

Rapport de l'Association des Urologues du Canada sur les meilleures pratiques : Suivi à long terme après résection d'un phéochromocytome

D^r Ravi M. Kumar¹; D^r Philippe D. Violette²; D^r Christopher Tran³; D^{re} Eva Tomiak⁴; D^r Jason Izard⁵; D^r Varun Bathini⁶; D^r Neal E. Rowe¹

¹Division d'urologie, Département de chirurgie, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa, (Ont.), Canada; ²Département de méthodologies de recherche en santé, données et répercussions et Département de chirurgie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ³Division d'endocrinologie et de métabolisme, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; ⁴Département de génétique, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ont.), Canada; ⁵Département d'urologie, Centre des sciences de la santé de Kingston, Université Queen's, Kingston (Ont.), Canada; ⁶Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de la Saskatchewan, Saskatoon (Sask.), Canada

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2019;13(12):372-6. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.6254>

Publication en ligne (en anglais) le 9 septembre 2019

Introduction

Mise en contexte

Le phéochromocytome est une tumeur des cellules productrices de catécholamines de la médullosurrénale. L'incidence est estimée à 1 ou 2 cas pour 100 000 personnes et ces tumeurs représentent environ 5 % des masses surrenaliennes découvertes fortuitement¹.

Les symptômes classiques des phéochromocytomes comprennent maux de tête, transpiration excessive, tachycardie, bouffées vasomotrices, nausées et hypertension; de nombreuses tumeurs peuvent cependant être asymptomatiques¹. Ces tumeurs peuvent être sporadiques ou héréditaires², ces dernières représentant jusqu'à 30 % des cas³. Les phéochromocytomes peuvent également survenir en dehors de la glande surrénale dans 25 % des cas; on parle alors de *paragangliomes*⁴.

Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins⁵. Bien qu'il existe plusieurs facteurs cliniques et génétiques associés à un risque accru de malignité, il n'y a actuellement aucun critère moléculaire, cellulaire ou histologique permettant de différencier de façon fiable les cas bénins des cas malins⁵. La malignité est donc définie par la présence de métastases cliniques. Les métastases apparaissent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques, les os, le foie et les poumons⁶.

Si on soupçonne la présence d'un phéochromocytome, la première étape consiste à confirmer la présence d'une perturbation biochimique par la mesure des méthanéphrines libres dans le plasma ou des méthanéphrines fractionnées dans les urines, suivie d'une tomographie par densitométrie (TDM). Une fois le diagnostic confirmé, il est conseillé de procéder à une résection chirurgicale complète de la tumeur, de préférence par laparoscopie ou par surrénalectomie assistée par robot. Une discussion détaillée du bilan clinique et du traitement des phéochromocytomes dépasse le cadre du présent rapport, mais des lignes directrices ont récemment été publiées à ce sujet⁷.

Après l'intervention chirurgicale, il y a risque de persistance tumorale et de récurrence de la maladie. En effet, malgré un bon pronostic général, la maladie peut récidiver chez jusqu'à 16 % des patients dans les 10 ans suivant l'intervention chirurgicale^{8,9}. Les récurrences peuvent être locales ou métastatiques et des cas ont été signalés jusqu'à 53 ans après la résection initiale; un suivi à long terme est donc primordial¹⁰. Les tumeurs extra-surrenaliennes, les phéochromocytomes héréditaires, les tumeurs du côté droit, les tumeurs bilatérales et les tumeurs plus volumineuses seraient des facteurs de risque de récurrence. Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la méthodologie appropriée pour le suivi. Aucune étude à répartition aléatoire portant sur le suivi optimal ni aucune étude prospective basée sur des registres n'ont fourni de données probantes de qualité supérieure permettant de répondre à cette question. D'importantes questions cliniques restent à élucider concernant la durée du suivi et les tests à utiliser pour déceler et surveiller les récurrences.

Objectif

Le présent rapport sur les meilleures pratiques (RMP) vise à normaliser les soins cliniques et la surveillance à long terme

des patients après résection chirurgicale de phéochromocytomes, notamment en ce qui concerne la durée et les méthodes de surveillance (figure 1).

