

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的影像学

张艾米(译) 宋少莉(审校)

复旦大学附属肿瘤医院核医学科、复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2021, 62(8): 1033-1042

Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma

Jorge A. Carrasquillo¹, Clara C. Chen², Abhishek Jha³, Alexander Ling², Frank I. Lin⁴, Daniel A. Pryma⁵, Karel Pacak³

¹Molecular Imaging and Therapy Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York;

²Department of Radiology, Clinical Center, NIH, Bethesda, Maryland; ³Section on Medical Neuroendocrinology, National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda, Maryland; ⁴Molecular

Imaging Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland; ⁵Department of Radiology, Hospital

of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Corresponding author: Jorge A. Carrasquillo, Email: carrasjl@mskcc.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.120.259689

原文 DOI:10.2967/jnumed.120.259689

【摘要】 影像学在嗜铬细胞瘤(PCC)和副神经节瘤(PGL)的诊疗中起着至关重要的作用,常用于指导治疗。肿瘤相关易感基因的发现使人们对临床和影像学表型有了更好的了解。功能显像在PCC和PGL亚型中具有灵敏度和特异性优势,因此有着重要意义。目前已有几种靶向PCC和PGL特定受体和代谢过程的放射性药物被开发,包括¹³¹I/¹²³I-间碘苄胍、6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸、¹⁸F-FDG和⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-生长抑素类似物,其中2种已被用于治疗。该文重点关注目前用于PCC和PGL的显像方法,这些方法因临床表型和基因表型而异。

【关键词】 嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;生长抑素;MIBG;DOTATATE;FDOPA;FDG

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211130-00424

WHO将副神经节瘤(paraganglioma, PGL)定义为起源于神经嵴组织的神经内分泌肿瘤^[1]。PGL最常见于肾上腺,称为嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC),而位于肾上腺外的称为肾上腺外PGL。副交感神经PGL多起源于头颈部,即头颈部PGL(head and neck PGL, HNPG),而交感神经源性肿瘤多起源于膈肌下方。大多数PCC和PGL看似良性,但2%~26%会发生转移^[2],组织病理学无法区分其良恶性。因此,WHO使用术语“转移性”而不是“恶性”。转移性疾病的定义是肿瘤存在于通常不存在嗜铬细胞或副神经节的部位(如淋巴结和骨骼)^[2]。

PCC的典型临床症状为高血压、头痛、心悸、面色苍白、出汗和焦虑,而PGL常表现为疼痛或占位效应^[3]。生化表型(分泌模式:去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺及其代谢物)反映了基因型^[4]。PCC和PGL可能在超过10%的病例中出现生化沉默^[2],一小部分作为偶发肿瘤存在^[3]。

一、遗传学

PCC和PGL是一组最常与基因突变相关的肿瘤。有研究在95%的患者中发现了驱动突变、融合基因或拷贝数改变,并发现了20余个种系或体细胞基因突变^[5]。最常见的突变是SDH(A/B/C/D/AF2)中的突变,统称为SDHx。突变状态对临床、生化和影像学表型均有影响。例如,VHL、RET、NF1、MAX、TMEM12和HRAS突变最常出现在PCC中,而SDHx、FH、PHD1/2和EPAS1/HIF2A突变最常出现在PGL中。散发性PCC和PGL通常在NF1、VHL、RET和MAX基因中发生体细胞突变^[5]。目前已有3个PCC和(或)PGL基

因簇被描述:簇1,影响乏氧信号通路的假性乏氧簇(SDHx、FH、VHL/EPAS1);簇2,酪氨酸激酶信号簇(RET、NF1、TMEM127、MAX、HRAS);簇3,Wnt信号簇(CSDE1, MAML3)^[5]。目前基因检测已被推荐用于所有PCC或PGL患者。

二、影像学

影像学检查在PCC和PGL中的作用包括:在生化结果阳性或处于临界值时确定诊断;确定手术位置、范围和最佳术式;评估多灶性或转移性疾病(分期);评估疗效(再分期);对疾病的存在或复发进行监测筛查;筛选合适的患者应用治疗[⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)或¹³¹I-间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)治疗]。影像学手段包括解剖成像(主要为CT和MRI)和依赖生理过程或受体靶向的功能显像。本文重点关注目前已批准或广泛用于PCC和PGL的影像学手段。

1. ¹³¹I/¹²³I-MIBG。核素标记的MIBG(¹³¹I/¹²³I-MIBG)与去甲肾上腺素转运蛋白结合,后者通过囊泡单胺转运蛋白被内化并转运到分泌颗粒中^[6]。

(1)患者准备、给药、药代动力学、生物分布及剂量测定。¹²³I/¹³¹I-MIBG的PCC或PGL的显像流程指南已发布^[7]。注射前,必须确定患者没有服用干扰MIBG的药物(见补充材料表1;补充材料见<http://jnm.snmjournals.org>)。由于游离¹²³I/¹³¹I可能会释放,需要保护甲状腺,最常见的是在注射

MIBG 前 2~24 h 使用饱和 KI 溶液,并在此后持续数天。

^{123}I -MIBG 更适合用于显像^[8], ^{131}I -MIBG 更适合用于治疗前剂量测定或记录治疗后的生物分布。给药活性和剂量测定见补充材料表 1。服用 MIBG 后,血液清除迅速,2~5 d 全身排泄超过 80%,主要通过肾排泄^[9]。正常的生物分布包括肝、肺、心脏、脾和唾液腺的摄取(图 1)。肾上腺通常也有摄取,在 CT 无异常的情况下,摄取等于或低于肝水平被认为是生理性的。

(2) 临床效果。有荟萃分析显示, ^{123}I -MIBG 对非转移性和转移性 PCC 或 PGL 的灵敏度分别为 96% 和 79%^[10]。最近入组更多 PGL 患者的研究显示,MIBG 检查的总体灵敏度较低,尤其是在遗传性 PCC 或 PGL 中(表 1,2)。基于病灶的转移性 PCC 或 PGL 的灵敏度通常低于 60%^[11-16];而在一些基于患者的研究中,灵敏度可达 80%~92%^[17-20]。这些差异可能与患者群体或方法学差异有关。通常, ^{123}I -MIBG 检测 PCC 的灵敏度高于 PGL,分别为 88% 和 67%^[21]。其他研究报道其对 PCC 的灵敏度为 76%~92%,对 PGL 的灵敏度为 35%~70%^[3,11,17,22-23]。MIBG 对 SDHx 患者的灵敏度较低^[14,24]。随着新型放射性药物的使用,核素标记的 MIBG 在 PCC 和(或)PGL 显像中的关键作用已降低或仅作为 ^{131}I -MIBG 治疗的筛选检查。

