

Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными

Н.В. Тарбаева^{✉1}, А.В. Манаев^{1,2}, А. Шевэ¹, Д.Г. Бельцевич¹, Л.С. Урусова¹, А.К. Эбзеева¹, А.А. Рослякова¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать наличие статистически значимых взаимосвязей между клинико-лабораторными характеристиками и признаками изображений компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением (КУ), а также оценить возможности прогноза по клинико-лабораторным данным и данным изображений КТ с КУ разделения на группы согласно шкале PASS.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ предоперационных изображений четырехфазного КТ с КУ 230 пациентов с патоморфологически верифицированным диагнозом «феохромоцитома/параганглиома» (ФХЦ/ПГ). В качестве клинических проявлений оценивались наличие и длительность артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и дислипидемии. Первым этапом проведен сравнительный и корреляционный анализ между гормональными показателями и КТ с КУ. Вторым этапом при анализе морфологических характеристик пациенты разделены на 2 группы: с баллами по шкале PASS<4 ($n=155$) и PASS≥4 ($n=56$), проведен логистический регрессионный анализ для определения возможности прогноза группы по клинико-лабораторным данным и характеристикам изображений КТ с КУ.

Результаты. ФХЦ/ПГ с изолированным норметанефриновым типом секреции статистически значимо копят больше контрастного вещества в артериальную и венозную фазы исследования ($p<0,001$) по сравнению с другими типами секреции. В результате корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные умеренные корреляции между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей опухолевой ткани без зон распада, а также отрицательная умеренная корреляция между уровнем метанефрина крови и максимальной плотностью в венозную фазу исследования, процентом венозного накопления контраста и 90-м перцентилем рентгеновской плотности функционирующей ткани опухоли в венозную фазу КТ. Также обнаружена статистически значимая связь между наличием/отсутствием некрозов и размерами образования ($p<0,001$), структурой и размерами образования ($p=0,004$). При анализе возможных корреляций между лабораторными показателями, инструментальными данными и клиническими проявлениями (артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и атеросклероз брахиоцефальных артерий) статистически значимых корреляций не выявлено. Характеристики изображений КТ позволяют спрогнозировать разделение на группы согласно шкале PASS с AUC 0,647 (95% доверительный интервал 0,471–0,797), чувствительностью 0,923 (0,727–1,000), специфичностью 0,400 (0,250–0,548), PPV 0,333 (0,176–0,500), NPV 0,941 (0,800–1,000).

Заключение. ФХЦ/ПГ является гетерогенной патологией с различными клиническими, гормональными и радиологическими характеристиками, связанными с патоморфологическими данными (шкала PASS).

Ключевые слова: феохромоцитома/параганглиома, КТ-характеристики, метанефрин, норметанефрин, текстурный анализ

Для цитирования: Тарбаева Н.В., Манаев А.В., Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Урусова Л.С., Эбзеева А.К., Рослякова А.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными. Терапевтический архив. 2025;97(10):844–858. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203371 © ООО «КОНСУЛЬТИРУЮЩИЙ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отд-нием компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Манаев Алмаз Вадимович – мед. физик ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова», аспирант ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ

Шевэ Анастасия – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Урусова Лилия Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Эбзеева Аминат Канаматовна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Рослякова Анна Александровна – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Мокрышева Наталья Георгиевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

✉Natalia V. Tarbaeva. E-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-7965-9454

Almaz V. Manaev. ORCID: 0009-0003-8035-676X

Anastassia Chevais. ORCID: 0000-0001-5592-4794

Dmitry G. Beltsevich. ORCID: 0000-0001-7098-4584

Liliya S. Urusova. ORCID: 0000-0001-6891-0009

Aminat K. Ebzeeva. ORCID: 0000-0002-3951-4338

Anna A. Roslyakova. ORCID: 0000-0003-1857-5083

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings

Natalia V. Tarbaeva^{✉1}, Almaz V. Manaev^{1,2}, Anastassia Chevais¹, Dmitry G. Beltsevich¹, Liliya S. Urusova¹, Aminat K. Ebzeeva¹, Anna A. Roslyakova¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate the presence of statistically significant correlations between clinical and laboratory characteristics and features of contrast-enhanced computed tomography (CT) images, as well as to assess the possibility of predicting group classification according to the PASS scale based on clinical, laboratory, and contrast-enhanced CT imaging data.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on preoperative four-phase contrast-enhanced CT images of 230 patients with a pathomorphologically verified diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. Clinical manifestations such as the presence and duration of arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, and dyslipidemia were assessed. In the first stage, comparative and correlation analyses were conducted between hormonal parameters and contrast-enhanced CT data. In the second stage, based on morphological characteristics, patients were divided into two groups: with PASS scores <4 ($n=155$) and PASS scores ≥ 4 ($n=56$). Logistic regression analysis was conducted to evaluate the possibility of predicting group classification based on clinical, laboratory, and contrast-enhanced CT imaging data.

Results. Pheochromocytomas/paragangliomas with isolated normetanephrine secretion type accumulate significantly more contrast agent in the arterial and venous phases of the study ($p<0.001$) compared to other secretion types. Correlation analysis revealed statistically significant moderate positive correlations between blood normetanephrine levels and the volume of functioning tumor tissue without necrotic areas, as well as a moderate negative correlation between blood metanephrine levels and the maximum density in the venous phase, the percentage of venous contrast enhancement, and the 90th percentile of X-ray density of the functioning tumor tissue in the venous CT phase. A statistically significant association was also found between the presence/absence of necrosis and tumor size ($p<0.001$), as well as between structure and tumor size ($p=0.004$). No statistically significant correlations were identified between laboratory parameters, imaging data, and clinical manifestations (arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia, and carotid artery atherosclerosis). CT image characteristics allow for prediction of group classification according to the PASS scale with an AUC of 0.647 (95% confidence interval 0.471–0.797), sensitivity of 0.923 (0.727–1.000), specificity of 0.400 (0.250–0.548), PPV of 0.333 (0.176–0.500), and NPV of 0.941 (0.800–1.000).

Conclusion. Pheochromocytomas/paragangliomas are heterogeneous pathologies with diverse clinical, hormonal, and radiological characteristics that are associated with pathomorphological findings (PASS scale).

Keywords: pheochromocytoma/paraganglioma, CT characteristics, metanephrine, normetanephrine, texture analysis

For citation: Tarbaeva NV, Manaev AV, Chevais A, Beltsevich DG, Urusova LS, Ebzeeva AK, Roslyakova AA, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):844–858. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203371

Введение

Феохромоцитома (ФХЦ)/параганглиома (ПГ) – нейроэндокринная опухоль параганглионарного происхождения, продуцирующая биологически активные вещества и характеризующаяся наличием злокачественного потенциала [1].

По результатам ряда исследований убедительно показано, что все ФХЦ/ПГ обладают метастатическим потенциалом, фенотипические проявления которого чрезвычайно вариabельны [2]. Ранее существовавший подход, предполагавший разделение этих нейроэндокринных опухолей на «доброкачественные» и «злокачественные», не отражает особенностей биологического поведения этих нейроэндокринных опухолей и признан нерациональным [3]. Согласно 4-й (2017 г.) и 5-й (2022 г.) редакции Классификации эндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения абсолютно все ФХЦ/ПГ должны рассматриваться как злокачественные нейроэндокринные опухоли, потенциально способные рецидивировать и/или метастазировать. Все пациенты с ФХЦ/ПГ требуют длительного, оптимально-пожизненного наблюдения с регулярным обследованием на наличие метастазов [3, 4].

Предсказать вероятность фенотипической реализации метастатического потенциала ФХЦ/ПГ невозможно: до настоящего времени не разработана стандартизированная система прогнозирования злокачественного потенциала, а также не валидизированы отдельные предикторы метастазирования [5]. В ходе многочисленных исследований, проведенных по всему миру, предпринимались попытки установить взаимосвязь характеристик опухоли с риском ее рецидивирования и/или метастазирования. Абсолютное большинство маркеров не продемонстрировало достаточной прогностической достоверности. Ряд параме-

тров, таких как экстраадrenalовая локализация, размер первичной опухоли >5 см, ранний дебют заболевания, повышение уровня 3-метокситирамина, инвазивный рост, некрозы, гиперэкспрессия регуляторов адгезии и белков внеклеточного матрикса, факторов транскрипции, маркеров клеточного метаболизма и пролиферации, показали ассоциацию со злокачественным фенотипом ФХЦ/ПГ, но требуют изучения на большей выборке и независимой валидации [6]. С целью повышения прогностической точности предложены балльные системы оценки риска, которые учитывают только патоморфологические, в том числе иммуногистохимические, характеристики ФХЦ/ПГ: PASS, GAPP, COPPs, ASES [7–10]. Ни одна из перечисленных прогностических систем не прошла независимой валидации. В исследовании H. Wachtel и соавт., а также систематическом обзоре с метаанализом A. Stenman и соавт. доказаны недостаточная прогностическая ценность «низкого» метастатического риска и значительная вариabельность оценки разными исследователями при использовании шкал PASS и GAPP [11, 12].

