DOI:10.16016/j.2097-0927.202302129

遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤及其相关综合征的临床与遗传学研究

唐 朋,兰卫华,张 尧,张 军,舒泽华,李 珂,黄灶明,黄义强,刘秋礼,江 军 400042 重庆,陆军特色医学中心泌尿外科

[摘要] **目的** 探讨不同遗传性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma,PCC/PGL)及其相关综合征的临床表型、遗传特征及其治疗随访策略。**方法** 共纳入陆军特色医学中心泌尿外科2000年1月至2022年8月临床确诊的44例PCC/PGL患者,收集患者及其家系成员的临床信息,采用二代测序对43例患者进行遗传学检测,以及采用Sanger测序对先证者和家系成员进行突变验证。**结果** 共15例患者确诊为遗传性PCC/PGL,其中7例von Hippel-Lindau(VHL)综合征,3例多发性内分泌腺瘤病2型(multiple endocrine neoplasia type 2,MEN2),5例家族性副神经节瘤综合征。7个VHL综合征家系按照临床表现分别诊断为VHL2A(c.500G>A)、VHL2B(c.239G>T和c.444_457del)和VHL2C(c.293A>G)3种亚型,先证者均接受了手术治疗,2例复发性PCC及多发性肾癌患者还接受了舒尼替尼靶向治疗。3个MEN2家系分别携c.1901G>C、c.1832G>A和c.1901G>A错义突变,临床诊断均符合MEN2A,所有患者接受肾上腺及甲状腺切除手术,其中1例为预防性甲状腺切除。5个家族性副神经节瘤综合征家系中,共检测到4例SDHB突变患者,1例SDHD突变患者(SDHB:c.343C>T,c.541-2A>G,c.575G>A,c.268C>T;SDHD:c.337_340del),以散发性腹膜后PGL多见。**结论** 超过1/3的PCC/PGL患者可携带胚系基因突变,并具有明显的基因型-表型相关性,基因诊断技术在临床精准治疗及随访、遗传咨询等方面具有重要的指导作用。

[关键词] 嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;遗传综合征;临床特点;VHL;RET
[中图法分类号] R195.4;R394.1;R736.6 [文献标志码] A

Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma and associated syndromes: a clinical and genetic study

TANG Peng, LAN Weihua, ZHANG Yao, ZHANG Jun, SHU Zehua, LI Ke, HUANG Zaoming, HUANG Yiqiang, LIU Qiuli, JIANG Jun Department of Urology, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To summarize and analyze the clinical phenotypes, hereditary features and treatment and follow-up strategies of different hereditary pheochromocytoma/paragangliomas (PCC/PGL) and related syndromes. **Methods** Forty-four clinically diagnosed PCC/PGL patients admitted in our hospital from January 2000 to August 2022 were enrolled, and the clinical data of them and their family members were collected. Second-generation sequencing was performed on 43 patients for genetic detection, and Sanger sequencing was applied to verify the mutation of the probands and family members. **Results** There were 15 patients diagnosed with hereditary PCC/PGL, including 7 cases of von Hippel-Lindau (VHL) syndrome, 3 cases of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), and 5 cases of familial paraganglioma syndrome. Seven VHL syndrome families were diagnosed as VHL2A (c.500G>A), VHL2B (c.239G>T and c.444_457del), and VHL2C (c.293A>G) according to their clinical manifestations. All probands received surgical treatment, and 2 cases of recurrent PCC and the patients with multiple renal cancer also received targeted therapy with sunitinib. Three MEN2 families carried c.1901G>C, c.1832G>A, and c.1901G>A missense mutations, respectively, and were diagnosed with MEN2A clinically. All of them underwent adrenalectomy

[基金项目] 陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC3073)
[通信作者] 江 军,E-mail:jiangjun_64@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

and thyroidectomy, including one for preventive thyroidectomy. Among the 5 familial paraganglioma syndrome families, 4 patients carried SDHB mutations (SDHB: c.343C>T, c.541-2A>G, c.575G>A, c.268C>T) and 1 patient carried an SDHD mutation (SDHD: c.337_340del). Sporadic retroperitoneal PGL were most common. **Conclusion** More than 1/3 of PCC/PGL patients carry germline gene mutations, showing obvious genotype-phenotype correlation. Genetic diagnosis technology plays an important guidance role for clinical precision treatment and follow-up, and genetic counseling.

