



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

Centre de Référence



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# Actualités en phéochromocytome et paragangliome



**M**arseille  
**M**edical  
**G**enetics

---

**Frédéric CASTINETTI**

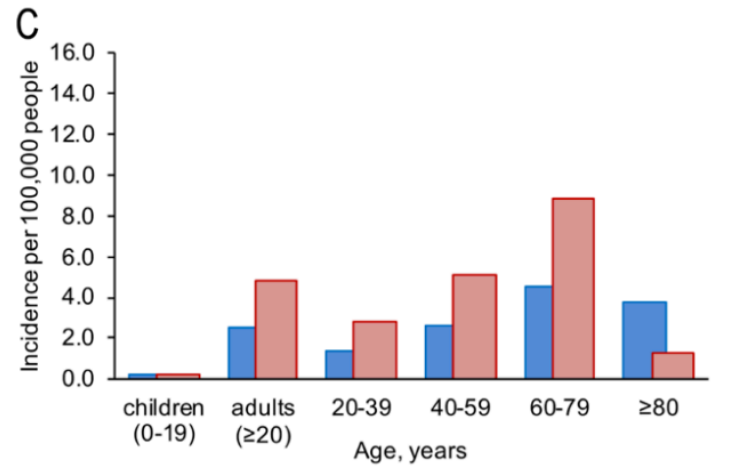
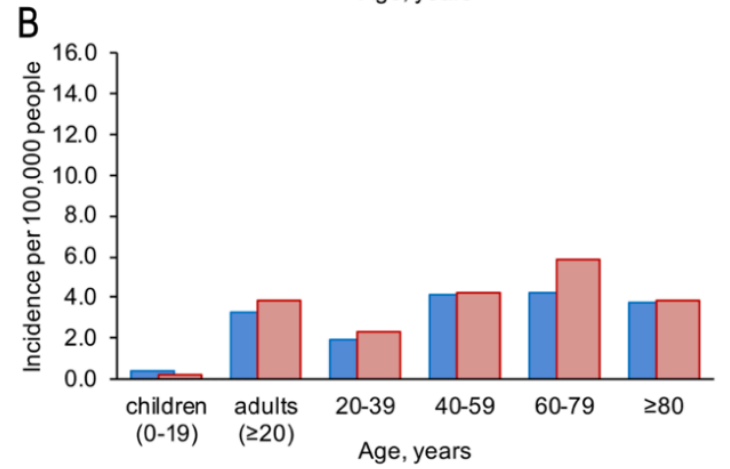
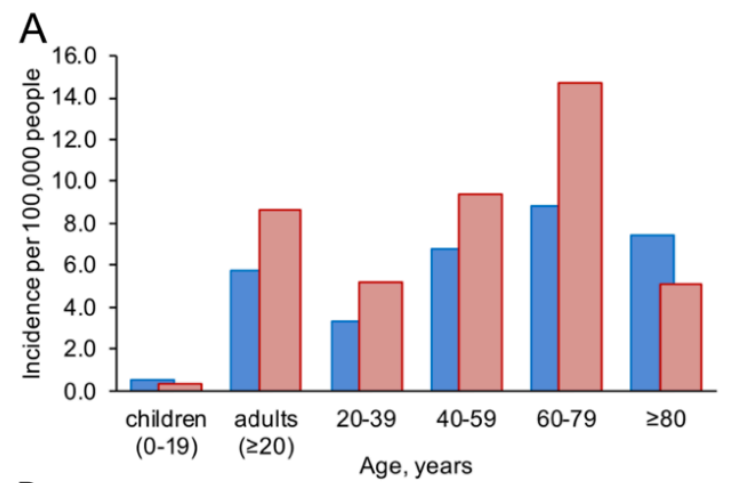
Endocrinologie, Hopital de la Conception

# Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study

- Etude observationnelle (7 ans) à Alberta (Canada): 5.196.368 habitants
- 15113 ont eu un dépistage de phéo/pgl
- 239 cases avec PPGL (237 confirmés par chirurgie/autopsie)
- Phéo: 49.4%; 37,1% PGL tête et cou
- Age médian au diagnostic: 55 ans
- Taille médiane: 3.2 cm

