

## REVISIÓN

# Papel de las pruebas de imagen con radionúclidos en el diagnóstico y tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas



Marta Araujo-Castro<sup>a,b,\*</sup>, Eider Pascual-Corrales<sup>a</sup>, Teresa Alonso-Gordoa<sup>c</sup>, Javier Molina-Cerrillo<sup>c</sup> y Alberto Martínez Lorca<sup>d,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neuroendocrinología, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Universidad de Alcalá, Departamento de Ciencias de la Salud, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Médica, IRYCIS, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Nuclear, IRYCIS, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 11 de junio de 2021; aceptado el 29 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2021

## PALABRAS CLAVE

Feocromocitoma;  
Paraganglioma;  
Metayodobencilguanidina;  
<sup>177</sup>Lu-DOTATATE

**Resumen** Las pruebas de imagen con radionúclidos como [<sup>123</sup>I] Metayodobencilguanidina (MIBG), [<sup>18</sup>F]-fluorodesoxiglucosa, [<sup>18</sup>F]-fluorodopa o <sup>68</sup>Ga-DOTA(0)-Tyr(3)-octreotate son de utilidad para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de los feocromocitomas (PHEOs) y paragangliomas (PGLs) (PPGLs). Además de su capacidad de detección y localización de la enfermedad, permiten una mejor caracterización molecular, lo cual es de utilidad para la planificación de la terapia dirigida con MIBG marcada con yodo-131 (<sup>131</sup>I) o con la terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) con DOTATATE marcado con [<sup>177</sup>Lu] u otros agentes relacionados en pacientes con enfermedad metastásica. En esta revisión detallamos las principales características de los radiofármacos empleados en el estudio funcional de los PPGLs y el papel de las pruebas de imagen con radionúclidos para la evaluación inicial, estadificación, selección de pacientes para terapia molecular dirigida y planificación de radioterapia. También se ofrece una serie de recomendaciones prácticas en cuanto al estudio funcional según los diferentes escenarios clínicos y genéticos en los que se presenten los PPGLs, y sobre las indicaciones y eficacia de terapia con [<sup>131</sup>I]-MIBG y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

\*\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [marta.araujo@salud.madrid.org](mailto:marta.araujo@salud.madrid.org) (M. Araujo-Castro), [albertoml85@yahoo.es](mailto:albertoml85@yahoo.es) (A. Martínez Lorca).

**KEYWORDS**

Pheochromocytoma;  
Paraganglioma;  
Metaiodobenzyl-  
guanidine;  
<sup>177</sup>Lu-DOTATATE

**Role of imaging test with radionuclides in the diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas**

**Abstract** Radionuclide imaging tests with [<sup>123</sup>I] Metaiodobenzylguanidine (MIBG), [<sup>18</sup>F] -fluorodeoxyglucose, [<sup>18</sup>F] -fluorodopa, or <sup>68</sup>Ga-DOTA(0)-Tyr(3)-octreotate are useful for the diagnosis, staging and follow-up of pheochromocytomas (PHEOs) and paragangliomas (PGLs) (PPGLs). In addition to their ability to detect and localize the disease, they allow a better molecular characterization of the tumours, which is useful for planning targeted therapy with iodine-131 (<sup>131</sup>I) -labelled MIBG or with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [<sup>177</sup>Lu] -labelled DOTATATE or other related agents in patients with metastatic disease. In this review we detail the main characteristics of the radiopharmaceuticals used in the functional study of PPGLs and the role of nuclear medicine tests for initial evaluation, staging, selection of patients for targeted molecular therapy, and radiation therapy planning. It also offers a series of practical recommendations regarding the functional imaging according to the different clinical and genetic scenarios in which PPGLs occur, and on the indications and efficacy of therapy with [<sup>131</sup>I] -MIBG and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Los feocromocitomas (PHEOs) y paragangliomas (PGLs) (PPGLs) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que derivan de las células de la cresta neural del sistema nervioso simpático y parasimpático<sup>1,2</sup>. Los PHEOs surgen de la médula suprarrenal y los PGLs de los paraganglios localizados fuera de la médula suprarrenal. Los PGLs se pueden localizar a lo largo de todo el organismo y se clasifican en simpáticos y parasimpáticos dependiendo de su origen. El 80-85% de los tumores de células cromafines son PHEOs y el 15-20% PGLs<sup>3</sup>. Se estima que entre un 0,2-0,6% de los pacientes con HTA presentan PHEOs<sup>4</sup> y aproximadamente el 5% de los pacientes con incidentalomas suprarrenales<sup>5</sup>.

Existe consenso que la determinación de metanefrinas fraccionadas plasmáticas y/o urinarias es la prueba diagnóstica de elección, e inicial para establecer el diagnóstico de hipersecreción endógena de catecolaminas en pacientes con sospecha clínica<sup>6,7</sup>. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico se debe proceder a la realización de estudios de imagen para la localización del tumor productor de catecolaminas<sup>8</sup>. En este sentido, la gammagrafía con <sup>123</sup>I-metayodobencilguanidina (MIBG), la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) y las pruebas funcionales para receptores de somatostatina (SSTR) como el <sup>68</sup>Ga-DOTA(0)-Tyr(3)-octreotate son útiles para detectar lesiones no manifestadas con las modalidades de imagen convencionales<sup>1</sup> (fig. 1). Además, se debe valorar la realización de pruebas funcionales antes de la decisión de tratamiento en pacientes con PPGLs malignos o con riesgo aumentado de enfermedad metastásica debido al gran tamaño del tumor primario, tumor extraadrenal, multifocalidad o enfermedad recurrente<sup>1,7</sup>. El tipo de prueba de medicina nuclear se debe adaptar a las características del tumor, incluyendo localización, tamaño, perfil de secreción catecolaminérgica y pruebas genéticas del paciente, ya que la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas es ampliamente variable según dicho contexto<sup>2,9</sup>. En este sentido, cada vez va ganando mayor

importancia el contexto genético del paciente para guiar la selección de las pruebas de medicina nuclear, tanto con fines diagnósticos como de tratamiento<sup>10,11</sup>. Cada modalidad de imagen molecular se basa en mecanismos de captación celular únicos que dependen del comportamiento molecular del tumor, que, a su vez, está determinado por el perfil genético del tumor<sup>12</sup>. Las pruebas funcionales ofrecen también la posibilidad de planificar una terapia dirigida con radionúclidos con MIBG marcada con yodo-131 ([<sup>131</sup>I]-MIBG) o terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) con DOTATATE marcado con [<sup>177</sup>Lu] u otros agentes relacionados, terapias que han mostrado resultados prometedores y escasa toxicidad en pacientes con enfermedad metastásica<sup>13-19</sup>.

En esta revisión se detallan las características principales de los radiofármacos empleados en el diagnóstico de los PPGLs y el papel de las pruebas funcionales para la evaluación inicial, incluyendo estadificación, selección de pacientes para terapia molecular dirigida y planificación de radioterapia, en pacientes con PPGLs. También se ofrece una serie de recomendaciones para la práctica clínica según diferentes escenarios clínicos y genéticos en los que se presente el PPGL.

**Radiofármacos empleados para el estudio diagnóstico de los PPGLs****Gammagrafía [<sup>123</sup>I] metayodobencilguanidina/  
[<sup>123</sup>I] MIBG**

MIBG, un análogo de guanidina yodado que comparte una vía de transporte común a través del sistema transportador de la membrana celular. En el compartimento citoplásmico, MIBG se almacena en los gránulos neurosecretorios a través de transportadores de monoaminas vesiculares (VMAT). Además, se concentra específicamente en tejidos y tumores secretorios de catecolaminas, lo que permite su detección específica<sup>20</sup>. No obstante, la capacidad de detección de la gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG puede verse alterada por la

