

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

Д-р Магдалена Николаева Беянова

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

**За присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”
по докторска програма „Образна диагностика”, в професионално
направление 7.1. Медицина от област на висше образование 7.**

Здравеопазване и спорт,

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. Д-р Мартин Петров Крупев, дм

София

2020

Съдържание:

1.	Въведение:.....	6
2.	Литературен обзор.....	7
2.1.	Образна диагностика на надбъбречните жлези в норма и при някои заболявания	7
2.2.	Хиперпластични състояния	12
2.2.1.	Вродена надбъбречна хиперплазия	12
2.2.2.	Първична и вторична надбъбречна хиперплазия.....	13
2.2.3.	Primary pigmented nodular adrenal disease (PPNAD).....	14
2.2.4.	АКТХ независима макронодуларна адренокортикална хиперплазия/ АСТН Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia (AIMAH).....	15
2.2.5.	Инфекции на надбъбречните жлези	16
2.3.	Образни характеристики на пространство-заемащи процеси на надбъбреците.....	17
2.3.1.	Бенигнени тумори	17
2.3.2.	Тумори с вариращ малигнен потенциал.....	36
2.3.3.	Малигнени тумори	41
2.3.4.	Други пространство-заемащи процеси /ендотелни кисти, паразитни кисти, хеморагии/.....	48
2.4.	Обобщение на литературния обзор	53
3.	Цели и задачи	54
4.	Материали и методи.....	55
4.1.	Материали.....	55
4.2.	Методи	58
5.	Резултати и обсъждане.....	63
5.1.	Средни метрични показатели на надбъбречните жлези при здрави лица и при пациенти с придружаващи заболявания. Зависимост от възраст, пол и хабитус.....	63
5.2.	КТ оценка при пациенти с хиперплазия на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	74
5.3.	КТ оценка при пациенти с аденом на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	85
5.4.	КТ оценка при пациенти с тумори на надбъбречните жлези – честота и образни характеристики	94
5.5.	Роля на обема, средните плътности и хистограмния анализ при диференциацията на бенигнени от малигнени адренални лезии	107

5.6.	Роля на текстурния анализ при диференциацията на бенигнени от малигнени адренални лезии	116
5.7.	Образни характеристики при състояния на хиперфункция	124
5.8.	Обемни лезии на надбъбречните жлези, изследвани на магнитен резонанс	130
6.	Заклучение	135
7.	Изводи	137
8.	Приноси според автора	139
9.	Приложения:	140
10.	Литературни източници:	141
11.	Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд	158

Използвани съкращения:

АВП - аденом с висока плътност

АКТХ – адреноркортикотропен 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

АСТН – Adrenocorticotropic hormone

АИМАН – АСТН-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.

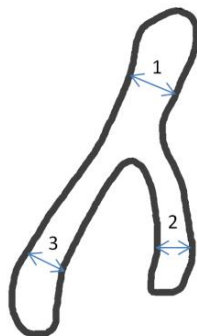
Има натрупване на данни, които свързват адреналните инциденталомы с прояви на метаболитен синдром. Наблюдавани са случаи на подобрен контрол над кръвната захар и артериалното налягане след адреналектомия. Това променя значението на термина „инциденталом“ и отрежда ключова роля на методите за диагностика. 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. Литературен обзор

2.1. Образна диагностика на надбъбречните жлези в норма и при някои заболявания

Адреналните жлези са чифтен орган с ретроперитонеално разположение. Анатомично надбъбречните жлези лежат двустранно краниално и антеромедиално спрямо бъбреците. Кортексът произхожда от мезодерма и в него се различават три зони: *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* и *zona reticulata*. Разграничението на кортекс и медула не може да бъде визуализирано дори и посредством съвременните образни методи. На многосрезови методи адреналните жлези могат да имат различна форма – линейна, „V”- образна или, най-често, наподобяваща буквата „Y” ^[1]. Разглеждат се като изградени от две крачета (медиално и латерално) и тяло, на мястото където крачетата конфлуират (фиг. 1). Обградени са от значително количество мастна тъкан. Кръвоснабдяват се обикновено от три чифтни артерии: горна надбъбречна, отделяща се от долните диафрагмени артерии, средна – отделяща от абдоминалната аорта и долна – отделяща се от бъбречните артерии. Венозният им дренаж се осъществява посредством *v. centralis* в долна куха или в лява ренална вена. Лимфните съдове се дренират в парааорталните лимфни възли. Инервацията е от аортните и бъбречни плексуси на спланхичните нерви ^[2].



Фигура 1. На срезовите методи надбъбречните жлези имат най-често форма на буква "Y", съставени от тяло (1) и две крачета - медиално (2) и латерално (3).

Akin, Yilmaz и Ozbek проучват морфометричните показатели, локализацията и обема на надбъбречните жлези при 420 пациенти, изследвани посредством компютърна томография (КТ). Установяват че, преобладава Y-образна форма в >90% от жлезите, следвана от триъгълна форма и L-образна, като последната конфигурация се наблюдава само за лявата жлеза ^[3].

Montagne и съавтори измерват различни линейни параметри на адреналните жлези на компютър-томографски образи при 60 пациенти без данни за заболяване на надбъбреците ^[4]. Те откриват най-добра повторемост за ширината на тялото на надбъбречните жлези, като приемат за горна граница на нормата стойност от ≤ 10 mm.

Vincent, Morrison и Armstrong измерват ширина на тяло, медиално и латерално краче за двете жлези при 55 пациенти. От изследването са изключени лица с придружаващи онкологични, ендокринни или възпалителни състояния, както и пациенти на дългосрочна стероидна терапия. Авторите приемат ≤ 5 mm за гранична стойност на ширината на крачетата ^[5]. Те подчертават по-високата точност на измерванията на адреналните крачета за разграничаване на нормални от хиперпластични жлези. Тъй като крачетата са изградени предимно от кортекс понякога би могло при обем-заемащи процеси, развиващи се в медулата те да изглеждат разширени. Тези данни се потвърждават от Ма и колеги. В тяхната серия се открива медуларна тъкан в тялото и в по-малка степен в медиално краче на жлезите, докато латерално краче е изградено основно от кортикална тъкан ^[6]. За средни размери авторите докладват $5,82 \pm 0,26$ mm за тяло на дясно и $6,84 \pm 0,24$ mm за тяло на лява жлеза; $2,78 \pm 0,08$ mm за медиално и $2,62 \pm 0,06$ mm за латерално краче в дясно и $3,02 \pm 0,08$ mm и $2,86 \pm 0,07$ mm за съответните структури в ляво. Те отбелязват тесните граници, в които варират размерите на адреналните структури и потенциала на измерванията на латерално краче. За разлика от размерите на жлезите, авторите докладват значителна вариабилност на формата им в коронарна равнина.

Schneller и колеги измерват линейни и волуметрични показатели, както и средна плътност при 105 пациенти, изследвани посредством компютърна

томография ^[7]. Подобно на други автори ^[8], те установяват силна корелация между линейни и волуметрични показатели, но по-добра повторяемост на обемните измервания. Съобщава се за позитивна зависимост на размера на надбъбречните жлези от възрастта и телесното тегло, но не от боди мас индекса (БМИ). Авторите откриват силна зависимост на размера на жлезите с ръста, която изчезва при разделяне на извадката по признака пол. Установява се по-голям среден обем на лява жлеза, както и по-големи обеми на жлезите при мъжете. Carsin-Vu и сътр. също намират корелация между размерите и възрастта, но също и с БМИ на пациенти. За разлика от тях Wang и съавтори наблюдават положителна зависимост от ръста, теглото и телесната площ (body surface area – BSA), но липса на корелация с пол и възраст ^[9]. В литературата съществуват противоречиви резултати и по отношение на разликата в размера на лява и дясна жлеза. Lam, Chan и Lo оценяват теглото и най-големия надлъжен размер на надбъбречните жлези в серия от 333 пациенти (208 мъже и 125 жени), като откриват по-големи размери и маса на лява жлеза, както и по-голямо тегло и размери при мъже, при пациенти с анамнеза за артериална хипертония ^[11]. Dilruba и съавтори не откриват разлика в средното тегло на лява и дясна жлеза в материал от 70 аутопсии ^[10].

Няма единодушие и относно влиянието на хипертоничната болест върху размера на адреналните жлези. Dobbie наблюдава по-висока честота на нодуларна трансформация на жлезите с напредване на възрастта, като свързва измененията с артериолосклеротични промени ^[12]. В аутопсионен материал от 598 случая Reinhard, Saeger и Schubert наблюдават микронодулираност при 54% от случаите. Микронодулираност на жлезите те установяват по-често при нормотензивни пациенти (55%). Авторите също така оценяват наличието или липсата на артериолосклероза и хиалиноза, като не откриват разлика в честотата на съдови изменения при пациенти с и без микронодулираност. Те стигат до извода, че няма причинно-следствена връзка между артериалната хипертония и възрастта от една страна и наличието на нодули от друга. Carsin-Vu и съавтори съобщават за микронодулираност на надбъбречните жлези при 52% от изследваните от тях лица без значими придружаващи заболявания ^[8].

В изследване върху размера на надбъбречните жлези при пациенти с обезитет и пациенти с тип 2 захарен диабет, Godoy-Matos и колеги откриват по-голям тотален адренален обем при диабетиците ^[13]. Serifoglu и колектив също наблюдават такава тенденция при сравнение на обемите на жлезите посредством КТ изследване при 62 пациенти с тип 2 ЗД и 62 здрави контроли, подбрани за да съвпадат по възраст, пол и БМИ. Те разделят подизвадката с диабетно болни на пациенти с добър и лош контрол върху заболяването въз основа на стойностите на гликирания хемоглобин. Парадоксално авторите наблюдават по-голям обем на жлезите в подгрупата с добър гликемичен контрол като предлагат размера на надбъбреците да бъде използван за неинвазивен маркер на контрола на заболяването ^[14]. Те, подобно на други автори ^[8], обясняват наблюдаваната разлика в размерите между здрави и диабетно болни на нарушена регулация на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос. Постулират, че повтарящите се състояния на хипогликемия представляват вид хроничен стрес, който предизвиква отделяне на АКТХ от аденохипофизата, оказващ трофичен ефект върху жлезите. От друга страна инсулинът има доказано митогенно действие и хиперинсулинемията води до дисбаланс на редица циркулиращи растежни фактори като може директно да причини наблюдаваните промени в адреналните жлези ^[13].

Промени в обема на жлезите са докладвани и при други хронични стресови състояния. Две проучвания – на Nemeroff върху 38 лица и на Rubin върху 35 лица, откриват по-голям обем на надбъбречните жлези при пациенти с депресивно разстройство ^{[15],[16]}. И двата колектива не откриват зависимост на размерите от броя депресивни епизоди или от продължителността или тежестта на заболяването. Rubin и сътр. наблюдават значително по-ниски нива на АКТХ след стимулация с кортикотропин при пациенти с депресия спрямо здрави контроли. Нивата на кортизол в кръвта на засегнатите лица не показват отклонения от нормата и при двете наблюдавани извадки. В потвърждение на тези проучвания са и съобщенията за по-голямо тегло на надбъбречните жлези при пациенти, починали вследствие на самоубийство ^[11].

В литературата се откриват доклади за отделни случаи на адренална дисфункция в условията на сепсис и/или шок ^[17]. Едно от по-големите проучвания е на Nougaret и колектив, които сравняват обема на надбъбречните жлези при 104 пациенти в септичен шок и 40 здрави контроли, измерен при компютърна томография по полуавтоматичен метод. Авторите наблюдават почти двойно по-голям обем на жлезите при септични пациенти. За пациентите в шок, при които липсва увеличаване на обема на жлезите, по-често изходът от заболяването е летален ^[18]. В друго изследване Marik и колектив проучват потенциални маркери за надбъбречна недостатъчност при 59 септични пациенти. Те наблюдават ниски базални нива на кортизол при 61% от случаите. Като причина за инсуфициенцията те посочват отделянето в условията на сепсис на различни цитокини, някои от които потискат синтеза и/или отделянето на кортикотропин, АКТХ и стероидни хормони ^[19]. Vollen и съавт. описват компютър-томографските находки при 38 пациенти с тежка форма на панкреатит. Те наблюдават интензивно контрастиране на надбъбречните жлези във венозна фаза, еквивалентно на или надвишаващо плътността в долна куха вена при трима пациенти. Жлезите са леко уголемени само при един от тях. И трите случая завършват с екзитус в следствие на основното заболяване (панкреатит) или суперпонирани усложнения. Микроскопско изследване на надбъбречните жлези при двама пациенти демонстрира некротични промени в медула и кортекс на надбъбречните жлези ^[20].

Интензивно усилване на адреналните жлези е известен компонент от така наречения „хипоperfузионен комплекс“, израз на централизация на кръвообращението при пациенти с декомпенсирана хипотония с различна етиология. Комплексът включва намален калибър на магистралните абдоминални съдове, интензивно усилване на бъбреци и НБЖ, „shock bowel“ – задебелени тънкочревни бримки с контрастирани стени, асцит и др. Измененията в адреналните жлези са особено характерни при деца след травма. Визуализирането на тези изменения при КТ се свързва с висок процент смъртност ^[21].

Moschetta и колектив описват ретроспективно серия от 69 пациенти, насочени за КТ изследване по повод клинични данни за надбъбречна недостатъчност. При

29 от тях в последствие се установява исхемия на надбъбречните жлези двустранно или едностранно. Авторите наблюдават леко увеличени размери на жлезите и периферно контрастиране, при липса на усилване централно при 83% от пациентите. Тази образна находка те наричат „белег на капсулата“, по подобие на промените при бъбречен инфаркт. Чувствителността и специфичността на белега за поставяне на диагнозата исхемия на жлезите е съответно 83 и 100 % [22].

2.2. Хиперпластични състояния

2.2.1. Вродена надбъбречна хиперплазия

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) е термин, използван за означаване на група автозомно рецесивни състояния, характеризиращи се с нарушения в продукцията на кортизол. Относителният дефицит води до активация на хипоталамо-хипофизарната ос и отделяне на АКТХ, който на свой ред причинява хиперплазия на жлезите. Натрупаните хормонални прекурсори се отклоняват по алтернативни метаболитни пътища. Резултатът е излишък на андрогени и недостиг на глюкокортикостероиди. Най-често срещан е дефицитът на 21-хидроксилазата, с докладвана честота 1/15 000, следван от 11 β -хидроксилазен дефицит, който се наблюдава с честота 1/100 000.

В детска възраст ултразвуковото изследване може да визуализира уголемени, „церебриформени“ жлези с дебелина на крачетата >4 mm [23]. Компютърната томография и магнитният резонанс успешно изобразяват надбъбречните жлези при възрастните. Жлезите могат да бъдат със запазен размер, уголемени или атрофични в зависимост от провежданата терапия и степента на компенсация на хормоналния дисбаланс. El Maouche и сътр. проучват образните характеристики, хормоналната функция и наличието на коморбидитет при 88 пациенти с вродена надбъбречна хиперплазия на възраст между 16 и 65 години. Посредством КТ изследване се откриват уголемени жлези в 60% от случаите. По-често се установява нодуларна (42 пациенти), отколкото гладка

хиперплазия (11). Сред лицата с нормални размери (35%) също често се установява нодулиран контур на жлезите. Атрофия на жлезите авторите откриват при 5% ^[24]. 12,5% от пациентите демонстрират наличие на адренални миелолипоми ^{[24],[25]}. Отклонения в хормоналния статус показват 53% от пациентите.

2.2.2. Първична и вторична надбъбречна хиперплазия

Надбъбречната хиперплазия е честа инцидентна находка при многосрезовите изследвания. Най-често измененията не са обвързани със субклиничен или клинично проявен хормонален излишък. Rockall и колеги описват морфологичния субстрат при 37 пациенти с АКТХ независим синдром на Кушинг. Те откриват преобладаване на адреналните аденоми и карциноми (92%), както и два случая на PPNAD и един случай на АИМАН ^[26].

Sigurjonsdottir и сътр. извършват скрининг за свръхсекреция на алдостерон, като изследват 353 пациенти с хипертензия. Данни за свръхпродукция се откриват при 46 пациенти, като проведените образни изследвания (КТ и сцинтиграфия) са некатегорични по отношение на морфологията на жлезите и латералитета. Лапароскопска адреналектомия се извършва при 9 пациенти като при пет от тях се открива едностранна хиперплазия ^[27]. Chen и колеги също наблюдават ниска чувствителност на образните методи при откриването на източника на секреция в случаите с хипералдостеронизъм. Те описват два случая на, които показват данни за адренална формация при КТ, и липса на потвърждаване на находката посредством МРТ. При вземане на проба кръв от адреналната вена се открива секреция от контралатерално разположената жлеза. В заключение авторите обсъждат ограниченията пред многосрезовите методи в диагностиката на хипералдостеронизъм в резултат на едностранна хиперплазия ^[28].

Вторичната надбъбречна хиперплазия възниква вследствие на трофичния ефект на АКТХ върху кортекса на жлезите. Източник на тропния хормон най-често е аденом на хипофизната жлеза, като са известни случаи на ектопична секреция на АКТХ от невроендокринни тумори като карциноид, белодробен карцином и

други. Отношението между броя пациенти с АКТХ зависи хиперплазия вследствие на аденом спрямо пациентите с ектопичен източник е 7:1 ^[29]. Посредством многосрезовите методики жлезите се представят равномерно гладко уголемени ^[30], като достигат по-големи размери в случаите на ектопична секреция.

2.2.3. Primary pigmented nodular adrenal disease (PPNAD)

Първичната пигментна нодуларна хиперплазия е рядко състояние, изразяващо се в двустранна микронодуларна аденоматоза. Заболяването е генетично с автозомно доминантно унаследяване, преобладаване на женския пол и клинична изява между 4-44-годишна възраст. Измененията се срещат изолирано или в съчетание с миксоми и кожни хиперпигментации като част от комплекса на Carney (при 90% от случаите). Заболяването е свързано с лек до умерен ексцес на глюкокортикостероиди като има доброкачествено протичане. Лечението е двустранна адреналектомия ^[30].

Zhu и колеги докладват серия от 5 пациенти на възраст 12-53 години, с клинична и лабораторна констелация на хиперкортизолизъм и с доказана хистологично PPNAD. Пациентите са изследвани посредством ултразвук, компютърна томография и магнитен резонанс, като данни за патологични промени на надбъбречните жлези на предоперативното образно изследване са налице само при един пациент. Интраоперативно измененията в адреналните жлези се установяват и в петте случая ^[31]. Тези резултати за подкрепят от други публикации, които намират широк спектър на образните прояви вариращи от нормални жлези, неуголемени жлези с нодулиран контур или нодуларни, хиперпластично променени жлези ^[32], ^[30].

2.2.4. АКТХ независима макронодуларна адренокортикална хиперплазия/ ACTH Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia (AIMAH)

Макронодуларна хиперплазия е широк термин и се отнася до хиперпластично променени жлези с наличие на нодули с размери >1 см. Тя включва в себе си разнообразни причини като стимулация от АКТХ, произвеждан от хипофизарен аденом или от ектопичен източник, или хронична стимулация с АКТХ в условията на нарушения в стероидогенезата при ВНХ.

AIMAH е отделна нозологична единица, която възниква в резултат на мутации, водещи до свръхекспресия на аберентни рецептори за различни субстанции като glucose-dependent insulinotropic peptide, вазопресин, катехоламини, ангиотензин, серотонин. Свързването на субстанциите с рецепторите активира сAMP/протеинкиназа А. Тази стимулация води до хиперплазия на жлезите и хормонална секреция. Съществуват спорадични и фамилни случаи, включително в контекста на синдром на McCune-Albright, където се съчетава с промени в пигментацията, фиброзна дисплазия, преждевременен пубертет. Според De Venanzi и съавт. фамилните случаи преобладават над спорадичните ^[33]. Vassiliadi и съавт. наблюдават по-често засягане на женския пол и дълъг асимптоматен период преди клиничната изява в 5-та декада с клиника на хиперкортизолизъм. Те постулират, че характерна особеност на процеса и причина за късната клинична изява е неефективната стероидогенеза ^[34].

Образните характеристики на заболяването могат да варират от двустранно уголемени адренални жлези с размери на нодулите над 3 см до по-дискретни форми, състоящи се от единичен макронодул във всяка жлеза ^[34]. Последният тип проява е неотличим от случаите на двустранни аденоми. Park и колеги извършват ретроспективна оценка на образните характеристики на 158 оперативно отстранени надбъбречни маси. Проведени са нативно и контраст-усилено КТ изследване с изчисление на процента на отмиване на контрастна материя. 144 от находките хистологично представляват аденоми, 12 са случаите на нодуларна и 2 – случаите на гладка хиперплазия. Авторите откриват значително припокриване на стойностите на средните плътности и процента на washout при постконтрастни

образни изследвания между случаите на нодуларна хиперплазия и аденоми на НБЖ ^[35].

2.2.5. Инфекции на надбъбречните жлези

Надбъбречните жлези могат да бъдат засегнати от различни инфекциозни процеси, сред които по-често срещани са туберкулоза и хистоплазмоза. Според Ма и колеги в развитите страни туберкулоза на надбъбречните жлези е на второ място след автоимунната деструкция като причина за надбъбречна недостатъчност. Среща в 15 до 20% от случаите на инсуфициенция на НБЖ ^[36].

Guo и сътр. разглеждат ретроспективно КТ образните характеристики на 42 пациенти с доказана надбъбречна туберкулоза. Двустранно ангажиране се установява в 90% от случаите. Един пациент демонстрира неуголемени надбъбречни жлези. Псевдо-туморовидно уголемени жлези се установяват при половината пациенти (49%), докато съхранение на контура и дифузно уголемяване, имитиращо адренална хиперплазия, се наблюдава в 51 %. Други чести находки са периферно усилване на пост-контрастните фази (52%) и наличието на калцификати (50%). Авторите констатират, че измененията корелират с продължителността на процеса. Те наблюдават по-често контрастиращи се, туморовидно уголемени жлези в острата фаза, докато в хода на заболяването размерът на жлезите намалява до степен на атрофия и зачестява абнормното натрупване на калций ^[37]. Описани са различни начини на калциране – дифузно, локално или точковидно. Намаляване на размерите може да се наблюдава и след провеждане на антитуберкулозна терапия ^[38].

В друго проучване Ма и колеги наблюдават хетерогенно контрастиране в 39% от случаите и периферно усилване – в 61%. Те установяват, че централните зони на уголемените жлези усилват пренебрежимо малко (7 ± 4 ХЕ) в сравнение с периферията (32 ± 14 ХЕ). Тази липса на усилване на централните участъци авторите отдават на подлежаща казеозна некроза ^[36].

Huang и съавт. обобщават магнитно-резонансните образни характеристики. В случаите на туморовидно уголемени жлези, те могат да бъдат хипо- до

изоинтенсни при T1 и хиперинтенсни при T2 секвенцията. В хроничната фаза, когато лезиите са изцяло заместени от фиброзна тъкан и калцификати, жлезите се представят с нисък интензитет на сигналите при повечето секвенции спрямо интактния надбъбречен паренхим ^[38].

2.3. Образни характеристики на пространство-заемащи процеси на надбъбреците

2.3.1. Бенигнени тумори

2.3.1.1. Аденоми

Лезиите в надбъбреците са често срещани. Обобщение на литературни данни от патологоанатомични изследвания показва честота на инцидентните находки на надбъбречните жлези между 1 - 8,7%, като се наблюдава нарастване с възрастта ^[39]. И до ден-днешен границата между същинските аденоми и така наречените инциденталомии е доста размыта. Инциденталомът е понятие, свързано с напредъка на образната диагностика. Съвременните срезови методи позволяват детекцията на безсимптомни адренални обем-заемащи процеси.

Изготвената от Aso и Nomma статистика на годишния брой инцидентно открити адренални находки в Япония за 8 -годишен период показва значително нарастване (от 4 на 54/годишно), свързано най-вече с по-масовото навлизане на компютърната томография (КТ). Патологоанатомичните резултати от същата серия демонстрират ръст в адреналната патология за сметка предимно на нефункциониращи аденоми, докато честотата на отстранените малигнени лезии е стационарна през годините ^[40]. Сходна тенденция се установява и в патологоанатомично проучване на българската популация в периода 1972-1988 година. Иванова наблюдава нарастване на броя на диагностицираните и оперираните по повод на тумор на надбъбречните жлези болни с времето ^[41].

Според някои автори дори при пациент с известно малигнено заболяване в значим процент от случаите инциденталомите хистологично са аденоми ^[42], ^[43].

Oliver разглежда 333 пациенти с надбъбречен белодробен карцином, изследвани с компютърен томограф, като установява адrenalна находка при 32-ма. 25 от находките са хистологично потвърдени. 68% от лезиите са верифицирани адrenalни аденоми, докато останалите 32% представляват метастази ^[44]. В голямо ретроспективно проучване върху 4085 пациенти с адrenalна находка, Iñiguez-Ariza и съавт. установяват размер на находките над 4 см при 215 от пациентите (17%). Те откриват, че приблизително 1/3 от тези лезии представляват аденоми (30,6%). Пространство-заемащият процес е с малигнен характер в около 31% - адренокортикален карцином в 13% и друг злокачествен процес в оставащите 18% ^[45].

Основния дял от инциденталомите представляват аденоми. Song проучва серия от 1049 пациенти с инциденталом без придружаващо злокачествено заболяване. От наблюдаваните случаи диагнозата аденом се поставя при 75% от находките ^[46]. Според Varzon не съществува предилекция по пол, а честотата на засягане на лява или дясна жлеза варира в зависимост от използваната образна методика. В анализ на литературата авторите наблюдават по-висока честота на десностранен аденом в проучвания, използващи ултразвуково изследване поради по-лесна визуализация на дясна жлеза. В аутопсионни серии липсва тенденция към засягане на определена страна ^[39].

Хистологично аденомите са изградени от клетки с високо вътреклетъчно съдържание на липиди, наподобяващи клетките на нормалния адrenalен кортекс. На тази особеност се основава разпознаването им посредством многосрезови образни методи. Клинично проявена хормонална секреция се съобщава в около 15% от всички аденоми, докато честотата на автономна секреция е по-висока, тъй като субклиничен хиперкортицизъм се среща между 1 и 29% от случаите ^[39].

Аденомите са най-често срещаните обем-заемащи процеси на надбъбречните жлези. Малигнизацията на базата на аденом е изключително рядка ^[47], ^[48], ^[49]. Според проучванията на Vilow и сътр. пациентите с инциденталом са с нисък риск от развитие на злокачествен или хиперсекретиращ процес в краткосрочен план ^[50]. Поради тяхната честота и доброкачествен ход на развитие главно направление е

разграничаването им от други пространство-заемащи процеси посредством образни изследвания.

Основна роля в диагностиката на заболявания на надбъбречните жлези имат многосрезовите методи. Ултразвуковото изследване (УЗ) не е пръв метод на избор поради някои ограничения, като зависимост от опита на изследващият, от хабитуса на пациента и сходна ехогенност на жлезите с околната ретроперитонеална мастна тъкан ^[51]. Изключение правят адреналните находки в детска възраст, където методът намира широко приложение ^[52]. Типичните аденоми обикновено са под 4 см и затова представляват предизвикателство за ехографиста ^[53]. Fan и сътр. оценяват приложимостта на УЗ при разграничаване на бенигни от суспектни находки на надбъбречните жлези. В проучването са включени 882 пациенти с 911 адренални находки, за които е достъпна хистологична верификация след биопсия (59 случая) или адреналектомия (при 823 пациенти). Като най-честа находка се съобщава адренален аденом – 60,7% от случаите. Фалшиво негативни резултати от ехографията се намират в 4,8% от случаите (43 находки) поради малки размери ($\leq 2,8$ см) и невъзможност за визуализиране на надбъбречната лезия. Средният размер на лезиите, успешно изобразени посредством метода, е $3,43 \pm 2,16$ см. От невизуализираните лезии 69,7% са левостранни. Аденомите се представят като хомогенни хипоехогенни солидни находки с ниска степен на васкуларизация на Доплер-УЗ. Те усилват слабо на контраст-усилената ехография ^[54], ^[55]. Авторите докладват 89,8% чувствителност и 96,1% специфичност за поставяне на диагнозата аденом, използвайки като критерии типичните ехографски белези.

Метод на избор за диагностиката на обем-заемащи процеси на надбъбречните жлези е нативното компютър-томографско изследване. Типичният аденом има размери < 4 см и е с почти правилна сферична форма, с гладки и резки контури, хомогенна структура и ниска плътност. Последната е отражение на високата диференциация на изграждащите го клетки, които натрупват вътреклетъчни липиди подобно на нормалните клетки на адреналния кортекс. За определяне характера на инциденталомите тази особеност първи използват Lee и Hahn ^[56]. Те откриват значими различия в атенюацията на малигнените и бенигни лезии на

НБЖ. При праг от 0 ХЕ те докладват 100% специфичност, но само 47 % чувствителност. При такъв праг голям процент аденоми биха били грешно диагностицирани и впоследствие третирани като малигнени лезии.

Редица автори предлагат различни прагови стойности - Van Erkel и Van Gils ^[57] – ≤ 15 HE, Korobkin и Brodeur – ≤ 18 HE ^[42]. Анализирайки резултатите от множество публикувани проучвания Boland и сътр. приемат границата ≤ 10 ХЕ като оптимална за клиничната практика, и докладват специфичност от 98% и чувствителност 71% ^[58]. До 30% от аденомите имат плътност на нативното скениране >10 ХЕ, което налага търсенето на друг метод за тяхната диференциация ^[59]. Този подвид аденоми се обозначават като бедни на липиди или аденоми с висока плътност.

Вае и колеги прилагат хистограмен анализ върху 223 аденоми и 31 метастази, изследвани посредством КТ, като използват дебелини на среза 5 и 8 mm. Авторите установяват, че всички аденоми с плътност под 10 ХЕ, както и 14 от 16-те аденома с висока плътност, съдържат негативни пиксели на постконтрастно скениране. Такива не се откриват при нито една от 31 метастази. Само 10% от аденомите имат плътност <10 ХЕ на постконтрастната фаза, докато негативни пиксели се откриват при 52% от аденомите след приложението на контрастна материя. Вае и Fuangtharntip задават праг от >10 % негативни пиксели в ROI на дадена лезия на постконтрастните серии, за да я характеризират като аденом (Вае, 2007). Така е постигнато покачване на чувствителността при детекция на аденоми с висока плътност без това да е свързано с по-висок брой фалшиво позитивни резултати (чувствителност 27,7% и специфичност 100%) ^[60].

Jhaveri и сътр. сравняват резултатите от КТ хистограмен анализ върху нативни образи и MR Chemical Shift Imaging при 39 надбъбречни лезии със средна плътност на нативно КТ скениране >10 ХЕ. 28 от лезиите представляват бедни на липиди аденоми (средна плътност 11-41 ХЕ), а останалите 11 (средна плътност 25-49 ХЕ) включват 9 метастази, един случай на онкоцитом и един случай на феохромоцитом. За разлика от Вае, Jhaveri и колеги откриват негативни пиксели при 9 от неаденоматозните лезии, включително и при метастази. Те постигат по-висока чувствителност (46%) при приложението на праг от $\geq 10\%$ негативни пиксели в избраната от тях извадка ^[61]. Сравнявайки двете методики по-добри

результати при диагностиката на високоплътностни аденоми авторите постигат посредством in-opposed phase imaging техниката на МРТ (чувствителност 71%, специфичност 100%). Но и колеги изследват серия от 31 бедни на липиди аденоми и 36 метастази. Те постигат по-висока чувствителност и специфичност (съответно 84 и 100%) за диагнозата аденом чрез хистограмен анализ (>10% негативни пиксели) на нативна фаза, отколкото чрез средната плътност – 71% и 98%. Пациентите са изследвани посредством 16-срезов компютърен томограф и образите са с дебелина на среза 3,75 mm ^[62].

