• 综대 •

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤生长抑素受体显像 与肽受体放射性核素治疗的应用进展

徐思 张一帆

上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科,上海 200025 通信作者: 张一帆, Email: zyf11300@ rjh.com.en

【摘要】 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)是罕见的神经内分泌肿瘤,可导致心血管系统严重并发症。由于 PPGL 高度表达生长抑素受体(SSTR),因此 SSTR 显像,特别是以⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)为代表的生长抑素类似物 PET/CT 显像,已成为 PPGL 定位诊断以及全身转移评估的重要手段。转移性 PPGL 的治疗方法有限,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 肽受体放射性核素治疗(PRRT)为无法手术的 PPGL 患者提供了新的治疗选择,显示了良好的治疗效果。该文就 SSTR 显像与 PRRT 在 PPGL 诊疗中的应用进展进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤;放射疗法;碘放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18:发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210412-00109

Advances in the somatostatin receptor-targeting imaging and peptide receptor radionuclide therapy for pheochromocytomas and paragangliomas

Xu Si, Zhang Yifan

Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Yifan, Email: zyf11300@ rjh.com.cn

[Abstract] Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are rare neuroendocrine tumors leading to serious complications in the cardiovascular system. As somatostatin receptor (SSTR) is highly expressed in PPGL, SSTR-targeting imaging, particularly PET/CT based on ⁶⁸Ga-labelled somatostatin analog represented by ⁶⁸Ga-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (DOTATATE), becomes an important tool for location and assessment of systemic metastases. Treatments for metastatic PPGL are limited. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE provides a new therapeutic option for patients with inoperable PPGL and demonstrates satisfying efficacy. This article summarizes the advances of SSTR-targeting imaging and PRRT in the diagnosis and treatment of PPGL.

[Key words] Pheochromocytoma; Paraganglioma; Receptors, somatostatin; Receptors, peptide; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210412-00109

嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PCC) 和副神经节瘤 (paraganglioma, PGL;两者合称 PPGL) 是分别来源于肾上腺 髓质和肾上腺外 (颅底至骨盆的交感神经链和头颈部副交感神经节) 嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤,多数 PPGL 可合成分泌 大量儿茶酚胺类激素,如多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素,引起阵发性头痛、血压升高、心悸等症状,导致心血管等系统严重并发症^[1-2]。 PPGL 发病率约每百万人中 1~8 例^[3-4],其中PCC 约占 4/5^[2]。

绝大多数的 PPGL 与近 20 种驱动基因突变有关,常见突变基因为琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)基因等^[5-6]。SDH 复合体由 A~D 4 个亚基组成,为三羧酸循环及线粒体呼吸链的关键酶。SDHB 基因突变与高转移风险存在相关性,超过 40%的成人转移性 PPGL 患者携带该突变基

因,预后较差^[2,7];而 SDHA 突变率较低,但其所致疾病特点与 SDHB 相似,含有该基因突变的 PPGL 患者常在术后短期内出现复发^[8]。

PPGL 均有复发转移潜能,其良恶性无法经组织病理学鉴别,仅当 PPGL 出现转移病灶时,才能被定义为转移性PPGL^[4]。PPGL 的转移率、10 年内复发率高达 20%^[7],其诊断除了依赖于血清生化检验外,还需明确病灶解剖学定位,传统的解剖学成像特异性有限,因此 PPGL 患者的初次诊断与长期随访亟需无创且特异性高的分子影像学手段协助评估。转移性 PPGL 患者的 5 年生存率约为 35% ~ 60%^[9],头颈部或全身多发转移的病灶通常无法手术切除,化疗仅有部分患者有效^[7],放射性碘标记的间碘苄胍(meta-iodobenzylguanidine, MIBG)核素治疗的应用也受限于其低灵敏度^[1,8],

这提示了探索其他治疗策略的必要性。

近年来,生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像因其高灵敏度与特异性,越来越多地被推荐用于转移性PPGL的筛查与随访。由于PPGL高度表达SSTR,因此肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)也逐渐成为新的治疗选择。笔者就SSTR显像与PRRT在PPGL诊断与治疗中的应用进展综述如下。