[**Key words**] pheochromocytoma; paraganglioma; hereditary syndrome; clinical characteristics; VHL; RET

Supported by the Project of Clinical Medical Talent Training Plan of Army Medical University (2018XLC3073). Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjun_64@163.com

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma, PCC/PGL)是一类少见的神经内分泌肿瘤,发病率为(2~8)/100 万[1-2]。嗜铬细胞瘤(PCC)起源于肾上腺髓质的嗜铬细胞,而副神经节瘤(PGL)源自肾上腺外交感神经或副交感神经节。由于循环中儿茶酚胺水平升高,引起一系列临床表现包括头痛、出汗、心悸和高血压[3],并可导致心、脑、肾等靶器官损害。约 10%的 PCC/PGL 还具有恶性潜能,转移性 PCC/PGL 的 5 年生存率较低,约 37%[4]。

研究表明超过 30%的 PCC/PGL 与遗传因素相关,然而这一比例在中国人群中较低[5]。目前已确定 10 余种 PCC/PGL 致病基因,对应不同的遗传综合征,其中以家族性副神经节瘤综合征、von Hippel-Lindau 综合征(VHL 综合征)和多发性内分泌腺瘤病 2 型(multiple endocrine neoplasia type 2,MEN2 综合征)等最为常见,致病基因分别为 SDHx、VHL 和 RET[1,6]。这些患者临床特点为发病年龄早,双侧性、多发性、异位 PCC,并可同时合并其他组织部位及器官的肿瘤、发育异常等,部分患者具有明确的家系遗传病史。不同的基因突变表现的综合征不尽相同,研究这些综合征对疾病治疗、随访以及遗传咨询具有重要意义。本研究总结了 20 余年来我科诊断治疗的遗传相关的 PCC/PGL 的临床特点、治疗方式的选择,以期提高临床对该类疾病的诊断和治疗能力。

1 资料与方法

1.1 患者选择

回顾性收集 2000 年 1 月至 2022 年 8 月于陆军特色医学中心病理确诊为 PCC/PGL 的患者 218 例,纳入发病年龄小于 50 岁、双侧/多发 PCC/PGL、异位 PGL、有明确家族史,合并其他部位病变如小脑血管母细胞瘤、甲状腺髓样癌等的患者 44 例,收集患者及其家族成员的临床资料、实验室检查结果等。43 例患者采集外周血液标本进行二代测序检测致病易感基因,共 14 例患者检测出胚系易感基因突变,另 1 例患者通过其典型表现临床诊断为 VHL 综合征。本研究得到陆军特色医学中心伦理委员会审批(医研伦审 2018 第 93 号),所有患者及家族成员签署了知情同意书。

1.2 基因测序

共送检 43 例 PCC/PGL 患者外周血液样本,EDTA 抗凝管中低温保存送检。所有标本采用二代测序,其中 16 例由深圳华大基因检测,检测 panel 包括:MAX、NF1、SDHAF2、SDHB、SDHC、SDHD、RET、TMEM127、VHL、EPAS1;9 例由北京吉因加公司检测,检测 panel 为实体肿瘤中常见的 1 021 个基因;18 例由广州基迪奥公司检测,为全外显子测序,具体检测方法既往已描述[7-9]。主要步骤包括:分离提取患者血液中白细胞 DNA,采用目标区域捕获结合二代高通量测序技术,检测基因外显子及其邻近±10 bp 内含子区变异,对包括点突变,20 bp 以内的缺失插入突变及外显子水平的拷贝数变异进行分析。胚系变异的分析遵循美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)指南,只报告致病突变、疑似致病突变及意义未明变异,未报告可能不会增加患病风险的疑似良性变异和良性变异。Sanger 测序:确定先证者外周血二代测序检测到的致病性变异和可疑致病性变异,对先证者及疑似基因突变的家系成员采集外周血,对相应位点设计引物 PCR 扩增,双向测序验证突变位点。所有参检者或监护人已签署知情同意。

