

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА**

Д-р Магдалена Николаева Беянова

**МНОГОСРЕЗОВИ МЕТОДИ ЗА ОБРАЗНА
ДИАГНОСТИКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА
НАДБЪБРЕЧНИТЕ ЖЛЕЗИ**

АВТОРЕФЕРАТ

**На дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”**

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

Доц. Д-р Мартин Петров Крупев, дм

София, 2020

Дисертационният труд е написан на 159 стандартни страници и включва 32 фигури, 44 таблици и едно приложение. Библиографският списък съдържа 237 литературни източника, от които от 2 на кирилица и 235 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедрата по образна юдиагностика към Медицински факултет, Медицински университет – София на 29.10.2020 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 26.02.2021г. от 13.30ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология - УМБАЛ „Александровска“- София, съобразно заповед на ректора РК36-4377/25.11.2020, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Дора Константинова Златарева, дм
2. Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, дм
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм
4. Доц. д-р Силвия Богданова Цветкова-Тричкова, дм
5. Доц. д-р Добринна Христова Млъчкова-Грънчарова, дм

Резервни членове:

1. Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, дм
2. Проф. д-р Боян Добрев Балев, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Секретариата на Клиниката по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“1, София 1431

Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

Съдържание

1. Въведение:.....	6
2. Цели и задачи	7
3. Материали и методи	8
3.1. Материали.....	8
3.2. Методи	11
4. Резултати и обсъждане	16
4.1. Средни метрични показатели на надбъбречните жлези при здрави лица и при пациенти с придружаващи заболявания. Зависимост от възраст, пол и хабитус.	16
4.2. КТ оценка при пациенти с хиперплазия на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	21
4.3. КТ оценка при пациенти с аденом на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	28
4.4. КТ оценка при пациенти с тумори на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	33
4.5. Роля на обема, средните плътности и хистограмния анализ при диференциацията на бенигнени от малигнени адренални лезии.....	44
4.6. Роля на текстурния анализ при диференциацията на бенигнени от малигнени адренални лезии.....	49
4.7. Образни характеристики при състояния на хиперфункция	53
4.8. Обемни лезии на надбъбречните жлези, изследвани на магнитен резонанс	58
5. Заключение.....	62
6. Изводи	64
7. Приноси според автора.....	66
8. Приложения:	67
9. Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд	68

Използвани съкращения:

АВП - аденом с висока плътност

АКТХ – адренкортикотропен хормон

БМИ – боди мас индекс

АХ – артериална хипертония

ВНХ – вродена надбъбречна хиперплазия

ЗД – захарен диабет

КТ – компютърна томография

МРТ – магнитно-резонансна томография

НБЖ – надбъбречни жлези

ПЕТ/КТ – позитронна емисионна компютърна томография

ПЗП - пространство-заемащ процес

ХЕ - Хъндсфийлдови единици

ACTH – Adrenocorticotropic hormone

AIMAH – ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia

ASR – Adrenal to spleen ratio

AUC – Area Under the Curve / площ под кривата

BMI – Body Mass Index

BSA – Body Surface Area

cAMP – цикличен аденозин монфосфат

CSI – Chemical Shift Imaging

DHEA - Dehydroepiandrosterone

GLCM - Gray-level co-occurrence matrix

GLRLM - Grey level run-length matrix

GLZLM - Grey-level zone length matrix

HU – Hounsfield unit

NGLDM - Neighborhood grey-level difference matrix

NPV – negative predictive value / негативна предиктивна стойност

PET/CT – Positron emission tomography–computed tomography

PPNAD - primary pigmented nodular adrenocortical disease

PPV – positive predictive value / позитивна предиктивна стойност

ROI – Region of Interest / зона на интерес

ROC - Receiver Operator Characteristic

SII – Signal Intensity Index

SUV - Standardized Uptake Value

SVM – Support Vector Machine

VOI – Volume of Interest / обем на интерес

Забележка: В текста са използвани и общоприетите съкращения на мерните единици в системата SI.

1. Въведение:

Широкият достъп до срезови образни методи води до нарастване на честотата на откриване на инцидентни находки при асимптоматични пациенти. Инциденталомът представлява надбъбречна формация с размери >1 см, която се открива при пациент, изследван по друга причина, включително уточнение на придружаващо онкологично заболяване. Преобладаващата част от тези лезии са несекретиращи адренални аденоми. Откриването на нодуларна находка в надбъбречните жлези при пациент със съмнение за или установено онкологично заболяване може да промени стадирането на основното страдание. Златен стандарт в диагностиката на надбъбречните жлези е компютърната томография посредством специализиран протокол. В последните години навлизат компютър-асистирани методи за постпроцесинг на получените образи като хистограмен и текстурен анализ. Комбинираното приложение на специализиран протокол и техники за постпроцесингово обработване на изображенията подпомагат категоризацията на адренални нодули като доброкачествени или злокачествени.

Има натрупване на данни, които свързват адреналните инциденталомы с прояви на метаболитен синдром. Наблюдавани са случаи на подобрен контрол над кръвната захар и артериалното налягане след адреналектомия. Това променя значението на термина „инциденталом“ и отрежда ключова роля на методите за диагностика. Предстои да бъде установено съотношението риск-полза от оперативното им отстраняване.

Многосрезовите методи намират място при диагностиката и проследяването на симптоматични пациенти с първичен и вторичен хиперкортизолизъм, хипералдостеронизъм и свръхсекреция на катехоламини, за откриване на източника на хормонална продукция. С навлизането на минимално инвазивни ендоскопски методики в ендокринологичната хирургия, образната диагностика се прилага при предоперативното планиране и избора на оптимален оперативен подход.

2. Цели и задачи

Целта на настоящата дисертация е проучване възможностите на многосрезовите образни методи за диагностика на заболяванията на надбъбречните жлези.

За постигане на целта си поставяме следните задачи:

1. Да определим средните метрични показатели на КТ при надбъбречните жлези при здрави пациенти и тяхната зависимост от възраст, пол, ръст, тегло и придружаващи заболявания.
2. Да установим честотата на надбъбречната хиперплазия и средните метрични показатели на хиперпластичните жлези при КТ.
3. Да се установи честотата на аденомите в изследваната популация и техните количествени и качествени образни характеристики.
4. Да установим честотата на туморите на надбъбреците като цяло и поотделно за техните подвидове, както и техните количествени и качествени характеристики.
5. Да се установи дали е възможно единствено с помощта на многосрезови методи на образна диагностика да се разграничат аденоми от метастази на надбъбречните жлези на базата на тяхната макроморфологична характеристика
6. Да проучим възможностите на хистограмния анализ и процента негативни пиксели за разграничаване на бедни на липиди аденоми.
7. Да проучим възможностите на текстурния анализ за разграничаване на бенигни от малигнени формации.
8. Да установим честотата на автономна свръхпродукция и образните характеристики при състояния на хипер- и хипофункция.

3. Материали и методи

3.1. Материали

Настоящият дисертационен труд обхваща 547 пациенти (278 мъже и 269 жени) на клиниката по Образна диагностика на Университетска многопрофилна болница за активно лечение (УМБАЛ) „Александровска“, изследвани през периода май, 2016 - август, 2020 година. Средната възраст сред изследваните лица е $62,6 \pm 14$ години, а възрастовият диапазон обхваща пациенти от 18 до 87 години. 521 от пациентите са изследвани посредством компютърна томография (КТ), а 26 имат магнитно-резонансно образно изследване (МР). 23 пациенти имат повече от едно КТ изследване и 4 – повече от едно магнитно-резонансно изследване. 7 пациенти са изследвани посредством двете методики.

В групата на макроморфологично **непроменените надбъбречни жлези** са включени 180 (73 жени и 107 мъже) от изследваните посредством КТ 521 лица на възраст между 18 и 87 години.

Включващи критерии: в тази група са жлези с нормална структура според полуколичествена визуална оценка. След допълнително въвеждане на обективен критерий (размери на крачетата < 5 mm и/или на тялото на жлезата < 10 mm) от извадката са отстранени 13 пациенти.

Изключващи критерии са данни за някое от долуописаните състояния към момента на изследване:

- ❖ Надбъбречна хипер/хипофункция
- ❖ Продължителен системен прием на глюкокортикостероиди
- ❖ Депресивен епизод
- ❖ Остра или хронична инфекция

В групата на **надбъбречните хиперплазии** са включени 130 пациенти, при които жлезите са оценени като дифузно или нодуларно променени според

полуколичествена визуална оценка. Групата е подразделена на три – обикновена/гладка хиперплазия, нодуларна хиперплазия и вродена хиперплазия. След прилагане на обективен критерий (размери на крачетата >5 mm и/или на тялото на жлезата >10 mm) от извадката с обикновена хиперплазия са изключени 20 пациенти.

Включващи критерии в подгрупата на нодуларната хиперплазия са уголемени адренални жлези с нодулиран контур и/или ≥ 3 нодула в едната или двете надбъбречни жлези.

При 211 пациенти, изследвани на компютърен томограф, се установяват обемни находки в надбъбречните жлези. Те се разделят на две подгрупи:

Група на **аденомите** (142 пациенти) с изпълнени *включващи критерии*:

- ❖ Находка, свързана с надбъбречната жлеза
- ❖ Типичен аденом - хомогенна структура и средна плътност <10 ХЕ на нативно скениране
- ❖ Високоплътностен и атипичен аденоми - хетерогенност или средна плътност на находката >10 ХЕ на нативно скениране при:
 - липса на придружаваща неоплазия;
 - показваща стабилност за ≥ 3 месеца;
 - верифициран хистологично;

Таблица 1. Брой на пациентите с адренален аденом, изследвани с различни КТ протоколи и с повече от едно изследване.

Фази на изследване	Брой пациенти
Само нативна фаза	32
Нативна+артериална	9
Нативна+артериална+венозна (стандартен трифазов протокол)	95
Трифазов протокол+ късна фаза (15 мин)	4
Единствено венозна фаза (45 сек)	2
Повече от едно изследване	16

Група на **туморите** на надбъбрека (69 пациенти) с *включващи критерии*:

- ❖ Находка, свързана с надбъбречната жлеза
- ❖ Хетерогенна структура
- ❖ Хомогенна структура и средна плътност >10 ХЕ на нативно скениране при:
 - известно придружаващо неопластично заболяване;
 - показваща нарастване за период от ≤3 месеца;
 - верифициран хистологично;

Към тази група пациенти е причислена всяка обемна формация, която покрива включващите критерии. Тук освен находки в тесния смисъл на думата „тумор“ е включен и единичен случай на паразитоза (генерализирана ехинококоза).

Таблица 2. Брой на пациентите с тумор, изследвани с различни КТ протоколи и с повече от едно изследване.

Фази на изследване	Брой пациенти
Само нативна фаза	7
Нативна+артериална	11
Нативна+артериална+венозна (стандартен трифазов протокол)	47
Трифазов протокол+ късна фаза (15 мин)	4
Повече от едно изследване	7

При 26 пациенти, изследвани на магнитен резонанс, се установяват обемни находки в надбъбречните жлези. Те се разделят на две подгрупи:

Група на **аденомите** (20 пациенти) с изпълнени *включващи критерии*:

- Отношение на сигнален интензитет на находката спрямо слезката на Chemical Shift Imaging <0,71 или Signal Intensity Index (SII)>16.5%

Група на **туморите** на надбъбрека (6 пациенти) с *включващи критерии*:

- Отношение на сигнален интензитет на находката спрямо слезката на Chemical Shift Imaging > 0,71 или Signal Intensity Index (SII) <16.5%

3.2. Методи

Клинична информация за пациентите се събра проспективно посредством анамнеза и анкетен метод, и ретроспективно посредством болничната информационна система „Гама Кодмастер“.

- Анамнеза – снемане на подробна анамнеза
- Анкета, попълвана от пациента или негов придружител, която включва паспортни данни, ръст и тегло, субективни оплаквания и данни за придружаващи заболявания и приемани медикаменти (Приложение 1).
- Медицинска документация, достъпна в упоменатата по-горе информационна система, включително лабораторни резултати (електролити, хормонални изследвания), информация за придружаващи и минали заболявания (ендокринни, възпалителни, неопластични), редовна медикаментозна терапия (кортикостероиди).

Подготовка на пациентите:

Преди провеждане на КТ изследване:

- попълване на информирано съгласие

Допълнително, при нужда от приложение на к.м.:

- контрол на стойностите на плазмените нива на креатинина и уреята в референтни граници;
- при анамнеза за предходни алергични реакции към контрастни вещества бе извършена консултация със специалист-алерголог, и евентуална перорална

подготовка с антихистаминови препарати (3 дни преди изследването) и интравенозна премедикация с метилпреднизолон 1 час преди изследването в доза, варираща според телесната маса;

- перорална хидратация

- канюлиране на периферна вена на крайник

Преди провеждане на МРТ изследване:

-попълване на информирано съгласие;

-снемане на насочена анамнеза за наличие на несъвместими с апарата метални импланти (клапи, пейсмейкър, ортопедични протези, зъбни импланти и др.);

Допълнително, при нужда от приложение на контрастна материя (к.м.):

- контрол на стойностите на плазмените нива на креатинина и уреята в референтни граници;

-консултация с алерголог и евентуална премедикация при анамнеза за реакции на свръхчувствителност;

- канюлиране на периферна вена на крайник

Компютър-томографските изследвания бяха извършени на 64-срезов скенер *Toshiba Aquilion TSX 101-A, Toshiba Medical System, Japan 2009* при следните параметри на тръбата – напрежение 120 kV; електричен ток с автоматизирана модулация на mA; ротация – 0,5 sec, pitch-фактор - 1,484. Освен нативна фаза, при част от пациентите беше приложено 80-100 ml нейонно йод-съдържащо контрастно вещество – Iopromide, посредством инжектор със скорост на инжектиране – 3-3,5 ml/sec. Използва се bolus-tracking техника като скенирането стартира след достигане на плътност 120 ХЕ в предварително зададената зона на интерес (ROI). Така са получени артериална фаза (скениране около 30 sec след инжектиране), венозна фаза (65 sec), както и късна фаза при малка част от всички

пациенти (на 15-та min). Използват се образи, получени чрез протокол за абдомен с дебелина на среза – 5 mm, интервал на реконструкцията – 5 mm; както и за торакс, с дебелина на среза 3 mm и интервал на реконструкцията – 3 mm.

Магнитно-резонансните изследвания бяха проведени на апарат с напрегнатост на полето - 3T Magnetom Verio, A Tim+ Dot System, Siemens, Germany.

Таблица 3. Основни параметри на секвенциите, включени в използвания протокол за изобразяване на горен коремен етаж. AX – аксиален; COR – коронарен; DWI-diffusion weighted imaging; FS –fat saturation/потискане на сигнала от мастната тъкан/.

SIEMENS 3.0T						
Секвенция	FOV (mm)	Slice thickness (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Voxel size (mm)	TA (min)
T2 Haste COR trig	300	5	1400	127	0,6x0,6x5	2:30
T1 vibe Dixon COR	300	3	4,11	1,31	1,3x1,3x3	0:20
T2 Haste AX trig +FS	420	5	1490	127	0,5x0,5x5	3:20
T2 Haste AX trig	420	5	1490	127	0,5x0,5x5	3:20
T1 vibe Dixon AX	380	3	4,16	1,35	1,2x1,2x3	0:17
DWI AX (b50-400-800)	380	5	5900	59	1,4x1,4x5	3:32
T1 vibe AX dynamic native + FS	380	3	4,16	2,01	1,2x1,2x3	0:17
POST C						
T1 vibe AX dynamic Arterial 12	380	3	4,16	2,01	1,2x1,2x3	0:17
T1 vibe AX dynamic Portal +FS	380	3	4,16	2,01	1,2x1,2x3	0:17
T1 vibe AX dynamic Venous +FS	380	3	4,16	2,01	1,2x1,2x3	0:17
T1 vibe Dixon AX	380	3	4,16	1,35	1,2x1,2x3	0:17
T1 vibe Dixon COR	300	3	4,11	1,31	1,3x1,3x3	0:20
T1 vibe AX dynamic Delayed +FS	380	3	4,16	2,01	1,2x1,2x3	0:17

Образите се подложиха на оценка и измервания (определяне на размери, плътност и интензитет; както и качествени показатели

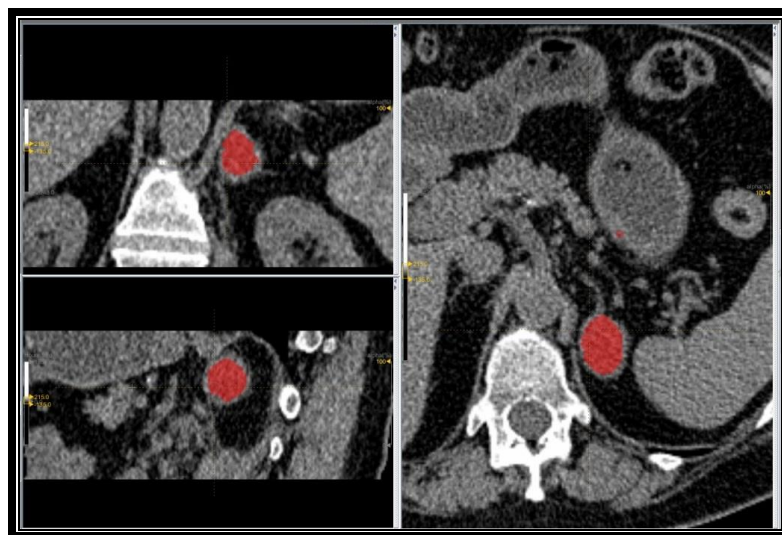
при различните подгрупи пациенти) на работна станция Vitrea (за КТ) и Syngo (за МРТ изследванията), както и с помощта на RadiAnt софтуерен пакет. Част от образите са анализирани ретроспективно, използвайки системата за архивиране и комуникиране на образите PACS на фирмата „Софтуерна компания“. Средната плътност и средният интензитет са определени на аксиалния срез с най-голям размер на находката, посредством очертаване на кръгова зона на интерес, която обхваща поне 2/3 от площта ѝ. За групата пациенти с обемна надбъбречна находка и проведена късна фаза се изчислиха процентите на отмиване на контрастното вещество (“washout”).