一、生长抑素与 SSTR

1.生长抑素与 SSTR 的概述。生长抑素属于环状多肽家族,有生长激素释放抑制因子(somatotropin release inhibiting factor, SRIF)-14、SRIF-28 2 种构型,分别由 14、28 个氨基酸构成,可抑制生长激素、胰高血糖素、胰岛素等内分泌激素的功能,抑制胃酸、胰酶等消化液的分泌,通过阻滞细胞周期、促进凋亡抑制肿瘤细胞增殖[10-11]。天然的生长抑素半衰期仅有 3 min,限制了其临床应用[11]。人工合成的生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA),如奥曲肽、兰瑞肽等,弥补了这一不足,已成为神经内分泌肿瘤治疗的一线用药。

生长抑素与 SSTR 结合可发挥其生物学功能。SSTR 是一类 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,有 SSTR1~5 5 种亚型,其中 SSTR2 因可变剪接又分为 SSTR2A、SSTR2B 2 种变体;主要表达于中枢神经系统(如大脑、垂体等)以及其他组织器官(如胃、胰腺等),SSTR2 亚型还可表达于淋巴细胞^[10]。人工合成的 SSA 主要结合 SSTR2 亚型,对 SSTR3、SSTR5 也有一定程度的亲和力^[10]。

2. SSTR 在 PPGL 中的表达。SSTR2,尤其是 SSTR2A 在 绝大多数 PPGL 中呈高表达,而 SSTR1、3、5 亚型的表达则有 很强的异质性^[3,12-15]。Leijon 等^[13] 的研究显示,在 PPGL 中 SSTR3 的表达比例甚至与 SSTR2 相当,约 60% 呈强阳性。Kaemmerer 等^[14]则发现近一半的 PGL 表达 SSTR5,仅次于 SSTR2。Saveanu 等^[15] 报道,SSTR1、3、4、5 亚型均可见于 PPGL,其中 SSTR1 可见于 90%以上的样本,但这些亚型的表达水平均明显低于 SSTR2。

SSTR2 在转移性 PGL 中仍有高水平表达,而在转移性 PCC 中则表达明显减少^[13],一定程度上削弱了 SSTR 显像对转移性 PCC 的灵敏度。SSTR 表达量与 SDHB 突变的关系尚存争议。Leijon 等^[13] 研究了 151 例 PPGL 样本,未发现 SDHB 突变与 SSTR 相关。Elston 等^[12] 则报道 SSTR2A、SSTR3 在 SDH 缺陷的 PPGL 中的表达水平明显高于 SDH 未突变群体。

二、PPGL 的 SSTR 显像

1.奥曲肽显像。¹¹¹ In-喷曲肽是第 1 个用于临床的 SSTR 显像剂,¹¹¹ In 在衰变时发射 γ 射线,可用于 SPECT 显像。¹¹¹ In-喷曲肽对 SSTR2、SSTR5 均有很高亲和力,经泌尿系统排泄。遗憾的是,奥曲肽显像对于 PPGL 尤其是 PCC 原发灶的灵敏度并不高,检出率低于 30%^[1]。欧洲核医学协会指南指出,奥曲肽显像更适用于检测 PPGL 的转移灶及头颈部 PGL 的病灶,并可能在¹²³ I-MIBG 显像阴性的患者中发现更多的病灶^[1,16]。对于头颈部 PGL,奥曲肽显像的诊断效能明显优于¹²³ I-MIBG,高达 89%,而¹²³ I-MIBG 的仅为 42%^[17]。奥曲肽显像的假阳性由于副脾结节、泌尿系统病变、炎性或肉芽肿性病变等导致,假阴性则主要由于病灶体积较小造成^[16,18]。

尽管 SPECT/CT 融合显像能一定程度上提高 SSTR 全身显像的灵敏度^[19],鉴于 SPECT 的分辨率远低于 PET 显像,目前国际指南更推荐采用⁶⁸ Ga 标记的 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetrazacyclododecane-1,4,7,10-tetrazactic acid, DOTA)-SSA PET/CT或 PET/MR 显像。

