



Feokromasitoma ve Paragangliomalarda Görüntüleme ve Tedavi

Nuclear Imaging and Treatment of Pheochromocytoma and Paragangliomas

Emre Demirci¹, Nalan Alan Selçuk¹, Levent Kabasakal²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Feokromasitoma (FEO) ve paragangliomaların (PGL) yönetiminde görüntüleme çok kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle hücre zarlarını veya sinyal yollarını hedefleyen yeni keşfedilen moleküler hedefler, nükleer tıbbın FEO ve PGL görüntülemesinde ön plana çıkmasını sağlamışlardır. Uzun yıllardır kullanılan I-123/I-131 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesine ek olarak son yıllarda F-18 DOPA ve özellikle Ga-68 ile işaretli somatostatin analogları (Ga-68 DOTA-sst), FEO ve PGL'lerin teşhisinde ve evrelemede potansiyel bir alternatif olarak mükemmel sonuçlar göstermişlerdir. Aynı zamanda Lu-177 ile işaretli somatostatin analogları ile yapılan peptid reseptör radyonüklit tedavisi de I-131MIBG tedavisine alternatif olarak klinik semptomların iyileştirilmesi ve/veya hastalık kontrolü ile FEO/PGL tedavisi için umut vaat etmektedir. Bu derlememizde FEO ve PGL tanı hastalarının Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavi yöntemlerini özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Feokromasitoma, paragangliomalarda, teranostik, Ga-68 DOTATATE, peptid reseptör radyonüklit tedavi

Abstract

Imaging plays a critical role in the management of pheochromocytoma and paragangliomas (PPGL). Newly discovered molecular targets specifically targeting cell membranes or signaling pathways have brought nuclear medicine to the forefront in PPGL imaging. In addition to I-123/I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging, which has been used for many years, F-18 DOPA and specifically Ga-68 labeled somatostatin analogues (Ga-68 DOTA-sst) have shown excellent results in recent years as a potential alternative in the diagnosis and staging of PPGL. Concurrently, peptide receptor radionuclide therapy with Lu-177 labeled somatostatin analogues also looks like an alternative to I-131 MIBG therapy for the treatment of PPGL with improvement of clinical symptoms and/or disease control. In this review, we aimed to summarize the nuclear medicine imaging and treatment methods of patients with PPGL.

Keywords: Pheochromocytoma, paragangliomas, theranostic, Ga-68 DOTATATE, peptide receptor radionuclide therapy

Giriş

Feokromasitoma (FEO) ve paraganglioma (PGL), aynı nöral krest kaynaklı neoplazm ailesine aittir. FEO ve PGL'lerin rapor edilen prevalansı, hipertansiyonu olan hastalarda %0,2 ile %0,6 arasında ve tesadüfen keşfedilen adrenal tümörü olan hastalarda yaklaşık

%5 arasında değişmektedir. Etkilenen bölgeler kafa tabanından pelvise geniş bir şekilde dağılmış olsa da bu tümörler otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri ile yakın ilişki içinde gelişir. Sempatik eksen, posterior mediasten (periaortik bölgeler) veya retroperitonda yer alan adrenal medulla ve kromaffin hücrelerini içerirken, parasempatik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Emre Demirci, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: emredemirci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6387-9089

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

paraganglialar esas olarak baş ve boyun bölgesinde ve ön/orta mediastende bulunur (1,2). FEO, tüm adrenal insidentalomaların yaklaşık %7'sini (%1,5-14) oluşturur. FEO'lar genellikle kan basıncında sürekli veya paroksizmal yükselmeler, baş ağrısı, epizodik aşırı terleme, çarpıntı, solgunluk, endişe veya kaygı gibi katekolamin aşırı salgılanması semptomlarına neden olur. Buna karşılık, baş ve boyun PGL'leri sıklıkla görüntüleme çalışmaları sırasında tesadüfen keşfedilir veya işitme kaybı, kulak çınlaması, disfaji ve kraniyal sinir felci gibi bitişik yapıların kompresyon veya infiltrasyon semptomları ve belirtileri ile ortaya çıkar (1).