Получените от образите данни за четирите основни групи (нормални надбъбреци, хиперплазии, аденоми и тумори) се подложиха на статистически анализ с помощта на софтуерни пакети Microsoft Excel Office и IBM SPSS 19. Бяха приложени методи на дескриптивната статистика за изчисляване на релативна и абсолютна честота, средни, минимални и максимални стойности, мода, медиана, стандартни отклонения. Издигнатите хипотези се тестваха посредством параметрични и непараметрични тестове, включително Mann-Whitney U test, Independent samples t Test, Pearson’s test, Хи-квадрат (χ^2 test) тест за независимост.

При част от пациентите с обемни формации (43 пациенти с 47 аденома и 33 пациенти с 47 метастази) нативните и артериални КТ образи се подложиха на допълнителен постпроцесинг посредством LIFEx софтуерен пакет за извличане на текстурни параметри. За всеки пациент се очерта по полуавтоматичен способ 3D зона на интерес (VOI), ангажираща почти целия обем на лезията. Неочертана се остави около 1 mm периферно разположена тъкан като превантивна мярка срещу ефекти на усредняване на обема на границата с околната мастна тъкан (Фиг.1). Използваха се срезове с дебелина 2 mm. Последва дискретизация на вокселите в обема на интерес (VOI) на 64 интенсни нива и рескалиране на нивата между -150 и +300 Хъндсфийлдови единици (ХЕ) за улесняване изчислението на параметрите и нормализиране на ефекта на плътността върху параметрите. Изчислиха се редица текстурни показатели от първи ред (хистограмни дескриптори, включително процент на негативните пиксели) и от втори ред. Към последните се

причисляват параметри изчислени от Gray-level co-occurrence matrix (GLCM) и neighborhood grey-level difference matrix (NGLDM). За всяка лезия бяха изчислени следните 3D параметри в нативна и артериална фази: стандартно отклонение от средната плътност (HU_std), дискретизирана ентропия от хистограмата, Neighborhood Gray Levels Dissimilarity Matrix (NGDLM) Busyness, както и няколко параметъра от групата на Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) – Homogeneity, Energy, Contrast, log 10 Entropy и Dissimilarity. За статистическа обработка на получените стойности се използва софтуерният пакет IBM SPSS Statistics v.19, като се приложи тест от групата на непараметричните за сравнение на две независими извадки Mann-Whitney U test при стойност на $p < 0,05$. Резултатите от теста използваме за ранкиране на текстурните параметри според потенциала им да служат за биомаркери за бенигненост и малигненост.

Параметрите с най-добра дискриминативна възможност послужиха като входящи данни на програма за предиктивни модели тип невронна мрежа (Tiberius).



Фигура 1 Текстурните параметри са изчислени въз основа на триизмерни зони на интерес (в червено), които обхващат почти целия обем на надбъбречната лезия, оставяйки несегментирана около 1 mm периферно разположена тъкан.

4. Резултати и обсъждане

4.1. Средни метрични показатели на надбъбречните жлези при здрави лица и при пациенти с придружаващи заболявания. Зависимост от възраст, пол и хабитус.

Въз основа на полуколичествена визуална оценка надбъбречните жлези са определени като непроменени при 180 пациенти. Приложи се и обективен критерий – дебелина на тяло и крачета. За патологично променени приемаме жлезите, при които се намира отклонение от нормата в две от трите им съставни структури (крачета и тяло). Наличието на отклонение в размера само на една от съставните части на жлезата се прие за краен вариант на нормата и се установи в 40 от случаите. Тринадесет пациенти имат отклонение в ≥ 2 структури, не покриват обективните критерии и по тази причина бяха изключени от изследването.

Резултатната група се състои от 167 лица между 18 и 87-годишна възраст (средна възраст 58 ± 17 г.), от които 69 жени и 98 мъже. 73 от лицата нямат значими придружаващи заболявания, 62 пациенти имат придружаващо заболяване артериална хипертония (АХ), 7 пациенти имат установен захарен диабет (ЗД), а при 25 пациенти двете състояние се съчетават.

Въпреки че волуметричният анализ демонстрира по-добра повтораемост на резултатите, ние употребяваме линейни метрични показатели, които добре корелират с адреналните обеми и са лесно приложими в клиничната практика.

При направената съпоставка на полуколичествената визуална оценка със златния стандарт (обективен критерий – размер) установяваме, че визуалният метод на оценка има процент на грешка, надвишаващ приемливото ниво от 5%.

1) Зависимост от придружаващи заболявания

Разделихме извадката на две – пациенти с и без придружаващи заболявания. С цел да се провери хипотезата, че разпределението на средните

величини за ширина на жлезата и кумулативен размер е еднакво при здрави лица и при пациенти с АХ и/или ЗД се приложи тестът на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test). Резултатите от теста не показаха статистическо значимо различие между средноаритметичните стойности на кумулативен размер и ширина на жлезата в ляво и в дясно при двете групи лица ($p > 0,05$ за всички сравнявани двойки).

Здравите лица и пациентите с артериална хипертония не се различават значително по кумулативния размер на надбъбреците. Този резултат се подкрепя от проучването на Schneller и Reiser . Не се откри зависимост на кумулативния размер с придружаващото заболяване захарен диабет, нито с комбинацията от хипертония и диабет. Редица автори съобщават за влияние на захарния диабет върху размера на жлезите като цитират хроничен стрес, свързан със състояния на хипер- и хипогликемия, който индуцира хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос с последваща секреция на адренкортикотропен хормон (АКТХ). Тези проучвания обаче използват волуметрия. Въпреки че по литературни данни линейните измервания на обема на жлезите корелират добре с техния обем, е възможно линейните показатели да са недостатъчно чувствителни към леки отклонения в обема, каквито биха могли да се наблюдават в резултат на захарен диабет.

Не се откри разлика между здрави лица и такива със съпровождащо заболяване. Това дава основание при изчислението на средните стойности за нормални надбъбречни жлези да бъде взета предвид цялата извадка.

Таблица 4. Средни метрични показатели на нормални надбъбречни жлези (в mm).

	N	Форма				Ширина медиално краче	Ширина латерално краче	Ширина на тяло	Дължина на жлезата	Сумарна ширина	Кумулатив ен размер
		“У”	“V”	Линей -на	Триъг- ълна						
Лява жлеза	16 7	139	0	28	0	4.23±1.31	3.55±1.17	5.53±1.96	32.45±8.5	12.59±3.1 5	45.05±9.67
Дясна жлеза	16 7	146	3	18	0	3.68±1.04	3.19±1.12	6.03±1.72	32.8±7.8	12.3±3.1	45.14±8.93

2) Форма на жлезите

Преобладаващата форма на жлезите в изследваната група е Y-образна. Линейна форма на някоя от двете жлези се среща в 27% от изследваните лица, като при един пациент тя се наблюдава двустранно. V-образна форма (липсващо тяло) се установи при трима или в 1,79 % от наблюдаваните случаи като се установява само за дясна жлеза. Триъгълна форма не се среща в изследваната серия. Изразени като процент от всички надбъбречни жлези (334) V-образната форма е най-рядка (0,9%) с предилекция към дясна жлеза, следвана от линейната – 13,77 %, която се среща по-често в ляво. Преобладаващата конфигурация на жлезите е Y-образна (85,33 %). Сходно е и честотното разпределение на конфигурациите в литературата .

В проучване върху КТ образи получени при 420 здрави лица (220 мъже и 200 жени) Özbiner и колеги установяват преобладаване на Y-образната форма при двете жлези, срещаща се в 90,9 % от всички надбъбреци, следвана от триъгълна (4,1%), и L-конфигурация (0,3%). Както и в нашата серия “V” формата е най-рядко срещана – при 1 пациент за дясна жлеза (0,11%). Авторите не наблюдават линейна конфигурация. В изследвания от нас материал „Y“ конфигурацията също е най-често срещаната за всяка от страните, следвана от линейната, която показва предилекция за лява страна.

Установяването на анатомичните варианти има значение за последващото измерване на жлезите и при откриването и въвеждането в клиничната практика на гранични стойности, разделящи нормални от хиперпластични жлези.

3) Зависимост на размера на жлезите от страната

Таблица 4 илюстрира средните стойности на линейните показатели за размера на надбъбречните жлези в ляво и дясно и техните стандартни отклонения. Средните стойности получени от Schneller и сътр. при тяхното изследване на извадка от централно-европейска популация, както и тези, съобщавани от John и колеги за лица от Азиатската популация са по-високи. Получените за българската популация средни метрични показатели се

доближават най-много до тези, съобщавани от Sundaа и Kanakaraj за извадка от Индийската популация . Тези различия биха могли от една страна да се свържат с анатомични особености, обосновани от етноса. От друга страна е необходимо уеднаквяване на извадките по отношение на модифициращите фактори, които оказват влияние върху адреналните размери. За проверка на тази вероятност са необходими проучвания, обхващащи различни етнически групи, които да са изравнени по отношение на ръст, телесна маса и коморбидност.

Издигна се хипотезата за различие между средните размери на крачетата, тялото и средният кумулативен размер в ляво и в дясно, която се провери посредством тест на Стюдънт за свързани извадки. Намери се статистически значима разлика за ширината на медиално краче ($p=0.009$) и кумулативния размер ($p=0.039$) при съответно по-малка от типичната ($d=0.47$) и нищожна ($d=0.009$) големина на ефекта. При наблюдаваната серия пациенти не се установи значима разлика в кумулативните размери на лява и дясна надбъбречна жлеза.

Предишни изследвания откриват сигнификантно по-високи средни метрични показатели за лявата жлеза на срезови образни изследвания. Тези наблюдения не се потвърждават от проучването на Dilruba и Shamim за теглото на надбъбречните жлези . Авторите изследват 140 жлези от 70 аутопсии и не откриват значима разлика в масата на лява и дясна жлеза. На срезови образни методи дясната жлеза често е трудно отграничима от прилежащия чернодробен паренхим, което благоприятства грешки при измерването, подценяващи или надценяващи реалните ѝ размери. В изследваната от нас серия от 167 пациенти средната стойност на боди мас индекса е над горната граница, приета за норма (27 ± 5). Този факт дава основание да приемем наличието на повече ретроперитонеална мастна тъкан и по-добра разграничимост на десен надбъбрек като причината за получените резултати, доближаващи се до тези от аутопсионен материал.

- 4) Зависимост на размерите на жлезите от възраст, пол, ръст, тегло и BMI

Издигнаха се хипотези за зависимост между кумулативните размери от една страна и факторите ръст, тегло, боди мас индекс, възраст от друга, които се подложиха на проверка посредством теста на Пирсън. Установи се:

- слаба положителна корелация между кумулативния размер на десен надбъбрек и ръста при по-малка от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.221$, $p=0.004$)
- слаба положителна корелация между кумулативния размер на десен надбъбрек и теглото при по-малка от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.244$, $p=0.001$)
- слаба положителна корелация между кумулативния размер на десен надбъбрек и БМИ при по-малка от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.168$, $p=0.03$).
- Между кумулативния размер на лява жлеза и ръста се наблюдава положителна корелация, която може да се третира като голяма или по-голяма от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.330$, $p<0.001$).
- Слаба положителна корелация се установи между кумулативния размер на ляв надбъбрек и теглото при по-малка от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.207$, $p=0.007$).

За установяване на връзка между размерът на жлезите и пола се проведе хи квадрат тест. Тук се наблюдават стойности на p над 0,05, следователно между изследваната величина и пола в извадката не се установява статистически значима зависимост.

Откриха се слаби позитивни корелации между кумулативния размер и ръста и теглото. Изключение прави ръста с кумулативния размер в дясно, където зависимостта е средна по сила. Намери се зависимост с боди мас индекса, но само за дясната страна. Този резултат може да се обясни като се вземе предвид асоциацията на по-високия БМИ с по-голямо количество периадренална мастна тъкан, което благоприятства отграничаването на десен надбъбрек на многосрезовите методи. Литературните данни за ефекта на тези фактори са

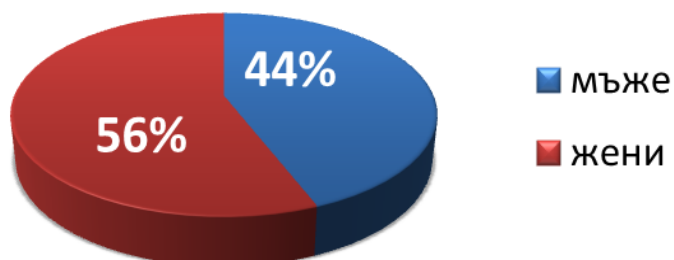
противоречиви, като единствената устойчива зависимост цитирана от повечето автори е с телесното тегло. При две проучвания Nougaret и колеги (които изследват 40 здрави пациенти и 104 пациенти в състояние на септичен шок) и Schneller и сътр. (наблюдения върху 105 лица) оценяват ефекта на факторите ръст, пол и БМИ. Те наблюдават силно положителна зависимост с теглото и умерена по сила (Nougaret) до липсваща (Schneller) връзка с ръста. Значима разлика между половете с по-големи размери при мъжете се съобщава от различни автори, като Schneller открива, че корелациите на обема с факторите ръст и тегло изчезват, когато извадката с пациенти бъде разделена по пол. Özbiner и сътр. разделят своята извадка от пациенти по пол, като продължават да наблюдават позитивна връзка с ръст, тегло и слаба отрицателна такава с възрастта. Те цитират по-големи размери на жлезите при жени. Нашите резултати са съпоставими с тези на Wang и сътр., включително и по сила на наблюдаваните корелации. Wang, Jin и Xue измерват обемите на надбъбречните жлези при 81 пациенти, изследвани на 64-срезов скенер, както и корелациите на обема с гореописаните фактори. Те намират положителна зависимост на обема на лява, дясна жлеза, както и на тоталния адренален обем с теглото, ръста и с телесната повърхност. При тяхната серия пациенти също не се наблюдава корелация на обема с факторите пол и възраст.

4.2. КТ оценка при пациенти с хиперплазия на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики

В групата на адреналните хиперплазии се включиха 130 пациенти, при които жлезите се оцениха като дифузно или нодуларно променени според полуколичествена визуална оценка. Диагнозата нодуларна хиперплазия при всички пациенти се постави при наличие на ≥ 3 нодула. При обикновената или „гладка“ хиперплазия и вродената хиперплазия се приложиха и обективни включващи критерии, въведени от Vincent и Montagne - размери на крачетата >5

mm и/или на тялото на жлезата >10 mm. В резултат от извадката се изключиха 20 пациенти (процент на диагностична грешка при визуална оценка – 18%).

Фигура 2. Структура на пациентите с хиперплазии по признака пол.



Средната възраст на изследваните лица с хиперплазия е $63,4 \pm 12,2$ години (24–85 г.) като с напредване на възрастта честотата на хиперплазиите нараства . Има лек превес на женския пол - 62 от засегнатите лица са жени, а 48 – мъже, като сходно съотношение се запазва и в подгрупите хиперплазия и нодуларна хиперплазия. Всички наблюдавани случаи на вродена хиперплазия в нашата серия са при жени. Абсолютната честота от всички изследвани пациенти през периода (6290) е 1,76% общо за хиперпластичните състояния, а разделена по групи - съответно 0,06% за вродената форма, 0,7% за нодуларната форма, и 1% за най-често срещания подвид – обикновена хиперплазия. Измененията са от нодуларен тип при 43 пациенти, обикновена или „гладка“ хиперплазия имат 63 пациенти. Наблюдаваме 4 случая на вродена надбъбречна хиперплазия.

