



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.001>

· 综述与讲座 ·

副神经节瘤/嗜铬细胞瘤的诊断和治疗：现状和进展

崔云英 童安莉

[摘要] 副神经节瘤/嗜铬细胞瘤 (PPGL) 是罕见的神经内分泌肿瘤, 目前在其诊断和治疗中存在一些难点和亟需解决的问题, 在临床中容易被漏诊和误诊。随着近年来研究的深入, 在诊断和治疗方面均取得了一些重要的进展。本文就 PPGL 的诊治现状及进展进行阐述, 以期临床诊疗提供借鉴。

[关键词] 副神经节瘤/嗜铬细胞瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R736.6

[文献标识码] A

嗜铬细胞瘤 (PCC) 和副神经节瘤 (PGL), 合称 PPGL, 是分别起源于肾上腺髓质及肾上腺外副神经节的罕见神经内分泌肿瘤, 国外报道其年发病率为 2 ~ 8/100 万人^[1]。肿瘤分泌儿茶酚胺, 引起患者血压升高、临床症状, 严重者会危及生命。由于国内很多医生对该病的认识不够, 易导致漏诊或误诊, 临床诊治水平在不同级别的医院差距很大, 且 PPGL 在诊治中存在一些问题和难点, 这些问题都亟需解决和改进。随着相关研究的深入, 近几年在 PPGL 的诊断和治疗方面取得了一系列进展, 尤其在基因诊断、核医学分子影像检查对肿瘤的定位、转移性患者的治疗等方面的进展尤为突出, 这些新技术和新方法的应用极大地提高了临床上对患者的诊治水平。本文阐述 PPGL 的临床诊治现状和进展, 以期临床诊疗提供借鉴。

一、PPGL 诊断进展

1. 定性诊断: 血浆或 24 小时尿儿茶酚胺及其代谢产物检测是定性诊断的主要方法, 儿茶酚胺中间代谢产物甲氧基肾上腺素 (MN)、甲氧基去甲肾上腺素 (NMN) 及 3-甲氧基酪胺 (3-MT) 检测是首选方法, 对 PPGL 诊断敏感度明显高于儿茶酚胺 (95% ~ 100% 比 69% ~ 92%), 两者特异度相近 (69% ~ 98% 比 72% ~ 96%)^[1-3]。在诊断中, 需要关注以下问题: (1) 应激、药物及严重疾病等是导致假阳性结果的主要因素, 需

要在分析结果时加以注意; (2) 尽管 MN、NMN 和 3-MT 检测对诊断 PPGL 敏感度高, 但有少数患者结果呈假阴性而被漏诊, 这些患者的肿瘤常常体积较小或有坏死囊变, 需要结合临床表现、增强 CT 特点及核医学分子影像结果进行诊断; (3) 头颈部副交感性 PGL 多无分泌功能, 少部分也有分泌功能。 (4) 临床中对 PPGL 常见发生部位的占位, 如位于肾上腺及腹膜后、纵隔、盆腔及头颈部的占位, 均要警惕 PPGL 的可能性, 需完善 MN、NMN 和 3-MT 进行诊断或排除^[2-3]。

2. 定位诊断: 根据 PPGL 原发灶部位选择影像学检查方法, 胸腹盆腔病灶首选增强 CT 检查, 而头部病灶首选增强 MRI, 对于多发性及转移性病灶的筛查, 核医学分子影像检查更具优势^[2]。除传统的单光子发射计算机断层成像 (SPECT) CT 外, 随着分子影像的飞速进展, 近几年有较多的基于 PET/CT 的核素显像技术应用于临床, 明显提高了对 PPGL 病灶的诊断率。

(1) ¹²³I/¹³¹I-间碘苄胍 (MIBG): 由于 PPGL 特异度摄取 MIBG, 其诊断特异度高达 99%。¹²³I/¹³¹I-MIBG 显像对 PCC 的敏感度较好 (85% ~ 88%); 对 PGL (头颈部、胸部、膀胱)、转移性 PPGL、SDHx 基因相关 PPGL 的检出敏感度较低 (约 56% ~ 75%)^[2]。