Soliter FEO'ların yaklaşık %5-10'u kalıtsaldır. Ancak çoklu FEO varlığı veya FEO'nun eşzamanlı veya metakron ekstraadrenal PGL ile kombinasyonu varlığında olguların %70'inden fazlasında germ line veya somatik mutasyonlar saptanır (2). Bu mutasyonlardan süksinat dehidrojenaz (SDH) alt ünite mutasyonu özellikle dikkat çekicidir. FEO/PGL dışında renal hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümör, hipofiz adenomu ve nadiren pulmoner kondrom, nöroblastom ve nöroendokrin neoplazmalar (karsinoidler) da SDHx mutasyonları ile ilişkili olabilir. Ayrıca, SDH alt birim B'de (SDHB) altta yatan bir mutasyona sahip FEO/PGL'ler, özellikle metastatik hastalığın gelişmesi nedeniyle ölüme yol açabilecek daha yüksek agresif davranış riski ile ilişkilidir. SDHB mutasyonu ile ilişkili tümörlerde malignite riskinin %31 ila %71 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Hastalık dağılımını etkilemeye ek olarak, FEO/PGL'lerin genomik olarak farklı alt grupları, farklı katekolamin salgılama kalıpları ve hücre zarı reseptörü ve taşıyıcı ifadesi sergiler (1,2).

Görüntüleme Endikasyonları

Bir FEO/PGL tanısının doğrulanması için, bu tümörlerin varlığını kuvvetle düşündüren klinik semptomlara (örneğin; terleme, çarpıntı, hipertansiyon) ek olarak yükselmiş plazma veya idrar metanefrinleri gözlemlenmelidir. Plazma veya idrar metanefrin seviyelerinin üst referans sınırının dört katı olması, antidepresan kullandığı durumlar dışında tanı koymada oldukça yardımcı olur. Metanefrin seviyesi yükselirse, FEO'dan şüphelenilmelidir. Normetanefrin düzeyi yükselirse vücudun herhangi bir yerinde tümörden şüphelenilmeli ve tüm vücut görüntülemesi yapılmalıdır. Tipik olarak, FEO/PGL'ler bilgisayarlı tomografide (BT) 10 Hounsfield biriminden daha büyük olan yumuşak doku baskılanması şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca kistik, nekrotik veya dejeneratif değişikliklere bağlı olarak sıklıkla heterojen bir görünüme de sahip olabilirler. Hem

manyetik rezonans (MR) hem de BT görüntülemesinde hızlı kontrast tutulumu gösterirler. MR'da klasik olarak tanımlanan "ampül" işareti nadiren gözükür, daha çok orta T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen kontrastlanmaya eşlik eden orta veya yüksek sinyal intensitesinde izlenirler (1,2,3).

Anatomik görüntüleme, ancak adrenal bez tutulumu yeriyse ve metanefrin düzeyi çok yüksekse FEO/PGL'nin doğrulanması için yeterlidir. Bu bağlamda epinefrinin ve dolayısıyla metanefrinin yaklaşık %99'unun adrenal bezden türetildiği unutulmamalıdır. Öte yandan, norepinefrin/normetanefrin, adrenal bezden veya vücudun herhangi bir yerinde bulunan sempatik sinirlerden türetildiği için, tümörün gerçekten FEO/PGL olup olmadığını doğrulamak için fonksiyonel görüntüleme gereklidir. Ayırıcı tanıda ise diğer tümörler (örneğin; nöroblastom, ganglionöroma ve kompozit tümörler) ile metastatik hastalık (örneğin; FEO/PGL öyküsü olan hastalarda metastaz) göz önünde bulundurulmalıdır (1).