Измененията най-често са двустранни (в над половината от случаите). В случаите с едностранно засягане лявата жлеза е със значителен превес (39%) над дясната (2,7%). В подизвадката обикновена хиперплазия преобладава изолираното засягане на лява жлеза – 56%, следвано от двустранно ангажиране в 41%, и десностранно при 3%. 81% (35 пациенти) от всички случаи на нодуларна хиперплазия са двустранни, следвани от засягане на лява жлеза (7 случая) и на дясна (1 случай). Всички 4 пациенти с вродена хиперплазия показват „гладко“ ангажиране на двете адренални жлези.

При 9/110 (8%) пациенти наблюдавахме и калцификати в структурата на жлезите, като тази асоциация е по-честа при нодуларния подтип (6 случая).



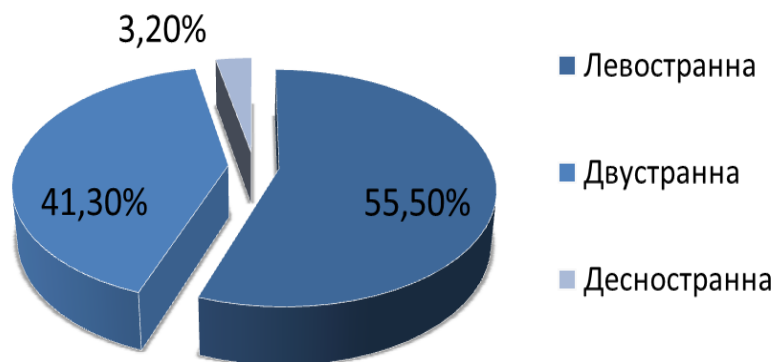
Фигура 3. Относителен дял на наблюдаваните подвидове хиперплазия.

Адреналната хиперплазия е случайна находка при изследване по друга причина в 95,5% от случаите. Хиперфункция на жлезите се среща при двама поради АКТХ-независим хиперкортицизъм при един пациент и един случай на хиперплазия в следствие ектопична АКТХ секреция. От подгрупата на инцидентно откритите хиперпластични НБЖ се наблюдава един случай на хипофункция в условията на сепсис. Случаят на АКТХ-зависим хиперкортицизъм демонстрира обикновена хиперплазия, докато случаят с първичен хиперкортицизъм има като субстрат двустранно нодуларно променени жлези. 34 от изследваните пациенти в извадката (110) имат придружаващо заболяване АХ – самостоятелно (13) или в комбинация със захарен диабет (21). За подизвадките обикновена и нодуларна хиперплазии относителният дял на пациентите със съпровождащи заболявания е сходен – 30 % и 32,5%

Таблица 5. Средни метрични показатели (в mm) за лява и дясна жлеза при пациентите с обикновена хиперплазия.

	N	%	Ширина медиално краче	Ширина латерално краче	Ширина на тяло	Дължина на жлезата	Сумарна ширина	Кумулативен размер
Лява жлеза	71	65%	6.9±2.3	6.5±2.2	12.9±3.2	37.1±8.2	23.8±6	52.26±15
Дясна жлеза	38	35%	5.36±1.8	5.58±1.9	12±2.5	38±8.6	19.36±4.9	47.4±14.3

Подгрупата на *обикновената хиперплазия* обхваща 63 пациенти (33 жени и 30 мъже) на възраст от 36 до 85 г. Средната възраст е 63,7±12,3 г. Средните метрични показатели за ширина на медиално, латерално краче, тяло, както и дължина на жлезата и кумулативни размери са представени на таблица 5.



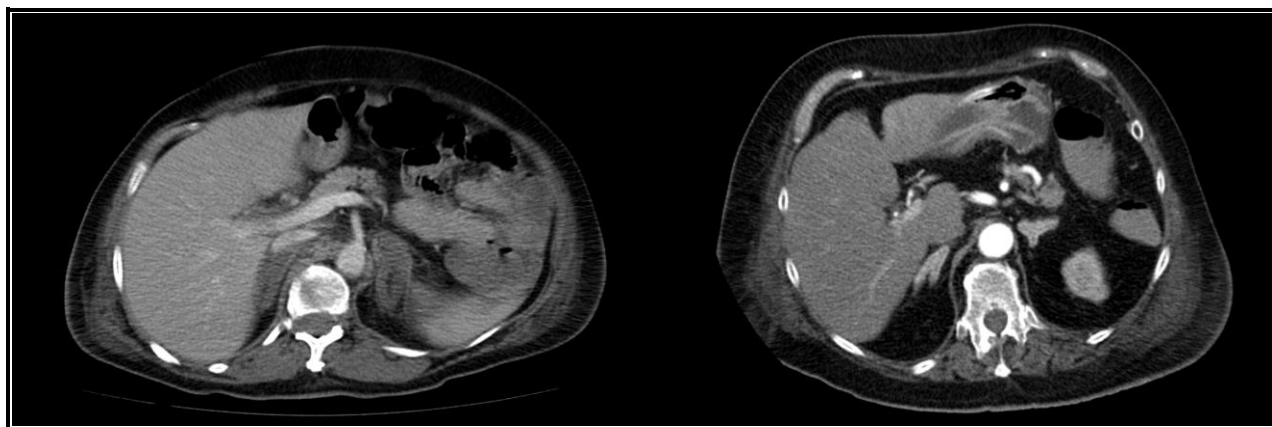
Фигура 4.

Наблюдаваната склонност към засягане на лява жлеза се обяснява с различния венозен дренаж. Дясна надбъбречна жлеза се дренира в долна куха вена посредством *vena centralis*, докато в ляво оттокът е към лявата ренална вена. Тази особеност предпоставя към повишено налягане, венозен застой и предразполага към хиперпластична или аденоматозна трансформация .

В групата са включени двама пациенти с клиника на сепсис, при които се провежда контраст-усилена компютърна томография за уточняване на източника

на инфекция. Пациентите са жена на 66-годишна възраст с малкотазов абсцес и 65-годишна жена с перитонит. Надбъбречните жлези при тези случаи са дифузно равномерно уголемени. При втория случай са налице лабораторни и клинични данни за адренална хипофункция. След приложението на контрастно вещество се наблюдава преходно периферно усилване и в двата случая, както и интензивно (до 155 ХЕ) хомогенно контрастиране във венозна фаза във втория случай.

Сходни изменения при септични пациенти са описвани в литературата. Съществуват данни, че в условията на сепсис настъпва релативна надбъбречна недостатъчност поради периферна резистентност към ефекта на глюкокортикостероидите или към кортикотропния хормон. Последвалата активация на хипоталамо-хипофизарната ос има за резултат компенсаторно увеличаване на обема на жлезите. В своето проучване Nougaret и съавт. сравняват обема на надбъбречните жлези при серия от 104 пациенти със сепсис и 40 здрави контроли. Те установяват почти двойно по-голям обем на жлезите при групата със сепсис спрямо контролната група, която разлика не може да бъде обяснена с разлики в телото и телесната площ. Авторите наблюдават силна позитивна корелация между обема на жлезите и преживяемостта .



Фигура 5. КТ изследвания на абдомен във венозна (ляво) и артериална фаза (дясно) демонстрират двустранно уголемени надбъбречни жлези с периферно усилване при 66-годишна жена с малкотазов абсцес и 65-годишна жена с перитонит.

Подгрупата на *нодуларната хиперплазия* обхваща 43 пациенти (25 жени и 18 мъже) на възраст от 37 до 84 г. Средната възраст на пациентите е $62,7 \pm 13$ г. Измененията са двустранни при 81,4% от случаите, ангажират само лява жлеза при 16,3% или само дясна при 2,3%. При тях са измерени дължината на жлезата и максималния диаметър на най-големия нодул за всяка страна. Сборът от последните два показателя представлява кумулативния размер.

Таблица 6. Средни метрични величини (в mm) за лява и дясна жлеза при пациенти с нодуларна хиперплазия.

	N	%	Дължина на жлезата	Най-голям нодул	Кумулативен размер
Лява жлеза	42	49	38.1 ± 9.7	19.3 ± 7	45.95 ± 15.2
Дясна жлеза	36	42	38.9 ± 9	19.2 ± 8.8	42.4 ± 13.5

Проведе се тест на Mann-Whitney за сравнение на най-големия аксиален размер при 82 нодула при адренална хиперплазия и 168 аденома. Резултатите не показват статистически значимо различие между размера на нодули и аденоми ($p=0.548$).

Разграничаването на нодуларна хиперплазия от аденом е затруднено поради сходство на образните находки, особено в случаите с макронодуларна хиперплазия (МНХ). 83,7 % от пациентите в изследваната подгрупа имат размер на нодулите >1 см. Наблюдаваме един случай на 63 годишна жена с известна двустранна макронодуларна хиперплазия, която развива субклиничен хиперкортицизъм 20 години след откриване на състоянието. Не се установиха случаи на разгърнат синдром на Кушинг. Тези наблюдения са съпоставими с докладваните в литературата.



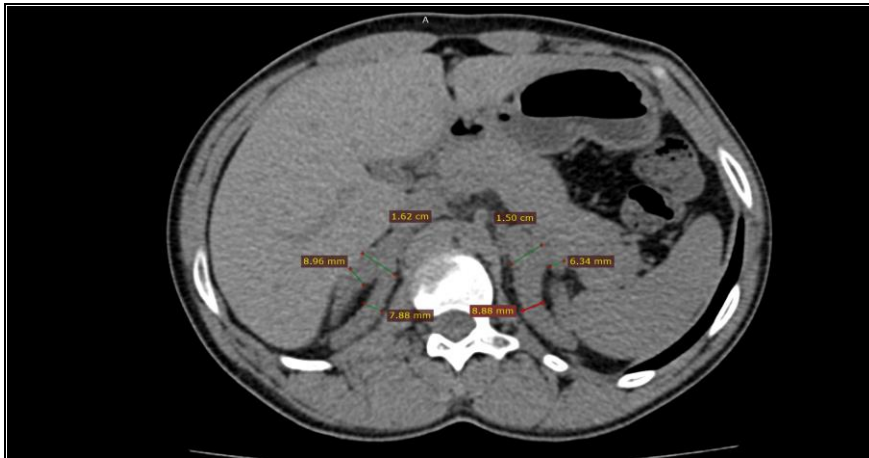
Фигура 6. Макронодуларна хиперплазия при 71-годишен мъж без данни за свръхпродукция.

Park и съавт изследват 156 пациенти на компютърен томограф като прилагат трифазов протокол с насоченост НБЖ. Те откриват, че нодулите в контекста на адренална хиперплазия имат по-малък размер в сравнение с аденомите . Тези резултати не се потвърдиха за нашата извадка.

Наблюдаваме 4 случая на *вродена надбъбречна хиперплазия* при жени между 24 и 60 години. Макроморфологично жлезите се представиха двустранно дифузно равномерно уголемени. Техните средни метрични показатели са представени на таблица 7.

Таблица 7. Средни метрични величини за лява и дясна жлеза при пациенти с вродена хиперплазия (в mm).

	N	Ширина медиално краче	Ширина латерално краче	Ширина на тяло	Дължина на жлезата	Сумарна ширина	Кумулативен размер
Лява жлеза	4	6.7±2.2	6.6±2.4	13.16±3	37.8±8.7	24.1±6.2	51.6±15.2
Дясна жлеза	4	5.34±1.8	5.46±1.7	12±2.3	38±8.3	19.41±4.9	46.83±13.9



Фигура 7. Аксиален срез от нативно КТ изследване на 24 - годишна жена с вродена надбъбречна хиперплазия демонстрира двустранно увеличени надбъбречни жлези с гладък контур.

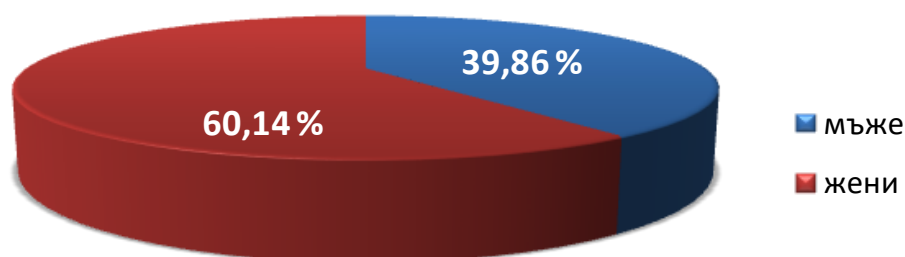
Въпреки малкия брой случаи, направи впечатление, че средните метрични показатели при вродена хиперплазия не се различават значимо от тези при обикновената хиперплазия.

В проучване от 2019 г. El-Maouche и сътр. изследват 88 пациенти с доказана вродена хиперплазия по отношение образни, биохимични и клинични прояви. Те наблюдават нормален обем на жлезите при 31 случая, 4 случая на атрофия и 53 случая с хиперплазия. Има известна по-честа асоциация на вродена хиперплазия с различни адренални тумори (миелолипом, аденом, феохромоцитом), която не се установи при изследваните от нас пациенти.

4.3. КТ оценка при пациенти с аденом на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики

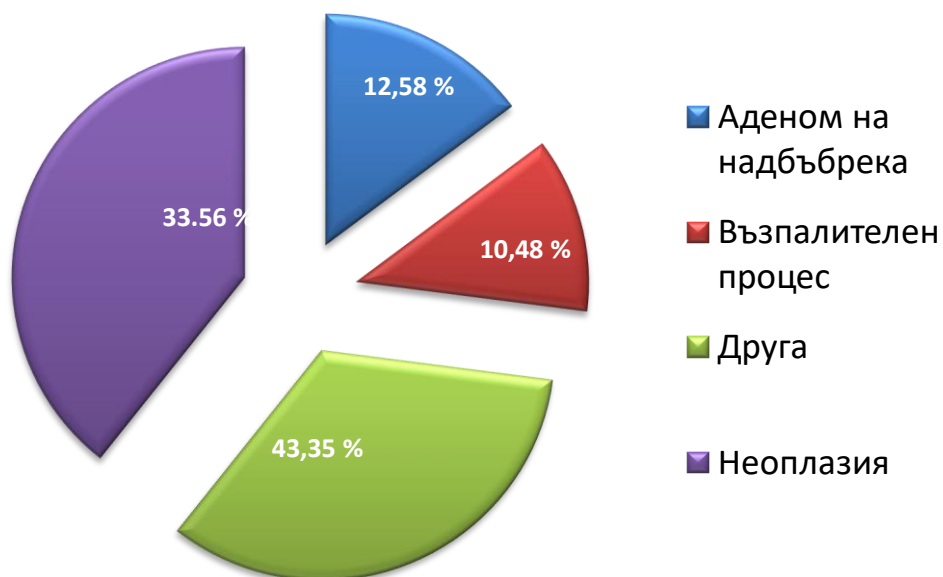
При 142 пациенти (59 мъже и 84 жени) бяха изпълнени образните критерии за аденом на надбъбречната жлеза. Възрастовият диапазон е между 33 и 84 години, средна възраст – 65 ± 13 години, като се наблюдава ръст на честотата на този вид находка с възрастта, достигайки пик през седма декада .

Фигура. 8. Структура на наблюдаваните пациенти с аденом по признака пол.



Отнесени към всички пациенти за проучвания период с КТ образни изследвания, обхващащи горен кореман етаж и съответно надбъбречните жлези (6290 пациенти), адреналните аденоми се откриха в 2,27%. Като значимо придружаващо заболяване при 37 пациенти бе артериалната хипертония (АХ), при 17 – захарен диабет (ЗД), а 5 пациенти страдат и от двете заболявания.

Аденомите ангажират лява адренална жлеза при 48,9% (70 случая), дясна – при 26,6% (38 случая), и са двустранни при 24,5% (35 пациенти).



Фигура 9. Разпределение на пациентите с аденом според насочващата диагноза.