**Tabla 1** Principales características de los radionúclidos utilizados en el diagnóstico funcional del PPGL

Radiofármaco	Características	Biodistribución	Interacciones	Adquisición imágenes	Costes
[ <sup>123</sup> I] MIBG	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Aralquilguanidina radioyodada.</li> <li>-Su estructura contiene el grupo guanidina de la guanetidina unido a un grupo bencilo en el que se ha introducido yodo.</li> <li>-Similitud funcional con las neuronas adrenérgicas y las células cromafines de la médula suprarrenal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Captación inicial rápida en el hígado (33% de la dosis administrada) y mucho menor en los pulmones (3%), miocardio (0,8%), bazo (0,6%) y en las glándulas salivales (0,4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución de la captación con la administración de fármacos antihipertensivos (reserpina, labetalol, bloqueantes de los canales del calcio), agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, efedrina o fenilpropanolamina), cocaína, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y sus derivados, imipramina y sus derivados) y fenotiacina</li> <li>-Iniciar bloqueo tiroideo 24-48 h antes de administrar el iobenguano (<sup>123</sup>I) y continuar durante al menos tres días</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Imágenes planares y de SPECT se obtienen 24 horas después de su administración.</li> </ul>	+
PET-TC [ <sup>68</sup> Ga] DOTA-péptidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se dirigen a subtipo 2 del receptor de somatostatina (SSTR), que es el más comúnmente sobreexpresado en los PPGLs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mayor captación fisiológica: bazo, seguido de los riñones.</li> <li>-Menor captación: hígado, hipófisis, tiroides y suprarrenales.</li> <li>-Puede observarse una elevada captación en el proceso unciforme del páncreas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-En paciente con análogos de la somatostatina (SSA), es preferible efectuar la adquisición de imágenes el día o días previos a la administración del SSA</li> <li>-Los corticoesteroides pueden inducir regulación a la baja de los SSTR2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Obtención de las imágenes a los 40 a 90 minutos después de la inyección.</li> <li>-La hora de inicio y la duración de la adquisición de las imágenes se adaptarán al equipo utilizado y a las características del paciente y del tumor</li> </ul>	+++
[ <sup>18</sup> F]FDOPA PET-TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Análogo de un aminoácido aromático que se acumula rápidamente en los órganos diana, especialmente en el cuerpo estriado del cerebro humano y en las lesiones donde la [<sup>18</sup>F]FDOPA se convierte en [<sup>18</sup>F] fluorodopamina ([<sup>18</sup>F] FDA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Distribución generalizada de la actividad en todos los tejidos corporales.</li> <li>-Eliminación renal, el 50% se elimina después de 0,7 horas y el 50% restante después de 12 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Carbidopa: biodisponibilidad de la fluorodopa en el cerebro puede incrementarse</li> <li>-Glucagón: la captación de fluorodopa en el páncreas se ve afectada por el glucagón, por su interacción con la función de las células beta pancreáticas.</li> <li>-Haloperidol: aumento de la acumulación de fluorodopa (<sup>18</sup>F) en el cerebro.</li> <li>-Reserpina: puede vaciar el contenido de las vesículas intraneuronales e impedir de este modo la retención de fluorodopa en el cerebro.</li> <li>-Inhibidores MAO: su uso puede aumentar la captación de fluorodopa en el cerebro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Las imágenes se obtienen de 20 a 60 minutos después de la inyección,</li> <li>-Imágenes opcionales: adquisición temprana (10-20 minutos tras inyección del radiofármaco) centrada sobre el abdomen (útil para la localización de lesiones abdominales ubicadas cerca del sistema hepatobiliar)</li> </ul>	+++

Tabla 1 (continuación)

Radiofármaco	Características	Biodistribución	Interacciones	Adquisición imágenes	Costes
[ <sup>18</sup> F] FDG PET-TC	-Análogo de la glucosa que se acumula en todas las células que utilizan glucosa como fuente primaria de energía. -Se acumula en tumores que tienen un alto nivel de intercambio de glucosa. Después de la inyección intravenosa, el perfil farmacocinético de la fludeoxiglucosa ( <sup>18</sup> F) en el compartimento vascular es biexponencial	-La captación celular de la fludeoxiglucosa [ <sup>18</sup> F] se realiza por un sistema transportador tisular específico, que es parcialmente insulino-dependiente y, por lo tanto, puede estar influenciado por la ingesta, las condiciones nutricionales y la existencia de diabetes mellitus.	-Todos los medicamentos que modifiquen las concentraciones séricas de glucosa pueden afectar a la sensibilidad de la exploración (p. ej., corticosteroides, valproato, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y catecolaminas). -La administración de factores estimulantes de colonias produce un incremento de la captación de fludeoxiglucosa [ <sup>18</sup> F] en la médula ósea y el bazo durante varios días.	-La adquisición de imágenes comienza normalmente de 45 a 60 minutos después de la inyección de FDG. -Siempre que quede una actividad suficiente para una adecuada tasa de conteo, la PET con FDG puede realizarse también hasta dos o tres horas después de su administración	+

PPGLs: paragangliomas y feocromocitomas; SSTR2: receptor de somatostatina tipo 2.

interacción con ciertos fármacos como los opioides, anti-depresivos tricíclicos u otros, simpaticomiméticos, antipsicóticos y algunos agentes antihipertensivos<sup>21</sup> (tabla 1).

En pacientes con feocromocitoma, la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG se estimó en un 83-100% y 95-100%, respectivamente<sup>22</sup> (fig. 2). Estudios más amplios que incluyeron un gran número de PGLs extraadrenales, múltiples, recurrentes y hereditarios encontraron una sensibilidad del 52 al 75%<sup>23</sup>. Por otra parte, actualmente es bien conocido y se ha documentado repetidamente que la gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG no debe utilizarse en pacientes con PGLs asociados con mutación germinal de la subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB) ya que la sensibilidad de la prueba en este contexto es menor del 50%<sup>24</sup>. En los casos que involucran PGLs de cabeza y cuello, la sensibilidad de la gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG es menor (18-50%) que la de otras modalidades de imágenes funcionales, particularmente aquellas que usan [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA<sup>25</sup>. La gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG es muy útil para la selección de potenciales candidatos para la terapia con [<sup>131</sup>I] MIBG en casos de PPGLs malignos<sup>26,27</sup>.

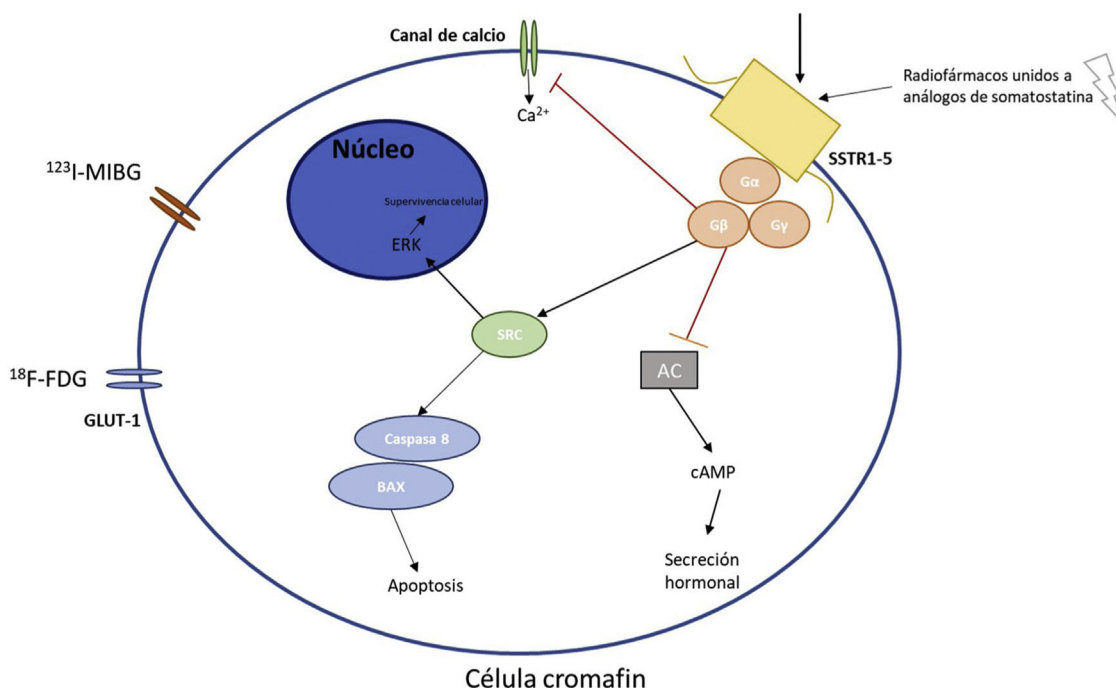
### PET/TC [<sup>68</sup>Ga] DOTA-péptidos (fig. 3)

Las imágenes de SSTR utilizando trazadores PET se han realizado con tres agonistas de somatostatina acoplados a DOTA (SSTas) diferentes, DOTA-Tyr3-octreotida (DOTATOC, edotreotida), DOTA-Tyr3-octreotato (DOTATATE, oxodotreotida) y DOTA-Nal3-octreotida (DOTANOC). [<sup>68</sup>Ga] SSTas se dirigen a subtipo tipo 2 de SSTR (SSTR2), que es el receptor más comúnmente sobreexpresado en los PPGLs y se internaliza en las células<sup>28</sup>. El subtipo 1 de SSTR (SSTR1) también se expresa fuertemente en algunos PPGLs, mientras que los otros subtipos son levemente o no son expresados. La baja expresión del subtipo 5 de SSTR (SSTR5) en los PPGL constituye una diferencia importante con algunos tumores neuroendocrinos que afectan al tracto gastrointestinal<sup>29</sup>. Un elemento muy importante a tener en cuenta es que el tratamiento con análogos de somatostatina (SSA) fríos puede afectar la acumulación del radiofármaco en diferentes órganos y sitios del tumor por lo que si fuera posible habría que suspenderlos previo a la realización de la prueba (tabla 1).