Выявление предикторов агрессивного клинического течения ФХЦ/ПГ имеет высокую практическую значимость и большое значение для понимания фундаментальных основ злокачественного биологического поведения ФХЦ/ПГ [5].

Алгоритм лабораторно-инструментальной диагностики при опухолях надпочечников и параганглионарной системы включает обязательное проведение визуализирующих исследований и прежде всего – компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением (КУ), которая является «золотым стандартом» инструментальной диагностики ФХЦ/ПГ [1]. Использование характеристик

изображений КТ с КУ ФХЦ предлагает возможность текстурного анализа КТ-изображений, способного сократить время диагностики, повысить ее точность, а также потенциально дать клиницисту дополнительные характеристики заболевания, которые повышают точность прогнозирования заболевания и позволяют персонифицировать подход к лечению пациента.

Цель исследования – изучить наличие статистически значимых взаимосвязей между клинико-лабораторными характеристиками и текстурными признаками изображений КТ с КУ и их применимость в клинической практике, а также оценить возможность прогноза по клинико-лабораторным данным и данным изображений КТ с КУ разделения на группы согласно шкале PASS.

Материалы и методы

Сбор данных, объекты исследования

В работу включены 230 пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с ФХЦ. Из них для 211 известно значение баллов согласно шкале PASS (155 случаев – с баллами PASS<4, 56 случаев – с баллами по шкале PASS≥4).

Критериями включения в исследование являлись клинический диагноз ФХЦ; выполнение хирургического лечения, подтверждение диагноза ФХЦ по результатам морфологического исследования операционного материала; наличие данных четырехфазной КТ (нативная – NAT, артериальная – ART, венозная – VEN, отсроченная – фаза – DEL). Критерием исключения являлось наличие артефактов в области надпочечников на изображениях КТ.

Компьютерная томография

Для каждого случая выполнена четырехфазная КТ с КУ, использовались томографы Optima CT660 – 103 случая и Revolution CT – 127 случаев (томографы производителя GE Healthcare, США). КУ выполнялось с использованием двухколбового автоматического инжектора Medrad Stellant (производства Bayer) со скоростью подачи 3,5–4 мл/с. ART выполнялась на 10-й секунде после срабатывания триггера болюса, установленного на нисходящей аорте на уровне диафрагмы (120 HU). VEN выполнялась через 30 с после активации триггера, DEL – через 10–15 мин после введения контрастного вещества (KB).

Формирование массива данных для анализа

Лабораторное обследование

Экскреция метанефрина и норметанефрина в суточной моче оценивалась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов компании IBL (Германия). Сбор суточной мочи осуществлялся с добавлением консерванта (соляной кислоты) и в условиях охлаждения. Нормальными показателями суточной экскреции метилированных производных катехоламинов считались следующие значения: для метанефрина – 20–312 мкг/сут, для норметанефрина – 30–440 мкг/сут.

Метанефрин, норметанефрин и 3-метокситирамин в плазме крови определялись методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. При исследовании уровня метанефринов плазмы забор крови проводился после 30-минутного положения лежа на спине. Референсные значения: метанефрин – 0–100 пг/мл, норметанефрин – 0–160 пг/мл, метокситирамин – 0–50 пг/мл.

Дооперационный диагноз ФХЦ/ПГ устанавливался на основании трехкратного повышения уровня норметанефринов и двукратного – метанефринов. Из представленных пациентов у 1 из 230 отсутствовала секреция метанефри-

нов, диагноз установлен на основании гистологического исследования.

Для исключения смешанной секреции, а также прогнозирования развития надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде проводилось определение уровня кортизола в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (ПДТ1): прием 1 мг дексаметазона между 23 и 24 ч, на следующее утро – забор крови на кортизол в интервале между 8:00–9:00. Исследование уровня кортизола выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. Согласно действующим клиническим рекомендациям точка cut-off определена на уровне 50 нмоль/л.

При отсутствии подавления кортизола определялся уровень утреннего адренокортикотропного гормона (АКТГ) на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) наборами F. Hoffmann-La Roche Ltd. Референсные значения лаборатории: АКТГ – 7,2–66 пг/мл.

Определение показателей липидного профиля (общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов), глюкозы плазмы крови проводилось на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Клинические данные

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался при многократном повышении артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. При наличии у пациента нецелевых показателей глюкозы плазмы крови натощак (>6,1 ммоль/л) для исключения нарушений углеводного обмена проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

Интерпретация результатов (уровень глюкозы плазмы через 2 ч):

- 1) <7,8 ммоль/л – нормальная толерантность к глюкозе;
- 2) 7,8–11,0 ммоль/л – нарушение толерантности к глюкозе;
- 3) ≥11,1 ммоль/л – сахарный диабет.

Дислипидемия устанавливалась на основании нарушения показателей липидного спектра (нецелевых показателей общего холестерина – 3,3–5,2 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 1,15–2,60 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 1,1–3,0 ммоль/л, триглицеридов – 0,1–1,7 ммоль/л). Всем пациентам проведена ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (БЦА) для оценки наличия/отсутствия атеросклеротического поражения сосудов.

Данные изображений КТ

Для первой части работы – анализа взаимосвязей между КТ-характеристиками и клинико-лабораторными данными – рассматривали характеристики изображений КТ:

- КТ-фенотип (согласно действующим клиническим рекомендациям «Инциденталомы надпочечника»);
- максимальный размер (в мм) – МАХразмер;
- контуры (четкие, ровные/четкие, неровные/нечеткие, неровные);
- структура (однородная/неоднородная);
- наличие некрозов (да/нет);
- наличие кальцинатов (да/нет);
- минимальная и максимальная плотность в NAT;
- максимальная плотность в артериальную, венозную и отсроченную фазу КТ (АртериальнаяМАХ, ВенознаяМАХ и ОтсроченнаяМАХ);

- абсолютный и относительный коэффициент вымывания (AKB и OKB);
- процент артериального и венозного накопления (ПроцАртНакоп и ПроцВенНакоп) – отношение рентгеновской плотности в ART и VEN к рентгеновской плотности в NAT).

При этом для каждой фазы КТ отдельно вычислялись признаки:

- *high_hu_fraction* (отношение числа вокселей с интенсивностью >30 HU к общему числу вокселей в пределах опухоли, представляет собой оценку доли функционально активной ткани опухоли по данным КТ с исключением зон распада);
- *mean_intensity* (средняя рентгеновская плотность функционально активной ткани опухоли);
- *90_percentile_intensity* (90-й перцентиль рентгеновской плотности функционально активной опухоли без учета зон распада – более надежный аналог максимального значения плотности солидного компонента опухоли при автоматизированном расчете, менее подверженный влиянию шумов и нехарактерных гиперденсных вокселей на изображениях КТ);
- *volume_above_30_HU* (объем функционально активной ткани опухоли без зон распада, выраженный в мл).

Сегментация изображений КТ

Для вычисления характеристик *high_hu_fraction*, *mean_intensity*, *90_percentile_intensity*, *volume_above_30_HU* врачом-рентгенологом с опытом работы более 5 лет проведена сегментация областей, соответствующих ФХЦ на изображениях КТ во всех фазах с применением программного обеспечения 3D Slicer 5.6.2, вычисление признаков проводили с применением языка программирования Python 3.9.21.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования Python 3.9.21. Категориальные данные представлены с применением частотной и процентной характеристики, а непрерывные – с применением медианного значения и межквартильного интервала (медиана – значение, больше и меньше которого находятся по 50% всех данных, межквартильный интервал – интервал от 1 до 3-го квартиля, в пределах него находится 50% всех данных).

В случае анализа пар непрерывных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена, в случае пары категориальных признаков – критерий хи-квадрат, для пары категориального и непрерывного признака – тест Манна-Уитни (в случае бинарного категориального признака) либо тест Краскела-Уоллиса. При анализе использовали поправку Бонферрони на множественные сравнения, анализ заключался в умножении *p-value* по результатам статистического теста на коэффициент, равный количеству статистических тестов. Уровень значимости – 0,05.

Для проверки концепции применения клиничко-лабораторных данных и характеристик КТ-изображений с КУ в качестве неинвазивного количественного инструмента для оценки злокачественного потенциала ФХЦ согласно шкале PASS проводили логистический регрессионный анализ. Отбор непрерывных признаков для модели проводили с применением корреляционного анализа (с помощью коэффициента корреляции Спирмена), отбор среди пар сильно коррелирующих признаков (со значением коэффициента корреляции по модулю >0,8) осуществляли на основе срав-

нения метрики AUC при использовании признаков в качестве предиктора группы согласно шкале PASS и условия *p-value* <0,05. Отбор категориальных признаков проводили с применением критерия хи-квадрат, в качестве метрики информативности приняли значение *p-value* <0,05. Выборку разделяли на обучающую и тестовую в пропорции 70 на 30%. Оценку 95% доверительного интервала (ДИ) для метрик качества (AUC, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, Positive Predictive Value – PPV, отрицательная прогностическая ценность, Negative Predictive Value – NPV) проводили с применением непараметрического бутстрапа с количеством выборок, равным 1000.