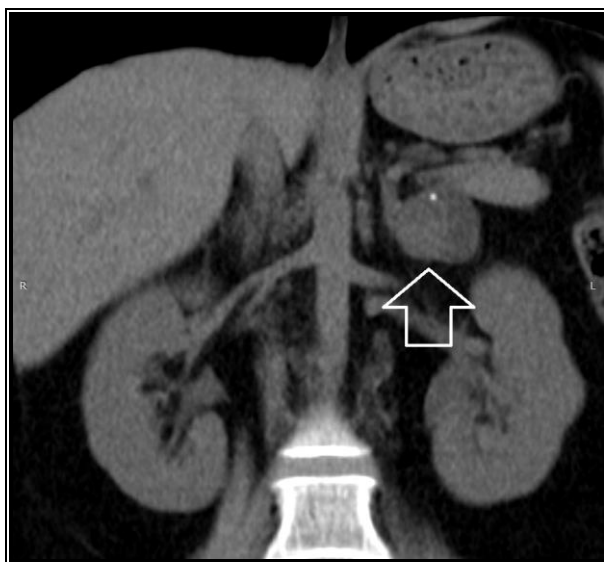
На базата количествени (средна плътност) и качествени (хетерогенност, калцификати) белези, демонстрирани на нативното скениране, групата на аденомите бе подразделена на три:

- „типични“ аденоми – показващи плътност <10 ХЕ, хомогенни, без калцификати (71,32%)

- аденоми с висока плътност (АВП) или „бедни на липиди“, които показват хомогенна структура и плътност >10 ХЕ (9,8%)

- „атипични“ аденоми с хетероденсна структура и/или калцификати (18,88%)

Три пациенти с аденоми (два атипични и един типичен) имат проведена късна фаза. Всички случаи демонстрират абсолютен washout $>60\%$ (61,63 и 78%).



Фигура 10. Хистологично верифициран атипичен аденом на ляв надбъбрек, демонстриращ хетерогенност и калцификати на нативна фаза.

Данни за свръхпродукция са налице при осем пациенти като преобладава лабораторна и клинична констелация за АКТХ-независим хиперкортицизъм (6 пациенти); наблюдаваме един случай на АКТХ-независим субклиничен хиперкортицизъм и един случай на хипералдостеронизъм. Честотата на

свръхсекреция е 5,6% от всички пациенти с аденоми. Относителният дял на атипични и високоплътностни аденоми в подгрупата на свръхсекретиращи лезии надвишава значително относителния им дял от цялата извадка – 75% спрямо 24%. Хистологична верификация е извършена за 9 аденома – 4 АВП, 4 атипични и един типичен аденом с данни за автономна продукция.

Таблица 8. Характеристики на аденомите по вид – честота, обем, плътност в различните фази.

Вид аденом	Брой	%	Среден обем (ml)	Плътност (нативна фаза)	Плътност (артериална фаза)	Плътност (венозна фаза)
Типичен	127	71%	4,2±7,5 ml	-9,8±11XE	35,4±41 XE	32±27XE
АВП	14	10%	6,16±9,95 ml	16,5±15 XE	67 ±25 XE	86±27 XE
Атипичен	27	19%	4,33±7,7 ml	-9,3±11 XE	33±40 XE	33±27 XE
Всички	168	100%	4,36±7,27 ml	-7,51±13 XE	33±40 XE	33±27 XE

За сравнение на обемите при трите подгрупи аденоми използваме теста на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test). Всички стойности на Sig. (2-tailed) са по-големи от 0,05 (р съответно 0,258, 0,906 и 0,075), следователно няма статистически значима разлика между средните рангове на обемите при трите типа аденоми.

По литературни данни инцидентно откритите, безсимптомни адренални находки се срещат между 3-5% при образни изследвания в общата популация и в до 9% при аутопсионни серии. Преобладаващият брой инциденталомии представляват несекретиращи аденоми.

В проучване на Song при 1049 неонкологични пациенти с адренален инциденталом аденомите представляват 75% от всички находки. При изследваните от нас пациенти дори при доказан придружаващ бластомен процес аденомите са най-честата находка. Най-честият вид злокачествен тумор на надбъбречните жлези в нашата серия са метастазите, които достигат честота 0,65%. За сравнение аденом се среща при 2,27% от изследваните лица.

Насочващата диагноза е първично злокачествено заболяване в 43 от случаите, при които се открива метастаза, и при 48 от случаите, при които находката е аденом. Oliver и съавт. също намират, че аденомите са най-честата адренална находка дори при пациенти с придружаваща неоплазия .

Има тенденция за нарастване на честотата с напредване на възрастта и пик през седма декада. Подобно на други автори и ние откриваме лек превес на женския пол. По-честото ангажиране на лява надбъбречна жлеза се обяснява с различия във венозния отток. Честотата на двустраните аденоми (24,5%) е сходна с докладваната от Terzolo и съавтори 25 – 29%. Аденомите, заедно с нодуларните хиперплазии, са най-често наблюдаваните двустранни обем-заемащи процеси на адреналните жлези в нашата извадка – в по 41,2% за всяка от двете нозологии. 12,9% от двустранните лезии са метастатични. Тези резултати се различават от докладваните в литературата. Според Bordeau и сътр. най-често билатералните находки са метастатични, следвани от двустранна МНХ и аденоми . Тези разлики могат да бъдат отдадени на насочващата диагноза за провеждане на образно изследване. В нашата серия 66,44% от пациентите са изследвани във връзка с нетуморни заболявания, докато неопластичен процес е насочващата диагноза при 33,56%.

Аденомите с висока плътност (АВП) са 9,52% от всички аденоми, стойност, близка до цитираните в литературата 10-40%. 18,88% от аденомите са хетерогенни и/или с калцификати. Единствено адреналните кисти превъзхождат аденомите по честотата си на калциране. Kenney и Stanley смятат наличието на калцификати за неспецифичен белег видим при доброкачествени и малигнени находки.

41,5% от изследваните пациенти с аденоми имат придружаващо заболяване АХ (26%), ЗД (12%) или и двете (3,5%). Тъй като при 87% от пациентите аденомът е инцидентна находка, не са налични хормонални изследвания, които да докажат или отхвърлят субклинична автономна хормонална продукция.

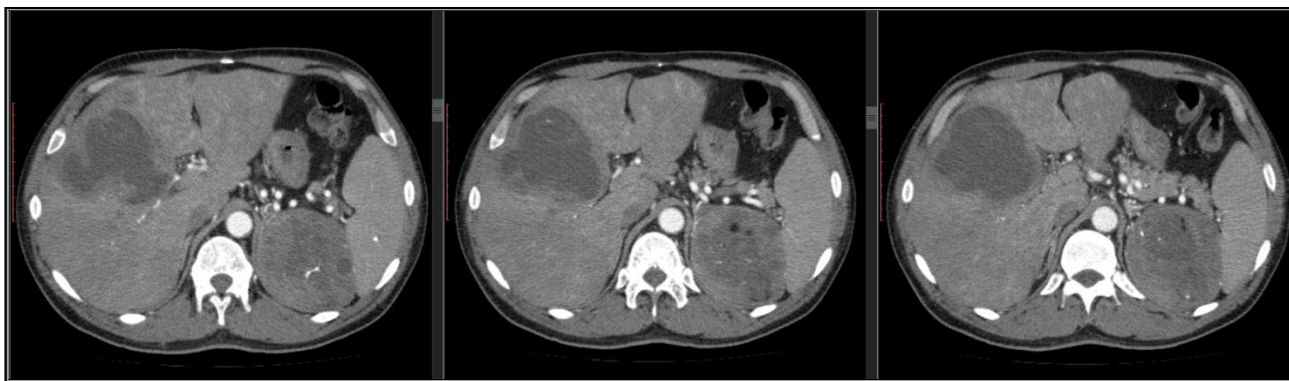
Има изследвания, които откриват асоциация на АХ и/или ЗД с инциденталом. Arruda и колеги проучват връзката между артериална хипертония и

резултатите от дексаметазонов супресионен тест при 40 пациенти с инциденталом и 40 контроли, съпоставими по пол, възраст, БМИ, тютюнопушене. 72,5% от пациентите с адrenalен аденом страдат от артериална хипертония спрямо 47,5% от контролите. Те намират позитивна корелация между наличието на хипертония и нивата на кортизол в кръвта след супресионен тест. Известна е връзката на адrenalни инциденталомии с по-висока честота на захарен диабет. Sydney изтъква, че тя може да е двустранна, тъй като от една страна хиперинсулинемията е известен митогенен фактор, а от друга част от инцидентно откритите аденоми притежават макар и ниска хормонална активност. Субклиничен хиперкортицизъм е най-често срещаното отклонение в ендокринната функция при пациенти с инциденталом, срещащо се в до 20% от случаите. Редица автори откриват по-висока честота на инциденталомии сред пациенти със захарен диабет и дори позитивно повлияване на проявите на метаболитен синдром след адrenalектомия. Тези данни могат да обяснят наблюдаваната висока честота на придружаващи заболявания.

4.4. КТ оценка при пациенти с тумори на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики

За обхванатия период наблюдаваме 69 пациенти, които покриват компютър-томографските критерии за тумор на надбъбречните жлези – 23 жени и 46 мъже на възраст между 29 и 80 години (средна възраст $60 \pm 14,2$ години). Разделени в зависимост от образни характеристики, клинични данни и хистологична верификация, туморите оформят осем подгрупи (фиг.12). В случаите на изпълнени включващи критерии и известно злокачествено заболяване находките се категоризират като метастатични (N=55 при 39 пациенти); хистологична верификация е извършена за един пациент с плоскоклетъчен карцином на ходилото.

Хомогенни или хетерогенни надбъбречни формации, показващи макроскопски участъци с мастноеквивалентна плътност се причисляват към групата на миелопипомите (N=16 при 14 пациенти).



Фигура 11. Ехинококоза - хетерогенни лезии с калцификати, ангажиращи десен чернодробен дял и ляв надбъбрек.

Диагнозата феохромоцитом (N=2) и онкоцитом (N=2) са поставени след микроскопска оценка. При четири пациенти надбъбречните находки покриват образните критерии за включване в групата при липсващо придружаващо злокачествено заболяване и без хистологична оценка. Тези пациенти се отделиха в групата „тумор на надбъбрека“. В нашата серия изследвания не наблюдаваме доказани случаи на адренален карцином.

Таблица 9 онаглеждава значителната разлика в честотите на туморите на адреналните жлези. Преобладават метастазите, следвани от миелолипомите и ендотелни кисти. Двустранни тумори наблюдаваме при 15 пациенти като най-често билатерални са метастазите (11 случая). Най-честият източник в случаите с двустранно засягане в изследваната серия е белодробният карцином, докато при единствения случай на простатен карцином се изобразяват три отделни находки в двата надбъбрека с характер на вторични. При останалите 4 пациенти с двустранни находки се среща по един случай на двустранни миелолиполи, на ендотелни кисти и на тумори.

Фигура 12. Честотна диаграма на видовете тумори

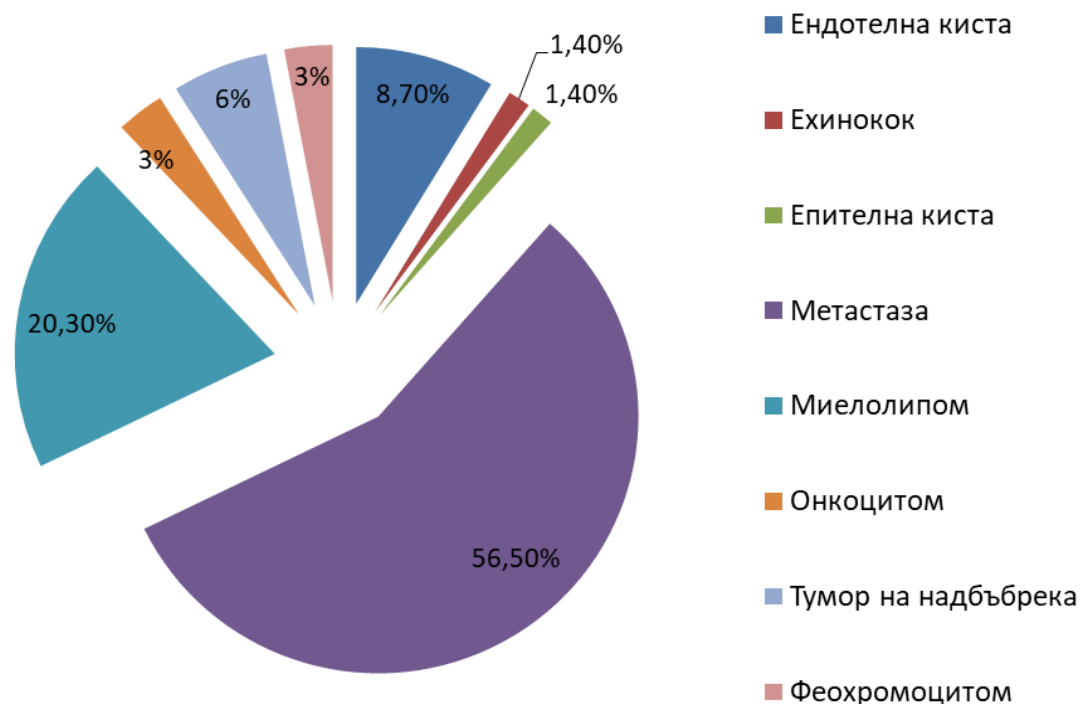
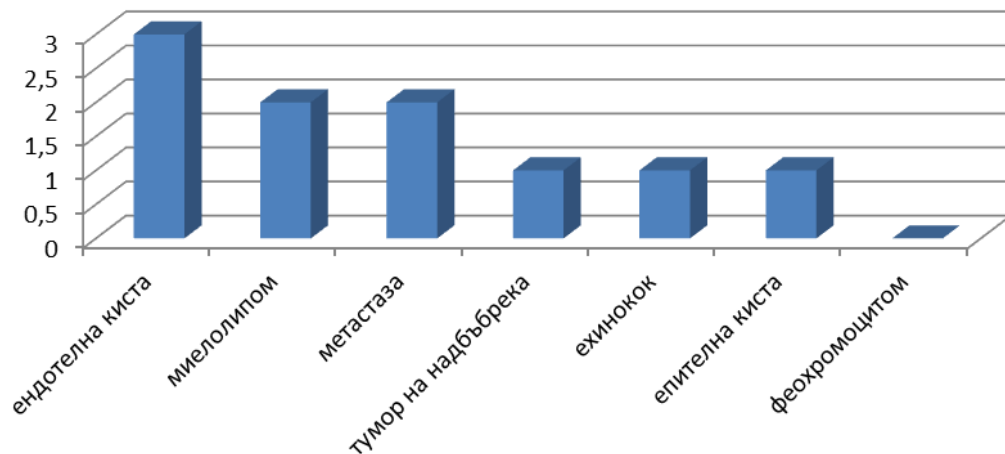


Таблица 9. Разпределение на туморите по вид, тяхната относителна честота и честотата им в цялата изследвана популация.

№	Вид тумор	Брой лезии	Честота	Относителна честота в извадката (N=69)	Честота в цялата изследвана популация (N=6290)
1	Ендотелна киста	6	6	8,7%	0.095%
2	Ехинокок	1	1	1,4%	0.016%
3	Адренална киста	1	1	1,4%	0.016%
4	Метастаза	55	39	56,5%	0.65%
5	Миелолипом	16	14	20,3%	0.22%
6	Онкоцитом	2	2	3%	0.03%
7	Тумор на надбъбрека	4	4	6%	0.06%
8	Феохромоцитом	2	2	3%	0.03%
		87	69	100%	1,1%



Фигура 13. Надбъбречни тумори, които демонстрират калцификати.

11,94% от туморите на НБЖ демонстрират калцификати, на първо място ендотелните кисти, следвани от метастазите и миелолипомите. Като относителен дял по подвидове 50% от ендотелните кисти са калцирали, докато за метастазите и миелолипомите този процент е значително по-нисък – 5,12% и 12,5%. Хетерогенност показват 35% от туморите, по равен брой метастази и миелолипоми, следвани от тумори, ендотелни кисти и феохромоцитом. Изразени като относителен дял по подвидове двата открити феохромоцитомата и всички лезии, означени като тумор на надбъбрека, показват хетерогенност. Хетерогенни са над половината миелолипоми.

Метастазите представляват 56,5% от туморите на надбъбречните жлези. Средната възраст на засегнатите е $60,4 \pm 14,1$ г. Има значителен превес на мъжкия пол – 76,92% спрямо 23,08% жени. Лявата жлеза е ангажирана в 46,2%, дясната - в 25,6% от случаите. Двустранно засягане се установи в 28,2%. Най-честият източник е белодробен карцином (46%), следван от колоректален карцином (10%), стомашен (7,7%) и бъбречен (7,7%) карцином. Белодробен карцином е основното заболяване при над половината от случаите с двустранни метастази. В 43,6% от случаите има и други далечни метастази, докато при 20% метастазата в надбъбрека е единствената далечна разсейка към момента на изследване. При 10% е налице ангажиране на регионални лимфни възли, докато за останалите

10% от случаите метастазата в надбъбрека е единственото вторично огнище (по един случай на колоректален, белодробен, бъбречен карцином и карцином на млечна жлеза). Липсват клинични данни за стадия на онкологичното заболяване при 14 пациенти.