2. 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸(6- ^{18}F -fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -FDOPA)。 ^{18}F -FDOPA (IASO_{dopa}; IASON GmbH)是一种核素标记的氨基酸,其作为用于帕金森病或神经内分泌肿瘤的多巴胺合成标记物,已获欧洲药品管理局和美国食品与药品监督管理局的批准,但在美国的可用性有限。 ^{18}F -FDOPA 通过较大的中性氨基酸转运蛋白-1 转运到靶细胞,再脱羧为 ^{18}F -多巴胺,通过囊泡单胺转运蛋白被转运至分泌囊泡中或被其他酶降解。

(1) 患者准备、给药、药代动力学、生物分布及剂量测定。 ^{18}F -FDOPA 的显像流程指南已发布^[25-26]。没有药物会干扰显像的相关报道。卡比多巴是一种外周脱羧酶抑制剂,可提高显像剂在 PCC 和 PGL 中的摄取^[27],但并未用于所有研究^[28]。

给药活性和剂量测定见补充材料表 1。 ^{18}F -FDOPA 的药代动力学和生物分布研究显示其血液清除迅速^[29],大多数肿瘤摄取发生在给药后 30 min 内^[27]。基底神经节、肝和胰腺有生理性摄取(图 1),肠道和食管见轻度摄取。 ^{18}F -FDOPA 在正常肾上腺中为低摄取(平均 SUV_{max} , 1.9),与 ^{123}I -MIBG 的显著摄取相比,这对肾上腺肿瘤显像更为有利^[30]。

(2) 临床效果。 ^{18}F -FDOPA 在 PCC 和(或)PGL 显像中的应用见表 1,2。一项 PCC 和 PGL 的荟萃分析显示, ^{18}F -FDOPA PET/CT 的灵敏度和特异性分别为 91% 和 79%(基于患者)及 95% 和 95%(基于病变)^[31]。表 1 显示 ^{18}F -FDOPA 诊断良性 PCC 具有较高的灵敏度(85%~100%),优于 MIBG。 ^{18}F -FDOPA 诊断良性 PCC 的灵敏度优于对良性交感神经 PGL 的灵敏度(94%与 70%)^[32];在非 SDHx 转移性 PCC 中,其检测转移性 PCC 灵敏度可达 90%以上^[23,33-34];尽管其他研究显示,其检测良性疾病的灵敏度为 81%,检测恶性疾病的灵敏度为 45%,但许多病灶可能被漏诊(图 2)^[11]。

综上, ^{18}F -FDOPA 检测良性 PCC 或 PGL 和转移性 PCC (散发性或非 SDHx 突变相关)有较高的灵敏度,但对转移性 PGL 的灵敏度较低。显像流程指南推荐在非转移性 PCC 和 PGL 的检查中使用 ^{18}F -FDOPA^[35]。最近对 ^{68}Ga -DOTA-SSA 的研究显示,在 HNPGL、转移性散发性 PCC 或 PGL、转移性 SDHx 相关 PCC 或 PGL 中, ^{68}Ga -DOTA-SSA 显像的灵敏度高于 ^{18}F -FDOPA 和其他显像剂。

3. ^{18}F -FDG。 ^{18}F -FDG 是葡萄糖代谢的替代标志物,由葡萄糖转运蛋白(通常为转运蛋白 1)介导进入肿瘤,继而通过己糖激酶 2 磷酸化,滞留在细胞内作为标记物。

(1) 患者准备、给药、药代动力学、生物分布及剂量测定。 ^{18}F -FDG 显像流程指南适用于 PCC 或 PGL 患者^[25,36]。患者准备、给药活性和剂量测定结果见补充材料表 1。正常的生理性摄取包括脑、泌尿系统、肝和脾,另有不同程度的心脏和肠道摄取(图 1)。正常肾上腺的摄取低于肝(平均 SUV_{max} , 1.6)^[14]。

(2) 临床效果。 ^{18}F -FDG 在 PCC 和(或)PGL 显像中的应用见表 1,2。有荟萃分析显示, ^{18}F -FDG 诊断转移性 PCC 和 PGL 的灵敏度为 85%,特异性为 55%^[37]。另有研究者报道,在 15% 的患者中发现了传统影像

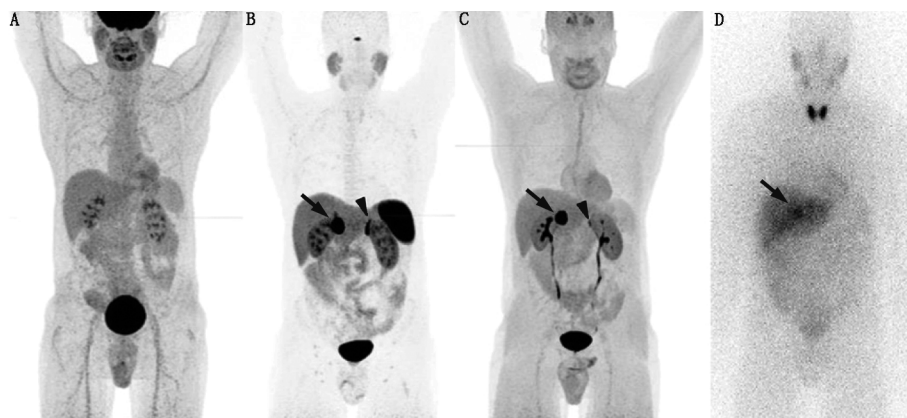


图 1 良性散发性右肾上腺嗜铬细胞瘤(PCC)患者(男,54岁)影像学检查图(箭头示肿瘤)。A. ^{18}F -FDG PET 显像最大密度投影(MIP)示生理性脑摄取(SUV_{max} , 3.7),经泌尿系统排泄;血池、心壁、唾液腺和胃肠道有轻度活性;B. ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸-1-酪氨酸-3-苏氨酸-8-奥曲肽(DOTATATE)PET 显像 MIP(SUV_{max} , 75.5)示脾、肾、肝和垂体显著摄取,唾液腺和甲状腺低水平摄取,左肾上腺显著正常摄取(三角箭头示);C. 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸(^{18}F -FDOPA)PET 显像 MIP(SUV_{max} , 23)示基底神经节摄取,食管和心肌低水平摄取,左肾上腺(三角箭头示)和胃肠道正常摄取,通过肾和膀胱排泄;D. 24 h ^{123}I -间碘苯胍(MIBG)平面显像前位图示阻断后 PCC(大于肝水平;箭头示)和甲状腺摄取;肝、唾液腺和心壁的 PCC(箭头示)轻度摄取,微量排泄至膀胱和胃肠道