Remer и съавт. също наблюдават негативни пиксели при неаденоматозни лезии на надбъбречните жлези. Те извършват хистограмен анализ върху нативни и постконтрастни КТ образи с дебелина на среза 5 и 8 mm. В тяхната серия от 208 адренални находки 10%-ия праг постига по-ниска специфичност на нативна фаза - 88%, но по-висока чувствителност – 71%. Специфичността се покачва при анализ на контраст-усилените образи – 99%, за сметка на значителен спад в чувствителността – 12% ^[63].

Още Вае и колеги коментират, че хистограмният анализ е податлив на редица фактори, влияещи върху качеството на образите. Тези фактори включват хабитус на пациента, параметри на тръбата, колимация, дебелина на среза, приложение на контрастна материя и наличие на двигателни артефакти ^[60].

Колективът на Tüdös проучва зависимостта между процента негативни воксели и дебелината на среза. Те изследват 83 бедни на липиди аденоми и 80 неаденоматозни лезии, като очертават обем на интерес, обхващащ лезията върху срезове с дебелина 1,25, 2,5 и 5 mm. Чувствителността и специфичността се изчисляват при зададен праг от 1%, 5% или 10% негативни воксели за всяка дебелина на среза. С намаляване на дебелината на среза авторите наблюдават нарастване на нивото на шум на образа, както и на процента негативни воксели. Съответно на това с намаляване на дебелината се покачва чувствителността за всеки праг, при намаляване на специфичността. Авторите разсъждават, че поддържането на висока специфичност е от основно значение, тъй като фалшиво позитивен резултат за аденом може да доведе до недиагностициране на потенциално малигнени обем-заемащи процеси като метастази или

феохромоцитомии. Най-висока предиктивна стойност за диагнозата аденом с висока плътност постига комбинацията от 5 mm срезове и праг от $\geq 10\%$ негативни воксела (чувствителност 53%, специфичност 98,8%), която диагностицира правилно 44/83 АВП [64]. Единственият фалшиво позитивен резултат при тези настройки е случай на метастаза от светлоклетъчен бъбречен карцином. Този тип метастаза е наблюдаван да наподобява аденом по средната си плътност и дори по кривата на отмиване на контрастно вещество.

Gufler, Eichner и Grossmann разработват точкова система, използваща количествени и качествени параметри при оценка на инциденталомии при онкологично болни пациенти. Предложенията от тях скор се получава чрез сумиране на размера в сантиметри с 10% от стойността на нативната плътност, добавяне на 2 точки при неясно контурирана лезия и една точка при наличие на хетерогенност. Те прилагат scoring системата върху 56 болни с известна екстраадrenalна неоплазия и избират граница от >7 . Така е постигната специфичност 96,8 % и чувствителност 100 % на метода за диференциране на метастази. Според авторите употребата на score подобрява диагностичните възможности за откриване на разсейки в НБЖ в сравнение със самостоятелното приложение на отделните му компоненти [65].

Таблица 1

Морфология и денситет:	Скор:
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Денситет в ХЕ на нативна фаза $\times 10\% =$ ❖ Размер в см = ❖ Неравни контурни очертания (+2) ❖ Нехомогенност (+1) 	

В случаите, когато на разположение са единствено контраст-усилени образи (напр. при стадиране на пациенти с известна неоплазия) обещаващ е методът на двойно-енергийна компютърна томография (Dual energy CT). Helck и Hummel демонстрират как чрез генериране на виртуални нативни образи богати на липиди аденоми могат да бъдат точно диагностицирани. Така се избягва необходимостта

от провеждане допълнително нативно изследване в друг ден и се намалява дозата за пациента ^[66]. Votsikas и Triponez наблюдават по-висока средна плътност на адреналните находки на виртуално генерираните нативни образи спрямо реалните ($p=0,02$). Те заключават, че използването на праг от ≤ 10 ХЕ постига висока специфичност при двойно-енергийна КТ ^[67]. В обзор на литературата и метаанализ Connolly и McInnes намират сходна чувствителност на измерването на средна плътност на реални (57%) и виртуални (54%) нативни образи ^[68].

Саоili проследява 166 случая с надбъбречни маси, като използва процента на абсолютен и релативен washout (отмиване) на контрастната материя (к.м.) за характеризирание на бедни на липиди лезии. Плътността се измерва като средна стойност в очертаната зона на интерес (ROI), обхващаща 2/3 от площта на находката на избрания аксиален срез. Изчисляваният от тях абсолютен washout на лезиите изисква измерването на средна плътност на един и същ срез на нативна, венозна (65-70 s) и късна (15 min) фаза и заместване по формулата:

$$(E - D) / (E - U) \times 100 \%$$

E = средна плътност в ХЕ във венозна фаза (Enhanced phase (60- 75 s))

D = средна плътност в ХЕ в късна фаза (Delayed phase (15 min))

U = средна плътност в ХЕ в нативна фаза (Unenhanced phase)

Авторите установяват, че лезии, показващи $>60\%$ спад в денситета след приложение на к.м., могат да бъдат характеризирани като аденоми с висока степен на сигурност. За случаите, когато не е извършено нативно скениране, е приложим релативният washout по формулата:

$$(E - D) / E \times 100\%$$

Стойности $>40\%$ са характерни за аденоми, докато при $<40\%$ отмиване на к.м. лезията е индетерминантна.

Доказването на характера на индетерминантните 61 лезии е извършено с хистологично потвърждение (в 28 от случаите) или с проследяване в динамика на размерите на КТ (33 от лезиите). По описания алгоритъм Caoili характеризира правилно 160 от 166 лезии с чувствителност и специфичност за диагнозата аденом – 98% и 92 % ^[69].

Въпреки добрите резултати провеждането на късна фаза представлява предизвикателство в практиката, тъй като удължава продължителността на изследването. Korobkin, Brodeur и Francis правят експеримент с цел да открият оптималното време за късно скениране. Те прилагат нативно и постконтрастно скениране на 60 сек, както и късни фази на 5, 10, 15, 30 и 45 мин при 66 пациенти с 76 инциденталома. Авторите установяват, че скениране на 5-та и 10-та минута не разграничават достоверно аденоми от не-аденоми. Те доказват, че изследването на 15-та минута е оптимално - показва добри резултати и е удобно за клиничната практика ^[70].

Лезии, които след приложение на посочения КТ протокол попадат в групата на индетерминантните, е уместно да бъдат проследени в динамика с нативна КТ след 6 или 12 месеца. Европейското дружество по Ендокринология (2016) препоръчва извършване на адреналектомия при нарастване с >20% и повече от 5 mm увеличение в максималния диаметър в този период ^[71].

Corwin и колеги сравняват динамиката в размерите на 105 аденома и 26 злокачествени адренални нодула като за целта използват измерване на най-големия аксиален диаметър. 65% от аденомите не показват промяна в размерите, 3% намаляват по размер, а 32% демонстрират нарастване. Всички злокачествени надбъбречни обем-заемащи процеси нарастват. Авторите откриват и разлика в темпа на растеж – средно $1\pm 0,67$ mm/годишно за аденомите срещу $58,4\pm 78,5$ mm/годишно за малигнените нодули, като приемат 3 mm/годишно за оптимална прагова стойност за разграничаване на двете групи находки ^[72].

Магнитно-резонансната томография (МРТ) визуализира богатите на липиди аденоми като лезии с висок интензитет при T1. Интензитетът на сигналите при T2 измерванията обикновено е нисък до интермедиерен, но съществува припокриване в стойностите с тези, демонстрирани от метастази ^[73].

Разочароващи са резултатите от приложението на Diffusion Weighted Imaging, поради проявяваната от някои аденоми рестрикция на дифузията и частично съвпадение в ADC стойностите при аденоматозни и неаденоматозни адrenalни лезии ^[74]. В потвърждение El-Kalioubie и съавт. не откриват статистически значима разлика в ADC стойностите на богати и бедни на липиди аденоми, миелолипоми и феохромоцитомы ^[75].

При магнитно-резонансното изследване на надбъбречните жлези за диференциация между аденоми и малигнени формации е използвана и секвенцията на „химичното отместване“ (chemical shift). Техниката се базира на разликата в прецесионната честота на водата и масите, което резултира в относително различна фаза при аквизицията на образите. Секвенцията дава възможност за визуална оценка на съдържанието на липиди.

Adam и сътр. използват качествени и количествени методи за оценка на понижението на сигнала и заключават, че chemical shift може да бъде силен инструмент в характеризирането на надбъбречните лезии, като все пак клиничните данни трябва да се имат предвид ^[76]. Fujiyoshi и сътр. съобщават своя опит със 102 надбъбречни тумора при 88 пациенти с доказана най-разнообразна патология: (27 хиперсекретиращи, 44 нехиперфункциониращи аденома, 19 метастази, девет феохромоцитомы и три други) изследвани с магнитен резонанс със секвенцията chemical shift fast low-angle shot. Отчита се, че индексът на сигналния интензитет (SII) най-добре диференцира аденомите от метастатичните тумори ^[77]. Проучването на Haider и сътр. при анализа на магнитно-резонансните образи се базира на предварителна щателна селекция на случаите. В петгодишен отрязък от време, от проучването са изключени пациенти с денситометрична плътност под 10 ХЕ, като е прието за диагностициране на аденома 24 седмичен интервал на стабилни образи. Отчитано е намалението на интензитета на сигнала във и извън фаза, нормализирано до сигнала на бъбречния паренхим. Авторите демонстрират висока специфичност и чувствителност на метода в диагностиката на бедни на липиди аденоми с плътност на нативното скениране до 30 ХЕ ^[78]. Тези резултати се потвърждават и от други публикации ^[79].

Съществува разнобой по отношение на това на кой от двата метода - КТ или МРТ, бихме могли да имаме доверие. Halefoglu и колеги сравняват CSI с хистограмния анализ на КТ образи и установяват по-висока чувствителност на Adrenal-to-Spleen Ratio (ASR) и индекса на сигналния интензитет (SII - 97%) спрямо 10%-ия праг на хистограмен анализ (91%)^[80]. При съпоставка на процента на washout на контраст-усилена КТ с индексите на спад в сигналния интензитет на CSI при 43 високоплътностни лезии, Park и сътр. установяват по-добро представяне на КТ базираната методика^[81]. В подкрепа на тези наблюдения са и резултатите на Коо и съавт. след изследване на по-голяма група пациенти (217 изследвани посредством МРТ и 453 – посредством КТ)^[79]. Те констатираат, че провеждането на CSI увеличава диагностичната информативност на МРТ при високоплътностни нодули с плътност до 30 ХЕ, като диагностичната му точност надвишава тази на хистограмния анализ и отстъпва пред изчислението на washout на контрастната материя на КТ. Именно тези резултати ще послужат за в бъдеще за изграждане на единен алгоритъм при трудни за диагностициране случаи.

Липсват достатъчно еднозначни доклади по отношение приложението контраст-усилена МРТ за охарактеризиране на инциденталомите^[73].

В проспективно проучване върху 48 аденома и 16 малигнени адренални лезии Inan и колеги използват CSI и динамично контрастиране за тази цел. Използвани са T1 spoiled gradient echo секвенции, аквизирани на 0, 25-та, 50-та, 75-та и 100 секунда след приложение на контрастна материя, съдържаща гадолиниев хелати. В допълнение се отчитат скоростта на контрастиране, времето до достигане на пик и отмиването на контраста 100 s след приложението му. Авторите наблюдават хетерогенно контрастиране в късна фаза при всички малигнени и при 10% от аденоматозните лезии. Най-висока дискриминативна възможност показва времето до пика на усилване с по-бавно контрастиране на злокачествените находки. Специфичността и чувствителността на този признак са по-ниски (80% и 87,5%) в сравнение с тези на CSI секвенцията (94% и 100%). CSI успешно диференцира 44/48 адренални лезии. Погрешно диагностицираните 4 находки представляват атипични аденоми без спад в сигналния интензитет.

Авторите постигат правилната им категоризация посредством динамично контрастиране. В заключение те теоритизират, че въпреки по-ниската диагностична стойност на контраст-усилената МРТ, методиката може да допълни in-opposed phase imaging в случаите на атипични аденоми ^[82].

Becker-Weidman и колектив използват комбинацията от T2 сигнален интензитет и поведението на пост-контрастни фази на адренални находки, за да поставят диагнозата аденом. Те отчитат наличието на хомогенно усиление в артериална фаза, както и отмиване на контраст с капсулно усиление в късна фаза. Чрез посочената комбинация постигат правилна категоризация на 43/46 находки ^[83].

Matos, Semelka и Heredia докладват особеностите в контрастирането на 132 аденома и 40 неаденоматозни лезии, сред които метастази, феохромоцитом, адренален карцином и онкоцитом. Те категоризират лезиите като тип 1, ако демонстрират пик на усиляването в артериална фаза и отмиване в последващи фази; тип 2 при пик във венозна и washout в интерстициална фаза, и тип 3, ако лезията покачва равномерно сигнала си във всички фази и достига пик в интерстициалната. Лезиите са групирани според поведението на постконтрастните серии, като за всеки тип 1, 2 или 3 е приложен Receiver Operator Characteristic (ROC) анализ, за да определят процента абсолютен washout, с оптимална дискриминативна възможност между двете групи лезии. Авторите подкрепят предходните наблюдения за вариабилност на типа контрастиране и припокриване на образните белези при различните подгрупи лезии. Най-голямо припокриване те установяват при тип 2– 48,5% от аденомите и 38,5% от другите ПЗП, докато относително характерен за неаденоматозни лезии се оказва третия тип усиление, проявяван от 48,7% от злокачествените тумори и едва 3,9% от аденомите. Контрастиране от първи тип демонстрират 47,6% от аденомите и 12,38% от другите тумори, като тук са включени предимно хиперваскуларни находки като феохромоцитом, метастаза от бъбречен карцином и адренален карцином. По отношение на отмиването на гадолиний, по-висока точност се постига при тип 2 лезии ^[84].

Romeo, Maurea и Gaurino изчисляват процента на отмиване на контраст на 5-та и 10-та минута при три групи лезии, изследвани посредством МРТ – типични

аденоми (група 1A), бедни на липиди аденоми (1B) и не-аденоми (2), като не откриват разлика в кривите на отмиване между лезиите тип 1B и 2^[85]. За по-широкото навлизане на контраст-усилена МРТ в диагностиката на надбъбречните жлези са необходими по-мащабни проучвания и уеднаквяване на използваните критерии между отделните изследователски екипи.

18 F-FDG-PET/CT е хибриден метод, предоставящ както морфологична информация, така и информация за метаболитната активност на наблюдаваните находки. В метаанализ на литературата Boland и колеги установяват чувствителност 97% и специфичност 91% в разграничаването на аденоми от малигнени лезии^[86]. Групата на Delivanis също наблюдава висока специфичност на PET/CT методиката при откриване на вторично ангажиране на адреналните жлези, но по-ниска чувствителност в сравнение с КТ в детекцията на патология на НБЖ поради по-ниска пространствена разделителна способност. По тази причина те предлагат ограничаването на рутинното приложение на хибридните методи, а прилагането им единствено в случаите, в които резултатите от КТ са несигурни или противоречиви^[87].

Фалшиво позитивни резултати от изследването могат да се дължат на хормоносекретиращи аденоми. В скорошно проучване (2019) Akkuş и колеги сравняват стойностите на Standardized Uptake Value (SUVs) при 100 несекретиращи аденома, 4 кортизол-продуциращи, един алдостерон-секретиращ аденом и 4 хормонално активни феохромоцитома. Наблюдаваните стойности на SUV при секретиращи лезии са значително по-високи (SUV max 10,1) отколкото при нехормонопродуциращи (SUV max 3,2). Авторите откриват значима разлика в SUV max стойностите не само между секретиращи и несекретиращи лезии, но и между отделните подвидове продуциращи находки с най-голям афинитет към радиофармацевтика, демонстриран от кортизол-продуциращи аденоми^[88]. Сходни резултати са докладвани в миналото от Patel и съавтори^[89]. Методът не разграничава между бедни и богати на липиди аденоми^[90]. Съобщаваната честота на хиперметаболитни надбъбречни находки достига 3% от всички аденоми.

2.3.1.2. . Текстурен анализ

Текстурният анализ е бързо развиващ се съвременен метод в онкологията и образната диагностика за извличане, анализ и интерпретация на количествена информация от диагностични образи ^[91]. Този метод дава количествен израз на хетерогенността на лезиите и показва обещаващи резултати за категоризация на образни находки като бенигнени или малигнени ^{[92], [93]}, за прогнозиране на прогресията на основното заболяване и определяне на хистологични и дори генетични особености на туморния процес ^{[94], [95]}.

Може да се приложи като постпроцесинг на редица образни методи – конвенционални и многосрезови. Сред способите за количествена оценка на текстурните параметри място намират структурни, модел-базирани, статистически и честотни методи. Статистическите методи генерират параметри от различен порядък, всеки от които с различен подход към описанието на разпределението на вокселите в обема на интерес по интензитет. Параметрите от първи порядък са базирани на хистограма дескриптори, които отчитат единствено честотното разпределение на вокселите по нива от сивата скала в определена зона на интерес (mean, min, max, variance, kurtosis). Тази група отразява модела на разпределение на вокселите за целия изследван обем ^[96]. Променливите от първи ред не отчитат разпределението на вокселите в пространството. HISTO_Entropy_log10 е параметър от първи ред, който отразява доколко разпределението на вокселите на нива от сивата скала е случайно.

Текстурните параметри от втори ред са най-често използваните за оценка на хетерогенността. Те вземат под внимание пространствената взаимовръзка между воксели с различен интензитет. Тези параметри се изчисляват от група матрици, включващи Gray-level co-occurrence matrix (GLCM), Grey level run-length matrix (GLRLM), neighborhood grey-level difference matrix (NGLDM), grey-level zone length matrix (GLZLM). GLCM изразява пространствените взаимоотношения между съседни воксели с определен интензитет. Тя представлява числова матрица, като числата отговарят на честотата (брой пъти), с която двойка воксели с определен интензитет и на определено отстояние един от друг се срещат в обема на интерес

(VOI) ^[97]. Според Nioche и колеги NGLDM "отразява разликата между интенситета на даден воксел и интенситета на съседните му 26 воксела в трите измерения" ^[98].

Текстурният анализ показва потенциал в диференциацията на бенигни от малигни лезии. Cui и колеги използват компютър-асистиран количествен анализ на контраст-усилена КТ за предикция на статуса на регионални лимфни възли при 228 пациенти с карцином на ректума. Референтният метод е биопсия. Авторите установяват 88% точност на модела ^[92]. Добри резултати се съобщават и при използването на нативни образи. Huang и сътр. използват текстурен анализ върху нативни КТ образи на 80 малигни чернодробни лезии и 84 хемангиома. Текстурните параметри служат за входящи данни на класификатор тип Support Vector Machine (SVM). По този начин предиктивния модел постига 88,1% специфичност и 75% чувствителност ^[99]. Hodgdon и колектив изследват възможностите на текстурния анализ за разграничаване на бедни на липиди бъбречни ангиолиполими от светлоклетъчен карцином. Екипът също използва нативни КТ образи. Най-висока дискриминативна възможност показват параметрите Gray level Co-occurrence Matrix homogeneity и disorder. Авторите използват параметрите като входящи данни за предиктивен модел тип SVM и постигат точност до 91% ^[100].

Редица автори използват метода при диагностициране на надбъбречни тумори. Nakajo и сътр. оценяват потенциалната роля на текстурния анализ за разграничаване на бенигни от малигни метаболитно активни адренални находки на PET/CT. Проучването включва 13 бенигни лезии и 22 метастази с SUV max $\geq 2,5$. Калкулират се четири текстурни параметри от втори ред – entropy, homogeneity, intensity variability (IV) и size-zone variability, изчислени от GLCM. Авторите установяват значително по-високи стойности на SUV max, GLCM entropy, homogeneity и intensity variability при метастазите в сравнение с бенигнените находки. При провеждане на ROC анализ GLCM – entropy показва еднаква диагностична точност с тази на широко използвания показател SUV max – 82,9, а intensity variability показва даже по-висока точност – 85,7. При инкорпорирането на SUV max и текстурни параметри авторите постигат 100% чувствителност и 84,6% специфичност в диагностицирането на адренални

метастази. Авторите заключават, че комбинирането на конвенционални PET/CT показатели и текстурен анализ има потенциала да повиши значително диагностичната точност при диференциране на бенигни и малигни метаболитно активни надбъбречни тумори ^[101].

Но и колеги също изследват възможностите на метода за оценка на бенигненост. Те разглеждат текстурни параметри от втори порядък, извлечени от нативни и контраст-усилени КТ образи, както и от CSI MRI. На анализ са подложени 23 адренални нодула – 15 бедни на липиди аденома и 8 злокачествени тумора. Те установяват по-висока диагностична точност на контраст-усилените КТ текстурни показатели в сравнение със средната плътност на постконтрастна КТ ^[97]. Shi колеги провеждат текстурен анализ на нативни и контраст-усилени КТ образи в опит да диференцират метастази от бенигни адренални находки. Групата им се състои от 101 метастази, 66 бедни на липиди аденоми и 98 феохромоцитомы. Използвайки SVM, авторите създават предиктивен модел базиран на средна плътност, стандартно отклонение, ентропия и средна стойност на позитивните пиксели, извлечени от постконтрастните образи. Диагностичната точност на модела е 77% ^[102].

Освен за оценка на бенигненост, текстурният анализ показва потенциал при разграничаването на различни хистологични видове адренални тумори. Yi, Guan и Zhang използват текстурни параметри в комбинация с размер и средна плътност на нативни и постконтрастни КТ образи на 181 аденома с висока плътност и 84 феохромоцитомы. Те построяват номограми, базирани на комбинация от показатели. Прилагайки ROC анализ авторите постигат площ под кривата (AUC) 0,958 за нативните образи и 0,967 за постконтрастните при диференцирането на феохромоцитомы от бедни на липиди адренални аденоми ^[103].

Romeo и колеги доказват потенциала на метода при магнитно-резонансна томография. Авторите провеждат текстурен анализ на in-phase, opposed-phase T1 секвенции и на T2 секвенции. Авторите оценяват 15 богати на липиди и 15 бедни на липиди аденома, както и 20 неаденоматозни лезии. Те използват Short-Run High Gray Level Emphasis, извлечен от in-phase, Mean Intensity и Maximum 3D Diameter, извлечени от opposed-phase и Standard Deviation на T2 секвенция.

Текстурните параметри се използват за входящи данни за J48 класификатор и постигат диагностична точност при диференцирането на лезиите от 80%, докато рентгенолог с 20 годишен опит в областта постига точност 73% ^[104].

Въпреки обещаващите резултати съществуват препятствия пред инкорпорирането на текстурния анализ в клиничната практика. Основна пречка пред метода е стандартизацията на стъпките на анализа. Lubner и колеги обобщават ограниченията и предизвикателствата пред текстурния анализ. Според тях в литературата не съществува консенсус по отношение на използвания вид анализ (статистически, модел-базиран, и др.), начинът на сегментиране на образите (ръчно, полуавтоматично, автоматично), използването на единичен срез (2D) или на целия обем на лезията (3D), техниката на постпроцесинг (филтър, нормализация на сивите нива). Всички тези стъпки оказват значително влияние върху изчислените параметри. Няма единомислие и относно оптималните текстурни параметри, нито относно оптималния брой параметри за построяване на предиктивен модел ^[91]. Yip и колеги отбелязват, че някои текстурни параметри, особено от една и съща група (напр. GLCM), корелират силно помежду си и комбинирането им не носи допълнителна информация ^[105]. С цел покачване на възпроизводимостта и валидация на резултатите от проучвания в различни центрове е създадена Инициатива за стандартизация на образни биомаркери (Image Biomarker Standardization Initiative). Тя цели да осигури напътствия и служи вместо гайдлайн. Целта ѝ е оптимизация и уеднаквяване на процеса на обработване на образите, за да има сравнимост между резултатите, получени в различни проучвания ^[106].

2.3.1.3. Миелолипом

Миелолипомът е тумор, изграден от зрели хематопоеични елементи и мастна тъкан във вариращо съотношение. Той е вторият вторият по честота бенигнен тумор на НБЖ - между 6-16% от всички адренални тумори ^[107], ^[46]. Desmann, Perge, Toth и Igaz анализират 420 случая на миелолиполи от литературата и 20 собствени случая по отношение епидемиология, образни характеристики, клинична картина и протичане. Средната възраст на засегнатите

лица е 51 години (1-83 години), по-често е засегната дясна жлеза (59,2%). Липсва предилекция по пол. Средният размер на лезиите е 10,2 см. Преобладават безсимптомните случаи, малък процент от пациентите се представя с неясни оплаквания от коремната област, вероятно във връзка с мас-ефект, оказван от тумора. Вродена надбъбречна хиперплазия се наблюдава в до 12,5% от пациентите. Хормоналната свръхпродукция е рядък феномен, наблюдаван в 8% от случаите. Докладвани са случаи на секреция на всички хормони, нормално отделяни от кортекса на жлезите. Не се откриват описания на случаи, съпроводени с отделяне на катехоламини. Decmann и сътр. обсъждат изкривяване на резултатите поради тенденция за съобщаване в литературата на симптоматични случаи на миелолипом и вероятно значително по-ниска реална честота на автономна продукция на този тип тумор ^[25].

Според Dong съществуват четири клинично-патологични констелации, при които се наблюдават миелолипоми – като изолирана надбъбречна находка; с насложена хеморагия; с екстраадренална локализация и в комбинация с други обем-заемащи процеси на НБЖ ^[90]. Въпреки че не малигнизират, те са склонни към вътретуморна хеморагия ^[108]. Съществуват доклади за руптура на миелолипом довела до хеморагичен шок ^[25]. Поради тези причини Американската Асоциация на Клиничните Ендокринолози и Американската Асоциация по Ендокринна Хирургия (AAE/AAES) препоръчва адреналектомия при миелолипоми надвишаващи 4 см, както и при данни за хормонална продукция ^[109].

Не съществува пълно познание по отношение на етиологията на тези доброкачествени находки. През 1950 година Hans Selye провежда опити върху плъхове и индуцира миелолипоматозна надбъбречна метаплазия след инжектиране с лиофилизиран екстракт от аденохипофиза. Той отдава промените на съдържанието на АКТХ в екстракта ^[110]. Тези експериментални резултати се потвърждават от известната асоциация с вродена надбъбречна хиперплазия – състояние при което е налице хронична АКТХ свръхстимулация (2011, Nerмоен; 2018 Decmann) ^{[25], [111]}. Друга теория предполага метаплазия на ретикулоендотелните клетки от капилярните стени. Feng и сътр. хипотезират, че произхода на мастната компонента на тумора е от мезенхимни стволови клетки на

кортекса на жлезите, а заселването на хематопоеични елементи протича на втори етап вследствие на отделяне от кортикалната тъкан на гранулоцит колония стимулиращ фактор (GM-CSF) ^[112]. Вероятно при част от случаите роля в патогенезата има хроничната стимулация с еритропоетин и развитието на екстрamedуларна хематопоеза като доказателства за тази връзка са докладваните случаи на гигантски миелолиполи при пациенти с хемолитична анемия ^[113].

На ултразвуково изследване този вид тумори се представят като добре отграничени, хиперехогенни хетерогенни находки. Често образът е недиагностичен, което налага допълнително уточнение посредством КТ или МРТ.

На КТ находките варират от почти солидни с единични фокуси на мастна тъкан, до изцяло липоматозни тумори с минимална мекотъканна компонента ^[114]. Наличието на участък с мастноеквивалентна плътност < -30 ХЕ е диагностичен белег за миелолиполи ^[115]. Калцификати се наблюдавани в до 20 % от случаите като най-често са точковидни. Кръвоизливи се установяват по-често при големи тумори, като най-малкия миелолиполи с хеморагия, докладван в литературата е с размер 7 см. Честотата на кръвене при този тип лезии достига 19% ^[25]. Хеморагичните участъци се визуализират като зони на висока плътност. Миелоидната компонента показва добра васкуларизация и афинитет към контрастната материя ^[116]. Атипично усилване е описано при миелолиполи с некроза и кръвоизливи, като се изразява в постепенно равномерно контрастиране, което достига връх в късна фаза. Тези характеристики са наблюдавани както на КТ, така и на МРТ изследвания ^[117].

Магнитно-резонансните белези включват висок интензитет на мастната компонента на T1 и интермедиерен до висок на T2 секвенциите, както и спад в сигналния интензитет след приложение на секвенции с мастно потискане. Присъствието на малки количества интрацитоплазмени липиди се обективизира на in-phase - opposed-phase imaging. Наличието на кръвни продукти с различна давност може да доведе до атипични образи. След приложението на гадолиний мекотъканната компонента показва интензивно контрастиране.

На PET/CT миелолиполимите имат активност по-ниска от фоновата активност на черен дроб. Изключения са докладвани в случаите на преобладаваща

миелоидна компонентна или наличие на съпътстващи фокуси на аденоматозна метаплазия ^[90].

2.3.1.4. Хемангиом

В надбъбреците могат да се локализируют редки тумори, при много от тях окончателната диагноза се поставя хистологично постоперативно. Хемангиомите на НБЖ се откриват по-често при жени между 40-70 годишна възраст. Подобно на хемангиомите с друга локализация се различават капилярни и кавернозни. Поставянето на диагнозата чрез ултразвуково изследване често е затруднено поради вариабилната им ехоструктура. Компютър-томографските им характеристики зависят донякъде от размера. Малките находки типично се представят хомогенни на нативното скениране, докато хетерогенност и калцификати са по-чести съпътстващи белези при големи хемангиоми. След приложение на контрастно вещество демонстрират типичното периферно прекъснато нодуларно усилване, с или без централно изпълване в късна фаза. На магнитен резонанс показват нисък сигнален интензитет на T1 и висок на T2 секвенциите, както и характерното усилване след приложение на контраст ^[118]. Agrusa и сътр. описват наблюдението си на голям кавернозен хемангиом на дясна надбъбречна жлеза, с атипичен компютър-томографски образ ^[119]. Находката показва значителни размери (11 см), периферно прекъснато усилване, следващо плътността на големите съдове във всички фази, и липса на централно изпълване на късна фаза. Хистологичното изследване показва наличие на централни зони на некроза. Авторите подчертават необходимостта от премахване на лезии с характеристики на адренален хемангиом при размери >3,5см, поради докладвани случаи на асоциация с хемангиоендотелиом и риска от руптура и ретроперитонеално кървене.

2.3.1.5. Ганглионевром

Ганглионевромът, ганглионевробластомът и невробластомът са неврогенни тумори, като вторите два са по-типични за детската възраст. Ганглионевромът е рядък (0,3-2% от инциденталомите) доброкачествен тумор с най-честа локализация в заден медиастинум и ретроперитонеум, като произход от адреналната медула се среща в около 30% от случаите ^[120]. Находката зачестява в 4-5-та декада, като засяга поравно мъже и жени. Туморът рядко е хормонално активен и представлява инцидентна находка. В обзор на литературни източници Mylonas и съавт. съобщават за редки случаи на продукция на катехоламини, вазоактивен интестинален пептид, кортизол или тестостерон ^[121].

Компютър-томографски лезията изглежда като добре отграничена, лобулирана и капсулирана солидна маса. Съпоставени със скелетната мускулатура, ганглионевромите варират от изо- до хиперденсни, като средната им плътност обикновено е над 10 ХЕ. Наличието на дребни точковидни калцификати се среща между 20 и 69% от случаите и се счита за показателно за диагнозата. Често туморът заобикаля околни съдови структури без да ги компримира или инфилтрира ^[116].

На магнитен резонанс ганглионевромът се представя хомогенно изо- към хипоинтенсен на T1, докато при T2 секвенциите той изглежда хиперинтенсен с хетерогенна вътрешна структура ^[120]. Приложението на контрастно вещество води до прогресивно усилване, което достига пик в късната фаза ^[121]. Туморите могат да демонстрират метаболитна активност на PET/CT въпреки бенигнената си природа ^[121].

