



Recommandations du réseau national ENDOCAN-COMETE pour la prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques

Christelle de la Fouchardière^{1,17}, Magalie Haissaguerre^{2,17}, Myriam Decaussin-Petrucci³, Karine Renaudin⁴, Frédéric Deschamps⁵, Eric Mirallié⁶, Thibaut Murez⁷, François Pattou⁸, Laurence Rocher⁹, Pierre-Henri Savoie¹⁰, Matthieu Faron¹¹, David Taieb¹², Antoine Tabarin², Jérôme Bertherat¹³, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo¹⁴, Laurence Amar¹⁵, Eric Baudin^{16,17}, Rossella Libé^{13,17}

Disponible sur internet le :
10 août 2023

1. Centre Léon-Bérard, département de cancérologie médicale, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France
2. CHU de Bordeaux, hôpital Haut Lévêque, service d'endocrinologie, centre coordonnateur ENDOCAN-COMETE, Pessac, France
3. Centre hospitalier de Lyon, hospices civils de Lyon, anatomo-pathologie, Lyon, France
4. CHU de Nantes, hôpital Hôtel-Dieu, anatomo-pathologie, Nantes, France
5. Gustave-Roussy Cancer Campus, département de radiologie interventionnelle, Villejuif, France
6. CHU de Nantes, hôpital Hôtel-Dieu, chirurgie cancérologique, digestive et endocrinienne, Institut des maladies de l'appareil digestif, Nantes, France
7. CHU de Montpellier, département d'urologie et transplantation rénale, Montpellier, France
8. CHRU de Lille, département de chirurgie endocrinienne et métabolique, Lille, France
9. Université Paris-Saclay, BIOMAPS, hôpital Antoine-Béclère, service de radiologie, Clamart, France
10. Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, service d'urologie, Toulon, France
11. Gustave-Roussy Cancer Campus, service de chirurgie viscérale oncologique, Villejuif, France
12. La Timone University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, département de médecine nucléaire, Marseille, France
13. Hôpital Cochin, CHU de Paris-Centre, service d'endocrinologie, centre coordonnateur ENDOCAN-COMETE, Paris, France
14. AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, médecine génomique des tumeurs et des cancers, Paris, France
15. Hôpital européen Georges-Pompidou, service d'hypertension artérielle, Paris, France
16. Gustave-Roussy Cancer Campus, service de cancérologie endocrine, centre coordonnateur ENDOCAN-COMETE, Villejuif, France

Correspondance :

Rossella Libé, CHU de Paris-Centre, hôpital Cochin, centre coordonnateur ENDOCAN-COMETE, réseau national « ENDOCAN-COMETE-Cancers de la surrénale », service d'endocrinologie, Paris, France.
rossella.libe@gmail.com

¹⁷ Co-premiers et co-derniers auteurs.

Mots clés

Phéochromocytomes
métastatiques
Paragangliomes
métastatiques
Recommandations
Diagnostic
Traitement
Suivi

Keywords

Malignant
pheochromocytoma
Malignant paraganglioma
Recommendations
Diagnosis
Treatment
Follow-up

■ Résumé

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines rares, développées respectivement au niveau de la médullosurrénale et du tissu chromaffine extra-surrénalien. Leur malignité est définie par la présence de métastases à distance. Quarante pour cent d'entre eux sont génétiquement déterminés et peuvent entrer dans le cadre de différents syndromes de prédisposition. Leur prise en charge est assurée en France par les centres experts pluridisciplinaires du réseau national ENDOCAN-COMETE « Cancers de la Surrénale », labellisé par l'Institut National du Cancer et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours. Le bilan diagnostique et thérapeutique doit être standardisé, reposant sur une analyse en centre expert des symptômes cliniques, des examens biologiques hormonaux, de la génétique, de l'imagerie morphologique et métabolique spécifique. Dans le contexte d'une survie hétérogène parfois au-delà de sept à dix ans, l'intervention thérapeutique doit être justifiée. Celle-ci est multidisciplinaire, et repose sur la chirurgie, la radiologie interventionnelle, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicaux comme le sunitinib ou la chimiothérapie à base de dacarbazine et temodal. L'approche personnalisée à partir du statut de fixation à l'imagerie fonctionnelle et de la génétique progresse malgré l'extrême rareté de cette maladie.

■ Summary**French recommendations for malignant pheochromocytomas and paragangliomas by the national ENDOCAN-COMETE network**

Pheochromocytomas and paragangliomas are rare neuroendocrine tumors, developed respectively in the adrenal medulla and in extra-adrenal locations. Their malignancy is defined by the presence of distant metastases. Forty percent of them are inherited and can be part of different hereditary syndromes. Their management is ensured in France by the multidisciplinary expert centers of the ENDOCAN-COMETE national network "Cancers of the Adrenal gland", certified by the National Cancer Institute and discussed within multidisciplinary team meetings. The diagnostic and therapeutic work-up must be standardized, based on an expert analysis of clinical symptoms, hormonal biological secretions, genetics, morphological and specific metabolic imaging. In the context of a heterogeneous survival sometimes beyond seven to ten years, therapeutic intervention must be justified. This is multidisciplinary and relies on surgery, interventional radiology, external or internal radiotherapy and medical treatments such as sunitinib or dacarbazine and temodal chemotherapy. The personalized approach based on functional imaging fixation status and genetics is progressing despite the extreme rarity of this disease.

Les phéochromocytomes (PHEO) sont des tumeurs de la médullosurrénale et les paragangliomes (PGL) sont développés aux dépens du tissu chromaffine extra-surrénalien, c'est-à-dire associé aux ganglions sympathiques (au niveau du thorax, de l'abdomen et du pelvis) ou parasympathiques (au niveau du cou et de la base du crâne). Ces tumeurs appartiennent à la famille des tumeurs neuroendocrines dont elles se distinguent par l'absence d'expression des cytokératines en immunohistochimie. Leur malignité est définie par la présence de métastases dans un tissu non chromaffine. Quarante pour cent des phéochromocytomes/paragangliomes sont héréditaires dans le cadre de différents syndromes de prédisposition (maladie de Von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 1, néoplasie

endocrinienne multiple de type 2, paragangliome héréditaire, phéochromocytome familial, etc.). Leur traitement relève d'une prise en charge multidisciplinaire spécialisée et personnalisée, au sein d'un des centres experts du réseau français ENDOCAN-COMETE.

Les circonstances de découverte

L'incidence des phéochromocytomes/paragangliomes est estimée à 0,66/100 000 dont 10-20 % sont métastatiques (appelés dans ce document « PPM » pour phéochromocytome et paragangliomes métastatiques) [1]. Ils peuvent être révélés par un tableau clinique évocateur, une complication aiguë, un dépistage familial pré-symptomatique, la palpation d'une masse

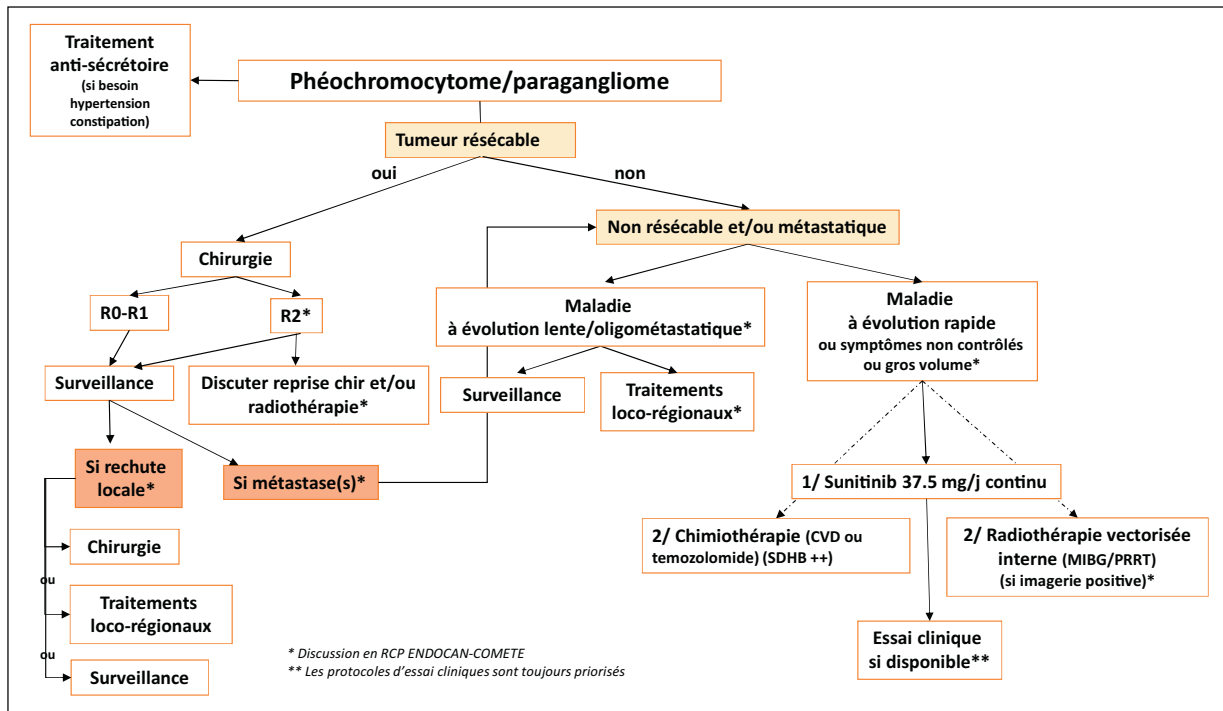


FIGURE 1
Algorithme de prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques

cervicale ou fortuitement sur une imagerie réalisée pour un motif sans lien avec la pathologie (incidentalome surrénalien ou métastases). Les signes cliniques évocateurs regroupent : – les symptômes secondaires à l'hypersécrétion catécholaminergique : hypertension artérielle (80–90 % des cas), céphalées (60–90 % des cas), sueurs (55–75 % des cas), palpitations (50–70 % des cas), hypotension orthostatique (35 % des cas), pâleur (20 % des cas), altération de l'état général (30 % des cas), constipation (20–30 % des cas), diabète atypique (10 % des cas). . . – les symptômes liés au syndrome tumoral (notamment pour les paragangliomes cervicaux avec hypoacousie, céphalées, vertiges, dysphagie, atteinte des nerfs crâniens dans 20 % des cas) ou simple masse indolore palpée par le patient [1–4]. La symptomatologie liée aux métastases (douleurs osseuses, fièvre, altération de l'état général, etc.) peut également être le mode d'entrée dans la maladie mais le plus souvent c'est le bilan d'extension de la tumeur révélée par les symptômes classiques du PPGL qui fait découvrir les métastases. Les complications aiguës (parfois provoquées par des médicaments) peuvent se présenter dans 10–15 % des cas et regroupent la cardiopathie adrénergique dite de Tako-tsubo, la cardiopathie ischémique, les accidents vasculaires cérébraux, des crises convulsives, des troubles du rythme cardiaque, une

hypertension artérielle maligne, un syndrome occlusif. . . Les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle sur un des gènes de prédisposition aux phéochromocytomes/paragangliomes héréditaires peuvent bénéficier d'un dépistage permettant d'identifier des tumeurs de petite taille à un stade précoce. Enfin, la prévalence de la découverte fortuite des phéochromocytomes a considérablement augmenté du fait de la généralisation de la pratique des scanners abdominaux. On considère actuellement qu'au moins 5 % des incidentalomes surrénaliens sont des phéochromocytomes. Les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques sont définis par la présence de métastases à distance, découvertes soit de façon synchrone à la tumeur primitive soit métachrone (deux tiers des cas) avec un délai parfois long depuis le diagnostic initial (entre 5,5 et 6,5 ans en médiane dans trois séries rétrospectives, parfois plus de vingt ans après le diagnostic initial) [1]. Les sites métastatiques les plus courants sont les os puis, les poumons, les ganglions lymphatiques et le foie [2–4]. La cinquième classification de l'OMS parue en 2022 reconnaît la huitième édition de la classification AJCC 2017, basée sur la taille tumorale, l'invasion des tissus/organes avoisinants, la présence de ganglions et de métastases (tableau I) [5].

