

Case report

Prise en charge thérapeutique des paragangliomes malins: revue de littérature à travers un cas illustratif



Therapeutic management of malignant paragangliomas: an illustrative case and literature review

Leila Afani^{1,&}, Hassan Errihani¹, Ahmad Awada²

¹Service d'Oncologie Médicale, Institut National d'Oncologie, Rabat, Maroc, ²Service d'Oncologie Médicale, Institut Jules Bordet, Bd de Waterloo, Bruxelles, Belgique

[&]Auteur correspondant: Leila Afani, Service d'Oncologie Médicale, Institut National d'Oncologie, BP 6213 RI, Rabat, Maroc

Mots clés: Paragangliome malin, chirurgie, radiothérapie interne, chimiothérapie

Received: 08/01/2016 - Accepted: 31/05/2016 - Published: 05/02/2019

Résumé

Les paragangliomes malins présentent un réel challenge pour les praticiens. Il s'agit de tumeurs rares, de caractérisation complexe, et très hétérogènes dans leur évolution et pronostic. Devant la rareté de ce groupe tumoral, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge thérapeutique. A travers ce cas illustratif, nous rapportons l'observation d'une patiente de 29 ans suivie pour un paragangliome malin traitée initialement par chirurgie. Après six mois d'intervalle, récurrence multifocale fixant à l'Octreo PET-CT (Positron Emission Tomography- Computer Tomography), la patiente a été mise sous injection mensuelle de Somatuline pendant un an puis arrêté suite à une progression. Une 2^{ème} chirurgie de cytoréduction a été réalisée suivie d'une radiothérapie. Après un an, la patiente a présenté une progression massive. Une chimiothérapie à base de Dacarbazine a été initiée et dont l'évaluation a montré une réponse métabolique quasi complète après huit cures. Le but de ce travail est d'exposer les différentes options thérapeutiques possibles dans la prise en charge des paragangliomes malins.

Pan African Medical Journal. 2019;32:62. doi:10.11604/pamj.2019.32.62.8812

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/62/full/>

© Leila Afani et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Malignant paragangliomas pose a real challenge for the practitioners. They are rare complex tumors, very heterogeneous in their evolution and prognosis. Given the rarity of this tumor group, there is no consensus on therapeutic management. Through this illustrative case study, we report the case of a 29 year old female patient followed for malignant paraganglioma due to which she initially had surgery. After a six month interval, multifocal recurrence was detected on Octreoscan PET-CT (Positron Emission Tomography- Computer Tomography). The patient underwent monthly injection of Somatuline for one year and then discontinued therapy due to disease progression. Cytoreduction was then performed followed by radiotherapy. After a year, the patient had massive disease progression. Dacarbazine-based chemotherapy was initiated. The patient had an almost complete metabolic response after eight cycles. This study aims to highlight the different therapeutic options in the management of malignant paragangliomas.

Key words: Malignant paraganglioma, surgery, internal radiotherapy chemotherapy

Introduction

Les paragangliomes abdominaux sont des tumeurs neuroendocrines de localisation extra-surrénalienne. Ils se développent au dépend du système nerveux sympathique. Ce sont des tumeurs rares avec une incidence annuelle de 1/300000 [1]. Il s'agit de tumeurs bénignes, seules 10 à 15% sont malignes [2]. La prise en charge des paragangliomes malins nécessite une collaboration multidisciplinaire. A travers ce cas clinique, nous proposons une revue de littérature de cette entité rare avec discussion des différentes options thérapeutiques en situation métastatique.

Patient et observation

Il s'agit d'une patiente de 29 ans d'origine camerounaise sans antécédents notables. En mai 2011, la patiente consulte aux urgences dans un tableau de douleurs abdominales, vomissements et céphalées. L'examen clinique a retrouvé une patiente tachycardique avec un pic hypertensif à 200mmHg. L'examen de l'abdomen n'objectivait pas de masse, il était souple et indolore et les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen somatique était sans particularités. La chromagrane était à 52,3U/L et le NSE à 16,2ng/ml. Les catécholamines urinaires étaient positives avec la noradrénaline urinaire qui était à 399ug/24h et la normétanéphrine à 4432ug/24h. Une IRM abdominale montrait un conglomérat ganglionnaire avec effet de masse sur l'axe iliaque primitif gauche qui fixait à la scintigraphie à la MIBG- I131. Lors d'une laparotomie exploratrice, la patiente a bénéficié d'une exérèse d'une masse de 12x10cm de l'organe de zuckerandl au niveau de la bifurcation de l'aorte. L'examen anatomopathologique était en faveur d'un paragangliome malin (Figure 1). Une étude génétique à la

recherche en particulier d'une mutation du gène SDHB a été réalisée. Aucune mutation, délétion ou duplication n'a été mise en évidence excluant une cause héréditaire. Après six mois, récurrence de la symptomatologie.