(2) 生长抑素受体 (SSTR) SPECT/CT: PPGL 及其他神经内分泌肿瘤细胞均有生长抑素受体表达, 故 SSTR SPECT/CT 对诊断 PPGL 并非特异。SSTR SPECT/CT 对 PGL 敏感度高于 PCC, 特别是对头颈部 PGL 敏感度可达 95%^[2]。

(3) SSTR-PET/CT: 是目前公认对 PPGL, 特别是转移病灶诊断效能最好的核素显像方法, 最常使用的

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2024-I2M-C&T-B-009); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-C-028)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室

通讯作者: 童安莉, E-mail: tonganli@hotmail.com

示踪剂包括 ^{68}Ga -DOTATOC、 ^{68}Ga -DOTATATE、 ^{68}Ga -DOTANOC 及 ^{18}F -AIF-NOTA-LM3 等。一项 Meta 分析显示, SSTR PET/CT 对 PPGL 病灶的诊断敏感度为 93%, 显著高于 ^{18}F -FDOPA-PET/CT (80%) 和 ^{18}F -FDG-PET/CT (74%)^[4]; 且在有 *SDHx* 基因突变病灶的识别中也具有优势, 三者敏感度分别为 98.6%、61.4% 及 85.8%。总体而言, SSTR-PET/CT 是转移性 PPGL、*SDHx* 基因相关 PPGL、头颈部 PGL 最优选的功能显像, 但其对于罕见的红细胞增多症-PGL 综合症患者的诊断敏感度明显低于 ^{18}F -FDOPA-PET/CT (35% 比 99%)^[2,4-6]。

(4) ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (FDG)-PET/CT: ^{18}F -FDG-PET/CT 主要用于对转移性 PPGL 的筛查。一项 Meta 分析结果显示其诊断转移性 PPGL 的敏感度为 85%^[7]。对携带 *SDHx* 基因突变患者的诊断敏感度高于未携带患者 (86% ~ 97% 比 49% ~ 67%)^[7-8]。指南推荐 ^{18}F -FDG-PET/CT 可用于转移性 PPGL 的诊断, 特别是携带 *SDHx* 基因突变患者^[2,5]。

(5) 6-氟-18-L-3,4-二羟基苯丙氨酸 (^{18}F -FDOPA): 检测原理为二羟基苯丙氨酸作为合成儿茶酚胺的前体物质, 可被肿瘤细胞摄取。Meta 分析结果显示, ^{18}F -FDOPA-PET/CT 对 PCC 的诊断敏感度优于 SSTR PET/CT (90% ~ 100% 比 49% ~ 84%)。对于携带 *RET*、*VHL*、*MAX*、*NF1* 等基因突变的患者, ^{18}F -FDOPA PET/CT 同样显示出良好诊断效能。但是, ^{18}F -FDOPA PET/CT 对于携带 *SDHB* 突变患者的诊断敏感度较低, 明显低于未携带患者 (20% ~ 61% 比 75% ~ 93%)^[5-8]。指南推荐 ^{18}F -FDOPA PET/CT 优先应用于散发及携带 *RET*、*VHL*、*MAX*、*NF1* 突变 (除外 *SDHx* 突变) 的 PCC 患者^[2,5]。

(6) ^{18}F -氟多巴 (FDA)、 ^{124}I -MIBG、 ^{11}C 羟基麻黄碱 (HED)、 ^{18}F -氟苄基胍 (MFBG) 等作为儿茶酚胺类似物可被肿瘤细胞摄取, 均可用于 PPGL 的定位诊断, 前两者是较早被开发和利用的显像剂, 但因诊断效能不及上述显像方法或合成复杂, 未被目前的指南推荐^[5,8]。 ^{124}I -MIBG-PET/CT 及 ^{18}F -MFBG-PET/CT 是近年新兴的诊断技术, 有研究观察 ^{124}I -MIBG-PET/CT 对转移性 PPGL 病灶的检出率为 96%^[9]。另有研究观察到 ^{18}F -MFBG-PET/CT 的诊断价值不亚于 SSTR PET/CT^[10]。