- 2. ⁶⁸ Ga-DOTA-SSA PET/CT 显像。(1) ⁶⁸ Ga-DOTA-SSA 显像剂。⁶⁸ Ga-DOTA-SSA 显像剂主要有 3 种,⁶⁸ Ga-DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)、⁶⁸ Ga-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC)、⁶⁸ Ga-DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-1-Nal₃-octreotide, DOTANOC),三者对 SSTR2 均有很高亲和力,但对其他 SSTR 亚型的亲和力略有差异,⁶⁸ Ga-DOTATATE 对 SSTR2 的亲和力最高;⁶⁸ Ga-DOTATOC 除了结合 SSTR2 还可结合 SSTR5;⁶⁸ Ga-DOTANOC 则对 SSTR2、SSTR3、SSTR5 均有一定程度的亲和力^[20-22]。通常认为这些亲和力的差异不会影响其诊断效能^[23]。病灶⁶⁸ Ga-DOTA-SSA 的摄取程度与其 SSTR 的免疫组织化学表达结果具有良好一致性,研究提示当 SUV_{max} 低于 10 时,病灶 SSTR 低表达;SUV_{max} 高于 19 时,SSTR 呈现为中、高表达^[24]。
- (2) 诊断价值。 68 Ga-DOTATATE PET/CT 与 18 F-FDG PET/CT 相比,特异性更强,较少受术后改变影响,软组织本底摄取更低,靶本比更高,已成为 PPGL 的一线显像方法 $^{[25]}$ 。有 meta 分析纳入了 9 项关于 PPGL 68 Ga-DOTA-SSA PET 显像的研究,共涉及 215 例患者,研究显示 68 Ga-DOTA-SSA PET 的诊断效能超过 90%,明显高于 18 F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸 (6- 18 F-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, 18 F-FDOPA)、 18 F-FDG PET 以及 $^{123/131}$ I-MIBG 显像,其检出率分别为 80%、74%、38% $^{[26]}$ 。

在 SDH 基因,特别是 SDHB 基因突变相关的成人或儿童 PPGL 患者中.68 Ga-DOTATATE PET/CT 与其他功能显像相 比能检测出更多的病灶,且对纵隔、肺、腹腔、肝脏、骨骼等部 位病灶的检测灵敏度均较高[27-29]。对于 SDHA 突变相关的 转移性 PPGL.68 Ga-DOTATATE PET/CT 的诊断效能同样高 于18F-FDG PET/CT 和18F-FDOPA,最近的研究发现 SDHA 突 变型的复发转移风险与 SDHB 突变型接近[8]。虽然 SDHB 突变对 SSTR2 表达的影响尚不明确, 但68 Ga-DOTATATE PET 对 SDHB 突变者的检出率高,表明其 SSTR2 应该有较高水平 表达,这为后续放射性核素治疗提供了可能。至于散发且无 常见致病基因突变的转移性 PPGL,68 Ga-DOTATATE PET/CT 可发现近 98%的转移灶,而传统的¹⁸F-FDG PET/CT 的阳性 率不足一半[30]。对于头颈部 PGL.68 Ga-DOTATATE PET/CT 是灵敏度最高的功能显像方式,相比之下123I-MIBG 等漏诊率 较高[31],一方面因为头颈部病灶体积较小,另一方面可能 与68Ga-DOTATATE PET 的高特异性与低软组织本底有关。68Ga-DOTA-SSA PET/CT 显像的假阴性病例似乎多见于 PCC[32],原 因尚不明确,可能与PCC不同的分子亚型有关。然而,68 Ga-DOTANOC 对多发性内分泌腺瘤病 2 型或转移性 PCC 的诊 断准确性接近 100%,且 SUV_{max}明显高于散发性 PCC^[33]。