Méthodologie

Le présent RMP a été élaboré à l'aide d'une méthodologie conforme à la méthode GRADE. Pour cette synthèse, nous nous sommes limités aux études portant sur le suivi à long terme des patients ayant subi une résection d'un phéochromocytome publiées antérieurement et répertoriées dans PubMed, Medline et la base de données de la Cochrane Library. Les bibliographies des articles ainsi mis en évidence ont été épluchées pour éviter l'exclusion d'articles pertinents. Dans cet examen narratif, l'accent a été mis sur les revues systématiques, les lignes directrices connexes et les études comparatives. Plus particulièrement, des lignes directrices de pratique clinique en libre accès portant sur ce sujet ont été publiées en 2016 par la Société européenne d'endocrinologie. Ces lignes directrices avaient un thème et une portée similaires et présentaient un intérêt pour la communauté canadienne d'urologie. Par conséquent, les recommandations tirées de ces lignes directrices ont été approuvées ou adaptées au contexte urologique canadien. Des 11 recommandations de la Société européenne d'endocrinologie, deux ont été exclues, car elles ont été jugées non applicables et en dehors de la portée du présent rapport; quatre ont été adoptées avec des modifications afin de mieux convenir au contexte canadien; et cinq ont été adoptées sans modification. Les autres énoncés étaient fondés sur une revue systématique de la documentation; un principe clinique a aussi été ajouté.

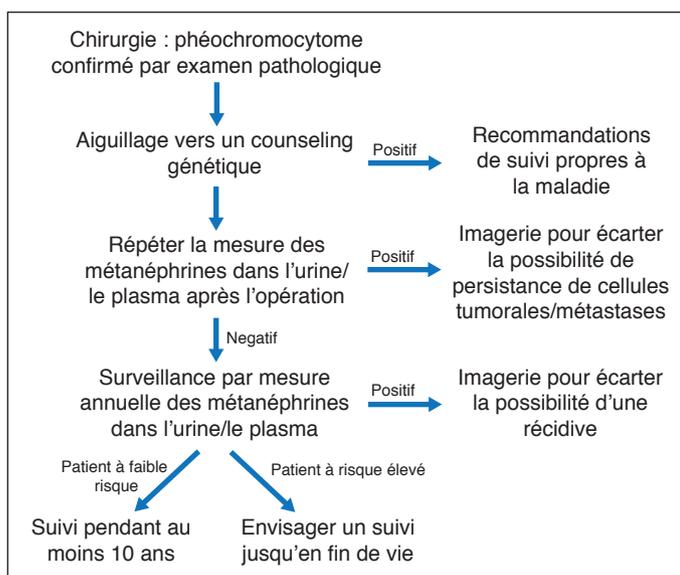


Fig. 1. Algorithme de suivi du phéochromocytome.

Recommandations

Tests génétiques

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) ont un degré d'hérédité plus élevé que la plupart des tumeurs solides. Au cours des 15 dernières années, des mutations germinales dans une douzaine de gènes ont été identifiées, et on estime qu'environ 40 % des patients portent une mutation germinale causale. Les maladies héréditaires liées aux phéochromocytomes comprennent la neurofibromatose de type 1 (causée par des mutations de *NF1*), la néoplasie endocrine multiple de type 2 (NEM2; liée à des mutations de *RET*), la maladie de von Hippel-Lindau (liée à des mutations de *VHL*), le paragangliome héréditaire (causé par des mutations dans le groupe de gènes *SDHx* [*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* et *SDHAF2*]), le phéochromocytome héréditaire (causé par des mutations de *TMEM127* ou de *MAX*), le syndrome de paragangliome-polycythémie (lié à des mutations d'*EPAS1* [également appelé *HIF2A*]) et le syndrome de léiomyomatose héréditaire et cancer du rein (lié à des mutations de *FH*)¹¹.

L'identification de la mutation sous-jacente est essentielle pour orienter la prise en charge des patients et le counseling génétique. Par exemple, les patients présentant des mutations de *SDHB* peuvent présenter des phéochromocytomes/paragangliomes particulièrement agressifs et à progression rapide, ainsi que d'autres cancers du rein et des tumeurs stromales gastro-intestinales¹¹. De plus, l'identification d'un syndrome héréditaire permet un diagnostic et un traitement plus précoce des phéochromocytomes et des autres manifestations syndromiques chez d'autres membres de la famille.

Recommandation 1 : Nous recommandons d'envisager que tous les patients atteints de PPGL subissent des tests génétiques (forte recommandation, données de qualité modérée).