TABLEAU I
Stadification TNM PHEO/PGL AJCC

Stade OMS	Définition
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-T2, N1, M0 T3, N0-N1, M0
IV	T1-T3, N0-N1, M1

T1 : tumeur inférieure à 5 cm, pas d'invasion extra-surrénalienne ; T2 : tumeur d'au moins 5 cm, ou paragangliome sympathique quelle que soit la taille, pas d'invasion extra-surrénalienne/extra-tumorale ; T3 : tumeur quelle que soit la taille avec invasion des tissus environnants (foie, rate, pancréas, rein) ; N0 : pas de ganglion envahi ; N1 : présence de ganglions envahis régionaux ; M0 : pas de métastase à distance ; M1a : présence de métastases à distance seulement osseuse ; M1b : présence de métastases à distance seulement ganglionnaire à distance/foie/poumon ; M1c : présence de métastases à distance à l'os et autres sites multiples.

Le diagnostic

Anatomopathologique : rôle de la biopsie

La biopsie des tumeurs surrenaliennes localisées, résécables est habituellement contre-indiquée en raison :

- du risque de dissémination du trajet de ponction ;
- des difficultés diagnostiques prévisibles ;
- du risque de crise catécholaminergique (c'est-à-dire un excès de sécrétion de catécholamines dû à la manipulation de la tumeur, la prise de certains médicaments qui peuvent entraîner des complications aiguës comme des poussées d'hypertension artérielle maligne, de la tachycardie jusqu'à la cardiopathie Tako-tsubo).

En cas de métastases synchrones ou de tumeur non résécable, surtout chez un patient sans hypersécrétion hormonale, la microbiopsie peut être envisagée à visée diagnostique et thérapeutique. Elle doit alors être réalisée par un radiologue expérimenté au sein d'un centre expert, après strict contrôle des symptômes liés au syndrome sécrétoire, guidée par le scanner, selon la méthodologie appliquée aux sarcomes rétro-péritonéaux (approche trans-rétropéritonéale avec une technique coaxiale). Elle peut également être réalisée sous écho-endoscopie [6-8].

Le diagnostic anatomopathologique positif de phéochromocytomes/paragangliomes est principalement basé sur les caractéristiques morphologiques, correspondant à une tumeur neuroendocrine non épithéliale. En immunohistochimie, le profil des phéochromocytomes/paragangliomes est le suivant : positivité des cellules chromaffines pour les marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, synaptophysine, INSM1), des biomarqueurs fonctionnels (tyrosine hydroxylase et dopamine beta-hydroxylase), et GATA-3 et des cellules sustentaculaires pour PS100 et SOX10 ; par contre négativité des kératines : il est recommandé de réaliser en routine un immunomarquage pour

le diagnostic différentiel avec les tumeurs neuroendocrines. La coexpression de kératines et GATA3 exclue la possibilité d'un paragangliome. Selon l'OMS 2022, il n'existe pas de critères histologiques formels pour le diagnostic de malignité, et tous les phéochromocytomes/paragangliomes ont donc un potentiel métastatique [5,9]. Plusieurs scores multiparamétriques ont été proposés pour évaluer le risque de malignité mais aucun n'est validé. Ainsi, l'OMS 2022 ne recommande pas l'un ou l'autre des différents systèmes de *grading* existants, mais ne décourage pas non plus leur utilisation. Le plus étudié est le score de PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*), reposant sur des critères seulement histologiques [10]. Il présente une importante variabilité d'interprétation intra- et inter-observateurs. C'est un bon score de type « élimination », avec une bonne corrélation entre un faible score et les tumeurs à faible potentiel métastatique. Plus récemment, le score de GAPP (*Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*) qui associe des critères histologiques, le Ki 67 et la sécrétion de catécholamines, a été proposé pour les phéochromocytomes/paragangliomes et définit un risque métastatique [11]. Ce test a une bonne valeur prédictive négative mais une faible valeur prédictive positive. En l'absence de scores totalement performants, en routine, il faut rechercher des facteurs histopathologiques d'agressivité : ainsi la qualité de l'exérèse (statut R0, R1, R2) doit être évaluée [12]. L'index de prolifération Ki67 est un facteur pronostique potentiel, à mentionner dans le compte rendu, en rapportant le pourcentage de cellules tumorales dans les zones de « hot spots », en comptant au moins 500 à 1000 cellules tumorales, par méthode manuelle ou automatique. La présence de mutations *SDHB*, qui peut être évaluée par immunohistochimie, est aussi associée à un potentiel métastatique [13]. Certains biomarqueurs diagnostiques de la malignité, de découverte plus récente, sont encore du domaine de la recherche : activation de la télomérase (par l'intermédiaire d'une mutation du promoteur, d'une hyperméthylation ou d'un réarrangement chromosomique du locus *TERT*) mutations somatiques d'*ATRX*, charge mutationnelle élevée, fusions du gène *MAML3*. Du point de vue du dépistage immunohistochimique des prédispositions héréditaires, une immunohistochimie *SDHB* négative est un excellent indicateur de la présence d'une mutation germinale sur l'un des gènes *SDHX*, et la réalisation en routine de cette étude est recommandée pour détecter les paragangliomes *SDH*-déficients [14]. L'étude immunohistochimique peut être aussi utilisée pour rechercher les mutations de la *Fumarate-Hydratase* (FH) dans le cadre du syndrome héréditaire associant léiomyomatose et carcinome à cellules rénales (HLRCC ou *hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer*) [15]. La positivité de l'anhydrase carbonique IX en immunohistochimie est un bon marqueur d'une anomalie du gène *VHL* [16]. Il est recommandé de cryopréserver des fragments de la tumeur (un à cinq fragments correspondant au « T », au « N », et au « M » le cas échéant) et du tissu normal,

en vue d'une conservation en tumorotheque ou centre de ressources biologiques (CRB) local. Idéalement, ces fragments congelés doivent être associés à des blocs miroirs de tissu fixé et inclus en paraffine.

Le diagnostic différentiel le plus important est celui d'une métastase d'une autre tumeur neuroendocrine. Dans ce cas, la positivité des kératines est l'élément discriminant le plus important. L'autre diagnostic différentiel est une tumeur corticosurrénalienne, principalement dans une forme oncocyttaire. Dans ce cas, la chromogranine A sera négative et les marqueurs immunohistochimiques de la corticosurrénale positifs (SF1, inhibine alpha, melan A et calrétinine).

Pronostic des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques

Plusieurs équipes ont cherché à développer des outils permettant de préciser le pronostic [17,18]. Cependant, celui-ci reste mal établi en raison de la rareté mais aussi du nombre de paramètres intriqués à analyser. Au stade métastatique, un travail récent du réseau ENS@T chez 169 cas de phéochromocytome et paragangliomes métastatiques, a montré avec un suivi médian de 68 mois que la survie médiane des patients était de 6,7 ans [19]. En analyse univariée, les facteurs pronostiques favorables étaient la localisation anatomique au niveau de la tête et du cou, l'âge : plus de 40 ans, une hyper-sécrétion hormonale/catécholaminergique inférieure à 5N et un index de prolifération tumoral bas (index inférieur à 3 ou inférieur à 2 pour le compte des mitoses ou le Ki67 < 2 %) (tableau II). En analyse multivariée, seul le statut sécrétoire élevé était indépendamment associé à une survie globale plus courte. Vingt-quatre pour cent des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques dans la série du réseau COMETE

TABLEAU II

Classification pronostique des PPM au stade métastatique d'après [3]

Facteurs pronostiques significatifs	Valeur pronostique (analyse multivariée)
Localisation de la tumeur	Tête et cou : HR = 0,35 (0,07-1,62) Abdomen/pelvis : HR = 1,44 (0,8-2,59) ($p = 0,097$)
Âge au diagnostic	< 40 ans HR = 1 40-60 ans HR = 1,57 (0,84-2,92) > 60 ans HR = 2,08 (1,04-4,17) ($p = 0,13$)
Sécrétions hormonales	Absentes ou basses : HR = 1 Élevées : HR = 3,02 (1,65-5,55) ($p = 0,0004$)
Index de prolifération	Bas : HR = 1 Élevé (mitoses > 3/10 HPF et/ou Ki67 > 2 %) : HR = 2,07 (0,94-4,53) ($p = 0,19$)

avaient un primitif de taille inférieure à cinq centimètres. Le statut *SDHB* ou la localisation extra-surrénalienne n'étaient pas confirmés dans cette étude comme facteur pronostique péjoratif de survie. En l'absence de validation d'un score pronostique, il est recommandé d'analyser la pente évolutive morphologique chez les patients porteurs d'un phéochromocytome et paragangliomes métastatiques asymptomatiques notamment. Un travail rétrospectif montre que 46 % des patients ne progressent pas à un an selon les critères RECIST justifiant la surveillance sans traitement [20]. Le risque de rechute est plus élevé en cas de taille supérieure à trois centimètres (paragangliomes) ou cinq centimètres (phéochromocytomes), de statut *SDHB*, de localisation extra-surrénalienne ou d'index de prolifération élevé [17].

Le bilan pré-thérapeutique

La caractérisation d'un phéochromocytome et paragangliomes métastatiques avant traitement est complexe et standardisée au sein des centres experts (tableau III).

