

Metastatic pheochromocytomas/paranglioma (PPGL)

นพ.ภาสุ หาญตระกูล

บทนำ (Introduction)

Pheochromocytoma เป็นเนื้องอกที่เกิดจาก chromaffin cell ของต่อมหมวกไตชั้น adrenal medulla ในขณะที่ paraganglioma เกิดจาก chromaffin cell ของ sympathetic และ parasympathetic ganglia ในบริเวณช่องอก ท้อง อุ้งเชิงกราน ศีรษะและลำคอ⁽¹⁾ มีรายงานการพบ pheochromocytoma และ paraganglioma ที่เป็นระยะแพร่กระจาย (metastasis) ได้ถึงร้อยละ 10-15 และ 50 ตามลำดับ⁽²⁾ โดยปัจจุบัน WHO ให้คำนิยาม metastatic PPGL ไว้ว่า มีการตรวจพบเนื้องอกที่เกิดจาก chromaffin cell ในตำแหน่งที่ในภาวะปกติไม่มี chromaffin cell เจริญอยู่⁽³⁾

อุบัติการณ์และความชุก (Epidemiology and Incidence)

อัตราการเกิด pheochromocytoma ต่อปีอยู่ 2-8 รายต่อประชากร 1 ล้านคน โดยมีความชุกอยู่ที่ 1 ต่อ 2500-6500 ราย⁽⁴⁾ พบว่าความชุกจะสูงขึ้นอย่างมากในรายที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรค เช่น multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) สามารถพบ pheochromocytoma ได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย⁽⁵⁾

ลักษณะทางคลินิก (Clinical presentation)

ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยโรคจากการพบก้อนที่ต่อมหมวกไตโดยบังเอิญ (adrenal incidentaloma) ประมาณร้อยละ 61-64⁽⁶⁾, มีอาการ catecholamine ที่มากเกินไป เช่น ใจสั่น ปวดศีรษะ เหงื่อออก ซึ่งถือเป็น classic triad แต่พบได้เพียงร้อยละ 17-24⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการอื่นเช่น หน้าซีด วิตกกังวล เจ็บหน้าอก ท้องผูก ได้ร้อยละ 27-32⁽⁶⁾, ได้รับการตรวจคัดกรองระดับ catecholamine ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมบางชนิดอยู่ก่อน เช่น MEN2, VHL, NF1, hereditary PPGL หรือ PPGL บางชนิดสามารถสร้างฮอร์โมน ACTH ทำให้ตรวจพบอาการและอาการแสดงของ Cushing syndrome ได้⁽⁷⁾

การวินิจฉัย (Diagnosis)

1. Biochemical diagnosis

การเพิ่มขึ้นของระดับ epinephrine สามารถพบได้เฉพาะ pheochromocytoma ในขณะที่การเพิ่มขึ้นของระดับ norepinephrine สามารถพบได้ทั้ง pheochromocytoma และ paraganglioma⁽⁸⁾ โดยการตรวจวัด

ระดับ free plasma metanephrines และ normetanephrines มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 92-100 และ 80-100 ตามลำดับ⁽⁹⁾

ระดับ Plasma chromogranin A มีการสร้างออกมาจากเนื้องอกกลุ่ม PPGL เช่นกัน โดยมีความไวสูงถึงร้อยละ 98 และความจำเพาะร้อยละ 97⁽¹⁰⁾

การวัดระดับ Plasma methoxytyramine พบว่ามีความสัมพันธ์กับเนื้องอกระยะแพร่กระจาย (Metastatic PPGL)⁽¹¹⁾

2. Imaging

ภาพรังสีคอมพิวเตอร์ (CT scan) สามารถพบก้อนที่มีลักษณะ solid หรือ cystic รูปร่างกลม ขอบชัด มีบริเวณของ necrotic part ตรงกลางหรือที่เรียกว่า ring sign หากทำการตรวจวัด Hounsfield จะพบว่ามากกว่าร้อยละ 99 ของ Pheochromocytoma มี unenhanced > 10 HU, หลังจากฉีดสารทึบรังสีไอโอดีนจะพบ strong enhancement ได้มากถึง 130 HU⁽¹²⁾

ภาพรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) อาจตรวจพบลักษณะ hypersignal intensity ใน T2-weighted ใน cystic และ hemorrhagic lesion⁽¹²⁾