综上所述,目前研究认为,头颈部 PGL、SDH 基因突变相 关或转移性 PPGL 的功能显像评估应首选⁶⁸Ga-DOTA-SSA 类 显像剂^[3,5]。对于其他基因突变相关的 PPGL, ¹⁸F-FDOPA 则 是更适合的显像剂^[3,5]。例如,PGL合并红细胞增多症的患者常携带希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)抑癌基因、脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)、乏氧诱导因子 2α (hypoxia-inducible factor 2α, HIF2α)等基因突变,在这类患者中,⁶⁸Ga-DOTATATE 对病灶的检出率仅为 35%,远低于¹⁸F-FDOPA 和 6-¹⁸F-氟多巴胺,其检出率高达 98%^[34]。尽管显像剂的诊断效能与分子分型有关,显像前即进行基因检测的必要性尚无定论,欧洲专家未就此达成共识,因此临床拟诊PGL而传统影像学检查未发现病灶的患者建议接受⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET 显像以明确病灶定位^[35]。而中国指南则推荐根据患者的临床特点,例如肿瘤部位、激素分泌表型以及基因筛查结果等选择个体化的分子影像学检查方式^[2]。

三、PRRT

1.放射性药物。PRRT 指使用治疗性放射性核素¹⁷⁷ Lu 或⁹⁰Y 标记的 SSA 特异性结合肿瘤的 SSTR,对肿瘤进行内照射治疗。¹⁷⁷ Lu 物理半衰期为 6.7 d,作用持续时间长,最大组织射程为 2.2 mm,适合于小病灶,其除了发射 β 射线外还发射 γ 射线,可用于显像;⁹⁰Y 物理半衰期为 2.7 d,最大组织射程为 11.9 mm,适合于较大体积的病灶,但无法用于治疗后显像^[5]。基于诊疗一体化原则,目前临床上采用的放射性药物多为¹⁷⁷ Lu-DOTATATE,另有少数研究选择⁹⁰ Y-DOTATATE,而⁹⁰Y-DOTATOC则主要见于早期研究^[5,36]。尽管理化性质有所不同,¹⁷⁷ Lu 与⁹⁰Y 标记的放射性药物对 PPGL 的治疗效果没有明显差异,前者治疗后疾病的客观缓解率与疾病控制率分别为 26%、83%,而后者则分别为 24%及 85%^[37]。

2.患者选择。PRRT 可用于治疗 Krenning 评分大于 2 分的胃肠胰神经内分泌肿瘤患者,即在 SSTR 显像中病灶的摄取高于肝脏的患者^[38],而对于 PPGL,由于缺乏高质量随机对照研究,尚无统一的患者选择标准。近年来已将 PRRT 用于无法手术或转移性 PPGL 患者的一线治疗或疾病进展后的姑息治疗,例如头颈部 PGL 及全身多发转移的 PPGL。研究表明,治疗前基线 PET 中病灶平均 SUV_{max} 大于 21 者 PRRT 应答的灵敏度为 91%,特异性为 100%。当 SUV_{max} 大于 21 时,多数患者的病灶得到控制,且无进展生存(progression free survival, PFS)期明显长于病灶摄取较低的患者^[9]。因此,基线 PET 有助于筛选适合后续 PRRT 的患者。

3.治疗疗效。近期的多项研究显示,多数患者需接受约 2~8 周期的 PRRT,以 3~4 周期居多,每次间隔 1.5~3 个月,单次 PRRT 需静脉注射约 5.5~7.4 GBq 177 Lu-DOTATATE 或 1.5~5.7 GBq 90 Y-DOTATATE $^{[9,39-43]}$ 。在 PRRT 前,通常需要静脉输注氨基酸溶液预防肾损伤。

Satapathy 等^[37]的 meta 分析纳入了截止至 2019 年的 12 项相关研究,共计 201 例进展期 PPGL 患者,分析显示 PRRT 后的疾病控制率约 84%,肿瘤的客观缓解率为 25%,除病灶缩小外多伴有临床症状减轻以及血儿茶酚胺类激素水平的下降。Kong 等^[43]研究发现,对于有功能的转移性 PPGL 患者,PRRT 后多数患者的降压药物可以减量,一定程度上改善了生活质量。Nastos 等^[40]对比了^[31] I-MIBG 核素治疗与 PRRT对 PPGL 的疗效,发现 PRRT 的治疗有效率高达 100%,而^[31] I-MIBG 治疗有效率仅为 62.5%,且接受 PRRT 的转移性 PGL 患者的中位 PFS 期与总生存(overall survival, OS)期相比,^[31] I-