2 结果

2.1 遗传性 PCC/PGL 及其综合征临床特征

通过基因检测及临床诊断,共纳入遗传性 PCC/PGL 先证者 15 例(34.09%,表 1)。患者发病年龄为(31.7±14.6)岁,肿瘤直径为(5.1±1.7)cm,其中 9 例为双侧/多发 PCC/PGL,2 例为单侧肾上腺 PCC,4 例为腹膜后 PGL。

2.2 VHL 综合征患者的临床与遗传特征

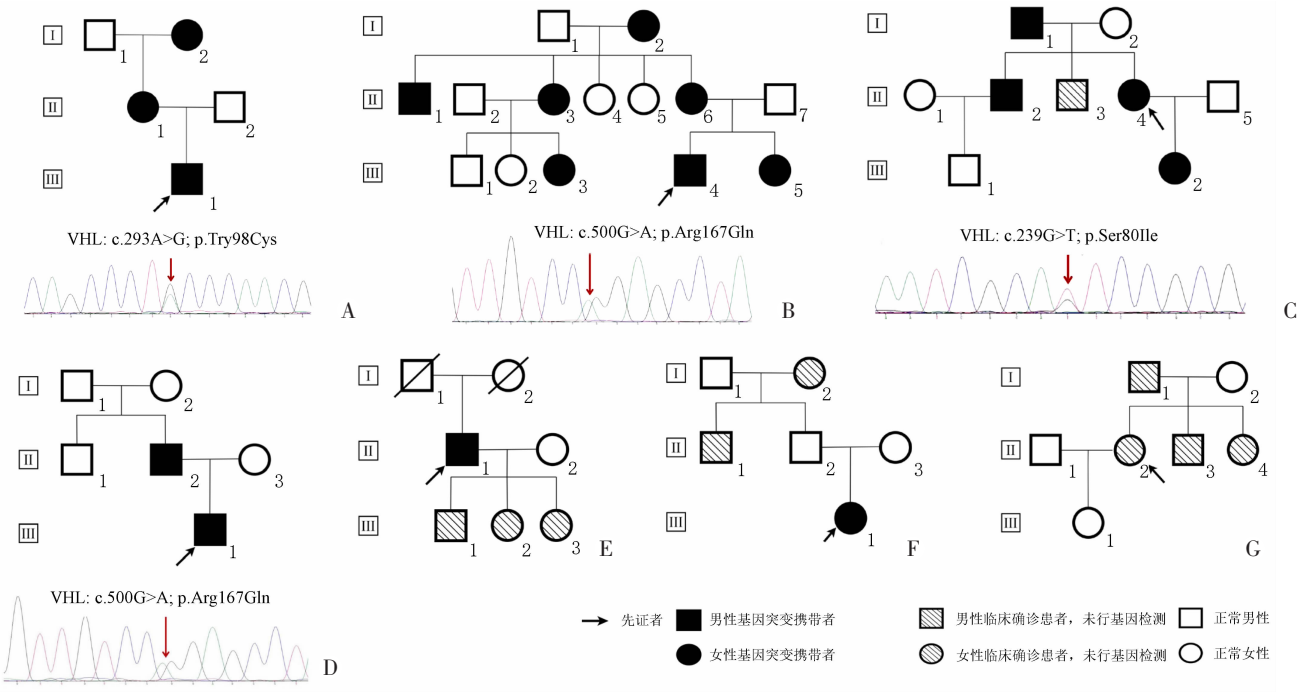
本研究共纳入 7 名 VHL 先证者,主要临床特征信

息见表1。先证者发病年龄为(27.4±15.6)岁,PCC/PGL肿瘤直径为(5.5±1.9)cm,其中6例为双侧/多发PCC/PGL。7个家系共确定27例患者及1例无症状携带者。家系1为c.293A>G突变,家系中成员仅有PCC的临床表现,归类为VHL2C。家系2、4、6均为c.500G>A突变,这些家系中同时伴有血管母细胞及胰腺内分泌肿瘤等临床表现,没有出现肾癌,因此为VHL2A。家系3为c.239G>T突变,家系5为c.444_457del突变,这2个家系均有成员确诊肾细胞癌和PCC,归类为VHL2B。家系7的先证者通过明确的病史(视网膜母细胞瘤、PCC/PGL、胰腺及肾囊肿和血管母细胞瘤家族史)确诊为VHL综合征,但拒绝基因监测,根据患者及家系发病特征归为VHL2A(图1)。