在影像检查中需要注意以下问题: (1) 影像学诊断敏感度随患者遗传背景和肿瘤发生部位而有所不同, 需要根据情况选用; (2) 对不能做核医学分子影像检查的医院, 可进行胸腹盆增强 CT 及头颈部 MRI 检查以定位常见部位的原发灶肿瘤及除外肝、肺及局部淋巴结等部位转移; 对于高度怀疑转移的患者, 建议转

到能做 PET/CT 的医院进行全面评估; (3) 对于存在转移且希望做 MIBG 治疗或肽类受体介导的放射性核素治疗 (PRRT) 的患者需要提前用 MIBG、MFBG 或 SSTR-SPECT、SSTR-PET/CT 评估病灶摄取情况^[11-12]。

二、分子诊断的现状与进展

PPGL 是高度遗传异质性肿瘤, 遗传性占 35% ~ 40%, 已经明确了 20 余个 PPGL 相关的胚系致病基因。这些基因突变激活的信号通路主要为假性缺氧通路和激酶通路, 前者包括编码三羧酸循环中关键酶的基因 (包括 *SDHx*、*FH*、*MDH2* 和 *IDH1/IDH2*) 和影响 HIF-2 α 降解的基因 (*VHL*、*EPAS1*、*EGLN1/EGLN2*), 后者包括 *RET*、*NF1*、*MAX*、*MEN1*、*TMEM127* 和 *KIF1B* 基因^[13-16]。一项我国人群最大样本量的 PPGL 遗传学研究中, 29% 的 PPGL 患者存在胚系突变, 其中 *SDHB* 突变频率最高 (14.6%), 其后依次为 *RET* (3.8%)、*VHL* (3.8%)、*SDHD* (2.5%)、*SDHA* (2.2%)、*MAX* (1.9%)、*FH* (0.3%) 和 *KIF1B* (0.3%)。转移性、PGL 和 30 岁以下患者中遗传发生率高, 分别为 50.7%、35.9% 和 49.5%, 这提示在这部分患者中尤其应该进行遗传性基因突变筛查^[17]。

患者的基因型和临床表型与儿茶酚胺分泌、肿瘤部位、肿瘤转移等密切相关^[14-15]。*SDHB*、*FH* 突变与肿瘤转移有关, 国外报道 43% 的转移患者存在 *SDHB* 突变, 这个比例在我国患者中为 71.4%^[17]。*SDHx* 基因突变肿瘤多位于头颈部及腹膜后, 而 *VHL*、*RET*、*NF1* 和 *MAX* 突变的肿瘤常位于肾上腺。儿茶酚胺分泌方面, 激活激酶通路基因突变的肿瘤常分泌肾上腺素, 而激活假性缺氧通路基因突变的肿瘤以分泌去甲肾上腺素为主^[14-15]。

基因检测在 PPGL 的诊疗中具有重要价值, 国内外指南建议对所有 PPGL 患者进行基因检测用于指导预后及靶向治疗, 但目前国内基因检测的普及率仍较低^[1-2]。对于检出胚系致病突变的患者, 应对其一级亲属进行全面遗传学评估, 以识别家族中的携带者。制定基因检测策略时, 需考虑患者的临床特点, 如患者有明确的遗传综合征, 如多发性内分泌腺瘤病 2A 型和 2B 型、von Hippel-Lindau 病、神经纤维瘤病 1 型, 则进行 *RET*、*VHL*、*NF1* 基因检测, 如为转移性患者, 首先筛查有无 *SDHB* 基因突变, 除此之外的其他患者直接进行二代测序筛查所有 PPGL 相关的致病基因^[2]。

三、PPGL 的治疗难点及进展

手术切除肿瘤是最有效的治疗方法, 但有 15% ~ 25% 的 PPGL 发生转移^[11,18], 对转移患者的治疗是目

前的难点。由于肿瘤异质性大,目前无统一的治疗方案,可选择的方案包括观察、减瘤手术、放射性药物靶向治疗、全身化疗、靶向药物、局部治疗等。方案的选择需通过综合评估患者病情后选择个性化治疗方案。放射性药物靶向治疗、全身化疗、靶向药物治疗均为超适应证用药,需要在患者充分知情下使用。