Этическая экспертиза

В исследовании анализировали данные медицинской информационной системы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Исследования с участием людей рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №20 от 13.11.2024). Все пациенты дали письменное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

Результаты

Описание выборки

В табл. 1, 2 приведена описательная статистика для категориальных и непрерывных признаков.

При визуальной оценке КТ-изображений ФХЦ отмечались различия по структуре и характеру контрастирования образований без связи с размерами (рис. 1–3).

Анализ пар категориальный признак–непрерывный признак

Первым этапом проведен сравнительный анализ с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест) всех непрерывных и категориальных характеристик. Получены статистически значимые результаты для следующих пар признаков (табл. 3).

На рис. 4 приведены боксплоты для пар признаков с наиболее значимыми различиями с *p*<0,001 из табл. 3.

При анализе графиков можно сделать вывод, что изолированный норметанефриновый тип секреции отличается от всех остальных типов секреции по исследуемым характеристикам изображений КТ. Данный факт также подтверждается попарными сравнениями групп пациентов с различными типами секреции по анализируемым признакам изображений КТ с применением теста Манна-Уитни (U-тест), результаты приведены в табл. 4.

С учетом поправки Бонферрони при сравнительном анализе выявлено, что ФХЦ/ПГ с изолированным норметанефриновым типом секреции статистически значимо копят больше КВ в ART и VEN по сравнению с другими группами (см. табл. 4).

Далее проводили сравнительный анализ (тест Манна-Уитни) с целью оценки различий по различным КТ-характеристикам. Получено, что имеется статистически значимая связь между парами признаков, приведенными в табл. 5.

На рис. 5 приведены боксплоты для пар признаков, приведенных в табл. 5.

С учетом поправки Бонферрони при сравнительном анализе выявлено, что для ФХЦ/ПГ злокачественного КТ-фенотипа характерен больший уровень метанефрина в моче и норметанефрина в моче, чем для опухолей неопределенного КТ-фенотипа. Кроме того, обнаружено, что для образований с некрозами характерны статистически

Таблица 1. Описания категориальных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230)
Table 1. Descriptions of categorical characteristics of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230)

Характеристика	Описание, абс. (%)
Пол	Мужчины – 72 (31,3), женщины – 158 (68,7)
	Изолированный норметанефриновый – 79 (35,4)
Тип секрции	Изолированный метанефриновый – 20 (9,0)
	Смешанный – 64 (28,7)
	Преимущественно норметанефриновый – 29 (13,0)
	Преимущественно метанефриновый – 31 (13,9)
Наличие АГ	Отсутствует – 1 (0,4)
	Да – 219 (95,6), нет – 10 (4,4)
	Наличие нарушений углеводного обмена
	Да – 120 (52,9), нет – 107 (47,1)
Наличие дислипидемии	Да – 161 (71,6), нет – 64 (28,4)
	Наличие атеросклероза БЦА
	Да – 121 (54,0), нет – 103 (46,0)
Наличие герминальной мутации	Да – 50 (21,7), нет – 5 (2,2), не исследовалась – 175 (76,1)
	RET – 29, VHL – 11, NF1 – 6, JAK – 1, MAX – 1, SDHx – 2
Контуры на изображении КТ	Четкие, ровные – 172 (75,8), четкие, неровные – 44 (19,4), нечеткие, неровные – 11 (4,8)
	Структура на изображении КТ
Наличие некрозов	Однородная – 26 (11,5), неоднородная – 200 (88,5)
	Да – 123 (54,9), нет – 101 (45,1)
Наличие кальцинатов	Да – 22 (9,7), нет – 205 (90,3)
	КТ-фенотип
	Неопределенный – 70 (31,0), злокачественный – 156 (69,0)

Таблица 2. Описание непрерывных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230)
Table 2. Description of continuous features of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230)

Переменная	Медиана	Межквартильный интервал [Q ₁ ; Q ₃]
Клинические данные		
Возраст, лет	50,12	[39,32; 59,48]
Длительность АГ, лет	3,00	[1,00; 7,00]
Гормональное обследование		
Метанефрин (кровь), пг/мл	111,00	[20,75; 616,50]
Метанефрин (моча), мкг/сут	1008,00	[294,00; 2547,00]
Норметанефрин (кровь)	439,00	[227,00; 1238,00]
Норметанефрин (моча), мкг/сут	2316,50	[1148,25; 4590,50]
АКТГ (8:00), пг/мл	24,10	[15,27; 37,62]
Кортизол в ходе ПДТ1, пмоль/л	40,00	[27,00; 51,50]

Таблица 2. Описание непрерывных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230) (Окончание)
Table 2. Description of continuous features of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230) (End)

Переменная	Медиана	Межквартильный интервал [Q ₁ ; Q ₃]
Характеристики КТ-признаков		
Максимальный размер, мм	47	[34; 60]
Минимальная нативная плотность, HU	20	[14; 31]
Максимальная нативная плотность, HU	44	[41; 50]
Артериальная MAX, HU	104	[79; 134]
Венозная MAX, HU	99	[87; 124]
Отсроченная MAX, HU	66	[62; 75]
high_hu_fraction_NAT, доля	0,62	[0,53; 0,70]
high_hu_fraction_ART, доля	0,92	[0,83; 0,96]
high_hu_fraction_VEN, доля	0,96	[0,91; 0,98]
high_hu_fraction_DEL, доля	0,89	[0,83; 0,94]
mean_intensity_NAT, HU	49,69	[45,36; 52,90]
mean_intensity_ART, HU	79,71	[68,38; 98,03]
mean_intensity_VEN, HU	86,81	[75,67; 103,62]
mean_intensity_DEL, HU	63,69	[59,57; 66,72]
90_percentile_intensity_ NAT, HU	69,00	[60,00; 76,00]
90_percentile_intensity_ ART, HU	111,00	[97,50; 143,00]
90_percentile_intensity_ VEN, HU	117,00	[101,00; 139,00]
90_percentile_intensity_ DEL, HU	87,50	[80,75; 93,25]
volume_above_30_HU_ NAT, мл	27,69	[10,55; 69,25]
volume_above_30_HU_ ART, мл	41,81	[17,63; 81,96]
volume_above_30_HU_ VEN, мл	44,36	[17,93; 85,99]
volume_above_30_HU_ DEL, мл	41,12	[15,68; 82,47]
ПроцАртНакоп, %	116,28	[66,67; 207,32]
ПроцВенНакоп, %	118,18	[79,49; 191,18]
ОКВ, %	34,06	[23,23; 42,95]
АКВ, %	60,50	[48,90; 71,90]

Примечание. mean_intensity – средняя рентгеновская плотность функционально активной ткани опухоли; volume_above_30_HU – объем функционально активной ткани опухоли без зон распада; 90_percentile_intensity – 90-й перцентиль рентгеновской плотности функционально активной опухоли без учета зон распада.

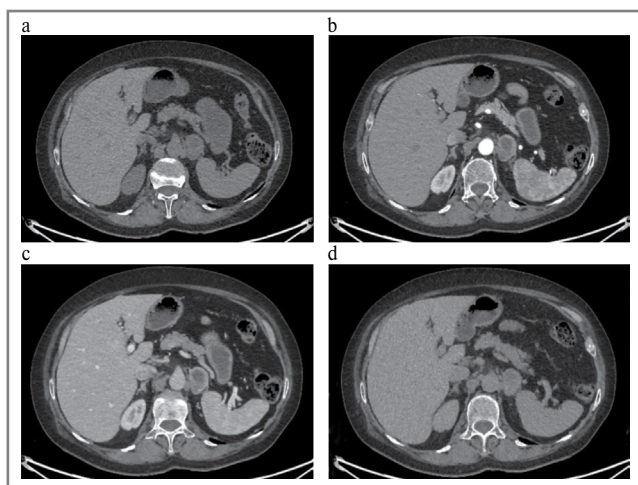


Рис. 1. КТ с КУ: ФХЦ левого надпочечника размерами 38×25 мм, с кистозной трансформацией:

a – NAT: плотность образования 37 ед.Н, с наличием в центральных отделах гиподенсных участков, плотностью 21 ед.Н; *b* – ART: образование накапливает контрастный препарат в периферических отделах до 97 ед.Н, с сохранением гиподенсных участков в центральных отделах, не накапливающих контрастный препарат; *c* – VEN: плотность образования в периферических отделах до 107 ед.Н; *d* – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат в периферических отделах до 64 ед.Н, в центральных отделах – участки, не накапливающие контрастный препарат.

Fig. 1. Contrast-enhanced CT: Pheochromocytoma (PCC) of the left adrenal gland of 38×25 mm, with cystic transformation:

a – NAT: density of the mass is 37 HU, with hypodense areas in the central parts of 21 HU; *b* – ART: the mass uptakes the contrast agent in the peripheral zones up to 97 HU, with the preservation of hypodense areas in the central parts that do not uptake contrast agent; *c* – VEN: density of the mass in the peripheral zones up to 107 HU; *d* – DEL: the mass releases the contrast agent from the peripheral zones up to 64 HU; central areas do not uptake the contrast agent.