表 1 检测良性嗜铬细胞瘤(PCC)和副神经节瘤(PGL)的灵敏度(患者 $n \geq 20$ 或前瞻性研究)

参考文献	研究类型	良性患者(例)	¹²³ I-MIBG	生长抑素显像	¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-FDOPA	CT	MRI
Lumachi ^[69]	P	32 PCC 和(或)PGL	91%	-	-	-	90%	93%
		30 PCC	-	-	-	-	-	-
		2 PGL	-	-	-	-	-	-
Timmers ^[11]	P	20 PCC 和(或)PGL	85%(77%)	-	95%(88%) 总体	85%(81%)	(100%) ^b	(100%) ^b
		12 PCC	(86%)	-	(93%)	(93%)	(100%) ^b	(100%) ^b
		9 PGL	(67%)	-	(83%)	(67%)	(100%) ^b	(100%) ^b
Fiebrich ^[12]	P	24 PCC	(52%)	-	-	(85%)	(70%) ^b	(70%) ^b
Timmers ^[19]	P	26 PCC	(78%)(76%) ^a	-	-	-	(97%)	(92%)
Timmers ^[14]	R	60 PCC 和(或)PGL	(75%)	-	(76.8%)	-	(95.7%) ^b	(95.7%) ^b
		8 SDHx	80%	-	100%	-	-	-
		9 MEN2	100%	-	40%	-	-	-
		48 PCC	90%	-	81%	-	(97%) ^b	(97%) ^b
		13 PGL	(60%)	-	(75%)	-	(94%) ^b	(94%) ^b
Cerdan ^[70]	R	53 PCC 和(或)PGL	-	-	-	(88% 总体)	-	-
Gabriel ^[32]	R	116 PCC 和(或)PGL	-	-	-	92.2%(91.8%)	-	-
		49 PCC	-	-	-	(94%)	-	-
		37 交感神经 PGL	-	-	-	(70%)	-	-
		37 SDHB/D	-	-	-	(78%)	-	-
		109 头颈部 PGL	-	-	-	(98.2%)	-	-
Sharma ^[16]	R	35 PCC	-	80%(90%) DOTANOC	-	-	-	-
Tiwari ^[20]	P	82 PCC 和(或)PGL	-	-	86.6% 总体	-	-	-
		54 PCC	-	-	(81%)	-	-	-
		28 PGL	-	-	(96%)	-	-	-
Amodru ^[28]	R	56 PCC	-	-	-	100%	-	-

注:^a为¹³¹I-或¹²³I-/¹³¹I-间碘苄胍(MIBG),^b采用CT或MRI的研究,-为无相关内容;¹⁸F-FDOPA为6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸,DOTANOC为1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-1-萘丙氨酸3-奥曲肽,MEN2为多发性内分泌肿瘤2型,P为前瞻性研究,R为回顾性研究;未在括号中的百分比是基于患者的灵敏度;括号中的百分比是基于病变的灵敏度

表 2 检测转移性 PCC 和 PGL 的灵敏度(患者 $n \geq 20$ 或前瞻性研究)

参考文献	研究类型	转移性患者(n)	¹²³ I-MIBG	生长抑素显像	¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-FDOPA	CT	MRI
Timmers ^[24]	R	30 PGL (SDHB)	80%(65%)	81%(59%) ¹¹¹ In-喷曲肽	100%(97%)	-	96%(96%)	95%(95%)
Zelinka ^[42]	R	71 PCC 和(或)PGL	71% ^a	-	76%	-	78% ^{ab}	78% ^{ab}
		30 SDHB,	65% ^a	-	92%	-	96%	96%
		41 非 SDHB	76% ^a	-	62%	-	65%	65%
Timmers ^[11]	P	28 PCC 和(或)PGL	85%(57%)	-	89%(74%)	71%(45%)	86%(45%) ^b	86%(45%) ^b
		15 SDHB	-	-	-	(20%)	-	-
		13 非 SDHB	-	-	-	(93%)	-	-
Timmers ^[19]	P	34 PCC 和(或)PGL	85%, 65% ^a	-	-	-	100%	100%
Fiebrich ^[12]	R	21 PCC	(56%)	-	-	(73%)	(45%) ^b	(45%) ^b
Cantalamesa ^[39]	R	38 PCC 和(或)PGL	79%	-	87%	-	87%	-
Timmers ^[14]	R	95	(50%)	-	(82.5%)	-	(74.4%) ^b	(74.4%) ^b
		52 SDHx	(45%)	-	(92%)	-	(78.5%) ^b	(78.5%) ^b
		23 非 SDHx	(66%)	-	(67%)	-	(70%) ^b	(70%) ^b
Janssen ^[13]	P	17 PCC 和(或)PGL	(18.7%)	100%(98.6%)	100%(85.8%)	87.5%(61.4%)	100% ^b	100% ^b
		(SDHB)	n=56	⁶⁸ Ga-DOTATATE	-	-	(84.8%) ^b	(84.8%) ^b
Tan ^[15]	P	17 PCC 和(或)PGL	46.7%(15.7%) ^a	93%(91.5%)	90.9%(51.3%)	-	-	-
				⁶⁸ Ga-DOTATATE	-	-	-	-
Janssen ^[34]	P	22 PCC 和(或)PGL	-	100%(97.6%)	91%(49%)	92%(74.8%)	100%	100%
		(均为散发)		⁶⁸ Ga-DOTATATE	-	-	(81.6%) ^b	(81.6%) ^b

注:^a为¹³¹I-或¹²³I-/¹³¹I-MIBG,^b采用CT或者MRI的研究,-为无相关内容;DOTATATE为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;未在括号中的百分比是基于患者的灵敏度;括号中的百分比是基于病变的灵敏度;在Zelinka等^[42]的研究中,骨显像对转移的灵敏度总体为82%,SDHB为95%,非SDHB为70%