Таблица 10.

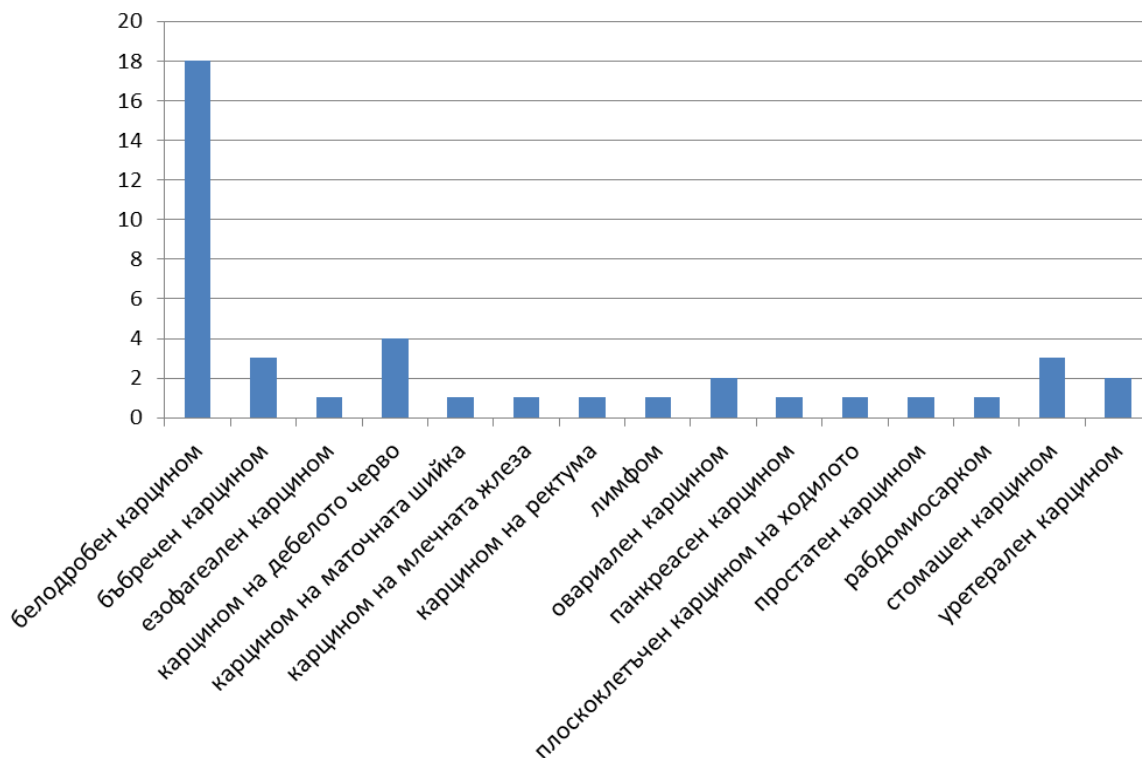
Вид тумор	Брой	%	Среден обем (ml)	Плътност (нативна фаза)	Плътност (артериална фаза)	Плътност (венозна фаза)
Метастаза	55	74%	27,8±48 ml	18,68±11,9ХЕ	46,23±19,9ХЕ	60,7±22,7ХЕ
Ендотелна киста	6	8%	255±350 ml	10±7 ХЕ	11 ±10 ХЕ	11±10 ХЕ
Миелолипом	16	21%	13,9±16 ml	-1,9±41 ХЕ	25±51ХЕ	35,8±55 ХЕ
Онкоцитом	2	2,7%	68,7±60 ml	29±1 ХЕ	60±4 ХЕ	78±7 ХЕ
Феохромоцитом	2	2,7%	38,5±41 ml	19±13 ХЕ	66 ХЕ	51 ХЕ

Средният размер на лезиите е 35,5±19 mm. 27,3% от разсейките са хетерогенни на нативното скениране, докато калцификати се откриват при 3,6%.

По отношение на поведението на метастазите след приложение на контрастна материя се наблюдава вариабилност, която може да се асоциира с първичното огнище. За метастазите от белодробен карцином се проведени най-често нативна и артериална фаза. Лезиите показват разнородност по отношение на каптирането на контрастно вещество. Средната плътност на нативното скениране варира (11-35 ХЕ), като се покачва със стъпка между 7 и 54 ХЕ в артериална фаза. Вариабилност се откри и в начина на усилване на разсейките от колоректален карцином. Въпреки малкият брой случаи, метастазите от бъбречен карцином имат много сходни плътностни характеристики в трите фази и покачват значително плътността си след приложение на контрастна материя. Средната плътност на нативна фаза е 12±5 ХЕ, в артериална фаза - 73±7 ХЕ, и във венозна фаза – 86±7 ХЕ.

В скорошно ретроспективно проучване (2020) Мао и съавт. също откриват предилекция към мъжкия пол, но съобщават по-висока средна възраст на пациентите - 67 години. Белият дроб е преобладаващ източник (39%) и в тяхната

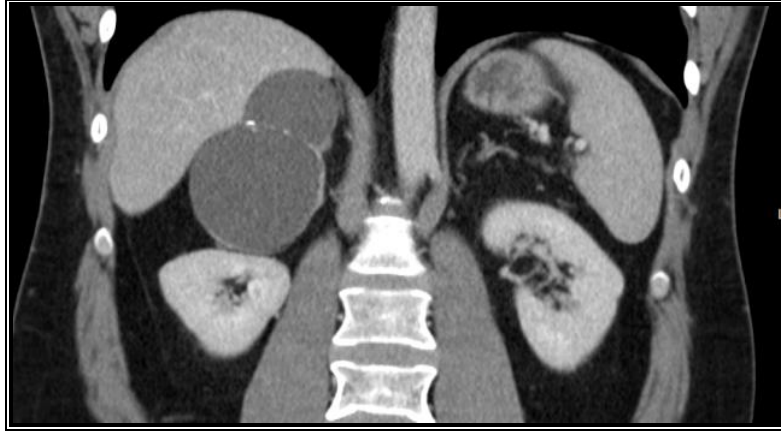
кохорта. Авторите установяват по-висок процент на двустранни метастази – 43%. Честотата на развитие на надбъбречна недостатъчност достига 12,4% от пациентите с двустранно засягане и корелира с размера на метастатичния депозит. Тези резултати се подкрепят от ретроспективно изследване на Lam и колектив. Те наблюдават висок процент на двустранни метастази (49%) и зависимост на наличието на симптоми от размерите на лезиите. По-малкият дял на двустранните разсейки наблюдавани от нас може да се обясни с липсата на повторни КТ изследвания (контролно изследване е проведено само при двама пациенти). Средният размер на двустранни разсейки при пациенти, развили недостатъчност, е 46 mm. Ние докладваме средни размери за групата на двустранните лезии - 36 mm. Вероятно неголемите размери са причината да не наблюдаваме случаи на надбъбречна недостатъчност. В съгласие с литературните данни откриваме адренално ангажиране предимно при пациенти с напреднало онкологично заболяване (43,6%).



Фигура 14. Честотно разпределение на източниците на надбъбречни метастази по брой случаи.

Миелолипомите съставят 20,3% от всички тумори на надбъбрека, като имат равномерно разпределение по пол и средна възраст на засегнатите – $60 \pm 12,2$ г. Всички миелолипоми показват мастноеквивалентни зони на нативно скениране като калцификати се визуализират при две от находките. Не се установиха клинични данни за свръхсекреция. В обзор на 20 собствени и 420 случая от литературата Десмап и съавт. докладват асоциация с вродена надбъбречна хиперплазия в до 10% от случаите. Ние не установихме свръхсекреция, нито асоциация с ВНХ, което може да се обясни с малката по обем серия.

Наблюдаваме 8 случая на кистични находки на НБЖ. В един от тях (1,4%) се установи дебелостенна киста на лява жлеза с точковидни калцификати при пациент с известна мултисистемна ехинококоза. При друг пациент с кистична находка с образни характеристики, идентични с тези на ендотелните кисти, хистологичният резултат разкри епителна адренална киста. Ендотелна киста на надбъбрека се среща при 8,7% (6 случая) от всички пациенти с надбъбречни тумори, като са засегнати по-млади лица – средна възраст $49,75 \pm 21$ г. Преобладава мъжкият пол. Липсва предилекция към лява или дясна жлеза – ангажиране на лява, дясна и на двете в по два от случаите. Находките показват плътност близка до течноеквивалентна ($11,6 \pm 7$ ХЕ) и склонност към калциране (50%). Средната плътност в артериална фаза е $13,8 \pm 10$ ХЕ и във венозна – $14,4 \pm 10$ ХЕ. При един пациент е проведена и късна фаза на 15-та мин. Кистите са инцидентна находка при шестима пациенти, докато болкова симптоматика е причината за провеждане на образно изследване при една пациентка. Оценка на разпространението на основното паразитно заболяване е причина за откриване на ехинококова киста на НБЖ. Въпреки наличието на аденом в контралатералната жлеза в два от случаите, не се установи хормонална хиперфункция. Размерът на лезиите варира значително, но като цяло надвишава този на останалите видове тумори – среден обем - 87,8 ml, диапазон – 23 - 947 ml.



Фигура 15. Ендотелна киста.

Кистичните находки на НБЖ са редки обем-заемащи процеси и включват псевдокисти, съдови, епителни кисти и рядко паразитни кисти. Съществуват противоречиви данни в литературата по отношение на най-честият тип кистична находка, като повечето публикации сочат ендотелните кисти. Ние наблюдаваме 6 ендотелни кисти, една епителна и една паразитна киста. Честотата на ендотелните кисти съвпада със съобщаваната в литературата честота от 0,06%. Нашите наблюдения се отклоняват от описваната склонност към засягане на женския пол – 83% от засегнатите лица са мъже. Липса на предилекция към определена страна е докладвана в литературата, както и двустранно ангажиране в 8 - 15% . Ние установяваме двустранно засягане в 33%. Не се откриха доклади за хормонална продукция при ендотелни кисти, но са известни неспецифични симптоми като болка и дискомфорт. Липсват точни данни за относителния дял на симптоматичните кисти, вероятно поради редкостта на този тип лезии. Ние не наблюдаваме усложнения на ендотелните кисти. Болкова симптоматика е налице в 16%.

Феохромоцитомът съставя 3% от наблюдаваните адренални тумори. Засегнати са две жени (възраст 37 и 61 години), като са налице клинични и лабораторни данни за свръхсекреция. Двете находки показаха хетерогенност, без зони на калциране или на мастноеквивалентна плътност. При по-възрастната пациентка се проведе единствено нативно скениране. За втория случай се

проведе специализиран протокол и скениране на 15-та минута след приложение на к.м. Лезията не показва отмиване, а натрупване на контрастна материя с времето (Absolute washout = - 9%).

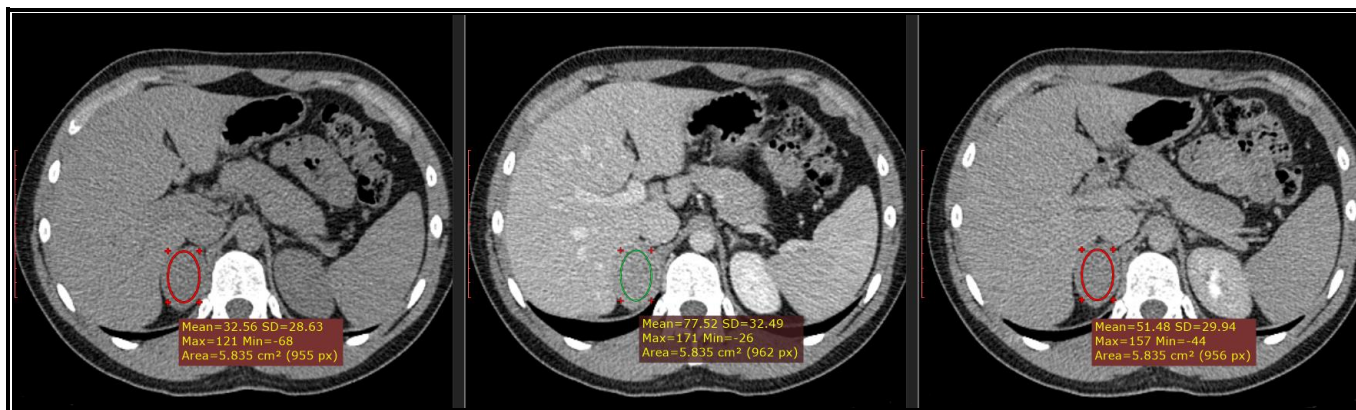
Феохромоцитомите са относително редки тумори на НБЖ с разнообразни клинични и образни прояви, които затрудняват диагностиката. Честотата им достига 7% от всички инциденталомии, като има известна предрекция към женския пол. Образните характеристики са вариабилни и зависят от размерите. Малките тумори обикновено са хомогенни, хиперденсни (>10 ХЕ), добре васкуларизирани лезии, докато по-големите могат да са отчасти или изцяло кистични и да имат централни зони на некроза.

Сани и колеги намират припокриване на стойностите на средната плътност на феохромоцитомите (средна плътност =10 ХЕ) с тези на типичните аденоми (средна плътност ≤10 ХЕ) в 0,5% от случаите. Двадесет и два от туморите с плътност >10 ХЕ (28,9% от случаите) имат абсолютен washout >60%, имитирайки беден на липиди аденом. В заключение авторите определят средната плътност като по-надежден критерий в сравнение с изчислението на washout на контраст.

Blake, Krishnamoorthy и Boland изследват 8 верифицирани феохромоцитомата. Една от находките показва средна плътност на нативно скениране 9 ХЕ и абсолютен washout >60%. Ние също наблюдаваме ниска средна плътност при едната пациентка на нативна фаза (10 ХЕ), но вместо отмиване се визуализира натрупване на контрастна материя от тумора. Също така на постконтрастните серии формацията показва неравномерно усилване, което не е типична характеристика за аденом. Тези наблюдения показват, че макар и рядко може да се срещне припокриване на образните находки при феохромоцитом с тези на аденом и диагнозата не може да бъде поставена единствено на база резултатите от образното изследване.

След хистологична верификация бяха изолирани два случая на онкоцитом на надбъбрека (3% от всички тумори). Той е считан за онкоцитарен вариант на адренален аденом, но е отделен в групата на туморите поради известната

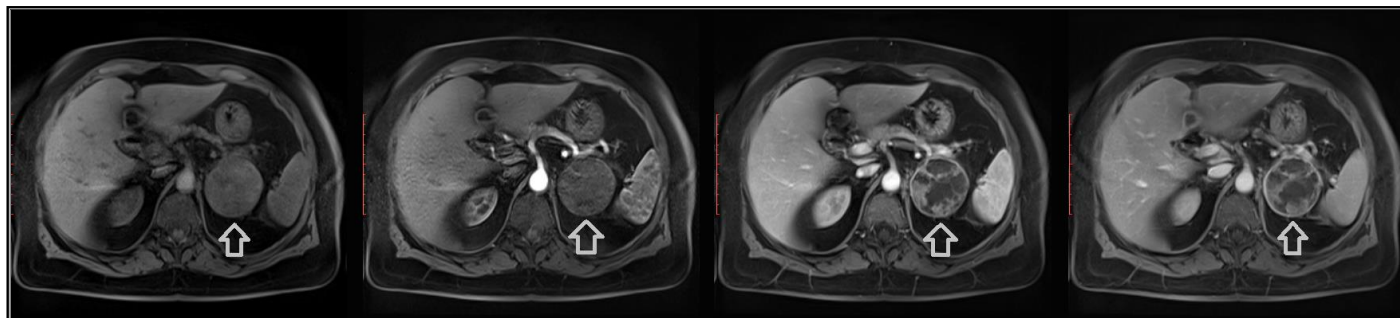
разнородност по отношение на биологията на този тип лезия. Спектърът на адrenalните онкоцитомии включва бенигнии и малигнии тумори, както и такива с неясен малигнен потенциал. Два от наблюдаваните случаи са изследвани посредством КТ. По-голямата лезия (6,6 см) се откри при 55-годишна жена и ангажира лява жлеза. Лезията е хистологично бенигнена. Вторият случай е на 20-годишен мъж с по-малък тумор (4,7 см), разположен в дясно, който бе диагностициран като притежаващ неясен малигнен потенциал. На проведеното контролно КТ изследване 6 месеца след адrenalектомията се установи регионален лимфен възел с гранични размери. Двете находки показват сходни образни характеристики – хомогенни със средна плътност на нативно скениране около 30 ХЕ, и покачване след приложение на контрастна материя със стъпка от 30 ХЕ в артериална и с около 15 ХЕ във венозна фаза; без калцификати или мастноеквивалентни зони. При втория случай се проведе скениране на 15-та минута, което показва абсолютен “washout” 39,5%. Не се установи хормонална секреция.



Фигура 16. Онкоцитом

Част от нашия опит с онкоцитомии включва случай на 60-годишна жена с тумор на лява адrenalна жлеза (6,5 см), изследвана на магнитен резонанс. Находката показва централни кистични участъци (хиперинтенсни на T2 и хипоинтенсни на T1) и периферна солидна компонента, която усилва след

приложението на контрастна материя и показва рестрикция на дифузията (Фиг.17). Не се виждат зони, които да потискат сигнал при in-phase – opposed-phase секвенцията (Adrenal-to-spleen CSI ratio – 0,91).



Фигура 17. Онкоцитом.

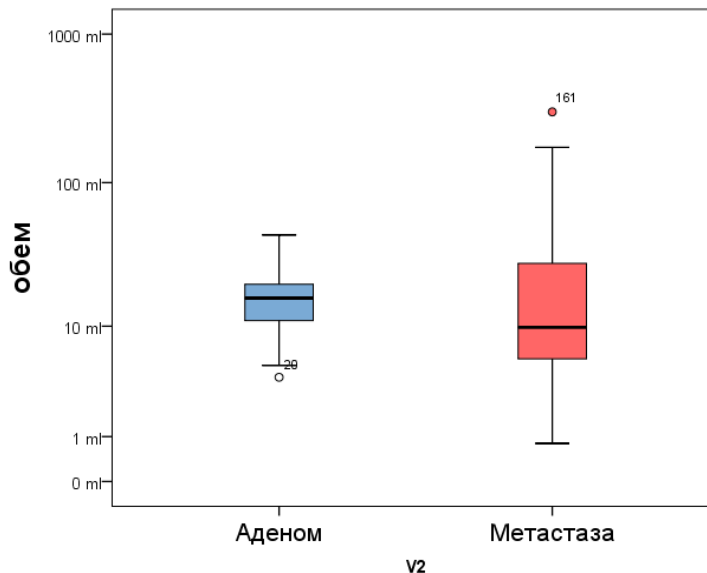
Надбъбречните онкоцитомии са редки тумори с около 200 докладвани случая в литературата. Имат предилекция към женския пол и по-често произхождат от лява адренална жлеза. Два от трите случая са на жени с левостранна формация. По литературни данни до 20 % от онкоцитомите имат хормонална секреция, близо 28 % имат неясен малигнен потенциал и около 19 % са малигнени . Ние не наблюдаваме случаи на хиперфункция. Формацията при един от пациентите се класифицира като притежаваща неясен малигнен потенциал. Hong и съавтори установяват неясен малигнен потенциал при 3 от общо 11 случая или около 27% . Въпреки малкия брой случаи това съотношение е спазено и при наблюдаваните от нас. Dong и сътр. не откриват специфични образни характеристики на онкоцитомите. Те наблюдават хетерогенност в три от четирите докладвани случая . Хетерогенните находки преобладават и в серията на Hong – 7 от 11, и на Tirkes – 7/12. Подобно на Tirkes и ние наблюдавахме денситет >10 ХЕ на нативно скениране и умерено изразено, равномерно усилване на хомогенните находки сходно с това на паравертебралната мускулатура, както и липса на спад в сигналния интензитет на CSI. Наличието на капсула се счита за типична находка както за бенигнените, така и за малигнените форми, като се визуализира единствено при лезията изследвана посредством МРТ. Авторите

отбелязват, че разграничаването от аденом с висока плътност не е възможно на нативното скениране . De Leo провежда ретроспективно изследване върху 57 пациенти, диагностицирани с аденом с висока плътност посредством специализиран КТ протокол. Всички включени формации показват релативен washout над 40% и абсолютен – над 60%. Адреналектомия е извършена за 17 пациенти, като при 12 от тях е налице онкоцитна клетъчна компонента, която представлява $\geq 75\%$ от тумора. Авторите не откриват разлики в образните характеристики между аденоми с висока плътност и онкоцитомии, нито между бенигнни онкоцитомии и такива с неясен малигнен потенциал . Нашите наблюдения потвърждават тези изводи. Липсата на отмиване на контрастната материя при пациенти с проведена късна фаза вероятно представлява по-скоро изключение, отколкото типична находка.

В подгрупата „тумор на надбъбрека“ се включиха четирима (6%) пациенти на възраст между 48 и 84 години (3 жени и един мъж), с находки, които не отговарят на критериите за други подвидове тумори. Друго основание за тяхното групиране са сходните образни характеристики. Абсолютен washout се изчисли за един пациент като вместо да отмива, лезията натрупва контрастно вещество – washout = -23 %.

4.5. Роля на обема, средните плътности и хистограмния анализ при диференциацията на бенигнни от малигнни адренални лезии

Разграничаването на най-честите огнищни процеси на НБЖ – аденоми (2,27%) и метастази (0,65%) е от значение за клиничната практика особено при пациенти с онкологично заболяване, където правилната категоризация на надбъбречните лезии е важна за стадирането и определянето на по-нататъшно поведение.



Фигура 18.

Извърши се тест на Ман-Уитни, за да се провери хипотезата за различие в средните стойности на обема на аденоми и метастази. Установи се статистически значима разлика между средните рангове на обема при двете лезии ($p < 0,026$) и $r = 0,15$.

С цел да се провери хипотезата, че средноаритметичната стойност на плътността в нативна, артериална и венозна фази за двете групи: аденоми и метастази, не се различава, се проведе t -тест за независими извадки (independent-samples t -test) на Стюдънт. Откри се:

- статистически значимо различие за средноаритметичната стойност на плътността в нативна фаза на аденомите спрямо метастазите - $t(220) = 13,2$, $p < 0,001$, с по-малка от типичната големина на ефекта $d = 0,31$

- Липсва статистическо значимо различие ($p = 0,143$) между средноаритметичните стойности на плътността в артериална фаза за метастази ($M = 46,2$, $SD = 19,9$) и за аденоми ($M = 37,6$, $SD = 40,24$); $t(171) = 1,47$.

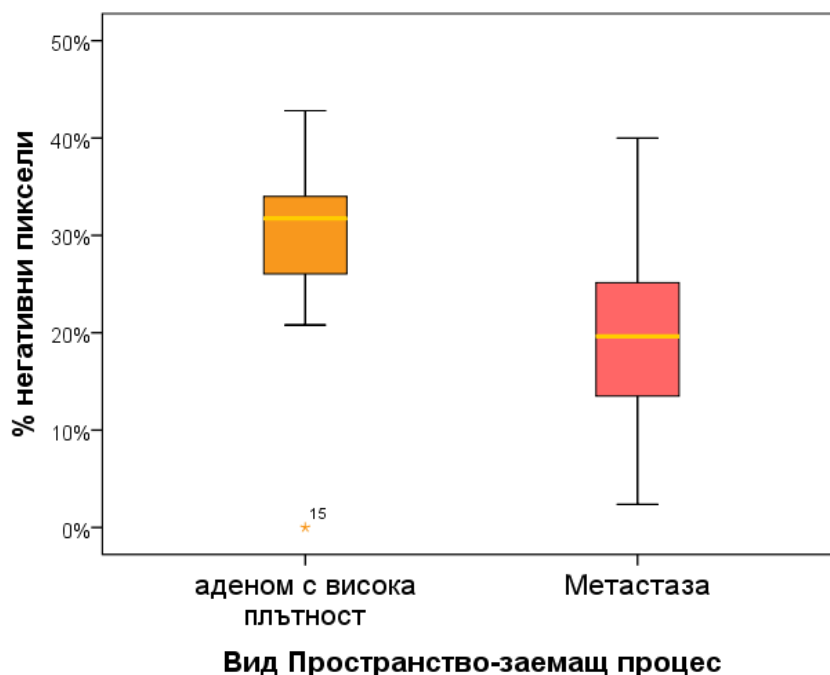
- Разлика не се установи и при сравняване на плътностите при двете групи във венозна фаза ($p = 0,06$); $t(147) = 2,82$, $CI = 4$.

t -тестът за независими извадки (Independent-samples t -test) на Стюдънт се приложи, за да се провери хипотезата, че средноаритметичните стойности на плътността в нативна, артериална и венозна фази за групата на аденоми с висока

плътност и групата на метастазите, са равни. Резултатите от теста дават основание да се приеме нулевата хипотеза, че няма статистически значима разлика между двете сравнявани групи на нативна ($p=0,17$), артериална ($p=0,14$), и венозна ($p=0,06$) фаза, тъй като за всички сравнявани двойки $p>0,05$.

Проведе се хистограмен анализ за подгрупата на аденомите с висока плътност и за подгрупата на метастазите, като се изчисли процентът негативни пиксели от целия обем на лезиите, реконструиран от 2 mm срезове. Средният процент на негативните пиксели е $29,6\pm 9,7\%$ за АВП и $19,8\pm 10\%$ при метастазите.

Проверяваме хипотезата за статистически значима разлика между процента на негативни пиксели при аденоми с висока плътност и при метастази:

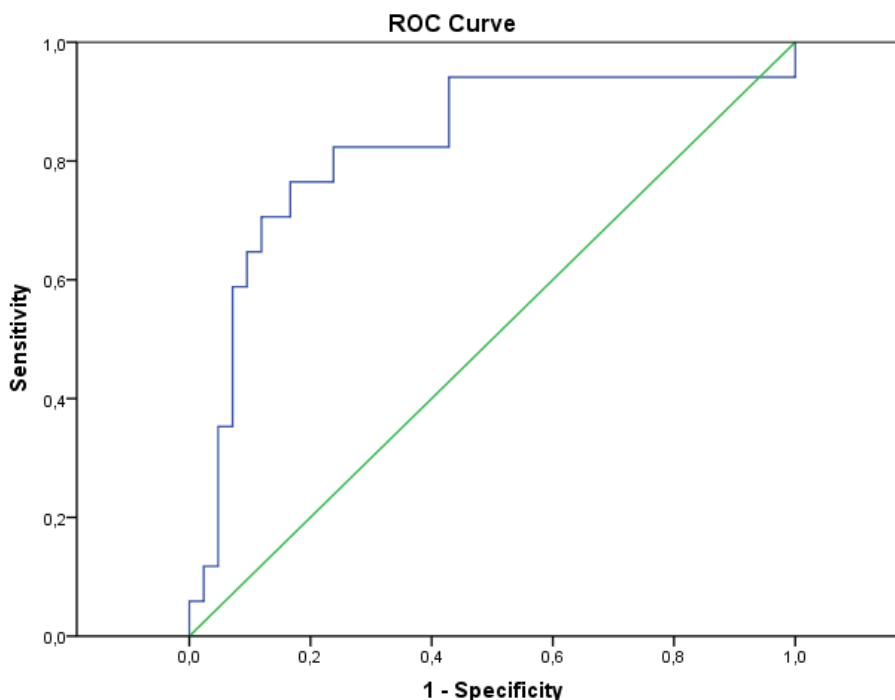


Фигура 19.

Има статистически значима разлика между средния процент на негативни пиксели при аденоми с висока плътност и средния процент на негативните

пиксели при метастази ($p < 0,05$), при големина на ефекта надвишаваща типичната $r = 0,50$.

Прилагаме Receiver Operator Characteristic Curve анализ. Като оптимална прагова стойност при диференциране на аденоми с висока плътност от метастази се получи 29,15% негативни пиксели за хистограмен анализ на 2 mm срезове. Този праг постигна чувствителност 64,7% и специфичност 99% (AUC=0,825, PPV 92%, NPV 87%).



Фигура 20.

В преобладаващия брой случаи надбъбречните аденоми, подобно на нормалния адренален кортекс, имат високо вътреклетъчно съдържание на липидни включвания. Тази особеност на аденомите е използвана за разграничаването им от метастази за първи път от Lee и колеги. Анализирайки резултатите от множество публикувани проучвания Voland и сътр. приемат границата ≤ 10 XE като оптимална за клиничната практика, постигайки специфичност от 98% и чувствителност 71%. В нашата серия също се наблюдава

статистически значима разлика в средната плътност на нативна фаза за аденомите и метастазите.

По литературни данни около 30% от аденомите са „бедни на липиди“ и не могат да бъдат диагностицирани посредством измерване на средна плътност на нативна фаза. Честотата в изследваната извадка е по-ниска от съобщаваната - 9,8%. При сравнението на средна плътност на аденоми и метастази след приложение на контраст не се установяват значими разлики в стойностите. Тези резултати се потвърждават от редица източници. Caoili, Korobkin и Francis въвеждат специализиран протокол за оценка на надбъбречни жлези. Като използват процента на абсолютен и релативен washout на контрастната материя за характеризиране на бедни на липиди лезии те постигат 92% чувствителност и 98% специфичност.

Извършването на специализиран протокол не винаги е възможно в практиката – често надбъбречните лезии се откриват инцидентно, в хода на изследване по друг повод, или съществуват контраиндикации за приложението на контраст.

Заслуга на Bae, Fuangtharnthip и Prasad е въвеждането на хистограмен анализ върху нативни образи, който позволява покачване на чувствителността при детекция на аденоми спрямо средната плътност, без това да е свързано с по-висок брой фалшиво позитивни резултати. В ретроспективно проучване те използват праг от >10% негативни пиксели в площта на дадена лезия, за да я характеризират като аденом. Чувствителността на метода варира в отделните публикации между 70 и 91%, при относително константно висока специфичност (95 – 100%). В практиката често изследванията нямат дебелина на среза 5 mm. Такъв е случая с пациенти, изследвани посредством протокол за торакс, при които са достъпни по-тънки срезове. В предходни публикации редица автори търсят оптималната комбинация от дебелина на среза и процент негативни пиксели за диагностициране на АВП. Tüdös и съавтори прилагат хистограмен анализ при 83 аденома и 80 неаденоматозни лезии, като за целта използват срезове с дебелина 5 mm, 2,5 mm и 1,25 mm. За всяка дебелина на среза изчисляват диагностичната точност при праг от 1%, 5% и 10% негативни пиксели. Те установяват покачване на процента негативни пиксели с намаляване на дебелината на среза, както и

покачване на нивото на шум. За оптимални параметри приемат дебелина на среза 5 mm, където постигат чувствителност 53% и специфичност – 98,8%, като анализът на по-тънките срезове демонстрира по-слаби резултати за всеки зададен процентен праг .

Ние използваме двумилиметрови срезове, за да проверим дали по-тънките срезове биха допринесли за покачване на чувствителността на метода. В литературата липсват данни за утвърдена прагова стойност на процента негативни пиксели при анализ на по-тънки срезове. Установи се статистически значима разлика между процента негативни пиксели при двете групи находки. Прагът от 29,15% негативни пиксели постига чувствителност 64,7% и специфичност 99% при разграничаването им. Тези резултати надвишават получените от Tüdös и колеги. Това показва, че хистограмния анализ на тънки срезове има допълнителен принос в диагностицирането на АВП и приложението му е постижимо и на по-тънки срезове.

4.6. Роля на текстурния анализ при диференциацията на бенигни от малигнени адренални лезии

Оценяваме 33 пациенти с 47 метастази и 43 пациенти с 47 аденома, 7 от които показват плътност ≥ 10 ХЕ на нативно скениране (АВП). Останалите аденоми са типични – хомогенни, без калцификати и със средна плътност ≤ 10 ХЕ. С помощта на софтуерен пакет LIFEx оценяваме образи, получени на компютърен томограф в нативна и артериална фаза с дебелина на среза 2 mm. Извърши се полуавтоматична сегментация на лезиите, очертаваща 3D зони на интерес (ROI). Несегментирана се остави около 1 mm периферно разположена тъкан. Последва дискретизация на вокселите в ROI на 64 интенсни нива и рескалиране на нивата между -150 и 300 Хъндсфийлдови единици (ХЕ) Текстурните параметри се изчислиха от тези зони на интерес, като за всяка лезия се използват образи от нативна и артериална фаза. Изчислихме два конвенционални параметъра (HU standard deviation, Histogram Entropy) и шест параметъра от втори ред (GLCM–Homogeneity, Energy, Entropy log 10, Contrast, Dissimilarity, NGDLM–Busyness).

Използваме IBM SPSS 19 статистически пакет, за да сравним параметрите за нативни и контраст-усилени образи за следните двойки:

1. Аденоми – Метастази: Резултатите от Mann-Whitney U test демонстрират статистически значима разлика в средните рангове на текстурни параметри от първи ред (HISTO_Entropy) и втори ред (Homogeneity, Energy, Contrast, Entropy, Dissimilarity) при аденоми и метастази и в двете фази.