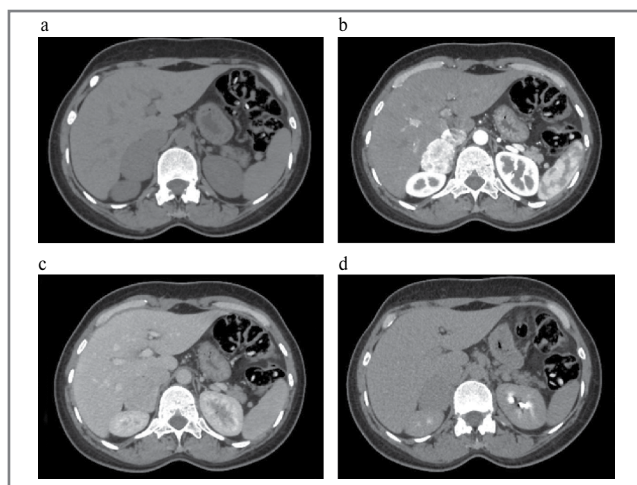
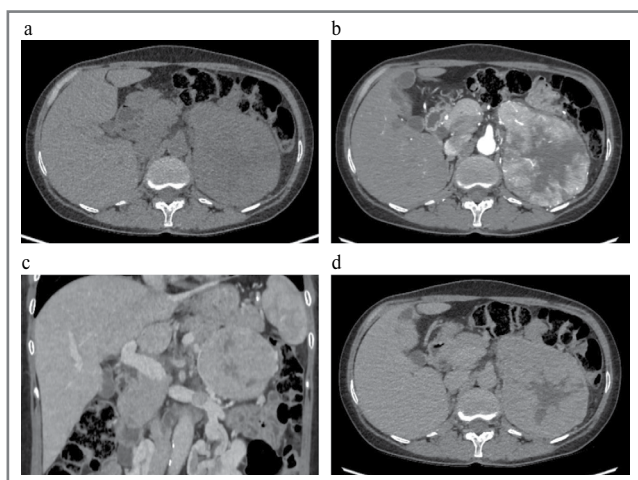


Рис. 2. КТ с КУ: ФХЦ правого надпочечника размерами 41×33 мм, однородной структуры:

a – NAT: плотность образования 42 ед.Н; *b* – ART: образование интенсивно неравномерно накапливает контрастный препарат до 227 ед.Н; *c* – VEN: плотность образования 113 ед.Н; *d* – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат до 63 ед.Н.

Fig. 2. Contrast-enhanced CT: PCC of the right adrenal gland of 41×33 mm with homogeneous structure:

a – NAT: density of the mass of 42 HU; *b* – ART: the mass intensively and unevenly uptakes the contrast agent up to 227 HU; *c* – VEN: density of the mass is up to 113 HU; *d* – DEL: the mass releases the contrast agent from the peripheral zones up to 63 HU.

Рис. 3. КТ с КУ: ФХЦ левого надпочечника размерами 120×100 мм, неоднородной структуры, с опухолевым тромбом в надпочечниковой вене:

a – NAT: плотность образования 39 ед.Н, с наличием в центральных отделах гиподенсной зоны, плотностью 21 ед.Н; *b* – ART: образование накапливает контрастный препарат до 132 ед.Н, с сохранением гиподенсной зоны в центральных отделах, не накапливающей контрастный препарат; *c* – VEN, корональный срез: плотность образования 109 ед.Н, в просвете левой почечной вены визуализируется опухолевый тромб, пролабирующий из левой надпочечниковой вены; *d* – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат до 75 ед.Н.

Fig. 3. Contrast-enhanced CT: PCC of the left adrenal gland of 120×100 mm, with heterogeneous structure and a tumor thrombus in the adrenal vein:

a – NAT: density of the mass is 39 HU, with a hypodense zone in the central parts of 21 HU; *b* – ART: the mass uptakes the contrast agent up to 132 HU, with the preservation of the central hypodense zone that does not uptake the contrast agent; *c* – VEN, coronal section: density of the mass is 109 HU, a tumor thrombus prolapsing from the left adrenal vein is visualized in the lumen of the left renal vein; *d* – DEL: the mass releases the contrast agent up to 75 HU.

Таблица 3. Результаты сравнительно анализа пациентов с различным типом секреции ФХЦ/ПГ и различными КТ-характеристиками (тест Краскела–Уоллиса)

Table 3. Results of comparative analysis of patients with different types of pheochromocytoma/paraganglioma secretion and different CT characteristics (Kruskal–Wallis test)

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Тип секреции	ПроцВен-Накоп	0: 87,63 (70,31–125,37)	<0,001
		1: 193,49 (123,62–253,45)	
		2: 110,00 (70,37–161,89)	
		3: 96,00 (68,41–135,73)	
		4: 103,57 (75,05–164,50)	
Тип секреции	ПроцАрт-Накоп	0: 82,48 (59,07–129,56)	<0,001
		1: 208,07 (121,69–338,99)	
		2: 84,78 (39,27–136,35)	
		3: 68,42 (49,37–135,23)	
		4: 116,68 (58,42–167,05)	
Тип секреции	АртериальнаяМАХ	0: 100,00 (78,00–120,00)	0,001
		1: 143,00 (106,25–189,00)	
		2: 90,50 (75,25–110,50)	
		3: 101,00 (71,25–124,00)	
		4: 100,50 (81,00–140,00)	
Тип секреции	ВенознаяМАХ	0: 100,00 (78,00–120,00)	0,003
		1: 127,00 (111,00–163,75)	
		2: 95,00 (87,00–104,25)	
		3: 100,50 (87,00–123,75)	
		4: 101,50 (85,75–139,25)	

Таблица 3. Результаты сравнительно анализа пациентов с различным типом секреции ФХЦ/ПГ и различными КТ-характеристиками (тест Краскела–Уоллиса) (Окончание)

Table 3. Results of comparative analysis of patients with different types of pheochromocytoma/paraganglioma secretion and different CT characteristics (Kruskal–Wallis test) (End)

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Тип секреции	90_percentile_intensity_ART	0: 101,00 (92,00–111,00)	0,010
		1: 151,00 (112,78–187,75)	
		2: 105,50 (90,50–112,00)	
		3: 112,50 (94,25–129,00)	
		4: 107,50 (95,75–134,00)	
Тип секреции	mean_intensity_ART	0: 73,15 (68,11–79,87)	0,039
		1: 105,40 (82,96–127,71)	
		2: 77,61 (62,46–81,64)	
		3: 83,29 (69,09–93,01)	
		4: 76,05 (66,23–89,26)	

*Здесь и далее в табл. 5, 6: общее количество статистических тестов – 375; p-значение (с учетом поправки Бонферрони) – p-значение ×375. Примечание. Здесь и далее на рис. 4: 0 – смешанный тип секреции; 1 – изолированный норметанефриновый; 2 – изолированный метанефриновый; 3 – преимущественно метанефриновый; 4 – преимущественно норметанефриновый.

достоверно больший размер и более высокий уровень норметанефрина в моче, чем для опухолей без некрозов. Для образований с однородной структурой характерен меньший размер, чем для опухолей с неоднородной структурой.

Анализ пар «непрерывный признак–непрерывный признак»

В результате вычисления коэффициентов корреляции Спирмена получили статистически значимый результат между уровнями метанефрина/норметанефрина в крови и моче и характеристиками изображений КТ, приведенных в табл. 6.

Наиболее сильная положительная связь выявлена между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в NAT (рис. 6). Примечательно, что для связи между уровнем норметанефрина крови и объемом функционально активной ткани в ART, VEN и DEL получили $p=0,616, 0,101, 0,085$ и коэффициенты корреляции $0,597, 0,647, 0,652$ соответственно. Большая информативность NAT, вероятно, связана с тем, что в «функционально активный» объем в изображениях КТ при наличии KB включается не только

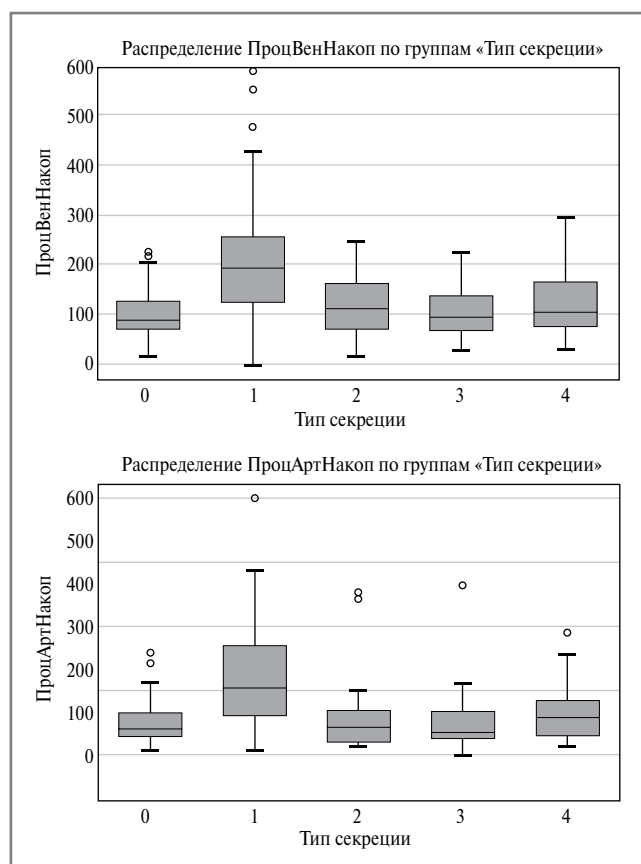


Рис. 4. Боксплоты: сравнительный анализ пациентов с ФХЦ/ПГ и различным типом секретиции по показателям: процент накопления контраста в ART и VEN и 90-й перцентиль рентгеновской плотности компонента опухоли в ART.