1. 减瘤手术:对于肿瘤负荷大的患者可考虑减瘤手术,减少肿瘤负荷有利于患者的长期生存。有研究观察到 89 例行手术治疗的转移性 PPGL 患者中位生存期为 85 个月,明显长于 24 例未行手术者患者(中位生存期 36 个月),接受原发灶手术的患者术后高血压等儿茶酚胺过量相关症状明显改善^[19]。

2. 放射性药物靶向治疗:¹³¹I-MIBG 治疗是最早应用的核素治疗方法。一项 Meta 分析结果显示,MIBG 治疗后客观缓解率(ORR)为 30%,疾病控制率(DCR)为 82%,67% 的患者肿瘤分泌功能下降^[20]。近几年应用于临床的高比活性 MIBG 治疗在治疗效果和不良反应上优于传统的 MIBG 治疗,是美国食品和药物监督管理局唯一批准用于转移性 PPGL 治疗的方案。多中心临床研究显示高比活性 MIBG 治疗转移性 PPGL 的 ORR 为 23%,DCR 可达 92%^[21]。主要不良反应是骨髓抑制。因此,建议应用¹²³I/¹³¹I-MIBG SPECT/CT 或¹⁸F-MFGB PET/CT 评估¹³¹I-MIBG 治疗可能性,若上述检查提示病灶摄取好,可考虑应用¹³¹I-MIBG 治疗^[2]。

PRRT 也用于治疗转移性 PPGL。一项 Meta 分析结果显示 PRRT 治疗转移性 PPGL 的 ORR 为 25%,84% 患者 DCR 为 84%,超过 60% 患者肿瘤分泌功能/临床症状得到有效控制^[22]。PRRT 不良反应与¹³¹I-MIBG 一致,均为骨髓抑制。建议应用 SSTR SPECT/CT 或 SSTR PET/CT 评估 PRRT 可能性,若上述显像提示病灶摄取好,可考虑应用 PRRT^[2]。

3. 化疗:对于快速进展的转移患者,可考虑全身性化疗,最常用 CVD 方案。一项 Meta 分析总结 CVD 方案对于转移性 PPGL 的疗效,ORR 为 41%,DCR 为 55%,不良反应主要是骨髓抑制、周围神经病变、出血性膀胱炎等^[23]。

替莫唑胺化疗由于其疗效好,不良反应小,且服用方便,近几年被指南推荐用于转移性 PPGL 的治疗。国外两项均包含 15 例患者的研究显示替莫唑胺治疗转移性 PPGL 的 ORR 分别为 33%、40%,DCR 分别为 80% 及 67%^[24-25]。国内前瞻性研究替莫唑胺治疗疾病进展的转移性 PPGL 患者,ORR 为 24%,DCR 为 83%,中位无进展生存时间(PFS)为 25.2 个月。替莫唑胺耐受性及安全性良好,不良反应多轻微,包括胃肠道不良反应、骨髓抑制等,甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移

酶启动子甲基化程度可帮助预测替莫唑胺的疗效^[26]。

4. 靶向药物治疗:多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)包括舒尼替尼、安罗替尼、卡博替尼等。舒尼替尼是最早用于转移性 PPGL 的靶向药物,FIRSTMAPPP 研究是首个在转移性 PPGL 中完成的随机对照试验,与安慰剂相比,舒尼替尼组患者的 1 年 PFS 显著提高(36% 比 19%),中位 PFS 更长(8.9 个月比 3.6 个月),ORR 及 DCR 也更高(36% 比 8%,72% 比 44%),此外,携带 *SDHB* 基因突变的患者对舒尼替尼的治疗反应更为显著^[27]。国内两项研究显示安罗替尼治疗转移性 PPGL 具有良好疗效,其中回顾性研究显示,安罗替尼单药或联合 PRRT 的 ORR 为 44%,DCR 为 96%,中位 PFS 为 25.2 个月^[28]。前瞻性研究显示对于快速进展的转移性 PPGL,安罗替尼单药治疗的 ORR 为 32%,DCR 为 96%,中位 PFS 为 22.6 个月。TKI 治疗过程中需严密监测其不良反应,常见的不良反应包括高血压、蛋白尿、手足综合症、出血、血脂异常、甲状腺功能异常等^[29]。