	No. of people diagnosed*	Population at risk	Incidence per 100 000 people†
Tumour type			
PHEO or PG	239	5 196 368	0.66
PHEO	118		0.32
PG	121		0.33

**France: 420 nouveaux cas/an ? 210 Pheo/an ?**



# DIAGNOSTIC CLINIQUE

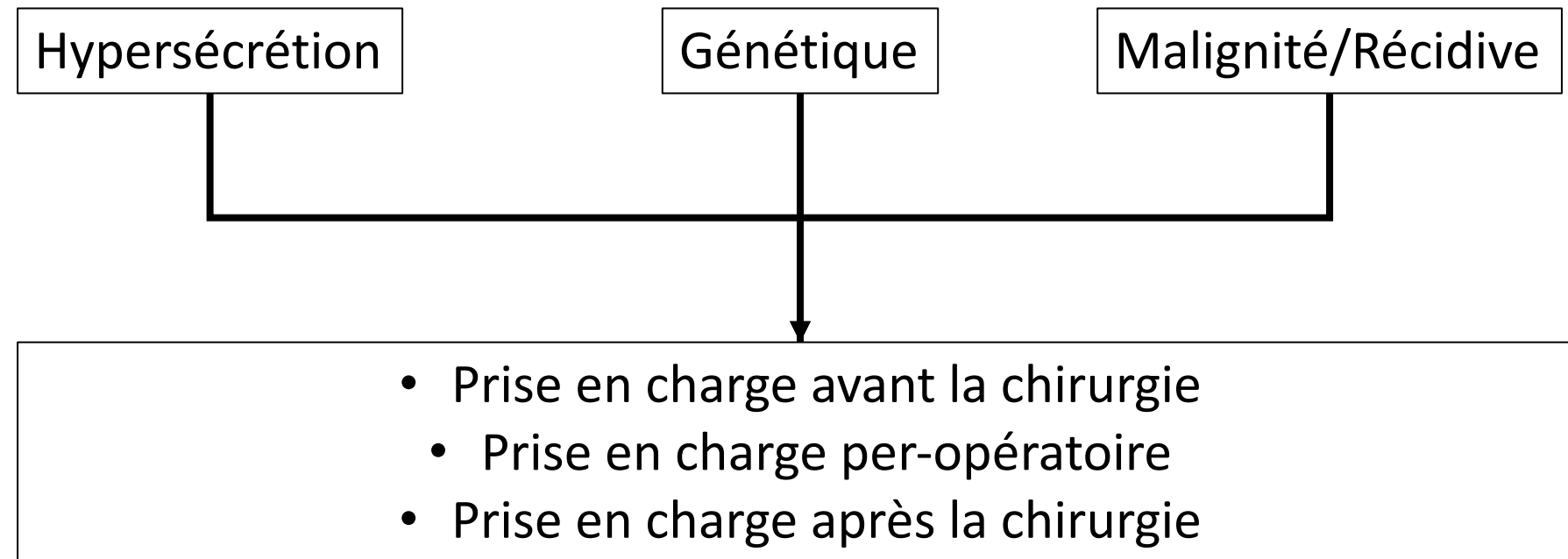
- Signes classiques: HTA, céphalées, sueurs, palpitations
- Signes moins classiques: diabète, dysfonction cardiaque progressive
- Signa aigü: Takotsubo (qui va mimer un IDM)



- 37%: Symptomes
- 36%: Incidentalome (7% de tous les incidentalomes sont des PHEO)
- 27%: Surveillance (cas familiaux)

*Geroula, EJE, 2019 (245 patients with PPGL)*

# PRISE EN CHARGE DES PHEOCHROMOCYTOMES



# Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension

Jacques W.M. Lenders<sup>a,b</sup>, Michiel N. Kerstens<sup>c</sup>, Laurence Amar<sup>d</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>e</sup>, Mercedes Robledo<sup>f</sup>, David Taieb<sup>g</sup>, Karel Pacak<sup>h</sup>, Joakim Crona<sup>i</sup>, Tomáš Zelinka<sup>j</sup>, Massimo Mannelli<sup>k</sup>, Timo Deutschbein<sup>l</sup>, Henri J.L.M. Timmers<sup>a</sup>, Frederic Castinetti<sup>m</sup>, Henning Dralle<sup>n</sup>, Jřri Widimský<sup>j</sup>, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo<sup>o</sup>, and Graeme Eisenhofer<sup>b,p</sup>