2.3.2. Тумори с вариращ малигнен потенциал

2.3.2.1. Онкоцитом

Онкоцитомът на надбъбрека е рядък тумор, хистологично неотличим от онкоцитомите в други органи като бъбрек, щитовидна жлеза, слюнчени жлези.

Локализацията в НБЖ е описана за пръв път от Kakimoto и колеги през 1986 г. [122]. Wong и сътр. анализират особеностите на 110 онкоцитомата, сред които 13 собствени случаи [123]. Съществува предилекция към женския пол (2/3 от засегнатите) и зачестяване през 4-5-та декада [123], [124].

Туморът е изграден от силно оксифилни клетки, показващи електрон-микроскопски множество митохондрии. Разделят се на бенигнени, тумори с неясен малигнен потенциал и малигнени тумори според хистологичните критерии на Lin-Weiss-Bisceglia. От разгледаните от Wong и сътрудници случаи, преобладават туморите с неясен малигнен потенциал (52), следвани от бенигнените – 38. Злокачествени микроскопски характеристики са налице при 24 находки. Обикновено са солидни, капсулирани, хомогенни лезии, със среден размер при откриването – 9 см. Costanzo и колеги стратифицират онкоцитомите в зависимост от хистологичния им вид и установяват по-малки средни размери при хистологично бенигнените тумори – 5 см, в сравнение с туморите с граничен малигнен потенциал и злокачествените – съответно 11,6 и 13 см. Автономна продукция се наблюдава по-често при бенигнените лезии (37%) [124]. Докладвани са случаи на хиперкортизолизъм или свръхсекреция на андрогени, поотделно или в комбинация [124], [120]. Съществуват единични съобщения за продукция от тумора на възпалителни медиатори и цитокини, и по-конкретно IL-6 [125].

По-малките находки усилват хомогенно, докато по-големите могат да показват зони на некрози и калцификати. КТ образът им не е характерен и категоричното им отдиференциране посредством многосрезови методики е затруднено.

В серия от 18 пациенти с доказан онкоцитом Khan и сътр. сравняват образните им характеристики на нативна и контраст-усилена КТ с тези на бедни и богати на липиди аденоми, както и на адренални карциноми. Критериите за малигненост на Weiss-Bisceglia изпълняват 13/18 тумора, докато оставащите 5/18 лезии са доброкачествени. Предоперативно образно изследване е проведено при 4 от бенигнените и 8 от малигнените лезии. В съгласие с предходни доклади, преобладава засягането на женски пол (67%). Хормонална продукция се наблюдава по-често при бенигнените (40%), отколкото при малигнените

онкоцитомии (7,7%). Доброкачествените онкоцитомии се представят като хомогенни находки с размер <5 см, без зони на калцификати или кръвоизливи. Всички бенигнени онкоцитомии демонстрират средна плътност >10 ХЕ и washout >60%. Централен цикатрикс, често демонстриран от бъбречните онкоцитомии, не се наблюдава при онкоцитомите на адреналните жлези ^[126]. Авторите намират, че бенигнените онкоцитомии са неотличими от бедни на липиди аденоми, а малигнените не могат да бъдат разграничени от адренален карцином ^[127]. Тези резултати се подкрепят от скорошно проучване (2020). В серия от 17 пациенти, адреналектомирани по повод находка с КТ характеристики на беден на липиди аденом, De Leo и сътр. откриват онкоцитомии при 12 от тях ^[128].

Virakkar и колеги разглеждат образните характеристики на два бенигнени и два гранични хистологично верифицирани онкоцитомии. Те наблюдават хетерогенни мекотъканни находки със средна плътност >10 ХЕ на нативна фаза, които се контрастират хомогенно. На T1 секвенциите туморите не демонстрират спад в сигналния интензитет ^[129]. Coppola и съавт. наблюдават случай на онкоцитомии при 34-годишна жена без автономна продукция, изследвана посредством МРТ и PET/CT. Лезията показва размери >4 см, липса на вътреклетъчни липиди на CSI, както и изразена рестрикция на дифузията. На хибридно образно изследване формацията има висока метаболитна активност (SUVmax=26). Според критериите на Bisceglia-Weiss туморът е с бенигнен характер. Авторите заключават, че съществува припокриване в образните характеристики на трите хистологични категории онкоцитомии ^[126].

2.3.2.2. Феохромоцитом

Феохромоцитомът представлява невроендокринен тумор, съставен от хромафинни клетки, с най-чест произход от надбъбречната медула. Преобладават бенигнените тумори. В патологично проучване на Иванова само 1% от отстранените феохромоцитомии са малигнени. Микроскопските характеристики показват слаба корелация с характера на тумора. Класически белези на малигненост като ядрен атипизъм, митози, некрози, съдова и капсулна

инвазия се демонстрират както от бенигнени, така и от малигнени феохромоцитомы [41]. По отношение на биологичния характер по-достоверни са образните данни за локално инвазивен растеж или далечна дисеминация [130]. Stvrtlik и сътр. съобщават честота между 1:2500 и 1:1650, като приблизително 40% от туморите са наследствени форми, включително в рамките на синдроми като multiple endocrine neoplasia (MEN 2A, 2B), неврофиброматоза тип 1, синдром на von Hippel-Lindau тип 2 [131].

Образните характеристики на този тип тумори са значително вариабилни. Размерите варират между 1 и 15 см [133], като по-малките тумори обикновено се представят като хомогенни лезии, а по-големите съдържат зони на некроза. Известни са и изцяло кистични форми на тумора, които могат да бъдат неотграничими от останалите адренални кисти. Други атипични белези включват наличието на мастноеквивалентни зони и калцификати [134].

Vunni и сътр. демонстрират феохромоцитом, на контраст-усилената ехография [132]. На компютърна томография туморите обикновено имат средна плътност над 10 ХЕ. Blake и сътр. считат, че феохромоцитомите следва да бъдат включени в диференциалната диагноза на надбъбречни маси с ниска плътност на компютърната томография [135]. Те са богато васкуларизирани и след инжектиране на контрастно вещество усилват интензивно, често до >130 ХЕ. Този тип усиление, макар и характерен, не е специфичен за феохромоцитом [131]. Подобно на други хиперваскуларни адренални находки, феохромоцитомите също показват бързо отмиване на контрастното вещество. Съществуват данни за припокриване на процента на washout с този на аденомите, като според някои автори това може да се наблюдава в до 1/3 от всички феохромоцитомы [136], [134].

Zhang, Shi и колеги успешно диференцират феохромоцитомы от високоплътностни аденоми прилагайки текстурен анализ върху нативните образи. Те установяват по-високи стойности на интензитета, ентропията на средното ниво плътност, както и по-висока средна стойност на позитивните пиксели [137].

До скоро клиничното съмнение за функциониращ феохромоцитом представлява относителна контраиндикация за приложението на йод-съдържащо контрастно вещество. Честотата на нежелани реакции при пациенти с

феохромоцитом достига 23%, когато се употребяват йонни високомолекулни контрастни вещества ^[138]. В проучване от 1981 върху потенциалните усложнения при ангиографско изследване Hessel, Adams и Abrams отчитат възникване на хипертензивна криза при 7,9% от пациентите с феохромоцитом, включително един летален случай. При половината пациенти е извършена премедикация с алфа-блокери. Те отдават този тип абнормна реакция на приложеното контрастно вещество ^[139]. Bessell-Browne и сътр. считат, че контрастното усилване с нейонни йодни препарати при компютърната томография на феохромоцитом е безрисково дори без премедикация. Тяхната серия се състои от 21 пациенти с феохромоцитом и параганглиоми, 19 от които с лабораторни данни за свръхсекреция ^[140]. Vaid и съавт. проучват ефекта на ниско-осмоларните контрастни вещества при 22 пациенти с хормонално-активни тумори и 10 здрави контроли като също установяват безопасност на ниско-осмоларните контрастни вещества ^[141].

Образните им характеристики на магнитен резонанс са разнообразни. За феохромоцитомите не е характерен спад в сигналния интензитет на Chemical shift imaging ^[131]. Jacques и сътр. описват широка гама от T2 образи при магнитно-резонансното изследване. Те разделят наблюдаваните случаи в четири групи: 1) "класически" – хомогенни лезии, хиперинтенсни на T2, изоинтенсни с цереброспиналната течност, 2) хомогенни, изоинтенсни на слезката, хипоинтенсни спрямо цереброспиналната течност, 3) хетерогенни с мрамориран изглед, 4) хетерогенни, с множество хиперсигнални "джобове". Това показва многообразието на магнитно-резонансното представяне на надбъбречните феохромоцитом на T2-изследванията, като в проучването описваните предходно „класически“ хиперинтенсни образи не са чести ^[133]. Kim и сътр. използват тригерирана с дишането магнитно-резонансна спектроскопия при характеризирането на надбъбречните феохромоцитом ^[142]. Образите, базирани на дифузия и динамичното контрастно скениране при магнитния резонанс, могат да са полезни при характеризирането и прогнозата им ^[143].

Друг колектив начело с Blake счита, че този вид тумори могат да бъдат диагностицирани и с методи на нуклеарната медицина ^[144]. Amodru и сътр

илюстрират натрупването на катехоламини във феохромоцитомите чрез ^{18}F -FDOPA PET/CT ^[145]. Върху феохромоцитомите са правени проучвания при различни образни методи ^[148], ^[149]

2.3.3. Малигнени тумори

2.3.3.1. Първични

2.3.3.1.1. Адренален карцином

Адреналният карцином е злокачествен тумор на надбъбрека с недобра прогноза и ниска 5-годишна преживяемост. Sharma и сътр. идентифицират всички диагностицирани случаи между 1973 и 2014 година, като на база резултатите те изчисляват честота на срещане на този тип тумор 1,02/ 1 000 000 население. Средната възраст на засегнатите лица е 55 години с лека предилекция към женския пол (57%). Преобладават случаите на нискодиференциран карцином – grade III (38%) ^[150]. Wandoloski и колеги откриват белези на хормонална продукция при 60 % от туморите, като наблюдават че съвместната секреция на кортизол и андрогени може да се използва като маркер за малигненост на процеса, тъй като не се наблюдава при адренални аденоми ^[151]. Описана е асоциация с фамилни ракови синдроми като Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann syndrome и multiple endocrine neoplasia type I ^[152]. Близко 70% от карциномите на надбъбречните жлези имат размер >6 см към момента на диагностицирането им ^[153].

В литературата съществуват единични съобщения за малигнизация на находки с типични за аденом образни характеристики ^[47], ^[48], ^[49]. В докладваните случаи прави впечатление дългия период на латенция при пациентите – между 7 и 14 години от откриване на лезията до клиничната проява на малигнена трансформация. В два от случаите находките показват стабилност при проследяване в продължение на 4 и 5 години. Според Belmihoub и съавт. е вероятно да се касае за наличие поначало на две клетъчни популации в находката – бенигна и малигнена, отколкото за злокачествено израждане на

аденом ^[47]. Rebielak и колеги подкрепят тяхното мнение ^[49]. Gagnon, Voily и Alguuige пък смятат, че се касае за бавно-нарастващи карциноми. Те правят прочит на литературата и откриват случаи на адренортикални карциноми, показващи стабилност или нисък темп на нарастване ^[48].

Образните характеристики на тумора зависят от неговия размер и наличието на некроза, кръвоизливи и калцификати. Последните могат да бъдат открити в до 30% от туморите ^[154]. Ултразвуковото изследване визуализира находката като добре отграничена хипоехогенна маса. Хетерогенността нараства с увеличаване на размерите.

Туморът се изобразява като хетерогенна мекотъканна находка със средна плътност на нативното скениране >10 ХЕ. Този праг на плътността показва висока чувствителност (93%), но ниска специфичност (71%) при поставянето на диагнозата адренален карцином ^[155]. Лезията може да демонстрира хетерогенно контрастиране и централни зони на некроза. Процентът на отмиване на контрастното вещество успешно разграничава хомогенните находки от аденоми с висока плътност ^[154]. Инфилтрацията в околни тъкани и структури е често наблюдавана, като особено значение се отдава на засягането на долна куха вена.

На МРТ туморът се представя хетерогенен, демонстрира висок интензитет на T2 и нисък на T1 секвенцията, като понякога могат да се наблюдават хиперинтенсни зони на T1, кореспондиращи на огнищни кръвоизливи. Bhargwani и колеги описват наличието на интрацитоплазмени липиди, установени като зони на спад в сигналния интензитет на CSI, подобно на аденомите. Авторите наблюдават, че такива участъци с липидно съдържание съставят по-малък обем при малигнените (<30%) отколкото при бенигнените тумори. Приложението на DWI в диференциацията на тези тумори е ограничено поради наблюдаваното припокриване на стойностите на ADC между двете групи находки ^[74]. Обещаващ метод е магнитно-резонансната спектроскопия. Imperiale и съавт. наблюдават по-високи стойности на холин, ацетат и лактат при адренортикалните карциноми ^[156]. Възможно е успешно разграничаване на карциноми от аденоми, метастази и феохромоцитомии въз основа спектрографския им профил ^[156].

PET/CT намира приложение в диагностиката, стадирането и проследяването на пациенти с адrenaлен карцином ^[157]. В скорошен метаанализ методът показва чувствителност и специфичност от 91% в отграничаването на доброкачествени от злокачествени процеси на надбъбречните жлези ^[158].

Обещаващи са резултатите от компютър-асистирани техники. Elmohr и колеги проучват 54 пациенти с адrenaлни тумори, диагностицирани посредством КТ. Авторите сравняват диагностичната точност на двама опитни рентгенолози и оценката посредством текстурен анализ. Те демонстрират по-висока точност на текстурния анализ (82%) в сравнение с визуалната оценка при диференцирането на бенигни от малигни лезии ^[159].

2.3.3.1.2. Невробластом

Невробластомът е най-честият екстракраниален солиден тумор в детска възраст. Заедно с ганглионевробластома и ганглионеврома са част от група ембрионални тумори, възникващи от примитивни нервни клетки, като биологичното му поведение е силно вариабилно. В литературата има данни, както за спонтанна диференциация на този иначе малигнен тумор, така и за дисеминация и летален изход ^[160]. Близко 46% от туморите са с надбъбречна локализация, като средната възраст на диагностициране е 19 месеца ^[161].

Сравнително типична черта на процеса е склонността към калциране. Според различните автори честотата на тази находка варира между 30-90% от случаите ^[162], ^[163]. В детска възраст метод на избор за детекцията на тумора е ултразвуковото изследване. Формацията се представя солидна със зони на калцификати, доловими ехографски. Методиката позволява често визуализация и на регионалните лимфни възли.

Целотелесната магнитно-резонансна томография е метод на избор за стадиране на процеса, тъй като може да изобрази ангажирането на костен мозък и гръбначен канал ^[163]. Приложението ѝ се ограничава от дългото време за аквизиция и невъзможността за разграничаване на активно от метаболитно неактивно ангажиране на костите, където методът отстъпва пред сцинтиграфски

изследвания ^[161]. Hiorns и колеги наблюдават нисък сигнален интензитет на туморния процес на T1 и висок на T2 секвенциите, като изобразяване на зони на кръвоизливи и калцификати е също постижимо ^[164]. Нуждата от приложение на гадолиниево контрастно вещество е обект на противоречие. Kornreich и колеги сравняват възможностите на T2 секвенцията и пост-контрастните T1 секвенции за оценка на локорегионалното разпространение на процеса. Авторите откриват резултатите от двата подхода за сравними и не намират добавена полза от приложението на контрастно вещество за тази цел ^[165].

Въпреки наличието на йонизираща радиация, компютърната томография намира място в предоперативната оценка на ангажирането на магистрални съдове от процеса ^[163]. Също така за разлика от МРТ методът демонстрира добре наличието на интралезионни калцификати.

2.3.3.1.3. Лимфом

Преобладават случаите на вторично засягане на надбъбречните жлези от системно лимфопролиферативно заболяване като демографските и епидемиологичните особености отговарят на тези на основния процес. Първичният лимфом на надбъбречната жлеза се среща по-рядко. За периода 1980-2013 година в литературата са описани 187 случая на първичен адренален лимфом. Засегнати са предимно възрастни мъже, като това е агресивно заболяване с висок процент на проява на надбъбречна недостатъчност (61%) ^[166]. Двустранно засягане на надбъбречните жлези се установява в до 50% от случаите. Освен туморовидно са описани случаи на дифузно инфилтративно ангажиране, неотлично от надбъбречна хиперплазия ^[118].

В системен преглед на литературата Rashidi и съавт. резюмират образните характеристики на първичен надбъбречен лимфом. Туморната формация е най-често хипоехогенна на ултразвуково изследване. Компютърната томография визуализира хиподенсни на нативното изследване маси, понякога калцирала, които усилват слабо и отмиват контрастното вещество бавно. На магнитен резонанс лезиите са изо- до хипоинтенсни на T1 и леко до умерено хиперинтенсни

на T2 секвенцията ^[166]. Лимфните маси показват изразена рестрикция на дифузията ^[118].

Lomte и сътр. обобщават наблюденията си върху 7 случая на първичен адренален лимфом с двустранно засягане, верифицирани биопсично. Всички случаи са на Неходжкинов лимфом, като клетъчната популация се състои от В-клетки при 5 от пациентите и Т-клетки при останалите двама. Всички пациенти са симптоматични към момента на провеждане на образното изследване - коремна болка се установява при трима, а адренална инсуфициенция - при четирима. Средната възраст на засегнатите лица е 48 години, като преобладава мъжкият пол в съотношение 6:1. Средният размер на лезиите е $5,5 \pm 2$ см, а средната плътност на нативно скениране е 32 ХЕ. Авторите съобщават за нисък процент на отмиване на контрастна материя от находките. PET/CT е проведена при 5 пациенти и демонстрира хиперметаболитни лезии ^[167].

2.3.3.2. Метастази

Метастазите са най-честите злокачествени лезии, ангажиращи надбъбречните жлези. Според Elsayes и колеги адренални метастази се откриват в до 27% от аутопсиите на пациенти с известно придружаващо малигнено заболяване ^[168]. Lam и сътр. обобщават опита си при 464 пациенти с метастази, изследвани за 30-годишен период. Разсейки в надбъбреците се откриват при 3% от всички аутопсии. Установява се преобладаване на мъжкия пол (62% от засегнатите). Белодробен карцином е първичният източник в 35% от случаите, следван от произход от стомах (14%), хранопровод (12%) и черен дроб и билиарното дърво (10%). Карциномът на млечната жлеза е сред честите източници на надбъбречни метастази ^{[118], [171], [172]}.

Приблизително половината метастази са двустранни (49%). Въпреки високата честота на двустранно засягане едва 4,3% от съобщаваните случаи са клинично проявени с картината на обем-заемащ процес с или без болкова симптоматика (3,3%), или на надбъбречна недостатъчност (1%). Авторите наблюдават сигнификантно по-големи размери на симптоматичните лезии спрямо

безсимптомните – $5\pm 3,5$ см спрямо $1,9\pm 1,7$ см. Също така те установяват, че адrenalното засягане обикновено е белег за системно авансирало основно злокачествено заболяване. Изолирани надбъбречни метастази авторите докладват в 0,46% от случаите ^[169]. Резултатите на Мао и колеги при проследяването на 579 пациенти с надбъбречни метастази са сходни, като на второ място като източник са туморите на генитоуринарният тракт ^[170].

Когато са с относително малки размери метастатичните лезии в надбъбречните жлези могат лесно да бъдат пропуснати. По правило при УЗ те се представят като недобре отграничени хипер- до изоехогенни зони. Доплер-ехографията визуализира хиперваскуларни находки, като е възможно изобразяване на хранещ съд. Гап и сътр. установяват припокриване на ултразвуковите характеристики с тези на аденоми ^[55]. Метод на избор за оценка на надбъбречни лезии при онкологични пациенти е компютърната томография ^[118]. Жлезите изглеждат ангажирани от мекотъкнна находка или дифузно уголемени ^[168]. На КТ средната нативна плътност е над 10 ХЕ, като по-големите лезии показват неясни контури и хетерогенност ^[171].

Магнитно-резонансните образни характеристики на метастазите зависят от първичния източник. Лезиите най-често са с нисък сигнален интензитет на T1 изображенията и са умерено хиперинтенсни на T2 изображенията. Разсейките от меланом могат да бъдат хиперинтенсни на T1, докато метастазите с насложена хеморагия могат да показват нисък интензитет при T2 измерванията ^[118]. Използвайки методиката Chemical Shift Imaging, адrenalните метастази е възможно да бъдат разграничени от аденоми по липсата на спад в сигналния интензитет на opposed-phase секвенциите. Diffusion weighted imaging не предоставя допълнителна информация поради значителното припокриване на ADC стойностите при бенигнени и малигнени адrenalни находки. El-Kalioubie и съавт. намират, че размерът на находката в комбинация с липсата на спад в сигналния интензитет са по-добър предиктор за малигнения характер на надбъбречните лезии в сравнение с ADC стойностите ^[75].

Приблизително 1/3 от аденомите демонстрират висока плътност на нативното скениране и не могат да бъдат разграничени от метастази. Подобно на

аденомите, и надбъбречните метастази усилват интензивно след приложението на контрастна материя при КТ изследване. Ту и колеги сравняват средната плътност на 70-та секунда след инжектиране на контрастна материя при 34 аденома и 27 метастази. Те установяват, че лезиите не могат да бъдат уверено диференцирани въз основа на средните им плътности на постконтрастната фаза [173]. Известно е, че аденомите, включително бедните на липиди, отмиват контрастното вещество по-бързо от надбъбречните метастази. Измерването на средна нативна плътност в комбинация с изчислението на washout достига висока чувствителност (98%) и специфичност (92%) в разграничаването им [174].

18F-FDG PET/CT изобразява метастазите като хиперметаболитни тумори с активност, надвишаваща фоновата активност на черен дроб. Фалшиво негативни резултати могат да се наблюдават при обширна некроза или хеморагия, както и при метастази от бъбречноклетъчен или невроендокринен тумор [90]. В сравнение с КТ методът показва по-ниска чувствителност (поради по-ниска пространствена разделителна способност), но завишена специфичност. Тези особености дават основание на Delivanis и съавт. да предложат приложението му като втора стъпка при индетерминантни резултати на КТ изследване [87].

Метастази от светлоклетъчен карцином на бъбрека или хепатоцелуларен карцином могат, подобно на първичния тумор, да съдържат вътреклетъчни липиди. Тези лезии могат да демонстрират ниска плътност на нативно КТ скениране или спад в сигналния интензитет на CSI, имитирайки аденоми. Choi и сътр. сравняват скоростта на отмиване на контрастно вещество при 19 метастази (16 от бъбречен и 3 от хепатоцелуларен карцином) с тази при 21 аденома. Авторите наблюдават средна стойност на абсолютния уошаут за метастазите $63 \pm 12\%$. Те препоръчват проследяване или хистологична верификация на адренални находки при пациенти с придружаващ бъбречноклетъчен или хепатоцелуларен карцином. Средната плътност във венозна фаза при 37% от метастазите надвишава 140 ХЕ, докато всички аденоми показват по-ниска плътност. Авторите заключават, че плътност ≥ 140 ХЕ във венозна фаза трябва да буди съмнение за хиперваскуларна метастаза [175].

В свое проучване Tu и колеги изследват туморната хетерогенност при 40 метастази и 36 аденома като предиктор за малигненост. Те установяват, че визуалната оценка на хетерогенността постига висока специфичност (97,2%), но ниска чувствителност (32,5%) при диагнозата на метастазите ^[173]. Shi и колектив прилагат текстурен анализ, за да разграничат адrenalни метастази от бенигни надбъбречни находки. Тяхната серия се състои от 101 метастази, 98 феохромоцитомата и 66 бедни на липиди аденома, изследвани на КТ. Авторите откриват значително по-ниско стандартно отклонение от средната плътност, по-ниски ентропия и средна стойност на позитивните пиксели при метастазите в сравнение с доброкачествените лезии, както на нативна, така и на постконтрастна фаза. Използвайки предиктивен модел авторите постигат 77% чувствителност и специфичност при поставянето на диагнозата метастаза ^[102].

2.3.4. Други пространство-заемащи процеси /ендотелни кисти, паразитни кисти, хеморагии/

Кистичните лезии на надбъбреците са редки с честота около 0,06% ^[176]. Показват пик през 4-5-та декада с предилекция към женския пол (3:1). Те представляват хетерогенна група и се разделят на епителни (със стена тапицирана с еднослоен плосък епител), ендотелни кисти (в резултат на артериовенозни малформации или лимфангиектазия), паразитни кисти (ехинококови) и псевдокисти (в резултат на организация на хематом на надбъбречните жлези). Размерите им варират от няколко милиметра до 20 см. За тях не е характерна хормонална продукция. Често не предизвикват симптоми и се откриват инцидентно. По-рядко могат да са свързани с остър болков синдром вследствие на хеморагия или руптура или да водят до хронична тежест и болка поради големите си размери. Описани са случаи на придружаваща артериална хипертония, с нормализиране на стойностите на кръвното налягане след адреналектомия като предполагаемия механизъм е компресия на ренални съдове по съседство ^{[177], [178]}. В серия на Cavallaro и сътр. от 21 оперативно отстранени адrenalни кисти причината за провеждане на образно изследване е болкова

симптоматика в 23,5% от случаите, докато останалите кистоми са инцидентна находка ^[179]. Подредени по относителна честота на първо място се нареждат ендотелните кисти (45%), следвани от псевдокисти (39%), епителни кисти (9%) и паразитни такива (7%) ^[180]. В споменатата серия най-честата хистологична диагноза е ендотелна киста (11 случая), следвана от епителна киста (6), псевдокиста (3) и един случай на кистичен феохромоцитом ^[179].

Ендотелните кисти имат стена, тапицирана от един слой плоски клетки със специфични имунохистохимични характеристики (експресия на CD31 и фактор VIII) или наподобяващи клетките на лимфни капилляри. Съществуват различни теории за етиологията им – от съдов хамартом или хеморагия, или вследствие на ектазия на лимфни съдове ^[178]. Обикновено са тънкостенни, мултилокуларни и съдържат сламеноожълта бистра течност. Двустранни кистоми са докладвани в до 8% от случаите.

Епителните кисти се разделят на истински жлезни или ретенционни кисти и ембрионални кисти, като някои автори приспадат кистичните аденоми към тази група ^[181]. Епителните и ендотелните кисти имат сходни характеристики и не могат да бъдат разграничени посредством образни изследвания. Най-често се представят като хиподенсни (0 - 20 ХЕ) на КТ окръглени лезии с резки граници, които показват минимално периферно усилване на капсулата. Освен хиподенсно, съдържимото може да бъде изо- или хиперденсно в случаите с наличие на кръвни продукти в тях. Могат да бъдат уни – или мултилокуларни. Последното заедно с калцификати в септите е по-характерно за ендотелните кисти ^[180]. КТ долавя по-трудно вътрешната им структура в сравнение с МРТ и УЗ, освен в случаите с усилване или калцификати по хода на септите ^[180]. Ехографски лезиите са аехогенни с дистална „ехо пътека“. Ултразвукът е най-чувствителен към наличието седимент вътрекистично. Находките са хипоинтенсни на T1 и хиперинтенсни на T2.

Ехинококът на надбъбречните жлези е рядка находка, обикновено в комбинация с хидатидни кисти на черен дроб или слезка. В зависимост от стадия на развитие може да се представи като тънкостенна еднокамерна киста или многокамерна киста с или без калцификати. Ехографски могат да бъдат

визуализирани дъщерни кисти, „хидатиден пясък“, отслюване на герминативната мембрана или вкалцявания ^[180].

Псевдокистите притежават фиброзна капсула без тапициращ епител или ендотел. Съществуват имунохистохимични и електрон-микроскопски изследвания, които загатват за съдовия произход на този вид кисти, подобно на ендотелните. В подкрепа тази теорията е съобщаваната асоциация с фокална нодуларна хиперплазия на черен дроб ^[178]. Furihata и колеги постулират трансформация на ендотелните кисти в псевдокисти с времето ^[182]. В литературата са докладвани необичайни случаи на миелолипоматозна или костна метаплазия в стената на псевдокисти, зони с хистологични белези на дермоидна киста или на ектопична тиреоидна тъкан. Асоциация с неоплазма на надбъбрека се установява в до 19% от псевдокистите ^[183]. Преобладаващото мнение е, че тези лезии се образуват в резултат на кръвоизлив в надбъбречните жлези ^[184].

Склонността към хеморагично инфарциране на надбъбречните жлези е известна отдавна. Jordan и колектив свързват тази тенденция с обилното им кръвоснабдяване от три артериални съда, докато венозният дренаж се осъществява от солитарна централна вена. Допълнителна роля има контрахирането на венозния съд под действие на секретираниите от медулата на жлезите катехоламини ^[90], ^[185]. Стрес, хеморагична диатеза, изгаряния, сепсис или подлежащ тумор са сред нетравматичните причини за адренална хеморагия. Този тип кръвоизливи по-често са двустранни, за разлика от травматичното кървене, което е обикновено едностранно и асоциирано с периадренални течни колекции ^[186]. Развитието на надбъбречна недостатъчност зависи от големината на кръвоизлива и от оставащия интактен паренхим ^[187]. Пресните кръвоизливи изглеждат хиперехогенни на ултразвуково изследване и хиперденсни (50-90 ХЕ) на компютърна томография ^[120]. В ранния стадий може да се наблюдава периферно контрастиране, както на КТ, така и на МРТ.

Jordan и сътр. описват магнитно-резонансните находки при нетравматичните кръвоизливи - остри, хронични и дължащи се на тумори. Сигналният интензитет варира в зависимост от стадия на трансформация на кръвните продукти. Пресните хеморагии са изоинтенсни на T1 секвенцията и хипоинтенсни на T2. В

подострия период интензитетът е висок както на T1, така и на T2 поради парамагнитен ефект на метхемоглобина. Зреенето на кръвните продукти до хемосидерин води до хипоинтенсни характеристики както на T1, така и на T2 ^[188]. Хроничните хеморагии имат вид на тънкостенни кисти или се съпровождат с атрофия на прилежащата жлезна тъкан ^[185]. Наблюдавани са калцификати, най-често с периферна пристенна локализация и по-рядко с централно разположение ^[178]. Друго проучване посочва хетерогенността на плътността или сигналния интензитет съответно на компютърната томография и магнитно-резонансното изследване при кръвоизливи в адренални тумори ^[189]. Охарактеризирани са и травматичните надбъбречни хематоми ^[186]. Описани са лезии с наличие на септи, солидни компоненти и течно-течно ниво („ефект на хематокрита“). Хетерогенният вид на псевдокистите според Sanal и сътр. се дължи на различния стадий на еволюция на кръвните продукти ^[180].

Наблюденията на Wang, Wong и Chen върху компютър-томографските характеристики на седем хистологично верифицирани псевдокисти потвърждават описваната значителна вариабилност на образните находки. Те наблюдават три кистични, три смесени и една солидна лезия. Липсата на контрастно усилване на солидните зони според авторите може да спомогне за диференцирането им от други адренални находки. Патоанатомично 6/7 псевдокисти демонстрират зони на кръвоизливи. Кистичните формации представляват ликвефицирани хематоми, а смесените демонстрират хематом във фаза на организация. Две от смесените находки показват оформяне на течно-течни нива. Две от трите кистични лезии имат калцирани септи, а солидната находка има централни калцификати и пресен хематом ^[184].