Functional imaging มีหลายชนิดได้แก่ 123I-meta iodobenzylguanidine (123I-MIBG), 68Ga-DOTATOC หรือ 68Ga-DOTATATE positron emission tomography (PET), 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET, 18F-fluorodihydroxyphenylalanine (18FDOPA) PET เป็นต้น

การตรวจ 123I-MIBG แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ต้องการประเมินผู้ป่วยว่าเหมาะสมกับการรับ 131I-MIBG therapy หรือไม่ เนื่องจากความไวของ 123I-MIBG นั้นค่อนข้างต่ำในการหาตำแหน่งของรอยโรค โดยมีความไวสำหรับ pheochromocytoma อยู่ที่ร้อยละ 85-88 และ paraganglioma ร้อยละ 56-75 โดยมีความจำเพาะตั้งแต่ร้อยละ 70-100, พบว่าความไวของ 123I-MIBG นั้นมีค่าค่อนข้างต่ำในกรณีของ thoracic paraganglioma (ร้อยละ 30.8) เมื่อเปรียบเทียบกับ somatostatin receptor scintigraphy (ร้อยละ 61.5) และ CT scan (ร้อยละ 46.2)⁽¹³⁾

68Ga-labeled DOTATOC or DOTATATE ที่มีความจำเพาะต่อ somatostatin receptor type 2 มีความไวและความจำเพาะในการหาตำแหน่งของ metastatic PPGL สูงถึงร้อยละ 92 และ 100 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾

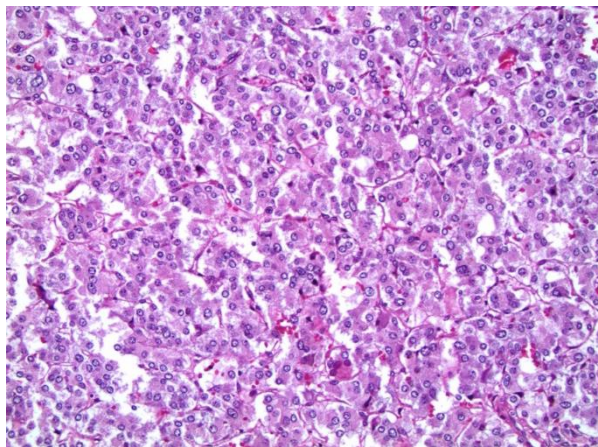
ปัจจุบันมีการแนะนำชนิดของ functional imaging ตาม gene mutation ที่ตรวจพบ กล่าวคือ

-แนะนำการตรวจ 18FDOPA PET เป็นทางเลือกแรก ในกรณี sporadic and inherited pheochromocytomas (NF1, RET, VHL, MAX) ยกเว้น SDHx และให้ตรวจ 68Ga-DOTATOC/DOTATATE PET เป็นทางเลือกที่สอง 18F-FDG PET เป็นทางเลือกที่สาม

-68Ga-DOTATOC/DOTATATE PET ในกรณี extra-adrenal sympathetic และ/หรือ multifocal และ/หรือ metastatic และ/หรือ SDHx mutation เป็นทางเลือกแรก, 18FDOPA PET เป็นทางเลือกที่สองในกรณีที่ไม่มี SDHB mutation (18F-FDG PET ในกรณี SDHB mutation)⁽¹⁵⁾

3. Pathology

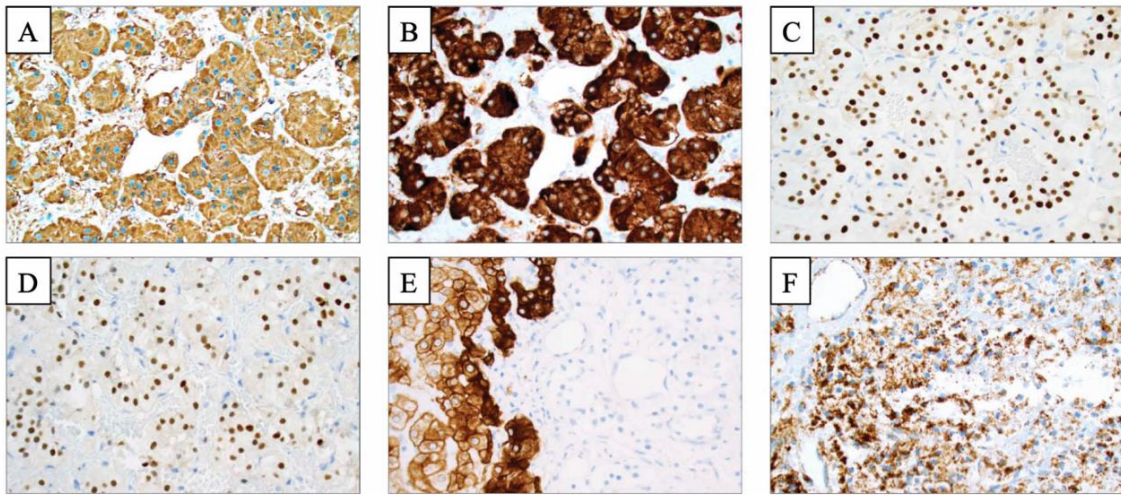
Histopathology ในลักษณะที่ typical คือ Well-circumscribed with classic alveolar-patterned cell nest (zellballen) ที่ล้อมรอบด้วย well-vascularized stroma, nucleus มีลักษณะ vesicular chromatin เห็น nucleolus ชัดเจน, cytoplasm มีลักษณะเป็น granular หรือ basophilic pattern⁽¹⁶⁾