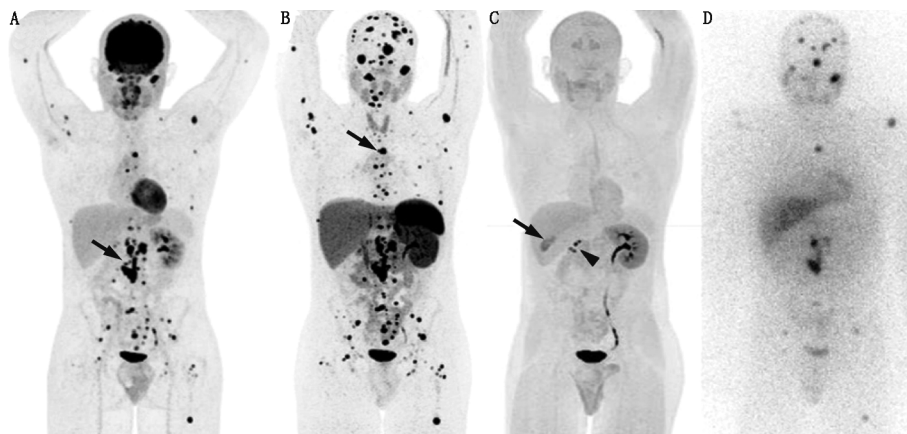


图2 SDHB 相关转移性副神经节瘤患者(男,20岁)影像学检查图。A. ^{18}F -FDG PET 显像最大密度投影(MIP)示骨骼和腹膜后转移灶(SUV_{max} ,54)高摄取(箭头示),与 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)PET 相比病灶显示更少; B. ^{68}Ga -DOTATATE PET 显像 MIP 相比其他显像剂在检测骨转移灶上有最高的对比度和最多病灶数量(箭头示; SUV_{max} ,94); C. 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸(^{18}F -FDOPA)PET 显像 MIP 示阴性结果,胆囊少量生理性摄取(箭头示),右侧萎缩肾上腺排泄(三角箭头示); D. ^{123}I -间碘苝胍(MIBG)前位平面图示有限数量的已知转移灶摄取

学检查未发现的新病灶,从而影响了管理策略^[38]。

PCC 和 PGL 中 ^{18}F -FDG 的摄取存在差异:在簇 1 类肿瘤中,由于乏氧信号通路的激活, SUV_{max} 为 13.0 ± 6.5 ; 相比之下,簇 2 类肿瘤 SUV_{max} 为 3.9 ± 3.1 , 突变阴性肿瘤为 9.0 ± 7.2 ^[20]。 ^{18}F -FDG 对多发性内分泌肿瘤 2 型相关 PCC(簇 2 类)患者的灵敏度仅有 40%^[14]。

对于良性 PCC 和 PGL, ^{18}F -FDG 的灵敏度不同,通常低于或类似于 MIBG 显像的灵敏度(图 1)。在一项早期研究中, ^{18}F -FDG 检测肿瘤的灵敏度为 58%,而 MIBG 的灵敏度为 83%^[18]。在包括非转移性 PCC 和 PGL 的单独报告中, ^{18}F -FDG 的灵敏度为 76.8%~88.0%^[11,14]。

^{18}F -FDG 在检测转移性病变方面常优于 MIBG^[33,39],高达 90% 的 MIBG 阴性病变 ^{18}F -FDG 显像呈阳性(图 2)^[15]。在转移性 PCC 和 PGL 中, ^{18}F -FDG 的灵敏度为 51%~100%,通常超过 80%^[11,14-15,24,39-40]。这种较大的差异可能与纳入患者群体特征不同、是否存在特定基因突变,以及采用的“金标准”有所差异有关(表 2)。在一项前瞻性研究中,Timmers 等^[24]首次报告了 ^{18}F -FDG 显像在 SDHB 突变患者中的优势,其对区域转移灶的灵敏度为 97%,而 ^{123}I -MIBG 为 65%, ^{111}In -喷曲肽为 50%,骨显像为 83%。随后的研究证实, ^{18}F -FDG 在 SDHx 患者中的灵敏度为 79.4%~100%^[11,13,20,41-44]。因此, ^{18}F -FDG 是转移性病变、尤其是 SDHx 肿瘤患者的首选显像方式,灵敏度为 83%~92%,而对非 SDHx 肿瘤的灵敏度为 62%^[11,42]。然而,正如接下来所讨论的,该建议是在 ^{68}Ga -DOTA-SSA 评估前提出的。

4. ^{68}Ga -DOTA-SSA。生长抑素是一种 14 个氨基酸的肽类激素,与生长抑素受体(somatostatin, SSTR)1、2、3、4 和 5 结合。在体外,PCC 和 PGL 主要表达 SSTR2 和 SSTR3^[45-46]。

尽管 ^{111}In -喷曲肽是第一个被批准用于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)显像的 SSA,但其已被 DOTA-SSA 取代,后者采用更强的螯合物,并用半衰期为 68 min 的

正电子发射体 ^{68}Ga 标记。 ^{68}Ga -DOTA-SSA 包括 DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC; SSTR2 和 5)、DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(DOTA-1-Nal₃-octreotide, DOTANOC; SSTR2、3 和 5)和 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; SSTR2)^[47]。 ^{68}Ga -DOTATATE (Netspot; Advanced Accelerator Applications) 已获得美国食品与药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准。本文重点介绍 ^{68}Ga -DOTA-SSA,尤其是 ^{68}Ga -DOTATATE,因为其在 PCC 和(或)PGL 显像中使用最广泛; ^{68}Ga -DOTATOC 也是一种有效的 ^{68}Ga -DOTA-SSA,而 ^{64}Cu -DOTATATE (Detectnet; Curium) 可能是合适的替代(见补充材料表

1),但尚未发表关于 PCC 或 PGL 的文献报道。鉴于 ^{68}Ga -DOTA-SSA 在临床实践中的优势,推荐 ^{18}F -FDG 显像的现有指南可能会显得过时。

(1) 患者准备、给药、药代动力学、生物分布及剂量测定。 ^{68}Ga -DOTA-SSA 的显像流程指南已发布^[25-26]。在显像前中止 SSA 治疗的建议可能不是必要的(见补充材料表 1)。给药活性、特殊注意事项和剂量测定见补充材料表 1。 ^{68}Ga -DOTATATE/TOC 的生物分布已有报道^[48],其在血液中快速清除。显像剂主要经肾清除,在脾、肾、肾上腺、垂体和肝中显著摄取(图 1),不同类似物间的差异很小^[48]。大多数肿瘤摄取发生在注射后 30 min。唾液腺和甲状腺可见低摄取。 ^{68}Ga -DOTATATE 在正常肾上腺的 SUV_{max} 高于良性腺瘤(范围 16.4~20.3 与 6.3~11.8)^[49]。相比之下,PGL 的平均 SUV_{max} 为 94.2(范围 33.15~155.2)。

(2) 临床效果。 ^{68}Ga -DOTA-SSA 在 PCC 和(或)PGL 显像中的应用见表 1,2。 ^{68}Ga -DOTA-SSA 研究显示,在检测 PCC 和 PGL 方面,基于病变的灵敏度很高,通常超过 92%^[16,40,50]。最近的报道显示, ^{68}Ga -DOTA-SSA 在广泛的突变范围内具有高检出率^[34,44,51-52]。一项比较 ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -DOTA-SSA 灵敏度的荟萃分析显示, ^{68}Ga -DOTA-SSA 的灵敏度高于 ^{18}F -FDG (95%与 85%)。即使考虑到种系突变, ^{68}Ga -DOTA-SSA 的病灶灵敏度为 97%,而 ^{18}F -FDG 为 79%^[37]。另一项荟萃分析表明, ^{68}Ga -DOTA-SSA (93%) 的灵敏度高于 ^{18}F -FDOPA (80%)、 ^{18}F -FDG (74%) 和 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG (38%)^[53]。