其他靶向药物的临床试验也获得了初步研究结果。塞普替尼(Selpercatinib)是 RET 抑制剂,对 RET 突变的 PPGL 治疗有效^[30];贝组替凡(belzutifan)是 HIF-2 α 抑制剂,有望治疗携带 *VHL* 及 *EPAS1* 突变的转移性 PPGL^[31];ONC201 为多巴胺受体拮抗剂,治疗转移性 PPGL 疗效较好^[32];替吡法尼(Tipifarnib)是一种法尼基转移酶抑制剂,有望用于治疗 HRAS 突变的 PPGL;依维莫司作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂,在小样本研究中显示其对转移性 PPGL 的疗效欠佳^[33-35]。

5. 其他治疗:派姆单抗治疗转移性 PPGL 的小样本研究显示 ORR 仅为 9%^[36],免疫治疗的疗效还需要在更大的样本中进行验证。生长抑素类似物治疗转移性 PPGL 的疗效尚不确切^[37-40]。对于肿瘤引起局部疼痛或压迫症状时可考虑进行局部治疗,特别是脊椎、骨盆等骨转移可导致骨痛、病理性骨折、神经压迫等严重并发症^[41],局部治疗包括局部手术、放射治疗、介入治疗等^[19,42-44],具体治疗方案应与患者和多学科团队共同讨论决定。此外,对于骨转移进展迅速者,可考虑应用骨吸收抑制剂^[12,45]。

四、总结

近几年在 PPGL 的基础和临床研究方面取得了较大的进展,并且随着新的影像技术、基因检测技术的应用及化疗和靶向药物治疗的临床试验结果的出现,临床医生对 PPGL 诊断和治疗的水平显著提高。但目前仍有一些临床问题亟需解决,尤其在转移性 PPGL 的

治疗,治疗方案主要来自于小样本病例对照、队列或单臂前瞻性临床研究,缺乏随机对照研究。此外,探索新的治疗药物、提高治疗疗效、延长患者的生存期还需要不断探索。由于该病罕见,这些问题需要多个临床中心加强合作,进一步开展前瞻性研究共同解决。