FEO tanılı olguların yaklaşık %10'unu, ekstra-adrenal PGL tanılı olguların ise %20-40'ının malignite potansiyeli taşımakta olduğu tahmin edilmektedir (4). SDHB mutasyonu varlığı, alfa talasemi X-ilişkili mental retardasyon sendromu, 5 cm'den büyük tümör varlığı, ekstra-adrenal yerleşim, nor-adrenerjik biyokimyasal fenotip, yüksek metoksitramin düzeyi ise malignite riskini yükselten faktörler arasında bulunmaktadır ve bu faktörlerin varlığında sistemik görüntüleme önerilmektedir. Özellikle baş-boyun PGL'leri genellikle multifokal ve genel olarak agresif türe sahip oldukları unutulmamalıdır (1).

FEO/PGL tanılı hastaların takiplerinde tüm vücut BT/MR veya tüm vücut fonksiyonel görüntüleme yer almalıdır. Risk faktörlerine göre takip aralıkları belirlenmekle birlikte asemptomatik olgularda yıllık metanefrin düzeyi takipleri ve 2-3 yıllık aralıklarla tüm vücut görüntülemesinin tekrarı önerilir (1).

Metastatik veya ileri evre FEO/PGL'lerdeki diğer bir nükleer görüntüleme endikasyonu ise peptid reseptör radyonüklit tedavisi planlaması ve bu tedaviler sonrası yapılan yanıt değerlendirmesi olmaktadır. Bu endikasyonlar ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

Görüntülemede Kullanılan Teknikler

FEO/PGL'nin sintigrafik ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntülemesinde, Kromaffin tümör hücrelerinin katekolamin sentezi, depolanması ve salgı yollarını hedef alan ajanlar kullanılmaktadır. Bu tekniklerden en sık tercih edilenleri I-123/I-131

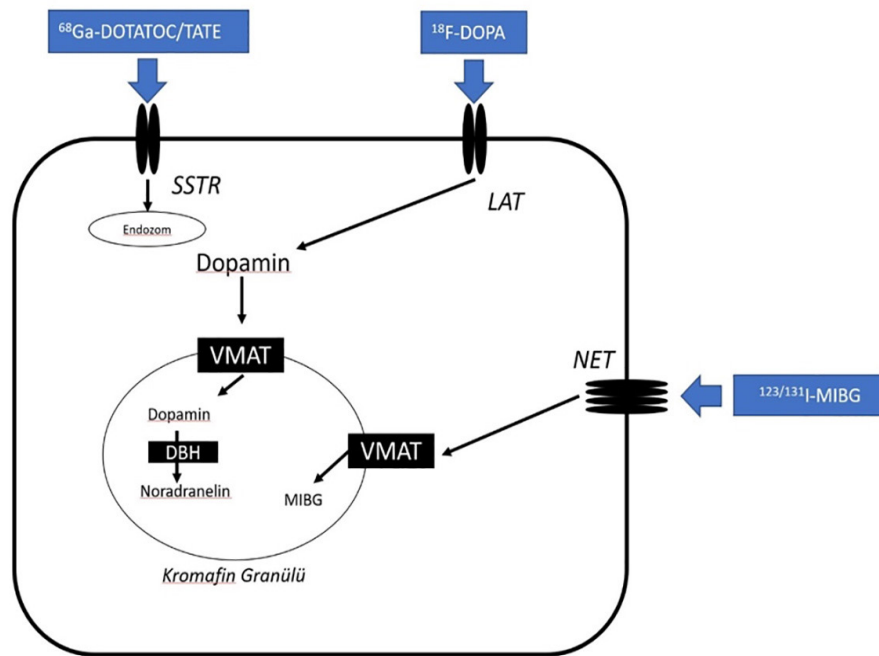
metaiyodobenzilguanidin (MİBG) tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, 6-[F-18]-fluorodopamine (F-18 FDA), 6-[F-18]-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (F-18 DOPA), [Ga-68 DOTA,1-Nal 3]-octreotide (Ga-68 DOTANOC) ve [Ga-68 DOTA, Tyr 3]-octreotate (Ga-68 DOTATATE) (Şekil 1).