รูปที่ 1: Classic alveolar-patterned cell nest (zellballen)

(นำรูปภาพมาจาก <https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalpheochromocytoma.html>)

Immunohistochemistry จะย้อมติด chromogranin A, synaptophysin, ISLET1, INSM1, GATA 3 ในขณะที่ cytokeratin ให้ผลลบ⁽¹⁶⁾



รูปที่ 2: Immunohistochemical analyses A, chromogranin A; B, synaptophysin; C, ISL1; and D, GATA3. Pan-cytokeratins (E) negative (with hepatocytes to the left as internal controls), and SDHB expression was intact (granular cytoplasmic staining) (F). All photomicrographs were magnified $\times 400$ (นำรูปภาพมาจาก The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 5, e1937–e1952)

ปัจจุบันมีการใช้ histological algorithms with a structured scoring system เพื่อใช้ประกอบในการประเมิน aggressive behavior ของ PPGL ได้แก่ Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) สำหรับ pheochromocytoma และ Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP) systems

พบว่าผู้ป่วยที่มี PASS score < 4 มีโอกาสเป็น benign disease เท่านั้น, GAPP algorithm สามารถนำมาใช้ได้ทั้ง pheochromocytoma และ paraganglioma โดยมีส่วนที่ขยายมาจาก PASS score ได้แก่ type of catecholamine, KI-67 index⁽¹⁷⁾ ซึ่ง GAPP score 0-2 บ่งบอกถึง well differentiated, 3-6 moderate differentiated , 7-10 poorly differentiated

TABLE 1. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)

Feature	Score if present (no. of points assigned)
Large nests or diffuse growth (>10% of tumor volume)	2
Central (middle of large nests) or confluent tumor necrosis (not degenerative change)	2
High cellularity	2
Cellular monotony	2
Tumor cell spindling (even if focal)	2
Mitotic figures >3/10 HPF	2
Atypical mitotic figure(s)	2
Extension into adipose tissue	2
Vascular invasion	1
Capsular invasion	1
profound nuclear pleomorphism	1
Nuclear hyperchromasia	1
Total	20

HPF = high-power field.

Table 1 GAPP parameters and scoring point

Parameters	Points scored
Histological pattern	
Zellballen	0
Large and irregular cell nest	1
Pseudorosette (even focal)	1
Cellularity	
Low (<150 cells/U)	0
Moderate (150–250 cells/U)	1
High (more than 250 cells/U)	2
Comedo necrosis	
Absence	0
Presence	2
Vascular or capsular invasion	
Absence	0
Presence	1
Ki67 labelling index (%)	
<1	0
1–3	1
>3	2
Catecholamine type	
Epinephrine type (E or E + NE)	0
Norepinephrine type (NE or NE + DA)	1
Non-functioning type	0
Total maximum score	10

U, number of tumour cells in a square of a 10 mm micrometer observed under high power magnification (×400); E, epinephrine; NE, norepinephrine; DA, dopamine.