PRISE EN CHARGE PRE-  
OPERATOIRE

# CARACTERISATION PRE-OPERATOIRE

- Métanéphrines et Normétanéphrines (plasma\*/urines) (VPN 97-99%) – Seuil > 2N: Pheo/PGL probable
- +/- Chromogranine A
- Statut Génétique (systématique, sans impact sur la chirurgie)
  - French ANPGM guidelines/TENGEN Network: NGS
  - Panel 1 Genes: *SDHB, SDHC, SDHD, VHL, RET* (exons 5, 8, 10, 11, 13 - 16), *TMEM127, MAX*
    - Large deletions
      - Panel 2 genes: *NF1, SDHA, FH, MDH2, SDHAF2, ATRX, HRAS* (exons 2 - 6), *EGLN1, EGLN2*

# CARACTERISATION PRE-OPERATOIRE

- Métanéphrines et Normétanéphrines (plasma\*/urines) (VPN 97-99%) – Seuil > 2N: Pheo/PGL probable
- +/- Chromogranine A
- Statut Génétique (systématique, sans impact sur la chirurgie)
- Evaluation cardiaque:
  - ETT: 20% patients ont une Fe < 45% (Moyenne 54%)
- TDM surrénalien (Body TDM si argument pour une lésion associée)



# TDM ET PHEOCHROMOCYTOME

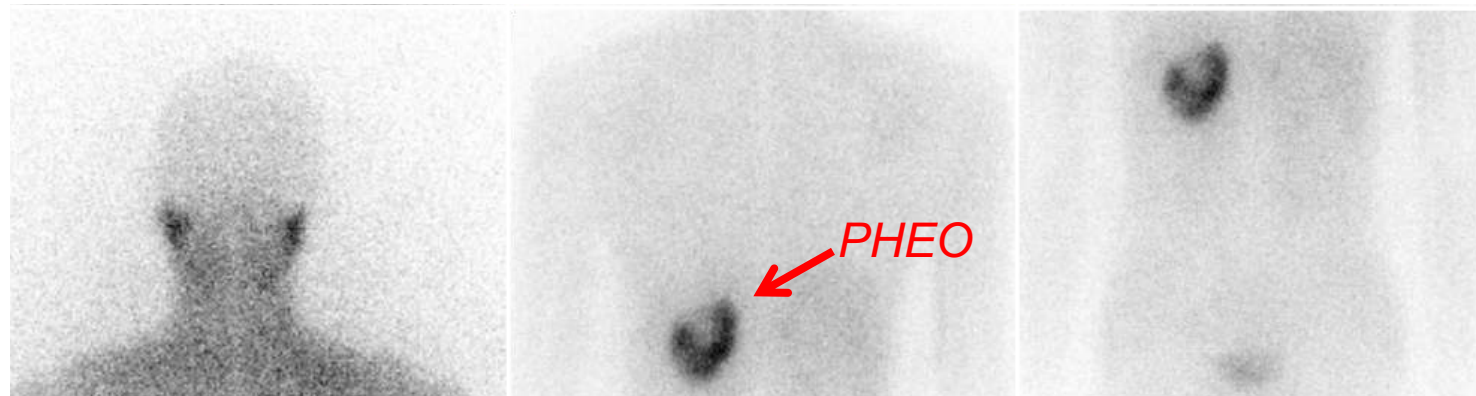
Author	Year	Number	Pheo with unenhanced density < 10 HU
Sane	2012	174 incidentalomes	0/9
Schalin-Jantti	2015	56 incidentalomes avec densité < 10 UH	0
Jun	2015	251 incidentalomes	0/19
Buitenwerf	2018	222 phéo	1/222
Canu	2019	548 phéo	0/548