表1　15名遗传性PCC/PGL先证者的基因型及临床特点

序号	性别	基因	基因变异信息	首发症状	综合征首发诊断	初次诊断年龄/岁	PCC/PGL情况	PCC/PGL诊断年龄/岁	PCC/PGL直径/cm	高血压病史	PCC/PGL家族史
1	男	VHL	c.293A>G;p.Y98C	头痛	PCC/PGL	10	双侧PCC	10	5.9	Ⅲ级	有
2	男	VHL	c.500G>A;p.R167Q	腹痛	PCC/PGL	24	双侧PCC	24	9.3	Ⅲ级	有
3	女	VHL	c.239G>T;p.S80I	体检发现	PCC/PGL	29	双侧PCC	29	6.1	-	有
4	男	VHL	c.500G>A;p.R167Q	视物模糊	视网膜HB	21	双侧PCC	22	4.0	-	有
5	男	VHL	c.444_457del;p.F148fs	体检发现	PCC/PGL	60	单侧PCC	60	3.1	-	有
6	女	VHL	c.500G>A;p.R167Q	头痛、心悸、多汗	PCC/PGL	12	双侧PCC	12	6.2	Ⅱ级	有
7	女	VHL	N/A	视物模糊	视网膜HB	29	PCC+PGL	35	3.9	-	有
8	男	RET	c.1901G>C;p.C634S	头晕、心慌	PCC/PGL	19	单侧PCC	19	4.3	Ⅱ级	有
9	女	RET	c.1832G>A;p.C611Y	头痛、头晕	PCC/PGL	42	双侧PCC	42	8.0	Ⅲ级	有
10	男	RET	c.1901G>A;p.C634Y	腹痛	PCC/PGL	36	双侧PCC	36	4.9	-	有
11	男	SDHB	c.343C>T;p.R115*	头痛、视物模糊	PCC/PGL	14	腹膜后PGL	14	5.0	Ⅲ级	无
12	男	SDHB	c.541-2A>G	血压增高	PCC/PGL	32	腹膜后PGL	32	4.0	Ⅱ级	无
13	女	SDHB	c.575G>A;p.C192Y	腹痛	PCC/PGL	55	腹膜后PGL	55	5.3	Ⅱ级	无
14	男	SDHB	c.268C>T;p.R90*	体检发现	PCC/PGL	45	腹膜后PGL	45	3.9	Ⅰ级	无
15	女	SDHD	c.337_340del;p.D113fs	头晕	PCC/PGL	40	头颈部PGL+腹膜后PGL复发	40	3.0	Ⅰ级	无

PCC/PGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;HB:血管母细胞瘤;PCC:嗜铬细胞瘤;PGL:副神经节瘤;-:数据缺失



A~G:分别为家系1~7的家系图　其中家系1~4的家系图下方为患者的PCR产物Sanger测序结果图

图1　7个VHL综合征的家系图及其测序结果

所有先证者接受手术治疗,具体治疗方式见表2。先证者3在双侧PCC术后13年发现左侧PCC和右侧肾癌,其哥哥(家系3-Ⅱ-2)左侧肾癌根治切除,右肾多发性肾癌,均接受了舒尼替尼靶向治疗,患者复发肿瘤均明显缩小,目前疾病无明显进展。家系2、3、5在先证者确诊后对其家系进行基因验证及临床检查,发现了多位血管母细胞瘤及PCC等患者并进行手术治疗,其中1例进行了腹腔镜保留双侧肾上腺皮质的双侧嗜铬细胞瘤切除术,随访9年未见复发。