รูปที่ 3: PASS score (นำรูปภาพมาจาก⁽¹⁸⁾)

รูปที่ 4: GAPP score (นำรูปภาพมาจาก⁽¹⁹⁾)

4. Genetic mutation

ปัจจุบันมีการแบ่ง PPGL ตาม genetic mutation ออกมาเป็น cluster ดังนี้⁽²⁰⁾

- Cluster 1A (Krebs cycle related) ได้แก่ SDHx (SDHA, B, C, D, F2), FH, MDH2 โดยมีขบวนการ signaling pathway ผ่านทาง Pseudohypoxia, Krebs cycle-related, HIF-2alpha stabilization โดย biochemical characteristics เป็นชนิด norepinephrine/dopamine ที่มีลักษณะความเข้มข้นต่ำ แต่มีการหลั่งต่อเนื่อง ทำให้มีอาการ ความดันโลหิตสูง ใจสั่น อย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุประมาณ 20-30 ปี มักพบเนื้องอกที่บริเวณนอกต่อมหมวกไต ในกลุ่มนี้มีโอกาส metastasis ที่ค่อนข้างสูง
- Cluster 1B (VHL/EPAS1-related) ได้แก่ VHL, EPAS1 โดยมีขบวนการ signaling pathway ผ่านทาง Pseudohypoxia, VHL/EPAS1-related, HIF-2alpha stabilization ลักษณะ biochemical characteristics เป็นชนิด norepinephrine ที่มีความเข้มข้นต่ำแต่หลั่งต่อเนื่อง กลุ่มนี้สามารถพบเนื้องอกได้ที่ต่อมหมวกไต และนอกต่อมหมวกไต มีอัตราในการเกิด metastasis ค่อนข้างต่ำ
- Cluster 2 (kinase signaling-related) ได้แก่ RET, NF1, MAX, TMEM 127, HRAS มีขบวนการ signaling pathway ผ่านทาง kinase signaling (PI3K/AKT, RAS/RAF/ERK, mTORC1) มี biochemical characteristics เป็นชนิด adrenergic ที่มีความเข้มข้นสูงและหลั่งเป็นช่วงๆ ทำให้ผู้ป่วย

มีอาการที่เรียกว่า episodic spell ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 2 กลุ่มแรก (40-50 ปี) พบเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตเป็นหลัก มีอัตราการเกิด metastasis ต่ำที่สุด

- Cluster 3 (Wnt signaling-related) ได้แก่ CSDE1, MAML3 มีขบวนการ signaling pathway ผ่านทาง Wnt signaling ในกลุ่มนี้ยังมีข้อมูลไม่มาก แต่พบว่ามีอัตราในการเกิด metastasis สูงคล้าย Cluster 1A

การรักษา (Treatment)

1. การผ่าตัด (Surgery) ถือเป็นการรักษาหลักในกรณีที่เป็น localized disease, มีการแพร่กระจายไปที่บริเวณ regional lymph nodes หรือในกรณีของ metastatic PPGL ที่มี disease burden ค่อนข้างมาก การผ่าตัดเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เช่นกัน

ก่อนการผ่าตัดผู้ป่วยควรได้รับ perioperative alpha-receptor blockade เป็นเวลาอย่างน้อย 7-14 วันเพื่อป้องกันภาวะ hypertensive crisis และ intravascular volume อย่างเพียงพอ ด้วยการให้ high salt intake อย่างน้อย 5 กรัม/วัน, intravenous fluid ที่เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะ hypotension ระหว่างผ่าตัด⁽²¹⁾ โดยมีเป้าหมายในการควบคุมความดันโลหิตก่อนผ่าตัดในที่นั่งควรน้อยกว่า 130/80 mmHg และมี systolic blood pressure ในท่ายืนมากกว่า 90 mmHg และอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ระหว่าง 60-70 ครั้งต่อนาทีในที่นั่ง และ 70-80 ครั้งต่อนาทีในท่ายืน โดยยาที่แนะนำให้ใช้คือ phenoxybenzamine จัดเป็น nonselective alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptor blocker ให้วันละ 2 ครั้ง มีขนาดเริ่มต้นที่ 10 mg/day และขนาดสูงสุดที่ 1 mg/kg/day หรือยากลุ่ม selective alpha-1 adrenoceptor blocker คือ doxazosin มีขนาดเริ่มต้นที่ 2 mg/day และสูงสุดที่ 32 mg/day นอกจากนี้ยังสามารถใช้ยาชนิดอื่นอันได้แก่ prazosin และ terazosin⁽²²⁾ หากยังไม่สามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้ได้ตามเป้าหมาย พิจารณาให้ยากลุ่ม beta blocker ได้แก่ propranolol, metoprolol, atenolol โดยต้องให้หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ alpha adrenoceptor blocker มาแล้วอย่างน้อย 2-3 วัน⁽²³⁾