Склонност към кистична дегенерация е описвана при феохромоцитом, аденоматоиден тумор, шваном, невробластом, метастази от млечна жлеза. Според Leung и съавт. приблизително 1/3 от всички феохромоцитомии са отчасти или изцяло кистични ^[148]. В детска възраст най-съществено е диференцирането на хеморагични надбъбречни кисти от кистичен невробластом ^[177]. Ricci, Chernyak и Hsu описват образните находки при 20 адренални кисти на КТ, МРТ и УЗ. Минималният интервал на проследяване е 12 месеца. Те визуализират средна

плътност <20 ХЕ при 17/19 лезии. Калцификати се срещат в 60% от кистомите, а септи – в 20% от случаите. 60% от кистите нарастват, а 32% намаляват по размери в рамките на периода на проследяване. В заключение наличието на нарастване на кистомите не винаги е асоциирано с подлежащ малигнен процес и не може да бъде използвано за скрининг ^[190]. Cavallaro и колеги препоръчват провеждане на насочено образно изследване и изключване на хормонална продукция във всички случаи на адренални кисти поради относително високия процент на кистични неоплазми достигащ 7% в някои серии ^[179].

Съвременните образни методики не могат категорично да диференцират бенигнени кистични находки от кистичен феохромоцитом или кистично дегенерирани метастази и адренални карциноми ^[181]. Както остри, така и хронични адренални кръвоизливи могат да бъдат хиперметаболични на PET/CT изследване, предполагаемо поради възпалителна реакция и процес на резорбция на кръвните продукти ^[90]. Това води до припокриване на образните характеристики между псевдокисти и кистични неоплазми. Поради тази причина инцидентни кистични находки надвишаващи 4 см, симптоматичните такива и находките, показващи белези на малигненост (като пристенен нодул, дебели септи, масивни калцификати) подлежат на ексцизия ^[183], ^[191].

2.4. Обобщение на литературния обзор

Пространство-заемащ процес в надбъбречните жлези е често срещана находка на многосрезовите образни изследвания, като преобладаващият брой представляват доброкачествени адренални аденоми. Повечето от тях са несекретиращи и нямат склонност към малигнена трансформация. Поради тази причина централна роля в образната диагностика на надбъбречните жлези има разделянето на адреналните находки в две категории - аденоми и не-аденоми. Златен стандарт е компютър-томографското изследване посредством специализиран протокол.

70% от надбъбречните аденоми могат да бъдат правилно характеризирани въз основа средната им плътност на нативно КТ изследване. С цел диагностициране на оставащите 30% аденоми, които имат ниско вътреклетъчно съдържание на липиди, се развиват нови методи, включително компютър-асистирани. Приложението на хистограмен анализ върху образите допринася за диагностицирането на аденоми с висока плътност. Магнитно-резонансната методика Chemical Shift Imaging показва по-добри резултати от хистограмния анализ, но само при аденоми със средна нативна плътност до 20 ХЕ. Към момента най-висока чувствителност и специфичност постига изчислението на процент на отмиване на контрастната материя на контраст-усилена КТ. Потенциална слабост на метода са хиперваскуларни тумори (феохромоцитом, адренален карцином, някои метастази). PET/CT има висока специфичност но ниска чувствителност поради ограничената пространствена разделителна способност и остава втори метод на избор.

С развитието на изкуствен интелект предстои навлизането в клиничната практика на радиомиката. Текстурният анализ е метод за количествена оценка на хетерогенността на лезиите. Той показва обещаващи резултати при оценката на бенигненост, предикция на туморни мутации и дори прогноза на ефекта от терапията. Пред навлизането му в практиката стоят силната зависимост на метода от редица технологични променливи и затрудненията в стандартизацията на процеса.

3. 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 малигни формации.
8. Да установим честотата на автономна свръхпродукция и образните характеристики при състояния на хипер- и хипофункция.

4. Материали и методи

4.1. 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 магнитнорезонансно 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 2. 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 3. 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%

4.2. 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 торакас, 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 4. Основни параметри на секвенциите, включени в използвания протокол за изобразяване на горен кореман етаж. AX – аксиален; COR – коронарен; DWI-diffusion weighted imaging; FS –fat saturation/потискане на сигнала от мастната тъкан/.

<u>SIEMENS 3.0T</u>						
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 sec delay +FS	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

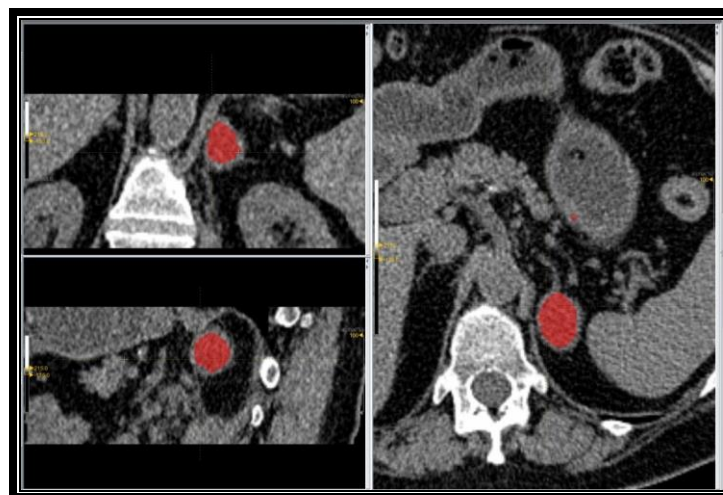
Образите се подложиха на оценка и измервания (определяне на размери, плътност и интензитет; както и качествени показатели при различните подгрупи пациенти) на работна станция Vitrea (за КТ) и Syngo (за МРТ изследванията), както и с помощта на RadiAnt софтуерен пакет. Част от образите са анализирани ретроспективно, 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.2). 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 2 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.

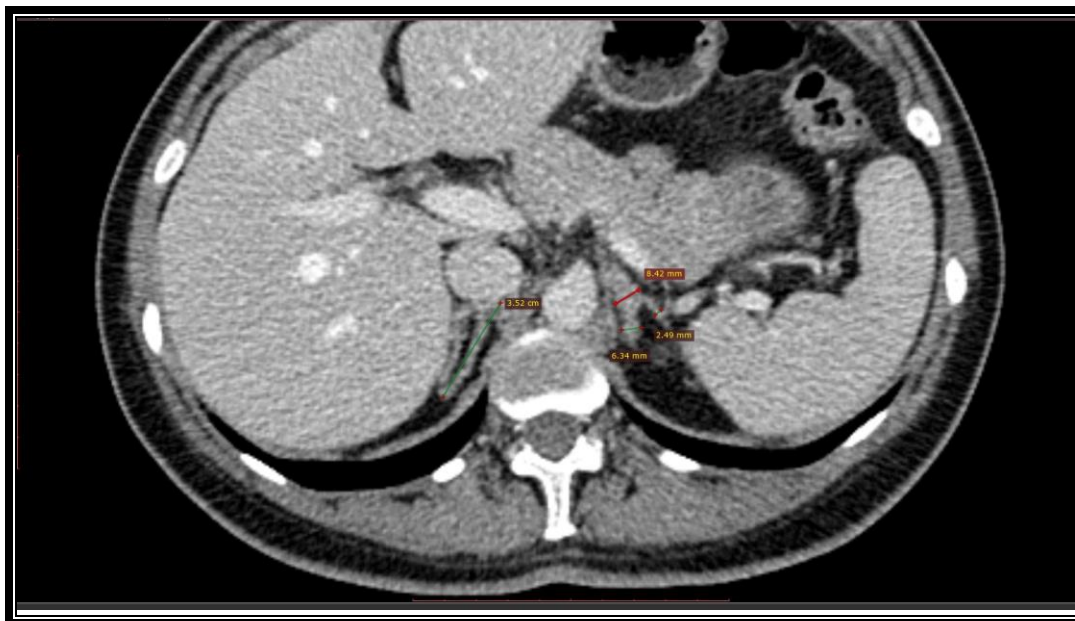
5. Резултати и обсъждане

5.1. 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 изследвани в Клиниката по образна диагностика на компютърен томограф за обхванатия времеви период. За пациентите са събрани данни за ръст, тегло и боди мас индекс, както и информация за придружаващи заболявания. Надбъбречна хипер/хипофункция, продължителен системен прием на глюкокортикостероиди, депресивен епизод, остра или хронична инфекция към момента на изследване са определени като изключващи критерии. Въведен е обективен критерий – размер на крачето на жлезата <5 mm и на тялото на жлезата <10 mm. Измерванията се извършват на аксиални срезове с помощта на RadiAnt DICOM Viewer. Отчетен е най-големият напречен размер на съответната структура, измерен перпендикулярно на дългата ѝ ос. Измерихме още дължина на жлезата, сумарна ширина (сумата от ширината на тялото и крачетата на съответната жлеза) и кумулативен размер (сбор от сумарната ширина и дължината на жлезата) (Фиг.3). 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, като от тях 18 лица нямат значими придружаващи заболявания, а 22. пациенти имат придружаващо заболяване АХ и/или ЗД. 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.



Фигура 3 Размерите на нормалните надбъбречни жлези, както и на жлезите с хиперплазия, са получени от аксиални срезове. Ширината на тялото и крачетата (лява жлеза); са измерени перпендикулярно на дългата ос на жлезата. Дължината на жлезата е разстоянието между крайната точка от тялото на жлезата и най-отдалечената от нея точка от крачетата (дясна жлеза).

Въпреки че волуметричният анализ демонстрира по-добра повторяемост на резултатите ^[8],^[7], ние употребяваме линейни метрични показатели, които добре корелират с адреналните обеми ^[7],^[9] и са лесно приложими в клиничната практика. Използваме гранични стойности за нормални размери, въведени за първи път от Vincent за надбъбречните крачета ^[5] и от Montagne за ширина на тялото на аксиални срезове ^[4]. 29,4 % от изследваните 180 лица показват отклонения от нормалните стойности за тялото и/или крачетата. От тях 13 (7%) имат ≥ 2 уголемени структури, а при 40 (22%) случая уголемена се визуализира само една от оценяваните структури. John и Putta наблюдават ширина на тялото на жлезата >10 mm в 27 % от изследваните лица с нормални надбъбреци. Поради тази причина те използват 95% доверителен интервал вместо единична стойност

при категоризиране на жлезите на нормални и патологично променени ^[192]. Този подход е трудно приложим в практиката. В нашата серия се приложиха гореупоменатите гранични стойности. За патологично променени приемаме жлезите, които демонстрират ≥ 2 структури (тяло и/или медиално и/или латерално кроче) с размери над тази граница. От 40 лица с единична структура с увеличен размер, 22 пациенти имат придружаващо заболяване (АХ и/или ЗД), а 18 са здрави.

При направената съпоставка на полуколичествената визуална оценка със златния стандарт (обективен критерий – размер) установяваме:

$$\text{Диагностична грешка при визуална оценка} = \frac{\text{Брой 1} - \text{Брой 2}}{\text{Брой 2}} * 100 = 7,78\%$$

Брой 1 – брой пациенти с нормални надбъбреци според полуколичествена визуална оценка

Брой 2 – брой пациенти с нормални надбъбреци след прилагане на обективен критерий – размер

Визуалният метод на оценка показва процент на грешка, надвишаващ приемливото ниво от 5%.

1) Зависимост от придружаващи заболявания

Разделихме извадката на две – пациенти с и без придружаващи заболявания. Средните величини за ширина на жлезата и кумулативен размер се приеха за представителни за размерите на НБЖ при двете групи. 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).

Таблица 5. Резултати от теста на Ман-Уитни, съпоставящ кумулативен размер на лява и дясна жлеза при здрави лица и пациенти с АХ и/или ЗД.

Кумулативен размер в ляво	Здрави–пациенти с АХ	Здрави – пациенти със ЗД	Здрави – пациенти с АХ и ЗД
Mann-Whitney U	1977,000	240,00	758,00
Wilcoxon W	3930,000	268,00	1083,000
Z	-1,263	-,264	-1,259
Asymp. Sig. (2-tailed)	,207	,792	,208
Кумулативен размер в дясно	Здрави – пациенти с АХ	Здрави – пациенти със ЗД	Здрави – пациенти с АХ и ЗД
Mann-Whitney U	1979,000	228,00	871,00
Wilcoxon W	3932,000	2929,000	1196,00
Z	-1,254	-,468	-,338
Asymp. Sig. (2-tailed)	,210	,640	,735

а. Grouping Variable: придружаващо заболяване

Таблица 6. Резултати от теста на Ман-Уитни, съпоставящ ширина на лява и дясна жлеза при здрави лица и пациенти с АХ и/или ЗД.

Ширина в ляво	Здрави–пациенти с АХ	Здрави – пациенти с ЗД	Здрави – пациенти с АХ и ЗД
Mann-Whitney U	2045,000	240,00	775,00
Wilcoxon W	3998,000	268,00	110,500
Z	-,963	-,264	-1,117
Asymp. Sig. (2-tailed)	,336	,792	,264
Ширина в дясно	Здрави – пациенти с АХ	Здрави – пациенти с ЗД	Здрави – пациенти с АХ и ЗД
Mann-Whitney U	2063,000	250,500	900,00
Wilcoxon W	4016,500	2951,000	1225,00
Z	-,881	-,085	-,102
Asymp. Sig. (2-tailed)	,378	,932	,919

а. Grouping Variable: придружаващо заболяване

Здравите лица и пациентите с артериална хипертония не се различават значително по кумулативния размер на надбъбреците ($p=0.210$ за дясна и $p=0.207$ за лява жлеза). Този резултат се подкрепя от проучването на Schneller и Reiser [7]. Не се откри зависимост на кумулативния размер с придружаващото заболяване захарен диабет - $p=0.640$ (дясна жлеза) и $p=0.792$ (лява жлеза), 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 адренокортикотропен хормон (АКТХ) [13],[14],[8]. Тези проучвания обаче използват волуметрия. Въпреки, че по литературни данни линейните измервания на обема на жлезите корелират добре с техния обем [7],[9], 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 7. Средни метрични показатели на нормални надбъбречни жлези (в mm).

	N	Форма				Ширина на медиално краче	Ширина на латерално краче	Ширина на тяло	Дължина на жлезата	Сумарна ширина	Кумулативен размер
		“Y”	“V”	Линейна	Триъгълна						
Лява жлеза	167	139	0	28	0	4.23±1.31	3.55±1.17	5.53±1.96	32.45±8.5	12.59±3.15	45.05±9.67
Дясна жлеза	167	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

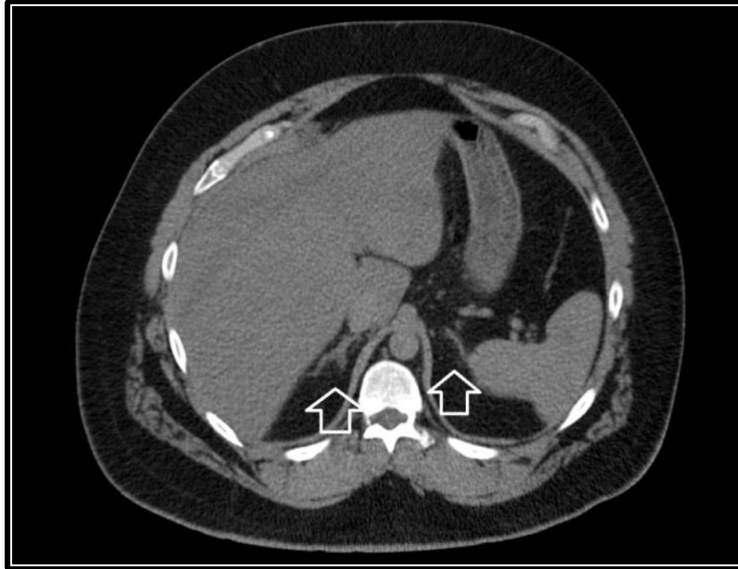
2) Форма на жлезите

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 ^[1].

В свое изследване, корелирано с аутопсионен материал, Wilms и сътр. описват възможните конфигурации на надбъбречните жлези и ги групират по честота и латералитет при 100 пациенти. В тяхната серия най-честата форма в дясно е линейна, следван от запетайковидна, K-образна, V-образна, докато в ляво най-разпространена е Y-образната форма, следвана от V образна, триъгълна и линейна ^[193]. 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. Доколкото ни е известно не съществуват отделни гранични стойности за диференциране на нормалните от хиперпластичните надбъбречни жлези с триъгълна конфигурация. Тяхната рядкост затруднява морфо- и волуметричната оценка на нормални средни величини.



Фигура 4. Y-образна (дясно) и линейна конфигурация (ляво) на адrenalните жлези на аксиален срез.

3) Зависимост на размера на жлезите от страната

Таблица 7 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 ^{[7], [192]}. Получените за българската популация средни метрични показатели се доближават най-много до тези, съобщавани от Sundaa и Kanakaraj за извадка от Индийската популация ^[194]. 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 адrenalните 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.

Наблюдава се по-голяма средна стойност за ширината на крачетата в ляво спрямо дясно, докато съотношението е обърнато за размерите на тялото на

жлезата с по-голям размер в дясно. Сумарната ширина и кумулативният размер са сравними за двете жлези. 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 (Табл. 8).

Таблица 8.

Paired Samples Correlations				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	дясна - латерално краче & лява - латерално краче	150	.068	.409
Pair 2	дясна - медиално краче & лява - медиално краче	135	.223	.009
Pair 3	дясно - тяло & ляво – тяло	164	.060	.445
Pair 4	дясно кумулативен размер & ляво кумулативен размер	167	.160	.039

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 [7], [195]. Тези наблюдения не се потвърждават от проучването на Dilruba и Shamim за теглото на надбъбречните жлези [10]. 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 BMI при по-малка от типичната големина на ефекта ($r(167)=0.168$, $p=0.03$) (Табл. 9).
- 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 ($r(167)=0.207$, $p=0.007$) (Табл.11).

За установяване на връзка между размерът на жлезите и пола се проведе хи квадрат тест (Табл. 10). Получените данни за коефициентите на контингенция тълкуваме така: тук се наблюдават стойности над 0,05, следователно между изследваната величина и пола в извадката не се установява статистически значима зависимост.

Таблица 9

Correlations						
Дясна жлеза		ръст	тегло	БМИ	възраст	Кумулативен размер
Ръст	Pearson Correlation	1	.516**	.046	-.088	.221**
	Sig. (2-tailed)		.000	.557	.258	.004
	N	167	167	167	167	167
тегло	Pearson Correlation	.516**	1	.876**	.045	.244**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.565	.001
	N	167	167	167	167	167
БМИ	Pearson Correlation	.046	.876**	1	.099	.168*
	Sig. (2-tailed)	.557	.000		.205	.030
	N	167	167	167	167	167
Възраст	Pearson Correlation	-.088	.045	.099	1	-.075
	Sig. (2-tailed)	.258	.565	.205		.337
	N	167	167	167	167	167
Кумулативен размер	Pearson Correlation	.221**	.244**	.168*	-.075	1
	Sig. (2-tailed)	.004	.001	.030	.337	
	N	167	167	167	167	167
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).						
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).						

Таблица 10

Symmetric Measures			
Мъже		Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal	Phi	.988	.444
	Cramer's V	.988	.444
	Contingency Coefficient	.703	.444
N of Valid Cases		167	
Symmetric Measures			
Жени		Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal	Phi	.975	.535
	Cramer's V	.975	.535
	Contingency Coefficient	.698	.535
N of Valid Cases		167	

Таблица 11

Correlations						
Лява жлеза		ръст	Тегло	БМИ	възраст	Кумулативен размер
Ръст	Pearson Correlation	1	.516**	.046	-.088	.330**
	Sig. (2-tailed)		.000	.557	.258	.000
	N	167	167	167	167	167
Тегло	Pearson Correlation	.516**	1	.876**	.045	.207**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.565	.007
	N	167	167	167	167	167
БМИ	Pearson Correlation	.046	.876**	1	.099	.056
	Sig. (2-tailed)	.557	.000		.205	.470
	N	167	167	167	167	167
Възраст	Pearson Correlation	-.088	.045	.099	1	-.092
	Sig. (2-tailed)	.258	.565	.205		.239
	N	167	167	167	167	167
Кумулативен размер	Pearson Correlation	.330**	.207**	.056	-.092	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.007	.470	.239	
	N	167	167	167	167	167

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

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 (Nougaret ($r=0.73$), Schneller ($P=0.46$) и умерена по сила (Nougaret ($r=0.53$) до

липсваща (Schneller) връзка с ръста. Nougaret открива силна връзка на надбъбречните размери с БМИ ($r=0.73$), докато резултатите от проучването на Schneller не потвърждават такава зависимост^{[18],[7]}. Значима разлика между половете с по-големи размери при мъжете се съобщава от различни автори^{[1],[7],[196]}, 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^[9]. 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 ($r=0.381$, 0.389 и 0.437 респективно), ръста ($r=0.386$, $P<0.001$; $r=0.297$, $P=0.007$; $r=0.384$, $P<0.001$) и с телесната повърхност (Body Surface Area, BSA - $r=0.406$, 0.392 и 0.452 , $P<0.001$). При тяхната серия пациенти също не се наблюдава корелация на обема с факторите пол и възраст.

5.2. 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 (“smooth”) и вродената хиперплазия се приложиха и обективни включващи критерии, въведени от Vincent^[5] и Montagne^[4] - 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 5. Структура на пациентите с хиперплазии по признака пол.

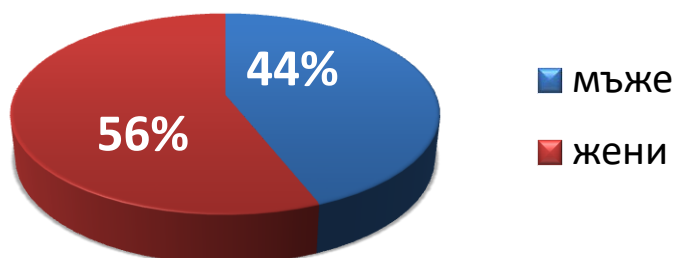
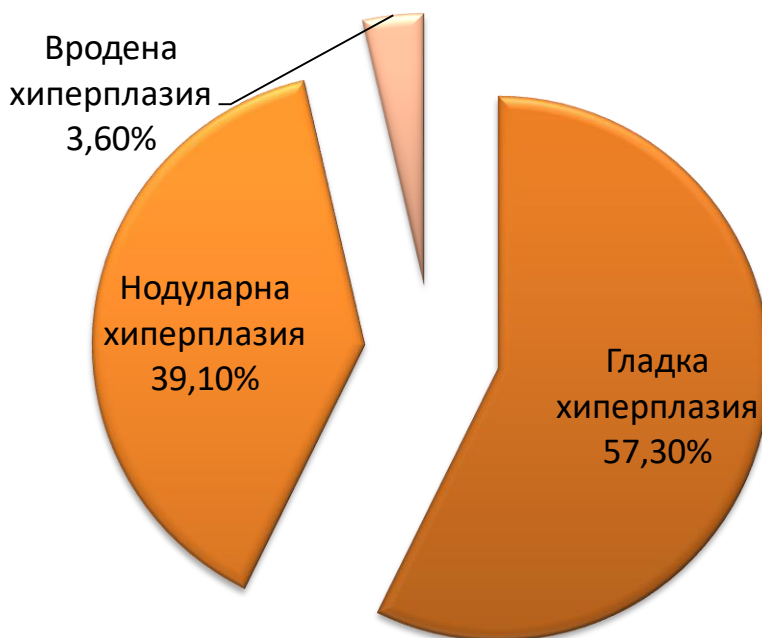


Таблица 12. Възрастова структура на пациентите с хиперплазии.

Възраст	Честота	Относителен дял
24-34 г.	2	2 %
34-44 г.	7	6 %
44-54 г.	13	12 %
54-64 г.	31	28 %
64-74 г.	37	34 %
74-85 г.	20	18 %
Общо:	110	100 %

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 (Табл. 12). 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. Относителният дял на подвидове от групата е представен на фигура 6.



Фигура 6. Относителен дял на наблюдаваните подвидове 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).

Таблица 13. Латералитет при надбъбречните хиперплазии.

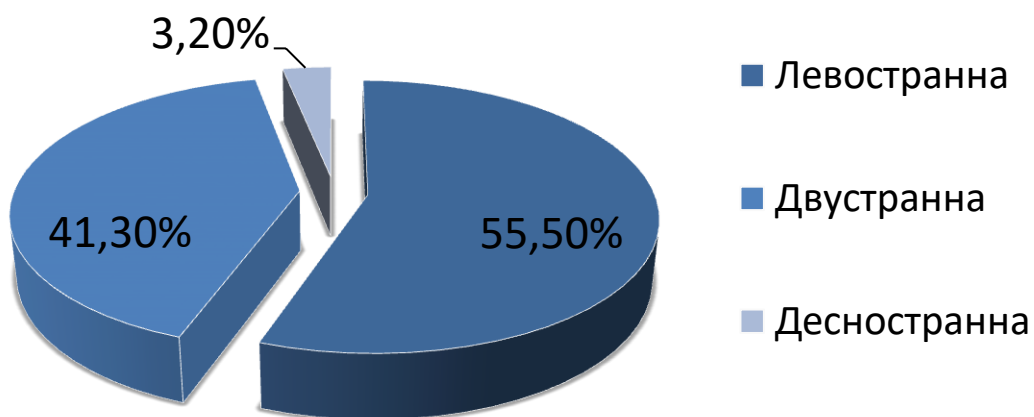
	N	%
Левостранна	43	39.1 %
Десностранна	3	2.7 %
Двустранина	64	58.2 %

Адреналната хиперплазия е случайна находка при изследване по друга причина в 95,5% от случаите. Уточняване на състоянието на надбъбречните жлези е причината за провеждане на образно изследване при оставащите 4,5% (5 пациенти). Хиперфункция на жлезите се среща при двама от тези 5 пациенти 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. Интерес представлява фактът, че в изходната извадка от 130 случая се включва един пациент с лабораторни данни за хипералдостеронизъм, чиито адренални жлези не покриват образните критерии за хиперплазия. 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 14. 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 14.

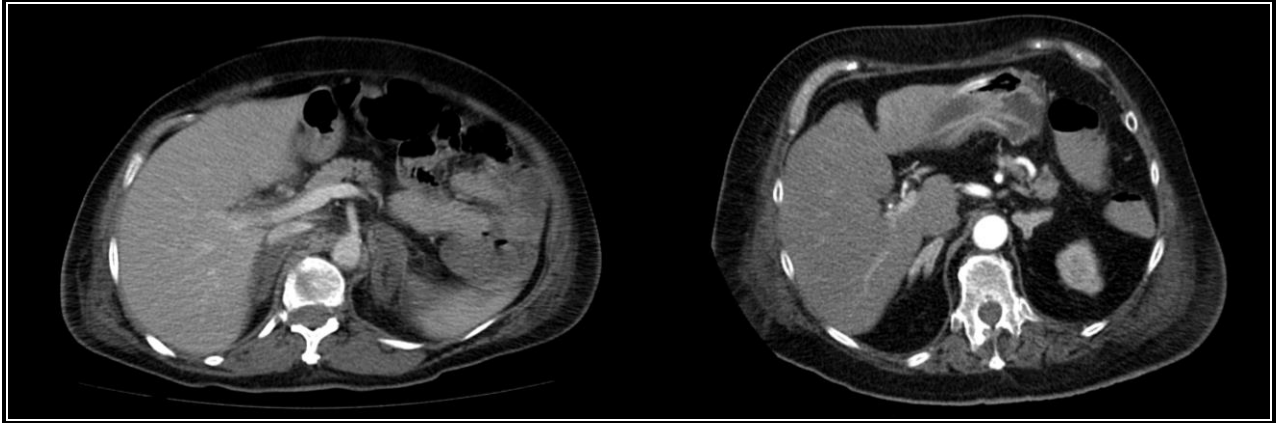


Фигура 7.

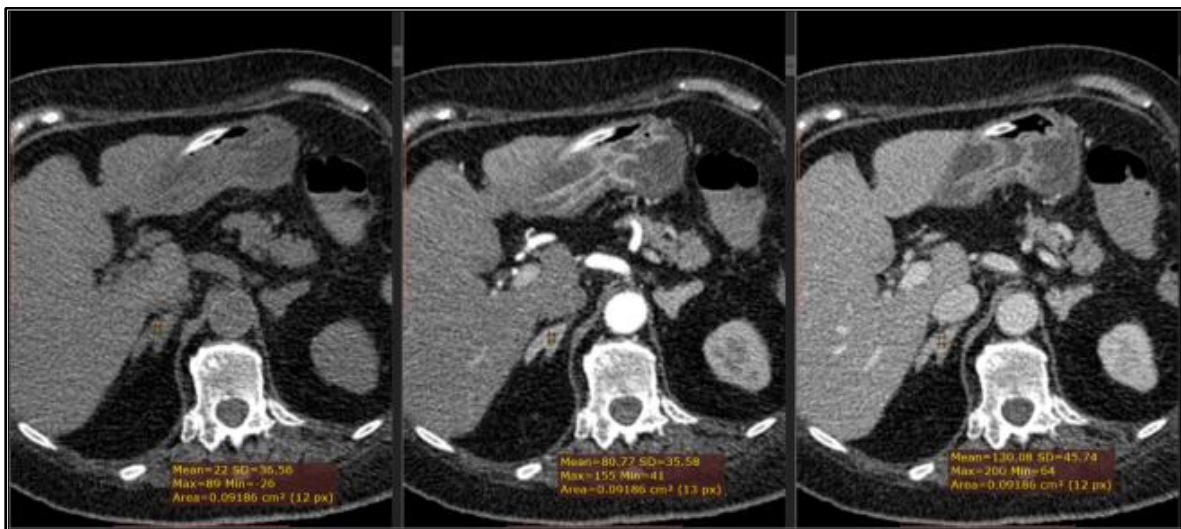
Наблюдаваната склонност към засягане на лява жлеза се обяснява с различния венозен дренаж. Дясна надбъбречна жлеза се дренира в долна куха вена посредством *vena centralis*, докато в ляво оттокът е към лявата ренална вена. Тази особеност предпоставя към повишено налягане, венозен застой и предразполага към хиперпластична или аденоматозна трансформация^{[41], [197], [9]}.

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. Не са провеждани предходни образни изследвания. 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 предимно като доклади на случаи от практиката и ретроспективни изследвания. Проспективни проучвания по тази тема са редки. 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 ^[19], ^[198]. 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 ^[18].

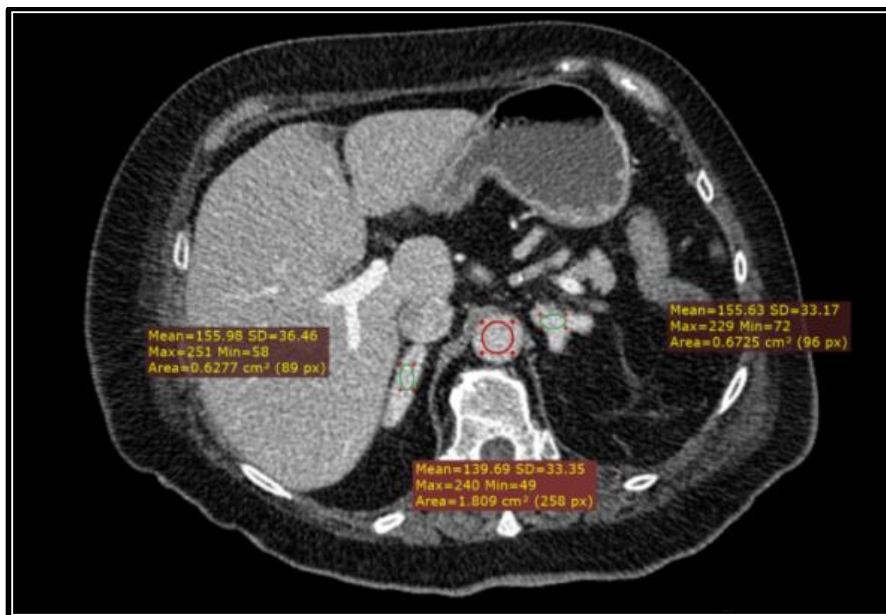


Фигура 8. КТ изследвания на абдомен във венозна (ляво) и артериална фаза (дясно) демонстрират двустранно уголемени надбъбречни жлези с периферно усилване при 66-годишна жена с малкотазов абсцес и 65-годишна жена с перитонит.