# CARACTERISATION PRE-OPERATOIRE

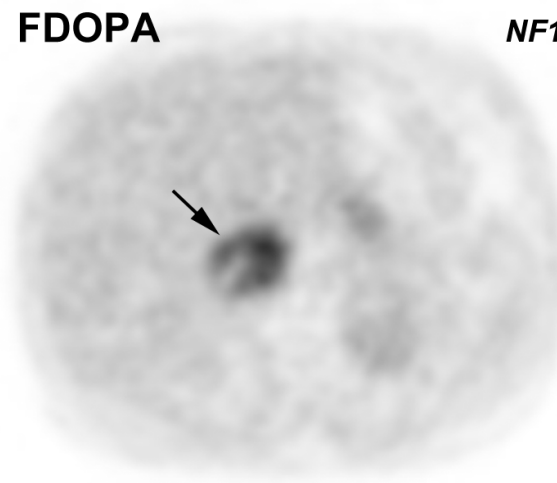
- Métanéphrines et Normétanéphrines (plasma\*/urines) (VPN 97-99%) – Seuil > 2N: Pheo/PGL probable
- +/- Chromogranine A
- Statut Génétique (systématique, sans impact sur la chirurgie)
- Evaluation cardiaque:
  - ETT: 20% patients ont une Fe < 45% (Moyenne 54%)
- TDM surrénalien (Body TDM si argument pour une lésion associée)
- Imagerie nucléaire: PET FDOPA/Gallium/Scintigraphie MIBG

# IMAGERIE NUCLEAIRE

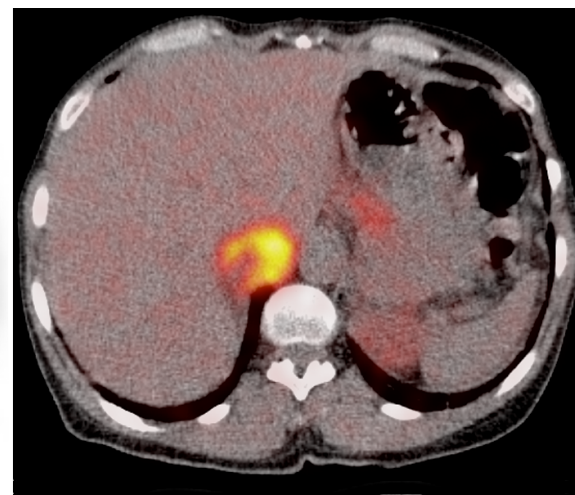
MIBG



FDOPA



NF1



# CARACTERISATION PRE-OPERATOIRE

**Table 3** Proposed clinical algorithm for nuclear imaging investigations in cases of pheochromocytomas and paragangliomas

	First choice	Second choice	Third choice (if [ <sup>18</sup> F]FDOPA or [ <sup>68</sup> Ga]Ga-SSA is not available)
PHEO (sporadic)	[ <sup>18</sup> F]FDOPA or [ <sup>123</sup> I]MIBG	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG
Inherited PHEO (except <i>SDHx</i> ): <i>NF1/RET/VHL/MAX</i>	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	[ <sup>123</sup> I]MIBG or [ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG
HNPGL (sporadic)	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	[ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA
Extra-adrenal sympathetic and/or multifocal and/or metastatic and/or <i>SDHx</i> mutation	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG and [ <sup>18</sup> F]FDOPA	[ <sup>18</sup> F]FDG and [ <sup>123</sup> I]MIBG or [ <sup>18</sup> F]FDG and [ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA

- Risque élevé de récurrence
- Maladie familiale
- Tumeurs multiples
- Maladie agressive

# TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

- Alpha-bloquants 7 - 14 jours avant la chirurgie
- Beta bloqueurs cardio-sélectifs 3 jours avant la chirurgie
- Antagonistes calciques si insuffisant sur le plan tensionnel, ou en remplacement si hypotension artérielle
- Eau et sel ++++

## **Consensus points**

**(20)** Presurgical medical preparation using an  $\alpha$ -adrenergic receptor blocker remains the mainstay for preventing life-threatening perioperative cardiovascular complications.

**(21)** Normotensive patients with a PPGL should also receive presurgical medical treatment, as they are also at an increased risk of haemodynamic instability.

