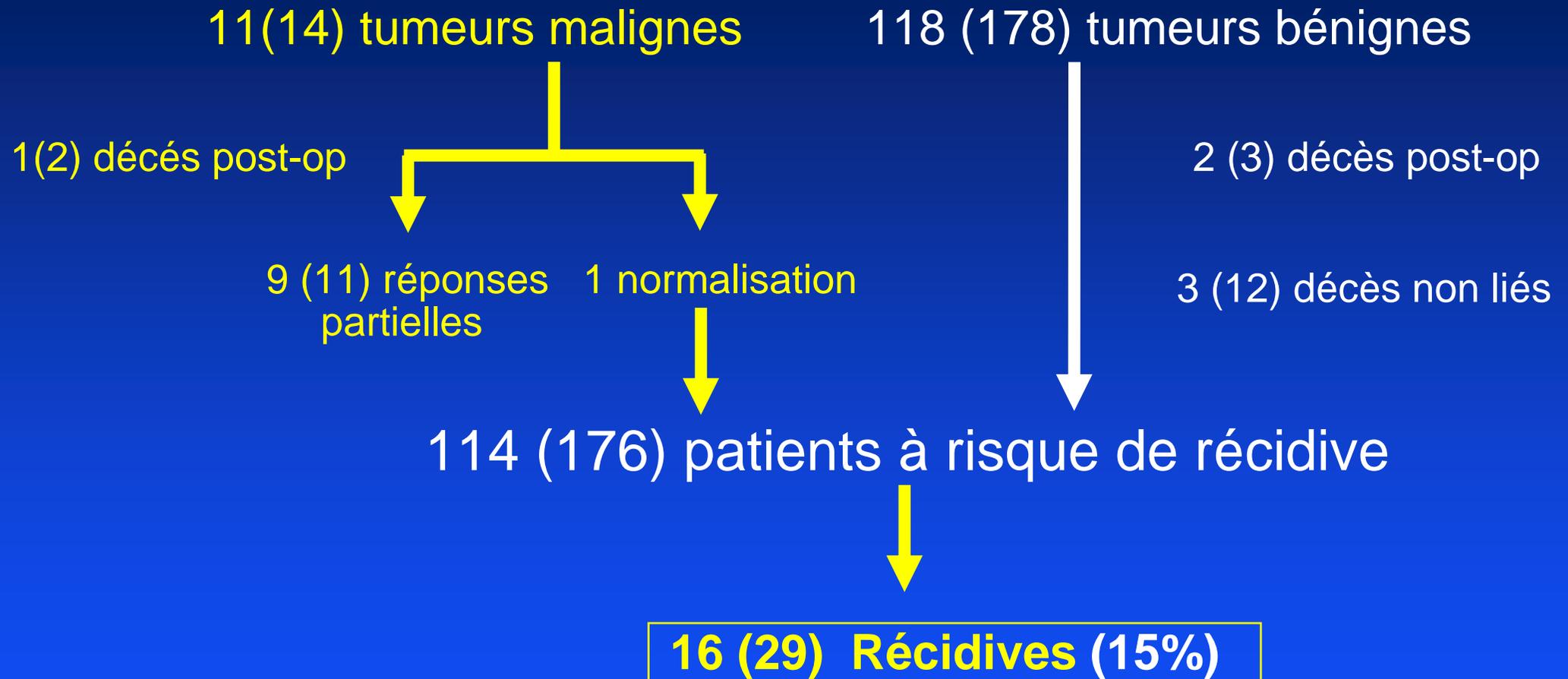
- hématome, infection: 16; complications cardiorespiratoires: 3
- séquelles neurologique/rénale: 3/2; résection d'organe: 14