Fig. 4. Boxplots: comparative analysis of patients with pheochromocytoma/paraganglioma and different type of secretion according to: percentage of contrast accumulation in the arterial and venous phases and 90th percentile of the X-ray density of the tumor component in the arterial phase.

сама функциональная ткань, но и артефакты (сосуды, часть зон распада вследствие эффекта частичного объема), искажая данные.

В рамках корреляционного анализа наиболее сильная отрицательная связь выявлена между уровнем метанефрина в крови и ВенознаяМАХ, ПроцВенНакоп и 90-м перцентилем рентгеновской плотности функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в VEN (рис. 7).

В свою очередь проведен аналогичный анализ связи с объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в отношении ФХЦ/ПГ с метанефриновым типом секретиции. Между уровнем метанефрина в крови нет такой взаимосвязи с объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада (во всех фазах КТ), как в случае норметанефрина. Ниже приведена диаграмма корреляционного анализа для уровня метанефрина в крови и объема функционирующей ткани без зон распада в NAT ($p=0,357$; $r=0,466$).

Вторым этапом исследования проведена оценка возможности прогноза разделения ФХЦ/ПГ на 2 группы согласно шкале PASS по клиничко-лабораторным данным и характеристикам изображений КТ с КУ. Для логистическо-

Таблица 4. Сравнительный анализ (U-тест) пациентов с ФХЦ/ПГ и различным типом секретиции по показателям: процент накопления контраста в ART и VEN

Table 4. Comparative analysis (U-test) of patients with pheochromocytoma/paraganglioma and different type of secretion according to the following parameters: percentage of contrast accumulation in arterial and venous phases

1-я группа	2-я группа	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*	
		ПроцАрт- Накоп	ПроцВен- Накоп
Изолирован- ный нормета- нефриновый	Смешанный	<0,001	<0,001
Изолирован- ный нормета- нефриновый	Преимуще- ственно норме- танефриновый	<0,001	0,006
Изолирован- ный нормета- нефриновый	Преимуще- ственно мета- нефриновый	<0,001	<0,001
Изолирован- ный метанеф- риновый	Изолирован- ный нормета- нефриновый	0,038	0,03
Изолирован- ный метанеф- риновый	Преимуще- ственно мета- нефриновый	1,000	1,000
Изолирован- ный метанеф- риновый	Преимуще- ственно норме- танефриновый	1,000	1,000
Изолирован- ный метанеф- риновый	Смешанный	1,000	1,000
Преимуще- ственно мета- нефриновый	Преимуще- ственно норме- танефриновый	1,000	1,000
Преимуще- ственно мета- нефриновый	Смешанный	1,000	1,000
Преимуще- ственно норме- танефриновый	Смешанный	1,000	1,000

*Общее количество статистических тестов – 10; p-значение (с учетом поправки Бонферрони) – p-значение $\times 10$.

го регрессионного анализа отобрали признаки МАХразмер и ОтсроченнаяМАХ согласно методике, описанной в разделе «Статистический анализ». При включении данных признаков в модель логистической регрессии получаем результат, приведенный в табл. 7.

На тестовой выборке при значении cut-off 0,170 (соответствует максимуму индекса Юдена) AUC – 0,647 (95% ДИ 0,471–0,797), чувствительность – 0,923 (0,727–1,000), специфичность – 0,400 (0,250–0,548), PPV – 0,333 (0,176–0,500), NPV – 0,941 (0,800–1,000). В качестве положительного класса выбрали группу ФХЦ с PASS ≥ 4 . Для наглядной интерпретации результата на рис. 8 приведен график разделения ФХЦ на 2 класса согласно шкале PASS в пространстве МАХразмер образований и максимальной рентгеновской плотности в DEL.

Таблица 5. Статистически значимые результаты и тенденции сравнительного анализа (тест Манна–Уитни) пациентов с ФХЦ/ПГ по различным КТ-характеристикам и данным гормонального обследования

Table 5. Results of statistically significant results and trends of comparative analysis (Mann–Whitney test) of patients with pheochromocytoma/paraganglioma according to different CT characteristics and hormonal examination data

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Некрозы	МАХразмер	С некрозами: 56 [43; 70,5]	<0,001
		Без некрозов: 36 [30; 49]	
Структура	МАХразмер	Однородная: 33 [30; 36,50]	0,004
		Неоднородная: 49,5 [36; 63,2]	
КТ-фенотип	Норметанефрин (моча), мкг/сут	Неопределенный КТ-фенотип: 1246,5 [791; 2088,6]	<0,001
		Злокачественный КТ-фенотип: 3127,1 [1697,2; 5672,2]	
Некрозы	Норметанефрин (моча), мкг/сут	С некрозами: 3261 [1794; 5515,5]	0,002
		Без некрозов: 1686 [1007; 2988,9]	
КТ-фенотип	Метанефрин (моча), мкг/сут	Неопределенный КТ-фенотип: 501,6 [180; 1028,5]	0,005
		Злокачественный КТ-фенотип: 1746 [460,5; 3302,2]	

Таблица 6. Коэффициенты корреляции Спирмена

Table 6. Spearman correlation coefficients

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Метанефрин (кровь)	ПроцВенНакоп	-0,703	<0,001
	90_percentile_intensity_VEN	-0,695	0,021
	ВенознаяМАХ	-0,663	<0,001
	ПроцВенНакоп	-0,509	<0,001
	90_percentile_intensity_ART	-0,499	<0,001
	ПроцАртНакоп	-0,492	<0,001
	mean_intensity_ART	-0,463	<0,001
	АртериальнаяМАХ	-0,406	<0,001
	90_percentile_intensity_VEN	-0,4	0,003
	mean_intensity_VEN	-0,394	0,004
Метанефрин (моча), мкг/сут	ВенознаяМАХ	-0,342	<0,001
	ОКВ	-0,325	0,012
	volume_above_30_HU_ART	0,367	0,019
	volume_above_30_HU_VEN	0,375	0,013
	volume_above_30_HU_NAT	0,395	0,004
	volume_above_30_HU_DEL	0,396	0,004
	МАХразмер	0,397	<0,001
	volume_above_30_HU_DEL	0,414	0,002
	volume_above_30_HU_VEN	0,423	0,001
	volume_above_30_HU_ART	0,428	0,001
Норметанефрин (моча), мкг/сут	volume_above_30_HU_NAT	0,438	<0,001
	МАХразмер	0,570	<0,001
	volume_above_30_HU_NAT	0,692	0,024