MIBG 治疗组延长近 1 倍,分别约 60.8、38.5 个月,其疗效的 差异主要因为转移性 PGL 失分化导致去甲肾上腺素转运蛋 白与囊泡单胺转运蛋白表达减少,进而造成 MIBG 摄取减 心[1]

PPGL的分子分型及肿瘤类型与 PRRT的疗效及预后相关。一波兰团队开展的前瞻性 II 期 PRRT 临床试验主要针对 SDH 突变型 PPGL 患者,结果发现 3/4 的患者治疗后疾病稳定,超过一半患者体力状况及生活质量得到改善,中位 PFS 期约 35 个月^[41]。与 SDHD 突变型相比,PRRT治疗后 SDHB 突变患者的 OS 期及 PFS 期均更短^[41],提示预后不佳,这与 SDHB 突变的 PPGL 具有更高的复发转移风险相关。此外,PRRT 对 PGL 的疗效优于 PCC,多数 PCC 患者在接受 PRRT 后仍发生疾病进展^[39],这可能与 PGL 更高的 SSTR 表达水平有关,其基线 PET 中病灶的 SUV_{max}也相应更高。副交感神经型 PGL 的预后则明显优于交感神经型 PGL^[9],这可能与此类肿瘤较少分泌儿茶酚胺类激素相关。然而,也有研究认为肿瘤类型与预后无关^[42],提示进一步研究的必要性。另外,细胞增殖核抗原 Ki-67 增殖指数 15%可作为 PPGL 预后判断的指标,Ki-67 较低的患者群体 OS 期更长^[42]。

PRRT 与其他治疗方案联合使用或许是未来的重点研究方向。Yadav 等^[44]研究发现,接受 PRRT 联合静脉卡培他滨化疗的 PPGL 患者的中位 PFS 期为 32 周,28%患者的病灶体积可见缩小,嗜铬粒蛋白 A 水平下降超过一半,提示联合治疗的可行性。然而由于缺乏仅接受 PRRT 治疗的对照组,联用卡培他滨对 PRRT 疗效的增益效果尚不明确。

4.不良反应。PRRT 的总体毒性较低,不良反应主要为淋巴细胞减少、血小板减少以及肾功能损伤等,其发生率分别为11%、9%、4%^[37]。部分患者短期内会出现轻度恶心呕吐等消化系统不适,可能与氨基酸输注有关^[41,44]。目前的 II 期临床试验尚未发现有功能的 PPGL 因肿瘤组织被杀伤致使大量儿茶酚胺类激素释放人血造成的严重不良反应^[41],少数患者可能有血压波动^[44]。极少数患者可出现疼痛,可能由于病灶的反应性肿胀所致^[45]。另有病例报道称 PRRT可加速自身免疫性甲状腺炎的进展,导致甲状腺功能减退,这可能与甲状腺组织弥漫性表达 SSTR2 有美^[46]。

四、展望

随着 SSTR 受体显像与 PRRT 的研究深入,68 Ga-DOTA-SSA PET/CT 显像在 PPGL 的定位、定性诊断以及随访评估的作用日益受到重视,而诊疗一体化策略有助于筛选适宜 PRRT 的患者,为无法手术根治的转移性 PPGL 患者提供了新的治疗选择,从而改善患者的生活质量及预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐思:研究实施、论文撰写;张一帆:研究指导、论文 修改

参 考 文 献

- Blanchet EM, Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma; current functional and future molecular imaging [J].
 Front Oncol, 2012, 1: 58. DOI:10.3389/fonc.2011.00058.
- [2] 中华医学会内分泌学分会.嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗 专家共识(2020版)[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(9):737-750.DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200629-00482.

- Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma (2020) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(9): 737-750. DOI:10. 3760/cma.j.cn311282-20200629-00482.
- [3] Taïeb D, Pacak K. New insights into the nuclear imaging phenotypes of cluster 1 pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Trends Endocrinol Metab, 2017, 28(11): 807-817. DOI:10.1016/j.tem. 2017.08.001.
- [4] Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma [J]. N Engl J Med, 2019, 381(6); 552-565. DOI: 10.1056/NEJMra1806651.
- [5] Taïeb D, Jha A, Treglia G, et al. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(11) R627-652, DOI:10.1530/ERC-19-0165.
- [6] 卢琳,陈适,曾正陪.嗜铬细胞瘤和副神经节瘤研究新进展——记第五届国际嗜铬细胞瘤和副神经节瘤大会[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(6):532-536.DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.06.016.
 - Lu L, Chen S, Zeng ZP. New advances in pheochromocytoma and paraganglioma—the 5th international symposium on pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2018, 34 (6): 532-536. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.06.016.
- [7] Angelousi A, Kassi E, Zografos G, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45 (9); 986-997. DOI:10.1111/eci.12495.
- [8] Jha A, de Luna K, Balili CA, et al. Clinical, diagnostic, and treatment characteristics of SDHA-related metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Front Oncol, 2019, 9: 53. DOI:10. 3389/fonc.2019.00053.
- [9] Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(1): 45-53. DOI: 10.1530/EJE-18-0901.
- [10] Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors; from signaling to clinical practice [J]. Front Neuroendocrinol, 2013, 34(3); 228-252. DOI:10.1016/j.yfrne.2013.07.005.
- [11] Günther T, Tulipano G, Dournaud P, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin receptors: structure, function, ligands, and new nomenclature[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(4): 763-835. DOI:10.1124/pr.117.015388.
- [12] Elston MS, Meyer-Rochow GY, Conaglen HM, et al. Increased SSTR2A and SSTR3 expression in succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Hum Pathol, 2015, 46 (3): 390-396. DOI:10.1016/j.humpath.2014.11.012.
- [13] Leijon H, Remes S, Hagström J, et al. Variable somatostatin receptor subtype expression in 151 primary pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Hum Pathol, 2019, 86: 66-75. DOI: 10.1016/j. humpath.2018.11.020.
- [14] Kaemmerer D, Sänger J, Arsenic R, et al. Evaluation of somatostatin, CXCR4 chemokine and endothelin A receptor expression in a large set of paragangliomas [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 89958-89969. DOI:10.18632/oncotarget.21194.
- [15] Saveanu A, Muresan M, De Micco C, et al. Expression of somatostatin receptors, dopamine D2 receptors, noradrenaline transporters, and vesicular monoamine transporters in 52 pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(2): 287-

- 300. DOI:10.1530/ERC-10-0175.
- [16] Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(10); 2112-2137. DOI:10.1007/s00259-019-04398-1.
- [17] Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. ¹¹¹In-octreotide is superior to ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas [J]. J Nucl Med, 2008, 49 (8): 1232-1237. DOI:10.2967/jnumed.107.047738.
- [18] 罗亚平.腹膜后占位生长抑素受体显像鉴别诊断一例[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 44-46. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.011.

 Luo YP. Differentiation of a retroperitoneal mass with somatostatin
 - Luo YP. Differentiation of a retroperitoneal mass with somatostatin receptor scinfigraphy: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 44-46. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848. 2020.01.011.
- [19] 蒋媛媛,景红丽,侯国柱,等.生长抑素受体全身显像与 SPECT/ CT 断层融合显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的临床价值[J].重庆 医科大学学报, 2018, 43(12): 1652-1656. DOI: 10.13406/j. cnki.cyxb.001875. Jiang YY, Jing HL, Hou GZ, et al. Clinical value of ⁹⁹Tc^m-HYNIC-
 - TOC whole-body scintigraphy versus single photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of adrenal pheochromocytoma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2018, 43(12): 1652-1656. DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001875.
- [20] Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(9): 1588-1601. DOI:10.1007/s00259-017-3728-y.
- [21] Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the ⁶⁸Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUV_{max} reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(11); 2072-2083. DOI:10.1007/s00259-016-3395-4.
- [22] Naji M, AL-Nahhas A. ⁶⁸Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39 Suppl 1; S61-S67. DOI:10.1007/s00259-011-1990-y.
- [23] Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(8): 1271-1277. DOI:10.1007/s00259-012-2123-y.
- [24] Miederer M, Seidl S, Buck A, et al. Correlation of immunohis-topathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(1): 48-52. DOI: 10.1007/s00259-008-0944-5.
- [25] Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity [J]. Cancer Imaging, 2016, 16(1): 22. DOI:10.1186/s40644-016-0084-2.
- [26] Han S, Suh CH, Woo S, et al. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and metaanalysis [J]. J Nucl Med., 2019, 60(3): 369-376. DOI:10.