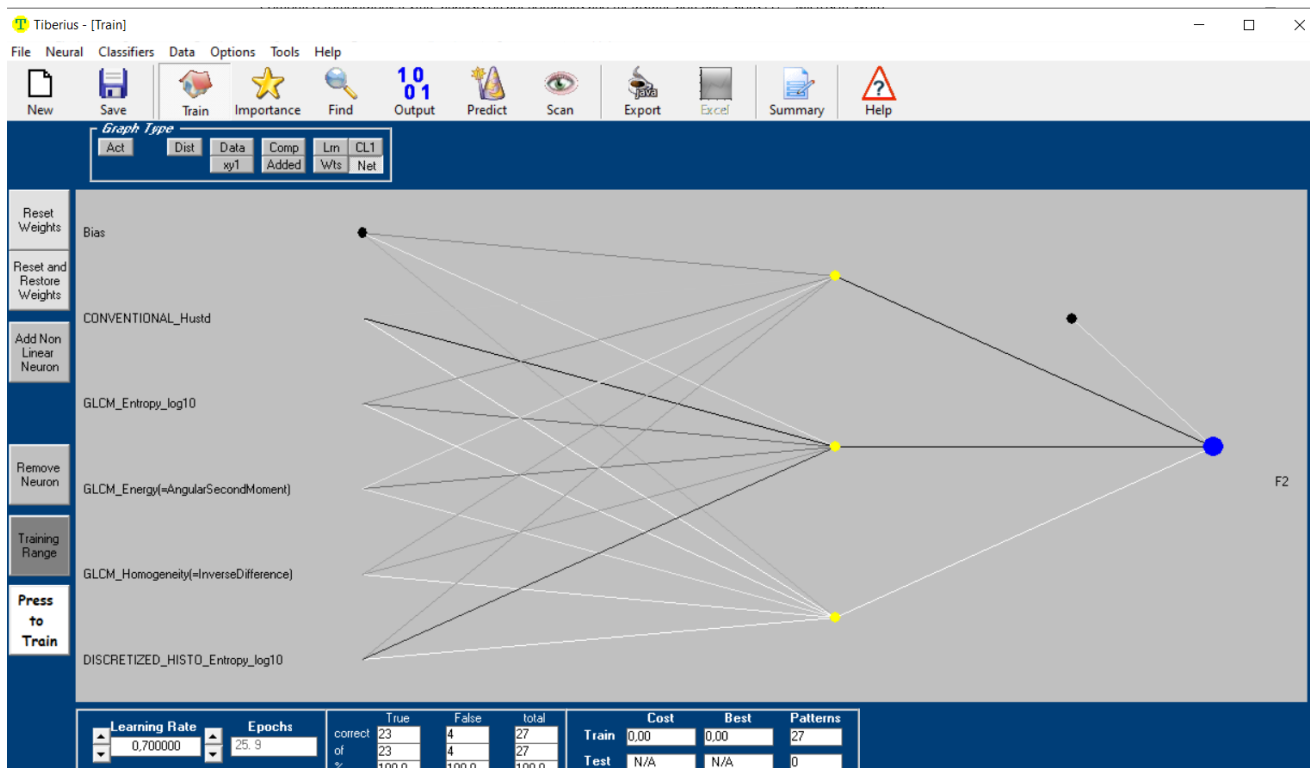
2. Типични аденоми – Метастази: Има значителна разлика между средните рангове на HISTO_Entropy, GLCM Homogeneity, Energy, Contrast, Entropy и Dissimilarity между типичните аденоми и метастазите и в двете фази.

3. Типични аденоми – Аденоми с висока плътност: Установи се статистически значима разлика в средните рангове на HISTO_Entropy, GLCM Homogeneity, Energy и GLCM Entropy за нативна фаза.

4. Аденоми с висока плътност – Метастази: Резултатите от непараметричния тест не показват значима разлика между осемте текстурни параметъра в нативна или артериална фази при АВП и метастазите.

След като подредихме текстурните параметри според дискриминативната им възможност, използваме параметрите с най-високи резултати за обучение на свободно достъпен софтуер за предиктивни модели тип невронна мрежа (Tiberius). Разделяме извадката на две равни части, като извършваме обучението върху едната от тях. Използвайки 5 текстурни параметъра (HU standard deviation, Histo Entropy, GLCM Homogeneity, Entropy и Energy) и невронна мрежа съставена от три неврона постигнахме 100 % специфичност и чувствителност върху тест-извадката (фиг.21).

Два текстурни параметъра от първи и шест параметъра от втори ред се оцениха по отношение на тяхната възможност да се разграничават аденоми от метастази. Използваха се както нативни, така и контраст-усилени образи в артериална фаза, тъй като те отразяват различни аспекти на лезиите. Нативните образи дават информация за туморната хистология, докато контраст-усилените образи отразяват васкуларизацията на формацията.



Фигура 21.

Типичните аденоми и метастазите показват значими разлики в текстурните параметри, изчислени както от нативни, така и от образите в артериална фаза. Histo Entropy показва най-висока дискриминативна възможност. Разлика се установи и между текстурните параметри на типичните аденоми и АВП, но само за тези, изчислени от нативна фаза.

Но и съавт. изследват 15 АВП и 8 малигнени лезии като сравняват 21 параметъра от втори ред, изчислени от нативни образи и контраст-усилени образи във венозна фаза на КТ, както и от in phase – opposed phase секвенции на МРТ. Авторите откриват значима разлика между 9 от параметрите в нативна и 18 от параметрите във венозна фаза, включително и параметри, производни на GLCM. Те постулират наличие на хетерогенност и при двата типа лезии. Хетерогенността на изследваните малигнени тумори те приписват на наличието на зони на некроза и микрокалцификати. В случая на аденоми с висока плътност те отдават наличието на хетерогенност на присъствието на клетъчни популации с високо и с

ниско вътреклетъчно съдържание на липиди и неравномерното им разпределение в обема на лезията. Тъй като кръвоснабдяването е едно и също и за двете клетъчни популации, приложението на контрастна материя води до по-хомогенен образ на аденома, докато приложението на контраст при туморите задълбочава хетерогенността. Така авторите обясняват факта, че сама по себе си средната плътност във венозна фаза не може да разграничи между двата типа лезии, но извлечените текстурни параметри от образи във венозна фаза показват добра дискриминативна възможност .

В текущото изследване не се установи значима разлика между средните рангове на текстурните параметри на АВП и метастази. $P > 0,00625$ за параметрите и в двете фази, като стойностите бяха по-ниски за нативните параметри.

Редица автори използват текстурни параметри от различен порядък, които не показват добра разграничителна възможност сами по себе си, но комбинирани като входяща информация за алгоритми постигат задоволителна чувствителност и специфичност в категоризацията на лезии. Според литературата все още не съществува консенсус за комбинация от параметри с оптимални резултати. Подреждането на параметри според дискриминативната им възможност притежава повече потенциал, отколкото откриването на единичен параметър, който самостоятелно да може да разграничава бенигнени от малигнени находки. Подредени по дискриминативна сила изследваните от нас параметри изглеждат така – на първо място стоят Histo Entropy и GLCM Homogeneity, следвани от Energy, Entropy GLCM Contrast и Dissimilarity. NGLDM Busyness е с най-ниска разграничителна способност. Параметрите изчислени от нативни образи показват по-голяма сила в сравнение с извлечените от контраст усиленни образи в артериална фаза.

Romeo и съавт. прилагат текстури анализ върху група от 60 пациенти (20 АВП, 20 типични аденома и 20 неаденоматозни лезии). Параметрите, показващи най-високи резултати, се използват за обучение на алгоритъм, който постига диагностична точност от 80%. В тяхното изследване параметрите от първи порядък и производните на long run emphasis matrix превъзхождат производните

на GLCM по дискриминативност, като най-високи резултати демонстрират производните от първи ред. По отношение на големината на ефекта Histogram Entropy е с най-висок резултат. Параметърът показва по-нисък среден ранг за метастази отколкото за типични аденоми. Макар и статистически незначима разлика, ние също установихме по-нисък среден ранг на Histogram Entropy за метастази спрямо атипични аденоми. Други автори също откриват по-ниски стойности за конкретния параметър при малигнени находки.

Текстурният анализ е обещаващ метод за оценка на хетерогенността на лезиите, който показва високи резултати. Неговото приложение може да замени извършването на специализиран КТ протокол с контрастно усилване и калкулация на washout. Ние постигнахме диференциация на малигнени от бенигнени високоплътностни адренални находки, използвайки единствено нативни образи.

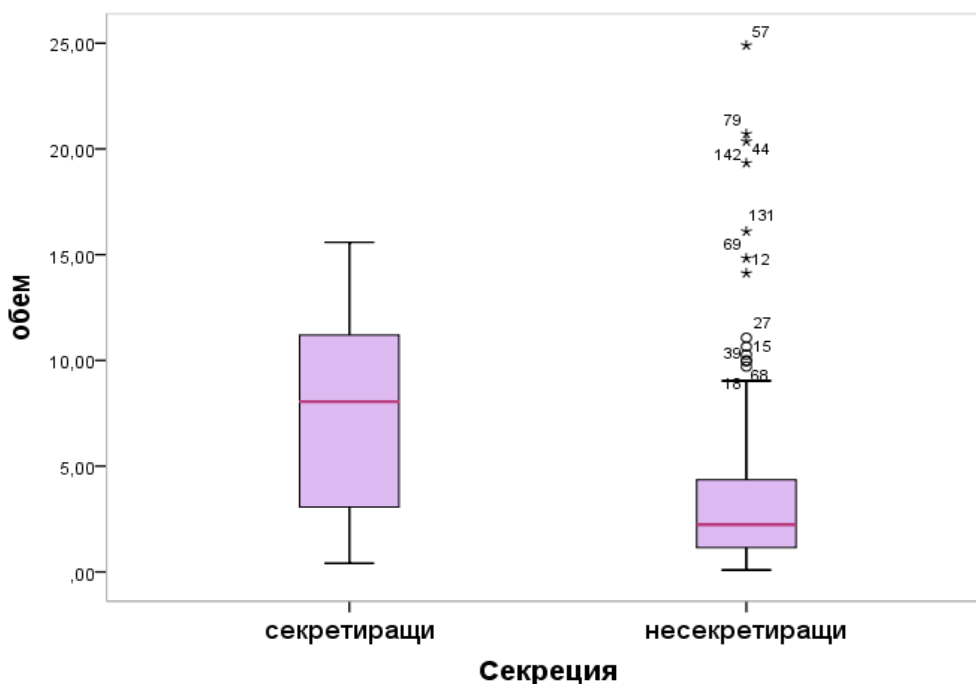
4.7. Образни характеристики при състояния на хиперфункция

От изследваните 341 пациенти хиперфункция на адреналните жлези се наблюдава в 4,1% от случаите (14 пациенти), а хипофункция в 0,3% (1 пациент). Хиперкортизолизъм е най-честото отклонение в хормоналната функция. Преобладават случаите на АКТХ-независим хиперкортицизъм – 10 случая, като 8 от тях имат морфологичен субстрат - аденом на НБЖ. Макронодуларна хиперплазия се установи при една пациентка със субклиничен АКТХ-независим хиперкортизолизъм. АКТХ-зависима форма на заболяването се установи при един пациент с ектопична секреция на АКТХ и двустранна хиперплазия на надбъбречните жлези. Източникът не е установен. Не се откриха случаи на АКТХ-зависима свръхсекреция в резултат на хипофизарен аденом.

Хипералдостеронизъм се наблюдава при двама пациенти, като морфологичен субстрат се установи само при един случай с аденом.

При два случая се откриха функциониращи феохромоцитомы. Хипофункция на надбъбречните жлези се намери при един пациент в условията на сепсис.

За сравнение на средния обем на секретиралите аденоми със средния обем на несекретиралите се приложи непараметричният тест на Mann-Whitney. Резултатите показват статистически значимо по-големи размери на секретиралите аденоми ($p=0.022$), и малък размер на ефекта - $r=0.18$.



Фигура 22.

По литературни данни синдромът на Кушинг има честота от порядъка на 5-79/1 000 000/ година, с пик през пета декада и съотношение жени:мъже – 3:1. АКТХ-зависимите форми имат превес над АКТХ-независимата свръхпродукция – 80-85% срещу 15-20% от случаите. Преобладават хипофизарните аденоми като източник на АКТХ, докато ектопична секреция се съобщава като причина за около 20% от АКТХ-зависимите форми и 10% от всички случаи на свръхсекреция на глюкокортикостероиди. Ектопичният източник най-често е невроендокринен тумор на бял дроб, щитовидна жлеза, надбъбрек.

Нашите наблюдения се отклоняват от тези резултати. Ние откриваме преобладаване на АКТХ-независимите форми, асоциирани с адренални аденоми.

При един пациент се откри МНХ. Установи се един случай на ектопична АКТХ секреция. Тези различия в честотата могат да се обяснят с факта, че всички пациенти са насочени за КТ изследване на абдомен с насоченост надбъбречни жлези поради клинични данни за свръхсекреция и след биохимична оценка посредством малък и голям дексаметазонов блокаж, и/или МРТ изследване на селарна област (при пациенти с ектопична АКТХ секреция). Следователно при изследваните от нас пациенти съществува предварителна селекция .



Фигура 23.

75% от секретиралите аденоми имат атипични образни характеристики или висока плътност на нативното скениране. За сравнение относителният дял на аденомите с хетерогенност, калцификати или висока плътност от всички несекретиращи аденоми е 24%. В скорошно (2019) ретроспективно изследване Суганска-Чюрек и сътр. разглеждат честотата на инциденталомите при 2005 пациенти, както и асоциацията на образни характеристики като размер и плътност с вероятността за хормонална секреция и малигненост. Те установяват, че високата плътност на нативно скениране може да се използва като предиктивен фактор за хормонална активност. Анализът на Chambre и колеги на образните характеристики на 72 отстранени аденома, сред които 34 с автономна продукция

на кортизол е в подкрепа на тези резултати. Те откриват преобладаване на високоплътностните аденоми сред групата на свръхпродуциращите (27/34) .

Ого и сътр.проучват стероидогенезата при 4 адrenalни инциденталомата без клинични белези за хиперфункция. Те изследват съдържанието на алдостерон, дехидроепиандростерон (DHEA) и кортизол, както и експресията на матрична РНК за цитохром P450. Авторите откриват сходни или по-ниски нива на цитохром P450 в сравнение с нормалната надбъбречна тъкан . Midorikawa. Sanada и Hashimoto изследват *in vitro* стероидогенезата при тъканни култури от 5 инциденталомата. Откриват широка вариация в нивата на секреция на кортизол, която при част от културите не се различава от нивата при клинично проявени аденоми. Такава вариация те не намират при синтеза на минералкортикостероиди и полови хормони. Авторите заключават, че част от адrenalните инциденталомата имат потенциала да прогресират до клинична проява.

Редица изследвания съобщават по-голяма честота на АХ, нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет, централен обезитет и хиперлипидемия при пациенти с инциденталом. Terzolo и сътр. постулират, че пациентите с инциденталомата имат хронична експозиция на надфизиологични нива кортизол в резултат на секреция на малки количества от инциденталомата. Според тях това е причината за по-голямата честота на прояви на метаболитен синдром при пациентите с инциденталомата. Цитираната честота на субклиничен хиперкортизолизъм при тези пациенти варира между 5-50%. Докладите в литературата са нееднозначни. Midorikawa и съавт. намират висок процент на нарушен глюкозен толеранс в изследваните от тях пациенти с инциденталомата и нормализирането му след адrenalектомия . Василев изследва 142 пациенти с адrenalен аденом с и без данни за субклиничен хиперкортизолизъм. Той не установява значима разлика в честотата на метаболитни отклонения и артериална хипертония при двете групи. Също така авторът не открива подобрене на метаболитните отклонения след адrenalектомия при 38 пациенти с несекретиращи аденоми . Необходими са мащабни проучвания за да бъде

установена връзката между адренален инциденталом и прояви на метаболитен синдром.

Barzon и съавт. откриват, че риска от развитие на хиперкортизолемия нараства с нарастване на лезията над 3 см. Откритите от тях зависимости по-късно се потвърждават от Yenig, който проследява биохимично и рентгенологично 317 пациенти с адренални инциденталомии в продължение на две години. За този период 6% от пациентите развиват субклиничен хиперкортизолизъм. Авторът открива по-голям размер на находките, при които се развива свръхсекреция спрямо несекретиращите. Той установява, че инциденталомите, които нарастват през периода на проследяване, по-често стават хормонално активни.