Bilan peropératoire

Par le passé, les tests biochimiques de dépistage des phéochromocytomes consistaient en la mesure des catécholamines urinaires, et souvent aussi des métabolites des catécholamines, comme l'acide vanilmandélique et les métanéphrines. Les progrès des technologies d'analyse et une meilleure compréhension du métabolisme des catécholamines nous ont amenés à mettre davantage l'accent sur la mesure des métanéphrines dans l'urine et le plasma, y compris la normétanéphrine et la métanéphrine, ainsi que la méthoxytyramine, un métabolite de la dopamine. Par rapport au dosage des catécholamines, la mesure des métanéphrines permet de mieux déceler les tumeurs libérant des catécholamines en faibles quantités et de manière épisodique; de plus, les métanéphrines constituent un marqueur plus

spécifique des catécholamines produites dans les cellules chromaffines et les tumeurs associées¹².

Lenders et ses collaborateurs ont été parmi les premiers à montrer que la mesure des métanéphrines libres dans le plasma présentait une sensibilité diagnostique supérieure et une spécificité équivalente par rapport aux autres tests¹³, ce qui a été corroboré par une étude de cohorte multicentrique de plus grande envergure des National Institutes of Health. Cette étude, publiée en 2002 et portant sur plus de 800 patients, comparait les métanéphrines plasmatiques aux catécholamines plasmatiques, aux catécholamines urinaires, aux métanéphrines urinaires totales et fractionnées et à l'acide vanilmandélique dans l'urine¹⁴. Les auteurs ont rapporté une sensibilité de 99 % pour les métanéphrines plasmatiques libres, et une sensibilité de 64 à 97 % pour les autres composés organiques. La spécificité quant aux métanéphrines plasmatiques libres était de 89 %. Compte tenu de ces résultats, ils ont conclu que la mesure des métanéphrines plasmatiques libres constituait le meilleur test pour exclure ou confirmer un phéochromocytome. De nombreuses études subséquentes ont confirmé la haute exactitude diagnostique des métanéphrines plasmatiques libres.

En 2007, Perry et ses collaborateurs ont montré que la mesure des métanéphrines fractionnées dans l'urine par spectrométrie de masse présentait une sensibilité de 97 % et une spécificité de 91 % pour le diagnostic des phéochromocytomes et des paragangliomes, résultats comparables à ceux rapportés avec les métanéphrines plasmatiques dans d'autres études¹⁵. Aucune comparaison directe de la mesure, par spectrométrie de masse, des métanéphrines plasmatiques et des métanéphrines fractionnées dans l'urine n'a été effectuée, et il est donc impossible de dire si un test est supérieur à l'autre. Il est important de souligner que ces études ont été réalisées à l'étape du diagnostic (c.-à-d. avant la résection) et que l'exactitude de ces mesures dans la surveillance des récurrences a été établie à partir d'une extrapolation des résultats.

Chez les patients présentant un taux élevé de métanéphrines avant l'opération, les mesures des métanéphrines doivent être répétées après l'opération pour confirmer la résection complète de la tumeur. Lorsque le taux de métanéphrines n'est pas revenu à la normale en postopératoire, il faut soupçonner fortement une persistance de la maladie. Des examens d'imagerie devraient être réalisés pour confirmer la présence de tissus résiduels sécrétant des catécholamines et pour localiser ceux-ci.

Recommandation 2 : Nous proposons de répéter la mesure des métanéphrines dans le plasma et/ou les urines sur 24 heures au premier suivi postopératoire pour confirmer que la résection est complète (*forte recommandation, données de faible qualité*).

Recommandation 3 : Nous proposons de surveiller la récurrence des PPGL par mesure annuelle des métanéphrines libres dans le plasma et/ou des métanéphrines fractionnées dans les urines sur 24 heures (*forte recommandation, données de faible qualité*).

Durée du suivi

Dans une revue systématique récente, Amar et ses collaborateurs ont étudié l'incidence des récurrences et les facteurs associés aux récurrences ou aux nouvelles tumeurs après une résection complète des phéochromocytomes¹⁶. Ils ont inclus 38 études menées de 1980 à 2012 auprès de patients atteints de phéochromocytomes ayant subi une résection complète et ayant fait l'objet d'un suivi minimal d'un mois. Les taux d'incidence tirés des études individuelles ont été regroupés dans une méta-analyse.

Sur les 38 études incluses, on comptait un essai contrôlé avec répartition aléatoire et une étude de cohorte prospective, le reste étant des études de cohorte rétrospectives. Ces études comptaient au total 2509 patients. L'âge médian des patients était de 42 ans et la taille médiane des tumeurs était de 48 mm. La durée du suivi variait de 14 à 180 mois, avec une médiane de 84 mois¹⁶.