## **USAGE SYSTEMATIQUE CONTROVERSE**

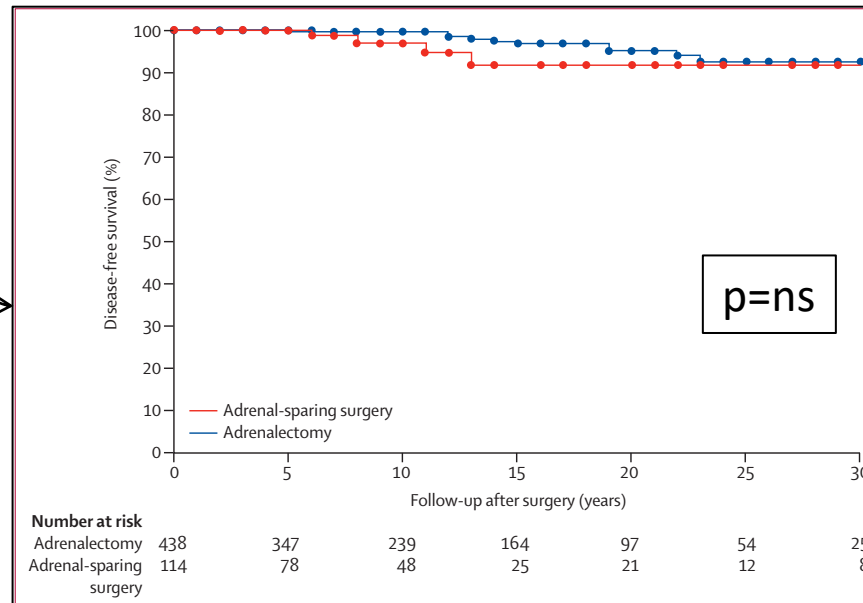
PRISE EN CHARGE PER-  
OPERATOIRE

# CHIRURGIE INITIALE

- Seul traitement curatif
- Centre expert – Chirurgie et anesthésiste = mortalité per-opératoire diminuée de 30-50% à < 1%
- Objectif principal: R0 résection
- Anatomopathologie: Taille, statut R, PASS/GAPP score, Ki-67

**Adrenal sparing surgery**  
 153 operated adrenals  
**4 recurrences (3%)** (3 right, 1 left)  
 6-11 years after surgery  
 Mean follow-up: 10 yrs (1-28)

**Adrenalectomy**  
 717 operated adrenals  
**11 recurrences (2%)**  
 Mean 13 yrs after surgery  
 Mean follow-up: 13 yrs (1-23)