在一项对 22 例散发性转移性 PCC 或 PGL 患者的前瞻性研究中, ^{68}Ga -DOTATATE 检出 98% 的转移灶,优于 ^{18}F -FDG (49.2%)、 ^{18}F -FDOPA (74.8%) 和 CT/MRI (81.6%)^[34]。在具有 SDHx 突变的患者中, ^{68}Ga -DOTATATE 基于病灶的灵敏度高于 ^{18}F -FDG (图 2) 或 CT/MRI^[13,43-44]。总体来说, ^{68}Ga -DOTATATE 应被视为评估转移性 PCC、转移性 PGL、SDHx 突变和 HNPGL 的首选显像剂。但对于红细胞增多症相关、

MAX 突变相关的 PCC 或 PGL, 或明显散发性 PCC, ^{18}F -FDOPA 可能是首选。针对评估 SSA 在良性 PCC 中应用的研究有限。在一项纳入 32 例患者的研究中, ^{111}In -喷曲肽的灵敏度为 25%^[54], 而 ^{68}Ga -DOTA-SSA 的灵敏度预期更高, ^{18}F -FDOPA 仍是首选显像剂。

5. CT 和 MRI。CT 和 MRI (见补充材料图 1) 在 PCC 或 PGL 患者的诊断、分期和治疗反应评估中发挥着重要作用, 用于术前确定疾病部位及与其他结构的关系。目前的指南建议对生化阳性患者进行初始定位时使用 CT 而不是 MRI^[35]。由于无辐射, MRI 更适合儿童患者和筛查。

一小部分 PCC 患者表现为肾上腺偶发瘤, 而约 75% 的偶发瘤为腺瘤^[55]。CT 和 MRI 用于区分腺瘤和其他肾上腺病变, 包括 PCC (见补充材料图 1)。在平扫 CT 上, 99.6% 的 PCC 超过 10 HU^[56]。尽管大多数腺瘤 $\text{HU} \leq 10$, 但不太常见的乏脂性腺瘤 HU 也可超过 10。对比增强 CT 用于确定门静脉相和延迟相间的绝对和相对百分比洗脱率; 至少 60% 的绝对洗脱率和至少 40% 的相对洗脱率是乏脂性腺瘤的典型特征, 但与 PCC 的值重叠^[57]。88% 的 PCC 静脉期增强 CT 值至少为 85 HU, 但腺瘤仅为 16%。因为 PCC 可能很大, 可能表现为中央坏死, CT 或 MRI 上无增强 (环形征)。无论洗脱情况如何, 不断增长的肾上腺病变和大于 4~5 cm 的病变通常需进一步治疗, 如切除或活组织检查。

MRI 还可通过使用化学位移序列的脂质含量来识别腺瘤, 发现高脂含量通常是腺瘤的诊断依据。乏脂性腺瘤的 MRI 表现可能与 PCC 相似^[58]。T₂ 加权图像上的高信号, 特别是脂肪抑制, 是 PCC 和 PGL 的特征 (见补充材料图 1), 其具有高灵敏度, 但缺乏特异性。

转移性病损患者行全身 CT 或 MRI, 以对 PCC 和 PGL 进行分期和术前评估, 并评估疾病进展和治疗反应。但对于转

移灶病变, 功能显像通常具有更高的灵敏度, 尤其是骨转移和小的软组织病变的发生率很高, 而这些病变可能难以在 CT 或 MRI 上被观察到。

三、HNPGL

HNPGL 最常见于颈动脉体和颈静脉鼓室区域, 但颈部以下也可并发肿瘤。种系突变最常见的是 SDHD 和 SDHB, 占 HNPGL 的 25%~50%^[59]。

用于 HNPGL 分期、确定病变范围和治疗决策的一线显像方法通常为解剖成像, 如 MRI、MR 血管造影、CT 和 CT 血管造影^[60]。在 CT 图像上 (图 3), HNPGL 血管丰富, 早期动脉期强化明显, 在增强 MRI 上亦是如此, 常呈“椒盐”征。MRI 和 MR 血管造影通常用于确定受累程度、疾病管理支持、风险评估和预后评估。MRI 涉及一系列耗时的序列。一项 SDHx 相关的 HNPGL 前瞻性研究将序列限制为短对比增强 MRI 方案, 包括三维飞行时间 MR 血管造影序列和具有脂肪饱和的轴位平面快速自旋回波 T₁ 加权序列。上述序列识别 HNPGL 的灵敏度和特异性分别为 88.7% 和 93.7%^[61]。

^{68}Ga -DOTA-SSA、 ^{18}F -FDOPA 和 ^{18}F -FDG 显像 (较小程度上) 诊断 HNPGL 具有高灵敏度 (图 3), 而 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG 的灵敏度较差 (10%~42%) (图 3; 表 3)。 ^{68}Ga -DOTATATE 对 HNPGL 的灵敏度为 100%, 可检出其他显像无法检出的额外病变^[52]。 ^{18}F -FDOPA 的灵敏度也很高 (97%); 对于头颈部以外病变, ^{18}F -FDOPA 仅检出 60%, ^{18}F -FDG 仅检出 70%, CT 或 MRI 仅检出 77%, 而 ^{68}Ga -DOTATATE 可检出 100%^[52]。

^{18}F -FDOPA 对 HNPGL 的灵敏度较高 (86.7%~100%)^[23,31-32,50,62-63], 超过 MRI (表 3)^[50,62-63]。此外, ^{18}F -FDOPA 比 MR 血管造影更具可重复性, 且通常能比 MRI 提供更多信息, 尤其对于可能会被遗漏的病灶^[50,63]。 ^{18}F -FDOPA 被认为是 HNPGL 的一线显像手段, 尽管最新研究显示 ^{68}Ga -