En una revisión sistemática y un metaanálisis reciente, la tasa de detección combinada de [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA PET / TC fue del 93% [intervalo de confianza (IC) del 95%, 91-95%], que fue significativamente mayor (p < 0,001 para todo) que para la fluorodihidroxifenilalanina (FDOPAlanina) marcada con [<sup>18</sup>F] PET / TC (80%; IC 95%, 69-88%), [<sup>18</sup>F] FDG PET / TC (74%; IC 95%, 46-91%) y gammagrafía [<sup>123</sup>I]/<sup>131</sup>I] MIBG (38%; IC 95%, 20-59%)<sup>30</sup>. Además, recientemente se amplió la utilidad de las imágenes funcionales con SSA, con el uso de SSA marcados como PRRT usando ya sea <sup>177</sup>lutecio (<sup>177</sup>Lu) o <sup>90</sup>itrio (<sup>90</sup>Y)<sup>31</sup>).

### <sup>99m</sup>Tc-Hynic-TOC (Tectrotyd©) e <sup>111</sup>In-octreoscan

La gammagrafía con análogos de la somatostatina se realizó por primera vez en 1987 en pacientes con tumores que expresaban SSTR. Actualmente contamos con dos radiofármacos, el más empleado ha sido el <sup>111</sup>In-pentetreótida comercializado como Octreoscan®. La pentetreótida



**Figura 1** Principales receptores y vías metabólicas de la célula cromafin donde actúan los diferentes radionúclidos.

En la figura 1 se explican los mecanismos moleculares básicos de la célula cromafin y los principales receptores utilizados en diagnóstico y tratamiento con radionúclidos de los PPGLs.

AC: adenilato ciclasa; SSTR1-5: Receptor de somatostatina tipos 1-5; cAMP: AMP cíclico; SRC: Proto-oncogén tirosin-proteín quinasa; ERK: quinasas reguladas por señales extracelulares;  $^{123}\text{I}$ -MIBG: metayodobencilguanidina; GLUT-1: Transportador de glucosa 1;  $^{18}\text{F}$ -FDG: fluorodesoxiglucosa.

marcada con indio [ $^{111}\text{In}$ ] se une específicamente a SSRT. Tras la reconstitución y marcaje de la pentetreótida con cloruro de indio ( $^{111}\text{In}$ ), la solución obtenida está indicada para su uso como técnica complementaria para el diagnóstico y manejo de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGP), PPGLs y tumores carcinoides portadores de SSRT<sup>32</sup>. Se han desarrollado otros radiofármacos basados en el mismo análogo de la somatostatina que el  $^{111}\text{In}$ -pentetreótida. Debido a las propiedades físicas favorables del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , se desarrolló el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N- $\alpha$ -(6-hidrazinonicotinoyl)-octreótida ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNICTyr3-octreótido), y se ha convertido en el isótopo más usado en medicina nuclear. El EDDA/HYNIC-TOC marcado con tecnecio [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] se une con gran afinidad a los SSTR2 y SSTR5, y también al subtipo 3 pero con menor afinidad. Tras el marcaje radiactivo con la solución de pertecnetato [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] de sodio, la solución de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EDDA/HYNIC-TOC obtenida está indicada en el estudio de localización de pacientes con TNE con expresión de SSRT.

La [ $^{111}\text{In}$ ]-pentetreótida puede ser útil para diagnosticar PPGLs, pero se considera inferior a MIBG en caso de PHEOs benignos<sup>33</sup>. No obstante, en pacientes con PPGLs metastásicos la sensibilidad del [ $^{111}\text{In}$ ]-pentetreótida parece ser mayor<sup>34</sup>.

### [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA PET/TC

Los PPGLs pueden absorber y descarboxilar aminoácidos como la dihidroxifenilalanina (DOPA). Esta propiedad depende de la actividad de la L-aminoácido aromático

descarboxilasa (AADC). DOPA, el precursor de todas las catecolaminas endógenas y se capta a través de transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT), principalmente LAT1. [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA se convierte en [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodopamina ([ $^{18}\text{F}$ ] FDA) por AADC y se almacena en vesículas neurosecretoras. Los PPGLs absorben rápidamente [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA<sup>35</sup>. Para una captación máxima del tumor, la adquisición de imágenes PET clínicas estáticas de PPGLs con [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA debe comenzar preferiblemente a los 20 minutos después de la inyección (tabla 1).

Un metaanálisis reciente que incluyó 11 estudios en los que participaron 275 pacientes con PPGLs mostró que la sensibilidad y la especificidad combinadas en un análisis basado en lesiones de [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA PET/TC fueron 79%<sup>36</sup>. Una ventaja de la PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA sobre la gammagrafía con [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG y otros radiofármacos es la captación limitada por las glándulas suprarrenales normales. Esto es muy útil en la detección de PPGLs de pequeño tamaño. La [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA PET/TC es una excelente herramienta de imagen de primera línea para PGLs de cabeza y cuello, con una sensibilidad mayor del 90%.

Con respecto a la enfermedad metastásica, se encontró que [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA PET/TC funciona mejor para los PGL SDHB negativos que para los PGL SDHB positivos (sensibilidad: 93% frente a 20%, respectivamente). [ $^{18}\text{F}$ ] FDOPA PET/TC muestra una sensibilidad muy alta para la detección de PPGLs asociados a mutaciones en VHL, EPAS1 (HIF2A) y FH, que a menudo son múltiples y recurrentes y ocasionalmente exhiben un potencial metastásico bastante alto<sup>37</sup>.

Hay una serie de consideraciones que se deben tener en cuenta en cuanto a interacciones cuando se emplea el PET

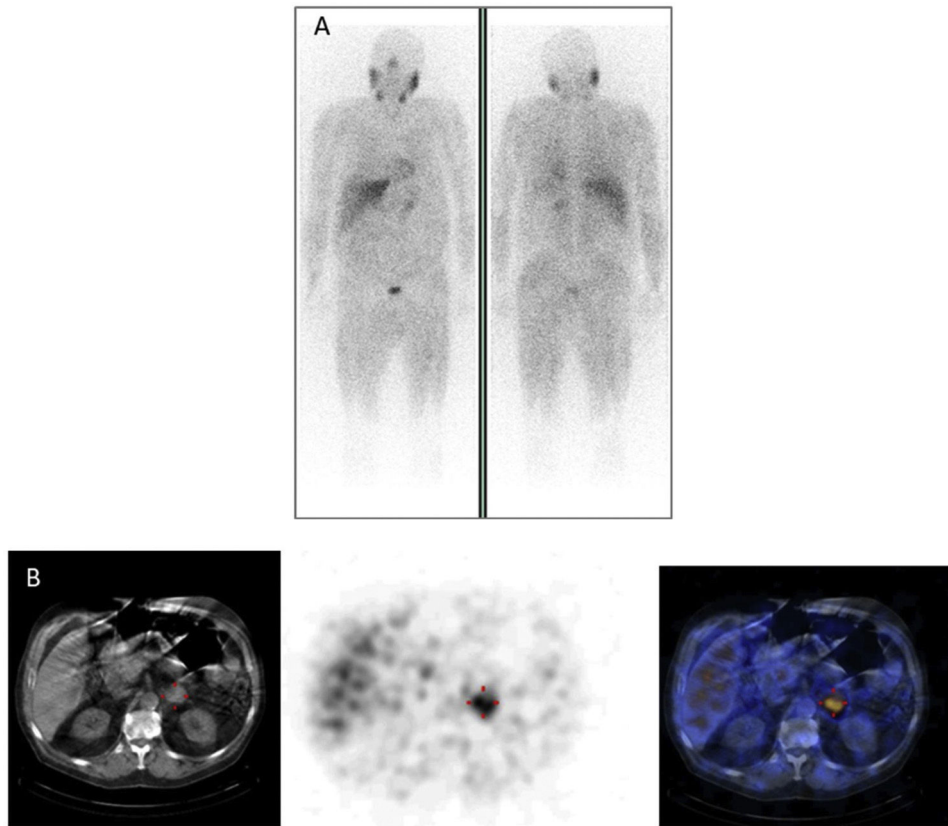


Figura 2 Feocromocitoma izquierdo en la gammagrafía con  $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ .

con  $[^{18}\text{F}]$  FDOPA. Entre las interacciones del PET con  $[^{18}\text{F}]$  FDOPA con otros medicamentos y otras formas de interacción se encontrarían los siguientes<sup>38</sup>:

- La biodisponibilidad de la fluorodopa puede incrementarse por el tratamiento previo con inhibidores de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), como carbidopa, que bloquean la conversión periférica de fluorodopa a fluorodopamina, o con inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), como entacapona y nitecapona, que disminuyen la degradación periférica de fluorodopa a 3-O-metil-6-fluorodopa.
- Glucagón: la captación de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) en el páncreas se ve afectada por el glucagón por su interacción con la función de las células beta pancreáticas.
- Haloperidol: un aumento de la dopamina intracerebral causado por el haloperidol puede aumentar la acumulación de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) en el cerebro.
- Reserpina: la reserpina puede vaciar el contenido de las vesículas intraneuronales e impedir de este modo la retención de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) en el cerebro.
- Inhibidores MAO (Monoamine Oxidasa): el uso concomitante de inhibidores MAO puede aumentar la captación de fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ ) en el cerebro.