L'Octreo PET-CT a montré une récurrence multifocale au niveau abdominal montrant une expression neuroendocrine très intense. Fin Novembre 2011, la patiente a été mise sous injection mensuelle de somatuline à la dose de 120mg. En septembre 2012, suite à l'augmentation de la chromagrane, Le bilan radiologique a objectivé une deuxième récurrence du paragangliome avec extension ganglionnaire au niveau para-aortique. Après concertation multidisciplinaire, une chirurgie a été indiquée. En avril 2013, l'exploration chirurgicale retrouvait une masse pré-aortique et latéro-aortique avec accolement au grêle majeur dont une boucle contient une masse endoluminale et une masse parasigmoïdienne: une réduction maximale a été réalisée. L'étude histologique était en faveur de métastases ganglionnaires et péritonéales du paragangliome malin connu. Devant l'absence de captation à la scintigraphie à la MIBG-I131, une radiothérapie fractionnée à l'IMRT et IGRT a été initiée en août et terminée en octobre 2013. En juillet 2014, nouvelle progression de la maladie. Le PET-FDG montrait une hyperfixation intense au niveau des adénopathies sus-claviculaires gauches, para-aortiques gauches, rétro-péritonéales, iliaques primitives, iliaques internes et externes, péritonéales, para-vésicales et hépatiques. La patiente a été mise sous Dacarbazine à la dose de 1000mg/m² toutes les trois semaines. L'évaluation post 8 cures a objectivé une réponse quasi complète au PET- FDG 9. La patiente est depuis sous surveillance.

Discussion

Les paragangliomes sont définis comme des tumeurs neuroendocrines vasculaires rares du paraganglion qui dérivent de la crête neurale. Elles peuvent prendre origine du tissu sympathique surrénalien (phéochromocytome) et extra surrénalien (paragangliome sympathique) ou du tissu parasymphatique de la tête et cou [3]. Les paragangliomes sympathiques extra surrénaliens sont rares et représentent 10% de l'ensemble des paragangliomes. Ils se situent au niveau du médiastin et au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques para-aortiques lombaires et pelviennes incluant l'organe de Zuckerkandl. Ils peuvent survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 40 et 50 ans [4]. Les paragangliomes peuvent être sporadiques ou associés à un syndrome héréditaire: maladie de Von-Hippel-Lindau, la néoplasie endocrinienne multiple type 2, la neurofibromatose type 1 héréditaire et récemment une mutation au niveau de l'une des quatre sous-unités du gène SDH [5]. 10 à 15% des paragangliomes sont asymptomatiques. La symptomatologie est liée à la sécrétion des catécholamines avec comme tableau typique une hypertension artérielle paroxystique, des céphalées, des palpitations et des sueurs. Le dosage de la métanéphrine libre plasmatique ou la métanéphrine urinaire fractionnée présente une sensibilité supérieure à 96%. La chromogranine est souvent élevée même dans les paragangliomes non sécrétants. Son taux est corrélé à la masse tumorale et peut être ainsi un marqueur utile [6]. L'imagerie par TDM et IRM permet de localiser et stadifier la maladie mais avec une faible spécificité. La scintigraphie au MIBG marqué à l'iode 123 ou 131 a une sensibilité et une spécificité élevée dans les tumeurs primitives et très faible en situation métastatique. Le TEP à la F-DOPA présente une meilleure sensibilité diagnostique que la scintigraphie au MIBG. En situation métastatique, le TEP à la FDG est recommandé avec une sensibilité supérieure dans les paragangliomes métastatiques avec mutation SDHB [7].

Les paragangliomes malins représentent 10 à 15%. Ils sont définis par la présence de métastases au niveau de sites dépourvus de chromaffine [2]. Les paragangliomes malins sont souvent associés à la mutation SDHB [7]. Devant la rareté de ces tumeurs, il n'existe pas de stratégie thérapeutique codifiée. La prise en charge doit être dans un cadre multidisciplinaire. Devant l'absence de traitement curatif et la présence de longs survivants, la surveillance peut être une option thérapeutique. Le traitement se justifie devant la présence d'un volume tumoral important, la présence d'un syndrome hormonal incontrôlable et une progression radiologique selon le critère

Recist [8]. La chirurgie de cytoréduction permettrait de réduire les symptômes et améliorer la réponse aux autres traitements [9]. Le traitement par iode 131 MIBG chez les patients avec une scintigraphie MIBG positive permettrait un taux de réponse objective de 30% et une stabilité de la maladie dans 57% des cas [10]. Le traitement par les analogues de la somatostatine comme le Yttrium-90-DOTA-TOC et le Lutetium-177-DOTATATE a montré des taux de réponse modeste [11]. La radiothérapie externe seule ou associée à un traitement par Iode 131-MIBG peut être une option thérapeutique dans le contrôle local de la maladie [12]. En absence d'études prospectives, le traitement systémique optimal reste à définir. Le protocole le plus utilisé combinant Dacarbazine, Vincristine et Cyclophosphamide (CVD) est associé à un taux de réponse partielle de 37% [13]. Notre patiente a présenté une réponse métabolique complète après une monochimiothérapie à base de Dacarbazine. Le temolozomide donnait des taux de réponse similaire au CVD particulièrement dans les mutations SDHB et avec un meilleur profil de toxicité [14]. Le sunitinib a été testé chez 17 patients avec 3 réponses partielles et 5 stabilités [15]. Autres thérapies ciblées ont été testées tel que l'everolimus et l'imatinib mais sans réponse objective démontrée [16, 17]. Malgré la présence de longs survivants, le pronostic de ces tumeurs reste sombre avec un taux de survie globale à 5ans de 20 à 50% [2].

Conclusion

Les paragangliomes malins sont des tumeurs rares et agressives. Ce cas clinique illustre les différentes options thérapeutiques possibles. Cependant, leur prise en charge reste très complexe et spécifique. Des essais prospectifs sont nécessaires pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs afin de pouvoir identifier le traitement adéquat.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Ils déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Figure

Figure 1: aspect microscopique du paragangliome montrant des amas arrondis de cellules cuboïdes séparés par des septas fibreux richement vascularisés

Références

1. Barfield R, Hill DA, Hoffer FA, Tekautz T, Spunt SL. Retroperitoneal paraganglioma. *Med. Pediatr Oncol.* 2002; 39(2): 120-124. **PubMed | Google Scholar**
2. Scholz T, Schulz C, Klose S, Lehnert H. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2007 Mar; 115(3): 155-15. **PubMed | Google Scholar**
3. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press. 2004; 57-66. **Google Scholar**
4. Cascon A, Pita G, Burnichon N, Landa I, Lopez-Jiménez E, Montero-Conde C, Leskela S, Leandro-Garcia LJ, Leton R, Rodriguez-Antona C *et al.* Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009; 94(5): 1701-1705. **PubMed | Google Scholar**
5. Judith Favier, Laurence Amar, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015 Feb; 11(2): 101-111. **PubMed | Google Scholar**
6. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec; 171(6): R231-43. **PubMed**
7. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014 Jun; 99 (6): 1915-1942. **PubMed | Google Scholar**
8. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep; 171 (3): R111-22. **PubMed | Google Scholar**
9. Gabriele Parenti, Benedetta Zampetti, Elena Rapizzi, Tonino Ercolino, Valentino Giachè, Massimo Mannelli. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Oncol.* 2012 Jul; 2012: 872713. **PubMed | Google Scholar**
10. Van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology.* 2014 Apr; 80(4): 487-501. **PubMed | Google Scholar**
11. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2008 Dec; 52 (4):334-340. **PubMed | Google Scholar**
12. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, Cengel KA. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and-neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res.* 2012 May; 44(5): 405-10. **PubMed | Google Scholar**
13. 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. *Clinical Endocrinology.* 2014 Nov; 81(5): 642-651. **PubMed | Google Scholar**

14. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, De'andreis D, Borget I, Lorient C, Chougnat C *et al.* SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *International Journal of Cancer*. 2014 Dec 1; 135(11): 2711-20. **PubMed | Google Scholar**
15. Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, Caramella C, Anderson P, Al Ghuzlan A, Waguespack SG *et al.* Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic para-gangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Nov; 97(11): 4040-4050. **PubMed | Google Scholar**
16. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, Lee HJ, Lee KW, Bang YJ. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer*. 2012 Dec; 15; 118(24): 6162-6170. **PubMed | Google Scholar**
17. Gross DJ, Munter G, Bitan M, Siegal T, Gabizon A, Weitzen R, Merimsky O, Ackerstein A, Salmon A, Sella A *et al.* The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. *Endocrine-Related Cancer*. 2006 Jun; 13(2): 535-540. **PubMed | Google Scholar**

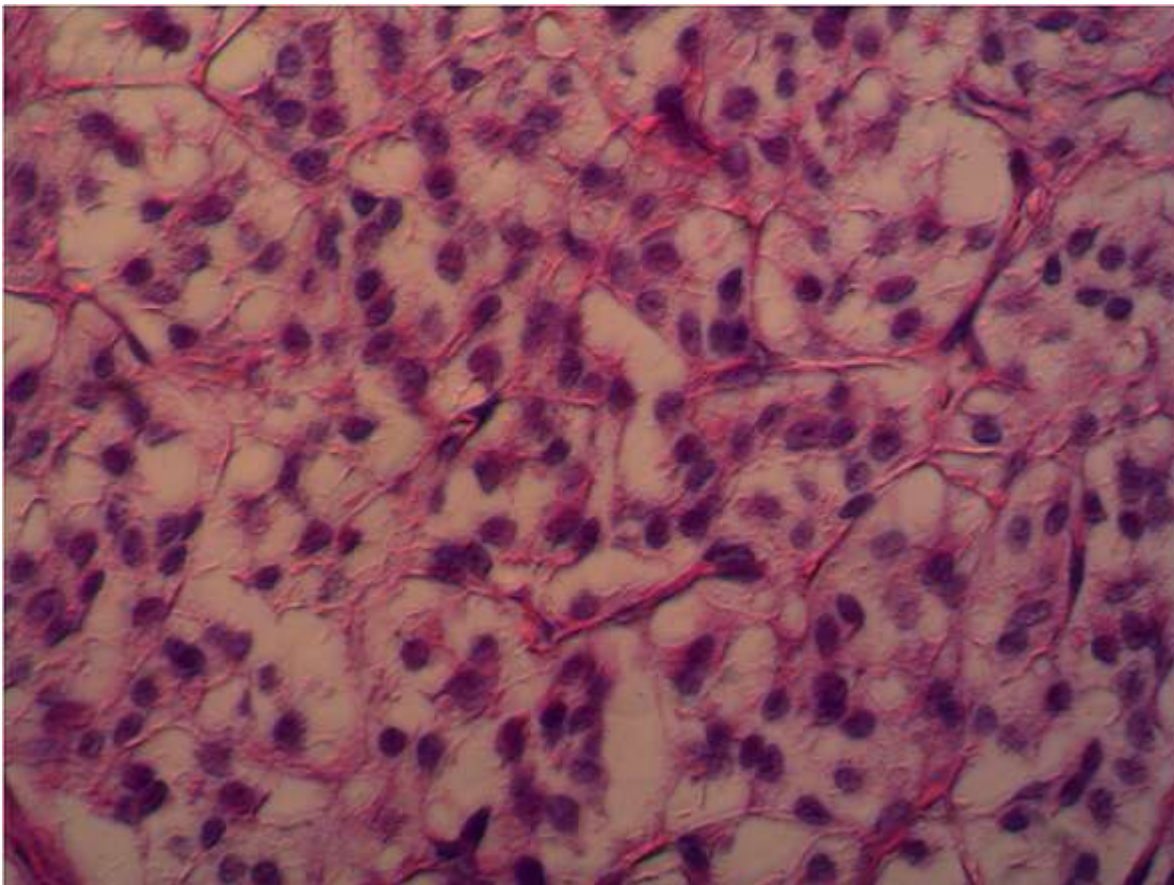


Figure 1: aspect microscopique du paragangliome montrant des amas arrondis de cellules cuboïdes séparés par des septas fibreux richement vascularisés