Адреналните аденоми са хетерогенна група по отношение на експресията на ензими на стероидогенезата и секрецията на кортизол. Цитираните по-горе проучвания дават основание да се счита, че част от несекретиращите аденоми притежават до някаква степен, макар и неефективна стероидогенеза. Позитивната връзка между развитието на субклиничен хиперкортицизъм с размера на лезията може да се дължи на мас-ефект, при което обема на находката става достатъчно голям, така че дори неефективна стероидогенезата да доведе до покачване на концентрацията на кортизол в кръвта. Аналогично за пациенти с АКТХ-независима МНХ са демонстрирани неефективна стероидогенеза и дълъг асимптомен период с пик на клиничната изява през 5-та декада. Тук също се наблюдава зависимост на секрецията от размера на жлезите.

От всички изследвани пациенти се откри само един случай на хипофункция на надбъбречната жлеза, асоцииран със сепсис. Нито един от 11-те пациенти с двустранни метастази не демонстрира клинични данни за хипофункция. Адренална недостатъчност се наблюдава при деструкция на 90% от жлезите. Данните за честотата на надбъбречна недостатъчност при двустранни метастази варират значително – между 2,2 - 12,4%. Средните размери на двустранните метастази в изследваните пациенти (36 mm) са по-малки от съобщаваните в литературата средни размери на симптоматични двустранни метастази (46 mm). Това обяснява получените резултати.

4.8. Обемни лезии на надбъбречните жлези, изследвани на магнитен резонанс

За обхванатия времеви диапазон (май, 2016 - август, 2020) пространство-заемащи процеси на надбъбречните жлези се откриват при 26 пациенти. За същия период са проведени 1625 образни изследвания, в чиито обем попадат надбъбречните жлези. Относителният дял на аденомите (20) в извадката е 1,23%, а на метастазите (5) – 0,3%, и онкоцитом (1) – 0,06%.

От изследваните на магнитен резонанс лица за периода май, 2016 - август, 2020 година 20 пациенти имат формация на надбъбрека, която изпълнява критериите за адренален аденом. Засегнати са 9 мъже и 11 жени, като средната възраст е 64 ± 11 г. Преобладава ангажирането на лява жлеза (10 пациенти), следвана от дясна жлеза (6 пациенти). Измененията са двустранни при 4 пациенти. Находката изхожда от тялото на жлезата при 6 аденома, от медиално краче в 6 от случаите, от латерално – в 5 случая. При 7 аденома не е възможно да се определи от коя структура изхождат. Средния обем на лезиите е $3,09 \pm 5,2$ ml. Артериална хипертония е придружаващо заболяване при 6 пациенти, като при двама от тях е налице захарен диабет като второ придружаващо заболяване.

Таблица 11

	Брой пациенти	Брой находки	Хетерогенност	Среден обем (ml)	Adrenal-to-spleen CSI ratio:	Signal Intensity Index (%)	Рестрикция на дифузията
Аденоми	20	24	3/24	$3,09 \pm 5,2$ ml	$0,42 \pm 0,19$	$57,7 \pm 20$	1/24

Рестрикция на дифузията се установи при един аденом, който е верифициран хистологично в последствие.

От изследваните на магнитен резонанс лица 6 пациенти имат формация на НБЖ, която изпълнява критериите за тумор. При една пациентка без значими

придружаващи заболявания е извършена хистологична оценка с резултат - онкоцитом. При останалите пет пациенти е налице онкологично придружаващо заболяване – два случая на бъбречен карцином, и по един случай на белодробен, чернодробен и стомашен карцином. Четирима от засегнатите пациенти са мъже; средната възраст е 67 ± 12 г. Надбъбреците са ангажирани двустранно при двама пациенти, само в дясно в два от случаите и само в ляво – в един случай.

Таблица 12.

	Брой пациенти	Брой находки	Хетерогенност	Среден обем (ml)	Adrenal-to-spleen CSI ratio:	Signal Intensity Index (%)	Рестрикция на дифузията
Метастази	5	7	3/7	$144,3\pm 174,6$ ml	$1,2\pm 0,4$	$1,3\pm 10,6$	7/7

Rescinoto, Zandrino и Zittadini измерват средна плътност на нативно скениране, SII и ASR при 48 аденома и 16 метастази. 7 от аденомите имат средна плътност на нативно скениране над 10 XE (диапазон 14 - 30 XE). Пет от тези бедни на липиди аденоми с плътност в диапазона 19 – 30 XE показват стойности на $ASR > 0,71$, припокриващи се със стойностите демонстрирани от метастазите. Авторите откриват, че SII правилно класифицира 5-те аденома с висока плътност (стойности $> 20\%$). Те установяват статистически значима корелация между средната плътност от една страна и ASR и SII от друга ($p < 0,0001$).

Въведените стойности от 16,5% за SII и 71% за Adrenal to Spleen CSI Ratio са утвърдени за находки, изследвани посредством апарат с напрегнатост на полето 1,5 T, като не всички автори ги приемат като оптимални. Не съществува консенсус по отношение на праговите стойности на ASR и SII за апарати с по-висока напрегнатост на полето, какъвто е използвания от нас апарат (3T).

Ream и Gaing сравняват възможностите на 1,5T и 3T томографи за диференцирането на аденоми (27) от неаденоматозни лезии (10) на НБЖ при 36 пациенти, изследвани и на двата апарата. Те откриват съпоставима

специфичност и чувствителност на CSI секвенции, проведени на различните апарати, но различни прагови стойности за SII и ASR. За образите, получени посредством 3T магнитно-резонансен томограф най-добри резултати при разграничаването на лезиите (специфичност 90%, чувствителност 88,9%) се наблюдават при праг $SII > 7,5\%$.

При прилагане на предложената от Ream прагова стойност за 3T апарати ($SII > 7,5\%$) хистологично верифицираният онкоцитом, както и едната от двете находки при пациенти с двустранни метастази от бъбречен карцином (хетерогенни лезии с размери 10/3 и 10/7 см) попадат в групата на аденомите (SII съответно 12,5% и 13,3%). При избор на праг за $ASR < 0,71$ и за $SII > 16,5\%$ се установява правилна категоризация на лезиите. При 5 аденома има проведено както КТ, така и МРТ изследване. Средната плътност при три от тях е над 10 ХЕ, съответно 11,8, 26,7 и 36,6 ХЕ. ASR за тези лезии е $< 0,71$ (съответно 0,68, 0,63, 0,59) и $SII > 16,5\%$ (29%, 17,4% и 21,9%).

Seo и колектив откриват, че CSI секвенцията характеризира правилно бедни на липиди аденоми с плътност на нативно КТ скениране ≤ 20 ХЕ, докато чувствителността на метода спада до 64% при лезии с по-висока плътност. За разлика от CSI, изчислението на абсолютен washout на КТ запазва висока чувствителност при характеризирането на адренални лезии, независимо от плътността им в нативна фаза. Магнитно-резонансното изследване показва по-ниска специфичност (60%) и чувствителност (78,7%) спрямо компютърната томография (съответно 80% и 100%). Ние наблюдаваме допълнителен принос на CSI и правилна категоризация на лезии с плътност до 36 ХЕ.

Shieda, Krishna и McInnes сравняват хомогенността, наличието на спад в сигналния интензитет на CSI, Adrenal-to-spleen ratio (ASR), signal intensity index (SII) и сигналния интензитет на T2 секвенциите при 15 адренални метастази от светлоклетъчен бъбречен карцином и 29 аденома. Те откриват, че 20% от метастазите имат стойности на SII, сходни с тези при аденомите ($> 16,5\%$). Сигналния интензитет на T2 секвенцията и субективната оценка на хетерогенността на лезията се оказват по-добри критерии за бенигненост в

сравнение с CSI . Наблюдаваме двама пациенти с бъбречен карцином и три метастатични депозита в надбъбречните жлези, които не демонстрират спад в сигналния интензитет (ASR – 0.91, 0.97 и 1). Същевременно и трите находки (42,8% от метастазите) са субективно оценени като хетерогенни на T2 секвенцията. Останалите адренални метастази имат относително хомогенна структура. За сравнение хетерогенност се откри при 12,5% от аденомите. Съществува припокриване на T2 образните характеристики при двете групи находки.

Четири от седемте наблюдавани метастази имат негативни стойности на SII и вместо загуба на сигнал на opposed-phase imaging те повишават сигналния си интензитет спрямо in-phase. Rescinito и колеги наблюдават негативни стойности на SI индекса при 50% от всички метастази. Покачване на сигналния интензитет е описано при отлагане на продукти на желязото . Четирите метастази не показват хетерогенност или зони, суспектни за хеморагични. Необходими са допълнителни проучвания на потенциалното биологично значение на тези изменения.

El-Kalioubie и сътр. сравняват възможностите на Diffusion Weighted Imaging (DWI), CSI и размерите на находката за отдиференциране на доброкачествени от злокачествени надбъбречни тумори. Те установяват припокриване на ADC стойностите при бенигнени и малигнени лезии, и по-ниска предиктивна стойност на ADC стойностите спрямо измерването на спад в сигналния интензитет или на размерите на лезията. От 31 наблюдавани лезии, 11 метастази и един аденом показват данни за рестрикция на дифузията. Средният обем на малигнените лезии е значително по-голям отколкото този на аденомите.

5. Заключение

Надбъбречните инциденталомии са често срещана находка при многосрезови образни изследвания. Преобладават аденомите на надбъбречните жлези. Компютър-томографското изследване продължава да е златен стандарт в образната диагностика. Неговите инструменти включват определяне на средна плътност на нативно скениране и изчисление на процента на отмиване на контрастно вещество. Магнитнорезонансната томография има ограничен принос при категоризацията на високоплътностни надбъбречни тумори. Високотехнологичната образна диагностика е необходима за планиране на типа оперативна интервенция в ерата на минимално инвазивна ендоскопска хирургия. Ето защо правилното характеризирание и типизиране на обем-заемащ адренален процес е от изключително значение за стадирането и последващото поведение при пациенти с придружаващо онкологично заболяване и за разлика от предходните десетилетия вече не се разчита единствено на конвенционалната компютърна томография, а се възлагат все повече надежди на иновативните методики.

Обещаващи резултати предлагат компютър-асистираните техники. Техните предимства включват възможност за постпроцесингова обработка на готовите образи и избягване на допълнително облъчване и въвеждане на контраст. Те се прилагат върху КТ образи поради по-широката застъпеност на методиката. Хистограмният анализ спомага за разграничаването на отделните нозологични единици (напр. бедни на липиди аденоми).

Радиомиката е бързо развиваща се област. Текстурният анализ цели количествена оценка на туморната хетерогенност и използване на тази информация за прогнозиране. Изчислените текстурни параметри могат да служат за входящи данни на компютърни алгоритми за категоризация на надбъбречни лезии. По този начин се постига висока чувствителност и специфичност при

разграничаването на бенигнени от малигнени находки. Методът е силно зависим, както от технически особености на използваната апаратура, така и от зададените настройки при извличане на текстурните параметри. Най-вероятно за в бъдеще ще бъдат наложени стандарти, включващи все по-нови софтуерни разработки и провеждане на мултицентрични проучвания.

6. Изводи

1. Използваният от нас протокол при 64-срезова КТ позволи да дефинираме средните метрични показатели на нормални надбъбречни жлези за българската популация:
 - има слаба положителна линейна корелация на размера на надбъбречните жлези с ръст и тегло;
 - няма зависимост на размера на надбъбречните жлези от възраст, пол или коморбидитет;
 - няма статистически значима разлика в размера на лява и дясна жлеза.

2. При КТ оценката на хиперпластичните жлези:
 - Установи се честотата и средните метрични показатели на хиперпластичните жлези;
 - Вродената надбъбречна хиперплазия и гладката хиперплазия не могат да бъдат диференцирани въз основа на средните метрични показатели на жлезите;
 - Нодулите при макронодуларна хиперплазия и аденомите не могат да бъдат разграничени въз основа средни размери.

3. При КТ оценка на аденомите:
 - Установиха се честотата, количествените и качествените им характеристики;
 - Аденомите в изследваната популация са най-честият вид обем-заемащ процес;
 - 87% са инцидентна находка с по-често засягане на лява жлеза;
 - Преобладава ангажирането на женския пол;
 - Съществува висок процент на коморбидитет (АХ и/или ЗД).

4. Бе изчислена честотата на проявление на туморните процеси на надбъбречните жлези като поотделно бяха разгледани честотите и характеристиките на всяка отделна нозологична единица.
5. В по-голям процент от случаите чрез многосрезовите методи двата най-често срещани обем-заемащи процеси на НБЖ могат да се разграничат един от друг:
 - Има значима разлика между средния обем и средната плътност на нативно скениране между аденоми и метастази на КТ ;
 - Няма значима разлика между средната плътност на нативно скениране при аденомите с висока плътност и метастазите;
 - Няма значима разлика в средните плътности в артериална и венозна фаза между аденоми и метастази;
 - има значима разлика между стойностите на Signal Intensity Index и Adrenal to Spleen Ratio между аденоми и метастази при МРТ.
6. Хистограмният анализ на КТ образи разграничава бедни на липиди аденоми от метастази:
 - има статистически значима разлика между процента негативни пиксели при аденоми с висока плътност и метастази на нативна фаза;
 - Праг от $\geq 29,15\%$ негативни пиксели постига чувствителност 64,7% и специфичност 99% при диагностицирането на бедни на липиди аденоми.
7. Текстурият анализ на КТ образи разграничава бедни на липиди аденоми от метастази със 100% чувствителност и специфичност.
8. Секретиращите аденоми са статистически значимо по-големи спрямо несекретиращите и по-често показват атипични характеристики като калцификати, хетерогенност или висока плътност.

7. Приноси според автора

1. Проучването е първо за страната изследване, определящо средните размери на нормалните надбъбречни жлези на КТ образи за лица от българска популация.
2. Въведена е прагова стойност за процента негативни пиксели при разграничаване на аденоми с висока плътност на 2 mm срезове.
3. За първи път е приложен хистограмния анализ при използване на тънки срезове за оценка на аденоми с висока плътност.
4. Оценени са текстурни параметри за разграничаване на бенигнени от малигнени надбъбречни лезии.
5. Текстурните параметри са използвани за обучение на изкуствена невронна мрежа и последваща валидация на класификацията на надбъбречни находки.
6. Описани са образните находки при контраст-усилена КТ и МРТ за адренален онкоцитом – рядък тумор с малигнен потенциал и нарастваща честота.
7. Установена е честотата на аденоми, хиперплазии, тумори на образни изследвания за българска популация.

8. Приложения:

Приложение №1:

Дата: .../...../2020 г.

АНКЕТА

Анкетата е напълно анонимна и е с изцяло научна цел. Моля, отговорете на въпросите като попълните Вашите конкретни данни и оградите верния отговор.

1. Пол Мъж/Жена
2. Възраст години.
3. Ръст в см.
4. Тегло вкг.

5. Оплаквате ли се от:
 - Рязко покачване на тегло ДА / НЕ
/ Ако ДА - кг за месеца/
 - Промяна в окосмяването ДА / НЕ
 - Червени стрии по корема и бедрата ДА / НЕ
 - Пристъпи на високо кръвно налягане ДА / НЕ
 - Внезапно главоболие ДА / НЕ
 - Внезапно изпотяване ДА / НЕ

6. Страдате ли от:
 - Артериална хипертония ДА / НЕ
 - Захарен диабет тип 1 ДА / НЕ
 - Захарен диабет тип 2 ДА / НЕ
 - Хроничен бронхит или астма ДА / НЕ
7. Какво медикаменти приемате?

9. Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд

Публикации в пълен текст:

1. Texture analysis of adenomatous and metastatic adrenal lesions on native and contrast enhanced CT
“Доклади на Българската академия на науките”, “Comptes rendus de l'Acad_emie bulgare des Sciences”
(Impact factor = 0.270) – под печат
2. Бенигнени надбъбречни лезии
М.Белянова, М.Крупев, В. Хаджидеков
Списание " Рентгенология и радиология" Том LVIII ISSN 0486-400X,
стр.192 – 197, 2019 г.
3. Компютър-томографска оценка на инциденталоми днес
Евгения Михайлова, Магдалена Белянова, Мартин Крупев, Васил Хаджидеков
списание " Управление и образование" Том 15 (5) , ISSN 13126121,
стр. 118 -123, 2019 г.,
4. Adrenal masses – common and uncommon findings
ECR 2020 / C-14536:, Vienna, Austria
M. N. Belyanova, M. Krupev, V. Hadjidekov
Electronic poster, European Congress of Radiology, Vienna, 2020
DOI: 10.26044/ecr2020/C-14536

Участия в международни и национални форуми:

1. IMAGING OF THE RARE END OF THE SPECTRUM – A RADIOLOGIC-PATHOLOGIC CORRELATION OF THREE RARE INCIDENTALOMA

Magdalena Belyanova, Svetla Dineva, Tihomir Dikov, Vesela Ivanova, Martin
Krupev, Vassil Hadjidekov
XVII Balkan Congress of Radiology 2019 – Heraklion, Greece