### $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/TC

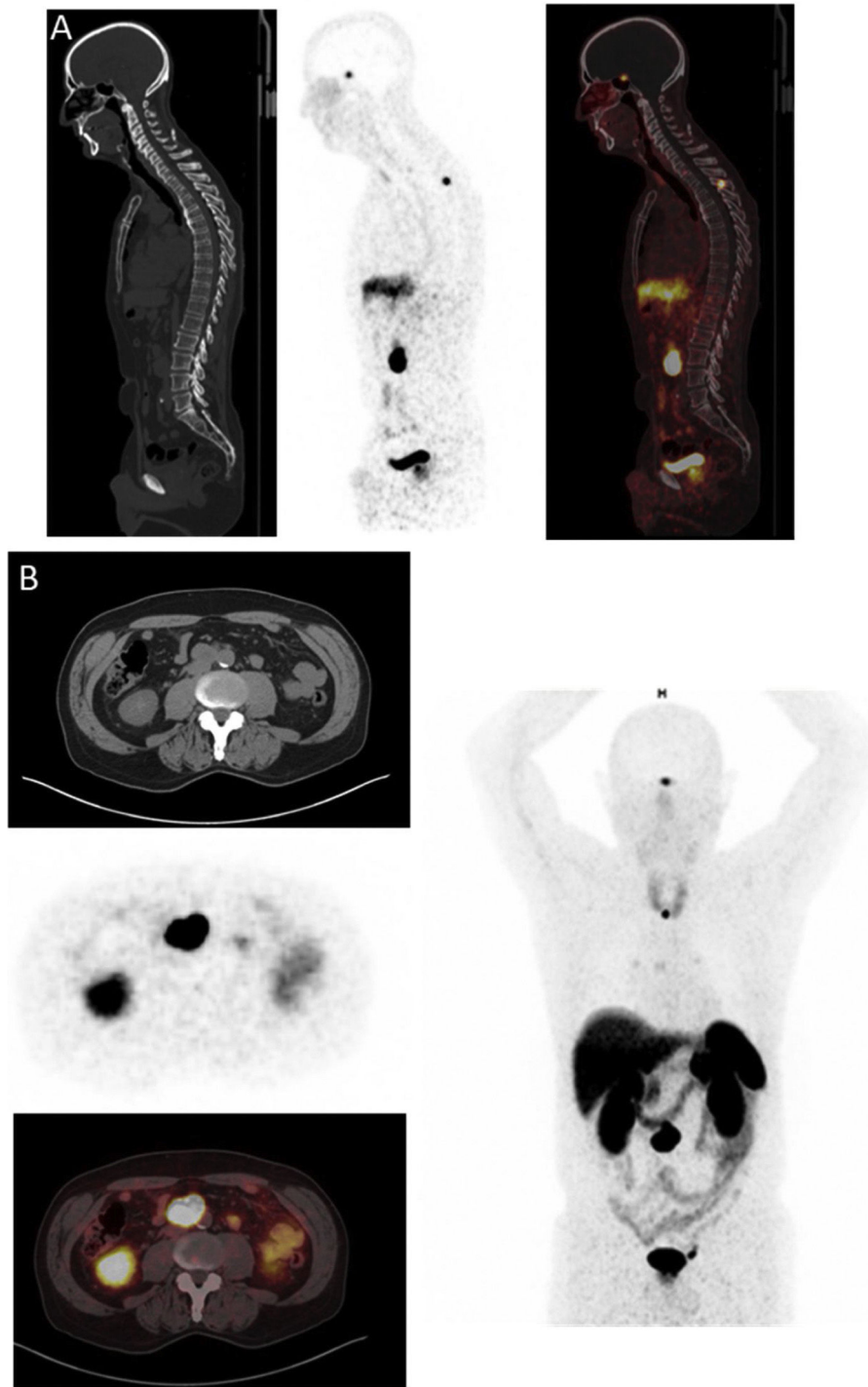
$[^{18}\text{F}]$  FDG es captado por células tumorales a través de transportadores de membrana de glucosa y fosforilado por

hexoquinasa.  $[^{18}\text{F}]$  FDG-6P no sigue otras vías enzimáticas y muestra una acumulación proporcional a la tasa de glucolítico celular. Los PGLs con mutaciones de SDHx subyacentes son más ávidos por  $[^{18}\text{F}]$ FDG que los otros subtipos, principalmente debido a la acumulación de succinato debido al bloqueo del ciclo de Krebs<sup>39</sup> (fig. 4). La sensibilidad es alta (80 a 100%), mientras que la especificidad es baja, como se observa para cualquier otra malignidad<sup>40</sup> (tabla 1).

De forma similar a la captación de otros radiofármacos específicos de PGL, la de  $[^{18}\text{F}]$  FDG durante la PET / TC está influenciada por el componente genético. Aunque  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/TC está bien aceptado para los PHEOs asociados a síndrome de neoplasia múltiple tipo 2 (MEN2), solo muestra positividad en aproximadamente el 40% de los pacientes. Sin embargo, muestra un fuerte potencial diagnóstico para los PGLs metastásicos, en particular los asociados con mutaciones en SDHB (sensibilidad por lesión: 83% para tumores positivos para SDHB vs. 62% para tumores SDHB negativos)<sup>41</sup>.

### Tomografía por emisión de positrones combinada con resonancia magnética (PET/RM) en PPGL

El uso del PET/TC con radiofármacos que se dirigen a la localización y caracterización de PGLs se ha demostrado útil en el manejo de estos pacientes. Desde su introducción en 2010, los sistemas de imágenes PET/RM han demostrado ser comparables a PET/TC para la obtención de imágenes oncológicas y tienen ventajas teóricas como un mejor contraste de tejidos blandos y delineación de la extensión del tumor



**Figura 3** Lesión ósea en paciente con PGL metastásico visualizado en el  $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$  PET-TC.

local con una exposición reducida a la radiación ionizante al reemplazar el componente del TC<sup>42</sup>.

Si analizamos las características propias que tienen los PGLs en la RM, estos están muy vascularizados y tienen una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2. La RM es más precisa para delinear la relación del PGL de cabeza y cuello con las estructuras vasculares y óseas circundantes y es más sensible que la TC para detectar pequeños PHEOs mientras que la TAC proporciona más

información sobre la destrucción ósea por el PGLs de cabeza y cuello<sup>43</sup>. Por lo tanto, si utilizamos radiofármacos dirigidos para el estudio de estos pacientes con las potenciales ventajas de la imagen de RM con equipos híbridos,  $[^{68}\text{Ga}]\text{-DOTATATE}$  PET/RM o  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  PET/RM, puede mejorar la exactitud diagnóstica y la delimitación de la neoplasia primaria en pacientes con sospecha de PGLs, así como mejorar la detección de metástasis ganglionares y de tejidos blandos. Los estudios multiparamétricos combinados con el uso

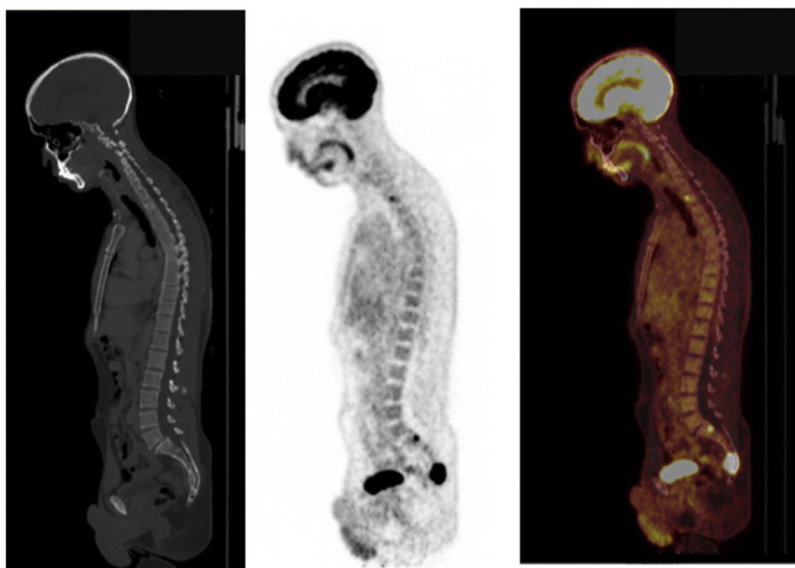


Figura 4 Paraganglioma metastásico con lesión sacra en paciente con mutación en SDHB.

de radiofármacos en equipos híbridos permitirían mejorar el diagnóstico de pacientes con síndromes hereditarios y PGLs de cabeza y cuello, particularmente en la población pediátrica, dada la menor exposición a la radiación en comparación con la PET/TC.