MİBG brettilyumun benzil grubuyla guanetidin guanidin grubunun bileşkesinden oluşmuş olup, yapısal olarak noradrenaline (NA) benzemektedir. Nöral krest orijinli doku hücrelerine tıpkı NA gibi aktif transportla alınır. Bu aktif transport mekanizması sadece noradrenalin transporteri ifade eden hücrelerde gerçekleşmekte olup, pasif difüzyona göre 50 kat daha etkindir. Sitoplazmada MİBG, veziküler monoamin transporter 1-2 ile nörosekretuar granüller içinde depolanır. MİBG IV uygulanmasından sonra hızla vasküler kopartmandan temizlenerek adrenerjik dokuda birikir ve MİBG postsinaptik adrenerjik reseptörlere de bağlanmadığı için tedavi amaçlı yüksek dozlarda güvenle kullanılabilir (6). I-123 ile işaretlenerek görüntüleme amaçlı, I-131 ile işaretlenerek görüntüleme veya tedavi amaçlı kullanılabilir. MİBG sintigrafisi FEO/PGL dışında nöroblastom ve nöroendokrin tümörlerin de görüntülenmesinde kullanılabilir (7).

Tiroid blokajı, tiroid bezinin radyasyona maruziyetini azaltmak için kullanılır. MİBG enjeksiyonundan bir gün önce başlanır. Enjeksiyondan sonra I-123 için 1-2 gün ve I-131 için 2-3 gün daha blokaja devam edilir. Uygulanacak tiroid blokajı miktarına ve görüntüleme öncesi kesilmesi gereken ilaçlara ilgili kılavuzlardan ulaşılabilir (7).

On beş klinik çalışmayı barındıran meta-analizde I-123 MİBG sintigrafisinin feokromasitoma tanısındaki sensitivitesi %94, spesifitesini %92 olarak bildirilmektedir (6,8). Ailesel PGL'lerde, ekstraadrenal ve malign pPGL'lerde bu oran düşmektedir. Özellikle süksinat dehidrogenaz (SDH) gen mutasyonu saptanan olgularda sensitivite %65'e kadar gerilediği gösterilmiştir (6). Olguların %10'unda feokromasitomanın bilateral olduğu gösterilmiştir. FEO'lar, nörofibromatoz, tüberskleroz, Carney sendromu ve von Hippel-Lindau hastalığı dahil olmak üzere diğer nöroektodermal bozukluklarda birlikte görülmektedir (9). Ancak MİBG sintigrafisinin, FEO için bir tarama prosedürü olmadığı unutulmamalıdır ve yalnızca biyokimyasal testler tanıyı düşündürdükten sonra uygulanmalıdır (10).

F-18 DOPA PET, striatal sistem ve nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi için kullanılabilir gibi FEO/PGL görüntülenmesi için de kullanılabilir. F-18



Şekil 1. FEO/PGL hücresinde radyonükleit tutulum mekanizmaları

FEO: Feokromasitoma, PGL: Paraganglioma, LAT: Large amino acid transporter, NET: Norepinefrin transporter, SSTR: Somatostatin reseptörü, VMAT: Vesicular monoamine transporter (5)

DOPA'nın hedefi, amin öncüllerinin alımında yer alan büyük amino asit taşıyıcıdır. F-18 DOPA PET'in tanınal doğruluğu, bir DOPA dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa kullanıldığında iyileşir. Karbidopa, tümör-arka plan oranını artırarak FEO/PGL için F-18 DOPA PET'in duyarlılığını artırır (3). Bir meta-analizde, F-18 FDOPA PET'in lezyon bazlı duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %79 ve %95 olduğu göstermiştir (11). Bununla birlikte, F-18 FDOPA PET'in tanınal performansı, büyük ölçüde tümörün konumu ve genetik durumundan etkilenir (12,13). Özellikle baş-boyun PGL'lerinde F-DOPA'nın diğer radyofarmasötiklere üstün olduğu bilinmektedir (3). Diğer taraftan F-18 FDOPA PET'in tanı performansı, adrenal dışı PGL ve SDHx ile ilişkili metastatik hastalıkta daha düşüktür (12,13). Kılavuzlar, metastatik olmayan FEO ve PGL'nin görüntülemesi için F-18 FDOPA'nın kullanılmasını önermektedir (2).