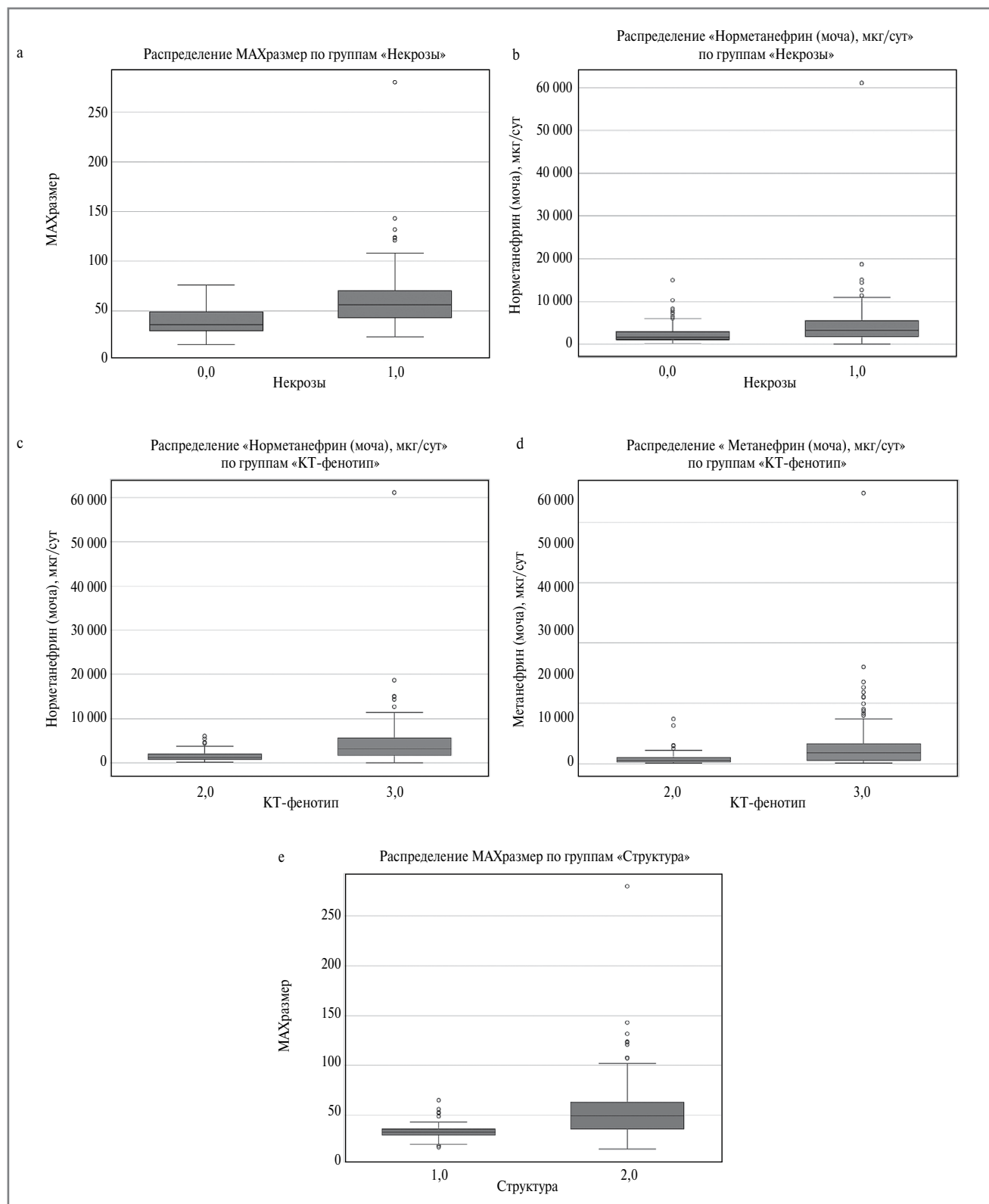


Рис. 5. Боксплоты: сравнительный анализ пациентов с ФХЦ/ПГ по парам показателей: КТ-фенотип – метанефрин и норметанефрин мочи и некрозы – максимальный линейный размер и норметанефрин мочи.

Примечание: Для КТ-фенотипа 3 – злокачественный КТ-фенотип; 2 – неопределенный КТ-фенотип. Для некрозов 0 – отсутствие; 1 – наличие. Для структуры 1 – однородная; 2 – неоднородная.

Fig. 5. Boxplots: comparative analysis of patients with pheochromocytoma/paraganglioma according to pairs of parameters: CT phenotype – urinary metanephrine and normetanephrine and necrosis – maximum linear size and urinary normetanephrine.

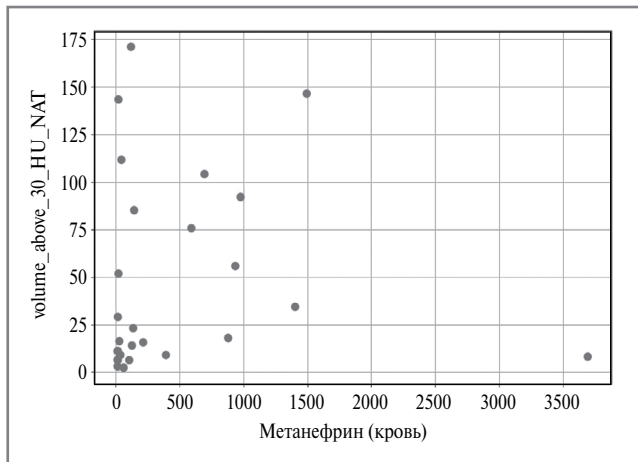


Рис. 6. Анализ взаимосвязи между уровнем метанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в NAT КТ-исследования у пациентов с верифицированной ФХЦ/ПГ. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между уровнем метанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада.

Fig. 6. Analysis of the relationship between the metanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue, excluding decay zones, in the NAT CT study in patients with verified PCC/paraganglioma (PG). No statistically significant relationship was found between the metanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue, excluding decay zones.

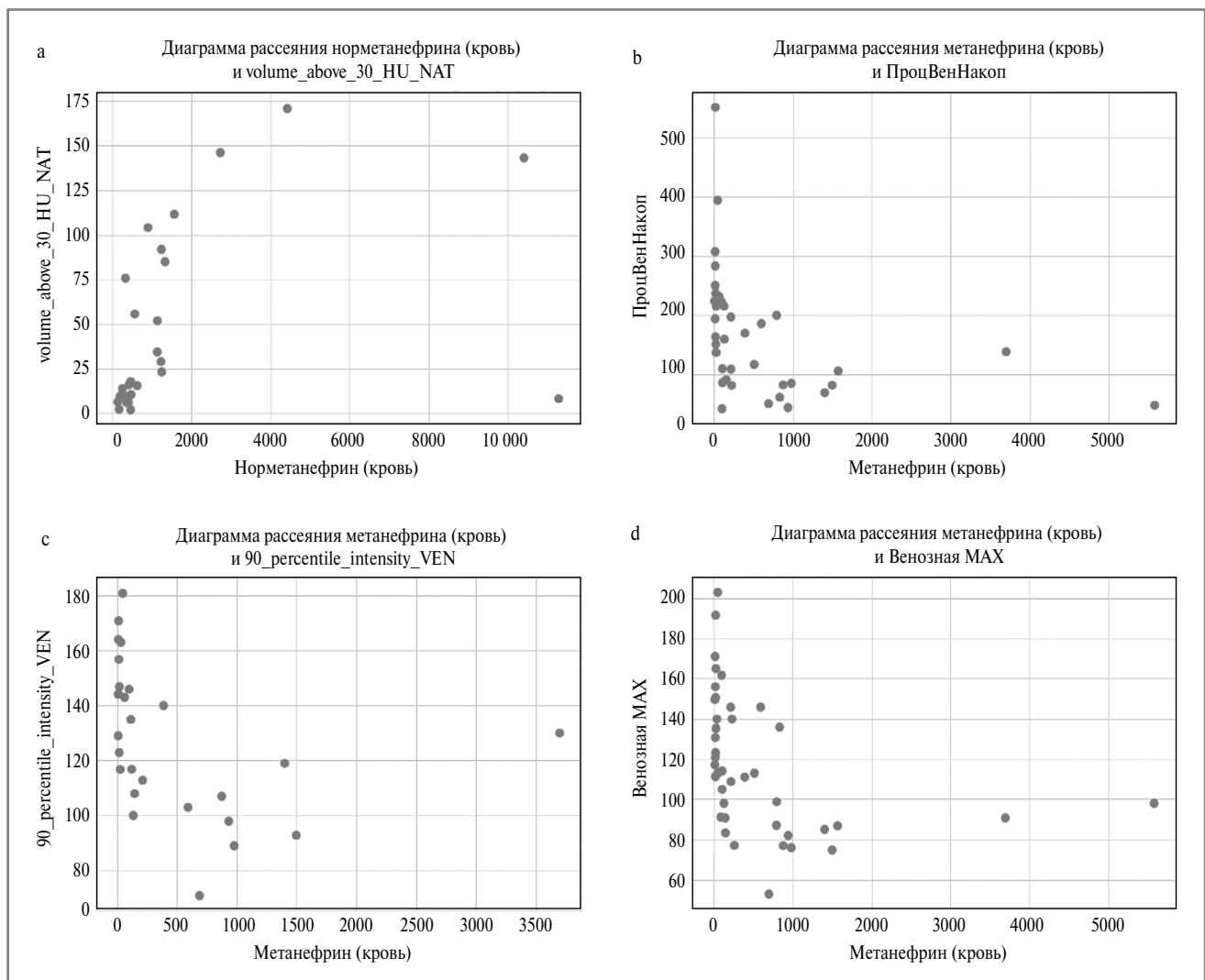


Рис. 7. Диаграммы корреляционного анализа уровня норметанефрина крови и объема функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада, ПроцентВенНакоп, 90-го перцентиля рентгеновской плотности в VEN и максимальной плотности солидного компонента в VEN у пациентов с верифицированной ФХЦ/ПГ: случаи №32 (соответствует метастатической ФХЦ/ПГ) и 191 (неметастатическая ФХЦ) при этом резко выбиваются из общей картины.

Fig. 7. Diagrams of correlation analysis of the normetanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue excluding decay zones, percent of venous uptake, the 90th percentile of X-ray density in VEN and the maximum density of the solid component in VEN in patients with verified PCC/PG: cases No. 32 (corresponds to metastatic PCC/PG) and 191 (non-metastatic PCC) significantly stand out.