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



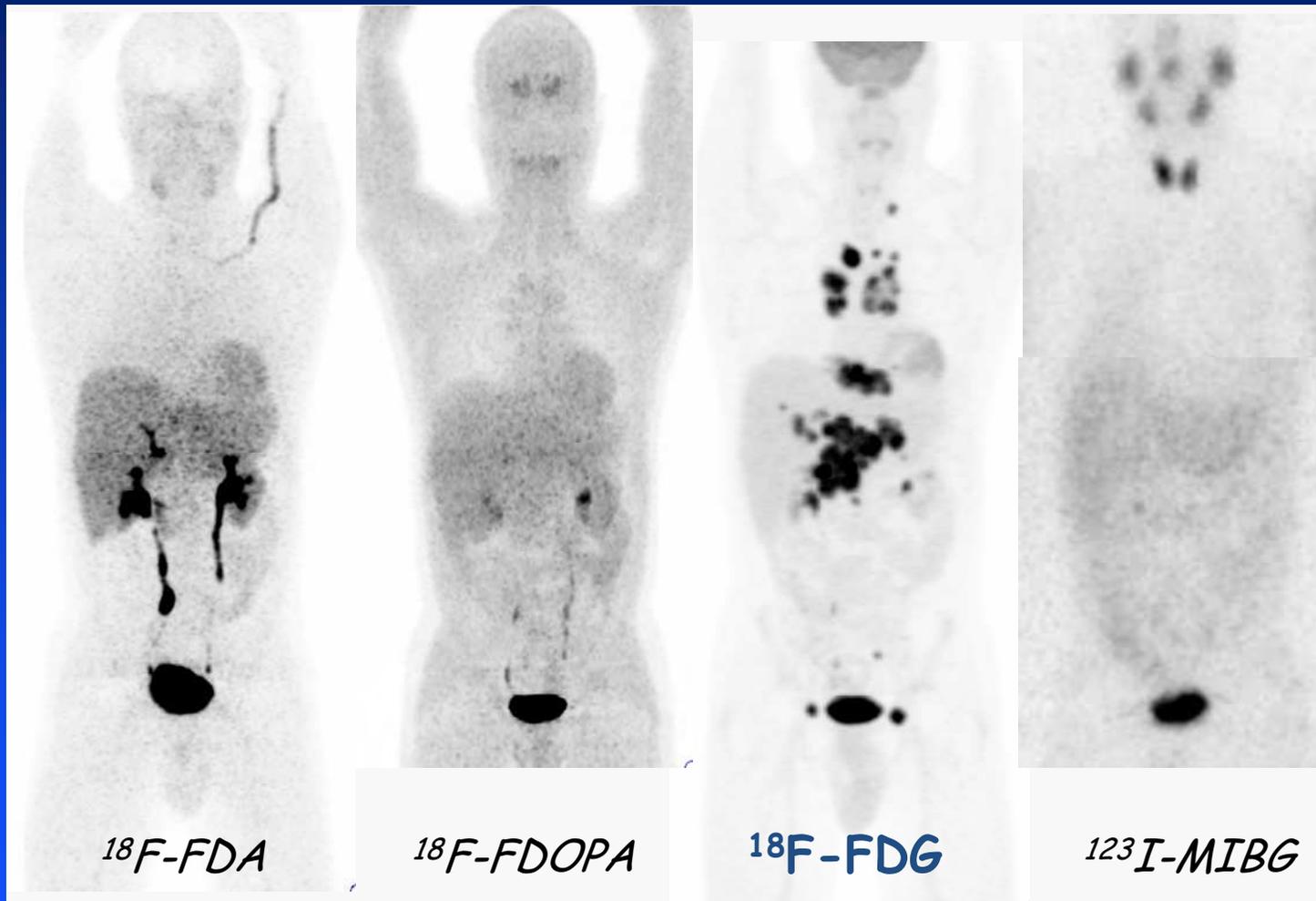
Population Comete Pheo Broussais-HEGP 1975-2001 (1975-2003)

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 chez les sujets SDHB



Timmers et al. J Clin Oncol, 2007; J Clin Endocrinol Metab, 2009

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 métastases (chirurgie, embolisation, radiothérapie externe)