#### $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE y $^{18}\text{F}$ -flubrobenguane PET

Con el uso de compuestos marcados con emisores de positrones para la obtención de imágenes, se ha conseguido obtener una resolución espacial mejorada y tener la capacidad de cuantificar la radiactividad tisular. La experiencia más que acreditada de radiofármacos como PET/TC [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTA-péptidos y [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA PET/TC ha permitido que se desarrollasen otros radiofármacos similares. Una de estas novedades, como el [ $^{64}\text{Cu}$ ]-DOTATATE, se ha presentado como un nuevo trazador PET para la obtención de imágenes del SSRT. Comparado con  $^{111}\text{In}$ -DTPAoctreotide, es superior tanto en la dosis de radiación como en las tasas de detección de lesiones cuando se probó de manera directa en 112 pacientes<sup>44</sup>. El rango más bajo de energía del  $^{64}\text{Cu}$  (17% beta ( $\beta$ )+; energía máxima de positrones, 0,653 MeV) frente a  $^{68}\text{Ga}$  (88%  $\beta$ +; energía de positrones máxima, 1,899 MeV) teóricamente conduce a una mejor resolución espacial, y la vida media física de 12,7 h hace que  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE sea atractivo para el uso rutinario en la imagen clínica de estos pacientes.

La diferencia en la tasa de detección de lesiones reportada se relaciona con que en el uso de [ $^{64}\text{Cu}$ ] el rango de positrones es sustancialmente más corto y se relaciona con una mejor detección de lesiones pequeñas. Sin embargo, la carga de radiación es mayor para [ $^{64}\text{Cu}$ ]-DOTATATE que para [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATOC, principalmente debido a las diferencias en la fracción de ramificación de positrones. La fracción de ramificación de positrones es 0,17 para [ $^{64}\text{Cu}$ ]-DOTATATE y 0,89 para [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATOC, lo que lleva a la necesidad de inyectar una dosis más alta de [ $^{64}\text{Cu}$ ]-DOTATATE para obtener el mismo número de recuentos que para [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATOC<sup>45,46</sup>.

Más recientemente se ha desarrollado el uso de [ $^{18}\text{F}$ ]F-Flubrobenguane, que podría cambiar el paradigma diagnóstico en sospecha de PPGLs debido a su similitud con MIBG y añadiendo las ventajas generales de la PET como son la resolución y calidad de imágenes<sup>33</sup>.

#### Indicaciones de los estudios de imagen molecular

Las indicaciones principales que tenemos de la imagen funcional son<sup>9</sup>:

##### Estadificación inicial

Existen algunos factores que se consideran importantes para la presencia de enfermedad metastásica, y por tanto la obtención de imágenes funcionales de cuerpo completo es preferible para todos los pacientes que cumplan con alguna de las siguientes características: SDHB, tumores grandes (> 5 cm), ubicación extraadrenal, fenotipo bioquímico noradrenérgico y, también se debería valorar un estudio funcional completo prequirúrgico en pacientes con un alto nivel de metoxitiramina<sup>7,9,47</sup>.

Los PGLs de cabeza y cuello son a menudo multifocales y ocasionalmente agresivos; por lo tanto, además de las pruebas funcionales es necesaria una evaluación anatómica detallada que incluya la correlación con las fases arterial y venosa de la TC o la RM, y en el caso de las técnicas de imagen híbridas (SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)-TC o PET/TC) el estudio selectivo detallado de la zona a estudio<sup>9</sup>.

##### Selección de pacientes para terapia molecular dirigida

Actualmente disponemos con éxito de la PRRT con DOTA-Tyr3-octreotato (DOTATATE; oxodotretida) marcado con



**Tabla 2** Propuesta de algoritmo clínico para la uso de imágenes funcionales en casos de PPGLs según la Sociedad Europea de Medicina Nuclear<sup>9</sup>

	1 Elección	2 Elección	3 Elección**
PHEO esporádico	[ <sup>18</sup> F]FDOPA o [ <sup>123</sup> I]MIBG	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG
PGL cabeza y cuello	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	[ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA
PHEO hereditario (excepto SDHx): NF1/RET/VHL/MAX	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	[ <sup>123</sup> I]MIBG o [ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG
Afectación extradrenal multifocal y/o metastásica y/o SDHx	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]FDG si SDHB o [ <sup>18</sup> F]FDOPA si no SHDB	[ <sup>18</sup> F]FDG y [ <sup>123</sup> I]MIBG o [ <sup>18</sup> F]FDG y [ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA

PGL: paraganglioma; SDHx: succinato deshidrogenasa.

\*\* Si [<sup>18</sup>F]FDOPA o [<sup>68</sup>Ga]Ga-SSA no posibles.

Estas recomendaciones hacen referencia a las indicadas por la *European Association of Nuclear Medicine*

lutecio-177 (<sup>177</sup>Lu) u otros SSA marcados con itrio-90 (<sup>90</sup>Y) en pacientes con TNEGEP inoperables/metastásicos y esto ha proporcionado un gran impulso hacia su uso para PPGLs inoperables/metastásicos. Hay cierta experiencia dilatada para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos que acumulan la MIBG en su interior<sup>26,48</sup>.

Las imágenes nucleares (PET o SPECT) brindan información muy importante para planificar la terapia dirigida con radionúclidos con MIBG marcada con yodo-131 (<sup>131</sup>I) o PRRT con DOTATATE marcado con [<sup>177</sup>Lu] u otros agentes relacionados<sup>49</sup>. Además de confirmar la captación de la lesión, ayuda en la evaluación dosimétrica personalizada de órganos en riesgo y objetivos tumorales.

### Planificación de radioterapia

La integración de imágenes multimodales en la planificación de la radioterapia ha aumentado la precisión de la administración de radiación. Las imágenes moleculares pueden complementar a los estudios morfológicos en situaciones difíciles, en particular en la evaluación de extensiones venosas de PGLs yugulares grandes o recidivas de tumores en el lecho quirúrgico. Permite una definición más precisa de los volúmenes diana biológicos y potencialmente disminuir la probabilidad de complicaciones dentro de los tejidos normales circundantes y administrar una dosis biológicamente efectiva muy alta al tumor<sup>49</sup>.

Para el manejo de los PPGLs se pueden utilizar diferentes radiofármacos, con características radioquímicas diferentes que les hacen adecuados para cada situación. La primera consideración que debemos tener en cuenta es diferenciar los radiofármacos y protocolos SPECT-TC frente a los PET/TC<sup>50</sup>.

Tanto la gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG como con [<sup>111</sup>In] pentetreótido son modalidades bien establecidas para la estadificación y reestadificación, así como el seguimiento de los PPGLs. SPECT-TC es una modalidad más disponible y ofrece la ventaja de la adquisición secuencial de datos morfológicos y funcionales, aumentando así la capacidad diagnóstica en términos de interpretación de imágenes y localización de enfermedades, al tiempo que mejora la sensibilidad. Estas técnicas tienen algunas limitaciones, ya que incluyen imágenes prolongadas, tiempos de captación relativamente prolongados antes de las imágenes y la presencia de algunos artefactos del tracto gastro-intestinal, así como

bloqueo de tiroides o suspensión temporal de ciertos fármacos que pueden interferir con la interpretación adecuada de las imágenes. La baja resolución de las imágenes SPECT convencionales también puede limitar la detección de pequeñas lesiones<sup>51</sup>.

El uso de imágenes de PET/TC ha aumentado debido a algunas ventajas técnicas y clínicas sobre la SPECT. Actualmente, disponemos de radiofármacos más accesibles, por lo que juega un papel importante en la evaluación de estos tumores<sup>52</sup>.