Clinique et biologique

Comme pour chaque patient atteint d'un cancer, il est important d'établir le statut OMS, les comorbidités et la présence de symptômes fonctionnels et/ou tumoraux. L'examen doit comporter également une mesure ambulatoire de la pression

TABLEAU III

Caractérisation des PPM : les éléments souhaitables

Question	Réponse
Syndrome sécrétoire/fonctionnel clinique	Oui préciser : HTA/ constipation/autre Non
Sécrétions biologiques	≤ Normales Élevées > 5N
Âge	≤ 30 ans 30-60 ans □ 60 ans
Taille du primitif	< 3-5 cm > 5 cm
Site métastatique/volume	Sites Volume
Critères d'agressivité anapath/index de prolifération tumoral élevés (mitoses > 3/10 HPF et/ou Ki67 > 2 %)	Oui Non
Fixation ⁶⁸ Ga-DOTATOC	Oui Non/autres
Mutation <i>SDHB</i> /autres	Oui Non/autres
Pente évolutive à 3 mois selon RECIST	Positive Plate

TABLEAU IV

Liste des médicaments et aliments contre-indiqués ou interférant avec le dosage de méthanéphrines

Indications	Classe médicamenteuse	Exemple de quelques molécules	Mécanisme
Hypertension artérielle Migraines Tachycardie/palpitations Glaucome chronique	Bêtabloquants (principalement les « non cardio-sélectifs »)	Sotalol (Sotalex®), Propranolol (Avlocardyl®), Labetalol (Trandate®), Nadolol (Corgard®) Associations : Tenoretic, Temerit Duo, Lodoz, Logimax, Bet adalate. . .	Blocage des récepteurs vasculaires bêta laissant les récepteurs alpha libres pour la fixation des catécholamines => Vasoconstriction
Antidépresseurs Douleurs neuropathiques	Inhibiteurs des monoamines oxydases Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ± de la noradrénaline	Moclobemide (Moclamine®) Iproniazide (Marsilid®) Imipramine (Tofranil®), Clomipramine (Anafranil®) Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) Fluoxetine (Prozac®), Paroxetine (Deroxat®) Sertraline (Zoloft®), Fluvoxamine (Floxyfral®) Citalopram (Seropram®), Escitalopram (Seroplex®) Venlafaxine (Effexor®), Duloxetine (Cymbalta®) Milnacipran (Ixel®)	Inhibition de la recapture et/ou de la dégradation des catécholamines
Nausées, vomissements	Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action périphérique)	Metoclopramide (Primperan®, Prokinyl®) Alizapride (Plitican®) Metopimazine (Vogalène®, Vogalib®) Domperidone (Motilium®, Biperidys®, Oroperidys®)	Stimulation directe de la libération des catécholamines
Neuroleptiques Anti-psychotiques	Antagonistes des récepteurs de la dopamine (action centrale)	Amisulpride (Solian®), Tiapride (Tiapridal®) Droperidol (Droleptan®), Haloperidol (Haldol®), Chlorpromazine (Largactil®), Levomepromazine (Nozinan®), Cyamepromazine (Tercian®) Loxapine (Loxapac®)	Stimulation directe de la libération des catécholamines
Rhinite Rhume	Sympathomimétiques	Vasoconstricteurs nasaux (éphédrine ou sympathomimétiques alpha) : médicaments oraux contenant de la pseudoéphédrine : Humex®, Actifed®, Fervex®	
Trouble déficit attention et hyperactivité		Methylphenydate (Ritaline®, Medikinet®), Quasym®, Concerta®)	
Asthme		Salbutamol (Airomir®, Ventoline®), Terbutaline (Bricanyl®), Isoprenaline (Isuprel®)	
Réanimation		Éphédrine, adrénaline, noradrénaline, dobutamine, dopamine, dopexamine	
Corticothérapie		Dexaméthasone, betaméthasone, prednisone, méthylprednisolone, hydrocortisone	
Vertiges	Betahistine	Betaserc®	
Anesthésie	Curares, Opiacés		Stimulation de la libération des catécholamines via la libération d'histamine

TABLEAU IV (Suite).

Indications	Classe médicamenteuse	Exemple de quelques molécules	Mécanisme
Oncologie	Chimiothérapie	Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	
Maladie de Parkinson	Levodopa	Levodopa®, Duodopa®, Cinemet®, Modopar®, Corbilta®, Stalevo®	
Aliments riches en tyramine : activation de la voie métabolique		Sauce soja, fromage, alcool, poisson fumé	

artérielle (idéalement par mesure ambulatoire de la pression artérielle [MAPA] lorsque la pression artérielle en consultation apparaît normale ou modérément élevée), un électrocardiogramme et une échographie cardiaque. Il faut également évaluer la présence et l'importance des céphalées, de la constipation et partager avec le patient les interférences médicamenteuses à risque (tableau IV). Un score a récemment été proposé pour un diagnostic de PPGL fonctionnel. Les patients avec un score d'au moins 3 ont un risque cinq à six fois plus élevé d'avoir un PPGL fonctionnel que les patients avec un score plus faible. Ce score se décline comme ceci :

- IMC inférieur à 25 kg/m² (+1 point) ;
- 85 battements par minute (+1 point) ;
- pâleur (+1 point) ;
- sueurs (+1 point) ;
- palpitations (+1 point) ;
- tremblements (+1 point) ;
- nausées (+1 point) ;
- obésité -1 (retirer un point).

Le bilan biologique spécifique comportera le dosage des métanéphrines et normétanéphrines libres plasmatiques ou des métanéphrines et normétanéphrines libres ou totales sur les urines de 24 heures (rapportées à la créatininurie), le dosage de la plasmatique ou urinaire et de la chromogranine A. La mesure des catécholamines libres urinaires des 24 heures est moins performante et n'a plus aucune indication aujourd'hui.

Imagerie conventionnelle

Ces examens sont destinés à identifier et caractériser l'ensemble des lésions tumorales (le primitif, les localisations paraganglionnaires multiples, les métastases), à apprécier la pente évolutive spontanée et la réponse tumorale lorsqu'un traitement a été initié. Le TDM thoraco-abdomino-pelvien est réalisé avec des coupes millimétriques sans injection à l'étage abdominal puis avec injection de produit de contraste iodé à un temps précoce dit « artériel » pour sensibiliser la détection des lésions secondaires hypervasculaires. Il permet d'évaluer la présence d'une invasion locorégionale (tissu adipeux, veine cave, veine rénale) et de détecter des métastases à distance (foie, poumons, péritoine, adénopathies) ainsi que de dépister d'éventuelles lésions

syndromiques associées (comme cancers/kystes du rein et/ou tumeurs/kystes pancréatiques dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau ou *SDHx*) mais aussi des GIST ou d'autres tumeurs associées [11]. Les phéochromocytomes sont des lésions se rehaussant classiquement intensément et précocement, bien que des zones de nécrose soient fréquentes. La densité spontanée des phéochromocytomes est le plus souvent supérieure à 10UH. En revanche, leur *wash-out* peut être volontiers supérieur à 60 % comme les adénomes, car ce sont des lésions hypervasculaires (d'où un risque de diagnostic erroné si le radiologue n'a pas la connaissance de la sécrétion catécholaminergique). Des formes kystiques, calcifiées, bilatérales sont décrites [12]. L'IRM abdominale permet également l'analyse de la lésion surrénalienne, ainsi que le dépistage des métastases hépatiques et sera recommandée en priorité chez les enfants, les insuffisants rénaux, les femmes enceintes et en cas de formes héréditaires pour limiter l'irradiation. Les phéochromocytomes/paragangliomes sont caractérisés en IRM par un signal T1 similaire à celui du foie, des muscles ou du rein, une absence de chute en opposition de phase (pas de contenu graisseux microscopique), un hypersignal T2 franc, et se rehaussent de façon précoce après injection de Gadolinium. Les séquences de diffusion paraissent augmenter la sensibilité de détection [13]. Ces aspects ne sont pas spécifiques. Ils ont souvent des aspects kystiques, nécrosés. L'IRM peut également détecter l'invasion vasculaire [14]. L'IRM permet une détection des métastases hépatiques et osseuses de façon plus sensible que le scanner. Une IRM cérébrale, du rachis, du bassin ou des membres peut être demandée en cas de suspicion de métastases. L'IRM cervicale avec des séquences d'angio-IRM est devenue la méthode de référence pour les paragangliomes cervicaux (en isosignal T1, hypersignal T2 avec le classique effet « poivre et sel », évocateur mais non pathognomonique) [21]. Le rehaussement intense peut être hétérogène en cas de zones nécrotiques. Les séquences en diffusion et perfusion dynamiques sont en évaluation [22,23].

Imagerie fonctionnelle

Elle est systématique et repose principalement sur la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC qui est l'examen d'imagerie nucléaire le plus sensible dans le bilan d'extension des phéochromocytomes

TABLEAU V
Examens d'imagerie nucléaire dans les PPM d'après [24]

Contexte	Choix n° 1	Choix n° 2	Choix n° 3
Sporadique ou <i>SDHx</i>	⁶⁸ Ga-DOTATOC	¹⁸ F-FDOPA (si sporadique) ¹⁸ F-FDG (si <i>SDHx</i>)	¹²³ I-MIBG
<i>RET, VHL, MAX, EPAS1</i>	¹⁸ F-FDOPA	¹²³ I-MIBG ou ⁶⁸ Ga-DOTATOC	¹⁸ F-FDG

et paragangliomes métastatiques, notamment pour le dépistage des localisations osseuses [24]. Cet examen permet aussi de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une radiothérapie interne vectorisée (RIV) par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. D'autres examens peuvent être réalisés selon la localisation du phéochromocytome et paragangliomes métastatiques, les résultats de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC et l'anomalie génétique causale du phéochromocytome et paragangliomes métastatiques (tableau V). Contrairement à la majorité des autres cancers, la TEP au ¹⁸F-FDG n'a pas de valeur pronostique péjorative dans les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques. La scintigraphie au ¹²³I-MIBG a également une valeur théranostique, permettant la sélection des patients en vue d'une radiothérapie vectorisée interne avec ¹³¹I. Chez les patients porteurs d'un phéochromocytome, la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie au ¹²³I-MIBG sont élevées (83 %-100 % et 95 %-100 % respectivement) sauf en cas de mutation *SDHx* [25,26].

Consultation d'oncogénétique

En 2020, une vingtaine de gènes de prédisposition aux phéochromocytomes/paragangliomes ont été rapportés dans la littérature et parmi eux les gènes les plus fréquemment porteurs d'une mutation constitutionnelle sont les gènes *SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *RET* et *NF1*. Il faut programmer systématiquement une consultation de génétique afin de proposer au patient la réalisation d'un test génétique, conformément à la législation et aux règles de bonnes pratiques régissant les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Ce test devra analyser au minimum les gènes suivants : *SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *SDHC*, *SDHA*, *RET*, *NF1*, *FH*, *MAX*, *TMEM127* et *SLC25A11* [27]. Il devra être effectué par séquençage de nouvelle génération (NGS) réalisé au sein d'un laboratoire titulaire d'une accréditation COFRAC pour le NGS. Certains gènes prédisposent aux formes précoces (*VHL*, *RET*, *SDHD*, *EPAS1*, *DLST*), multiples (*SDHD*, *TMEM127*, *MAX*, *DLST*, *MDH2*, *GOT2*), syndromiques (*RET*, *VHL*, *EPAS1*, *NF1*, *FH*) mais aussi métastatiques (*SDHB*, *FH*, *SLC25A11*) de la maladie [28]. Dans les séries anciennes rétrospectives, l'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est considérée comme un facteur de risque de malignité. Dans ce contexte, la découverte de tumeurs de diamètre plus petit, asymptomatiques, faciles

à réséquer et permettant la prévention de l'évolution maligne est attendue. D'après les études les plus récentes, chez les patients métastatiques, la mutation *SDHB* n'aurait pas de rôle pronostique péjoratif. Les études de génomique tumorales ont permis aussi de découvrir que chez 37 % des patients porteurs d'un phéochromocytome/paragangliome apparemment sporadique (absence de mutation constitutionnelle), il existait une mutation somatique qui pouvait être considérée comme responsable de la tumorigenèse. En particulier, des mutations somatiques de *SDHB*, *NF1*, *EPAS1*, *RET*, *ATX* et *TERT* ont été décrites [28]. Le plan France médecine génomique 2025 (PFMG), lancé en 2016 vise à intégrer la médecine génomique dans le système de soins et doit permettre à un nombre important de patients de bénéficier, grâce au séquençage en routine de leur génome, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. Il est possible d'y inclure les patients porteurs d'un phéochromocytome et paragangliomes métastatiques progressif, non incluables dans un essai en cours, et après étude des gènes de prédisposition via les plateformes SEQOIA ou AURAGEN. Les pré-indications et modalités de réalisation des analyses génomiques sont disponibles (<https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/tumeur-et-cancer-rare-de-la-surrenale/>).

Traitements anti-sécrétoires

Le contrôle du syndrome sécrétoire est essentiel avant toute chirurgie ou traitement systémique. La liste des médicaments et aliments contre-indiqués est disponible dans le tableau I.