参 考 文 献

- [1] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 1915-1942.
- [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.
- [3] Eisenhofer G, Pamporaki C, Lenders JWM. Biochemical assessment of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Rev, 2023, 44(5): 862-909.
- [4] 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 meta-analysis [J]. J Nucl Med, 2019, 60(3): 369-376.
- [5] Taieb 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 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(10): 2112-2137.
- [6] Ebbehøj A, Iversen P, Kramer S, et al. Positron emission tomography imaging of pheochromocytoma and paraganglioma-18F-FDOPA vs somatostatin analogues [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(2): 303-316.
- [7] Kan Y, Zhang S, Wang W, et al. ⁶⁸Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis [J]. Acta Radiol, 2018, 59(12): 1466-1474.
- [8] Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 1033-1042.
- [9] Weber M, Schmitz J, Maric I, et al. Diagnostic performance of 124I-metaiodobenzylguanidine PET/CT in patients with pheochromocytoma [J]. J Nucl Med, 2022, 63(6): 869-874.
- [10] Wang P, Li T, Cui Y, et al. ¹⁸F-MFBG PET/CT is an effective alternative of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(1): 43-48.
- [11] Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 199-239.
- [12] Fishbein L, Del Rivero J, Else T, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. Pancreas, 2021, 50(4): 469-493.
- [13] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Cancer Cell, 2017, 31(2): 181-193.
- [14] Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas [J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 90-114.
- [15] Juhlin CC. Challenges in paragangliomas and pheochromocytomas: from histology to molecular immunohistochemistry [J]. Endocr Pathol, 2021, 32(2): 228-244.
- [16] Papathomas TG, Suurd DPD, Pacak K, et al. What have we learned from molecular biology of paragangliomas and pheochromocytomas? [J]. Endocr Pathol, 2021, 32(1): 134-153.
- [17] Ma X, Li M, Tong A, et al. Genetic and clinical profiles of pheochromocytoma and paraganglioma: a single center study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 574662.
- [18] 崔云英, 周玥, 高寅洁, 等. 转移性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特征分析 [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(14): 1174-1179.
- [19] Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma [J]. Ann Surg, 2018, 268(1): 172-178.
- [20] van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, et al. 131I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(4): 487-501.
- [21] Pryma DA, Chin BB, Noto RB, et al. Efficacy and safety of high-specific-activity 131I-MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma [J]. J Nucl Med, 2019, 60(5): 623-630.
- [22] 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.
- [23] Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(5): 642-651.
- [24] Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma [J]. Int J Cancer, 2014, 135(11): 2711-2720.
- [25] Perez K, Jacene H, Hornick JL, et al. SDHx mutations and temozolomide in malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Relat Cancer, 2022, 29(9): 533-544.
- [26] Cui Y, Gao Y, Zhou Y, et al. A novel strategy for predicting the efficacy of temozolomide treatment for metastatic pheochromocytomas/paragangliomas [J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(3): 521-530.
- [27] Baudin E, Goichot B, Berruti A, et al. Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAP-PP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial [J]. Lancet, 2024, 403(10431): 1061-1070.
- [28] Tian R, Yao X, Song J, et al. Anlotinib for metastatic progressed pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective study of real-world data [J]. J Endocr Soc, 2024, 8(6): bvae061.
- [29] Zhou Y, Cui Y, Zhang D, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic pheochromocytomas/paragangliomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(3): 755-766.
- [30] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10): 1261-1273.
- [31] Kamihara J, Hamilton KV, Pollard JA, et al. Belzutifan, a potent HIF2 α inhibitor, in the Pacak-Zhuang syndrome [J]. N Engl J Med, 2021, 385(22): 2059-2065.
- [32] Anderson PM, Trucco MM, Tarapore RS, et al. Phase II study of ONC201 in neuroendocrine tumors including pheochromocytoma-paraganglioma and desmoplastic small round cell tumor [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(9): 1773-1782.
- [33] Wang K, Crona J, Beuschlein F, et al. Targeted therapies in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(11): 2963-2972.
- [34] Oh DY, Kim TW, Park YS, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas [J]. Cancer, 2012, 118(24): 6162-6170.
- [35] Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, et al. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) [J]. Horm Metab Res, 2009, 41(9): 697-702.
- [36] Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab in patients with progressive metastatic pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2307.
- [37] Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1995, 42(3): 289-294.
- [38] Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, et al. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephric excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(5): 629-634.
- [39] Rossini A, Perticone F, Frosio L, et al. Somatostatin analog challenge test in the pre-surgical management of ACTH-secreting pheochromocytoma [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2019, 2019: 19-0087.
- [40] Fischer A, Kloos S, Maccio U, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: somatostatin receptor 2 expression, genetics, and therapeutic responses [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(10): 2676-2685.
- [41] Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann MC, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1492-1497.
- [42] Kohlenberg J, Welch B, Hamidi O, et al. Efficacy and safety of ablative therapy in the treatment of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(2): 195.
- [43] Gu Z, Hu K, Liang Y, et al. Favorable outcome in advanced pheochromocytoma and paraganglioma after hypofractionated intensity modulated radiotherapy [J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(3): 477-485.
- [44] Breen W, Bancos I, Young WF Jr, et al. External beam radiation therapy for advanced/unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma [J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(1): 25-29.
- [45] Leigh J, Lee SF, Fawaz A, et al. Assessment of the benefits of bone modifying agents in the management of advanced breast, prostate, and lung cancers [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2025, 19(1): 1-8.

(收稿日期: 2025-05-25)

(本文编辑: 李丹青)