Таблица 7. Результаты логистического регрессионного анализа

Table 7. Results of logistic regression analysis

Признак	Коэффициент (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)	p-value
Intercept	-4,318 (-6,210--2,427)	0,013 (0,002–0,088)	<0,001
ОтсроченнаяМАХ	0,019 (0,001–0,050)	1,019 (1,001–1,037)	0,034
МАХразмер	0,031 (0,012–0,050)	1,032 (1,012–1,052)	0,002

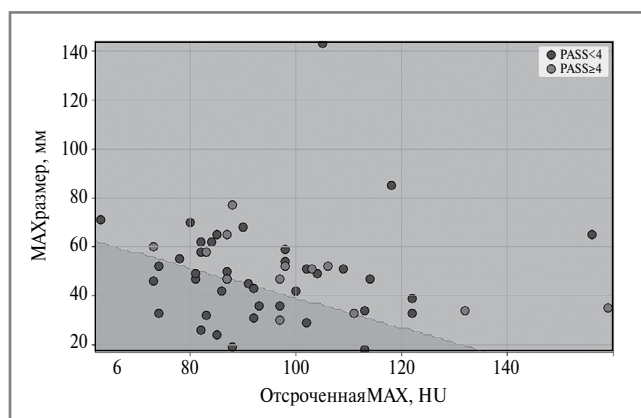


Рис. 8. Разделение ФХЦ на классы согласно шкале PASS в зависимости от значений МАХразмер образований и ОтсроченнаяМАХ, светло-серым выделена область, характерная для ФХЦ с баллами PASS≥4, темно-серым – для PASS<4.

Fig. 8. Division of pheochromocytomas into classes according to the PASS scale depending on the values of the maximum size of masses and maximum density in the delayed phase of CT, light grey indicates the area characteristic of pheochromocytomas with PASS scores ≥4, dark grey – for PASS<4.

Обсуждение

В настоящее время ФХЦ/ПГ рассматривается как злокачественная нейроэндокринная опухоль, обладающая метастатическим потенциалом. В рутинной клинической практике существует насущная потребность спрогнозировать риск агрессивного клинического течения ФХЦ/ПГ и определить тактику ведения конкретного пациента. Эффективных инструментов для решения этой задачи в мировой практике до сих пор не существует.

Заболеваемость ФХЦ и ПГ колеблется от 2 до 8 случаев на 1 млн, в свою очередь распространенность составляет от 1:2500 до 1:6500 по данным различных исследований. Пик заболеваемости приходится на 3–5-е десятилетия жизни, и около 20% случаев – на пациентов детского возраста. В наше исследование включены 127 пациентов, медианный возраст которых составил 49,7 года, что в целом соответствует данным ранее опубликованных исследований, не включающих лиц моложе 18 лет [13]. Среди представленной выборки явно преобладали женщины (соотношение ~4:1).

Преобладающим симптомом ФХЦ/ПГ является АГ, однако не все пациенты предъявляют жалобы на повышение артериального давления. Среди наших пациентов у 4% сохранялась стойкая нормотензия, и обращение в медицинскую организацию вызывалось выявлением объемного образования при КТ. При анализе возможных корреляций между лабораторными показателями, инструментальными данными и клиническими проявлениями (АГ, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и атеросклероз БЦА)

статистически значимой связи не выявлено, что может быть обусловлено методологическими факторами (например, недостаточным размером выборки), многофакторностью указанных патологических состояний, индивидуальной вариабельностью, компенсаторными механизмами организма и влиянием сторонних факторов, таких как образ жизни пациента.

В ходе исследования рентгеновской плотности, характерной для ФХЦ/ПГ при нативном исследовании, медианная нативная плотность и межквартильный интервал составили 36,1 [32,4; 39,7] HU. В ретроспективном исследовании E. Buitenwerf и соавт., включившем 222 морфологически верифицированных случая ФХЦ/ПГ, лишь в 1 случае зафиксирована низкая нативная плотность [14]. Схожие результаты представлены в работе L. Canu и соавт., где среди 376 катехоламин-продуцирующих опухолей только в 2 случаях отмечалась низкая нативная плотность [15]. В ходе нашего исследования не выявлено ни одного случая образования с нативной плотностью <10 HU, медиана минимальной плотности образования составила 20 HU [14; 31]. Таким образом, исследование уровня метанефринов при образованиях с низкой нативной плотностью представляется нецелесообразным.

При дальнейшем анализе категориальных данных получили, что имеется статистически значимая связь между типом секреции и процентами венозного и артериального накопления, 90-м перцентилем рентгеновской плотности солидного компонента опухоли в VEN. Получено, что образования с изолированным норметанефриновым типом секреции копят больше KB в ART и VEN по сравнению с другими группами. Так, медиана ПроцАртНакоп и межквартильный интервал для изолированного норметанефринового типа секреции составили 208% [121,6; 339], а для остальных типов секреции медиана лежит в диапазоне от 68,4 до 116,6%. В свою очередь медиана ПроцВенНакоп и межквартильный интервал для изолированного норметанефринового типа секреции – 193,4% [123,6; 253,4%], а для остальных типов секреции варьирует от 87,6 до 110%. В результате корреляционного анализа выявлены положительные умеренные корреляции между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей опухолевой ткани без зон распада.

В нескольких предыдущих исследованиях сообщалось о положительной корреляции между размером опухоли и концентрацией катехоламинов [16–18]. В данном исследовании помимо оценки размера/диаметра опухоли и уровня метанефринов в плазме крови/24 ч в моче (получена слабая положительная корреляция $r=0,132$, $p=1,000$ между максимальным линейным размером и уровнем метанефринов в плазме крови, положительная корреляция $r=0,397$, $p<0,001$ между максимальным линейным размером и уровнем метанефринов в моче) сделан акцент на объеме «функциональной ткани», в том числе при ФХЦ/ПГ с некротическими или кистозными изменениями. Получена прямая связь между объемом «функциональной ткани» по данным КТ и уровнем норметанефрина в крови.

Проанализированы также корреляции между размером ФХЦ/ПГ и наличием некрозов, выявлена связь между максимальным линейным размером образования и наличием/отсутствием некрозов: медиана и межквартильный интервал для опухолей с некрозами – 56,0 (43,0–70,5) мм, для опухолей без некрозов – 36,0 (30,0–49,0) мм. Предполагаемыми этиологическими факторами обширного некроза ФХЦ/ПГ в ранее зарегистрированных наблюдениях являются: интратуморальное кровоизлияние; медикаментозная гипотония, индуцированная применением фентоламина; эмболический инфаркт; повышенное внутрикапсулярное давление, обусловленное злокачественной трансформацией опухоли; а также катехоламин-зависимая вазоконстрикция [19]. По данным литературы, описаны случаи обширного некроза ФХЦ/ПГ, при котором наблюдалась спонтанная ремиссия катехоламинового криза еще до хирургического удаления опухоли [19, 20]. Уменьшение количества ткани ФХЦ/ПГ способно приводить к снижению выработки катехоламинов и, соответственно, нормализации уровней метанефринов и норметанефринов в крови, что может создать дополнительные трудности в диагностике.

При оценке злокачественного потенциала ФХЦ/ПГ на данный момент достоверно доказана лишь связь между частотой встречаемости метастатических ФХЦ/ПГ и наличием определенных мутаций генов. В работе S. Nölting и соавт. предложено делить ФХЦ/ПГ на 3 специфических кластера на основании наличия зародышевых или соматических мутаций, которые в том числе отражают клинические, биохимические и визуализационные признаки. Кластеры 1A и 1B (мутации – *SDHx*, *FH*, *MDH2* и др.), связанные с псевдогипоксией, имеют в основном вненадпочечниковую локализацию, норадренергический биохимический фенотип с тенденцией к устойчивой гипертензии. Опухоли, относящиеся к кластеру 2 (киназному), имеют адренергический биохимический фенотип с периодической секрецией катехоламинов, сопровождающейся эпизодическими симптомами АГ. К ним относят *RET*, *NF1*, *HRAS*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR1* и др. Метастатический риск ФХЦ/ПГ, относящихся к кластеру 2, низок и чаще связан с образованиями надпочечниковой локализации. Последний, кластер 3, связан с сигнализацией Wnt-сигнального пути. Кластеры 1 и 3 демонстрируют более агрессивный фенотип с более высоким метастатическим риском по сравнению с кластером 2. Зародышевые мутации гена *SDHB* рассматриваются как один из ключевых факторов риска развития метастатической ФХЦ/ПГ, частота которой в ряде исследований достигает 50–90%. Эти мутации ассоциируются с более агрессивным течением опухолевого процесса. Пациенты со злокачественными *SDHB*-позитивными ФХЦ/ПГ демонстрируют более низкую общую выживаемость (вероятность 5-летней выживаемости составляет 0,36, относительный риск – 2,6; $p=0,019$) по сравнению с больными, страдающими злокачественными формами ФХЦ/ПГ, не связанными с *SDHB*-мутациями [21]. В одном из ретроспективных обзоров установлено, что у взрослых пациентов с мутациями *SDHB* показатели выживаемости статистически значимо ниже по сравнению с пациентами со спорадическими формами заболевания [22]. Метастатический риск ФХЦ/ПГ, относящихся к кластеру 2, низок, а мутации *RET*, *NF1*, *TMEM127* и *MAX* почти исключительно связаны [5].