Les problèmes tensionnels

Les patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes peuvent présenter une hypertension artérielle sévère et/ou fluctuante, potentiellement imprévisible, brutale et grave. Le contrôle tensionnel est donc très important avant toute intervention. Il est généralement assuré par :

- les alpha-bloquants avec une posologie pouvant atteindre 20 mg de prazosine par jour en deux prises ;
- les bêtabloquants (seulement après obtention d'un alpha-blocage efficace, en deuxième intention en cas de tachycardie ou de tendance à l'hypotension...);
- les inhibiteurs calciques seuls ou associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-2 ;

- en dernier lieu, les bloqueurs du système rénine angiotensine. La réhydratation salée est systématique. Dans certains cas, le contrôle sécrétoire sera obtenu par une chirurgie de réduction tumorale et/ou des traitements locorégionaux. L'hypotension orthostatique est un autre symptôme invalidant des phéochromocytomes/paragangliomes pouvant nécessiter des mesures non médicamenteuses : régime sodé adapté à l'état cardiovasculaire, évitement des stations debout prolongées immobiles, inclinaison du lit de 10° tête en haut, miction et douche en position assise, activité physique (même modérée comme la marche quotidienne), éviction de l'alcool, port de bas de contention veineuse. L'éducation du patient est indispensable : identification des symptômes associés à l'hypotension orthostatique, décomposition du lever, interruption immédiate de l'orthostatisme en cas de symptômes. L'alphaméthylaparatyrosine (Demser®) est un traitement spécifique bloquant la synthèse de catécholamines qui peut être utilisée pour contrôler les symptômes d'une stimulation sympathique excessive chez les patients atteints de phéochromocytomes/paragangliomes. En France, elle est délivrée par autorisation temporaire d'utilisation. Ce traitement peut être associé aux alpha-bloquants. La posologie varie entre 500 et 4000 mg par jour. Une phase II japonaise rapporte 30 % de baisse des métanéphrines de plus de 50 % avec une posologie moyenne d'un gramme. Les effets secondaires principaux sont la somnolence et l'apparition de lithiase urinaires [29]. Il s'agit d'une indication rare et ponctuelle à valider en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La constipation chronique

Elle reste sous-estimée et doit être dépistée, traitée et prévenue. Elle peut conduire dans certains cas à des syndromes occlusifs aigus, des sepsis ou perforations responsables de décès. Il n'y a pas de traitement spécifique de la constipation en dehors du contrôle des sécrétions hormonales (alpha-bloquants, metyrosine...). Il faut utiliser les mesures diététiques, favoriser une bonne hydratation mais aussi utiliser des laxatifs usuels (lactulose, macrogol, agents osmotiques, émoullissants, prucalopride). La pyridostigmine n'est pas recommandée au vu du risque de décompensation aiguë tout comme les antagonistes dopa (metoclopramide). L'extubation ou la chirurgie sont discutées dans les formes résistantes.

Les hyperglycémies

Elles peuvent concerner plus de 60 % des patients et sont liées aux taux élevés de catécholamines circulantes qui induisent, d'une part, une glycogénolyse et la libération d'acides gras et, d'autre part, suppriment la sécrétion d'insuline [30]. En post-opératoire, la surveillance et la prévention de l'hypoglycémie sont systématiques avec arrêt des médicaments antidiabétiques hypoglycémisants.

Le contrôle sécrétoire périopératoire

Un anesthésiste entraîné doit être présent lors de la chirurgie. Le monitoring tensionnel artériel et du fonctionnement cardiaque

peropératoire et le développement d'agents pharmacologiques hyper- et hypotenseurs d'action rapide permettant de contrôler l'instabilité hémodynamique peropératoire ont très nettement diminué la mortalité opératoire dans les centres experts. En peropératoire, tous les médicaments pouvant induire une libération d'histamine (thiopentone) ou de catécholamines (éphédrine) devraient être proscrits. En cas de tachy-arythmie et de crises hypertensives déclenchées par les manipulations chirurgicales, des bêtabloquants, du sulfate de magnésium, de la lidocaïne, de la nitroglycérine ou de la phentolamine seront administrés. A contrario, après l'exérèse de la tumeur, des épisodes hypotensifs peuvent survenir correspondant à la diminution brutale et importante du taux de catécholamines circulantes et justifient le remplissage salé mais aussi l'administration de médicaments sympathicomimétiques. Par ailleurs, des glucocorticoïdes peuvent être utiles en cas d'hypotension réfractaire au remplissage volémique et aux agents sympathicomimétiques. Ils permettent de réactiver les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques demeurés quiescents par l'hyperactivité sympatho-adrénergique préexistante [16]. Lors de l'extraction de la pièce (dès le clampage vasculaire ou ligature veineuse), une hypoglycémie sévère peut survenir, due à la sécrétion insulinaire augmentée par le pancréas dont les cellules bêta ne sont plus bloquées par les catécholamines [31]. Cette hypoglycémie peut conduire à des états confusionnels, voire au coma et à un arrêt respiratoire si l'hypoglycémie n'est pas diagnostiquée. Les symptômes classiques d'hypoglycémie peuvent être masqués pendant l'anesthésie générale et en postopératoire immédiat en raison de médicaments sédatifs et analgésiques utilisés pour contrôler la douleur. Il est donc indispensable de contrôler systématiquement la glycémie et d'adapter les perfusions de solutions glucosées aux besoins du patient.

Traitements antitumoraux (Figure 1)

Chirurgie de la tumeur primitive

L'exérèse chirurgicale complète est le traitement curatif des phéochromocytomes/paragangliomes. Elle doit s'effectuer au sein d'une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée à la prise en charge des syndromes sécrétoires surrenaliens pour permettre une mortalité périopératoire inférieure à 1 % [32]. La préparation pharmacologique systématique a longtemps été la règle. Elle repose principalement sur les alpha-bloquants dont la posologie est à adapter à la tolérance et sur la recharge hydrosodée. Cette préparation a pour but de limiter les variations tensionnelles peropératoire qui peuvent être brutales (parfois dès le contrôle de la veine surrenalienne principale) et sources de morbidité à elles seules. Toutefois, celle-ci est contraignante et nécessite parfois une hospitalisation. De plus, une revue récente de la littérature a souligné le très faible niveau de preuve supportant une préparation systématique [33]. Ainsi, au sein d'une équipe entraînée, un phéochromocytome/

paragangliome pauci-sécrétant et peu symptomatique pourrait être opéré sans préparation. Celle-ci reste la règle pour les tumeurs très sécrétantes et/ou cliniquement symptomatiques. Le but de la chirurgie est de réaliser l'exérèse macroscopiquement complète et sans effraction tumorale de la tumeur. Le pronostic de ces tumeurs étant difficile à évaluer, il est recommandé d'élargir systématiquement la résection à la graisse péri-surrénalienne. Toutefois, 80–90 % de ces lésions ont un comportement bénin et, les formes malignes, rares, présentent une évolution souvent lente. Dans ce contexte, l'exérèse systématique des organes de voisinage n'est donc pas recommandée, une exérèse R1 sur une faible surface étant préférable à un geste à risque de morbidité ou de séquelles fonctionnelles à long terme. Le curage systématique n'est pas recommandé [30]. Les voies d'abord mini-invasives (coelioscopie, rétropéritonéoscopie, robot) sont utilisées depuis de nombreuses années sans que leur équivalence avec la laparotomie ait été clairement démontrée et constituent le standard actuel pour les phéochromocytomes de moins de six centimètres, non suspect d'un envahissement local sur les imageries préopératoires et sans suspicion de métastase. Par rapport à la laparotomie, elles permettent une moindre mobilisation tumorale ce qui limite les variations tensionnelles et accélère la récupération [34]. Il faut toutefois pouvoir faire exactement la même intervention que celle qui aurait été faite par laparotomie. Des tailles maximales entre cinq et sept centimètres sont souvent évoquées pour la réalisation d'une laparotomie d'emblée [31]. Quand elle est disponible, l'information du statut génétique pourrait aider à choisir le geste/la voie d'abord, certaines mutations étant à risque très faible (*NEM2*) et d'autres à risque élevé (*SDHB*) de rechute maligne [35]. En cas de syndrome de prédisposition génétique à haut risque d'atteinte bilatérale et à faible risque de malignité (*NEM2*, *NF1*, *VHL*), une chirurgie d'épargne du cortex surrénalien peut être proposée afin d'éviter l'insuffisance corticosurrénalienne définitive [36]. Celle-ci permet de ne pas dépendre d'une thérapie substitutive par hydrocortisone chez plus d'un malade sur deux avec un risque de récurrence inférieur à 5 %. Pour les paragangliomes sécrétants de la tête et du cou, la chirurgie devra toujours être mise en balance avec la radiothérapie (externe, voire stéréotaxique) ou la simple surveillance, vu sa morbidité potentielle selon la localisation du paragangliome sur les nerfs mixtes et le nerf facial [37,38]. Une embolisation préalable peut s'avérer nécessaire dans certains cas notamment pour les paragangliomes cranio-cervicaux, souvent très vascularisés. En cas de paragangliome héréditaire *SDHx* dépendant, la chirurgie des paragangliomes n'est recommandée qu'en cas de progression, symptomatique ou de taille > 3 centimètres. En cas de prédisposition *VHL* et ou *RET*, la prise en charge chirurgicale peut être discutée en cas d'élévation des métanéphrines, en cas de taille de plus de cinq centimètres et/ou lorsque le suivi prévisible est peu fiable (risque de perte de vue).

Chirurgie des rechutes locales et des métastases

La résection chirurgicale est le traitement de référence des rechutes locales des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques, d'autant plus si une chirurgie R0 est possible, si la chirurgie précédente s'est déroulée plus de douze mois auparavant, s'il existe des symptômes tumoraux ou sécrétoires, et si le risque vital opératoire prévisible est inférieur à 1 %. En situation métastatique, la chirurgie sera systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée et envisagée en cas de maladie oligométastatique, et si toutes les localisations tumorales macroscopiques sont résecables et/ou traitables par radiologie interventionnelle/radiothérapie. Néanmoins, un *debulking* chirurgical peut aussi être discuté à visée symptomatique, pour diminuer la masse tumorale et réduire ainsi la production de catécholamines [30]. La chirurgie des métastases est notamment discutée en cas de localisation tumorale volumineuse et ou lorsque le contrôle R0 local est un objectif majeur (risque de compression par exemple). Le bénéfice en termes de survie de cette stratégie cytoréductrice n'est pas établi (niveau de preuve scientifique très faible pour ces situations très rares) [39,40]. Les données récentes suggèrent le bénéfice de la chirurgie du primitif au stade métastatique [41].

Autres traitements locaux

Ils ont pour objectifs le contrôle du risque local, la réduction du volume tumoral et/ou du contrôle sécrétoire. Ils peuvent constituer l'unique stratégie en cas de tumeurs lentement évolutives. Au stade métastatique, toutes les options, y compris la chirurgie, sont palliatives. Il n'y a donc pas de choix a priori plus favorable mais une discussion multidisciplinaire au cas par cas, site par site et en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée. Une prise en charge dédiée des métastases osseuses doit être organisée.

La radiothérapie externe

Il n'existe aucune indication établie de radiothérapie dans la prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques extra-cervicaux. Toutefois, compte tenu de la fréquence importante des métastases osseuses et des risques d'évènements osseux secondaires, l'irradiation peut être utilisée à visée antalgique ou consolidatrice sur des sites métastastatiques osseux [2]. Compte tenu de la survie de ces patients mais aussi de la fréquence des métastases osseuses, celle-ci sera à visée curative et la plus limitée possible (afin de réduire les risques de myélosuppression) permettant le contrôle tumoral et une bonne tolérance à long terme (plus de dix ans). Dans ce contexte, le choix de la technique d'irradiation sera soigneusement discuté site par site, la radiothérapie stéréotaxique étant favorisée en cas de présentation pauci-métastatique. La radiothérapie externe peut également être proposée en cas de récurrence locale non résecable ou en cas de localisation hépatique ou pulmonaire.

La radiologie interventionnelle

Les différentes techniques de radiologies interventionnelles s'inscrivent dans le cadre des approches locorégionales trans-organes multiples. Elles ont pour objectif de contenir une maladie métastatique lentement progressive afin de retarder l'initiation d'un traitement systémique ou d'éviter une complication locale induite par une métastase notamment osseuse. Le choix entre les différentes approches locorégionales doit se faire en réunion pluridisciplinaire intégrant radiothérapeutes, chirurgiens et radiologue interventionnel et être discuté au cas par cas, c'est-à-dire, métastase par métastase. L'objectif du contrôle tumoral local, palliatif ou curatif sur une période de plus de dix ans, doit être précisé. Le choix du traitement prend en compte l'efficacité locale attendue, la taille et la localisation anatomique, mais également la tolérance et les effets secondaires attendus, ainsi que l'expertise locale. Elle se fait en milieu spécialisé intégrant un anesthésiste expert. Le risque de complications peropératoires est du même ordre que celui de la chirurgie.

Techniques de destruction thermique percutanée

Ces techniques (radiofréquence, cryothérapie, micro-ondes) sont indiquées dans les métastases hépatiques, pulmonaires, et osseuses dont le diamètre n'excède pas trois centimètres et situées à distance de structures à risques (hile hépatique, cordon médullaire, nerfs, etc.). En cas d'atteinte du squelette axial par une lésion évolutive, elles peuvent en association avec les techniques de consolidation osseuse chirurgicale ou de radiologie interventionnelle prévenir une évolution vers la fracture pathologique et la compression médullaire ou radiculaire [42].

Chimio-embolisation hépatique

La chimio-embolisation hépatique est indiquée pour des patients porteurs de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes notamment multiples et / ou de plus de trois centimètres. Cette chimiothérapie peut être réalisée à l'aide d'une émulsion de Lipiodol et d'Oxaliplatine et associée à l'embolisation des artères vascularisant les lésions secondaires. Elle doit être sélective en cas d'atteinte focale ou séquentielle ou en cas d'atteinte hépatique diffuse. L'objectif de la chimio-embolisation est de contrôler le volume tumoral et / ou sécrétant [43]. Une embolisation simple peut également être proposée.

Techniques de consolidation osseuse

Les métastases osseuses notamment du squelette axial exposent à la survenue d'événements tels que les fractures pathologiques, épiphyse et les compressions radiculaires ou médullaires. Ces complications peuvent induire d'importantes impotences fonctionnelles et un déclin de la qualité de vie. Il est donc important de pouvoir prévenir leur survenue. Le suivi de ces patients au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée à la prise en charge des métastases osseuses est souhaitable. La vertébroplastie est l'injection de ciment (polyméthylméthacrylate ou PMMA) radioguidée permettant de consolider les corps vertébraux assujettis aux forces de

compression [44]. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en cas d'atteinte ostéolytique du corps vertébral afin de le consolider et de prévenir un événement fracturaire. La vertébroplastie peut également être proposée à titre antalgique pour des fractures vertébrales douloureuses. Les ostéosynthèses percutanées permettent de consolider des métastases ostéolytiques situées dans le pelvis, le col du fémur ou le sternum. Elle peut également être proposée à visée antalgique en stabilisant des fractures douloureuses [45]. C'est un geste percutané, réalisé sous guidage de l'imagerie en salle de radiologie interventionnelle.

Traitements médicaux systémiques

Les décisions de traitement systémique seront prises en réunion de concertation pluridisciplinaire qui analysera différents critères comme :

- la pente évolutive progressive morphologique évaluée initialement sur une période d'au moins trois mois sans traitement antitumoral (une évolution lente est arbitrairement définie par une progression RECIST supérieure à un an) ;
- le volume tumoral classé important en cas d'atteinte hépatique supérieure à 50 %, la présence de multiples sites osseux ostéolytiques, de métastases pulmonaires multiples de plus de deux à trois centimètres, d'adénopathies d'autant qu'il existe un retentissement symptomatique ;
- la qualité du contrôle symptomatique sécrétoire dépendant de l'importance et du type des sécrétions hormonales.

En l'absence d'un de ces critères, une simple surveillance est proposée. Le statut scintigraphique (MIBG) ou TEP Ga-DOTATOC, le statut génétique (*SDH*) et de méthylation du promoteur de la O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase (*MGMT*) permettent également de personnaliser la décision. À chaque fois, les décisions de réunion de concertation pluridisciplinaire favoriseront les protocoles d'essais cliniques (si disponibles) puis les demandes d'ATU ou compassionnelles. Le [tableau VI](#) résume les données actuelles sur les traitements généraux des phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques. Le [tableau VII](#) résume les essais en cours dans les phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques (<https://clinicaltrials.gov>).

La radiothérapie vectorisée interne

La radiothérapie vectorisée interne est un traitement potentiellement efficace des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques. La ¹³¹I-MIBG de faible spécificité a été le radio-traceur historiquement le plus fréquemment utilisé bien que cette approche reste mal standardisée. Des activités variables allant de 5,5 GBq à 38 GBq (150-1000 mCi) ont été utilisées, répétées ou non une à quatre fois. Au maximum, 50 % des patients seraient éligibles au traitement par ¹³¹I-MIBG du fait d'une captation « dite suffisante » sur l'ensemble des cibles. Les études publiées sur l'efficacité de la MIBG sont principalement rétrospectives [66] en dehors de deux essais prospectifs de phase II [61,62]. Les études rétrospectives rapportent 0-38 %

TABLEAU VI

Synthèse des données actuelles sur les traitements généraux des phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques

Traitement	Nombre de patients Type étude	Efficacité ¹	Survie sans progression (mois)	Survie globale (ans)	Toxicité	Références
Chimiothérapie 11 CVD² 2 doxo/ dacarbazine	<i>n</i> = 13 PGL	46 % RP 46 % S 8 % P		4 décès 1 rémission 8 vivants		[46]
CVD² Suivi 22 ans	<i>n</i> = 18 9 Phéo et 9PGL 8 SDHB ou D	11 % RC 44 % RP 17 % S	Durée médiane de réponse : 20 mois	3,3 ans 3,8 ans chez les répondeurs 1,8 ans chez les non-répondeurs	Toxicité modérée - Hématologique - Neurologique - Digestive	[47]
CVD² Suivi 60 mois	<i>n</i> = 17 4 Phéo et 13 PGL	0 % RC 47 % RP 23 % S	40 mois chez les répondeurs Amélioration clinique	50 % survie à 6 ans chez les répondeurs (<i>n</i> = 8) 4 ans chez les stabilisés (<i>n</i> = 4) 3 ans chez les progressifs (<i>n</i> = 4)	Interruption pour toxicité <i>n</i> = 3 G3 toxicité digestive <i>n</i> = 1 G2 leucopénie <i>n</i> = 1 G2 toxicité hépatique <i>n</i> = 1	[48]
CVD²	<i>n</i> = 50 méta-analyse (4 études)	4 % RC 37 % RP 14 % S 40 % réponse biologique	20 et 40 mois (2 études)		Digestive Hématologique	[49]
CVD² Suivi 3,3 ans	<i>n</i> = 23 7 Phéo et 16 PGL	4 % RC 22 % RP 22 % S 52 % P	32 % à 5 ans 24 mois si réponse 3,6 mois si progression	65 % à 5 ans 5 ans si réponse 2 ans si progression	Hématologique (61 % neutropénie) Digestive (61 %) Neurologique (22 % neuropathie périphérique) Hépatique 13 % Dysfonction hépatique Cardiaque (9 %) Pas d'arrêt pour toxicité 1 SMD à 8 ans	[50]
Temozolomide³ Suivi 35 mois	<i>n</i> = 15 8 Phéo 7PGL 10 SDHB Progression	0 % RC 33 % RP 47 % S 20 % P	13,3 mois (20 mois si SDHB et 3 mois si pas SDHB)	55 % à 5 ans	Digestive Hématologique G3 (lymphopénie ou HTA) <i>n</i> = 3 Tolérance décrite comme satisfaisante	[51]
Temozolomide + lanreotide	<i>n</i> = 2 (SDHB) Cases reports Progression	0 % RC 0 % RP 100 % S	13 mois et > 27 mois (<i>n</i> = 2)			[52]
Sunitinib Doses variables	<i>n</i> = 17 10 en 2 ^e ligne Progression	0 % RC 21 % RP 36 % S 43 % PD	4,1 mois Amélioration clinique et diminution fixation FDG lésion os (<i>n</i> = 4)	26,7 mois	HTA Digestive Syndrome mains/pieds Asthénie G4 <i>n</i> = 1 G3 <i>n</i> = 3	[53]

TABLEAU VI (Suite).

Traitement	Nombre de patients Type étude	Efficacité ¹	Survie sans progression (mois)	Survie globale (ans)	Toxicité	Références
Sunitinib 50 mg/j	<i>n</i> = 25 14 Ph 11 PGL Phase II 9/15 mutés 5 SDHB 80 % progression	0 % RC 13 % RP 70 % S 17 % P	13,4 mois Durée de traitement 12,4 mois (100 % réponse si SDHB)		G1G2 fréquents - Asthénie (68 %) - Digestive (68 %) - Syndrome mains/pied (64 %) G3 56 % G4 12 % G3 HTA/cardio <i>n</i> = 1 Arrêt/pause pour toxicité 20 % Réduction dose 56 %	[54]
Sunitinib 37,5 mg/j continu Suivi 27 mois FIRSTMAP	<i>n</i> = 33 (+ 34 placebo) Phase II randomisé 50 % Phéo 32 % SDH+ Progression < 18 mois	0 % RC 31 % RP	PFS 8,9 mois vs 3,6 mois placebo		G3-G4 61 % - Asthénie - HTA	[55]
Pazopanib 400 mg/j puis 800 mg/j	<i>n</i> = 6 Phase II Progression < 6 mois	17 % RP (<i>n</i> = 1 durée 2,4 ans) 66 % P	6,5 mois	14,8 mois	HTA G3G4 - HTA 3/6 - Cardiaque 2/6 - Diarrhée 1/6 - Céphalée 1/6 - Asthénie 1/6 - Hématurie 1/6	[56]
Axitinib 5 mg/j	<i>n</i> = 14 Phase II	0 % RC 42 % RP 42 % S	7,7 mois		HTA asthénie diarrhée	[57]
Everolimus 10 mg/j Suivi 10 mois	<i>n</i> = 7 2 Pheo 5PGL Phase II Progression	0 % RC 0 % RP 71 % S 29 % P	3,8 mois PFSR 12 mois 13,3 %		Rash cutané 30 % Diarrhée 27 % Anorexie 21 % Stomatite 18 % Asthénie 18 % G3G4 - Thrombopénie 15 % G3 - Hyperglycémie/stomatite/anémie 6 %	[58]
Lu- dota_OCTREOTATE 4 cycles Suivi 28 mois	<i>n</i> = 20 14 sécrétants 7 SDHB 6 progressifs ou symptomatiques	29 % RP 57 % S 14 % P	39 mois	5 décès	G3 - Lymphopénie <i>n</i> = 4 - Thrombopénie <i>n</i> = 2 0 SMD 0 leucémie	[59]

TABLEAU VI (Suite).

Traitement	Nombre de patients Type étude	Efficacité ¹	Survie sans progression (mois)	Survie globale (ans)	Toxicité	Références
Lu-DOTATATE 4 cycles 7,4 GBq Suivi 53 mois	<i>n</i> = 30 (3 Ph ; 10 PGL Σ ; 17 PGL para Σ) 1 centre 5 SDHB 20/30 en progression	0 % RC 23 % RP 67 % S 10 % P	10 mois (Ph) 13 mois (PGL Σ) 91 mois (PGL para Σ)	17 mois (Ph) 59 mois (PGL Σ) Non atteinte (PGL para Σ)	G3G4 - Toxicité hématologique subaiguë 20 % SMD <i>n</i> = 1 à 45 mois	[60]
MIBGthérapie HSA Suivi 2 ans	<i>n</i> = 50 15 Ph 34 PGL Phase II 12 SDHB	22 % RC et RP 43 % S 35 % P		64 % à 5 ans	G3G4 - Neutropénie 87 % - Thrombopénie 83 % SMD <i>n</i> = 2	[61]
MIBGthérapie HSA	<i>n</i> = 68 49 Ph 19 PGL Phase II	0 % RC 23 % RP 69 % S 5 % P		36,7 mois	Nausée Myélosuppression, 90 % Asthénie G3G4 72 % - SMD <i>n</i> = 3 - Leucémie lymphocytaire acute <i>n</i> = 1 - Leucémie myéloïde aiguë <i>n</i> = 1	[62]
Interféron alpha Différentes doses	<i>n</i> = 14 1 centre L1 pour 7 ; L2 pour 3 ; L3 > pour 4 patients 12/14 en progression	3 RP 0 RP 9 S 2 P	17,2 mois 6/10 bénéfique clinique	7,5 ans	Asthénie 71 % Lymphopénie 50 % Neutropénie 42 % Anémie G3G4 <i>n</i> = 5 - Asthénie - Neutropénie - Thrombopénie	[63]
Pembrolizumab	<i>n</i> = 9 Phase II Progression <6 mois	0 % RC 0 % RP 75 % S 25 % P	43 % PFS à 27 semaines 75 % bénéfique clinique		Toxicité (fatigue, rash) 52 % G3 9 %	[64]
Pembrolizumab Suivi 18 mois	<i>n</i> = 11 Phase II 4 mutés 7 sécrétants Progression	9 % RP 64 % S	5,7 mois (<i>n</i> = 1) 1 SDHB réponse > 30 % 73 % bénéfique clinique	19 mois 6 décès	Asthénie Anorexie Dysgueusie G3 (cytolysse ou anémie) <i>n</i> = 4 G4-G50	[65]

¹RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; S : stabilité ; P : progression ; Ph : phéochromocytome ; Σ : sympathique.

²CVD : cyclophosphamide 750 mg/m² j1 ; vincristine 1,4 mg/m² j1 ; dacarbazine 600 mg/m² j1j2 tous les 21-28 jours.

³Temozolomide : 150 mg/m² j1j5 tous les 28 jours ; puis 200 mg/m² à partir du 2^e cycle. SMD : syndrome myélodysplasique.

TABLEAU VII

Essais en cours dans les phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques (PPGL) (<https://clinicaltrials.gov>)

Titre	Traitement	Objectif	Critères inclusion	Nombre de patients
Belzutifan MK6482 Phase II non randomisé NCT04924075	Belzutifan Inhibiteur de HIF2a 120 mg/j L2 ou L1 si refus ou contre-indication CT	Évaluer l'efficacité (taux de réponse objective) et la tolérance du belzutifan chez les patients porteurs de PPGL/pNET/tumeurs VHL/tumeurs avec altérations génétiques de HIF2a	PPGL métastatique ou localement avancé non opérable avec HTA contrôlée Progression RECIST < 12 mois Âge > 12 ans	Ouvert en France n = 322 2021-2027
Temozolomide ± olaparib Phase II NCT04394858	Group 1 : temozolomide + olaparib j1 j7 tous les 21j Group 2 : temozolomide seul j1 j5 tous les 28 jours L1 ou > L1	Comparer l'efficacité antitumorale du temozolomide en monothérapie ou en association avec l'olaparib	PPGL métastatique ou localement avancé inopérable progressif dans les 12 mois selon RECIST Pas de traitement antérieur par temozolomide ou dacarbazine ou inhibiteur de PARP	NCI Ouvert n = 76
Lenvatinib Phase II NCT03008369	Lenvatinib 1×/j	Évaluer l'efficacité antitumorale (taux de réponse objective) du lenvatinib	PPGL métastatique ou inopérable évaluable selon RECIST HTA contrôlée	Mayo Clinic – NCI Fermé
Cabozantinib Phase II NCT02302833	Cabozantinib 1×/j L1 ou > L1	Évaluer la réponse antitumorale du cabozantinib selon RECIST (TDM ou IRM)	PPGL métastatique ou inopérable progressif selon RECIST dans les 12 mois Pas de MIBGthérapie < 6 mois	MDA – NCI
Pembrolizumab Phase II NCT02721732	Pembrolizumab j1 j21	Évaluer la réponse antitumorale et la tolérance du pembrolizumab en cas de tumeur rare progressive	PPGL métastatique ou inopérable progressif dans les 6 mois malgré les traitements standards avec cibles RECIST Pas de corticothérapie ou de maladie auto-immune traitée ou d'immunodéficience ou d'antécédent de tuberculose	MDA – NCI n = 202
Nivolumab ± ipilimumab Phase II	Group 1 : nivolumab j1 j15 j29 et ipilimumab j1 tous les 42 jours Group 2 : nivolumab j1 j15 j29 tous les 42 jours Intraveineux	Évaluer la réponse antitumorale selon RECIST (taux de réponse objective) du traitement en cas de tumeur rare	PPGL métastatique ou inopérable progressif après une 1 ^{re} ligne de traitement et sans alternative thérapeutique Pas de corticothérapie ou d'immunosuppresseurs < 2 ans	NCI n = 818 Fin des inclusions
SPENCER Phase Ib/II NCT04187404	Combinaison : vaccin peptidique (EO2401) ± associé au nivolumab (anti-PD-1)	Évaluer la sécurité et la tolérance de l'association nivolumab + EO2401	PPGL progressif 18 mois HLA-A2 positif	Ouvert en France n = 72
Lutathera Phase II NCT04711135	4 cures de Lutathera 7,4 GBq/cure Tous les 2 mois	Évaluer la sécurité et la dosimétrie (dose absorbée au niveau du rein et de la moelle) du Lutathera chez les adolescents 12-18 ans	PPGL métastatique ou inopérable surexprimant les récepteurs à la somatostatine Âge 12-18 ans	AAA novartis Ouvert en France n = 8
Lanreotide LAMPARA Phase II NCT03946527	Lanreotide 120 mg en sous cutané tous les 28 jours	Évaluer l'efficacité antitumorale du lanreotide chez les patients avec un PPGL métastatique ou avancé	PPGL métastatique ou localement avancé avec progression récente (clinique, biologique ou radiologique) avec cible RECIST et exprimant les récepteurs de la somatostatine Pas de traitement préalable par octreotide ou RIV	Colombia US – Ipsen Ouvert n = 40

de réponses objectives mesurées selon des critères variables RECIST ou OMS et scintigraphique. Cette variabilité de chiffres est liée aux différences de dose totale administrée en termes de radioactivité, les protocoles étant variables selon les centres (haute vs. faible activité) mais aussi la définition des patients éligibles étant non standardisée. Dans les deux essais de phase II prospectifs, dont le dernier utilisant une activité hautement spécifique de ^{131}I -MIBG, des réponses objectives comparables ont été observées dans 23 % des cas selon les critères RECIST, principalement observées chez les patients présentant des métastases des tissus mous avec, dans 25 % des cas, une réduction de l'hypertension artérielle permettant la réduction du traitement antihypertenseur. Des survies à long terme ont été rapportées mais la progression tumorale n'était pas un critère préalable à l'inclusion pour la plupart des études, l'interprétation des résultats est impossible. Une toxicité de grade 3-4 a été rapportée chez 16 à 83 % des patients, principalement hématologique, y compris des syndromes myélodysplasiques (jusqu'à 4 % des cas). Une alternative plus récente est l'utilisation de radiopharmaceutiques se liant aux récepteurs de la somatostatine (^{90}Y -DOTATOC ou ^{177}Lu -DOTATATE) dont on sait qu'ils sont exprimés par 80 % des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques. Toutefois, les données sur leur efficacité dans cette indication sont limitées [59,60] essentiellement rétrospectives. Le taux de réponse objective rapportée se situe entre 7 et 28 %, incluant des améliorations symptomatiques [59]. La radiothérapie vectorisée interne est typiquement envisagée chez des patients symptomatiques ou présentant un gros volume tumoral inopérable, avec une maladie peu évolutive, comportant peu de métastases osseuses et surtout en présence d'une fixation franche de la totalité des cibles tumorales. Le choix entre ^{131}I -MIBG et ^{177}Lu -DOTATATE dépend des résultats de l'imagerie fonctionnelle (fixation intense de l'ensemble des cibles vues en imagerie conventionnelle et de taille supérieure à la capacité de résolution de la scintigraphie ou TEP attendue), de la disponibilité des traitements et du profil de tolérance attendu (moins d'hypertension artérielle secondaire attendue avec les radiopharmaceutiques se liant aux récepteurs de la somatostatine ou avec la MIBG hautement spécifique). Le plus souvent, l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est la plus performante notamment en cas de paragangliomes métastatiques. Dans ce cas, une demande compassionnelle de LUTATHERA peut être effectuée sur proposition de la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale ENDOCAN-Comète. L'AMM européenne existe pour la MIBG historique mais sa disponibilité fluctuante ; en revanche, la MIBG hautement spécifique reste non disponible en Europe. La toxicité hématologique est également au premier plan des risques à mesurer. Parmi les études récentes, il n'y a pas de toxicité rénale limitante décrite. Dans les deux cas, les activités administrées et les intervalles entre chaque traitement restent assez arbitraires et très variables selon les centres.

La chimiothérapie

Malgré l'absence d'essais cliniques prospectifs, la chimiothérapie est considérée comme une option thérapeutique typiquement chez les patients atteints de phéochromocytome et paragangliomes métastatiques qui n'ont pas de fixation significative en imagerie fonctionnelle, qui progressent rapidement, et/ou associée à une charge tumorale élevée ou un caractère symptomatique. Les schémas thérapeutiques à base de cyclophosphamide et de dacarbazine associés à la vincristine (CVD) ou à la doxorubicine (CVDD ou CDD) sont les schémas les plus étudiés [46-50]. Dans la plus grande étude publiée à ce jour ($n = 52$ patients), 40 % des patients traités par CVD, CDD ou CVDD ont présenté un bénéfice clinique, y compris une réduction de la taille de la tumeur dans 25 % des cas [53]. La survie globale médiane des patients répondeurs était de 6,4 ans (IC95 %, [5,2-16,4]) et de 3,7 ans (IC95 %, [3,0-7,5]) pour les non-répondeurs. Une étude rétrospective réalisée chez quinze patients traités par temozolomide (150-200 mg/m²/j, j1-j5, j1 = j28) a montré un taux de réponse partielle de 33 % et des stabilisations tumorales dans 47 % des cas, avec une PFS médiane de 13,3 mois [51]. Ce traitement peut donc être considéré comme une alternative aux polychimiothérapies du fait de sa bonne tolérance. Les patients porteurs de mutations *SDHB* sont particulièrement sensibles aux chimiothérapies par alkylants (dacarbazine-temozolomide) en raison de l'hyperméthylation du promoteur de l'O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) induite par la mutation *SDHB*. En outre, le temozolomide métronomique (à faibles doses : 75 mg/m²/j sur 21 jours tous les 28 jours) pourrait également être efficace en tant que traitement de deuxième ligne [52]. Basés sur des hypothèses biologiques (augmentation de la toxicité cellulaire par l'inhibition de la PARP, protéine nucléaire impliquée dans la détection et la réparation des cassures d'ADN induites par des rayonnements ionisants ou des agents alkylants) et quelques données dans les glioblastomes ou les cancers bronchiques non à petites cellules, l'association temozolomide + olaparib est actuellement évaluée dans les phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques (NCT04394858).

Les thérapies ciblées

Au cours des deux dernières décennies, les progrès technologiques ont transformé les connaissances des bases génomiques du phéochromocytome et du paragangliome. Cela a eu des répercussions pour le diagnostic génétique constitutionnel mais aussi au niveau théranostique, en cas de maladie métastatique :

- un rationnel fort existe pour l'utilisation d'anti-angiogéniques dans les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques du fait de leurs caractéristiques biologiques : hyperexpression du VEGF et signature moléculaire pseudo-hypoxique en particulier en cas de mutation des gènes *SDHB* et *VHL* [67,68]. Plusieurs cas cliniques ont rapporté des résultats

positifs d'utilisation d'anti-angiogéniques chez des patients [69-72] suscitant l'initiation de plusieurs études prospectives de phase II évaluant des inhibiteurs du VEGFR comme le pazopanib, le sunitinib ou l'axitinib et confirmant l'obtention de réponses tumorales partielles [54,56,57]. Mais ce sont surtout les résultats de l'étude de phase II randomisée FIRST-MAPP, ayant évalué le sunitinib 37,5 mg/j en continu vs. placebo, communiqués au congrès de l'ESMO 2021 qui changent la prise en charge des patients porteurs de phéochromocytome et paragangliomes métastatiques [55]. Dans cette population de 78 patients, le sunitinib a induit une amélioration significative de la PFS médiane passant de 3,6 mois (95 % CI, 3,1-6,1) sous placebo à 9,8 mois (95 % CI, 5,5-12,7) sous sunitinib et une augmentation du taux de réponse de 8 à 31 %. Les réponses partielles étaient plus fréquentes mais pas limitées aux patients présentant une mutation *SDHB*. Le sunitinib était associé à des effets indésirables de grade d'au moins 3 dans 72 % des cas (asthénie et hypertension artérielle principalement) vs. 51 % dans le bras placebo. Trois décès sont survenus dans le bras sunitinib dont un seulement a été relié au médicament (hémorragie rectale). Un décès est survenu dans le bras placebo (ischémie cérébrovasculaire). Cette étude valide, avec le meilleur niveau de preuve disponible à ce jour, l'utilisation du sunitinib dans la situation des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques progressifs. Une étude analysant le rôle des inhibiteurs de HIF2a (belzutifan/MK-6482) est en cours dans cette indication (NCT04924075) ;

- des anomalies des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR et MAPK/ERK, ont été retrouvées dans les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques sous-tendant quelques études cliniques évaluant notamment l'everolimus, un inhibiteur de mTOR chez des patients atteints de phéochromocytome et paragangliomes métastatiques [73]. Dans une étude de phase II, cinq patients sur sept ont obtenu une maladie stable avec ce traitement. La survie médiane sans progression (PFS) était de 3,8 mois et la durée médiane de traitement était également de 3,8 mois pour ces patients [58] ;
- d'autres approches personnalisées sont discutées au cas par cas notamment les inhibiteurs de *RET* ou de *MEK* en cas de mutations *RET* ou *NF1* cliniquement significative ;
- la place des analogues de la somatostatine reste également à explorer chez les patients avec un phéochromocytome et paragangliomes métastatiques surexprimant les récepteurs de la somatostatine au TEP DOTATOC. Elle est proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée chez les patients présentant une tumeur lentement évolutive.

L'immunothérapie

Basés sur un rationnel biologique d'immunorésistance due à la pseudo-hypoxie induite en particulier par les mutations des gènes *SDHB*, les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques pourraient bénéficier de certaines approches

d'immunothérapie. L'interféron avait déjà montré dans une étude rétrospective de quatorze phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques lentement évolutifs, une PFS médiane intéressante de dix-sept mois [63]. Plus récemment, un essai clinique de phase II a évalué le pembrolizumab chez des patients atteints de tumeurs rares (NCT02721732) [64,65]. Tous les patients recevaient 200 mg de pembrolizumab (anti-PD-1) par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Le critère principal était le taux de non-progression (TNP) à 27 semaines évalué par les critères irRECIST. Onze patients avec phéochromocytome et paragangliomes métastatiques progressifs ont été inclus dans cet essai, dont quatre (36 %) avec des mutations germinales (*SDHB* ($n = 2$), *SDHD* ($n = 1$), *PMS2* ($n = 1$) et sept (64 %) avec des tumeurs sécrétantes. La tolérance a été correcte, avec quatre patients sur onze ayant présenté des effets indésirables de grade 3 liés au pembrolizumab (élévation des transaminases [$n = 1$], anémie [$n = 2$] et paralysie isolée du III [$n = 1$]). Le TNP à 27 semaines était de 40 % ($n = 4/11$, IC95 % [12-74]). Le taux de réponse objective était de 9 % (IC95 % [0-41]). Le taux de bénéfice clinique était de 73 % (IC95 % [39-94]). Le temps médian de PFS était de 5,7 mois (IC95 % [4,37 - non atteint]). La durée médiane de survie était de dix-neuf mois (IC95 % [9,9 - non atteint]). L'expression de PDL-1 et la présence de lymphocytes-infiltrants-la-tumeur (TILs) ne semblaient pas être associées à la réponse à la maladie. Le spartalizumab, anticorps anti-PD-1, a également été évalué dans les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques. Par ailleurs, plusieurs essais cliniques sont en cours dont - l'étude de phase Ib/II SPENCER, combinant un vaccin peptidique (EO2401) ± associé au nivolumab (anti-PD-1) ouverte en France (NCT04187404). Les premiers résultats présentés en 2022 sur treize patients rapportent un taux de réponse de 9 % et une médiane de PFS de 5,2 mois [74]. Une cohorte phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques d'un essai évaluant la combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA4 (ipilimumab/nivolumab) dans des tumeurs rares a été fermée au recrutement (NCT02834013).

Phéochromocytomes/paragangliomes de pronostic incertain

Certains phéochromocytomes/paragangliomes, non métastatiques au diagnostic, sont dits « de pronostic incertain » car ils présentent un risque de rechute métastatique. C'est la mise en évidence d'au moins un des quatre critères suivants lors du bilan initial ou lors du premier bilan post-chirurgical qui définira le « pronostic incertain » :

- un statut *SDHB* muté (ou plus rarement *FH* ou *SLC25A11*) positif ;
- la sécrétion de méthoxytyramine ou la persistance de la positivité des marqueurs hormonaux en postopératoire (trois à six mois après la chirurgie) ;
- la localisation extra-surrénalienne, sauf lorsqu'il s'agit de paragangliomes de la tête ou du cou ;

- une taille supérieure à trois (paragangliomes) ou cinq (phéochromocytomes) centimètres (mesurée lors de l'examen anatomopathologique).

Parmi ces facteurs, la taille et le statut *SDHB* sont les plus robustes. Ce risque de rechute est d'environ 8 % pour les phéochromocytomes de plus de cinq centimètres (sans mutation *SDHB* et sans hypersécrétion, ni métastases, ni nouveau phéochromocytomes/paragangliomes au premier bilan post-opératoire) mais peut atteindre 40 à 75 % en cas de mutation *SDHB*.

Surveillance

La surveillance des patients présentant un phéochromocytome/paragangliomes de pronostic incertain est impérative et doit être poursuivie à vie. Elle est programmée entre trois et six mois après la chirurgie initiale, puis à douze mois et ensuite adaptée au pronostic et à l'évolutivité tumorale, au minimum, en cas de stabilité stricte, tous les ans pendant cinq ans, ensuite tous les deux ans pendant au moins dix ans et à vie. Chez les patients avec un phéochromocytome, la plupart des auteurs recommandent uniquement une mesure annuelle des métanéphrines. Néanmoins, 33 % des paragangliomes étant non sécrétants, nous recommandons une imagerie régulière chez ces patients [75]. Celle-ci pourrait comprendre un TDM thoracique non injecté et une IRM abdominale comme bilan de base et la répétition des marqueurs hormonaux si positifs en pré-opératoire. La meilleure TEP pourrait être répétée en post-opératoire, puis tous les un à cinq ans en fonction des résultats de l'imagerie conventionnelle.

Chez les patients métastatiques (phéochromocytome et paragangliomes métastatiques), les bilans morphologiques par TDM et ou IRM sont répétés tous les trois mois en phase de traitement puis tous les trois à vingt-quatre mois en fonction de la pente évolutive (espacement progressif après une période d'observation prudente/rapprochée). Les modalités de surveillance intègrent l'analyse de la symptomatologie clinique, des marqueurs

hormonaux si phéochromocytome et paragangliomes métastatiques sécrétant et l'évolution des cibles à l'imagerie conventionnelle, mais aussi de l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en pré-opératoire.

Conclusion

La prise en charge des phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques est standardisée au sein des centres experts du réseau ENDOCAN-COMETE auxquels ces patients doivent être référés systématiquement. Durant ces dix dernières années, des progrès significatifs ont été faits en génétique constitutionnelle, en imagerie fonctionnelle et dans la prise en charge thérapeutique. Pour les phéochromocytomes et paragangliomes métastatiques, la prise en charge est palliative mais la survie prolongée des patients doit faire :

- réfléchir au moment adéquat pour la mise en route des traitements (stratégie d'épargne thérapeutique et de maintien de qualité de vie) ;
- à la meilleure stratégie entre traitements locaux, notamment osseux, et ou traitements systémiques dans le cadre d'une approche bénéfique/risque optimisée sur le long terme (plus de dix ans).

L'émergence de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs (médecine personnalisée) sont autant d'éléments à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils rendent également essentiel la disponibilité et la conservation d'échantillons tumoraux dans les CRB.