FEO/PGL'ler yüksek seviyelerde somatostatin reseptörü (SSTR) ifadesi göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde Ga-68 DOTA-konjuge somatostatin reseptör hedefli peptitlerle (Ga-68 DOTA-SST) yapılan PET, FEO/PGL'nin tespitinde oldukça yüksek doğruluk oranlarına ulaşmaktadır.

Aynı meta-analize göre (12) Ga-68 DOTA-SST PET'in saptama oranı [%93 (%95 güven aralığı (GA), %91-95)], F-18 FDOPA PET [%80 (%95 GA, %69-%88), p=0,0003], F-18 FDG PET [%74 (%95 GA, %46-91), p=0,0001], veya I-123/I-131MİBG sintigrafisine [%38 (%95 GA, %20-59), p=0,0001] göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Ga-68 DOTA-SST PET görüntülemesi, diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine göre pratik avantajlar da (hasta hazırlığı gerektirmez, kolay sentez ve Ge-68/Ga-68 jeneratörü sayesinde geniş kullanılabilirlik) sağlar. Ancak polisitemi/PGL sendromu bulunan olgularda Ga-68 DOTA-SST'nin diagnostik performansı düşük olup bu olgularda F-18 DOPA tercih edilmelidir (12). Ancak bunun dışında kalan SDHx, von Hippel-Lindau, multipl endocrine neoplazi tip 2 mutasyonları, ve nörofibromatozis tip 1 mutasyonlarında Ga-68 DOTA-SST'nin güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ga-68 DOTA-SST'nin diğer bir avantajı da peptid reseptör radyonüklid tedavi için değerlendirme şansı vermesidir (14). Tüm bu bulgular ışığında metastatik FEO/PGL'de Ga-68 DOTA-SST'nin birinci seçenek olması önerilmektedir (15). Carrasquillo (15) tarafından önerilen görüntüleme önerileri Şekil 2'de verilmiştir. Metastatik PGL tanılı olgunun MİBG ve Ga-68 DOTATATE görüntüleri ise Şekil 3'te verilmiştir.

Metastatik ve İleri Evre FEO/PGL'de I-131 MİBG Tedavisi

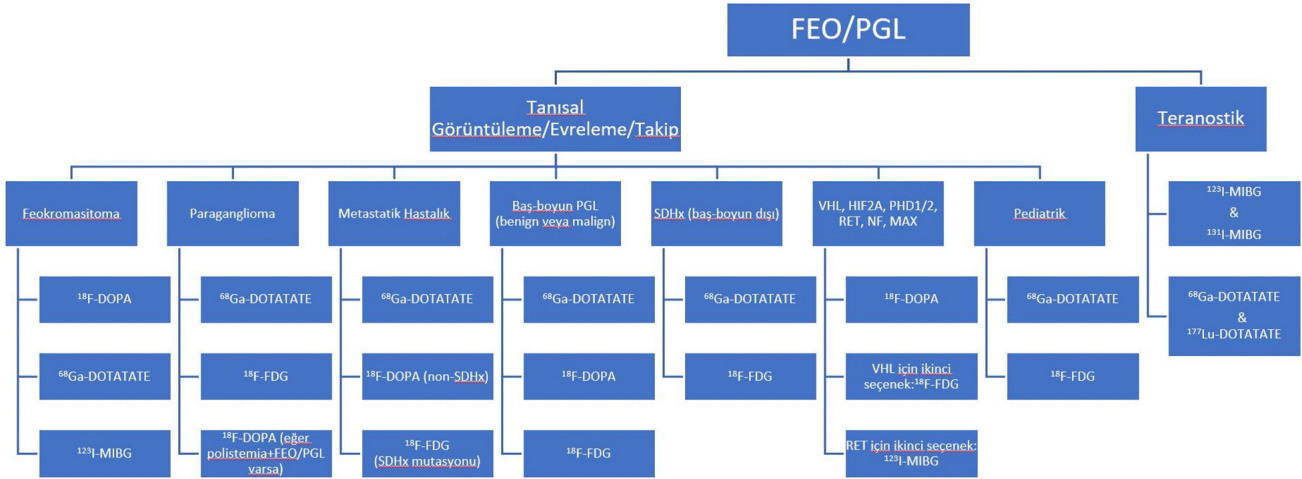
Metastatik FEO/PGL'nin standart sistemik tedavi opsiyonları kemoterapi ve I-131 MİBG tedavisidir (1). I-131 MİBG tedavisine karar verilmesindeki temel faktör, öncesinde yapılan MİBG sintigrafisinde yeterli MİBG tutulumunun gösterilmesidir. Ancak yeterli tutulum düzeyi için net bir sınır tanımlanmamış olup, klinik duruma göre karar verilmesi önerilmektedir (6).