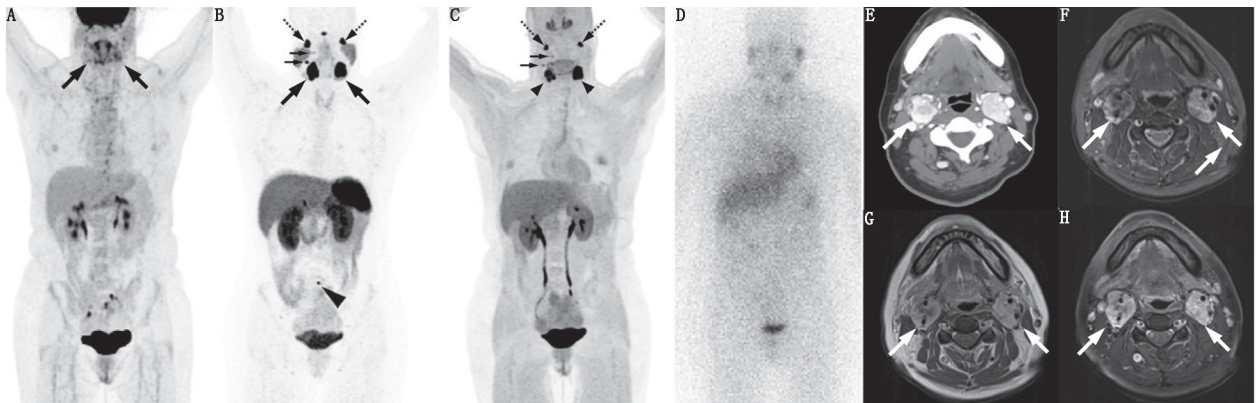


图 3 SDHD 相关头颈部副神经节瘤 (HNPGL) 和淋巴结、骨转移患者 (女, 46 岁) 影像学检查图。A. ^{18}F -FDG PET 显像最大密度投影 (MIP) 示颈动脉体摄取 (箭头示), 右侧较少, 左侧稍著 (SUV_{max} 分别为 4.4 和 10.3), 但不能明确识别任何其他病变; B, C. ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE; B) 和 6-氟-18-L-3,4-二羟苯基丙氨酸 (^{18}F -FDOPA; C) PET 显像 MIP; 左右颈动脉体肿瘤 (箭头示) 可被最佳识别 (^{68}Ga -DOTATATE 的 SUV_{max} 分别为 199.1 和 134.6, ^{18}F -FDOPA 的 SUV_{max} 分别为 46.4 和 28.1); 还可见双侧颈静脉球副神经节瘤摄取 (虚线箭头示) 及淋巴结转移 (实线箭头示); ^{68}Ga -DOTATATE 显像有最高对比, 还发现其他功能显像未显示的 L5 骨转移 (三角箭头示); D. 前位 ^{123}I -间碘苄胍 (MIBG) 平面显像为阴性, 显示正常唾液腺; E. 轴位对比增强 CT 扫描示增强的右颈动脉体 (2.1 cm) 和左颈动脉体副神经节瘤 (2.7 cm) (箭头示); F~H. 轴位短时间反转恢复 MRI (F)、对比增强 T₁ 加权 MRI (G) 和脂肪抑制对比增强 T₁ 加权 MRI (H) 示双侧不均匀摄取 (箭头示); 在 ^{68}Ga -DOTATATE 和 ^{18}F -FDOPA 上观察到的淋巴结转移在 CT 上被回顾性鉴定为亚厘米级病变 (未显示); 然而, 在 MRI 上很难将其与该区域正常淋巴结进行区分; ^{68}Ga -DOTATATE 和 ^{18}F -FDOPA 上显示的双侧颈静脉球副神经节瘤在 CT 或 MRI 上均未见

DOTA-SSA 的效果更优^[25,35]。

¹⁸F-FDG 在 HNPGL 中的灵敏度为 71%~90.5%^[52,62,64], 低于⁶⁸Ga-DOTA-SSA 或¹⁸F-FDOPA。有研究报道,在独立 HNPGL 患者组中,¹⁸F-FDG PET/CT 基于病灶灵敏度为 71%,而¹⁸F-FDOPA 可达 97%^[52]。

综上所述,对于 HNPGL 或 HNPGL 高风险的患者,功能显像具有较高的灵敏度,应与 MRI 结合使用,后者用于手术和治疗决策。在绝大多数情况下,⁶⁸Ga-DOTA-SSA 被认为是首选,其次是¹⁸F-FDOPA,再次是¹⁸F-FDG(图 4)。

四、儿童 PCC 和 PGL

10%~20%的 PCC 和 PGL 发生于儿童^[65],且多为遗传性^[66]。19%的病例为双侧 PCC,4%~65%的病例伴有或发展为转移^[67-68]。Babic 等^[68]报道了多种检查手段在儿童 PCC

中的灵敏度:CT(100%)、MRI(93%)、¹⁸F-FDG(86%)、MIBG(91%)、¹⁸F-FDOPA(100%)和⁶⁸Ga-DOTATATE(100%)。Jha 等^[44]分析 9 例 SDHx PCC 或 PGL 患儿发现,¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTATATE 基于患者的灵敏度均为 100%,但基于病灶的灵敏度较低(分别为 79.4%和 93.5%)。此外,⁶⁸Ga-DOTATATE 比 CT 或 MRI 更为灵敏(73.8%)。然而,对于腹部病变,⁶⁸Ga-DOTATATE 的灵敏度为 67%,而¹⁸F-FDG 和 CT 或 MRI 的灵敏度均为 80%。因此,建议将⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 作为 SDHx 患儿的功能显像方法,但腹部病变除外;腹部病变建议行⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 或 PET/MR 对比增强扫描,但该结果仍需大样本研究加以证实。

五、特定突变的显像

尽管对某些突变的研究还非常有限,但一般认为不同种

表 3 检测头颈部副神经节瘤(HNPGL)的灵敏度

参考文献	研究类型	转移性患者(例)	¹²³ I-MIBG	生长抑素显像	¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-FDOPA	CT	MRI
Hoegerle ^[63]	P	10(15 个病灶) (SDHD)	-	-	-	100%(100%)	-	90%(73%)
King ^[62]	P	10(26 个病灶) (SDHx)	40%(30.7%)	78%(64%) ¹¹¹ In-喷曲肽	80%(77%)	100%(100%)	100% (80.7%) ^a	100% ^a (80.7%) ^a
Gabriel ^[32]	R	100(HNPGL+) 3 胸部 PGL)	-	-	-	(98.2%)	-	-
Blanchet ^[64]	R	60(106 个病灶) 32 SDHx 28 非 SDHx)	-	-	86.6%(90.5%) 84.4%(90.9%) 89.3%(90.4%)	-	-	-
Janssen ^[52]	P	20(38 个病灶) (16 SDHx)	-	100%(100%) ⁶⁸ Ga-DOTATATE	80%(71%)	95%(97.4%)	(60.5%) ^a	(60.5%) ^a
Archier ^[50]	P	30(30 个病灶) (18 SDHD)	-	(100%) ⁶⁸ Ga-DOTATATE	-	(86.7%)	-	(80%) ^a