2.3 MEN2综合征患者的临床与遗传特征

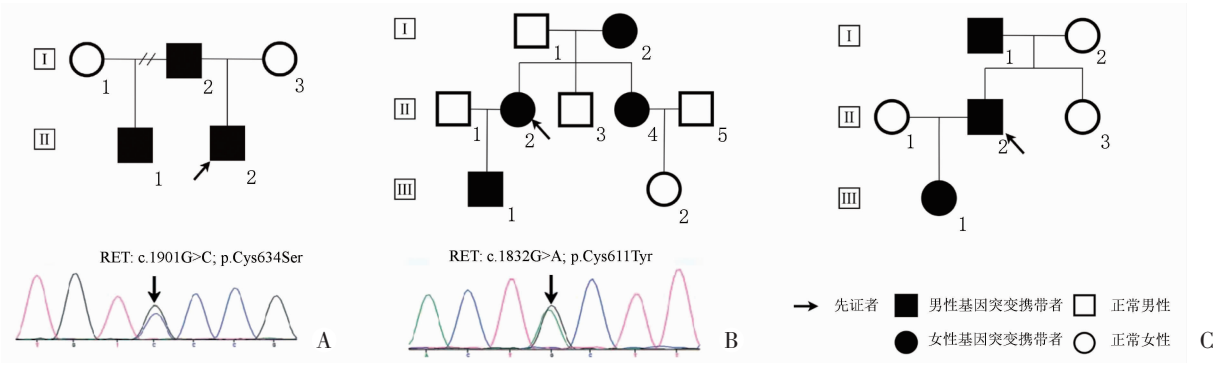
3名先证者均以高血压症状发现PCC/PGL入院治疗,主要临床特征见表1,先证者发病年龄为(32.3±9.7)岁,肿瘤直径为(5.7±1.6)cm,其中2例为双侧PCC/PGL。3个家系共有7名MEN2患者以及3名无症状携带者。先证者8和10为RET基因c.1901G>C和c.1901G>A突变,先证者9为c.1832G>A突变,3个家系中均有MTC和PCC的临床表现,因此这些突变都与MEN2A综合征相关(图2)。

有的先证者采取保留肾上腺皮质的嗜铬细胞瘤切除手术(表2)。按照RET基因突变位点与甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)的危险性关系,先证者8接受预防性甲状腺切除术及甲状腺素替代治疗。而先证者8的哥哥(家系8-Ⅱ-1)为突变携带者,拒绝采取预防性甲状腺切除,随访中尚未发现降钙素升高。先证者9的妹妹(家系9-Ⅱ-4)在进行右侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除术后10年发现甲状腺肿瘤,就诊医院行甲状腺部分切除术。而到进行RET突变监测时,已发现甲状腺髓样癌颈部淋巴结转移。

表2 先证者PCC/PGL及其相关综合征治疗情况

先证者	突变基因	PCC/PGL治疗		综合征其他相关临床表现的治疗
		开放/腔镜	是否保留部分肾上腺	
1	VHL	开放	是	无
2	VHL	腹腔镜	否	肾囊肿:暂未处理
3	VHL	开放	是	HB、肾肿瘤、胰腺肿瘤:手术切除;肾肿瘤、PCC复发:舒尼替尼
4	VHL	腹腔镜	是	HB:手术切除
5	VHL	腹腔镜	是	HB:手术切除;胰腺及肾囊肿:暂未处理
6	VHL	开放+腹腔镜	否	胰腺肿瘤:放射性核素治疗
7	VHL	腹腔镜	是	视网膜HB:激光治疗;胰腺及肾囊肿:暂未处理
8	RET	腹腔镜	是	预防性甲状腺切除
9	RET	腹腔镜	是	MTC:双侧甲状腺切除
10	RET	腹腔镜	是	MTC:双侧甲状腺切除
11	SDHB	开放	-	无
12	SDHB	腹腔镜中转开放	-	无
13	SDHB	开放	-	无
14	SDHB	腹腔镜	-	无
无15	SDHD	头颈部PGL+腹膜后PGL复发	开放+腹腔镜	-

-:不适用;HB:血管母细胞瘤;MTC:甲状腺髓样癌



A~C:分别为家系8~10的家系图 其中家系8和9的家系图下方为患者的PCR产物Sanger测序结果图

图2 3个MEN2综合征的家系图及其测序结果

2.4 家族性 PGL 综合征患者的临床与遗传特征

5 例家族性 PGL 综合征,1 例为 SDHD 框移突变(c.337_340del),表现为家族性 PGL1 型,4 例为 SDHB 突变,表现为家族性 PGL4 型,其中 2 例为无义突变(c.343C>T,c.268C>T),1 例为剪接位点突变(c.541-2A>G),1 例为错义突变(c.575G>A),这些患者均以腹膜后/头颈部 PGL 为首发表现,发病年龄为(37.2±13.8)岁,肿瘤直径为(4.2±0.8)cm(表 1)。尽管这些患者都携带胚系突变,但其家系成员均未观察到相关综合征表现。