Faz II çalışmasına göre hastalara (n=50) ortalama 12 mCi/kg dozlarda toplam 492-3190 mCi I-131 MİBG tedavisi uygulamışlardır ve %8'inde tam yanıt, %35'inde kısmi yanıt, %33'ünde stabil yanıt, %22'sinde progresif hastalık izlenmiştir. Ancak hastaların %80'inden fazlasında hematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Ayrıca olguların 10'unda akut hipertansiyon ve 2'sinde myelodisplastik sendrom gelişmiştir (16).

In vivo/vitro farmakolojik çalışmalar ve klinik deneyimler MİBG tutulum ve veziküler retansiyonunu etkileyen pek çok ilaçlar veya gıdaların bulunduğu göstermiştir. Tedavi öncesi kılavuz önerileri doğrultusunda bu ilaç ve gıdaların düzenlenmesi gerekmektedir. Ayrıca serbest iyot normal tiroid dokusunda tutulum göstereceğinden tiroidi koruma amaçlı MİBG enjeksiyonundan önce stabil iyot solüsyonları tedaviden 2 gün önce başlanarak tedaviden 10-15 gün boyunca devam edilmelidir (6). Buna rağmen %7-12 arasında değişen oranlarda I-131 MİBG tedavisi sonrası hipotiroidi gelişebileceği bildirilmiştir (6,17).

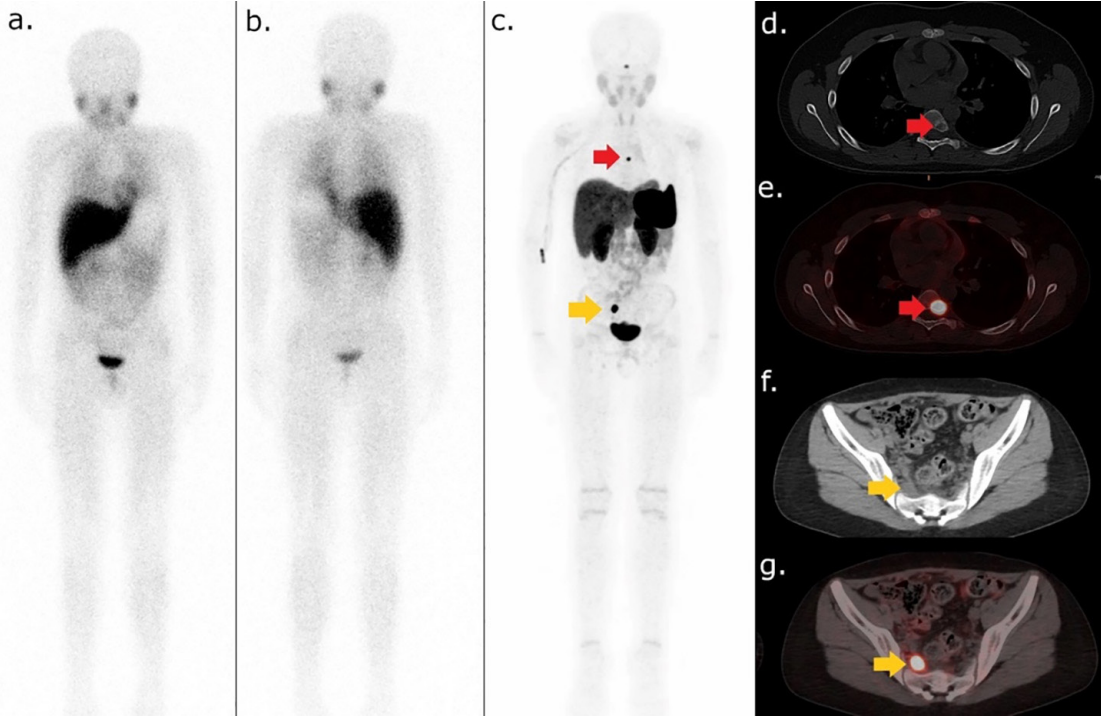
I-131 MİBG tedavisi tahmini yaşam beklentisi 3 ayın altında olanlarda, gebelik ve laktasyonda, böbrek yetmezliği hastalarında ve kesin kontrendikedir. Ayrıca lökosit sayısı <3000/μL, trombosit sayısı <100,000/μL olduğu durumlarda, böbrek fonksiyonunun hızla kötüleştiği veya glomerüler filtrasyon oranının <30 mL/dk olduğu durumlar rölatif kontraendikasyonları oluşturmaktadır (6).