Фигура 9. Пре- и постконтрастни образи при 65-годишна жена с перитонит - След преходно периферно усилване, надбъбречните жлези показват хомогенно и интензивно контрастиране.

Moschetta и колеги описват „белег на капсулата“ при исхемия на надбъбречните жлези [22]. Наблюдаваното от нас усилване по периферията на жлезите, което е бързопреходно и последвано от хомогенно контрастиране, вероятно има различен субстрат. Интензивно контрастиране на надбъбреците е описано в литературата като се отдава на централизация на кръвообращението в условията на шок [20] [199].



Фигура 10. Хомогенно, интензивно контрастиране на жлезите във венозна фаза до средна плътност 155 ХЕ. За сравнение – средна плътност на коремна аорта на същия срез -140 ХЕ.

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 15. 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 адrenalна хиперплазия и 168 аденома. Тестът използва средните рангове вместо средни стойности. Резултатите от теста не показват статистически значимо различие между размера на нодули (среден ранг 129.43) и аденоми (среден ранг 123.58), $U=6565.5$, $p=0.548$ (Табл.16).

Таблица 16

Test Statistics ^a	
	Size
Mann-Whitney U	6565,500
Wilcoxon W	20761,500
Z	-,601
Asymp. Sig. (2-tailed)	,548

Разграничаването на нодуларна хиперплазия от аденом е затруднено поради сходство на образните находки, особено в случаите с макронодуларна хиперплазия (МНХ). МНХ се дефинира като наличие на нодули с размер >1 см^[34],^[35], а клинично със свръхсекреция на кортизол от адrenalните жлези поради експресия в тях на аберентни рецептори (за катехоламини, за glucose-dependent insulinotropic peptide, вазопресин и др.)^[200]. Изявата обикновено е късна (5-6-та декада) като лека до умерена форма на хиперкортизолизъм и засяга по-често жени^[201]. 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.



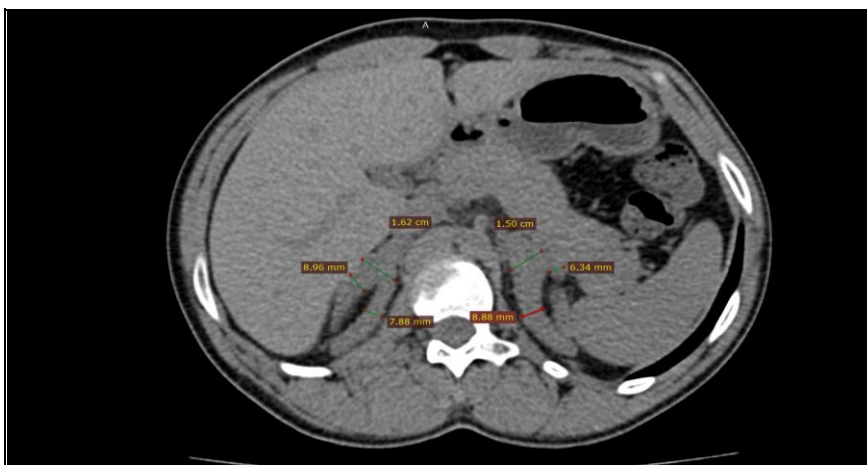
Фигура 11. Макронодуларна хиперплазия при 71-годишен мъж без данни за свръхпродукция.

Park и съавт изследват 156 пациенти на компютърен томограф като прилагат трифазов протокол с насоченост НБЖ. Групата обхваща 144 пациенти с аденом, 12 пациенти с нодуларна и двама с обикновена хиперплазия. Авторите не установяват значима разлика в средната плътност на нативна фаза, нито в процента на отмиване на контрастно вещество при двете находки. Те откриват, че нодулите в контекста на адренална хиперплазия имат по-малък размер в сравнение с аденомите ^[35]. Тези резултати не се потвърдиха за нашата извадка, тоест разграничаването на аденом от нодуларна хиперплазия на база размер на нодулите при нас не бе възможно.

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 17.

Таблица 17. 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 12. 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.

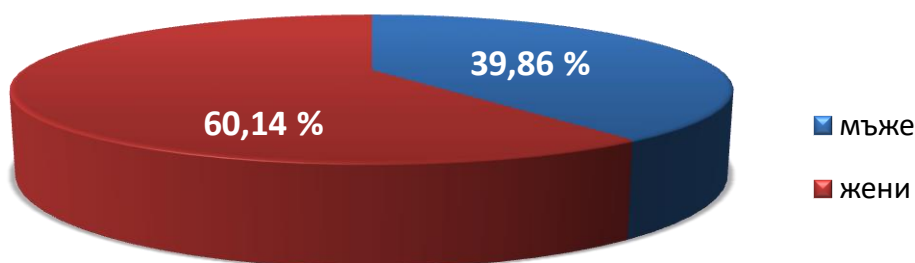
В проучване от 2019 г. El-Maouche и сътр. изследват 88 пациенти с доказана вродена хиперплазия по отношение образни, биохимични и клинични прояви. Те наблюдават нормален обем на жлезите при 31 случая, 4 случая на атрофия и 53 случая с хиперплазия. Хиперпластично променените жлези са с нодулиран контур при 42 пациенти и с гладък контур при 11. Има известна почеста асоциация на вродена хиперплазия с различни адренални тумори (миелолипом, аденом, феохромоцитом) ^[24], ^[111], която не се установи при изследваните от нас пациенти. В серията на El-Maouche и съавт. пациентите с хиперпластични жлези имат по-висока коморбидност в сравнение с пациентите

с нормални или атрофични жлези. В нашата група наблюдаваме като съпровождащи заболявания АХ и ЗД при 60-годишна жена с късна форма на вродена хиперплазия.

5.3. 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 (Таблица 18).

Фигура. 13. Структура на наблюдаваните пациенти с аденом по признака пол.



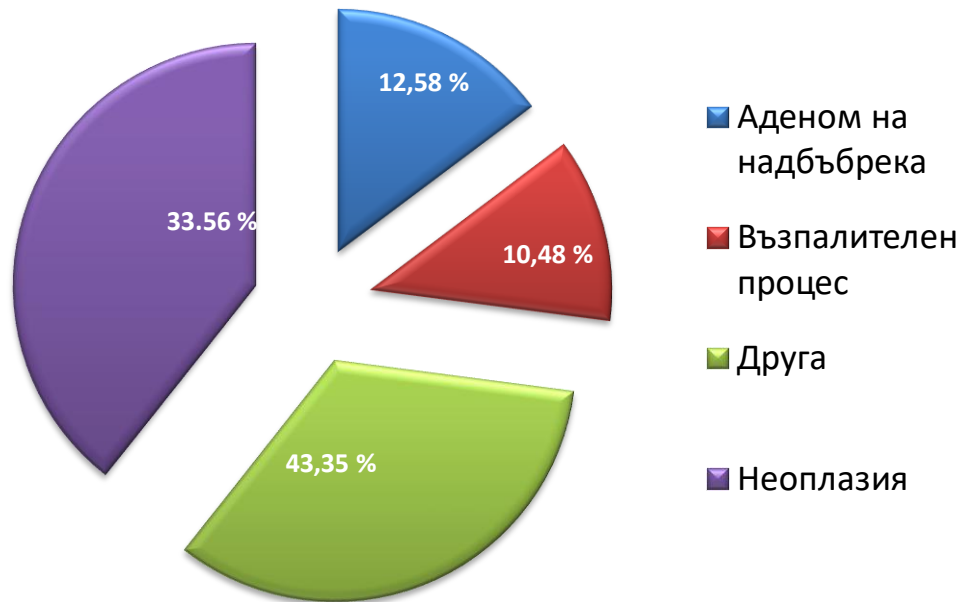
Отнесени към всички пациенти за проучвания период с КТ образни изследвания, обхващащи горен кореман етаж и съответно надбъбречните жлези (6290 пациенти), адреналните аденоми се откриха в 2,27%. Насочващата диагноза за провеждане на образно изследване е неоплазия в 33,56%, възпалителен процес в 10,48% или друга (43,35%), докато уточнение на състоянието на адреналните жлези е индикация при 12,58% (Фигура 14).

Като значимо придружаващо заболяване при 37 пациенти бе артериалната хипертония (АХ), при 17 – захарен диабет (ЗД), а 5 пациенти страдат и от двете заболявания.

Таблица 18.

Възраст,(години)	честота	относителна честота (%)
33-39	4	2.8
40-49	15	10.5
50-59	22	15.5
60-69	46	32.4
70-79	43	30.3
80-89	12	8.5
общо:	142	100

Аденомите ангажират лява адренална жлеза при 48,9% (70 случая), дясна – при 26,6% (38 случая), и са двустранни при 24,5% (35 пациенти). Преобладаващият брой лезии нямат ясен произход от конкретна структура (краче или тяло). При лезиите с известен произход най-често това е тялото на жлезата (Табл.19).



Фигура 14. Разпределение на пациентите с аденом според насочващата диагноза.

Таблица 19.

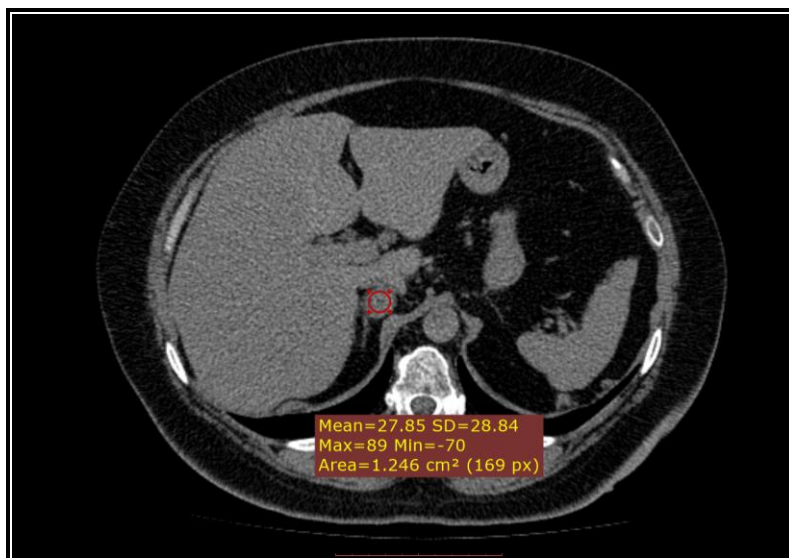
Произход на аденома	Честота	%
Медиално краче	26	15,47%
Латерално краче	22	13,09%
Тяло	44	26,19%
Не може да се определи	76	45,23%
Общо:	168	100

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

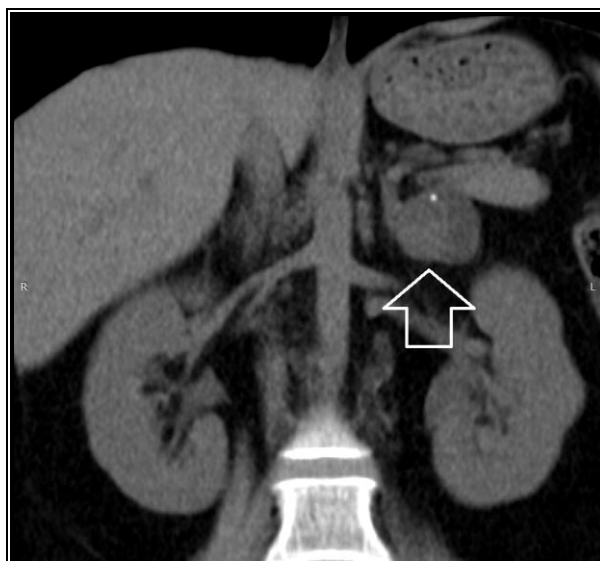
- „типични“ аденоми – показващи плътност <10 ХЕ, хомогенни, без калцификати (71,32%)

- 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%)



Фигура 15. Високоплътностен аденом на десен надбъбрек – средна плътност на нативно скениране 27,8 ХЕ.



Фигура 16. Хистологично верифициран атипичен аденом на ляв надбъбрек, демонстриращ хетерогенност и калцификати на нативна фаза.

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

Таблица 20. 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

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 високплътностни 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.

За сравнение на обемите при трите подгрупи аденоми използваме теста на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test).

таблица 21.

Ranks				
вид аденом	N	Mean Rank	Sum of Ranks	
Обем	атипичен аденом	29	84,81	2459,50
	типичен аденом	123	74,54	9168,50
	Total	152		

таблица 22.

Test Statistics^a	
	Обем
Mann-Whitney U	1542,500
Wilcoxon W	9168,500
Z	-1,130
Asymp. Sig. (2-tailed)	,258

таблица 23.

Ranks				
вид аденом	N	Mean Rank	Sum of Ranks	
Обем	атипичен аденом	29	22,83	662,00
	аденом с висока плътност	16	23,31	373,00
	Total	45		

таблица 24.

Test Statistics^a	
	Обем
Mann-Whitney U	227,000
Wilcoxon W	662,000
Z	-,119
Asymp. Sig. (2-tailed)	,906

таблица 25.

Ranks			
вид аденом	N	Mean Rank	Sum of Ranks
аденом с висока плътност	16	86,84	1389,50
Обем типичен аденом	123	67,81	8340,50
Total	139		

таблица 26.

Test Statistics ^a	
	Обем
Mann-Whitney U	714,500
Wilcoxon W	8340,500
Z	-1,779
Asymp. Sig. (2-tailed)	,075

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.

Честотата на надбъбречните аденоми при проведените 6290 образни изследвания достига 2,27%. По литературни данни инцидентно откритите, безсимптомни адренални находки се срещат между 3-5% при образни изследвания в общата популация ^[202],^[46] и в до 9% при аутопсионни серии ^[203]. Преобладаващият брой инциденталомии представляват несекретиращи аденоми ^[204] ^[205].

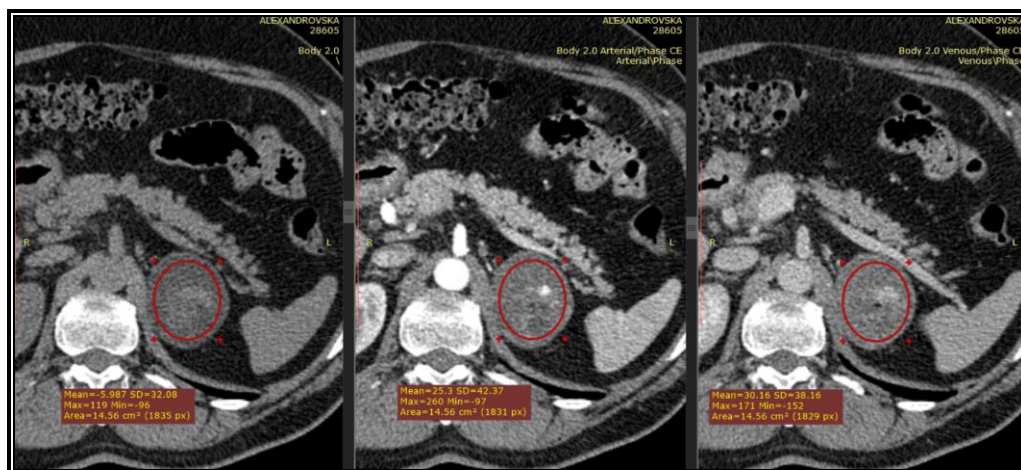
Тези данни се потвърждават от проучване на Song при 1049 неонкологични пациенти с адренален инциденталом. В него аденомите представляват 75 % от всички находки ^[46],^[191]. При изследваните от нас пациенти дори при доказан придружаващ бластомен процес аденомите са най-честата находка. Най-честият вид 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 адrenalна находка дори при пациенти с придружаваща неоплазия^[44].

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^[191]. По-честото ангажиране на лява надбъбречна жлеза се обяснява с различия във венозния отток^[9]. Честотата на двустраните аденоми (24,5%) е сходна с докладваната от Terzolo и съавтори 25 – 29%^[206]. Аденомите, заедно с нодуларните хиперплазии, са най-често наблюдаваните двустранни обем-заемащи процеси на адrenalните 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^[207]. 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%^{[58], [205]}. 18,88% от аденомите са хетерогенни и/или с калцификати. Kenney и Stanley докладват наличие на калцификати в до 14%, включително при други бенигнени (адrenalни кисти, миелолипоми, туберкулоза, хеморагия) и при някои малигнени (карциноми, метастази) адrenalни находки. Те стигат до заключението, че наличието им е неспецифичен белег^[208]. Единствено адrenalните кисти превъзхождат аденомите по честотата си на калциране^[203]. В скорошна статия (2020) Elbanan, Javadi и Ganeshan разглеждат аденоми с атипични образни характеристики, като освен калцификати те описват наличие на суперпонирана хеморагия, кистична дегенерация, текална или миелолипоматозна трансформация, както и наличието на бедни и богати на липиди клетъчни популации. По-голяма честота на кистична дегенерация проявяват находки с размери 5 – 20 см^[203]. Най-големият по размери аденом в групата е 5,5 см. Това обяснява защо не наблюдаваме такъв тип

дегенеративни изменения. От четирите хирургично отстранени атипични аденома при два се откри субстрат на наблюдаваната на КТ хетерогенност – зони на некроза и дистрофични калцификати при един пациент и миелипоматозна трансформация и съдови пролиферации при друг (фигура 17). Няма значима разлика между обемите на трите подвида аденоми.



Фигура 17. Хистологично верифициран атипичен аденом с мастноеквивалентни участъци и богато васкуларизирани зони.

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 асоциацията 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 адренален 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 ^[209]. Известна е връзката на адренални инциденталомии с по-висока честота на захарен диабет

[210]. Sydney [211] изтъква, че тази връзка 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 [212], [213]. Редица автори откриват по-висока честота на инциденталомии сред пациенти със захарен диабет и дори позитивно повлияване на проявите на метаболитен синдром след адреналектомия [214]. Тези данни могат да обяснят наблюдаваната висока честота на придружаващи заболявания.

5.4. 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. 19). 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).

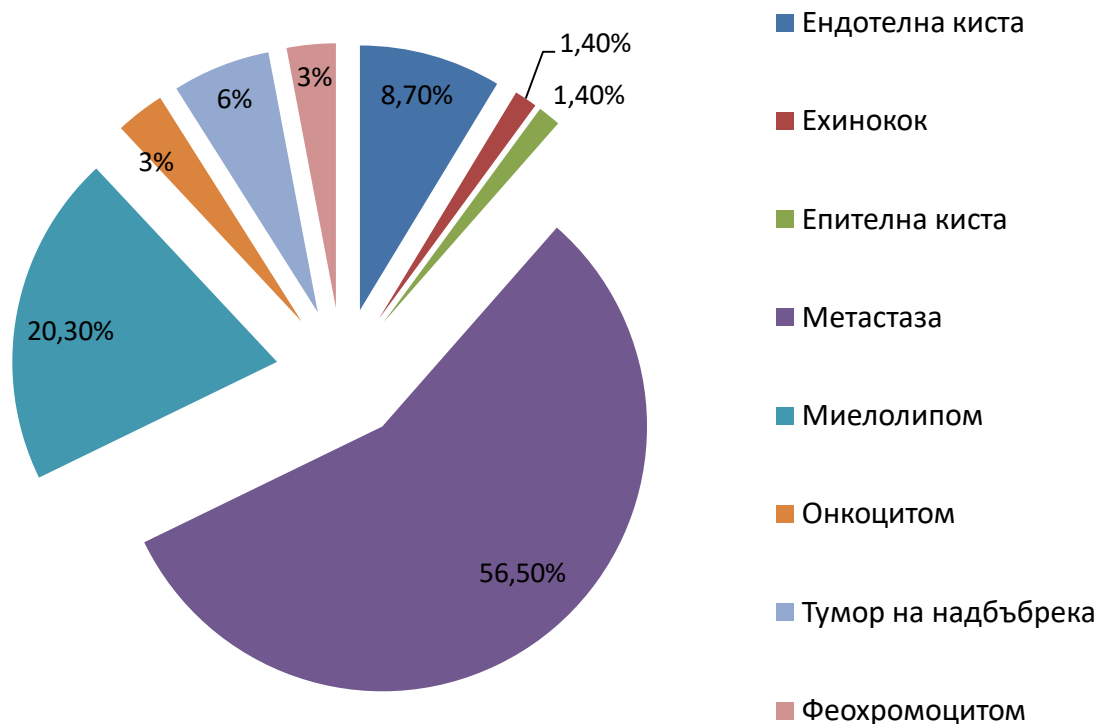


Фигура 18. Ехинококоза - хетерогенни лезии с калцификати, ангажиращи десен чернодробен дял и ляв надбъбрек.

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 адrenaлен карцином.

Таблица 27 онаглеждава значителната разлика в честотите на туморите на адrenaлните 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 миелолипومي, на ендотелни кисти и на тумори.

Фигура 19. Честотна диаграма на видовете тумори

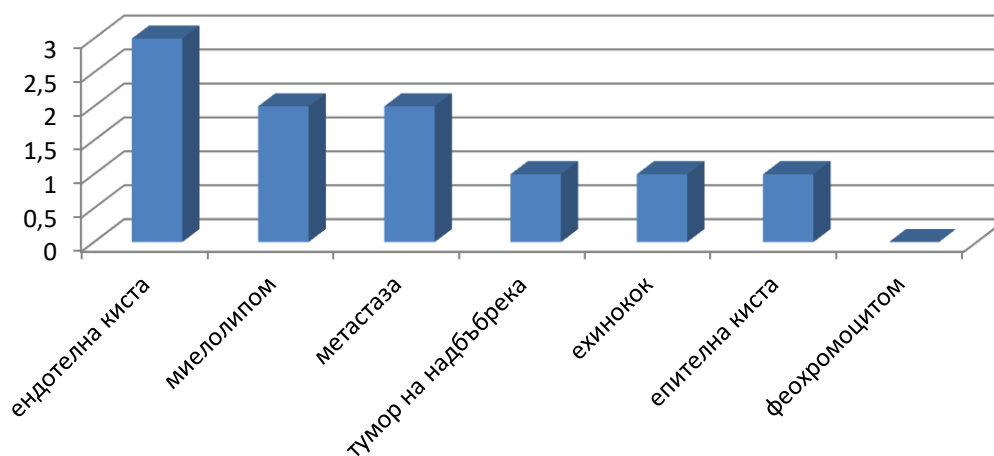


Ангажиране на хиперпластично променени жлези се среща при двама пациенти с метастази.

Комбинацията с аденом в контралатералната жлеза се намери при двама пациенти с метастази, двама пациенти с ендотелна киста и при един пациент с миелолипом и един пациент с тумор на надбъбречната жлеза. Отнесена към честотата на ендотелните кисти, асоциацията им с аденом е разпространена находка в нашата извадка – при 1/3 от случаите.

Таблица 27. 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 20. 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 феохромоцитомии. Изразени като относителен дял по подвидове двата открити феохромоцитомии 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 (17 пациенти) има и други далечни метастази, докато при 8 пациенти метастазата в надбъбрека е единствената далечна разсейка към момента на изследване. При 4 от осемте пациенти е налице ангажиране на регионални лимфни възли, докато за останалите 4 (в 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 28.

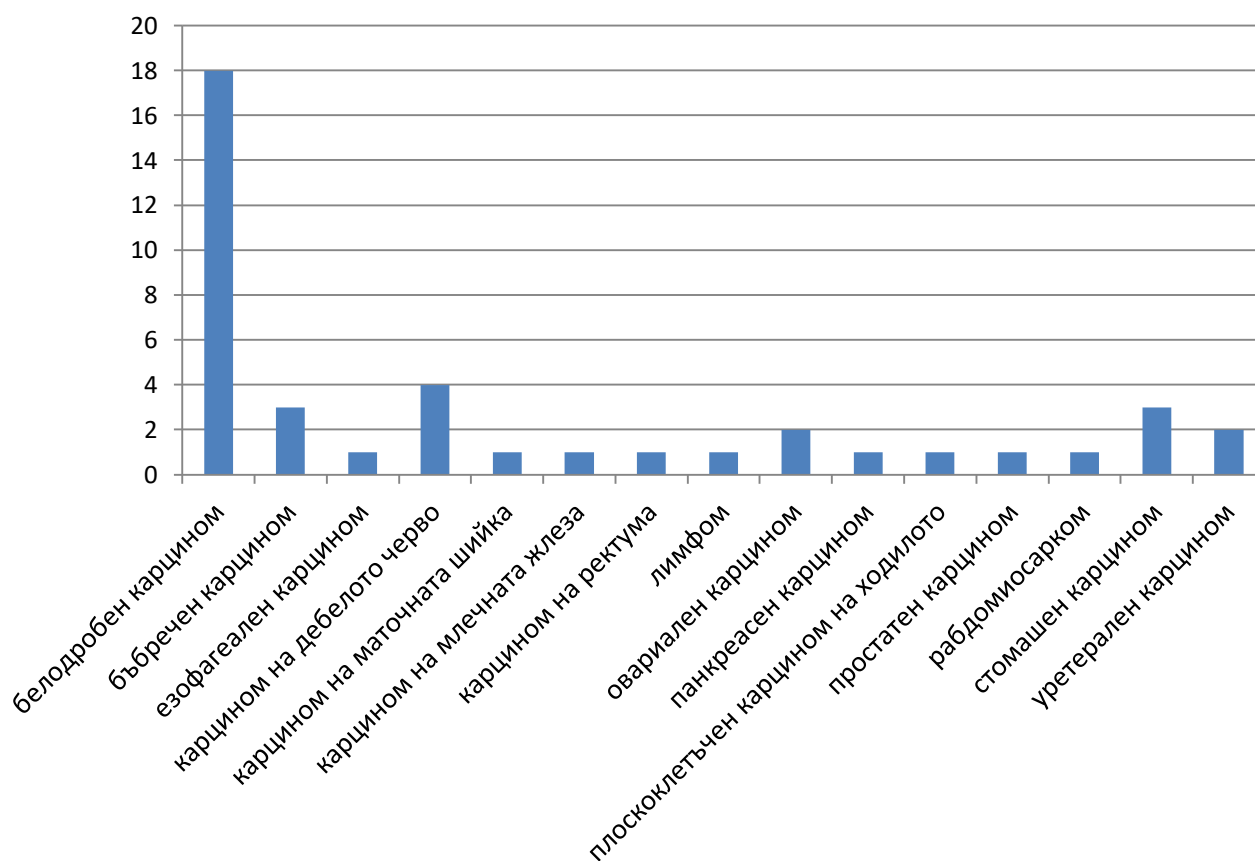
Вид тумор	Брой	%	Среден обем (ml)	Плътност (нативна фаза)	Плътност (артериална фаза)	Плътност (венозна фаза)
Метастаза	55	74%	$27,8 \pm 48$ ml	$18,68 \pm 11,9$ XE	$46,23 \pm 19,9$ XE	$60,7 \pm 22,7$ XE
Ендотелна киста	6	8%	255 ± 350 ml	10 ± 7 XE	11 ± 10 XE	11 ± 10 XE
Миелолипом	16	21%	$13,9 \pm 16$ ml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

Средният размер на лезиите е $35,5 \pm 19$ mm. 27,3% от адреналните разсейки са хетерогенни на нативното скениране, докато калцификати се откриват при 3,6%. Нито една от хетерогенните лезии не е калцирала.

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 между 11 и 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 имат значително покачване на плътността 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) Mao, Dages, Suresh и Bancos изследват 579 пациенти с адренални метастази. Те 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 двустранно засягане – 24% при първото образно изследване, който нараства на 43% до края на периода на проследяване. Честотата на развитие на надбъбречна недостатъчност достига 12,4% от пациентите с двустранно засягане като корелира с размера на метастатичния депозит ^[170]. Тези резултати се подкрепят от ретроспективно изследване на Lam и съавтори, които използват клинични данни, образни изследвания и аутопсионни доклади за 464 случая. Подобно на Mao те наблюдават висок процент на двустранни метастази (49%) и зависимост на наличието на симптоми от размера на лезията ^[169]. По-малкият дял на двустранните лезии в наблюдаваната от нас извадка може да се обясни с липсата на повторни КТ изследвания (контролно изследване е проведено само при двама пациенти). Средният размер на лезиите е 20 mm (Lam) и 30 mm (Mao) . Средният

размер на двустранни разсейки при пациенти, развили недостатъчност, е 46 mm. Ние наблюдаваме по-големи средни размери като цяло (35,5 mm) и близки до тях средни размери за групата на двустранните лезии (36 mm). Вероятно неголемите размери са причината да не наблюдаваме случаи на надбъбречна недостатъчност. Констатираната от нас предилекция към лява жлеза се подкрепя и от други автори ^[169]. В съгласие с литературните данни откриваме адренално ангажиране предимно при пациенти с напреднало онкологично заболяване (43,6%) с лимфна и хематогенна дисеминация.



Фигура 21. Честотно разпределение на източниците на надбъбречни метастази по брой случаи.

Калцификати в адренални метастази са описвани при муцинозен аденокарцином, папиларен карцином на щитовидната жлеза или остеосарком,

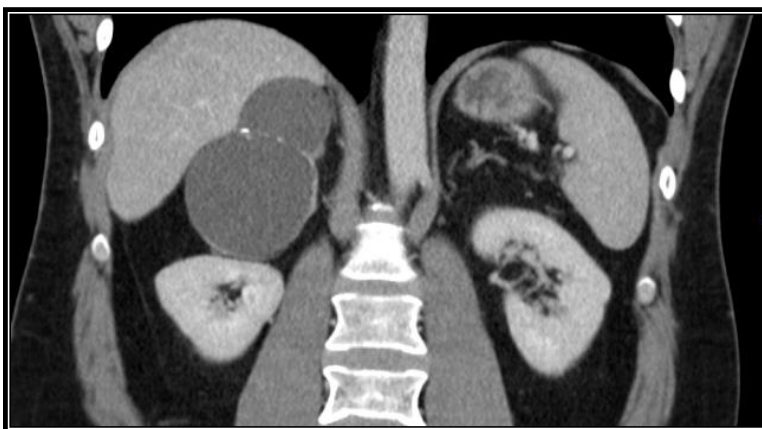
където първичното огнище също има склонност към отлагане на калциеви соли [215]. Източниците при двата случая на калцирани метастази са съответно карцином на простатна жлеза и на бъбрек. Според Hindamn и Israel, калцификатите са по-честа находка при метастази на надбъбрека отколкото в аденоми [215]. За разлика от тях ние наблюдаваме калцификати при 3,6% от метастазите и при 5,95% от аденомите. Хетерогенността е значително по-характерна за метастазите (27,5%), отколкото за аденомите (16,7%).



Фигура 22. Миелолипом

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 миелолиполи 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 Desmann и съавт. също докладват липса на предилекция по пол и по-често откриване на миелолипом през 5-6-та декада. Те съобщават автономна продукция на кортизол или алдостерон в до 7,3% от случаите, както и асоциация с вродена надбъбречна хиперплазия в до 10% от случаите [25]. 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 23. 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-честия тип кистична находка. Някои автори съобщават като преобладаващ вид псевдокистите ^[181]. В серия на Erickson от 41 кистични надбъбречни находки с патоанатомична корелация преобладават псевдокистите (78%), следвани от ендотелни кисти (20%). Те не наблюдават паразитни кисти. Повечето публикации сочат ендотелните кисти като преобладаващ вид кистична лезия ^{[216], [217], [190], [180]}. Ние наблюдаваме 6 ендотелни кисти, една епителна и една паразитна киста. Честотата на ендотелните кисти съвпада със съобщаваната в литературата честота от 0,06% ^[216]. Нашите наблюдения се отклоняват от описваната склонност към засягане на женския пол (съотношение жени: мъже – от 2:1 до 5:1) ^[190] – 83% от засегнатите лица са мъже. Липса на предилекция към определена страна е докладвана в литературата, както и двустранно ангажиране в 8 - 15% ^[216]. Ние наблюдаваме 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. Докладвано потенциално опасно усложнение е вътрекистична хеморагия или руптура на кистата. 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 показа отмиване, а натрупване на контрастна материя с времето (Absolute washout = - 9%). Към момента на изследване не се установяват данни за регионална или далечна дисеминация.