5 例先证者均接受了手术完全切除腹膜后/头颈部肿瘤(表 2),4 例携带 SDHB 突变的患者分别随访了 11、5、5 和 4 年,均未发现复发或转移;1 例 SDHD 突变患者为复发性 PGL,5 年前曾因头颈部 PGL 在外院手术治疗。

3 讨论

本研究为单中心回顾性的研究,通过二代测序以及临床诊断出三类 PCC/PGL 相关综合征共 15 例,包括 VHL、MEN2 以及家族性 PGL 综合征。在 7 个 VHL 综合征家系中共筛查出 27 例患者及 1 名无症状携带者,3 个 MEN2 综合征家系共筛查出 7 例患者及 3 例无症状携带者,5 例患者携带 SDHx 突变。我们总结了患者的基因型-表型相关性及其治疗方式,其中 2 例复发性 PCC 及合并多发性肾癌的 VHL 综合征患者接受舒尼替尼靶向治疗,疗效明显。

3.1 PCC/PGL 的遗传背景及其临床意义

过去认为 PCC/PGL 中 10%具有胚系突变,但随着基因检测技术的发展,越来越多的致病基因被发现,目前认为超过 30%的患者携带胚系突变,与本研究结果类似,并且 30%~40%携带体细胞突变[10]。因此,所有 PCC/PGL 患者应考虑进行基因检测,特别是 PCC/PGL 阳性家族史、综合征表现和双侧、多灶性或转移性 PCC/PGL[11]。大部分 PCC/PGL 由特定的致病基因导致,但不同的突变其临床表型及预后有明显差异,这种遗传异质性引起了基础和临床的研究兴趣。随着基因型-表型相关性的完善,有助于改善预后分层[12]、发展精确治疗和个性化治疗[13-14]。

3.2 VHL 突变相关的 PCC 及其综合征

VHL 基因突变是 PCC/PGL 最为常见的单基因突变[3]。不同的 VHL 突变位点引起的 VHL 综合征不同,根据患者病变所累及的组织器官不同分为 1 型和 2 型,2 型又可进一步分为 2A、2B 及 2C[15]。根据已建立的基因型-表型相关性,VHL1 型常为缺失、插入等突变,VHL2 型以错义突变为主。但某些突变导致的表型也有争议,如 c.500G>A 在国外报道均为 VHL1 型[16],但在本研究几个家系中均表现为 VHL2A 型。由于 VHL 综合征病变具有多发性、复发性、累及多器官的特征,其治疗方法及策略仍存在较大争议。本研究中,先证者 3 及其哥哥合并多发性肾癌、复发 PCC 后分别使用舒尼替尼 3 年和 1 年,观察到 PCC 和肾癌明显的缩小并且长期有效[17]。此外,HIF-2α 抑制剂贝组替凡(Belzutifan)已成为首个获批用于 VHL 综合征治疗的药物,为 VHL 综合征的靶向治疗提供了新选择[18]。

3.3 RET 突变相关的 PCC 及其综合征

RET 原癌基因位于 10 号染色体,其胚系突变主要导致以甲状腺和肾上腺病变为主的 MEN2 综合征[19-20]。根据临床表现可将 MEN2 分为 MEN2A 和 MEN2B,其中最常见的是 MEN2A(95%)[21-22]。不同的突变位点,发生 MTC 的时间及恶性程度不同,根据美国甲状腺协会(American Thyroid Association,ATA)指南 RET 突变等级提示,本研究中的 611 位点突变发生 MTC 属于 B 级突变,634 位点则属于 C 级,风险等级均较高[23],对这类突变携带者推荐 5 岁前行预防性甲状腺切除[21]。我国专家共识推荐对于携带者每年随访血清降钙素及影像学检查,并未推荐预防性手术[24]。先证者 8 在国外留学期间行预防性切除双侧甲状腺,目前健康随访中。先证者 9 的胞姐,没有认识到其既往右侧 PCC 病史与甲状腺肿瘤可能的关系,仅行甲状腺肿瘤单纯切除术,导致治疗的延误。