### Seguimiento a largo plazo con las pruebas funcionales

En pacientes de alto riesgo (pacientes jóvenes y aquellos con enfermedad genética, tumores grandes y / o PGLs) se debe ofrecer un seguimiento anual de por vida<sup>53</sup>. Actualmente, el mejor método de imagen molecular para la detección de PPGL metastásicos es utilizar [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA PET/TC, debido a su elevada sensibilidad<sup>11,54,55</sup>. [<sup>18</sup>F]FDG y [<sup>18</sup>F]FDOPA se reservan generalmente como segunda y terceras opciones, respectivamente. El uso de la combinación más de una prueba molecular puede considerarse en casos seleccionados, como el uso de [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE y [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC, en pacientes con lesiones pequeñas cuando existe una alta probabilidad de enfermedad metastásica y en pacientes con SDHx<sup>56</sup>. No obstante, en portadores de SDHx asintomáticos no se recomienda el estudio con pruebas de imagen molecular durante la infancia<sup>57</sup>.

### Recomendaciones prácticas para el uso de la imagen funcional en PPGLs

La identificación precisa del contexto clínico y el estado genético de los pacientes permite el uso personalizado de modalidades de imágenes funcionales. En la [tabla 2](#) se describen las recomendaciones de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear en cuanto al estudio con pruebas de imagen con radionúclidos para los estudios de los PPGLs<sup>9</sup>.

### PHEO no metastásico aparentemente esporádico

La gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG o la PET/TC con [<sup>18</sup>F]FDOPA parecen ser adecuadas para confirmar el diagnóstico de los

PHEOs esporádicos, incluidos los PHEOs no funcionantes que ocurren raramente. En comparación con la gammagrafía con [<sup>123</sup>I] MIBG, la obtención de imágenes por PET/TC con [<sup>18</sup>F] FDOPA tiene menos limitaciones prácticas y ninguna interacción farmacológica que pueda limitar la detección de feocromocitomas<sup>22</sup>.

### PGLs de cabeza y cuello

[<sup>18</sup>F] FDOPA y [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA parecen ser los radiofármacos más sensibles para la obtención de imágenes por PET en casos esporádicos. En pacientes con tumores asociados a SDHx, [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA PET/TC puede detectar lesiones muy pequeñas que pueden ser ignoradas por [<sup>18</sup>F] FDOPA PET/TC.

Si [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA PET/TC no está disponible, la gammagrafía SSTR (Tectotryd/Octreoscan) se puede utilizar como una alternativa, considerando las limitaciones asociadas con la resolución espacial de SPECT. [<sup>18</sup>F]FDG PET muestra una alta sensibilidad en el contexto de estos pacientes relacionados con SDHx (especialmente con SDHB) y puede complementar [<sup>18</sup>F] FDOPA PET/TC para la detección de PGLs torácicos / abdominales<sup>54</sup>.

### PGLs retroperitoneales, extraadrenales, no metastásicos

Las imágenes funcionales permiten diferenciar los PGLs de los tumores neurogénicos, las enfermedades de los ganglios linfáticos y los tumores mesenquimales. Por lo tanto, la especificidad de las imágenes funcionales proporciona una contribución importante. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de PGL, se debe considerar la multiplicidad de localizaciones extraadrenales. En este contexto, <sup>18</sup>F-FDOPA y [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA son más específicos que [<sup>18</sup>F] FDG y pueden identificar más lesiones. Por lo tanto, [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA PET/TC es probablemente la modalidad de imagen preferida en la actualidad, en particular para pacientes con mutaciones SDHx<sup>58</sup>. La FDG puede proporcionar información genotípica estrechamente vinculada al comportamiento del tumor (SDHB)<sup>22</sup>.

### PPGLs metastásicos

[<sup>18</sup>F] FDOPA muestra muy buenos resultados en términos de detección de lesiones metastásicas en pacientes con PPGLs esporádicos. Sin embargo, su sensibilidad disminuye en presencia de mutaciones SDHx. [<sup>68</sup>Ga] DOTA-SSA ha mostrado mejores resultados en comparación con los de [<sup>18</sup>F] FDOPA, independientemente de los antecedentes genéticos [<sup>123</sup>I] MIBG puede conducir a una subestimación significativa de la enfermedad metastásica y resultar en un tratamiento inadecuado. Sin embargo, [<sup>123</sup>I] MIBG es un radiofármaco teragnóstico, y las imágenes de [<sup>123</sup>I]MIBG se pueden utilizar para determinar si un paciente es apto para la terapia con [<sup>131</sup>I] MIBG.

### Papel de la terapia metabólica en los PPGLs

La terapia metabólica estaría indicada en pacientes con PPGLs metastásicos. Este tratamiento sistémico con

radionúclidos emplea isótopos emisores de radiación beta que se acoplan a MIBG o a SSA.

### Terapia metabólica con [<sup>131</sup>I] MIBG

El valor diagnóstico y terapéutico de MIBG se basa en su similitud estructural con la noradrenalina y una alta afinidad y absorción en las células cromafines. El yodo radiactivo (<sup>131</sup>I) unido a la molécula de MIBG produce iobenguano I-131, que funciona como un agente semi-selectivo para los PPGLs malignos. Este tratamiento se puede considerar para aquellos tumores que captan MIBG según lo determinado por la gammagrafía con I<sup>123</sup>, aunque sólo funciona para aproximadamente el 60% de estos casos<sup>13-15</sup>. Asimismo, un porcentaje menor de PPGLs secretores de dopamina captan iobenguano I-123<sup>59-61</sup>.

En pacientes con enfermedad metastásica cuyos tumores secretan catecolaminas y captan MIBG, el valor terapéutico de [<sup>131</sup>I]iobenguano para paliar los síntomas y lograr la regresión o estabilización del tumor ha sido demostrado en un gran número de series de casos<sup>15,62-71</sup> (tabla 3). Cabe destacar que se consiguen mejores respuestas objetivas en pacientes con enfermedad limitada y en aquellos con metástasis en tejidos blandos en lugar de óseas<sup>64</sup>. Por otro lado, se debe tener en cuenta que la radioterapia de haz externo anula la capacidad de estos tumores para absorber MIBG, lo que hace que el tratamiento con [<sup>131</sup>I]iobenguano sea ineficaz en cualquier sitio irradiado<sup>62</sup>.

El tratamiento con [<sup>131</sup>I] iobenguano puede repetirse, normalmente a intervalos de seis meses<sup>65</sup>. No se ha establecido la dosimetría óptima, existiendo variedad en las dosis utilizadas en estudios previos<sup>48,62,64-66,68-70</sup>. Generalmente los pacientes presentan buena tolerancia al tratamiento y los principales efectos secundarios son trombocitopenia y leucopenia leve transitoria. Se debe advertir a los pacientes sobre los riesgos potenciales a largo plazo de mielosupresión<sup>68,72,73</sup> y un posible aumento de mielodisplasia y leucemia aguda<sup>62,73</sup>, aunque no está claro si estos riesgos se limitan a quienes reciben terapia con dosis altas. Por otro lado, se objetivó hipotiroidismo en 3 de 28 pacientes que recibieron dosis acumuladas de 111-916 milicurios (mCi) en una serie<sup>69</sup>, y en 2 de 10 pacientes en un segundo estudio con dosis acumulada promedio de 310 mCi<sup>71</sup>. Para prevenir la captación de [<sup>131</sup>I]iobenguano por la glándula tiroidea, debe iniciarse el bloqueo tiroideo con yoduro de potasio 24 horas antes de la administración de iobenguano I-131 y continuar durante al menos cinco días. Existe evidencia de que los regímenes de dosis altas pueden resultar en una respuesta completa sostenida en un pequeño número de pacientes, pero con un mayor riesgo de toxicidad grave<sup>67,74</sup>.

En conclusión, se debe considerar el tratamiento con [<sup>131</sup>I]iobenguano en pacientes con adecuada captación en las pruebas de imagen con [<sup>123</sup>I]-MIBG con PPGL progresivo irreseccable, con síntomas de una enfermedad que no es susceptible de métodos de control locorregionales, o con una alta carga tumoral y un número reducido de metástasis óseas. Sin embargo, para los pacientes con tumores de progresión rápida o enfermedad extensa con predominio óseo, la quimioterapia es generalmente una opción de tratamiento preferible incluso si la gammagrafía con [<sup>123</sup>I]-MIBG es positiva<sup>75</sup>.