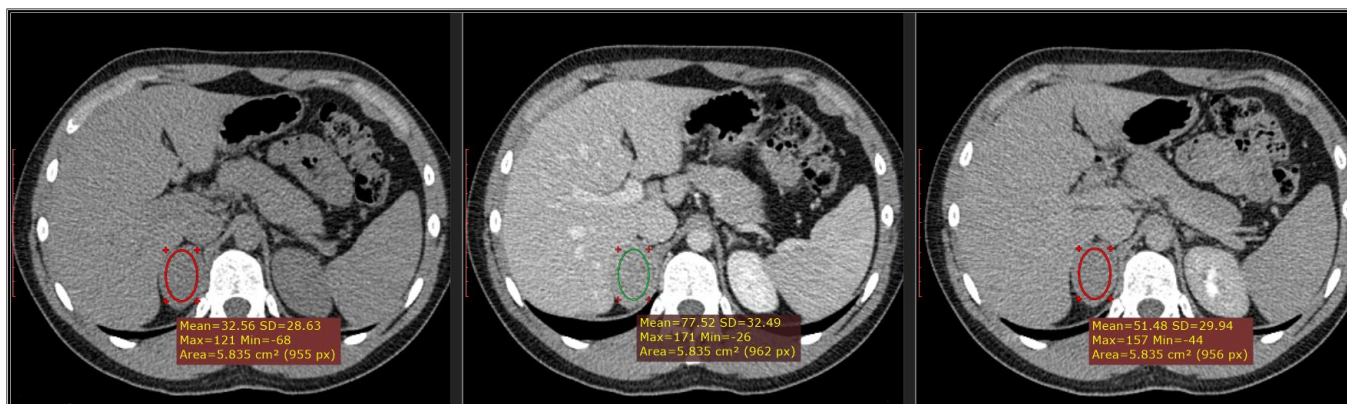
Феохромоцитомите са относително редки тумори на НБЖ с разнообразни клинични и образни прояви, които затрудняват диагностиката. Честотата им достига 7% от всички инциденталомии ^[71], като има известна предилекция към женския пол ^[148]. Образните характеристики са вариабилни и зависят от размерите. Малките 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.

Canu, Hemert и Kerstens изследват компютър-томографските образни характеристики на 548 хистологично доказани феохромоцитомата в мултицентрично ретроспективно изследване. Те 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. 22 от туморите с плътност >10 ХЕ (28,9% от случаите) имат абсолютен washout >60%, имитирайки беден на липиди аденом. В заключение те определят средната плътност като по-надежден критерий в сравнение с изчислението на washout на контраст ^[218].

Blake, Krishnamoorthy и Boland изследват 8 верифицирани феохромоцитомата. Една от находките показва средна плътност на нативно скениране 9 ХЕ и абсолютен washout >60% ^[135]. 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 адреналните онкоцитомии включва бенигнени и малигнени тумори, както и такива с

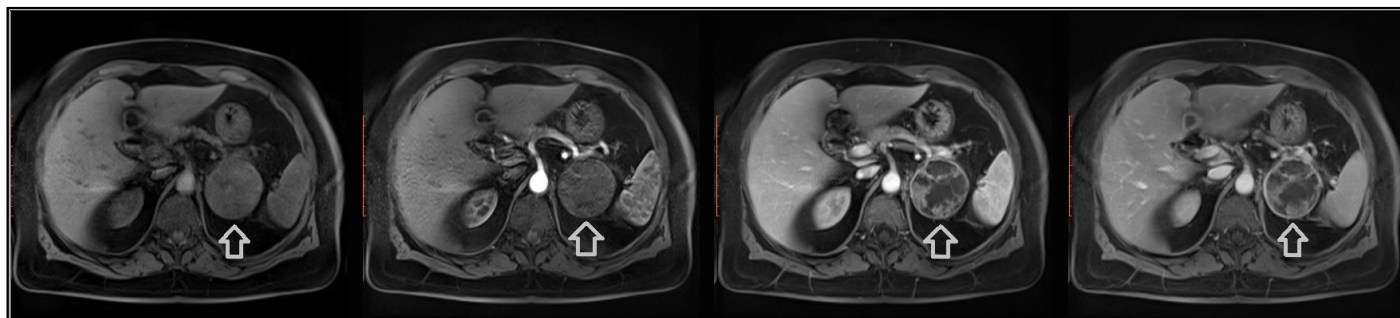
неясен малигнен потенциал. Два от наблюдаваните случаи са изследвани посредством КТ. По-голямата лезия (6,6 см) се откри при 55-годишна жена и ангажира лява жлеза. Лезията е хистологично бенигна. Вторият случай е на 20-годишен мъж с по-малък тумор (4,7 см), разположен в дясно, който бе диагностициран като притежаващ неясен малигнен потенциал. На проведеното контролно КТ изследване 6 месеца след адреналектомията 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 24. Онкоцитом

Част от нашия опит с онкоцитомии включва случай на 60-годишна жена с тумор на лява адренална жлеза (6,5 см, обем – 78 ml), 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.25). Не се виждат зони, които да потискат сигнал при in-phase – opposed-phase секвенцията (Adrenal-to-spleen CSI ratio – 0,91).



Фигура 25.

Надбъбречните онкоцитомии са редки тумори с около 200 докладвани случая в литературата [219]. Имат предилекция към женския пол и по-често произхождат от лява адренална жлеза [129]. 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 [220]. Ние не наблюдаваме случаи на хиперфункция. Формацията при един от пациентите показва позитивиране при микроскопско изследване на един от малките критерии на Lin-Bisceglia-Weiss и се класифицира като притежаваща неясен малигнен потенциал. Hong и съавтори установяват неясен малигнен потенциал при 3 от общо 11 случая или около 27% [219]. Въпреки малкия брой случаи това съотношение е спазено и при наблюдаваните от нас случаи. Dong и сътр. не откриват специфични образни характеристики на онкоцитомите. Те наблюдават хетерогенност в три от четирите докладвани случая [219]. 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

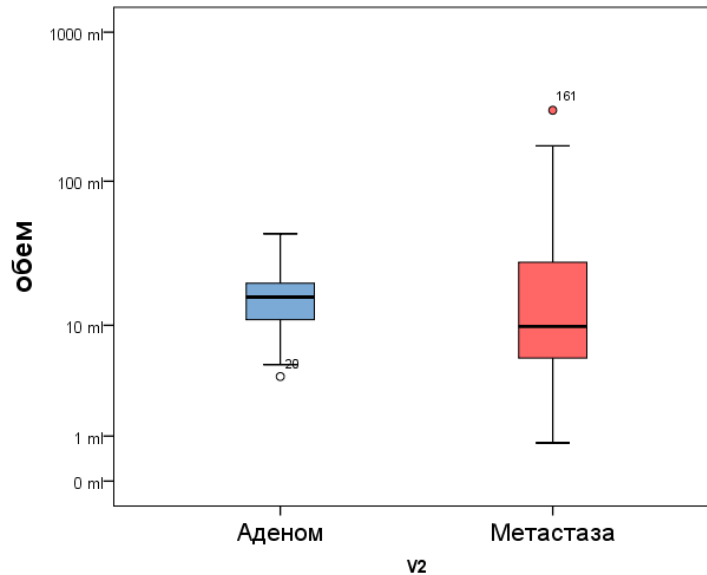
единствено при лезията изследвана посредством МРТ. Авторите отбелязват, че разграничаването от аденом с висока плътност не е възможно на нативното скениране ^[221]. De Leo провежда ретроспективно изследване върху 57 пациенти, диагностицирани с аденом с висока плътност посредством специализиран КТ протокол. 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. 41,7% от тези случаи имат неясен малигнен потенциал. Авторите не откриват разлики в образните характеристики между аденоми с висока плътност и онкоцитомии, нито между бенигнени онкоцитомии и такива с неясен малигнен потенциал ^[128]. 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 – всички находки са хетерогенни на нативно скениране със средна плътност около 30 ХЕ и покачване на плътността със стъпка от около 15 ХЕ в артериална фаза и между 10 и 20 ХЕ във венозна фаза. Абсолютен washout се изчисли за един пациент като вместо да отмива, лезията натрупва контрастно вещество – washout = -23 %.

5.5. Роля на обема, средните плътности и хистограмния анализ при диференциацията на бенигнени от малигнени 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 26.

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 фаза 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.

Таблица 29.

Group Statistics					
	TYPE OF MASS	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Native	Metastasis	55	18,680000	11,8686546	1,6003691
	Adenoma	167	-7,510838	13,0315481	1,0084115
Arterial	Metastasis	52	46,227692	19,8859916	2,7576909
	Adenoma	121	37,582231	40,2490419	3,6590038
Venous	Metastasis	35	60,722857	22,7079163	3,8383384
	Adenoma	114	47,122368	25,6377022	2,4011908

Таблица 30. EV – Equal Variances; CI – Confidence Interval; N –native; A- arterial; V – venous phase

Independent Samples Test										
		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	Df	Sig.	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI of the Difference	
									Lower	Upper
N	EV assumed	1,750	,187	13,207	220	,000	26,19	1,98	22,28	30,10
	EV not assumed			13,85	100,252	,000	26,19	1,89	22,44	29,94
A	EV assumed	2,430	,121	1,47	171	,143	8,65	5,87	-2,95	20,24
	EV not assumed			1,89	167,717	,061	8,65	4,58	-,40	17,69
V	EV assumed	,160	,689	2,82	147	,006	13,60	4,83	4,06	23,14
	EV not assumed			3,004	62,920	,004	13,60	4,53	4,55	22,65

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 $p>0,05$.

Таблица 31.

Group Statistics					
	type of mass	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Native	Metastasis	55	18,680000	11,8686546	1,6003691
	lipid poor adenoma	18	14,478889	8,3558376	1,9694898
Arterial	Metastasis	52	46,227692	19,8859916	2,7576909
	lipid poor adenoma	12	63,233333	25,8734098	7,4690100
Venous	Metastasis	35	60,722857	22,7079163	3,8383384
	lipid poor adenoma	12	83,675000	26,8447091	7,7494000

Таблица 32. EV – Equal Variances; CI – Confidence Interval; N –native; A- arterial; V – venous phase

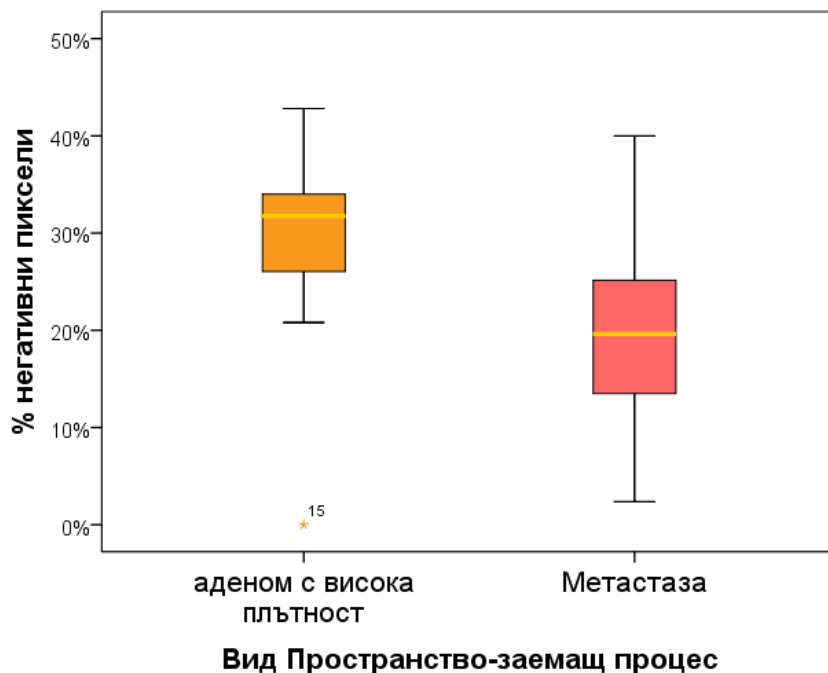
Independent Samples Test										
		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI of the Difference	
									Lower	Upper
N	EV assumed	2,598	,111	1,390	71	,169	4,20	3,02	-1,82	10,23
	EV not assumed			1,655	41,206	,105	4,20	2,54	-,92	9,33
A	EV assumed	1,501	,225	2,520	62	,014	17,00	6,75	30,50	-3,52
	EV not assumed			2,136	14,147	,051	17,00	7,96	34,07	,05
V	EV assumed	,918	,343	2,885	45	,006	22,95	7,96	38,98	-6,93
	EV not assumed			2,654	16,733	,017	22,95	8,65	41,22	-4,68

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:

Таблица 33

Test Statistics ^a	
	% негативни пиксели
Mann-Whitney U	125,000
Wilcoxon W	1028,000
Z	-3,883
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
a. Grouping Variable: Вид Пространство-заемащ процес	

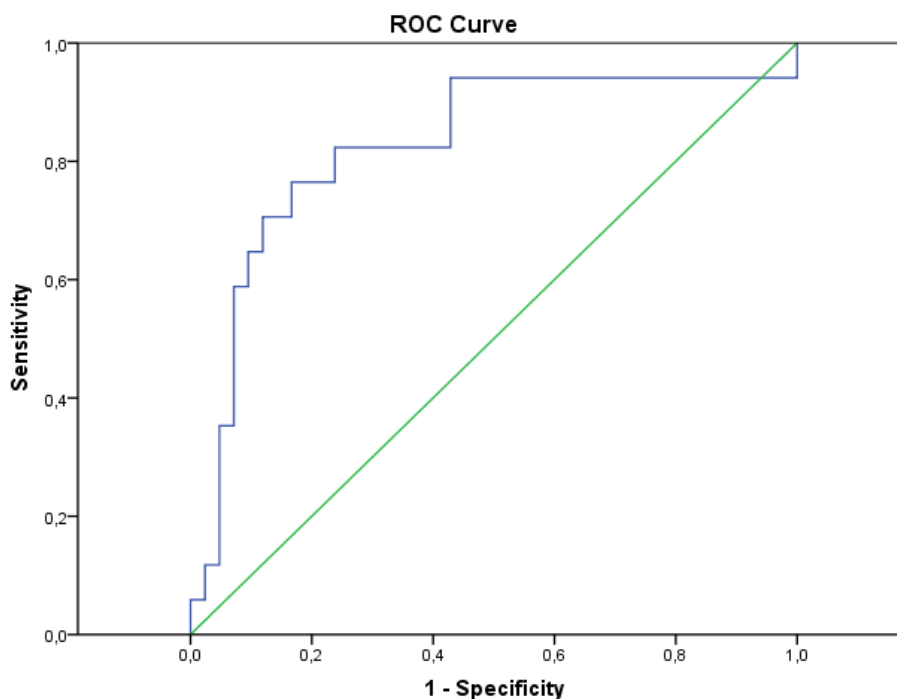


Фигура 27.

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 28.

С цел да проверим достоверността на получения резултат се приложи тестът на Pearson за установяване на връзка между средната плътност на нативното скениране и процентът негативни пиксели при аденомите с висока плътност (Табл.34).

Таблица 34.

Correlations			
		negative pixel % of adenomas	average density adenomas
negative pixel % of adenomas	Pearson Correlation	1	.143
	Sig. (2-tailed)		.583
	N	17	17
average density adenomas	Pearson Correlation	.143	1
	Sig. (2-tailed)	.583	
	N	17	17

Липсва статистически значима връзка между средната плътност на нативна фаза и процентът негативни пиксели при АВП, защото Sig. е 0,583 (над зададеното ниво на значимост 0,05).

За статистическата зависимост между средната плътност на нативното скениране и средната оценка за процента на негативните пиксели при метастазите се получава следния резултат:

Таблица 35.

Correlations			
		negative pixel % of metastases	average density metastases
negative pixel % of metastases	Pearson Correlation	1	-.776**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	42	42
average density metastases	Pearson Correlation	-.776**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	42	42

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Налице е силна отрицателна зависимост Има статистически значима (Sig.=0.000) силна обратнопропорционална връзка (коефициент на Пирсън= - 0,776) между средния процент на негативните пиксели при метастазите и средната им плътност. Колкото по-малка е средната им плътност, толкова по-висок е средният процент на негативни пиксели.

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, Hahn и Papanicolaou ^[56]. Те избират праг от 0 ХЕ и постигат 100% специфичност, но едва 47% чувствителност при диагностицирането на аденоми. Анализирайки резултатите от множество публикувани проучвания Boland и сътр. приемат границата ≤ 10 ХЕ като оптимална за клиничната практика, постигайки специфичност от 98% и чувствителност 71% ^[58]. 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 ^[58]. Честотата в изследваната извадка е по-ниска от съобщаваната - 9,8% от всички наблюдавани аденоми имат висока плътност на нативно скениране. 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. Korobkin сравнява средните плътности на нативна и на постконтрастните фази при аденоми и други адренални лезии (метастази, феохромоцитомы и адренални карциноми). Той открива добра дискриминативна способност за измерванията в нативна фаза, но значително припокриване на стойностите след приложение на контраст ^[42]. Tu, Verma и Krishna сравняват аденоми и метастази по техните средни плътности във венозна фаза и също откриват припокриване на стойностите ^[173]. 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 ^[174]. Специализиран протокол за надбъбречни жлези е приложен при 8 пациенти – три случая на аденом, един онкоцитом, един феохромоцитом, една ендотелна киста, един миелолипом и един тумор на надбъбрека. Всички пациенти с аденом демонстрират абсолютен washout >60%. От групата с тумори на НБЖ единствено ендотелната киста показва фалшиво позитивен резултат за отмиване на контрастното вещество с абсолютен washout – 68%. В литературата има данни за хиперваскуларни метастази (от хепатоцелуларен и бъбречен карцином) ^[175], както и за феохромоцитомы ^[218], които демонстрират сходен уошаут с адреналните аденоми. Доколкото ни е известно, висок процент на отмиване при кистични находки не е докладван до момента. Това фалшиво позитивиране може да се свърже с известния феномен на „псевдоусилване“ описан за бъбречни кисти ^[222], затова е необходимо освен процента на отмиване да бъдат взети под внимание плътностите в отделните фази и стъпката на усилване. Стъпка ≤ 10 ХЕ трябва да повдигне съмнение за псевдоусилване, както е в описания случай (стъпка от 2 ХЕ).

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. В изследваната серия пациенти основен източник на адренални метастази е белодробният карцином. Използваният от нас протокол за торакс има дебелина на среза 3 mm и интервал на реконструкция - 3 mm, както и две фази – нативна и артериална.

Заслуга на Bae, Fuangtharntip 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 ^[60]. Техните резултати по-късно потвърждават и други автори. Чувствителността на метода варира между отделните публикации между 70 и 91%, при относително константно висока специфичност (95 – 100%) ^[80], ^[223], ^[63], ^[224]. 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. В скорошно изследване 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. Авторите калкулират и стандартното отклонение от средната плътност на слезката като маркер за наличието на шум в образа. 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 ^[64].

Н 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.

5.6. Роля на текстурния анализ при диференциацията на бенигнени 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.

Използваме софтуерен пакет LIFEх, който позволява калкулация на конвенционални и текстурни индекси върху образи от срезови методи (УЗ, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ). Използваме образи, получени на компютърен томограф в нативна и артериална фаза с дебелина на среза - 2 mm. С помощта на софтуера се извърши полуавтоматична сегментация на лезиите, като получихме 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) за улесняване изчислението на параметрите и нормализиране на ефекта на плътността върху параметрите. 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;
2. Типични аденоми – Метастази;
3. Типични аденоми – Аденоми с висока плътност;
4. Аденоми с висока плътност – Метастази;

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. Големината на ефекта варира (r values) от $r=0,586$ (GLCM entropy) до $r=0,632$ (Histo_Entropy) за нативна фаза и от $r=0,467$ (GLCM Entropy) and $r=0,544$ (HISTO_Entropy) за артериална фаза.

Таблица 36

Аденоми- метастази	HU std	HISTO_Entro py_log10	GLCM_Hom ogeneity	GLCM_ Energy	GLCM_ Contrast	GLCM_Entro py_log10	GLCM_ Dissimilarity	NGLDM_ Busyness
Нативна фаза	-	0,632	0,623	0,623	0,624	0,586	0,623	-
Артериална фаза	-	0,544	0,537	0,486	0,535	0,467	0,532	-

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. Големината на ефекта варира от $r=1,653$ (GLCM Entropy) до $r=1,715$ (Histo Entropy) за параметрите изчислени на нативните образи и от $r=1,522$ (GLCM Entropy) до $r=1,656$ (GLCM Homogeneity, Dissimilarity) в артериална фаза.

Таблица 37.

Типични аденоми- Метастази	HU std	HISTO_ Entropy_log10	GLCM_Ho mogeneity	GLCM_ Energy	GLCM_ Contrast	GLCM_ Entropy_log10	GLCM_ Dissimilarity	NGLDM_ Busyness
Нативна фаза	-	1,715	1,705	1,682	1,707	1,653	1,705	-
Артериална фаза	-	1,656	1,684	1,547	1,669	1,522	1,672	-

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. Големината на ефекта е $r=0,734$ за GLCM Homogeneity and $0,768$ за останалите параметри. Няма значима разлика между текстурните параметри, изчислени от образите в артериална фаза.

Таблица 38.

Типични аденоми-АВП	HU std	HISTO_ Entropy_log10	GLCM_ Homogeneity	GLCM_ Energy	GLCM_ Contrast	GLCM_ Entropy_log10	GLCM_ Dissimilarity	NGLDM_ Busyness
Нативна фаза	-	0,768	0,734	0,768	-	0,768	-	-

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.

Таблица 39.

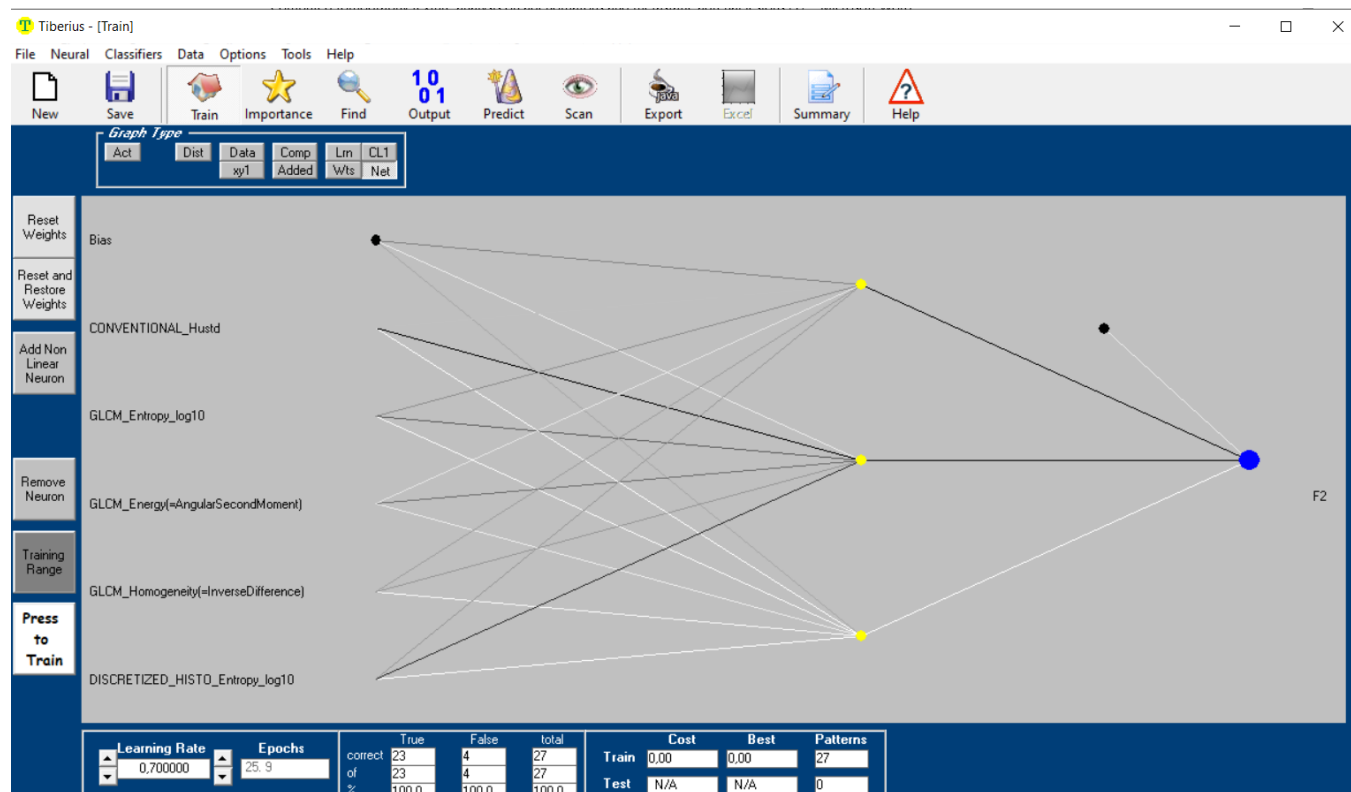
АВП – метастази (Нативна фаза)	HU std	HISTO_ Entropy_log10	GLCM_ Homogeneity	GLCM_ Energy	GLCM_ Contrast	GLCM_ Entropy_log10	GLCM_ Dissimilarity	NGLDM_ Busyness
Mann-Whitney U	11	12	12	12	13	12	13	21
Wilcoxon W	39	40	40	40	41	40	41	49
Z	-1,73	-1,6	-1,6	-1,6	-1,5	-1,6	-1,5	-,45
Asymp.Sig. (2 tailed)	,085	,110	,110	,110	,142	,110	,142	,655
Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.))	,097 ^a	,128 ^a	,128 ^a	,128 ^a	,165 ^a	,128 ^a	,165 ^a	,710 ^a

Таблица 40.

АВП – метастази (Артериална фаза)	HU std	HISTO_ Entropy_log10	GLCM_ Homogeneity	GLCM_ Energy	GLCM_ Contrast	GLCM_ Entropy_log10	GLCM_ Dissimilarity	NGLDM_ Busyness
Mann-Whitney U	19	18	24	24	24	24	24	21
Wilcoxon W	47	46	52	52	52	52	52	49
Z	-,703	-,831	-,064	-,064	-,064	-,064	-,064	-,447
Asymp.Sig. (2-tailed)	,482	,406	,949	,949	,949	,949	,949	,655
Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.))	,535 ^a	,456 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	,710 ^a

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.29).



Фигура 29.

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.

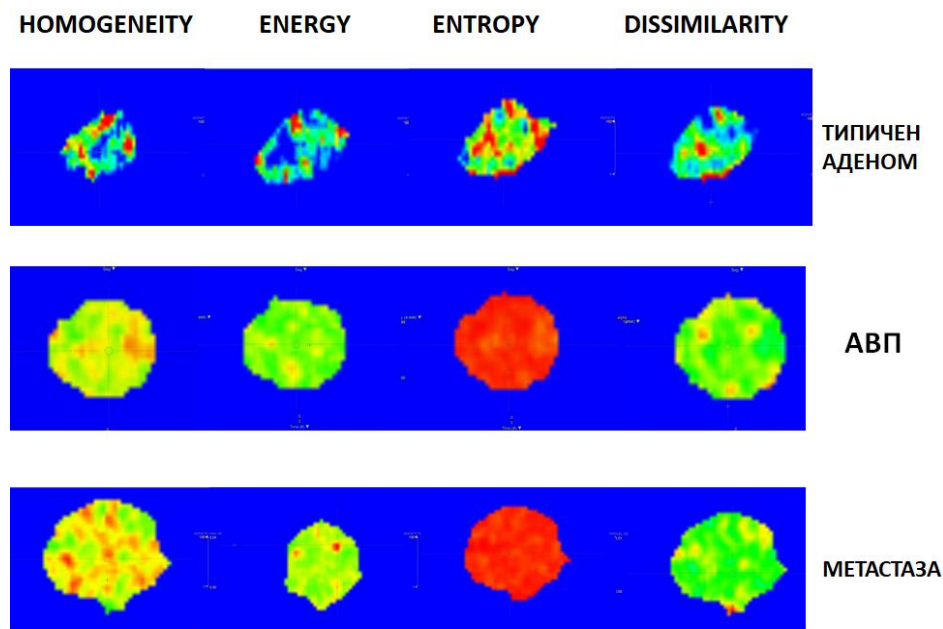
Типичните аденоми и метастазите показват значими разлики в текстурните параметри, изчислени както от нативни, така и от образите в артериална фаза. Histo Entropy показва най-висока дискриминативна възможност. Разлика се

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 ^[97].

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. Тези резултати се различават от някои предходни изследвания ^[97], ^[103]. Едно възможно обяснение на различията може да се открие в малкия обем на извадката (7 лезии), което наложи използването на непараметричен тест с по-ниска статистическа сила. За да установим дали нашите резултати се дължат на избрания статистически тест или съществува сходство между АВП и метастази изчислихме локални текстурни карти за параметри, производни на GLCM за всеки подтип лезия в нативна фаза. Локалните карти са графичен метод за изразяване на текстурните параметри. АВП и метастазите се характеризират със сходни карти, докато типичните аденоми показват видимо по-различна структура (Фиг.30).

Локалната карта на GLCM-Homogeneity показва известни набелязани различия в текстурата между АВП и метастазите, докато останалите карти са почти идентични. Тези наблюдения подкрепят резултатите от теста на Ман Уитни.



Фигура 30. Локални текстурни карти, базирани на текстурни параметри, производни на GLCM при типични аденоми, аденоми с висока плътност и метастази.

Множество текстурни параметри могат да бъдат изчислени, използвайки съвременен софтуер и компютър-асистирани техники. Част от тях носят сходна информация за характера на лезията и съвместната им употреба за категоризация не повишава диагностичната точност.

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 ^[100], ^[104], ^[102], ^[103225]. 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 бенигни от малигни 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 усилен образи в артериална фаза.

Romeo, Maurea и Suocolo прилагат текстурен анализ върху група от 60 пациенти (20 АВП, 20 типични аденома и 20 неаденоматозни лезии). Те изчисляват 138 параметъра. 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 (RLM) превъзхождат производните на GLCM по дискриминативност, като най-високи резултати демонстрират производните от първи ред ^[104]. По отношение на големината на ефекта Histogram Entropy е с най-висок резултат. Параметърът по-каза 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 малигни находки ^[97]. В скорошно проучване Shi и сътр. оценяват 265 хистологично верифицирани формации (включително 66 АВП и 101 метастази) на КТ образи в нативна и венозна фаза. Ентропията е сред шестте базирани на хистограмата параметри за нативна фаза и четирите параметъра за венозна фаза, които демонстрират по-ниски стойности при метастази ^[102].

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 малигни от бенигни високоплътностни адренални находки, използвайки единствено нативни образи.

5.7. 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.

Таблица 41.