2. Systemic therapy สำหรับ metastatic PPGL มีหลายวิธีที่ใช้ในการรักษา ได้แก่

- Chemotherapy ใช้ในกรณีที่มีโรคแพร่กระจายรวดเร็ว ตาม regimen ของ Averbuch ประกอบไปด้วย cyclophosphamide, vincristine และ dacarbazine เป็นทางเลือกแรก ในกรณีที่มีการลุกลามของโรคมามากขึ้น ให้ใช้ Temozolomide เป็นการรักษารอง โดยเฉพาะในรายที่ตรวจพบ SDHB mutation⁽²⁴⁾
- Radionuclide therapy ใช้ในกรณีที่โรคแพร่กระจายเข้าถึงปานกลาง โดยพิจารณาตามการ expression ของ receptor บน tumor cell กล่าวคือ หากมี positive บน 123I-MIBG scan แนะนำให้ใช้ high

specific-activity ¹³¹I-MIBG therapy, หากมี positive บน ⁶⁸Ga-DOTATATE scan โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม SDHx mutation แนะนำให้ใช้ ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE⁽²⁵⁾

- Tyrosine kinase inhibitor เช่น Sunitinib พิจารณาใช้ในรายที่มีการลุกลามของตัวโรคมามากขึ้นหลังจากการรักษาด้วย chemotherapy หรือ radionuclide therapy⁽²⁶⁾
- Immunotherapy เช่น pembrolizumab ทำหน้าที่เป็น monoclonal antibody ต่อ PD1 receptor ปัจจุบันยังอยู่ในการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม⁽²⁷⁾

3. Local ablative treatment เช่น radiofrequency ablation, cryoablation และ percutaneous ethanol injection ใช้ในกรณีที่ต้องการลดอาการที่เกิดจากตัวโรคแพร่กระจายไปยังตำแหน่งต่างๆ เช่น อาการปวดกระดูก นอกจากนี้ยังมีการทำ interventional radiology เช่น cementoplasty, osteosynthesis, thermal ablation พบว่าสามารถยืดระยะเวลาในการเกิด first skeletal related event ได้⁽²⁸⁾

4. Antiresorptive therapy แนะนำให้ใช้ bisphosphonate หรือ denosumab ในผู้ป่วย metastatic PPGL ที่มี bone metastasis ทุกรายเพื่อลด skeletal-related events⁽²⁹⁾

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.
2. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Ann Surg Oncol 2020;27:1329-37.
3. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. Nat Rev Endocrinol 2017;13:233-47.
4. 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.

5. S YH, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: A systematic review and meta-analysis of 156 published cases. *Clin Cardiol* 2020;43:459-67.
6. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect* 2018;7:186-92.
7. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2110-6.
8. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. *Endocrine* 2018;62:566-75.
9. Unger N, Deutschbein T, Walz MK, Mann K, Petersenn S. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas. *Horm Metab Res* 2009;41:676-9.
10. d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:569-75.
11. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012;48:1739-49.
12. Čtvrtlík F, Koranda P, Schovánek J, Škarda J, Hartmann I, Tüdös Z. Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med* 2018;15:3151-60.
13. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E162-73.

14. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, Hicks RJ, Hofman MS. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging* 2016;16:22.
15. Taïeb 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 phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-37.
16. Mamilla D, Manukyan I, Fetsch PA, Pacak K, Miettinen M. Immunohistochemical distinction of paragangliomas from epithelial neuroendocrine tumors-gangliocytic duodenal and cauda equina paragangliomas align with epithelial neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2020;103:72-82.
17. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas-A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2019;11.
18. Bima C, Bioletto F, Lopez C, Bollati M, Arata S, Procopio M, et al. Clinical and Pathological Tools for Predicting Recurrence and/or Metastasis in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Biomedicines* 2022;10.
19. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:405-14.
20. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev* 2022;43:199-239.
21. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma 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.
22. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, Lenders JWM, Feelders RA, Eekhoff EMW, et al. Efficacy of α -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2381-91.

23. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
24. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer* 2014;135:2711-20.
25. 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.
26. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, Knox JJ. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5-9.
27. Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, Karp DD, Hajjar J, Rodon Ahnert J, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer* 2020;8.
28. Gravel G, Leboulleux S, Tselikas L, Fassio F, Berraf M, Berdelou A, et al. Prevention of serious skeletal-related events by interventional radiology techniques in patients with malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Endocrine* 2018;59:547-54.
29. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann MC, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1492-7.