I-131 MİBG tedavisi sonrası erken dönemde bulantı ve kusma hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelmektedir. Bu nedenle MİBG infüzyonu öncesinde antiemetik ilaçların rutin kullanımı ve gereğinde kullanımına devam edilmesi önerilmektedir. Yine erken dönemde katekolamin deşarjına bağlı hipertansiyon ve taşikardi gelişebileceği göz önünde bulundurularak uygulamanın yavaş infüzyonla yapılması ve hastaların yakın takibi önerilir (6).



Şekil 2. Carrasquillo (16) tarafından önerilen FEO/PGL görüntüleme önerileri

FEO: Feokromasitoma, PGL: Paraganglioma, SDH: Süksinat dehidrogenaz, VHL: Von hippel lindau, HIF: Hipoksi ile indüklenebilir factor alfa, PHD: Prolyl hydroxylase domain, NF: Nörofibromatozis, MAX: MYC-ilişkili faktör X



Şekil 3. On dört yaşında, opere paraganglioma tanılı olguda I-123 MİBG (a,b) ve Ga-68 DOTATATE PET/BT (c: MIP, d ve f: BT, e ve g: PET/BT füzyon) görüntüleri. Olguda MİBG sintigrafisi ile bir odak saptanmamakla birlikte Ga-68 DOTATATE PET/BT'de operasyon lojunda nüks hastalıkla uyumlu yumuşak doku kitlesi (sarı oklar) ve sklerotik kemik metastazı (kırmızı oklar) görülmüştür. Her iki lezyonda da yoğun somatostatin reseptör tip-2 ekspresyonu saptanmıştır

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Metastatik ve İleri Evre FEO/PGL'de Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi

FEO/PGL'de yüksek oranda izlenebilen somatostatin reseptör ifadesi (SSTR), özellikle de SSTR-2'nin yüksek oranda bulunması, PRRT'nin kullanılması için gerekçe oluşturmaktadır. PRRT ajanları, bir şelatör (DOTA) yardımıyla bir peptite (SSTR agonisti, örneğin; TOC-Tyr3 Octreotide veya TATE-Tyr3 Octreotate) bağlanan bir radyonüklitten (Y-90 - itriyum 90 veya Lu-177 - Lutesyum 177) oluşur. Ajanlar, tümör hücre zarındaki SSTR'lere bağlanır, beta partikülü yayan radyonüklidlerden açığa çıkan radyasyon hücre hasara neden olur (18). PRRT metastatik nöroendokrin tümörlerde uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır (19).

Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin kılavuzuna göre önerilen tedavi şeması aşağıdaki gibidir (20):

Y-90 DOTATATE/Y-90 DOTATOC

- Önerilen aktivite: 3,7 GBq (100 mCi)/m² vücut alanı veya 2,78-4,44 GBq (75-120 mCi)

- Siklus sayısı: iki

- Sikluslar arasındaki zaman aralığı: 6-12 hafta

Lu-177 DOTATATE/Lu-177 DOTATOC

- Önerilen aktivite: 5,55-7,4 GBq (150-200 mCi)

- Siklus sayısı: Üç ila beş

- Sikluslar arasındaki zaman aralığı: 6-12 hafta

Aynı kılavuzda çocuklar için ise herhangi bir doz uygulama önerisi bulunmamaktadır. Böbrek toksisitesinin azaltılması için arjinin ve lizin aminoasit solüsyonları kullanımı önerilir (20).

Yaygın kullanımına rağmen metastatik FEO/PGL'de PRRT sonuçları sınırlıdır. Yakın zamanda yayınlanmış, 2006-2019 yılları arasında yapılan 12 çalışmanın meta-analizine göre olguların %25'inde (%95 GA: %19-32) objektif yanıt, %84'ünde ise hastalık kontrolü (stabil hastalık+parsiyel yanıt+tam yanıt) sağlanmıştır. Medyan sağkalım 37,1 ay (%95 GA: 32,1-42), genel sağkalım ise 54,5 ay (%95 GA: 42,5-66,5) bulunmuştur. Yine aynı analize göre hastalarda %3 (%95 GA: %0-13) grade 3-4 nötrope, %11 (%95 GA: %4-24) lenfopeni, %4 nefrotoksiste (%95 GA: %1-14) saptanmaktadır ancak hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bir iyileşme sağlanmıştır (18).

Sonuç

FEO ve PGL, her geçen gün artan sayıda sürücü mutasyonu tanımlanan, karmaşık moleküler arka planları olan hastalıklardır. Fonksiyonel görüntülemenin

rolü ise geliştirilen yeni hedefli moleküllerle birlikte bu hastalığın yönetiminde önemli bir role sahip olmaktadır. Bu yöntemlerden Ga-68 DOTA-SSA PET/BT, görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek tanılabilirliğe sahiptir. Özellikle belirli klinik durumlarda ise I-123 MIBG, F-18 FDOPA ve F-18 FDG görüntüleme veya terapötik seçeneği değerlendirmek için önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-2137.
2. 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.
3. Timmers HJ, Taieb D, Pacak K. Current and future anatomical and functional imaging approaches to pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44:367-372.
4. de Wailly P, Oragano L, Radé F, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:239-246.
5. Timmers HJLM. Radionuclide Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma in the Era of Multi-omics. *Contemporary Endocrinology* 2017.
6. Oral A, Akgün A. I-123/I-131 Metaiodobenzylguanidine in Theranostics. *Nuclear Medicine Seminars. Galenos Yayınevi* 2015;1:92-102.
7. Kara Gedik G, Aksoy T, Aydın F, et al. TSNM, Procedure Guideline for Radioiodinated MIBG Scintigraphy in Children 2.0. *Nuclear Medicine Seminars. Galenos Yayınevi*; 2015;1:50-56.
8. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2596-2606.
9. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [123 I] Metaiodobenzylguanidine and [111 In]Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas* [Internet]. *Pathology (R.R.d.K.)*. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/2/685/2841043>.
10. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123 I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: A prospective study [Internet]. *Nuclear Medicine Communications*. 2006. Available from: <http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm>.
11. Treglia G, Pascale M, Lazzeri E, van der Bruggen W, Delgado Bolton RC, Glaudemans AWJM. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with spinal infection: a systematic

- review and a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1287-1301.
12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, Pacak K. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med* 2021;62:1033-1042.
 16. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009;27:4162-4168.
 17. Quach A, Ji L, Mishra V, et al. Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:191-201.
 18. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:718-727
 19. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
 20. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.