注:^a采用 CT 或者 MRI 的研究,-为无相关内容;¹⁸F-FDOPA 为 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸,DOTATATE 为 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,MIBG 为间碘苄胍,P 为前瞻性研究,PGL 为副神经节瘤,R 为回顾性研究;未在括号中的百分比是基于患者的灵敏度,括号中的百分比是基于病变的灵敏度

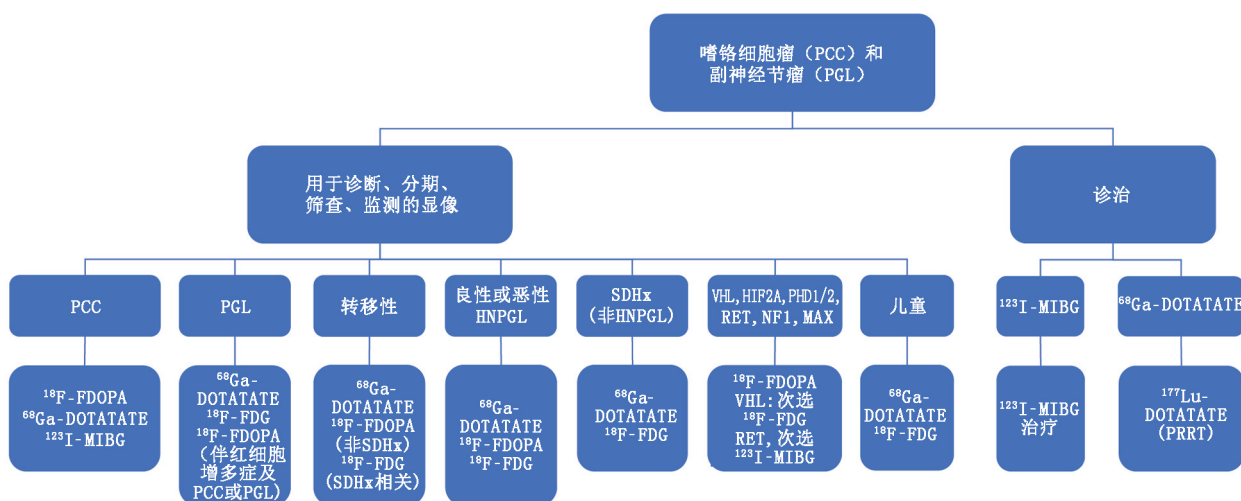


图 4 针对各种情况关于显像方法选择的建议。如果突变状态未知且仅存在 PCC,则首选 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸(¹⁸F-FDOPA), 其次是⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸-1-酪氨酸-3-苏氨酸-8-奥曲肽(DOTATATE)。对于良性头颈部副神经节瘤(HNPGL),⁶⁸Ga-DOTATATE 是首选,其次是¹⁸F-FDOPA,然后是¹⁸F-FDG。对于头颈部以外的转移性疾病,首选⁶⁸Ga-DOTATATE, SDHx 则选择¹⁸F-FDG,非 SDHx 选择¹⁸F-FDOPA。如果儿童患者的突变状态未知,首选⁶⁸Ga-DOTATATE(尽管该建议基于小样本量数据)。在儿童 SDHx 相关的 PCC 或 PGL 中,⁶⁸Ga-DOTATATE 在腹部病变方面不如¹⁸F-FDG;因此,建议⁶⁸Ga-DOTATATE 辅以对比增强 CT/MRI 或⁶⁸Ga-DOTATATE PET/MR 加静脉对比剂;MIBG 为间碘苄胍,PRRT 为肽受体放射性核素治疗

系突变的显像特点不同。补充材料表 2 提供了一些描述灵敏度结果的研究,以及与突变(RET、VHL、NF1、SDHx、EPAS1 和 MAX)相关的 PCC 和 PGL 患者的特征。最好的显像数据是 SDHx 相关 PCC 和 PGL,其中⁶⁸Ga-DOTATATE 是首选显像剂。¹⁸F-FDG 对该类患者也具有高灵敏度,尽管对于 HNPGL,¹⁸F-FDOPA 是第二选择(见补充材料表 2)。在 VHL、RET 和 NF1 突变的患者中,¹⁸F-FDOPA 是检测肿瘤最灵敏的显像剂,但与⁶⁸Ga-DOTATATE 和¹⁸F-FDG 的比较有限。Sharma 等^[16]的研究显示,⁶⁸Ga-DOTANOC 对 RET 突变患者具有高灵敏度(见补充材料表 2)。与 HIF2A(也称为 EPAS1)和 EGLN1 相关的 PCC 和 PGL 伴有红细胞增多症,与 MAX 相关的 PCC 用¹⁸F-FDOPA 显像效果更好,而¹⁸F-FDG 或⁶⁸Ga-DOTA-SSA 显像的灵敏度较低(见补充材料表 2)。

六、结论

PCC 和 PGL 是复杂的分子驱动疾病,被发现的驱动基因突变数量不断增加。由于 PCC 和 PGL 较少见,研究有限,通常是小规模、回顾性的研究。已确定的 PCC 和 PGL 基因型验证了显像表型,虽然不能完全预测,但为最佳功能显像方法提供了指导。通常,⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 在所有显像方式中具有最高的诊断准确性。¹²³I-MIBG、¹⁸F-FDOPA 和¹⁸F-FDG 亦有价值,尤其是在某些临床表现、特定突变或治疗选择评估时。其他靶向去甲肾上腺素转运蛋白的显像剂并不是常规可用的,因此不在本文讨论范围内。本文参考了大量经美国食品与药品监督管理局或欧洲药品管理局批准的放射性显像剂的研究,在其基础上,笔者提出了图 4 所示的显像流程。