Remerciements : groupe de lecture : Abir Al-Ghuzlan, Guillaume Assié, Sébastien Aubert, Anne Barlier, Françoise Borson-Chazot, Fideline Bonnet, Laurent Brunaud, Fabien Calcagno, Christian Carrie, Frédéric Castinetti, Olivier Chabre, Christine Do Cao, Delphine Drui, Sébastien Gajoux, Sophie Giraud, Bernard Goichot, Philippe Herman, Anne Hernigou, Jean-Emmanuel Kurtz, Sandrine Laboureau, Jean Christophe Lifante, Charlotte Lussey, Charles Mastier, Jean Palussiere, Jean-Yves Scoazec, Igor Tauveron, Delphine Vezzosi.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Leung AA, Hyrcza MD, Pasiaka JL, Kline GA. Incidence of pheochromocytoma and paraganglioma varies according to altitude: meta-regression analysis. *Eur J Endocrinol* 2021;184:L21-3. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-21-0258>.
- [2] Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann M-C, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1492-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4231>.
- [3] Choi YM, Sung T-Y, Kim WG, Lee JJ, Ryu J-S, Kim TY, et al. Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a single institution experience. *J Surg Oncol* 2015;112:815-21. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24063>.
- [4] Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3296-305. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00992>.
- [5] Lloyd R, Osamura R, Rosai J, editors. *WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition, 2017*;10. p. 179-206.
- [6] Martin-Cardona A, Fernandez-Esparrach G, Subtil JC, Iglesias-Garcia J, Garcia-Guix M, Barturen Barroso A, et al. EUS-guided tissue acquisition in the study of the adrenal glands: results of a nationwide multicenter study. *PLoS ONE* 2019;14:e0216658. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216658>.
- [7] Novotny AG, Reynolds JP, Shah AA, Bhatt A, Chahal P, Remer EM, et al. Fine-needle aspiration of adrenal lesions: a 20-year single

- institution experience with comparison of percutaneous and endoscopic ultrasound guided approaches. *Diagn Cytopathol* 2019;47:986-92. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.24261>.
- [8] Vilmann P, Sftoiu A, Hollerbach S, Skov BG, Linnemann D, Popescu CF, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing the performance of 22 gauge versus 25 gauge EUS-FNA needles in solid masses. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:877-83. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2013.799222>.
- [9] Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol* 2022;33:90-114. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-022-09704-6>.
- [10] Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol* 2009;33:599-608. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318190d12e>.
- [11] Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:405-14. <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-13-0494>.
- [12] Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas—a meta-analysis and systematic review of the literature. *Cancers (Basel)* 2019;11:225-37. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11020225>.
- [13] Koh J-M, Ahn SH, Kim H, Kim B-J, Sung T-Y, Kim YH, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PLoS One* 2017;12:e0187398. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187398>.
- [14] Oudijk L, Gaal J, de Krijger RR. The role of immunohistochemistry and molecular analysis of succinate dehydrogenase in the diagnosis of endocrine and non-endocrine tumors and related syndromes. *Endocr Pathol* 2019;30:64-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-018-9555-2>.
- [15] Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014;23:2440-6. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddt639>.
- [16] Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma – a retrospective and prospective study. *Mod Pathol* 2020;33:57-64. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0343-4>.
- [17] Moog S, Castinetti F, DoCao C, Amar L, Hadoux J, Lussey-Lepoutre C, et al. Recurrence-free survival analysis in locally advanced pheochromocytoma: first appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:2726-37. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dqab202>.
- [18] Zheng L, Gu Y, Silang J, Wang J, Luo F, Zhang B, et al. Prognostic nomograms for predicting overall survival and cancer-specific survival of patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:684668. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.684668>.
- [19] Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-prono study): a European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2367-74. <http://dx.doi.org/10.1210/ic.2018-01968>.
- [20] Hescot S, Leboulleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bornaud-Salinas C, et al. One-year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4006-12. <http://dx.doi.org/10.1210/ic.2013-1907>.
- [21] Gravel G, Niccoli P, Rohmer V, Moulin G, Borson-Chazot F, Rousset P, et al. The value of a rapid contrast-enhanced angio-MRI protocol in the detection of head and neck paragangliomas in SDHx mutations carriers: a retrospective study on behalf of the PGL.EVA investigators. *Eur Radiol* 2016;26:1696-704. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-4024-5>.
- [22] Yuan Y, Shi H, Tao X. Head and neck paragangliomas: diffusion weighted and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging characteristics. *BMC Med Imaging* 2016;16:12. <http://dx.doi.org/10.1186/s12880-016-0114-3>.
- [23] van den Berg R, Verbit BM, Mertens BJA, van der Mey AGL, van Buchem MA. Head and neck paragangliomas: improved tumor detection using contrast-enhanced 3D time-of-flight MR angiography as compared with fat-suppressed MR imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:863-70.
- [24] Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>.
- [25] Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whately M, Ling A, et al. False-negative ¹²³I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:83-93. <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-11-0243>.
- [26] Jha A, Taieb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, et al. High-specific-activity-¹³¹I-MIBG versus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2021;27:2989-95. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3703>.
- [27] NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley J-P, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233-47. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.185>.
- [28] Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101416. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>.
- [29] Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuike M, et al. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J* 2018;65:359-71. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0276>.
- [30] Renard J, Clerici T, Licker M, Triponez F. Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *J Visc Surg* 2011;148:e409-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.07.003>.
- [31] Schweitzer ML, Nguyen-Thi P-L, Mirallie E, Vriens M, Raffaelli M, Klein M, et al. Conversion during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a cohort study in 244 patients. *J Surg Res* 2019;243:309-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2019.05.042>.
- [32] Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Approved by the ESMO Guidelines Committee: June 2020. This publication supersedes the previously published version – *Ann Oncol* 2012;23 (suppl_7):vii131-vii138. *Ann Oncol* 2020;31:1476-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>.
- [33] Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of α -blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Surg* 2020;107:e102-8. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11348>.
- [34] Fu S-Q, Wang S-Y, Chen Q, Liu Y-T, Li Z-L, Sun T. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surg* 2020;20:167. <http://dx.doi.org/10.1186/s12893-020-00824-6>.
- [35] Rossitti HM, Söderkvist P, Gimm O. Extent of surgery for pheochromocytomas in the

- genomic era. *Br J Surg* 2018;105:e84-98. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10744>.
- [36] Castinetti F, Qi X-P, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:648-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70154-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70154-8).
- [37] Savoie P-H, Murez T, Fléchon A, Sèbe P, Rocher L, Camparo P, et al. [French cAFU guidelines – update 2018-2020: adrenal cancer]. *Prog Urol* 2018;28(Suppl 1):R177-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2019.01.011>.
- [38] Dhamipragada R, Butterfield JT, Dhawan S, Adams ME, Venteicher AS. Modern management of complex tympanojugal paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2023;170:149-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.037>. [S1878-8750(22)01589-3].
- [39] Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:174-83. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000330>.
- [40] Strajina V, Dy BM, Farley DR, Richards ML, McKenzie TJ, Bible KC, et al. Surgical treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: retrospective case series. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1546-50. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5739-5>.
- [41] Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, Shen C, Waguespack SG, Habra MA, et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma. *Ann Surg* 2018;268:172-8. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002195>.
- [42] Gravel G, Leboulleux S, Tselikas L, Fassio F, Berraf M, Berdelou A, et al. Prevention of serious skeletal-related events by interventional radiology techniques in patients with malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Endocrine* 2018;59:547-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1515-y>.
- [43] Kohlenberg J, Welch B, Hamidi O, Callstrom M, Morris J, Sprung J, et al. Efficacy and safety of ablative therapy in the treatment of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel)* 2019;11:E195. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11020195>.
- [44] Delpla A, Tselikas L, De Baere T, Laurent S, Mezaib K, Barat M, et al. Preventive vertebroplasty for long-term consolidation of vertebral metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:1726-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-019-02314-6>.
- [45] Roux C, Tselikas L, Yevich S, Sandes Solha R, Hakime A, Teriitehau C, et al. Fluoroscopy and cone-beam CT-guided fixation by internal cemented screw for pathologic pelvic fractures. *Radiology* 2019;290:418-25. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018181105>.
- [46] Patel SR, Winchester DJ, Benjamin RS. A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. *Cancer* 1995;76:1476-80. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19951015\)76:8<1476::aid-cnrc2820760827>3.0.co;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19951015)76:8<1476::aid-cnrc2820760827>3.0.co;2-9).
- [47] Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23812>.
- [48] Tanabe A, Naruse M, Nomura K, Tsuiki M, Tsumagari A, Ichihara A. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Cancer* 2013;4:103-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-013-0133-2>.
- [49] Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EPM. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:642-51. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12542>.
- [50] Asai S, Katabami T, Tsuiki M, Tanaka Y, Naruse M. Controlling tumor progression with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine treatment improves survival in patients with metastatic and unresectable malignant pheochromocytomas/paragangliomas. *Horm Cancer* 2017;8:108-18. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-017-0284-7>.
- [51] Hadoux J, Favier J, Scoazec J-Y, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer* 2014;135:2711-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28913>.
- [52] Tena I, Gupta G, Tajahuerce M, Benavent M, Cifrián M, Falcon A, et al. Successful second-line metronomic temozolomide in metastatic paraganglioma: case reports and review of the literature. *Clin Med Insights Oncol* 2018;12. <http://dx.doi.org/10.1177/1179554918763367> [1179554918763367].
- [53] Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26577>.
- [54] O'Kane GM, Ezzat S, Joshua AM, Bourdeau I, Leibowitz-Amit R, Olney HJ, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. *Br J Cancer* 2019;120:1113-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0474-x>.
- [55] Baudin E, Goichot B, Berruti A, Hadoux J, Moalla S, Laboureau S, et al. 5670 First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib. *Ann Oncol* 2021;32:5621. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.702>.
- [56] Jasim S, Suman VJ, Jimenez C, Harris P, Sideras K, Burton JK, et al. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine* 2017;57:220-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1359-5>.
- [57] Burotto Pichun ME, Edgerly M, Velarde M, Bates SE, Daerr R, Adams K, et al. Phase II clinical trial of axitinib in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas (P/P/G): preliminary results. *JCO* 2015;33:457. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.457.
- [58] Oh D-Y, Kim T-W, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song E-K, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer* 2012;118:6162-70. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27675>.
- [59] Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278-87. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00816>.
- [60] Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hoffland J, Metselaar RM, Oldenburg RA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol* 2019;181:45-53. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0901>.
- [61] Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II study of high-dose [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009;27:4162-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3496>.
- [62] Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, Solnes L, et al. Efficacy and safety of high-specific-activity ¹³¹I-MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma. *J Nucl Med* 2019;60:623-30. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.118.217463>.
- [63] Hadoux J, Terroir M, Leboulleux S, Deschamps F, Al Ghuzlan A, Hescot S, et al. Interferon-alpha treatment for disease control in metastatic pheochromocytoma/

- paraganglioma patients. *Horm Cancer* 2017;8:330-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-017-0303-8>.
- [64] Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, Karp DD, Hajjar J, Rodon Ahnert J, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000347. <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2019-000347>.
- [65] Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, Ma J, Milton D, Xu M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab in patients with progressive metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. *Cancers (Basel)* 2020;12:2307-22. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12082307>.
- [66] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:92-102. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396>.
- [67] Favier J, Igaz P, Burnichon N, Amar L, Libé R, Badoual C, et al. Rationale for anti-angiogenic therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pathol* 2012;23:34-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-011-9189-0>.
- [68] Cassol CA, Winer D, Liu W, Guo M, Ezzat S, Asa SL. Tyrosine kinase receptors as molecular targets in pheochromocytomas and paragangliomas. *Mod Pathol* 2014;27:1050-62. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.233>.
- [69] Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1836>.
- [70] Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:386-91. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1972>.
- [71] Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4040-50. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2356>.
- [72] Yuan G, Liu Q, Tong D, Liu G, Yi Y, Zhang J, et al. A retrospective case study of sunitinib treatment in three patients with Von Hippel-Lindau disease. *Cancer Biol Ther* 2018;19:766-72. <http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2018.1470732>.
- [73] Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, Gross DJ, Grossman AB. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). *Horm Metab Res* 2009;41:697-702. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1220687>.
- [74] Baudin E, Grisanti S, Fassnacht M, Menkervan der Houven van Oordt CW, Haak H, de la Fouchardiere C, et al. 2MO E02401 (EO) therapeutic vaccine for patients (pts) with adrenocortical carcinoma (ACC) and malignant pheochromocytoma/paraganglioma (MPP): phase I/II SPENCER study. *Ann Oncol* 2022;33:S545-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.023>.
- [75] Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:435-44. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>.