**Cortisolic function**  
**57% normal function after surgery**

**Cortisolic function**  
 0% normal after surgery



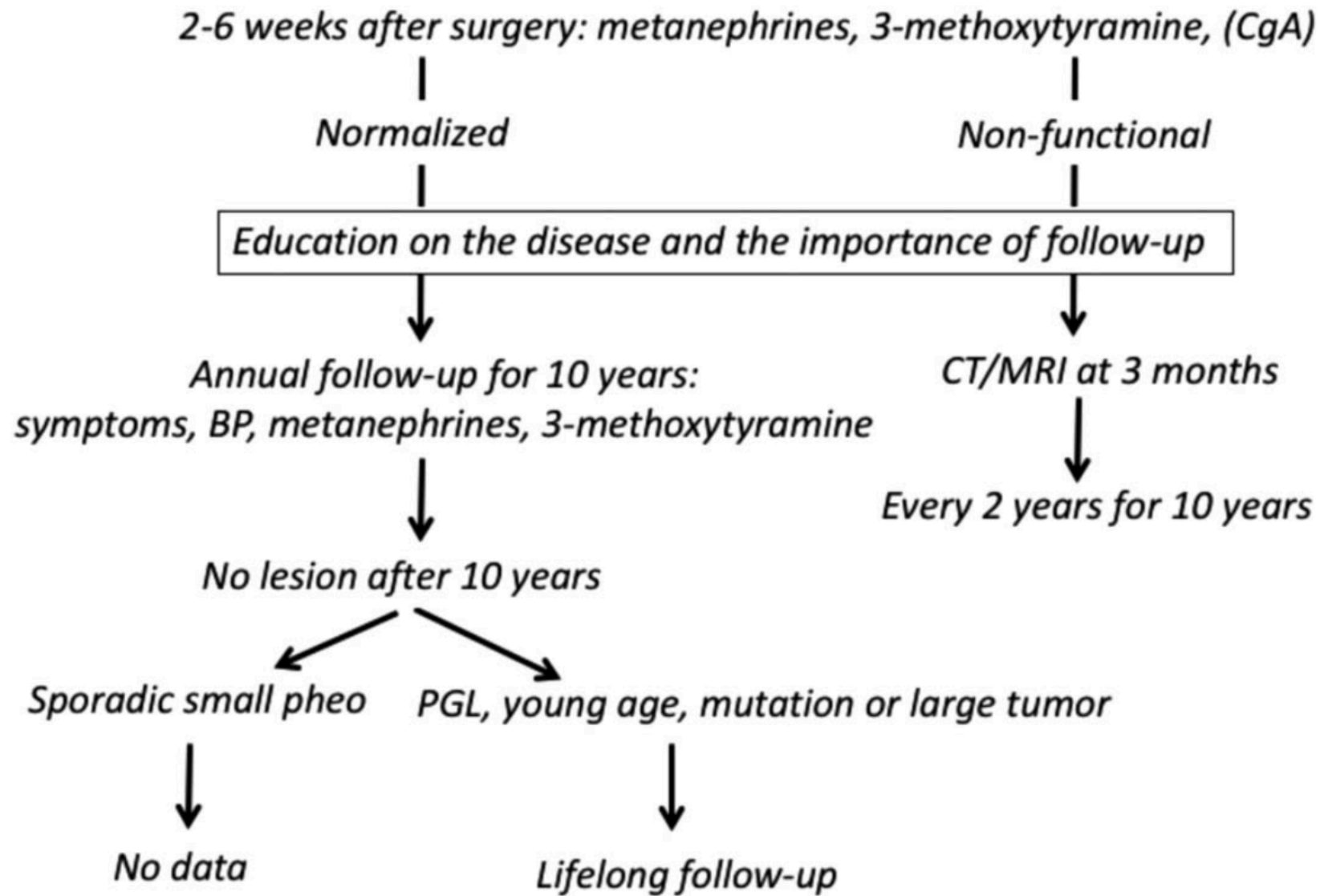
# SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE IMMEDIATE

- Soins intensifs 24 heures
- Risques
  - HypoTA sévère (especially in highly secreting PHEO ?)
  - HTA résiduelle (50% cas)
  - Hyperglycémie
  - Hypoglycémie
  - Insuffisance surrénale (phéochromocytomes bilatéraux)

PRISE EN CHARGE POST-  
OPERATOIRE

# SURVEILLANCE CLASSIQUE

- A vie
- 1<sup>er</sup> prélèvements de dérivés méthoxylés 2-6 semaines après la chirurgie
- Puis à 3, 6, 12 mois, puis tous les ans pendant 5 ans ?
- Imagerie ?