Le taux global de récurrences a été calculé à 0,95 événement par 100 années-personnes (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,68-1,21), ce qui correspond à une incidence cumulative de 4,7 % sur cinq ans. Parmi ces événements, 22 % étaient de nouvelles tumeurs, 23 %, des récurrences locales et 55 %, des métastases. Le délai entre la chirurgie et la récurrence allait de 3 à 204 mois, la valeur médiane s'établissant à 60 mois¹⁶.

Les facteurs associés aux récurrences ont également été étudiés. La présence d'un phéochromocytome héréditaire a été cernée comme l'un des principaux facteurs de risque indépendants de récurrence. La présence d'une maladie extrasurrénale (paragangliome) était un important facteur de prédiction, tandis qu'un jeune âge et une taille importante des tumeurs étaient de faibles facteurs de prédiction de récurrence¹⁶.

Les Lignes directrices de la Société européenne d'endocrinologie ont rapporté les résultats de la base de données du European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T), qui compte 1 153 patients provenant de six centres¹⁷. Au total, 701 patients avaient subi une résection complète de la tumeur primaire et avaient fait l'objet d'un suivi documenté d'au moins six mois. Dans cette base de données, 34 % des patients avaient une maladie génétique ou syndromique, l'âge médian était de 46 ans et la taille médiane des tumeurs était de 44 mm. Le suivi médian était de 54 mois.

Le risque de récurrence était de 10 % au cours des cinq premières années de suivi (nouvelles tumeurs, 42 %, récur-

rences locales, 13 % et récurrences métastatiques, 45 %). L'incidence des nouveaux événements n'avait pas diminué après cinq ans de suivi, mais les estimations après dix ans de suivi étaient imprécises en raison du petit nombre de patients pour qui des données étaient disponibles. Ici encore, la présence d'une maladie extra-surrénalienne, un âge inférieur à 20 ans, un phéochromocytome héréditaire et une taille de la tumeur > 150 mm semblaient être en corrélation avec un risque accru de récurrence¹⁷.

Dans ces deux études, l'incidence de nouveaux événements est inférieure aux estimations précédentes. Mais même après un suivi long et sans incident, il peut y avoir récurrence de la maladie. Il semble que les récurrences soient plus fréquentes dans les cas de maladie héréditaire et extra-surrénalienne. Il n'y a pas de taille de tumeur en deçà de laquelle le risque de nouvel événement est inexistant ni de sous-groupe dans lequel on peut mettre fin sans risque au suivi.

Recommandation 4 : Nous proposons que soit effectué un suivi annuel sur au moins 10 ans après une résection complète pour vérifier la survenue de récurrences locales ou l'apparition de métastases ou de nouvelles tumeurs (*faible recommandation, données de très faible qualité*).

Recommandation 5 : Nous proposons d'offrir un suivi annuel à vie aux patients à risque élevé (jeunes, maladie génétique, tumeur plus grosse et/ou paragangliome) (*faible recommandation, données de très faible qualité*).

Cas particuliers

Élévations légères ou limites des métanéphrines

Certains patients n'ont qu'une élévation légère ou modérée des taux plasmatiques de métanéphrines libres (élévation par un facteur inférieur à 4) avant l'opération. Dans ce sous-groupe, des tests de confirmation secondaires peuvent être effectués, souvent réalisés par un endocrinologue. Il s'agit notamment d'un test de freinage à la clonidine et du dosage de la chromogranine A.

La clonidine inhibe la production de noradrénaline par le système nerveux sympathique, mais non par les phéochromocytomes. La mesure des taux de normétanéphrine avant et après l'administration de clonidine peut aider à confirmer le diagnostic dans les cas équivoques¹⁸.

La chromogranine A est présente dans les vésicules sécrétoires des systèmes neuroendocrinien et nerveux et il a été montré qu'elle est présente à un taux élevé chez les patients atteints de phéochromocytome. Le dosage préopératoire de la chromogranine A peut aider à confirmer le diagnostic et, dans de tels cas, peut également être utilisé pour la surveillance postopératoire annuelle¹⁹.

Recommandation 6 : Nous proposons d'utiliser chaque année le test de freinage à la clonidine ou la mesure de la chromogranine A pour faire le suivi des patients dont les résultats préopératoires sont positifs (*faible recommandation, données de très faible qualité*).