Ranks				
	Секреция	N	Mean Rank	Sum of Ranks
обем,ml	Секретиращ	9	120,56	1085,00
	Несекретиращ	159	82,46	13111,00
	Total	168		

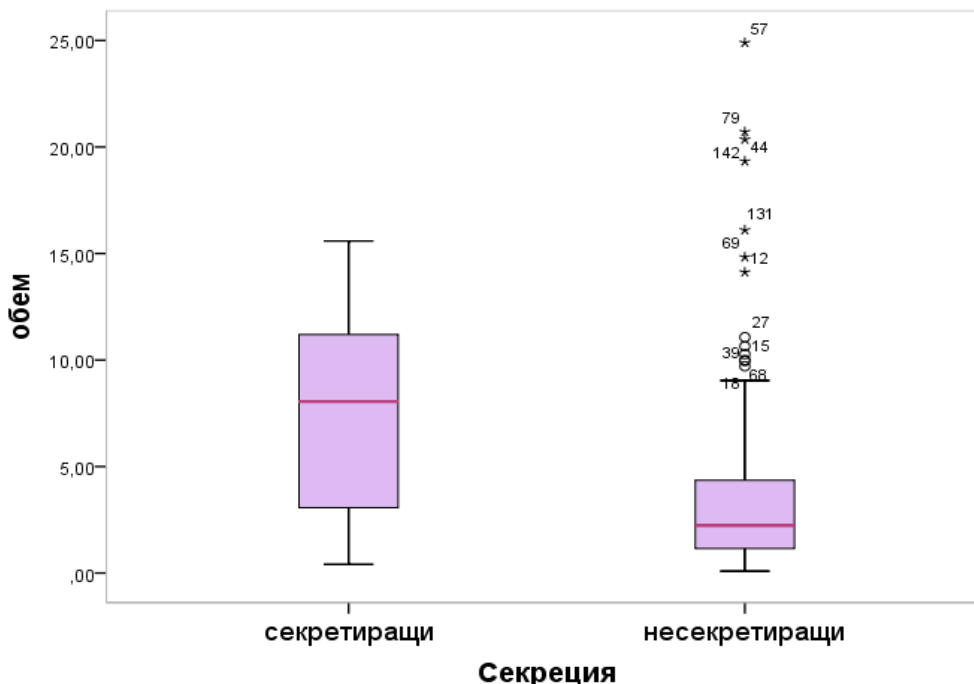
Таблица 42.

Test Statistics^a	
	обем,ml
Mann-Whitney U	391,000
Wilcoxon W	13111,000
Z	-2,286

Asymp. Sig. (2-tailed)	,022
a. Grouping Variable: Секреция	

За сравнение на средния обем на секретиралите аденоми със средния обем на несекретиралите се приложи непараметричния тест на Mann-Whitney. Резултатите показват статистически значимо по-големи размери на секретиралите (среден ранг 120.56) в сравнение с несекретиралите аденоми (среден ранг 82.46), $U=391$ $p=0.022$, и малък размер на ефекта - $r=0.18$ (Таблица 41,42; фиг. 31).

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 ^[30], ^[29]. 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 ^[30], ^[29].



Фигура 31.

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 .

75% от секретиращите 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-Чырек 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. Посредством регресионен анализ те установяват, че високата плътност на нативно скениране може да се използва като предиктивен фактор за хормонална активност ^[226]. Тези резултати се подкрепят анализа на Chambre и колеги на образните характеристики на 72 отстранени аденома, сред които 34 с автономна продукция на кортизол. Те откриват преобладаване на високоплътностните аденоми сред групата на свръхпродуциращите (27/34) ^[227].



Фигура 32.

Ogo, Hagi и Ohashi проучват стероидогенезата при 4 адrenalни инциденталомы 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 ^[228]. Midorikawa, Sanada и Hashimoto изследват *in vitro* стероидогенезата при тъканни култури от 5 инциденталомы. Те откриват широка вариация в нивата на секреция на кортизол, която при част от културите не се различава от нивата при

клинично проявени адренални аденоми. Такава вариация авторите не откриват при синтеза на минералкортикостероиди и полови хормони. Авторите заключават, че част от адреналните инциденталомии имат потенциала да прогресират до клинична проява ^[229]. Osella и съавт. наблюдават понижена 21-хидроксилазна активност при 6 пациенти и автономна кортизолова секреция при 7(35%) пациенти от общо 20 случая с инциденталом на надбъбрека ^[230].

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 инциденталомии 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 инциденталомии ^[213]. Цитираната честота на субклиничен хиперкортизолизъм при тези пациенти варира между 5-50% ^[39], ^[213]. Докладите в литературата са нееднозначни. Midorikawa и съавт. намират висок процент на нарушен глюкозен толеранс в изследваните от тях пациенти с инциденталомии и нормализирането му след адреналектомия ^[214]. Василев изследва 142 пациенти с адренален 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 адреналектомия при 38 пациенти с несекретиращи аденоми ^[231]. Необходими са мащабни проучвания за да бъде установена връзката между адренален инциденталом и прояви на метаболитен синдром.

Varzon и съавт. откриват, че риска от развитие на хиперкортизолемиа нараства с нарастване на лезията над 3 см. Откритите от тях зависимости по-късно се потвърждават от Yener, 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 ($p=0,017$). Той установява, че инциденталомите, които нарастват през периода на проследяване, по-често стават хормонално активни. В своето изследване Cuganska-Chyrek и съавт. също откриват слаба положителна корелация на размера на тумора и сутрешния кортизол ($r = 0.26$).

Адреналните аденоми са хетерогенна група по отношение на експресията на ензими на стероидогенезата и секрецията на кортизол ^[230], ^[229], ^[232]. 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 ^[233]. Аналогично за пациенти с АКТХ-независима МНХ са демонстрирани неефективна стероидогенеза ^[34] и дълъг асимптомен период с пик на клиничната изява през 5-та декада. Тук също се наблюдава зависимост на секрецията от размера на жлезите ^[234].

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

Свръхсекреция на катехоламини се наблюдава при две пациентки с феохромоцитом.

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 ^[169]. Данните за честотата на надбъбречна недостатъчност при двустранни метастази варират значително – между 2,2 - 12,4% ^[169], ^[170]. 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) ^[170]. Това обяснява получените резултати.

5.8. 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 43

	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 44

	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

Честотата на отделните видове обемни процеси на НБЖ при пациенти, изследвани на магнитен резонанс, е по-ниска в сравнение с честотата, при пациентите, изследвани посредством компютърна томография. За аденомите тя е 1,23% от МРТ изследванията спрямо 2,27% от всички КТ изследвания; за метастази – 0,3% спрямо 0,65%. Единствено онкоцитомите са изключение с по-висока честота при изследваните на магнитен резонанс пациенти – 0,06 спрямо 0,03%. Един фактор, на който могат да се отдадат тези различия, е броят проведени изследвания. Броят на компютърните томографии е приблизително 4 пъти по-голям. Други причини, допринасящи за отклонения в честотата, са различните индикации за двете изследвания - метод на избор за пациенти с карцином на бял дроб е КТ и оттук следва по-висока честота на адреналните метастази в тази извадка.

Rescinito, 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 ХЕ (диапазон 14 - 30 ХЕ). Пет от тези бедни на липиди аденоми с плътност в диапазона 19 – 30 ХЕ 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) [235].

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. Haider и съавтори оценяват 38 високоплътностни адренални лезии (27 аденома и 11 тумора на надбъбрека) посредством CSI на апарат с напрегнатост на полето 1,5T. Бъбречният паренхим е използван като репер за нормализиране на стойностите на сигнален интензитет вместо слезката. Авторите изчисляват Adrenal to Renal CSI Ratio (ARR), като използват модифициран индекс, калкулиран като 1-ARR*100.

$$\left(1 - \frac{SI_{adrenal,OP} / SI_{kidney,OP}}{SI_{adrenal,IP} / SI_{kidney,IP}}\right) * 100 = 1-ARR * 100 \geq 20\%$$

Те постигат оптимални резултати при праг SII>20% (или Adrenal to Renal ratio - <80%) [78]. Не съществува консенсус по отношение на праговете 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% [236]. Sandrasegaran, Patel и колеги използват апарат с напрегнатост 1,5T за сравнение на CSI и дифузионните параметри при аденоми и метастази от бъбречен и хепатоцелуларен карцином. Авторите намират за

оптимална стойността на $SII > 23\%$. Те отдават по-високата прагова стойност на големия относителен дял на малигнени лезии с високо липидно съдържание, каквито са метастазите от гореупоменатите източници ^[74].

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, Park, Park и Kim изследват 52 бедни на липиди аденома, като сравняват средната плътност в нативна фаза и процента на washout на КТ с отношението сигнален интензитет надбъбрек - слезка и индекса на сигналния интензитет на МРТ. Пациентите са изследвани на 1,5T (21) и на 3T (31) МРТ, като авторите ползват прагова стойност от $< 0,71$ и $> 16,5\%$ за всички образи. Те 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%) ^{[59], [82], [235]}. 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 ^[237]. 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 ^[235] наблюдават негативни стойности на SI индекса при 50% от всички метастази. Покачване на сигналния интензитет е описано при отлагане на продукти на желязото ^[76]. Четирите метастази не показват хетерогенност или зони, суспектни за хеморагични. Необходими са допълнителни проучвания на потенциалното биологично значение на тези изменения.

EI-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 ^[75]. Sandrasegaran и Patel описват рестрикция на дифузията при 2 бенигнени надбъбречни лезии ^[74]. 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.

6. 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 високплътностни надбъбречни тумори. Високотехнологичната образна диагностика е необходима за планиране на типа оперативна интервенция в ерата на минимално инвазивна ендоскопска хирургия. Ето защо правилното характеризиране 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 бенигни от малигни 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.

7. 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. Текстурният 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.

8. 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.

10. Литературни източници:

- [1] Özbiner, D. A. M. T. Y. O. O. H., & Kabakci, A. E. C. M. B. A. D. (2017). Morphometric Analysis of Suprarenal Glands (Adrenal Glands) with Multislice Computerized Tomography. *International Journal of Morphology*, 120-127. doi: 10.4067/S0717-95022017000100020
- [2] Cerny, J. C. (1977). Anatomy of the adrenal gland. *Urol Clin North Am*, 4(2), 169-177.
- [3] Akin, D., Yilmaz, M. T., Ozbek, O., Özbiner, H., Cicekcibasi, A. E., Büyükmumcu, M., & Kabakci, A. D. (2017). Morphometric Analysis of Suprarenal Glands (Adrenal Glands) with Multislice Computerized Tomography. *International Journal of Morphology*, 35(1), 120-127. doi: 10.4067/s0717-95022017000100020
- [4] Montagne, J. P., Kressel, H. Y., Korobkin, M., & Moss, A. A. (1978). Computed tomography of the normal adrenal glands. *AJR Am J Roentgenol*, 130(5), 963-966. doi: 10.2214/ajr.130.5.963
- [5] Vincent, J. M., Morrison, I. D., Armstrong, P., & Reznick, R. H. (1994). The size of normal adrenal glands on computed tomography. *Clinical Radiology*. doi: 10.1016/S0009-9260(05)81739-8
- [6] Ma, G., Liu, S. W., Zhao, Z. M., Lin, X. T., Lou, L., Li, Z. P., . . . Zhong, S. Z. (2008). Sectional anatomy of the adrenal gland in the coronal plane. *Surg Radiol Anat*, 30(3), 271-280. doi: 10.1007/s00276-008-0308-7
- [7] Schneller, J., Reiser, M., Beuschlein, F., Osswald, A., Pallauf, A., Riester, A., . . . Degenhart, C. (2014). Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland-MDCT-based measurements of the adrenals. *Academic Radiology*. doi: 10.1016/j.acra.2014.06.008
- [8] Carsin-Vu, A., Oubaya, N., Mule, S., Janvier, A., Delemer, B., Soyer, P., & Hoeffel, C. (2016). MDCT Linear and Volumetric Analysis of Adrenal Glands: Normative Data and Multiparametric Assessment. *Eur Radiol*, 26(8), 2494-2501. doi: 10.1007/s00330-015-4063-y
- [9] Wang, X., Jin, Z. Y., Xue, H. D., Liu, W., Sun, H., Chen, Y., & Xu, K. (2013). Evaluation of Normal Adrenal Gland Volume by 64-slice CT. *Chin Med Sci J*, 27(4), 220-224. doi: 10.1016/s1001-9294(13)60005-x
- [10] S Dilruba, A. S., Nurunnabi ASM, A Rukshana, Parven HA. (2010). A postmortem study on the weight of the human adrenal glands. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 09, 204-207. doi: <https://doi.org/10.3329/bjms.v9i4.6686>
- [11] Lam, K.-Y., Chan, A. C.-L., & Lo, C.-Y. (2001). Morphological Analysis of Adrenal Glands: A Prospective Analysis. *Endocrine Pathology*, 12(1), 33-38. doi: 10.1385/ep:12:1:33
- [12] Dobbie, J. W. (1969). Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol*, 99(1), 1-18. doi: 10.1002/path.1710990102
- [13] Godoy-Matos, A. F., Vieira, A. R., Moreira, R. O., Coutinho, W. F., Carraro, L. M., Moreira, D. M., . . . Meirelles, R. M. (2006). The potential role of increased adrenal volume in the pathophysiology of obesity-related type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 29(2), 159-163. doi: 10.1007/BF03344090
- [14] Serifoglu, I., Oz, I. I., & Bilici, M. (2016). The Adrenal Gland Volume Measurements in Manifestation of the Metabolic Status in Type-2 Diabetes Mellitus Patients. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2016/7195849
- [15] Nemeroff, C. B., Krishnan, K. R. R., Reed, D., Leder, R., Beam, C., & Dunnick, N. R. (1992). Adrenal Gland Enlargement in Major Depression: A Computed Tomographic Study. *Archives of General Psychiatry*. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820050048008
- [16] Rubin, R. T., Phillips, J. J., McCracken, J. T., & Sadow, T. F. (1996). Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*, 40(2), 89-97. doi: 10.1016/0006-3223(95)00358-4

- [17] Aarella, V. G., Mudenha, E. T., Okpe, A., & Fernando, D. J. (2016). Acute Transient Stress Induced Adrenal Hypertrophy and Adrenal Medullary Hyperactivity. *Eur J Case Rep Intern Med*, 3(1), 000257. doi: 10.12890/2015_000257
- [18] Nougaret, S., Jung, B., Aufort, S., Chanques, G., Jaber, S., & Gallix, B. (2010). Adrenal gland volume measurement in septic shock and control patients: a pilot study. *Eur Radiol*, 20(10), 2348-2357. doi: 10.1007/s00330-010-1804-9
- [19] Marik, P. E., Zaloga, G P, . (2003). Adrenal insufficiency during septic shock. *Critical care medicine*, 31, 141-145. doi: 10.1097/01.CCM.0000044483.98297.89
- [20] Bollen, T. L., Van Santvoort, H. C., Besselink, M. G. H., Van Ramshorst, B., Van Es, H. W., & Gooszen, H. G. (2007). Intense adrenal enhancement in patients with acute pancreatitis and early organ failure. *Emergency Radiology*, 14(5), 317-322. doi: 10.1007/s10140-007-0644-7
- [21] Miele, V., Piccolo, C. L., Trinci, M., Galluzzo, M., Ianniello, S., & Brunese, L. (2016). Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol Med*, 121(5), 409-430. doi: 10.1007/s11547-016-0637-2
- [22] Moschetta, M., Telegrafo, M., Pignatelli, A., Stabile Ianora, A. A., & Angelelli, G. (2015). Value of the CT "capsular sign" as a potential indicator of acute adrenal ischemia. *Emerg Radiol*, 22(5), 533-538. doi: 10.1007/s10140-015-1327-4
- [23] Chung, E. M., Biko, D. M., Schroeder, J. W., Cube, R., & Conran, R. M. (2012). From the radiologic pathology archives: precocious puberty: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*, 32(7), 2071-2099. doi: 10.1148/rg.327125146
- [24] El-Maouche, D., Hannah-Shmouni, F., Mallappa, A., Hargreaves, C. J., Avila, N. A., & Merke, D. P. (2019). Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 91(2), 247-255. doi: 10.1111/cen.13996
- [25] Decmann, Á., Perge, P., Tóth, M., & Igaz, P. (2018). Adrenal myelolipoma: a comprehensive review.
- [26] Rockall, A. G., Babar, S. A., Sohaib, S. A., Isidori, A. M., Diaz-Cano, S., Monson, J. P., . . . Reznick, R. H. (2004). CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. *RadioGraphics*, 24(2), 435-452. doi: 10.1148/rg.242035092
- [27] Sigurjonsdottir, H. A., Gronowitz, M., Andersson, O., Eggertsen, R., Herlitz, H., Sakinis, A., . . . Johannsson, G. (2012). Unilateral adrenal hyperplasia is a usual cause of primary hyperaldosteronism. Results from a Swedish screening study. *BMC Endocr Disord*, 12, 17. doi: 10.1186/1472-6823-12-17
- [28] Chen, S.-Y., Shen, S.-J., Chou, C.-W., Yang, C.-Y., & Cheng, H.-M. (2006). Primary Aldosteronism Caused by Unilateral Adrenal Hyperplasia: Rethinking the Accuracy of Imaging Studies. *Journal of the Chinese Medical Association*, 69(3), 125-129. doi: 10.1016/s1726-4901(09)70190-x
- [29] Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *Lancet*, 386(9996), 913-927. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
- [30] Agrons, M. M., Jensen, C. T., Habra, M. A., Menias, C. O., Shaaban, A. M., Wagner-Bartak, N. A., . . . Elsayes, K. M. (2017). Adrenal cortical hyperplasia: Diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics.
- [31] Zhu, M., Qu, J., & Han, Z. (2014). Evaluate the efficacy of minimum attenuation value in differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas on unenhanced CT. *Clinical Imaging*. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.09.006
- [32] Manipadam, M. T., Abraham, R., Sen, S., & Simon, A. (2011). Primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 16(4), 160-162. doi: 10.4103/0971-9261.86881
- [33] De Venanzi, A., Alencar, G. A., Bourdeau, I., Fragoso, M. C., & Lacroix, A. (2014). Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21(3), 177-184. doi: 10.1097/MED.0000000000000061

- [34] Vassiliadi, D. A., & Tsagarakis, S. (2019). Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Relat Cancer*, 26(10), R567-R581. doi: 10.1530/ERC-19-0240
- [35] Park, S. Y., Park, B. K., Park, J. J., & Kim, C. K. (2016). Differentiation of Adrenal Hyperplasia From Adenoma by Use of CT Densitometry and Percentage Washout. *AJR Am J Roentgenol*, 206(1), 106-112. doi: 10.2214/AJR.15.14558
- [36] Ma, E. S., Yang, Z. G., Li, Y., Guo, Y. K., Deng, Y. P., & Zhang, X. C. (2007). Tuberculous Addison's disease: morphological and quantitative evaluation with multidetector-row CT. *Eur J Radiol*, 62(3), 352-358. doi: S0720-048X(07)00137-4 [pii]
- 10.1016/j.ejrad.2006.12.012
- [37] Guo, Y. K., Yang, Z. G., Li, Y., Ma, E. S., Deng, Y. P., Min, P. Q., . . . Chen, T. W. (2007). Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol*, 62(1), 126-131. doi: S0720-048X(06)00513-4 [pii]
- 10.1016/j.ejrad.2006.11.025
- [38] Huang, Y. C., Tang, Y. L., Zhang, X. M., Zeng, N. L., Li, R., & Chen, T. W. (2015). Evaluation of primary adrenal insufficiency secondary to tuberculous adrenalitis with computed tomography and magnetic resonance imaging: Current status. *World J Radiol*, 7(10), 336-342. doi: 10.4329/wjr.v7.i10.336
- [39] Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G., & Boscaro, M. (2003). Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 149(4), 273-285. doi: 10.1530/eje.0.1490273
- [40] Aso, Y., & Homma, Y. (1992). A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *Journal of Urology*. doi: 10.1016/S0022-5347(17)37601-2
- [41] Иванова, П. С. (1990). *Морфологични и биологични особености на тумори на надбъбречните жлезни*. Медицински университет София.
- [42] Korobkin, M., Brodeur, F. J., Yutzy, G. G., Francis, I. R., Quint, L. E., Dunnick, N. R., & Kazerooni, E. A. (1996). Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/ajr.166.3.8623622
- [43] D.K, M., L, T., D, B., A, T., V.N, S., D.P, K., . . . E, G. (2017). Incidental adrenal lesions in oncological patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-017-1566-9>
- [44] Oliver, T. W., Jr., Bernardino, M. E., Miller, J. I., Mansour, K., Greene, D., & Davis, W. A. (1984). Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology*, 153(1), 217-218. doi: 10.1148/radiology.153.1.6473783
- [45] Iniguez-Ariza, N. M., Kohlenberg, J. D., Delivanis, D. A., Hartman, R. P., Dean, D. S., Thomas, M. A., . . . Bancos, I. (2018). Clinical, Biochemical, and Radiological Characteristics of a Single-Center Retrospective Cohort of 705 Large Adrenal Tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2(1), 30-39. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.002
- S2542-4548(17)30118-2 [pii]
- [46] Song, J. H., Chaudhry, F. S., & Mayo-Smith, W. W. (2008). The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*, 190(5), 1163-1168. doi: 10.2214/AJR.07.2799
- [47] Belmihoub, I., Silvera, S., Sibony, M., Dousset, B., Legmann, P., Bertagna, X., . . . Assié, G. (2017). From benign adrenal incidentaloma to adrenocortical carcinoma: an exceptional random event. *European Journal of Endocrinology*. doi: 10.1530/eje-17-0037
- [48] Gagnon, N., Boily, P., Alguire, C., Corbeil, G., Bancos, I., Latour, M., . . . Bourdeau, I. (2020). Small adrenal incidentaloma becoming an aggressive adrenocortical carcinoma in a patient carrying a germline APC variant. *Endocrine*, 68(1), 203-209. doi: 10.1007/s12020-020-02209-4

- [49] Rebielak, M. E., Wolf, M. R., Jordan, R., & Oxenberg, J. C. (2019). Adrenocortical carcinoma arising from an adrenal adenoma in a young adult female. *J Surg Case Rep*, 2019(7), rjz200. doi: 10.1093/jscr/rjz200
- [50] Bulow, B., Jansson, S., Juhlin, C., Steen, L., Thoren, M., Wahrenberg, H., . . . Ahren, B. (2006). Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol*, 154(3), 419-423. doi: 154/3/419 [pii]
- 10.1530/eje.1.02110
- [51] Slapa, R. Z., Jakubowski, W. S., Dobruch-Sobczak, K., & Kasperlik-Zaluska, A. A. (2015). Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason*, 15(63), 377-387. doi: 10.15557/JoU.2015.0035
- [52] Bittman, M. E., Lee, E. Y., Restrepo, R., & Eisenberg, R. L. (2013). Focal adrenal lesions in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*, 200(6), W542-556. doi: 10.2214/AJR.12.8677
- [53] Albano, D., Agnello, F., Midiri, F., Pecoraro, G., Bruno, A., Alongi, P., . . . Galia, M. (2019). Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*, 10(1), 1. doi: 10.1186/s13244-019-0688-8
- 10.1186/s13244-019-0688-8 [pii]
- [54] Friedrich-Rust, M., Glasemann, T., Polta, A., Eichler, K., Holzer, K., Kriener, S., . . . Bojunga, J. (2011). Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med*, 32(5), 460-471. doi: 10.1055/s-0031-1273408
- [55] Fan, J., Tang, J., Fang, J., Li, Q., He, E., Li, J., & Wang, Y. (2014). Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesions. *Med Sci Monit*, 20, 2132-2141. doi: 10.12659/MSM.890800
- [56] Lee, M. J., Hahn, P. F., Papanicolaou, N., Egglin, T. K., Saini, S., Mueller, P. R., & Simeone, J. F. (1991). Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*, 179(2), 415-418. doi: 10.1148/radiology.179.2.2014283
- [57] Van Erkel, A. R., Van Gils, A. P. G., Lequin, M., Kruitwagen, C., Bloem, J. L., & Falke, T. H. M. (1994). Ct and mr distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *Journal of Computer Assisted Tomography*. doi: 10.1097/00004728-199405000-00017
- [58] Boland, G. W., Lee, M. J., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., McNicholas, M. M., & Mueller, P. R. (1998). Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*, 171(1), 201-204. doi: 10.2214/ajr.171.1.9648789
- [59] Seo, J. M., Park, B. K., Park, S. Y., & Kim, C. K. (2014). Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR Am J Roentgenol*, 202(5), 1043-1050. doi: 10.2214/AJR.13.11389
- [60] Bae, K. T., Fuangtharnthip, P., Prasad, S. R., Joe, B. N., & Heiken, J. P. (2003). Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method. *Radiology*, 228(3), 735-742. doi: 10.1148/radiol.2283020878
- 228/3/735 [pii]
- [61] Jhaveri, K. S., Wong, F., Ghai, S., & Haider, M. A. (2006). Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.05.1022
- [62] Ho, L. M., Paulson, E. K., Brady, M. J., Wong, T. Z., & Schindera, S. T. (2008). Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *AJR Am J Roentgenol*, 191(1), 234-238. doi: 191/1/234 [pii]
- 10.2214/AJR.07.3150

- [63] Remer, E. M., Motta-Ramirez, G. A., Shepardson, L. B., Hamrahan, A. H., & Herts, B. R. (2006). CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.05.0179
- [64] Tüdös, Z., Kučera, P., Szász, P., Hartmann, I., Langová, K., Škarda, J., & Čtvrtlík, F. (2018). Influence of slice thickness on result of CT histogram analysis in indetermined adrenal masses, *Abdominal Radiology*.
- [65] Gufler, H., Eichner, G., Grossmann, A., Krentz, H., Schulze, C. G., Sauer, S., & Grau, G. (2004). Differentiation of adrenal adenomas from metastases with unenhanced computed tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*. doi: 10.1097/00004728-200411000-00015
- [66] Helck, A., Hummel, N., Meinel, F. G., Johnson, T., Nikolaou, K., & Graser, A. (2014). Can single-phase dual-energy CT reliably identify adrenal adenomas? *Eur Radiol*, 24(7), 1636-1642. doi: 10.1007/s00330-014-3192-z
- [67] Botsikas, D., Triponez, F., Boudabbous, S., Hansen, C., Becker, C. D., & Montet, X. (2014). Incidental adrenal lesions detected on enhanced abdominal dual-energy CT: can the diagnostic workup be shortened by the implementation of virtual unenhanced images? *Eur J Radiol*, 83(10), 1746-1751. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.06.017
- [68] Connolly, M. J., McInnes, M. D. F., El-Khodary, M., McGrath, T. A., & Schieda, N. (2017). Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 27(10), 4324-4335. doi: 10.1007/s00330-017-4785-0
- [69] Caoili, E. M., Korobkin, M., Francis, I. R., Cohan, R. H., Platt, J. F., Dunnick, N. R., & Raghupathi, K. I. (2007). Adrenal Masses: Characterization with Combined Unenhanced and Delayed Enhanced CT. *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.2223010766
- [70] Korobkin, M., Brodeur, F. J., Francis, I. R., Quint, L. E., Dunnick, N. R., & Londy, F. (1998). CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/ajr.170.3.9490968
- [71] Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., . . . Dekkers, O. M. (2016). Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.
- [72] Corwin, M. T., Navarro, S. M., Malik, D. G., Loehfelm, T. W., Fananapazir, G., Wilson, M., & Campbell, M. J. (2019). Differences in Growth Rate on CT of Adrenal Adenomas and Malignant Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol*, 213(3), 632-636. doi: 10.2214/AJR.19.21342
- [73] Dunnick, N. R., & Korobkin, M. (2002). Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*, 179(3), 559-568. doi: 10.2214/ajr.179.3.1790559
- [74] Sandrasegaran, K., Patel, A. A., Ramaswamy, R., Samuel, V. P., Northcutt, B. G., Frank, M. S., & Francis, I. R. (2011). Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 197(1), 132-138. doi: 10.2214/AJR.10.4583
- [75] El-Kalioubie, M., Emad-Eldin, S., & Abdelaziz, O. (2016). Diffusion-weighted MRI in adrenal lesions: A warranted adjunct? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 47(2), 599-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2016.01.003>
- [76] Adam, S. Z., Nikolaidis, P., Horowitz, J. M., Gabriel, H., Hammond, N. A., Patel, T., . . . Miller, F. H. (2016). Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *RadioGraphics*, 36(2), 414-432. doi: 10.1148/rg.2016150139
- [77] Fujiyoshi, F., Nakajo, M., Fukukura, Y., & Tsuchimochi, S. (2003). Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR Am J Roentgenol*, 180(6), 1649-1657. doi: 10.2214/ajr.180.6.1801649

[78] Haider, M. A., Ghai, S., Jhaveri, K., & Lockwood, G. (2004). Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*, 231(3), 711-716. doi: 10.1148/radiol.2313030676

2313030676 [pii]

[79] Koo, H. J., Choi, H. J., Kim, H. J., Kim, S. O., & Cho, K. S. (2014). The value of 15-minute delayed contrast-enhanced CT to differentiate hyperattenuating adrenal masses compared with chemical shift MR imaging. *Eur Radiol*, 24(6), 1410-1420. doi: 10.1007/s00330-013-3084-7

[80] Halefoglu, A. M., Yasar, A., Bas, N., Ozel, A., Erturk, Ş. M., & Basak, M. (2009). Comparison of computed tomography histogram analysis and chemical-shift magnetic resonance imaging for adrenal mass characterization. *Acta Radiologica*. doi: 10.3109/02841850903207170

[81] Park, B. K., Kim, C. K., Kim, B., & Lee, J. H. (2007). Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology*, 243(3), 760-765. doi: 10.1148/radiol.2433051978

[82] Inan, N., Arslan, A., Akansel, G., Anik, Y., Balci, N. C., & Demirci, A. (2008). Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *Eur J Radiol*, 65(1), 154-162. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.012

[83] Becker-Weidman, D., Kalb, B., Mittal, P. K., Harri, P. A., Arif-Tiwari, H., Farris, A. B., 3rd, . . . Martin, D. R. (2015). Differentiation of lipid-poor adrenal adenomas from non-adenomas with magnetic resonance imaging: Utility of dynamic, contrast enhancement and single-shot T2-weighted sequences. *Eur J Radiol*, 84(11), 2045-2051. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.06.032

[84] Matos, A. P., Semelka, R. C., Heredia, V., AlObaidiy, M., Gomes, F. V., & Ramalho, M. (2017). Modified approach to the characterization of adrenal nodules using a standard abdominal magnetic resonance imaging protocol. *Radiol Bras*, 50(1), 19-25. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0102

[85] Romeo, V., Maurea, S., Guarino, S., Mainenti, P. P., Liuzzi, R., Petretta, M., . . . Brunetti, A. (2018). The role of dynamic post-contrast T1-w MRI sequence to characterize lipid-rich and lipid-poor adrenal adenomas in comparison to non-adenoma lesions: preliminary results. *Abdom Radiol (NY)*, 43(8), 2119-2129. doi: 10.1007/s00261-017-1429-4

10.1007/s00261-017-1429-4 [pii]

[86] Boland, G. W., Dwamena, B. A., Jagtiani Sangwaiya, M., Goehler, A. G., Blake, M. A., Hahn, P. F., . . . Kalra, M. K. (2011). Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*, 259(1), 117-126. doi: radiol.11100569 [pii]

10.1148/radiol.11100569

[87] Delivanis, D. A., Bancos, I., Atwell, T. D., Schmit, G. D., Eiken, P. W., Natt, N., . . . Nathan, M. A. (2018). Diagnostic performance of unenhanced computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in indeterminate adrenal tumours. *Clinical Endocrinology*. doi: 10.1111/cen.13448

[88] Akkus, G., Guney, I. B., Ok, F., Evran, M., Izol, V., Erdogan, S., . . . Tetiker, T. (2019). Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma. *Endocr Connect*, 8(7), 838-845. doi: 10.1530/EC-19-0204

[89] Patel, D., Gara, S. K., Ellis, R. J., Boufraqueh, M., Nilubol, N., Millo, C., . . . Kebebew, E. (2016). FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization. *World J Surg*, 40(3), 683-689. doi: 10.1007/s00268-015-3242-y

[90] Dong, A., Cui, Y., Wang, Y., Zuo, C., & Bai, Y. (2014). (18)F-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 203(2), 245-252. doi: 10.2214/AJR.13.11793