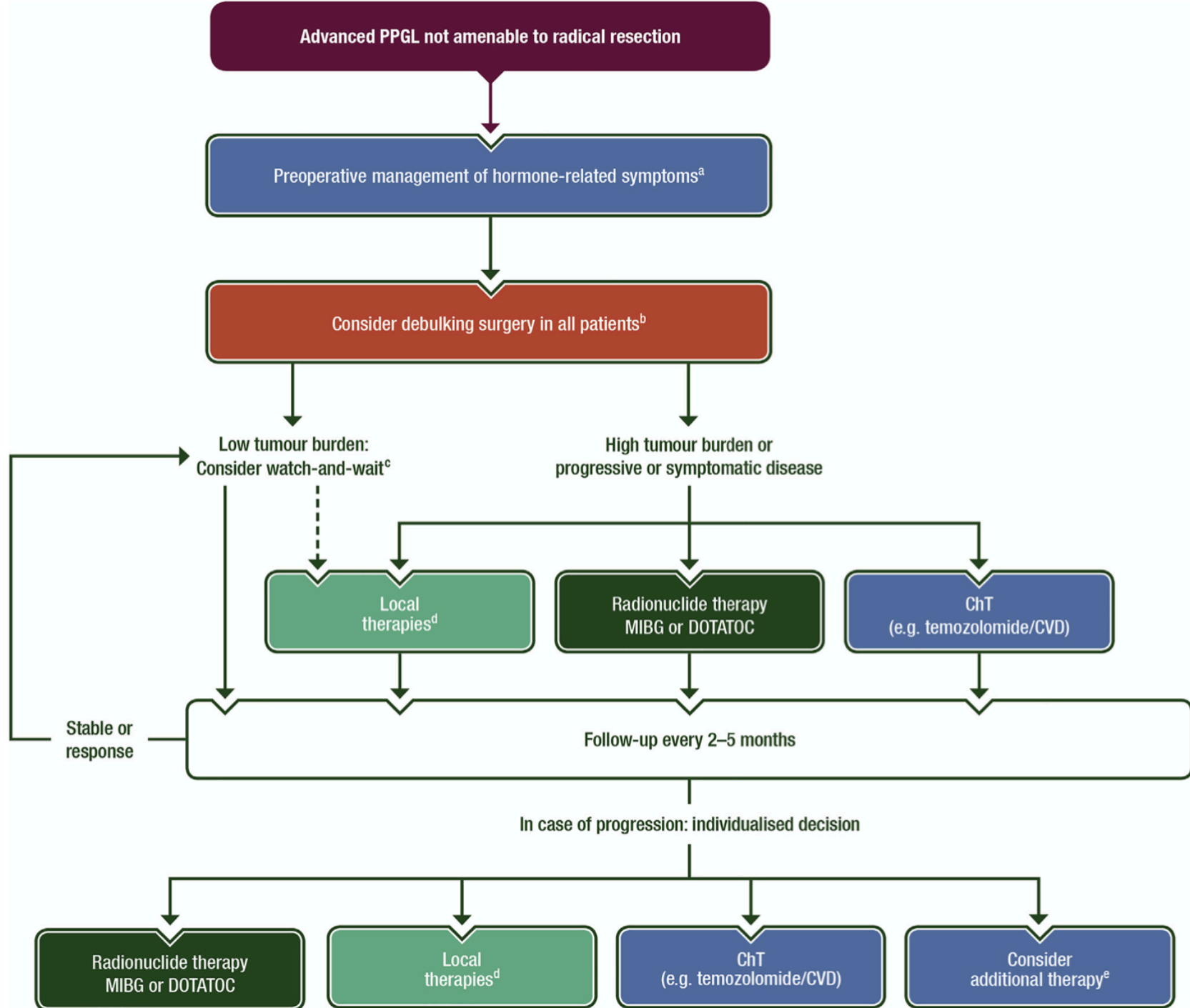


# RECIDIVE DE PHEOCHROMOCYTOME

- Risque estimé: 5% tous les 5 ans
- Récidive tardive jusqu'à 15 ans après la chirurgie
- Facteurs de risque de récurrence
  - Age jeune
  - Génétique
- Paramètres non évalués
  - Anatomopathologie
  - Taille < 15 cm
  - Degré d'exhaustivité chirurgicale

<b>Group/subgroup</b>	<b>Risk of new event % (95% CI)</b>
Overall	10 (8, 14)
Tumour location	
Pheochromocytoma	8 (6, 11)
Thoraco-abdomino-pelvic paraganglioma	18 (11, 31)
Head and neck paraganglioma	25 (11, 57)
Age at surgery	
≥ 20 years old at surgery	9 (7, 12)
< 20 years old at surgery	27 (15, 51)
Phenotypic and genetic status	
Non-syndromic/genetic disease	7 (5, 11)
Syndromic/genetic disease	17 (12, 24)
Tumour size	
Tumour < 150 mm	10 (7, 14)
Tumour ≥ 150 mm	26 (6, 100)

Haut risque: Statut SDHB+, Taille > 5 cm, PASS > 5, Ki67 > 5% ?



# CONCLUSIONS

---

- Prise en charge en centre expert
- Caractérisation phénotypique et génotypique
- Evaluation cardiologique systématique
- Chirurgie partielle à discuter
- Surveillance au long cours
- Phéo agressif = RCP / Réseau Comete

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION



[frederic.castinetti@ap-hm.fr](mailto:frederic.castinetti@ap-hm.fr)