Maladie négative sur le plan biochimique

Les phéochromocytomes sont rarement négatifs sur le plan chimique. Lorsque cela se produit, il semble que ce soit le plus souvent dans les cas de tumeur extra-surrénalienne située à la base du crâne/au niveau du cou et secondaire à des mutations de *SDHx*²⁰. Les données probantes semblent indiquer que ces tumeurs ne sont pas dotées des mécanismes de biosynthèse nécessaires à la production de catécholamines. Dans de tels cas, l'imagerie est le principal moyen de détection des tumeurs. Ces patients demeurent à risque de présenter des tumeurs biochimiquement actives après une résection tumorale initiale²¹.

Recommandation 7 : Nous proposons d'effectuer des tests d'imagerie tous les 1 à 2 ans, en plus de mesures annuelles des métanéphrines chez les patients atteints d'une maladie négative sur le plan biochimique (*faible recommandation, données de très faible qualité*).

Imagerie

La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont d'excellentes modalités d'imagerie pour caractériser les lésions surrénales. Il faut envisager d'y recourir chez les patients présentant des taux élevés de métanéphrines en postopératoire, ainsi que chez les patients dont les taux de métanéphrines étaient normaux ou n'ont pas été mesurés en préopératoire. On signale tout de même des cas de patients présentant des taux élevés de métanéphrines en postopératoire et chez qui la maladie ne pourra être décelée par TDM ou par IRM. Par le passé, la scintigraphie à la métabenzo-*l*-guanidine (MIBG) était le test de prédilection dans ce contexte pour localiser la maladie. La MIBG est une petite molécule analogue de la noradrénaline et, lorsqu'elle est marquée à l'iode, elle constitue un test de dépistage très sensible et très spécifique du phéochromocytome⁴. Plus récemment, la tomographie par émission de positrons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (TEP au ¹⁸F-FDG) a été mise au point pour la stadification finale du cancer du poumon chez des patients atteints de phéochromocytome. Dans une étude portant sur plus de 200 patients atteints d'un phéochromocytome surrénalien et extra-surrénalien, on a noté que les caractéristiques diagnostiques de la TEP au ¹⁸F-FDG étaient supérieures à celles de la TDM, de l'IRM et de la scintigraphie à la MIBG chez presque tous les patients²². Cependant, la TEP au ¹⁸F-FDG, dont l'usage est limité en

raison de son coût, est peu disponible. Les indications spécifiques de chaque test d'imagerie dépassent le cadre de cet examen, mais on peut les trouver dans les Lignes directrices de 2014 sur les phéochromocytomes et les paragangliomes de la Société d'endocrinologie⁷.

Recommandation 8 : Dans le cas des récurrences biochimiques, nous proposons la TDM et l'IRM comme modalités d'imagerie de première intention et la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) marquée à l'iode 123 en deuxième intention (*faible recommandation, données de très faible qualité*).

Phéochromocytome malin

Les phéochromocytomes malins sont rares. Ils sont associés à une morbidité importante en raison de leur capacité à envahir les organes et à déréguler le système nerveux autonome²³. Étant donné leur rareté, il existe peu d'études prospectives sur les traitements potentiels, et leur impact sur la survie et la qualité de vie est difficile à déterminer. La prise en charge est largement guidée par les résultats des études rétrospectives, les consensus d'experts et l'expérience clinique. Les traitements utilisés comprennent la chirurgie, la radiothérapie interne à la MIBG marquée à l'iode 131, la chimiothérapie, les traitements ciblés et l'attente sous surveillance²³.

Recommandation 9 : Le traitement du phéochromocytome malin devrait être discuté dans un cadre multidisciplinaire comprenant chirurgiens, radiologues interventionnels,

endocrinologues, oncologues et spécialistes en médecine nucléaire (*principe clinique*).

Conclusions

Le risque de récurrence après une résection complète du phéochromocytome est faible, mais significatif. Les récurrences peuvent survenir de nombreuses années après l'intervention chirurgicale et sont plus fréquentes chez les patients atteints d'une maladie génétique, les jeunes patients et ceux qui sont atteints d'une tumeur volumineuse ou d'une maladie extra-surrénalienne. Il faut envisager de recourir à des tests génétiques chez tous les patients. Les patients doivent subir une mesure des métanéphrines plasmatiques et urinaires après l'opération, puis chaque année pendant au moins 10 ans, et potentiellement à vie pour les patients à risque élevé.