3.4 SDHx 突变相关的 PCC 及其综合征

编码琥珀酸脱氢酶 4 个亚基的 SDHx 基因(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD)以及 SDHAF2 的胚系突变与家族性 PGL 有关。SDHx 基因的胚系突变约占 PCC/PGL 患者的 20%,其中以 SDHB 和 SDHD 最为常见[25]。本研究中 5 个 SDHx 突变中 3 例为截短突变,1 例为剪切位点突变,1 例为点突变。与 VHL 和 MEN2 综合征表现的明显家系性发病不同,SDHx 所致的综合征以散发性 PCC/PGL 为主,这可能与 SDHx 的低外显率相关[26]。SDHB 相关的 PCC/PGL 常以腹膜后 PGL 发病,其中约一半的患者进展为转移肿瘤,其 5 年生存率较低[27]。本研究中 4 例 SDHB 患者最长 11 年随访未发现复发或转移。SDHD 的遗传方式较为特殊,具有母系印记特征,女性患者的后代通常不会出现相关症状[28],因此,主要对男性携带者开展针对性随访。

3.5 PCC/PGL 的临床治疗

PCC/PGL 的治疗方式主要为手术治疗,单侧 PCC/PGL 推荐肾上腺切除,双侧肾上腺嗜铬细胞瘤推

荐保留部分正常肾上腺皮质,避免糖皮质激素终生替代[29-30]。体积较大的肾上腺嗜铬细胞瘤保留正常肾上腺皮质有一定手术难度及出血风险。本研究中,先证者2因双侧巨大嗜铬细胞瘤挤压导致肾上腺皮质菲薄、瘤体血供丰富行双侧肾上腺全切除术,术后需要糖皮质激素替代;其妹由于早期进行随访检测,双侧瘤体相对较小,成功接受了保留肾上腺皮质双侧嗜铬细胞瘤切除术,随访9年未见复发。

综上,本研究回顾性总结了VHL、RET以及SDHx所致遗传临床综合征的基因型-表现相关性及治疗经验。本研究加深了我们对PCC/PGL相关的临床综合征发生的基因层面的认识,对临床精准治疗、随访及遗传咨询等方面有重要的指导作用。但本研究也存在一些不足,目前基因测序技术的广泛应用,越来越多的致病基因被发现,但本研究受既往检测基因的限制,部分患者明显具有遗传性特征却没有发现相关基因突变。

参考文献:

[1] NÖLTING S, BECHMANN N, TAIEB D, *et al*. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 199-239. DOI: 10.1210/endrev/bnab019.

[2] LEUNG AA, PASIEKA J L, HYRCZA M D, *et al*. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(1): 19-28. DOI: 10.1530/EJE-20-0628.

[3] MUTH A, CRONA J, GIMM O, *et al*. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Intern Med, 2019, 285(2): 187-204. DOI: 10.1111/joim.12869.

[4] HAMIDI O, YOUNG W F, GRUBER L, *et al*. Outcomes of patients with metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(5): 440-450. DOI: 10.1111/cen.13434.

[5] JIANG J J, ZHANG J, Pang Y X, *et al*. Sino-European differences in the genetic landscape and clinical presentation of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(10): 3295-3307. DOI: 10.1210/clinem/dgaa502.

[6] FISHBEIN L, LESHCHINER I, WALTER V, *et al*. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Cancer Cell, 2017, 31(2): 181-193. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.01.001.

[7] WANG Z, YAN X Z, TANG P, *et al*. Genetic profiling of hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancers and identification of genetic mutations prone to castration-resistant prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2023, 26(1): 180-187. DOI: 10.1038/s41391-022-00618-2.

[8] HUANG Y H, ZHANG C Z, HUANG Q S, *et al*. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 838-849. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.037.

[9] LIU Q L, YUAN G, TONG D L, *et al*. Novel genotype-phenotype correlations in five Chinese families with von Hippel-Lindau disease[J]. Endocr Connect, 2018, 7(7): 870-878. DOI: 10.1530/EC-18-0167.