При анализе связей между наличием герминальной мутации и иных характеристик, в том числе и клинико-лабораторных, можно отметить лишь связь с объемом функционально активной ткани без зон распада ($p=0,010$ без поправки Бонферрони), которая, однако, не является

значимой с учетом поправки на множественную проверку гипотез. Также проведена оценка характера секреции метанефрина/норметанефрина у пациентов, которым проведен генетический анализ. Среди 29 пациентов с установленным синдромом множественной эндокринной неоплазии 2a-типа 20 имели смешанный тип секреции, 7 – преимущественно метанефриновый, 1 – изолированно метанефриновый, 1 – преимущественно норметанефриновый. В работах М.Ю. Юкиной и соавт., M. Gild и соавт., G. Eisenhofer и соавт. продемонстрированы результаты, где в большинстве случаев синдром множественной эндокринной неоплазии 2a-типа ассоциирован с преобладанием уровня метанефрина ($p<0,00001$), что с высокой долей вероятности обусловлено незначительной выборкой в нашем исследовании. Ни у одного пациента с мутацией *RET* не выявлено изолированного норметанефринового типа секреции в отличие от 2 пациентов с верифицированным VHL-синдромом, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследований [23–25].

В настоящее время в Российской Федерации генетическое тестирование проводится в первую очередь с учетом клинических особенностей пациента, таких как семейный анамнез заболевания, возраст начала заболевания, наличие множественных или двусторонних опухолей. В мировом сообществе от данной концепции начинают отказываться в пользу того, что все пациенты с ФХЦ/ПГ направляются на клиничко-генетическое тестирование, так как обнаруженные мутации (как зародышевой, так и соматической) имеют важное значение для наблюдения и мониторинга пациентов и их семей. Отсутствие возможности проведения генетического исследования обусловлено в первую очередь значительными финансовыми затратами, особенно при необходимости анализа широкой панели генов. Идея кластеризации ФХЦ/ПГ на основе данных лучевой диагностики с последующим определением приоритетных генов для тестирования является весьма перспективной задачей. Вместо генетического тестирования всех пациентов можно будет тестировать только тех, кто попадает в определенный кластер с высоким риском наличия конкретной генетической мутации с учетом данных топических методов диагностики, клинической картины. В нашем исследовании генетическое тестирование проведено для 55 из 230 случаев. Размер выборки пациентов на данном этапе нашего исследования недостаточен для выявления статистически значимых ассоциаций и является предметом будущих работ в данной области.

Во второй части нашей работы в результате исследования на имеющейся выборке получено, что имеется связь между разделением ФХЦ на опухоли с низким и высоким риском агрессивного клинического течения согласно шкале PASS с лабораторными данными и характеристиками изображений КТ.

В зарубежной литературе также имеются работы по исследованию связи между данными КТ и гистопатологическими характеристиками. Так, в работе A. De Leo и соавт. [26] проводилась оценка степени злокачественности ФХЦ согласно шкале PASS на основе текстового анализа КТ-изображений с КУ на выборке из 30 пациентов. Для оценки связи между признаками и данными гистопатологии применялся многофакторный регрессионный анализ. Получено, что коэффициент детерминации в модели определения категории согласно шкале PASS равнялся всего $R^2=0,182$ с объемом образования. Также в публикации F. Crimi и соавт. [27], где анализировались КТ-снимки 17 пациентов с ФХЦ, проводилось исследование различий

в распределениях значений текстурных признаков для случаев с $PASS > 4$ и $PASS \geq 4$. Получено, что имеется группа текстурных признаков со значимыми различиями в распределениях согласно тесту Манна–Уитни с уровнем значимости 0,05 для анализируемых категорий согласно шкале $PASS$ – признак Gray Level Nonuniformity на основе матрицы GLSZM в NAT и признаки Gray Level Non Uniformity, Run Length Nonuniformity на основе матрицы GLRLM в VEN. Однако важно отметить, что приведенные публикации оперируют небольшой выборкой.

В рамках данного исследования установлено, что текстурный анализ изображений КТ позволяет прогнозировать разделение ФХЦ на группы согласно шкале $PASS$ со значениями AUC 0,647 (95% ДИ 0,471–0,797), чувствительности – 0,923 (0,727–1,000), специфичности – 0,400 (0,250–0,548), PPV – 0,333 (0,176–0,500), NPV – 0,941 (0,800–1,000).

Несмотря на полученные результаты, на данный момент согласно современной концепции ФХЦ/ПГ не подразделяются на доброкачественные и злокачественные/метастатические, поскольку предполагается, что все опухоли данного типа обладают метастатическим потенциалом. Однако сама предложенная методология демонстрирует перспективы для неинвазивной оценки морфологических характеристик ФХЦ при условии дальнейшего развития и адаптации методов анализа данных.

Заключение

В работе представлены результаты ретроспективного одноцентрового исследования, направленного на оценку клинических особенностей, лабораторных и инструментальных анализов у пациентов с ФХЦ/ПГ. В пилотном проекте проведено изучение текстурных признаков КТ-изображений с КУ для анализа характеристик ФХЦ.

Полученные результаты подчеркивают наличие связи между патоморфологическими данными и совокупностью лабораторных данных и характеристик изображений КТ, однако на данный момент шкала $PASS$, несмотря на широкое использование в клинической практике, не позволяет клиницистам персонифицировать поход к ведению пациентов. Полученные результаты подчеркивают необходимость использования альтернативных классификационных шкал для оценки агрессивности ФХЦ. Перспективным представляется анализ генетических особенностей данных пациентов, их принадлежности к группе риска агрессивного клинического течения с учетом генетической му-

тации и признаков КТ-изображений с КУ. Исследование подтверждает важность дальнейшей разработки методов текстурного анализа, которые могут повысить точность дооперационной диагностики.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №20 от 13.11.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Endocrinology (Minutes No. 20 dated 13.11.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АКВ – абсолютный коэффициент вымывания
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АртериальнаяМАХ – максимальная плотность в артериальную фазу компьютерной томографии
БЦА – брахиоцефальная артерия
ВенознаяМАХ – максимальная плотность в венозную фазу компьютерной томографии
ДИ – доверительный интервал
КВ – контрастное вещество
КТ – компьютерная томография
КУ – контрастное усиление
МАХразмер – максимальный размер
ОКВ – относительный коэффициент вымывания
ОтсроченнаяМАХ – максимальная плотность в отсроченную фазу компьютерной томографии

ПГ – параганглиома
ПДТ1 – ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона
ПроцАртНакоп – процент накопления контрастного вещества в артериальную фазу исследования
ПроцВенНакоп – процент накопления контрастного вещества в венозную фазу исследования
ФХЦ – феохромоцитома
ART – артериальная фаза компьютерной томографии
DEL – отсроченная фаза компьютерной томографии
NAT – нативная фаза компьютерной томографии
NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность
PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность
VEN – венозная фаза компьютерной томографии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI:10.1210/jc.2014-1498
- Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231207544. DOI:10.1177/20420188231207544
- Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Vol. 8. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int>. Accessed: 22.01.2025.
- Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev.* 2022;43(2):199-239. DOI:10.1210/endrev/bnab019
- Snezhkina A, Pavlov V, Dmitriev A, et al. Potential biomarkers of metastasizing paragangliomas and pheochromocytomas. *Life (Basel).* 2021;11(11):1179. DOI:10.3390/life11111179
- Thompson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):551-66. DOI:10.1097/00000478-200205000-00002
- Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:405-14. DOI:10.1530/ERC-13-0494
- Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Arch.* 2019;474(6):721-34. DOI:10.1007/s00428-019-02553-5
- Cho YY, Kwak MK, Lee SE, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery.* 2018;164(3):511-17. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.001
- Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, et al. Predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma: a comparison of PASS and GAPP scoring systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):e4661-70. DOI:10.1210/clinem/dgaa608
- 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. *Cancers (Basel).* 2019;11(2):225. DOI:10.3390/cancers11020225
- Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):159-68. DOI:10.14744/SEMB.2020.18794
- Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: A multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2018;5(178):431-7. DOI:10.1530/EJE-18-0006
- Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):312-8. DOI:10.1210/jc.2018-01532
- 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. DOI:10.1530/EC-17-0321
- Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2009;209:727-32. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022
- Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem.* 2005;51:735-44. DOI:10.1373/clinchem.2004.045484
- Ohara N, Uemura Y, Mezaki N, et al. Histopathological analysis of spontaneous large necrosis of adrenal pheochromocytoma manifested as acute attacks of alternating hypertension and hypotension: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):279. DOI:10.1186/s13256-016-1068-3
- Mohamed HA, Aldakar MO, Habib N. Cardiogenic shock due to acute hemorrhagic necrosis of a pheochromocytoma: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2003;19:573-6.
- Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3822-8. DOI:10.1210/jc.2007-0709
- Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an National Institutes of Health study. *Endocr Pract.* 2016;22(3):302-14. DOI:10.4158/EP15725.OR
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(3):19-26 [Iukina Mlu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(3):19-26 (in Russian)].
- Gild ML, Do K, Tsang VHM, et al. Pheochromocytoma in MEN2. Recent Results. *Cancer Res.* 2025;223:211-35. DOI:10.1007/978-3-031-80396-3_8
- Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1999-2008. DOI:10.1210/jcem.86.5.7496
- De Leo A, Vara G, Paccapelo A, et al. Computerized tomography texture analysis of pheochromocytoma: relationship with hormonal and histopathological data. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(10):1935-44. DOI:10.1007/s40618-022-01826-2
- Crimi F, Agostini E, Toniolo A, et al. CT texture analysis of adrenal pheochromocytomas: a pilot study. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2169-77. DOI:10.3390/curroncol30020167

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU