

# Diagnostyka i leczenie przyzwojaków

Na podstawie wykładu Williama Younga „Diagnosis and management of paraganglioma”, ECE 2023, Stambuł, Turcja

Małgorzata Trofimiuk-Müldner  
Katedra i Klinik Endokrynologii UJ CM

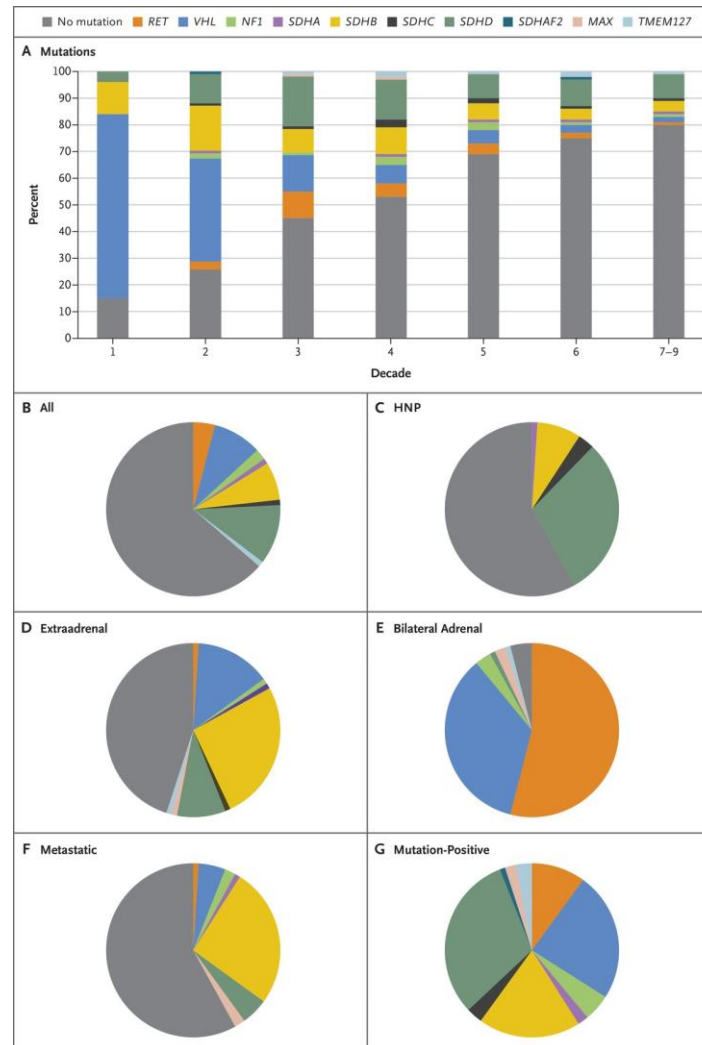
# Przyzwojaki

- Rzadkie guzy neuroendokryne o lokalizacji pozanadnerczowej: 1-3 przypadki/100000 mieszkańców
- Leczenie utrudniają: hiperwaskularyzacja, lokalizacja anatomiczna, stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, ryzyko przerzutów
- Dwa rodzaje przyzwojaków:
  - Współczulne: wydzielające katecholaminy; zwykle zlokalizowane w jamie brzusznej, miednicy, dolnym śródpiersiu
  - Przywspółczulne: nieczynne hormonalnie; typowa lokalizacja to podstawa czaszki, szyja, górne śródpiersie

# Manifestacja kliniczna

- Objawy związane z efektem masy (podstawa czaszki i szyja)
- Objawy związane z hipersekrecją katecholamin (jama brzuszna i miednica)
- Wykrywane przypadkowo w TK/MR wykonywanym z innego
- Wykrywane w trakcie badań związanych z testami genetycznymi (30% przyzwojaków jest związana z patogennymi mutacjami germinalnymi)
- Związana z objawami, np.: jednostronną utratą słuchu, zmianą głosu, etc.

## Frequencies of Gene Mutations in Patients with Pheochromocytoma or Paraganglioma.



Neumann HPH et al. N Engl J Med 2019;381:552-565

## Characteristics of Pheochromocytoma-Associated Syndromes.

**Table 2.** Characteristics of Pheochromocytoma-Associated Syndromes.\*

| Gene                       | Syndrome | Nonchromaffin Tumors  | Transmission                            | Adrenal Tumors | Head and Neck Tumors | Extraadrenal Tumors† | Multiple Tumors | Metastatic Tumors‡ | Family History§ |
|----------------------------|----------|---|---|----------------|----------------------|----------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| <i>frequency (percent)</i> |          |   |   |                |                      |                      |                 |                    |                 |
| VHL                        | VHL      | Retinal and CNS hemangioblastomas, RCC, pancreatic neuroendocrine tumor, ELST   | Autosomal dominant                      | >50            | <1                   | 10–24                | >50             | 1–9                | 25–50           |
| NF1                        | NF1      | Cutaneous neurofibromas, malignant peripheral-nerve-sheath tumor, breast cancer | Autosomal dominant                      | >50            | <1                   | 1–9                  | 25–50           | 1–9                | 10–24           |
| RET                        | MEN-2    | Medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism                                | Autosomal dominant                      | >50            | <1                   | <1                   | >50             | <1                 | 25–50           |
| SDHA                       | PGL5     | Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC  | Autosomal dominant                      | 25–50          | 25–50                | 25–50                | 1–9             | 1–9                | 1–9             |
| SDHB                       | PGL4     | Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC  | Autosomal dominant                      | 25–50          | 25–50                | 25–50                | 10–24           | 25–50              | 10–24           |
| SDHC                       | PGL3     | Rarely also pituitary adenoma, GIST   | Autosomal dominant                      | 1–9            | >50                  | <1                   | 10–24           | Not reported       | 10–24           |
| SDHD                       | PGL1     | Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC  | Autosomal dominant, maternal imprinting | 10–24          | >50                  | 10–24                | >50             | 1–9                | 25–50           |
| SDHAF2                     | PGL2     |   | Autosomal dominant, maternal imprinting | 1–9            | >50                  | Not reported         | >50             | Not reported       | >50             |
| MAX                        | No name  | Rarely also RCC   | Autosomal dominant                      | >50            | <1                   | 1–9                  | >50             | 1–9                | 25–50           |
| TMEM127                    | No name  |   | Autosomal dominant                      | >50            | 1–9                  | <1                   | 25–50           | 10–24              | 1–9             |

\* For multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2), von Hippel–Lindau disease (VHL), and neurofibromatosis type 1 (NF1), the frequencies of the characteristics shown are for patients with chromaffin tumors, since such tumors do not develop in all patients with these syndromes. CNS denotes central nervous system, ELST endolymphatic-sac tumor of inner ear, GIST gastrointestinal stromal tumor, HPT hyperparathyroidism, PGL paraganglioma syndrome (PGL1 through PGL5 denote paraganglioma syndromes 1 through 5), and RCC renal-cell carcinoma.

† These tumors consist of retroperitoneal, pelvic, and thoracic tumors.

‡ These tumors consist of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma.

§ Shown is the frequency of a family history of components of the given syndrome.

Neumann HPH et al. *N Engl J Med* 2019;381:552-565

# 3 klaster

- Związany z hipoksją: wydzielające noradrenalinę, dopaminę lub nieczynne hormonalnie (SDHx, VHL, etc.)
- Związany z kinazami: wydzielające adrenalinę (RET, NF-1, MAX)
- Związany ze szlakiem wnt: wydzielające noradrenalinę/adrenalinę

Badania genetyczne są wskazane u wszystkich pacjentów z przyzwojakami:

- \* ocena ryzyka nawrotu PGL

- \* ocena ryzyka innych guzów związanych z mutacjami

- \* wczesne wykrycie PGL u krewnych

# Diagnostyka

- Badania biochemiczne: oznaczenie metanefryn, katecholamin i 3-metoksytyraminy
- Badania obrazowe: TK/MR, PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE



# Postępowanie terapeutyczne

- PGL współczulne
  - alfa-blokery w okresie okołoperacyjnym, tak aby uzyskać prawidłowe niskie CTK;
  - jeżeli AS > 80/min dodatkowo beta-bloker;
  - metyrozyna jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości CTK lub planowane jest leczenie ablacyjne
  - Leczenie chirurgiczne – doświadczony chirurg
  - Jeżeli ryzyko operacyjne jest wysokie – rozważenie radioterapii
  - Badania genetyczne
  - Badania kontrolne 1x w roku do końca życia

# Nowości

- Druk 3-D modeli anatomicznych PGL przy planowaniu leczenia operacyjnego w bardziej skomplikowanych przypadkach

# Approach to Pheochromocytoma and Associated Syndromes According to the Clinical Scenario.

**Table 1.** Approach to Pheochromocytoma and Associated Syndromes According to the Clinical Scenario.\*

| Clinical Scenario  | Initial Biochemical Testing and Imaging   | Follow-up Biochemical Testing and Imaging   |
|--|---|---|
| Signs and symptoms on presentation (e.g., resistant hypertension or paroxysms of hypertension, palpitations, perspiration, headaches, and markedly elevated metanephrines or catecholamines) | Perform abdominal contrast-enhanced CT or MRI; if abdominal imaging is negative, consider MRI of skull base, neck, chest, and pelvis  | Measure metanephrines postoperatively and then annually; if bilateral pheochromocytomas were removed with cortical-sparing surgery, document normal glucocorticoid secretory function with cosyntropin-stimulation test |
| Incidentally discovered adrenal or retroperitoneal mass with attenuation >10 Hounsfield units on unenhanced CT   | If levels of metanephrines are clearly elevated, perform contrast-enhanced CT or MRI; if mass is >10 cm in diameter or is extraadrenal, search for additional paragangliomas or metastatic disease with <sup>123</sup> I-MIBG scintigraphy, <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET-CT, or <sup>18</sup> F-FDG-PET-CT | If a pheochromocytoma or paraganglioma was resected, measure metanephrines postoperatively and then annually  |
| Patient identified as carrier of disease-causing mutation  |   |   |
| <i>RET</i> mutation  | Measure metanephrines and perform abdominal MRI; measure serum calcitonin and calcium; seek endocrine surgery consultation if thyroid gland not previously resected   | Measure serum calcitonin, metanephrines, and serum calcium annually   |
| <i>VHL</i> mutation  | Measure metanephrines; perform MRI of the brain, spinal cord, and abdomen; perform ophthalmoscopy   | Measure metanephrines yearly; perform MRI of the brain, spinal cord, and abdomen; perform ophthalmoscopy; if no tumor found, monitor every 2 or 3 years   |
| <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , or <i>SDHD</i> mutation  | Perform MRI of skull base and neck, thorax, retroperitoneum, and pelvis; alternatively, perform <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET-CT; also measure metanephrines  | Measure metanephrines yearly; if a pheochromocytoma or paraganglioma was removed, perform MRI of the surgical region annually for yr 1–3; for body areas that had no tumors, perform MRI every 3 yr                     |
| <i>SDHC</i> or <i>SDHAF2</i> mutation  | Measure metanephrines; perform MRI of skull base and neck or <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET-CT   | If a paraganglioma or pheochromocytoma was removed, perform MRI of the surgical region annually for yr 1–3; for body areas that had no tumors, perform MRI every 3 to 5 yr  |
| <i>MAX</i> or <i>TMEM127</i> mutation  | Measure metanephrines; perform MRI of the abdomen or <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET-CT   | Measure metanephrines yearly; if a pheochromocytoma or paraganglioma was removed, perform MRI of the surgical region annually for yr 1–3; perform MRI of the abdomen every 3 yr   |
| Neurofibromatosis type 1   | Measure metanephrines   | If hypertension or clinical symptoms develop, measure metanephrines   |

\* The term metanephrines refers to metanephrine and normetanephrine. CT denotes computed tomography, <sup>18</sup>F-FDG <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE <sup>68</sup>Ga-labeled 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-octreotate, <sup>123</sup>I-MIBG <sup>123</sup>I-labeled metaiodobenzylguanidine, MRI magnetic resonance imaging, and PET positron-emission tomography.