[10] WACHTEL H, FISHBEIN L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2021, 28(3): 283-290. DOI: 10.1097/MED.0000000000000634.

[11] JAIN A, BARACCO R, KAPUR G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4): 581-594. DOI: 10.1007/s00467-018-4181-2.

[12] EID M, FOUKAL J, SOCHOROVÁ D, *et al*. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: review of current diagnosis and treatment options[J]. Cancer Med, 2023, 12(13): 13942-13957. DOI: 10.1002/cam4.6010.

[13] WANG K, CRONA J, BEUSCHLEIN F, *et al*. Targeted therapies in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(11): 2963-2972. DOI: 10.1210/clinem/dgac471.

[14] CHOU A, TOON C, PICKETT J, *et al*. von Hippel-Lindau syndrome[J]. Front Horm Res, 2013, 41: 30-49. DOI: 10.1159/000345668.

[15] GIMENEZ-ROQUEPLO A P, ROBLEDO M, DAHIA P L M. Update on the genetics of paragangliomas[J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30(4): e220373. DOI: 10.1530/erc-22-0373.

[16] CIOTTI P, GARUTI A, GULLI R, *et al*. Germline mutations in the von Hippel-Lindau gene in Italian patients[J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(5): 311-314. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.05.007.

[17] YUAN G, LIU Q L, TONG D L, *et al*. A retrospective case study of sunitinib treatment in three patients with Von Hippel-Lindau disease[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(9): 766-772. DOI: 10.1080/15384047.2018.1470732.

[18] DEEKS E D. Belzutifan: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(16): 1921-1927. DOI: 10.1007/s40265-021-01606-x.

[19] TAKAYA K, YOSHIMASA T, ARAI H, *et al*. Expression of the RET proto-oncogene in normal human tissues, pheochromocytomas, and other tumors of neural crest origin[J]. J Mol Med (Berl), 1996, 74(10): 617-621. DOI:

10.1007/s001090050065.

[20] MATHIESEN J S, EFFRAIMIDIS G, ROSSING M, *et al*. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 163-179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.

[21] AMODRU V, TAIEB D, GUERIN C, *et al*. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives[J]. Endocrine, 2020, 69(3): 496-503. DOI: 10.1007/s12020-020-02332-2.

[22] WELLS S A Jr, PACINI F, ROBINSON B G, *et al*. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3149-3164. DOI: 10.1210/jc.2013-1204.

[23] HEDAYATI M, ZARIF YEGANEH M, SHEIKHOLESLAMI S, *et al*. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2016, 53(4): 217-227. DOI: 10.3109/10408363.2015.1129529.

[24] 王宇,田文,嵇庆海, 等. 甲状腺髓样癌诊断与治疗中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(9): 1012-1020. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.03.
WANG Y, TIAN W, JI Q H, *et al*. Expert consensus on the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma (2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(9): 1012-1020. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.03.

[25] BEN AIM L, PIGNY P, CASTRO-VEGA L J, *et al*. Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Med Genet, 2019, 56(8): 513-520. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105714.

[26] BUFFET A, BURNICHON N, FAVIER J, *et al*. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(2): 101416. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101416.

[27] BURNICHON N, ROHMER V, AMAR L, *et al*. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(8): 2817-2827. DOI: 10.1210/jc.2008-2504.

[28] BAYSAL B E, RUBINSTEIN W S, TASCHNER P E. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex Ⅱ genetic disorders[J]. J Mol Med, 2001, 79(9): 495-503. DOI: 10.1007/s001090100267.

[29] BITEMAN B R, RANDALL J A, BRODY F. Laparoscopic bilateral cortical-sparing adrenalectomy for pheochromocytoma[J]. Surg Endosc, 2016, 30(12): 5622-5623. DOI: 10.1007/s00464-016-4919-5.

[30] ROSSITTI H M, SÖDERKVIST P, GIMM O. Extent of surgery for phaeochromocytomas in the genomic era[J]. Br J Surg, 2018, 105(2): e84-e98.

(**收稿**:2023-02-23;**修回**:2023-09-11)

(编辑 刘秋池)