参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, Rosa J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Vol 10. World Health Organization; 2017.
- [2] Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma; an National Institutes of Health study. *Endocr Pract*. 2016;22:302-314.
- [3] Ezzat Abdel-Aziz T, Prete F, Conway G, et al. Pheochromocytomas and paragangliomas; a difference in disease behaviour and clinical outcomes. *J Surg Oncol*. 2015;112:486-491.
- [4] Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57:411-420.
- [5] Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma; toward a molecular classification. *Endocr Rev*. 2017;38:489-515.
- [6] Wieland DM, Wu JI, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents; adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21:349-353.
- [7] Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy; procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2436-2446.
- [8] Furuta N, Kiyota H, Yoshigoe F, Hasegawa N, Ohishi Y. Diagnosis of pheochromocytoma using [¹²³I]-compared with [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol*. 1999;6:119-124.
- [9] Coleman RE, Stubbs JB, Barrett JA, de la Guardia M, Lafrance N, Babich JW. Radiation dosimetry, pharmacokinetics, and safety of Ultratrace™ iobenguanine I-131 in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma or metastatic carcinoid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24:469-475.
- [10] Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas; experience and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006;26:1599-1604.
- [11] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of ¹⁸F-fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4757-4767.
- [12] Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, et al. 6-[F-18]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3922-3930.
- [13] Janssen I, Blanchet EM, Adams K, et al. Superiority of [⁶⁸Ga]-DOTATATEPET/CT to other functional imaging modalities in the localization of SDHB-associated metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:3888-3895.
- [14] 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;104:700-708.
- [15] Tan TH, Hussein Z, Saad FF, Shuaib IL. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹³¹I-MIBG scintigraphy in mapping metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49:143-151.
- [16] Sharma P, Dhull VS, Arora S, et al. Diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:494-504.
- [17] Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. I-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma; experience in 400 cases. *J Nucl Med*. 1985;26:576-585.
- [18] Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas; imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology*. 1999;212:35-41.
- [19] Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. Use of 6-[¹⁸F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (pheo). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:11-17.
- [20] Tiwari A, Shah N, Sarathi V, et al. Genetic status determines ¹⁸F-FDG uptake in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61:745-752.
- [21] Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, et al. Usefulness of ¹²³I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma; results from a prospective multicenter trial. *J Nucl Med*. 2009;50:1448-1454.
- [22] Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine

- (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:181-188.
- [23] Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-¹⁸F-fluoro-*L*-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2800-2810.
- [24] Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2262-2269.
- [25] Taïeb D, Hicks RJ, Hindie E, 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;46:2112-2137.
- [26] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1588-1601.
- [27] Timmers HJ, Hadi M, Carrasquillo JA, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-¹⁸F-fluoro-*L*-dopa in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med*. 2007;48:1599-1606.
- [28] Amodru V, Guerin C, Delcourt S, et al. Quantitative ¹⁸F-DOPA-PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:278-282.
- [29] Chondrogiannis S, Marzola MC, Al-Nahhas A, et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of ¹⁸F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun*. 2013;34:1141-1149.
- [30] Taïeb D, Jha A, Guerin C, et al. ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging of MAX-related pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1574-1582.
- [31] Treglia G, Cocciolillo F, deWaure C, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1144-1153.
- [32] Gabriel S, Blanchet EM, Sebag F, et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by ¹⁸F-FDOPA PET: focus on missed lesions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:170-177.
- [33] Taïeb D, Tessonnier L, Sebag F, et al. The role of ¹⁸F-FDOPA and ¹⁸F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:580-586.
- [34] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1784-1791.
- [35] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915-1942.
- [36] Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour pet imaging—version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:181-200.
- [37] Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. ⁶⁸Ga-somatostatin receptor analogs and ¹⁸F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2018;59:1466-1474.
- [38] Nockel P, El Lakis M, Gaitanidis A, et al. Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in pheochromocytomas and paragangliomas allows for precision surgery. *Ann Surg*. 2019;269:741-747.
- [39] Cantalamessa A, Caobelli F, Paghera B, Caobelli A, Vavassori F. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT, ¹²³I-MIBG SPECT, and CT in restaging patients affected by malignant pheochromocytoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2011;45:125-131.
- [40] Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*. 2016;16:22.
- [41] Denis A, Mirallie E, Dru D, Renaudin KA, Kraeber-Bodere F, Ansquer C. Contribution of ¹⁸F-FDG PET/CT in preoperative evaluation of pheochromocytoma: comparison with MIBG scintigraphy [in French]. *Medecine Nucleaire*. 2018;42:104-113.
- [42] Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:311-323.
- [43] Jha A, de Luna K, Balili CA, et al. Clinical, diagnostic, and treatment characteristics of SDHA-related metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Oncol*. 2019;9:53.
- [44] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:787-797.
- [45] Leijon H, Remes S, Hagstrom J, et al. Variable somatostatin receptor subtype expression in 151 primary pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol*. 2019;86:66-75.
- [46] Reubi JC, Waser B, Khosla S, et al. *In vitro* and *in vivo* detection of somatostatin receptors in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1082-1089.
- [47] Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:982-993.
- [48] Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med*. 2014;55:204-210.
- [49] Gild ML, Naik N, Hoang J, et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89:139-147.
- [50] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1248-1257.
- [51] Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics*. 2015;35:500-516.
- [52] Janssen I, Chen CC, Taïeb D, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the

- localization of head and neck paragangliomas compared with other functional imaging modalities and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2016;57:186-191.
- [53] Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma; a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med.* 2019;60:369-376.
- [54] van der Harst E. [¹²³I] metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:685-693.
- [55] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT; prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR.* 2008;190:1163-1168.
- [56] Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma; a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:431-437.
- [57] Mohammed MF, ElBanna KY, Ferguson D, Harris A, Khosa F. Pheochromocytomas versus adenoma; role of venous phase CT enhancement. *AJR.* 2018;210:1073-1078.
- [58] Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MD. Comparison of quantitative MRI and CT washout analysis for differentiation of adrenal pheochromocytoma from adrenal adenoma. *AJR.* 2016;206:1141-1148.
- [59] Tufton N, Sahdev A, Drake WM, Akker SA. Can subunit-specific phenotypes guide surveillance imaging decisions in asymptomatic SDH mutation carriers? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:31-46.
- [60] Guichard JP, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini CA, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134:243-248.
- [61] Gravel G, Niccoli P, Rohmer V, 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;26:1696-1704.
- [62] King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas; comparison of ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-fluorodopamine, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2779-2785.
- [63] Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, et al. ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:689-694.
- [64] Blanchet EM, Gabriel S, Martucci V, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT as a predictor of hereditary head and neck paragangliomas. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:325-332.
- [65] Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2023-2037.
- [66] Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1459-1466.
- [67] Khafagi FA, Shapiro B, Fischer M, Sisson JC, Hutchinson R, Beierwaltes WH. Pheochromocytoma and functioning paraganglioma in childhood and adolescence; role of iodine 131 metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med.* 1991;18:191-198.
- [68] Babic B, Patel D, Aufforth R, et al. Pediatric patients with pheochromocytoma and paraganglioma should have routine preoperative genetic testing for common susceptibility genes in addition to imaging to detect extra-adrenal and metastatic tumors. *Surgery.* 2017;161:220-227.
- [69] Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and ¹²³I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas; a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2006;27:583-587.
- [70] Cerdan F, Gabriel S, Sebag F, et al. Functional assessment of non-metastatic paraganglioma and pheochromocytoma by ¹⁸F-FDOPA PET; impact of tumor localization and genetic status [in French]. *Médecine Nucléaire.* 2013;37:116-123.

(收稿日期:2021-11-30)