**Tabla 3** Eficacia del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ -MIBG y PRRT ( $^{177}\text{Lu}$ )-DOTATATE e  $^{90}\text{Y}$ - $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE en PPGLs reportada en estudios con más de 20 pacientes incluidos

Autor, año	Radionúclido	Número pacientes	Eficacia [RECIST]	Respuesta bioquímica
Severi S, 2021 [EC fase II] <sup>84</sup>	$^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC o $^{177}\text{Lu}$ ]DOTA-TATE	46	RP 8.7%, EE 71.7%	NR
Thorpe MP, 2020 [estudio retrospectivo unicéntrico] <sup>85</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	125	RC 1%, RP 33%, EE 53%	59%
Zandee WT, 2019 [estudio retrospectivo unicéntrico] <sup>82</sup>	$^{177}\text{Lu}$ ]DOTA-TATE	30	RP 23%, EE 67%	NR
Noto BR, 2018 [ensayo clínico fase I] <sup>15</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	21	RC 0%, RP 19%, EE 61.9%	40%
Rutherford MA, 2014 [estudio retrospectivo unicéntrico] <sup>86</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	22	RC 5%, RP 14%, EE 59%	20%
Van Hulsteijn, 2014 [meta-análisis] <sup>87</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	243	RC 11%, RP 27%, EE 52%	51%
Fitzgerald PA, 2006 [ensayo clínico fase II] <sup>62</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	30	RC 13%, RP 50%, EE 1%	NR
Forrer F, 2008 [ensayo clínico fase I] <sup>19</sup>	$^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC o $^{177}\text{Lu}$ ]DOTA-TATE	28	RP 25%, EE 46%	NR
Loh KC, 1997 [estudio retrospectivo multicéntrico] <sup>64</sup>	$^{131}\text{I}$ ] MIBG	116	RC 4%, RP 26%, EE 57%	45%

EC: ensayo clínico; EE: enfermedad estable; NR: no reportada; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa.

### Terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT)

Los PPGLs expresan SSTR a un nivel similar al de otros tumores neuroendocrinos, incluidos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos<sup>29,76-78</sup>. Por ello, los pacientes cuyos PGL metastásicos expresen SSTR (según lo determinado por la captación en la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -pentetrotida o, cuando esté disponible, PET con SSA marcados con galio-68 como Ga-68 DOTATATE<sup>79-81</sup>) pueden beneficiarse de la terapia con SSA radiomarcados como  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

Los radionúclidos más comúnmente utilizados son DOTA-Tyr3-octrotato (DOTATATE; oxodotretotida) marcado con lutecio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) u otros SSA marcados con itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC). Los posibles efectos secundarios a largo plazo de la terapia con SSA radiomarcados pueden incluir deterioro de la función renal, pancitopenia y síndrome mielodisplásico/leucemia aguda<sup>72</sup>. La eficacia de  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE y  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC para los PPGLs malignos ha sido descrita en estudios de casos aislados y series pequeñas<sup>16-19</sup> (tabla 3). En una serie de 28 pacientes con PPGLs progresivos, quirúrgicamente incurables, recibieron  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC solo o secuencialmente con  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE<sup>19</sup>. Se objetivaron dos remisiones parciales, cinco respuestas menores y 13 casos con enfermedad estable (tasa de control de la enfermedad, 71%). En un seguimiento medio de 19 meses, 10 de los 20 pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable todavía no habían progresado, y solo hubo dos casos de toxicidad hematológica leve. En otra serie de 30 pacientes con PPGLs inoperables o malignos (17 con PGL parasimpáticos, 10 con PGL simpáticos y tres con PHEOs) fueron tratados con hasta cuatro ciclos de  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE con una dosis prevista de 7,4 Gb por ciclo<sup>82</sup>. Se observaron respuestas parciales en siete pacientes (23%) y enfermedad estable en 20 pacientes (67%), mientras que tres pacientes (10%) presentaron

enfermedad progresiva. La mediana de supervivencia libre de progresión en los pacientes con PGL parasimpáticos, PGL simpáticos y PHEOs metastásicos fue de 91, 13 y 10 meses, respectivamente. Se produjo hematotoxicidad subaguda de grado 3 o 4 en seis pacientes (20%). Dos pacientes experimentaron un evento adverso subagudo reversible debido a insuficiencia cardíaca después de una posible liberación de catecolaminas<sup>82</sup>. Por último, en una reciente serie descrita de 15 pacientes con PPGLs metastásicos o irresecables que recibieron terapia PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE, con una mediana de duración de seguimiento de 27 meses desde el inicio de PRRT, se observó enfermedad progresiva en tres pacientes (20%), enfermedad estable en ocho pacientes (53%), respuesta parcial en un paciente (7%), respuesta menor en tres pacientes (20%) y enfermedad controlada en 12 pacientes (80%)<sup>83</sup>. Se observaron perfiles de seguridad alentadores sin nefrotoxicidad ni hematotoxicidad a largo plazo. Por tanto, la terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE es una modalidad de tratamiento eficaz y segura para pacientes con PPGLs metastásicos/inoperables. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico fase II, en el que de los 56 pacientes incluidos para tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE o  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE, la tasa de control de la enfermedad tumoral fue del 80% [IC 95%: 68,9% a 91,9%]<sup>84</sup>.

$^{177}\text{Lu}$ -Lu-DOTA-TATE recibió la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los E.E. U.U. en enero de 2018 para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzados que expresan SSTR. Sin embargo, la aprobación no se extendió a PPGLs y su uso en este contexto sigue siendo en fase de investigación y solo debe considerarse en aquellos tumores que expresen receptores de somatostatina.

### Conclusión

Las pruebas de imagen funcional de Medicina Nuclear juegan un papel importante en el diagnóstico, estadificación,

planificación del tratamiento y tratamiento de los PPGLs. La selección de la modalidad diagnóstica más adecuada viene determinada por el contexto clínico, genético y las características del tumor (tamaño, localización). El tratamiento con [ $^{131}$ I] MIBG o [ $^{177}$ Lu]Lu-DOTA-TATE puede ser útil en pacientes con enfermedad metastásica no subsidiaria de tratamiento locorregional, y que muestren captación en las pruebas funcionales con MIBG o con expresión de receptores de somatostatina, respectivamente.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1498>.
- García-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:1995–2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9>.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665–75, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
- Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):547–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>.
- Araujo-Castro M, Iturregui Guevara M, Calatayud Gutiérrez M, Parra Ramírez P, Gracia Gimeno P, Hanzu FA, et al. Practical guide on the initial evaluation, follow-up, and treatment of adrenal incidentalomas Adrenal Diseases Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67:408–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.03.002>.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2656–66, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-030005>.
- Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: A position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38:1443–56, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002438>.
- Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Nattero Chavez L, Martínez Lorca A, Alonso-Gordoa T, Molina-Cerrillo J, et al. Protocol for presurgical and anesthetic management of pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: a multidisciplinary approach. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:2545–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-021-01649-7>.
- Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, 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;46:2112–37, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>.
- Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bnab019>, bnab019.
- Taieb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26:R627–56, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-19-0165>.
- Ryder SJ, Love AJ, Duncan EL, Pattison DA. PET detectives: Molecular imaging for pheochromocytomas and paragangliomas in the genomics era. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95:13–28, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14375>.
- van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SWJ, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and[(111)In]octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:685–93, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7238>.
- Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: Focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med.* 2005;257(1):60–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01425.x>.
- Noto RB, Pryma DA, Jensen J, Lin T, Stambler N, Strack T, et al. Phase 1 study of high-specific-activity I-131 MIBG for metastatic and/or recurrent pheochromocytoma or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:213–20, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02030>.
- Cecchin D, Schiavi F, Fanti S, Favero M, Manara R, Fassina A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in a case of multiple spinal canal and cranial paragangliomas. *J Clin Oncol.* 2011;29:e171–4, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7131>.
- van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of therapy with [ $^{177}$ Lu-DOTA<sub>0</sub>Tyr<sub>3</sub>]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1599–606.
- Garkavij M, Nickel M, Sjögren-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. [ $^{177}$ Lu-DOTA<sub>0</sub>Tyr<sub>3</sub>] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer.* 2010;116 4 Suppl:1084–92, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24796>.
- Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radio-labeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52:334–40.
- Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Focus on therapeutics. *Horm Metab Res.* 2012;44:390–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1299707>.
- Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. [ $^{131}$ I]metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2436–46, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1545-7>.
- Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative [ $^{123}$ I]-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high

- frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:83–93, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-11-0243>.
23. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, De Jong JR, 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;94:3922–30, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1054>.
  24. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A, et al. The Role of 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:5091–9, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00018>.
  25. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51:875–82, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.066134>.
  26. Jha A, Taïeb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, et al. High-specific-activity-131I-MIBG versus 177Lu-DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2989–95, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3703>.
  27. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Pacak K, Pryma DA, Lin FI. Systemic Radiopharmaceutical Therapy of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med*. 2021;62:1192–9, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.259697>.
  28. Patel M, Tena I, Jha A, Taïeb D, Pacak K. Somatostatin Receptors and Analogs in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Old Players in a New Precision Medicine World. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.625312>.
  29. Saveanu A, Muresan M, De Micco C, Taïeb D, Germanetti AL, Sebag F, et al. Expression of somatostatin receptors, dopamine D 2 receptors, noradrenaline transporters, and vesicular monoamine transporters in 52 pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:287–300, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-10-0175>.
  30. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2019;60:369–76, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.118.211706>.
  31. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, Sandström M, et al. Favorable outcome in patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)*. 2019;11:909, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11070909>.
  32. Sainz Esteban A, de Luis Román DA, Olmos García R, González Sagrado M. SPECT/TC con análogos de la somatostatina en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos. *An Real Acad Med Cir Vall*. 2013;50:145–57.
  33. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:895–902, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7194>.
  34. Lastoria S, Maurea S, Vergara E, Acampa V, Varrella P, Klain M, et al. Comparison of labeled MIBG and somatostatin analogs in imaging neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med*. 1995;39 4 Suppl 1:145–9.
  35. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med*. 2021;62:1033–42, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.259689>.
  36. Treglia G, Cocciolillo F, De Waure C, Di Nardo F, Gualano MR, Castaldi P, et al. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: A meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1144–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>.
  37. Nambuba J, Därr R, Janssen I, Bullova P, Adams KT, Millo C, et al. Functional Imaging Experience in a Germline Fumarate Hydratase Mutation-Positive Patient With Pheochromocytoma and Paraganglioma. *AACE Clin Case Reports*. 2016;2:E176–81, <http://dx.doi.org/10.4158/ep15759.cr>.
  38. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Dopacis. 2017 [consultado 1 Jun 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/73797/Prospecto\\_73797.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/73797/Prospecto_73797.html)
  39. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, Libé R, de Reynies A, Venisse A, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2011;20:3974–85, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr324>.
  40. Taïeb D, Sebag F, Barlier A, Tessonnier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: A new molecular imaging signature? *J Nucl Med*. 2009;50:711–7, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.060731>.
  41. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, 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, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs188>.
  42. Ryan JL, Aaron VD, Sims JB. PET/MRI vs PET/CT in Head and Neck Imaging: When, Why, and How? *Semin Ultrasound CT MR*. 2019;40(5):376–90, <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2019.07.002>.
  43. Kim SH, Roytman M, Kamen E, Skafida M, Strauss S, Lin E, et al. [68Ga]-DOTATATE PET/MRI in the diagnosis and management of recurrent head and neck paraganglioma with spinal metastasis. *Clin Imaging*. 2021;79:314–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.07.028>.
  44. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, et al. <sup>64</sup>Cu-DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: A prospective head-to-head comparison with 111In-DTPA-octreotide in 112 patients. *J Nucl Med*. 2015;56:847–54, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.156539>.
  45. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, et al. Head-to-Head Comparison of <sup>64</sup>Cu-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT: A prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58:451–7, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.116.180430>.
  46. Delpassand ES, Ranganathan D, Wagh N, Shafie A, Gaber A, Abbasi A, et al. <sup>64</sup>Cu-DOTATATE PET/CT for imaging patients with known or suspected somatostatin receptor-Positive neuroendocrine tumors: Results of the first U.S. prospective, reader-masked clinical trial. *J Nucl Med*. 2020;61:890–6, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.119.236091>.
  47. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, Van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono study): A European network for the study of adrenal tumors retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:2367–74, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01968>.
  48. Jimenez C, Núñez R, Wendt R. High-specific-activity iodine 131 metaiodobenzylguanidine for the treatment of metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: a novel therapy for an orphan disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27:162–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000544>.

49. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3278–87, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00816>.
50. Jing H, Li F, Wang L, Wang Z, Li W, Huo L, et al. Comparison of the 68Ga-DOTATATE PET/CT, FDG PET/CT, and MIBG SPECT/CT in the evaluation of suspected primary pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Nucl Med.* 2017;42:525–9, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001674>.
51. Havekes B, Lai EW, Corssmit EPM, Romijn JA, Timmers HJLM, Pacak K. Detection and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas: Current standing of MIBG scintigraphy and future role of PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52:419–29.
52. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, 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;94:4757–67, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1248>.
53. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnach M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1–10, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0033>.
54. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT, 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;57:186–91, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.161018>.
55. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, 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;43:1784–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3357-x>.
56. Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics Biochemical Evaluation, and Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:515, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00515>.
57. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:435–44, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>.
58. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT, et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes *SDHB*, *SDHC* and *SDHD*. *J Med Genet.* 2018;55:384–94, <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105127>.
59. Foo SH, Chan SP, Ananda V, Rajasingam V. Dopamine-secreting pheochromocytomas and paragangliomas: Clinical features and management. *Singapore Med J.* 2010;51:e89–93.
60. Proye C, Fossati P, Fontaine P, Lefebvre J, Decoux M, Wemeau JL, et al. Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery.* 1986;100(6):1154–62.
61. Van Der Horst-Schrivers ANA, Osinga TE, Kema IP, Van Der Laan BFAM, Dullaart RPF. Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. *Anticancer Res.* 2010;30:5153–8.
62. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: A phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:465–90, <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1353.050>.
63. Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, et al. Management of metastatic pheochromocytoma paraganglioma: Use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM.* 2015;108:361–8, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu208>.
64. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthey KK, Yeo PPB, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:648–58, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03348026>.
65. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:47–60, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01309.x>.
66. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J, et al. Malignant pheochromocytoma: Clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest.* 1992;15(9):631–42, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03345807>.
67. Rose B, Matthey KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose 131I-Metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer.* 2003;98:239–48, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11518>.
68. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Valdés Olmos RA. 131I-MIBG Therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:725–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0652-6>.
69. Shapiro B, Sisson JC, Wieland DM, Mangner TJ, Zempel SM, Mudgett E, et al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with [131I]metaiodobenzylguanidine: Results from ten years of experience. *J Nucl Biol Med.* 1991;35(4):269–76.
70. Rachh SH, Abhyankar S, Basu S. [<sup>131</sup>I]Metaiodobenzylguanidine therapy in neural crest tumors: Varying outcome in different histopathologies. *Nucl Med Commun.* 2011;32:1201–10, <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834bad97>.
71. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: Single center experience. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:79–82, <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31819e2c28>.
72. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C. Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:294–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.12.003>.
73. Sze WCC, Grossman AB, Goddard I, Amendra D, Shieh SCC, Plowman PN, et al. Sequelae and survivorship in patients treated with (131I)-MIBG therapy. *Br J Cancer.* 2013;109:565–72, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.365>.
74. Gonias S, Goldsby R, Matthey KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4162–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3496>.
75. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The north american neuroendocrine tumor society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010;39:775–83, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0>.
76. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med.* 2006;36:228–47, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2006.03.007>.

77. De Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin receptors in pheochromocytoma. *Front Horm Res.* 2004;31:145–54, <http://dx.doi.org/10.1159/000074662>.
78. Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Höllt V, Schulz S, Steinke R, et al. Somatostatin Receptor Subtypes in Human Pheochromocytoma: Subcellular Expression Pattern and Functional Relevance for Octreotide Scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5150–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030262>.
79. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1617–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0450-1>.
80. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [<sup>111</sup>In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol.* 2003;5:42–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1536-1632\(03\)00038-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1536-1632(03)00038-6).
81. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, Del Corral P, Whatley M, Ilias I, et al. Discordant localization of 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine- and [(123)I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. *Nucl Med Commun.* 2006;27:31–6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnm.0000189780.54658.e8>.
82. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hofland J, Mick Metselaar R, Oldenburg RA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:45–53, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0901>.
83. Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS, Garg R, Malhotra G, Verma P, et al. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Therapy in Metastatic/Inoperable Pheochromocytoma-Paraganglioma. *Endocr Connect.* 2020;9:864–73, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-20-0292>.
84. Severi S, Bongiovanni A, Ferrara M, Nicolini S, Di Mauro F, Sansovini M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic progressive pheochromocytoma and paraganglioma: long-term toxicity, efficacy and prognostic biomarker data of phase II clinical trials. *ESMO Open.* 2021;6:100171, [10.1016/j.esmoop.2021.100171](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100171).
85. Thorpe MP, Kane A, Zhu J, Morse MA, Wong T, Borges-Neto S. Long-Term Outcomes of 125 Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma Treated With <sup>131</sup>I MIBG. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dgz074, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz074>.
86. Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, et al. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM An Int J Med.* 2015;108:361–8, <http://dx.doi.org/10.1093/QJMED/HCU208>.
87. Van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EPM. (<sup>131</sup>I)-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:487–501, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12341>.