- 2967/jnumed.118.211706.
- [27] Kong G, Schenberg T, Yates CJ, et al. The role of ⁶⁸Ga-DOTA-octreotate PET/CT in follow-up of SDH-associated pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(11): 5091-5099. DOI:10.1210/jc.2019-00018.
- [28] Jha A, Ling A, Millo C, et al. Superiority of ⁶⁸Ga-DOTATATE over ¹⁸F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 787-797. DOI:10.1007/s00259-017-3896-9.
- [29] Janssen I, Blanchet EM, Adams K, et al. Superiority of [68 Ga]-DOTATATE PET/CT to other functional imaging modalities in the localization of SDHB-associated metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 3888-3895. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2751.
- [30] Janssen I, Chen CC, Millo CM, et al. PET/CT comparing ⁶⁸Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43 (10) · 1784-1791, DOI · 10.1007/s00259-016-3357-x.
- [31] Maurice JB, Troke R, Win Z, et al. A comparison of the performance of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹²³I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of phaeochromocytoma and paraganglioma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(8): 1266-1270. DOI:10.1007/s00259-012-2119-7.
- [32] Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, et al. Prospective comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(7): 1248-1257. DOI:10.1007/s00259-015-3268-2.
- [33] Sharma P, Dhull VS, Arora S, et al. Diagnostic accuracy of ⁶⁸ Ga-DOTANOC PET/CT imaging in pheochromocytoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(3): 494-504. DOI:10.1007/s00259-013-2598-1.
- [34] Janssen I, Chen CC, Zhuang Z, et al. Functional imaging signature of patients presenting with polycythemia/paraganglioma syndromes [J]. J Nucl Med, 2017, 58 (8): 1236-1242. DOI: 10.2967/ inumed.116.187690.
- [35] Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms[J]. Eur J Cancer, 2021, 146; 56-73. DOI;10.1016/j.ejca.2021.01.008.
- [36] Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated and new perspec-

- tives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma [J]. J Oncol, 2012, 2012; 872713. DOI:10.1155/2012/872713.
- [37] Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(6): 718-727. DOI:10.1111/cen.14106.
- [38] Rozenblum L, Mokrane FZ, Yeh R, et al. Imaging-guided precision medicine in non-resectable gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a step-by-step approach [J]. Eur J Radiol, 2020, 122: 108743. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.108743.
- [39] Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma [J]. Endocr Connect, 2020, 9(9); 864-873. DOI;10.1530/EC-20-0292.
- [40] Nastos K, Cheung V, Toumpanakis C, et al. Peptide receptor radionuclide treatment and ¹³¹I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive phaeochromocytomas and paragangliomas[J]. J Surg Oncol, 2017, 115(4): 425-434. DOI:10.1002/iso.24553.
- [41] Kolasinska-Ćwikła A, Pęczkowska M, Ćwikła JB, et al. A clinical efficacy of PRRT in patients with advanced, nonresectable, paraganglioma-pheochromocytoma, related to SDHx gene mutation [J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 952. DOI:10.3390/jcm8070952.
- [42] Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, et al. Favorable outcome in patients with pheochromocytoma and paraganglioma treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7): 909. DOI:10. 3390/cancers11070909.
- [43] Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9); 3278-3287. DOI:10.1210/jc.2017-00816.
- [44] Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas [J]. EJNMMI Res, 2019, 9(1): 13. DOI:10.1186/s13550-019-0484-y.
- [45] Pinato DJ, Black JR, Ramaswami R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for metastatic paragangliomas [J]. Med Oncol, 2016, 33(5): 47. DOI:10.1007/s12032-016-0737-9.
- [46] Gubbi S, Al-Jundi M, Del Rivero J, et al. Case report; primary hypothyroidism associated with lutetium 177-DOTATATE therapy for metastatic paraganglioma [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11; 587065. DOI:10.3389/fendo.2020.587065.

(收稿日期:2021-04-12)