Le tableau 1 présente un résumé de toutes les recommandations de ce RMP.

Conflits d'intérêts : Le Dr Violette a été membre du Bureau des conférenciers de Janssen et Sanofi (sans honoraires). La Dr^e Tomiak a reçu des honoraires d'AstraZeneca. Le Dr Izard a reçu des honoraires d'Abbvie, Astellas, Ferring, Janssen et Sanofi à titre de participant à des conseils consultatifs et à titre de conseiller; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca et Merck. Le Dr Rowe a participé à une réunion de conseil consultatif pour le compte d'Acerus et a reçu des honoraires de Sanofi. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers à signaler en lien avec le présent rapport.

Avant d'être publié, ce RMP a été passé en revue par le Comité des guides de pratique de l'AUC, les membres extraordinaires de l'AUC, le Comité de rédaction du JAUC et le Comité de direction de l'AUC.

Tableau 1. Résumé des recommandations

	Recommandation	Force de la recommandation	Qualité des données
1	Nous recommandons d'envisager que tous les patients atteints de PPGL subissent des tests génétiques.	Forte	Modérée
2	Nous proposons de répéter la mesure des métanéphrines dans le plasma et/ou les urines sur 24 heures au premier suivi postopératoire pour confirmer que la résection est complète.	Forte	Faible
3	Nous proposons de surveiller la récurrence des PPGL par mesure annuelle des métanéphrines libres dans le plasma et/ou des métanéphrines fractionnées dans les urines sur 24 heures.	Forte	Faible
4	Nous proposons que soit effectué un suivi annuel sur au moins 10 ans après une résection complète pour vérifier la survenue de récurrences locales ou l'apparition de métastases ou de nouvelles tumeurs.	Faible	Très faible
5	Nous proposons d'offrir un suivi annuel à vie aux patients à risque élevé (jeunes, maladie génétique, tumeur plus grosse et/ou paragangliome).	Faible	Très faible
6	Nous proposons d'utiliser chaque année le test de freinage à la clonidine ou la mesure de la chromogranine A pour faire le suivi des patients dont les résultats préopératoires sont positifs.	Faible	Très faible
7	Nous proposons d'effectuer des tests d'imagerie tous les 1 à 2 ans, en plus de mesures annuelles des métanéphrines chez les patients atteints d'une maladie négative sur le plan biochimique.	Faible	Très faible
8	Dans le cas des récurrences biochimiques, nous proposons la TDM et l'IRM comme modalités d'imagerie de première intention et la scintigraphie à la 123I-méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) en deuxième intention.	Faible	Très faible
9	Le traitement du phéochromocytome malin devrait être discuté dans un cadre multidisciplinaire comprenant chirurgiens, radiologues interventionnels, endocrinologues, oncologues et spécialistes en médecine nucléaire.	Principe clinique	

TDM : tomodynamométrie; IRM : imagerie par résonance magnétique; PPGL : phéochromocytomes et paragangliomes.

Références

- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539-53. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0013>
- Nakamura E, Kaelin WG Jr. Recent insights into the molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pathol* 2006;17:97-106. <https://doi.org/10.1385/EP:17:2:97>
- Benn DE, Robinson BG. Genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:435-50. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.005>
- Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479-91. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031091>
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M *et al.* Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5)
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K *et al.* Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1217-25. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1544>
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP *et al.* Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005b;90:2110-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1398>
- Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial workup and long-term followup in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006a;20:421-34. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.004>
- Hamidi O, Young WF Jr, Iniguez-Ariza NM *et al.* Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3296-305. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00992>
- Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: From genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101-11. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.188>
- Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem* 2014;60:1486-99. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224832>
- Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS *et al.* Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995;123:101-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00004>
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34. <https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>
- Perry CG, Sawka AM, Singh R *et al.* The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:703-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x>
- Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW *et al.* Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R135-45. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0189>
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM *et al.* European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term followup of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1-0. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003b;88:2656-66. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030005>
- Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF Jr *et al.* Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines followup testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:91-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1354>
- Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT *et al.* Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4826-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1093>
- Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C *et al.* Imaging workup for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: A multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E162-73. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2975>
- Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA *et al.* Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:700-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs188>
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F *et al.* Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R111-22. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0113>

Correspondence: Dr Neal Rowe, Division d'urologie, Département de chirurgie, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; nealrowe81@gmail.com