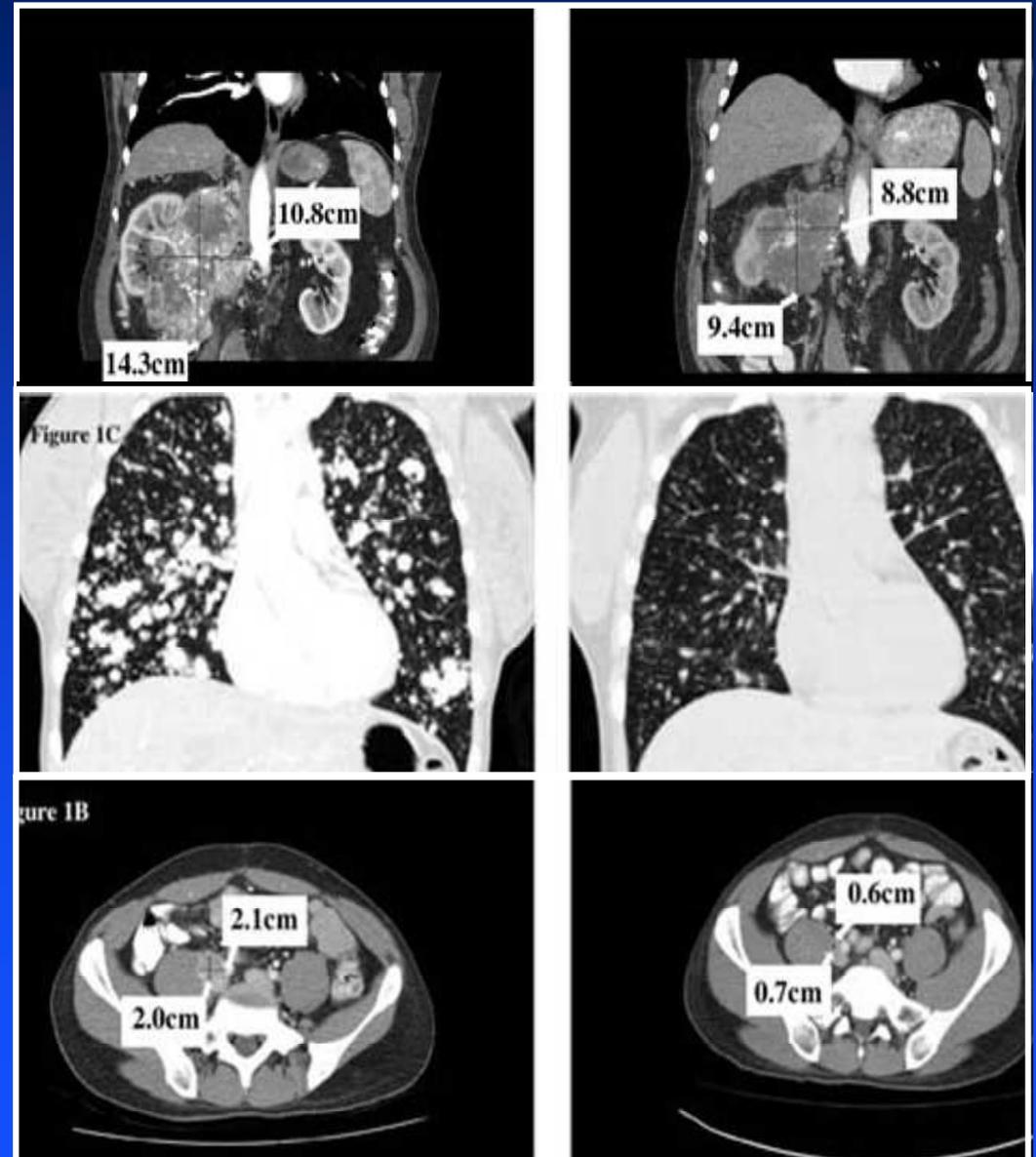
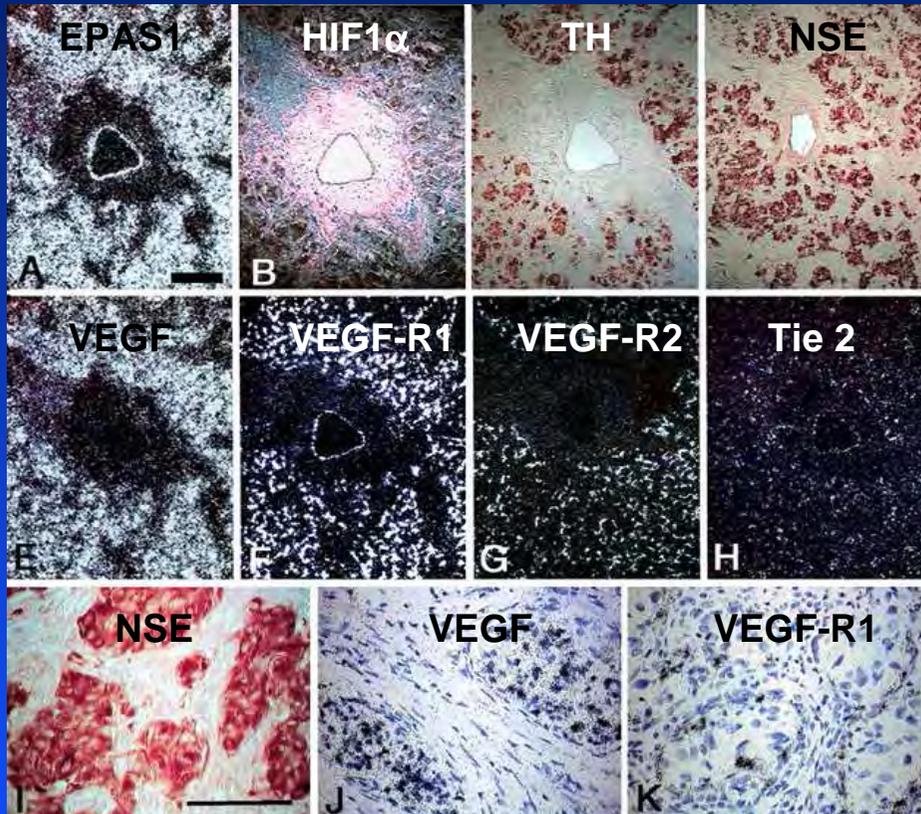
2. Approches systémiques en cas de maladie progressive

-> 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

Les gènes SDHs sont responsables du syndrome PH/PGL héréditaire

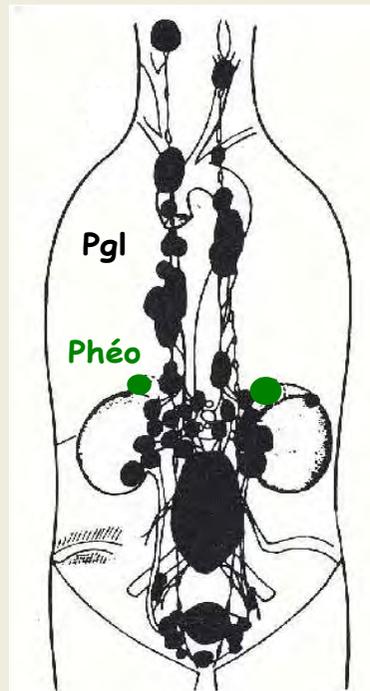
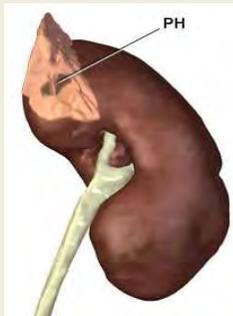
(Baysal B et al, *Science*, 2000)

← *Avant 2000*

2000

2010 →

PGL



- ✓ **30% des PH/PGL sont héréditaires**
 - Conseil génétique indispensable
 - Tests génétiques ciblés
- ✓ **Mutation SDHB: facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic**
 - Modifications des procédures de prise en charge
- ✓ **L'inactivation de la succinate deshydrogénase active l'angiogénèse**
 - Nouvelles cibles thérapeutiques
 - Essai international FIRSTMAPP (2010-)