- [91] Lubner, M. G., Smith, A. D., Sandrasegaran, K., Sahani, D. V., & Pickhardt, P. J. (2017). CT texture analysis: Definitions, applications, biologic correlates, and challenges.
- [92] Cui, C., Cai, H., Liu, L., Li, L., Tian, H., & Li, L. (2011). Quantitative analysis and prediction of regional lymph node status in rectal cancer based on computed tomography imaging. *Eur Radiol*, *21*(11), 2318-2325. doi: 10.1007/s00330-011-2182-7
- [93] Mayerhoefer, M. E., Breitenseher, M., Amann, G., & Dominkus, M. (2008). Are signal intensity and homogeneity useful parameters for distinguishing between benign and malignant soft tissue masses on MR images? Objective evaluation by means of texture analysis. *Magn Reson Imaging*, *26*(9), 1316-1322. doi: 10.1016/j.mri.2008.02.013
- [94] Goh, V., Ganeshan, B., Nathan, P., Juttla, J. K., Vinayan, A., & Miles, K. A. (2011). Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*, *261*(1), 165-171. doi: 10.1148/radiol.11110264
- [95] El Naqa, I., Grigsby, P., Apte, A., Kidd, E., Donnelly, E., Khullar, D., . . . Deasy, J. O. (2009). Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*, *42*(6), 1162-1171. doi: 10.1016/j.patcog.2008.08.011
- [96] Ranjbar, S., & Ross Mitchell, J. (2017). An introduction to radiomics: An evolving cornerstone of precision medicine.
- [97] Ho, L. M., Samei, E., Mazurowski, M. A., Zheng, Y., Allen, B. C., Nelson, R. C., & Marin, D. (2019). Can texture analysis be used to distinguish benign from malignant adrenal nodules on unenhanced CT, contrast-enhanced CT, or in-phase and opposed-phase MRI? *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.18.20097
- [98] Nioche, C., Orhac, F., Boughdad, S., Reuze, S., Goya-Outi, J., Robert, C., . . . Buvat, I. (2018). LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*, *78*(16), 4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125
- [99] Huang, Y. L., Chen, J. H., & Shen, W. C. (2006). Diagnosis of hepatic tumors with texture analysis in nonenhanced computed tomography images. *Acad Radiol*, *13*(6), 713-720. doi: 10.1016/j.acra.2005.07.014
- [100] Hodgdon, T., McInnes, M. D. F., Schieda, N., Flood, T. A., Lamb, L., & Thornhill, R. E. (2015). Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.2015142215
- [101] Nakajo, M., Jinguji, M., Nakajo, M., Shinaji, T., Nakabeppu, Y., Fukukura, Y., & Yoshiura, T. (2017). Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY)*, *42*(12), 2882-2889. doi: 10.1007/s00261-017-1207-3
- [102] Shi, B., Zhang, G. M. Y., Xu, M., Jin, Z. Y., & Sun, H. (2019). Distinguishing metastases from benign adrenal masses: what can CT texture analysis do? *Acta Radiologica*. doi: 10.1177/0284185119830292
- [103] Yi, X., Guan, X., Zhang, Y., Liu, L., Long, X., Yin, H., . . . Zee, C. (2018). Radiomics improves efficiency for differentiating subclinical pheochromocytoma from lipid-poor adenoma: a predictive, preventive and personalized medical approach in adrenal incidentalomas. *EPMA Journal*. doi: 10.1007/s13167-018-0149-3
- [104] Romeo, V., Maurea, S., Cuocolo, R., Petretta, M., Mainenti, P. P., Verde, F., . . . Brunetti, A. (2018). Characterization of Adrenal Lesions on Unenhanced MRI Using Texture Analysis: A Machine-Learning Approach. *J Magn Reson Imaging*, *48*(1), 198-204. doi: 10.1002/jmri.25954
- [105] Yip, S. S. F., & Aerts, H. J. W. L. (2016). Applications and limitations of radiomics.
- [106] Zwanenburg, A., Vallières, M., Abdalah, M. A., Aerts, H. J. W. L., Andrearczyk, V., Apte, A., . . . Echegaray, S. (2020). The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative

- radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.2020191145
- [107] Bin, X., Qing, Y., Linhui, W., Li, G., & Yinghao, S. (2011). Adrenal incidentalomas: experience from a retrospective study in a Chinese population. *Urol Oncol*, 29(3), 270-274. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.027
- [108] Russell, C., Goodacre, B. W., vanSonnenberg, E., & Orihuela, E. (2000). Spontaneous rupture of adrenal myelolipoma: spiral CT appearance. *Abdom Imaging*, 25(4), 431-434. doi: 10.1007/s002610000061
- [109] Zeiger, M. A., Thompson, G. B., Duh, Q. Y., Hamrahian, A. H., Angelos, P., Elaraj, D., . . . Kharlip, J. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, 15(5), 450-453. doi: L463X3339R16504G [pii] 10.4158/EP.15.5.450
- [110] Selye, H., & Stone, H. (1950). Hormonally induced transformation of adrenal into myeloid tissue. *Am J Pathol*, 26(2), 211-233.
- [111] Nerموen, I., Rorvik, J., Holmedal, S. H., Hykkerud, D. L., Fougner, K. J., Svartberg, J., . . . Lovas, K. (2011). High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(6), 753-759. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x
- [112] Feng, C., Jiang, H., Ding, Q., & Wen, H. (2013). Adrenal myelolipoma: a mingle of progenitor cells? *Med Hypotheses*, 80(6), 819-822. doi: 10.1016/j.mehy.2013.03.021
- [113] Shenoy, V. G., Thota, A., Shankar, R., & Desai, M. G. (2015). Adrenal myelolipoma: Controversies in its management. *Indian J Urol*, 31(2), 94-101. doi: 10.4103/0970-1591.152807
- [114] A.M, H., N, B., A, Y., & M, B. (2010). Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: A prospective study. *European Journal of Radiology*. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.12.010 LK - <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0720048X&id=doi:10.1016%2Fj.ejrad.2008.12.010&atitle=Differentiation+of+adrenal+adenomas+from+nonadenomas+using+CT+histogram+analysis+method%3A+A+prospective+study&stitle=Eur.+J.+Radiol.&title=European+Journal+of+Radiology&volume=73&issue=3&spage=643&epage=651&aulast=Halefoglu&aufirst=Ahmet+Mesrur&aunit=A.M.&aufull=Halefoglu+A.M.&coden=EJRAD&isbn=&pages=643-651&date=2010&aunit1=A&aunitm=M>
- [115] Rao, P., Kenney, P. J., Wagner, B. J., & Davidson, A. J. (1997). Imaging and pathologic features of myelolipoma. *RadioGraphics*, 17(6), 1373-1385. doi: 10.1148/radiographics.17.6.9397452
- [116] Guerrisi, A., Guerrisi, P., Marin, D., Baski, M., Capozza, F., & Catalano, C. (2014). Adrenal Lesions: Spectrum of Imaging Findings with Emphasis on Multi-Detector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Imaging Science*. doi: 10.4103/2156-7514.124088
- [117] Park, B. K., Kim, C. K., Kim, B., & Kwon, G. Y. (2007). Adrenal tumors with late enhancement on CT and MRI. *Abdom Imaging*, 32(4), 515-518. doi: 10.1007/s00261-006-9156-2
- [118] Albano, D., Agnello, F., Midiri, F., Pecoraro, G., Bruno, A., Alongi, P., . . . Galia, M. (2019). Imaging features of adrenal masses.
- [119] Agrusa, A., Romano, G., Salamone, G., Orlando, E., Di Buono, G., Chianetta, D., . . . Gulotta, G. (2015). Large cavernous hemangioma of the adrenal gland: Laparoscopic treatment. Report of a case. *Int J Surg Case Rep*, 16, 150-153. doi: S2210-2612(15)00432-0 [pii] 10.1016/j.ijscr.2015.09.040

- [120] Lattin, G. E., Jr., Sturgill, E. D., Tujo, C. A., Marko, J., Sanchez-Maldonado, K. W., Craig, W. D., & Lack, E. E. (2014). From the radiologic pathology archives: Adrenal tumors and tumor-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*, *34*(3), 805-829. doi: 10.1148/rg.343130127
- [121] Mylonas, K. S., Schizas, D., & Economopoulos, K. P. (2017). Adrenal ganglioneuroma: What you need to know. *World J Clin Cases*, *5*(10), 373-377. doi: 10.12998/wjcc.v5.i10.373
- [122] S Kakimoto, Y. Y., T Sanefuji, A Kondo, N Fujishima, M Kishikawa, K Matsumoto. (1986). Non-hormonal adrenocortical adenoma with oncocytoma-like appearance. *Hinyokika Kyo*, *32*.
- [123] Wong, D. D., Spagnolo, D. V., Bisceglia, M., Havlat, M., McCallum, D., & Platten, M. A. (2011). Oncocytic adrenocortical neoplasms--a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Hum Pathol*, *42*(4), 489-499. doi: 10.1016/j.humpath.2010.08.010
- [124] Costanzo, P. R., Paissan, A. L., & Knoblovits, P. (2018). Functional plurihormonal adrenal oncocytoma: case report and literature review. *Clin Case Rep*, *6*(1), 37-44. doi: 10.1002/ccr3.1279
- [125] Akatsu, T., Kameyama, K., Araki, K., Ashizawa, T., Wakabayashi, G., & Kitajima, M. (2008). Functioning adrenocortical oncocytoma: the first documented case producing interleukin-6 and review of the literature. *J Endocrinol Invest*, *31*(1), 68-73. doi: 10.1007/BF03345569
- [126] Coppola, M., Romeo, V., Verde, F., Raia, G., Mainolfi, C. G., Aprea, G., . . . Maurea, S. (2019). Integrated imaging of adrenal oncocytoma: a case of diagnostic challenge. *Quant Imaging Med Surg*, *9*(11), 1896-1901. doi: 10.21037/qims.2019.06.20
- [127] Khan, M., Caoili, E. M., Davenport, M. S., Poznanski, A., Francis, I. R., Giordano, T., & Dunnick, N. R. (2014). CT imaging characteristics of oncocytic adrenal neoplasms (OANs): comparison with adrenocortical carcinomas. *Abdom Imaging*, *39*(1), 86-91. doi: 10.1007/s00261-013-0047-z
- [128] De Leo, A., Mosconi, C., Zavatta, G., Tucci, L., Nanni, C., Selva, S., . . . Di Dalmazi, G. (2020). Radiologically defined lipid-poor adrenal adenomas: histopathological characteristics. *J Endocrinol Invest*, *43*(9), 1197-1204. doi: 10.1007/s40618-020-01198-5
- [129] Virarkar, M., Patnana, M., Vikram, R., Bhargava, P., Birkenfeld, E., & Sagebiel, T. (2019). Unravelling Adrenal Oncocytic Neoplasm. *Clin Genitourin Cancer*, *17*(1), e216-e220. doi: 10.1016/j.clgc.2018.10.011
- [130] Johnson, M. H., Cavallo, J. A., & Figenschau, R. S. (2014). Malignant and Metastatic Pheochromocytoma: Case Report and Review of the Literature. *Urol Case Rep*, *2*(4), 139-141. doi: 10.1016/j.eucr.2014.05.001
- [131] Ctvrtlik, F., Koranda, P., Schovaneck, J., Skarda, J., Hartmann, I., & Tudos, Z. (2018). Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med*, *15*(4), 3151-3160. doi: 10.3892/etm.2018.5871
- [132] Al Bunni, F., Deganello, A., Sellars, M. E., Schulte, K. M., Al-Adnani, M., & Sidhu, P. S. (2014). Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) appearances of an adrenal phaeochromocytoma in a child with Von Hippel-Lindau disease. *J Ultrasound*, *17*(4), 307-311. doi: 10.1007/s40477-014-0083-8

83 [pii]

- [133] Jacques, A. E., Sahdev, A., Sandrasagara, M., Goldstein, R., Berney, D., Rockall, A. G., . . . Reznick, R. H. (2008). Adrenal phaeochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol*, *18*(12), 2885-2892. doi: 10.1007/s00330-008-1073-z
- [134] Blake, M., Kalra, M., Maher, M., Sahani, D., Sweeney, A., Mueller, P., . . . Boland, G. (2004). Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* doi: 10.1148/rg.24si045506

- [135] Blake, M. A., Krishnamoorthy, S. K., Boland, G. W., Sweeney, A. T., Pitman, M. B., Harisinghani, M., . . . Hahn, P. F. (2003). Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol*, *181*(6), 1663-1668. doi: 10.2214/ajr.181.6.1811663
- [136] Schieda, N., Alrashed, A., Flood, T. A., Samji, K., Shabana, W., & McInnes, M. D. (2016). Comparison of Quantitative MRI and CT Washout Analysis for Differentiation of Adrenal Pheochromocytoma From Adrenal Adenoma. *AJR Am J Roentgenol*, *206*(6), 1141-1148. doi: 10.2214/AJR.15.15318
- [137] Zhang, G. M., Shi, B., Sun, H., Jin, Z. Y., & Xue, H. D. (2017). Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: feasibility study. *Abdom Radiol (NY)*, *42*(9), 2305-2313. doi: 10.1007/s00261-017-1118-3
- [138] Rossi, P., Young, I. S., & Panke, W. F. (1968). Techniques, usefulness, and hazards of arteriography of pheochromocytoma. Review of 99 cases. *JAMA*, *205*(8), 547-553.
- [139] Hessel, S. J., Adams, D. F., & Abrams, H. L. (1981). Complications of angiography. *Radiology*, *138*(2), 273-281. doi: 10.1148/radiology.138.2.7455105
- [140] Bessell-Browne, R., & O'Malley, M. E. (2007). CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol*, *188*(4), 970-974. doi: 188/4/970 [pii]
- 10.2214/AJR.06.0827
- [141] Baid, S. K., Lai, E. W., Wesley, R. A., Ling, A., Timmers, H. J. L. M., Adams, K. T., . . . Pacak, K. (2009). Brief communication: Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine*. doi: 10.7326/0003-4819-150-1-200901060-00006
- [142] Kim, S., Salibi, N., Hardie, A. D., Xu, J., Lim, R. P., Lee, V. S., & Taouli, B. (2009). Characterization of adrenal pheochromocytoma using respiratory-triggered proton MR spectroscopy: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*, *192*(2), 450-454. doi: 192/2/450 [pii]
- 10.2214/AJR.07.4027
- [143] Dong, Y., & Liu, Q. (2012). Differentiation of malignant from benign pheochromocytomas with diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance at 3.0 T. *J Comput Assist Tomogr*, *36*(4), 361-366. doi: 10.1097/RCT.0b013e31825975f8
- 00004728-201207000-00001 [pii]
- [144] Blake, M. A., Prakash, P., & Cronin, C. G. (2010). PET/CT for adrenal assessment. *AJR Am J Roentgenol*, *195*(2), W91-95. doi: 195/2/W91 [pii]
- 10.2214/AJR.09.3845
- [145] Amodru, V., Guerin, C., Delcourt, S., Romanet, P., Loundou, A., Viana, B., . . . Taieb, D. (2018). Quantitative (18)F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *45*(2), 278-282. doi: 10.1007/s00259-017-3833-y
- 10.1007/s00259-017-3833-y [pii]
- [146] Ardito, A., Massaglia, C., Pelosi, E., Zaggia, B., Basile, V., Brambilla, R., . . . Terzolo, M. (2015). 18F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*, *173*(6), 749-756. doi: EJE-15-0707 [pii]
- 10.1530/EJE-15-0707
- [147] Cistaro, A., Niccoli Asabella, A., Coppolino, P., Quartuccio, N., Altini, C., Cucinotta, M., . . . Rubini, G. (2015). Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological

imaging in primary adrenal gland malignancies - a multicenter experience. *Hell J Nucl Med*, 18(2), 97-102. doi: s002449910202 [pii]

10.1967/s002449910202

[148] Leung, K., Stamm, M., Raja, A., & Low, G. (2013). Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 200(2), 370-378. doi: 200/2/370 [pii]

10.2214/AJR.12.9126

[149] aMittendorf, E. A., Evans, D. B., Lee, J. E., & Perrier, N. D. (2007). Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*, 21(3), 509-525; ix. doi: S0889-8588(07)00037-8 [pii]

10.1016/j.hoc.2007.04.012; bPacak, K., & Wimalawansa, S. J. (2015). Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*, 21(4), 406-412. doi: Q70RV8243162R90H [pii]

10.4158/EP14481.RA; cRaja, A., Leung, K., Stamm, M., Girgis, S., & Low, G. (2013). Multimodality imaging findings of pheochromocytoma with associated clinical and biochemical features in 53 patients with histologically confirmed tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 201(4), 825-833. doi: 10.2214/AJR.12.9576

[150] Sharma, E., Dahal, S., Sharma, P., Bhandari, A., Gupta, V., Amgai, B., & Dahal, S. (2018). The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J Clin Med Res*, 10(8), 636-640. doi: 10.14740/jocmr3503w

[151] Wandoloski, M., Bussey, K. J., & Demeure, M. J. (2009). Adrenocortical cancer. *Surg Clin North Am*, 89(5), 1255-1267. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.019

[152] Lerario, A. M., Moraitis, A., & Hammer, G. D. (2014). Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*, 386(1-2), 67-84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028

[153] Bharwani, N., Rockall, A. G., Sahdev, A., Gueorguiev, M., Drake, W., Grossman, A. B., & Reznick, R. H. (2011). Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 196(6), W706-714. doi: 196/6/W706 [pii]

10.2214/AJR.10.5540

[154] Shin, Y. R., & Kim, K. A. (2015). Imaging features of various adrenal neoplastic lesions on radiologic and nuclear medicine imaging. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.15.14467

[155] Ahmed, A. A., Thomas, A. J., Ganeshan, D. M., Blair, K. J., Lall, C., Lee, J. T., . . . Elsayes, K. M. (2020). Adrenal cortical carcinoma: pathology, genomics, prognosis, imaging features, and mimics with impact on management. *Abdom Radiol (NY)*, 45(4), 945-963. doi: 10.1007/s00261-019-02371-y

[156] Imperiale, A., Elbayed, K., Moussallieh, F. M., Reix, N., Piotto, M., Bellocq, J. P., . . . Namer, I. J. (2013). Metabolomic profile of the adrenal gland: from physiology to pathological conditions. *Endocr Relat Cancer*, 20(5), 705-716. doi: 10.1530/ERC-13-0232

[157] Takeuchi, S., Balachandran, A., Habra, M. A., Phan, A. T., Bassett, R. L., Jr., Macapinlac, H. A., & Chuang, H. H. (2014). Impact of (1)(8)F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41(11), 2066-2073. doi: 10.1007/s00259-014-2834-3

[158] Kim, S. J., Lee, S. W., Pak, K., Kim, I. J., & Kim, K. (2018). Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*, 91(1086), 20170520. doi: 10.1259/bjr.20170520

[159] Elmohr, M. M., Fuentes, D., Habra, M. A., Bhosale, P. R., Qayyum, A. A., Gates, E., . . . Elsayes, K. M. (2019). Machine learning-based texture analysis for differentiation of large adrenal cortical tumours on CT. *Clinical Radiology*. doi: 10.1016/j.crad.2019.06.021

- [160] Kembhavi, S. A., Shah, S., Rangarajan, V., Qureshi, S., Popat, P., & Kurkure, P. (2015). Imaging in neuroblastoma: An update. *Indian J Radiol Imaging*, 25(2), 129-136. doi: 10.4103/0971-3026.155844
- [161] Swift, C. C., Eklund, M. J., Kravaka, J. M., & Alazraki, A. L. (2018). Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *RadioGraphics*, 38(2), 566-580. doi: 10.1148/rg.2018170132
- [162] Xu, Y., Wang, J., Peng, Y., & Zeng, J. (2010). CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms in children. *Eur J Radiol*, 75(3), 321-328. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.05.041
- [163] Dumba, M., Jawad, N., & McHugh, K. (2015). Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging*, 15, 5. doi: 10.1186/s40644-015-0040-6
- [164] Hiorns, M. P., & Owens, C. M. (2001). Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol*, 11(10), 2071-2081. doi: 10.1007/s003300100931
- [165] Kornreich, L., Horev, G., Kaplinsky, C., Ziv, N., & Grunebaum, M. (1991). Neuroblastoma: evaluation with contrast enhanced MR imaging. *Pediatr Radiol*, 21(8), 566-569. doi: 10.1007/BF02012599
- [166] Rashidi, A., & Fisher, S. I. (2013). Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*, 92(12), 1583-1593. doi: 10.1007/s00277-013-1812-3
- [167] Lomte, N., Bandgar, T., Khare, S., Jadhav, S., Lila, A., Goroshi, M., . . . Shah, N. S. (2016). Bilateral adrenal masses: a single-centre experience. *Endocr Connect*, 5(2), 92-100. doi: 10.1530/EC-16-0015
- [168] Elsayes, K. M., Elmohr, M. M., Javadi, S., Menias, C. O., Remer, E. M., Morani, A. C., & Shaaban, A. M. (2020). Mimics, pitfalls, and misdiagnoses of adrenal masses on CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*, 45(4), 982-1000. doi: 10.1007/s00261-019-02082-4
- [169] Lam, K. Y., & Lo, C. Y. (2002). Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56(1), 95-101. doi: 1435 [pii]
10.1046/j.0300-0664.2001.01435.x
- [170] Mao, J. J., Dages, K. N., Suresh, M., & Bancos, I. (2020). Presentation, disease progression and outcomes of adrenal gland metastases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. doi: 10.1111/cen.14268
- [171] Dhamija, E., Panda, A., Das, C. J., & Gupta, A. K. (2015). Adrenal imaging (Part 2): Medullary and secondary adrenal lesions. *Indian J Endocrinol Metab*, 19(1), 16-24. doi: 10.4103/2230-8210.146859
- [172] Tallis, P. H., Rushworth, R. L., Torpy, D. J., & Falhammar, H. (2019). Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases - A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 5(5), e01783. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01783
- [173] Tu, W., Verma, R., Krishna, S., McInnes, M. D. F., Flood, T. A., & Schieda, N. (2018). Can Adrenal Adenomas Be Differentiated From Adrenal Metastases at Single-Phase Contrast-Enhanced CT? *AJR Am J Roentgenol*, 211(5), 1044-1050. doi: 10.2214/AJR.17.19276
- [174] Caoili, E. M., Korobkin, M., Francis, I. R., Cohan, R. H., Platt, J. F., Dunnick, N. R., & Raghupathi, K. I. (2002). Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*, 222(3), 629-633. doi: 10.1148/radiol.2223010766
- [175] Choi, Y. A., Kim, C. K., Park, B. K., & Kim, B. (2013). Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*, 266(2), 514-520. doi: 10.1148/radiol.12120110
- [176] Bellantone, R., Ferrante, A., Raffaelli, M., Boscherini, M., Lombardi, C. P., & Crucitti, F. (1998). Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest*, 21(2), 109-114. doi: 10.1007/BF03350324

- [177] Carsote, M., Ghemigian, A., Terzea, D., Gheorghisan-Galateanu, A. A., & Valea, A. (2017). Cystic adrenal lesions: focus on pediatric population (a review). *Clujul Med*, *90*(1), 5-12. doi: 10.15386/cjmed-677
- [178] Carvounis, E., Marinis, A., Arkadopoulos, N., Theodosopoulos, T., & Smyrniotis, V. (2006). Vascular adrenal cysts: a brief review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, *130*(11), 1722-1724. doi: 2005-794-RSR2 [pii]
- 10.1043/1543-2165(2006)130[1722:VACABR]2.0.CO;2
- [179] Cavallaro, G., Crocetti, D., Paliotta, A., De Gori, A., Tarallo, M. R., Letizia, C., & De Toma, G. (2015). Cystic adrenal lesions: clinical and surgical management. The experience of a referral centre. *Int J Surg*, *13*, 23-26. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.11.023
- [180] Sanal, H. T., Kocaoglu, M., Yildirim, D., Bulakbasi, N., Guvenc, I., Tayfun, C., & Ucoz, T. (2006). Imaging features of benign adrenal cysts. *Eur J Radiol*, *60*(3), 465-469. doi: S0720-048X(06)00325-1 [pii]
- 10.1016/j.ejrad.2006.08.005
- [181] Erickson, L. A., Lloyd, R. V., Hartman, R., & Thompson, G. (2004). Cystic adrenal neoplasms. *Cancer*, *101*(7), 1537-1544. doi: 10.1002/cncr.20555
- [182] Furihata, M., Iida, Y., Furihata, T., & Ito, E. (2015). A giant lymphatic cyst of the adrenal gland: report of a rare case and review of the literature. *Int Surg*, *100*(1), 2-8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00125.1
- [183] Kini, J., Gautam, K., & Augustine, A. (2014). Adrenal gland cyst: A diagnostic conundrum: Report of a case with review of literature. *Journal of Medical Society*, *28*(2). doi: 10.4103/0972-4958.141107
- [184] Wang, L. J., Wong, Y. C., Chen, C. J., & Chu, S. H. (2003). Imaging spectrum of adrenal pseudocysts on CT. *Eur Radiol*, *13*(3), 531-535. doi: 10.1007/s00330-002-1537-5
- [185] Jordan, E., Poder, L., Courtier, J., Sai, V., Jung, A., & Coakley, F. V. (2012). Imaging of nontraumatic adrenal hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol*, *199*(1), W91-98. doi: 199/1/W91 [pii]
- 10.2214/AJR.11.7973
- [186] Rana, A. I., Kenney, P. J., Lockhart, M. E., McGwin, G., Jr., Morgan, D. E., Windham, S. T., 3rd, & Smith, J. K. (2004). Adrenal gland hematomas in trauma patients. *Radiology*, *230*(3), 669-675. doi: 10.1148/radiol.2303021345
- [187] Simon, D. R., & Palese, M. A. (2009). Clinical update on the management of adrenal hemorrhage. *Curr Urol Rep*, *10*(1), 78-83. doi: 10.1007/s11934-009-0014-y
- [188] Elsayes, K. M., Mukundan, G., Narra, V. R., Lewis, J. S., Jr., Shirkhoda, A., Farooki, A., & Brown, J. J. (2004). Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. *RadioGraphics*, *24* Suppl 1, S73-86. doi: 24/suppl_1/S73 [pii]
- 10.1148/rg.24si045514
- [189] Kawashima, A., Sandler, C. M., Ernst, R. D., Takahashi, N., Roubidoux, M. A., Goldman, S. M., . . . Dunnick, N. R. (1999). Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *RadioGraphics*, *19*(4), 949-963. doi: 10.1148/radiographics.19.4.g99jl13949
- [190] Ricci, Z., Chernyak, V., Hsu, K., Mazzariol, F. S., Flusberg, M., Oh, S., . . . Rozenblit, A. (2013). Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up. *AJR Am J Roentgenol*, *201*(5), 1009-1016. doi: 10.2214/AJR.12.9202
- [191] Mantero, F., Terzolo, M., Arnaldi, G., Osella, G., Masini, A. M., Ali, A., . . . Angeli, A. (2000). A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(2), 637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372

- [192] John, R., Putta, T., Simon, B., Eapen, A., Jebasingh, F., Thomas, N., & Rajaratnam, S. (2018). Normal adrenal gland thickness on computerized tomography in an Asian Indian adult population. *Indian J Radiol Imaging*, 28(4), 465-469. doi: 10.4103/ijri.IJRI_129_18
- [193] Wilms, G., Baert, A., Marchal, G., & Goddeeris, P. (1979). Computed tomography of the normal adrenal glands: correlative study with autopsy specimens. *J Comput Assist Tomogr*, 3(4), 467-469. doi: 10.1097/00004728-197908000-00005
- [194] Sundaa Raja Perumal R , K. K., Sunil Kumar. (2018). Computed Tomography of Normal Adrenal Glands in Indian Population. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 17(01), 26-30. doi: 10.9790/0853-1701052630
- [195] Thomas, N., John, R., Eapen, A., Putta, T., Jebasingh, F., Simon, B., & Rajaratnam, S. (2018). Normal adrenal gland thickness on computerized tomography in an Asian Indian adult population. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. doi: 10.4103/ijri.ijri_129_18
- [196] Rubin, R. T., & Phillips, J. J. (1991). Adrenal gland volume determination by computed tomography and magnetic resonance imaging in normal subjects. *Investigative Radiology*. doi: 10.1097/00004424-199105000-00015
- [197] Nishimura, Y., Fushiki, M., Yoshida, M., Nakamura, K., Imai, M., Ono, T., . . . Komatz, Y. (1986). Left renal vein hypertension in patients with left renal bleeding of unknown origin. *Radiology*, 160(3), 663-667. doi: 10.1148/radiology.160.3.3737903
- [198] Arafah, B. M. (2006). Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(10), 3725-3745. doi: 10.1210/jc.2006-0674
- [199] S. C. W. CHEUNG, R. L., H. K. S. TUNG, F. L. CHAN. (2002). Persistent Adrenal Enhancement may be the Earliest
CT Sign of Significant Hypovolaemic Shock. *Clinical Radiology*(58), 3. doi: 10.1016/S0009-9260(02)00522-6
- [200] Lacroix, A., Bourdeau, I., Lampron, A., Mazzuco, T. L., Tremblay, J., & Hamet, P. (2010). Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(1), 1-15. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x
- [201] Libe, R., Coste, J., Guignat, L., Tissier, F., Lefebvre, H., Barrande, G., . . . Groussin, L. (2010). Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 163(1), 129-138. doi: 10.1530/EJE-10-0195
- [202] Podbregar, A., Janez, A., Gorcar, K., & Jensterle, M. (2020). The prevalence and characteristics of non-functioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. *BMC Endocr Disord*, 20(1), 118. doi: 10.1186/s12902-020-00599-0
- [203] Elbanan, M. G., Javadi, S., Ganeshan, D., Habra, M. A., Rao Korivi, B., Faria, S. C., & Elsayes, K. M. (2020). Adrenal cortical adenoma: current update, imaging features, atypical findings, and mimics. *Abdom Radiol (NY)*, 45(4), 905-916. doi: 10.1007/s00261-019-02215-9
- [204] Mantero, F., & Albiger, N. (2004). A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 48(5), 583-591. doi: 10.1590/s0004-27302004000500003
- [205] Sahdev, A., Willatt, J., Francis, I. R., & Reznick, R. H. (2010). The indeterminate adrenal lesion.
- [206] Reimondo, G., Castellano, E., Grosso, M., Priotto, R., Puglisi, S., Pia, A., . . . Terzolo, M. (2020). Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(4). doi: 10.1210/clinem/dgz284

- [207] Bourdeau, I., El Ghorayeb, N., Gagnon, N., & Lacroix, A. (2018). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, *179*(2), R57-R67. doi: 10.1530/EJE-18-0296
- [208] Kenney, P. J., & Stanley, R. J. (1987). Calcified adrenal masses. *Urol Radiol*, *9*(1), 9-15. doi: 10.1007/BF02932620
- [209] Arruda, M., Mello Ribeiro Cavalari, E., Pessoa de Paula, M., Fernandes Cordeiro de Moraes, F., Furtado Bilro, G., Alves Coelho, M. C., . . . Vieira Neto, L. (2017). The presence of nonfunctioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test. *J Hum Hypertens*, *32*(1), 3-11. doi: 10.1038/s41371-017-0011-4
- [210] Fernandez-Real, J. M., Engel, W. R., Simo, R., Salinas, I., & Webb, S. M. (1998). Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *49*(1), 53-61. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00437.x
- [211] Sydney, G. I., Ioakim, K. J., & Paschou, S. A. (2019). Insulin resistance and adrenal incidentalomas: A bidirectional relationship. *Maturitas*, *121*, 1-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.12.002
- [212] Araujo-Castro, M., Sampedro Nunez, M. A., & Marazuela, M. (2019). Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*, *64*(1), 1-13. doi: 10.1007/s12020-019-01888-y
- [213] Terzolo, M., Bovio, S., Pia, A., Osella, G., Borretta, G., Angeli, A., & Reimondo, G. (2007). Subclinical Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, *51*(8), 1272-1279. doi: 10.1590/s0004-27302007000800013
- [214] Midorikawa, S., Sanada, H., Hashimoto, S., Suzuki, T., & Watanabe, T. (2001). The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clinical Endocrinology*. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x
- [215] Hindman, N., & Israel, G. M. (2005). Adrenal gland and adrenal mass calcification. *European Radiology*. doi: 10.1007/s00330-004-2509-8
- [216] Ali, Z., Tariq, H., & Rehman, U. (2019). Endothelial Cysts of Adrenal Gland. *J Coll Physicians Surg Pak*, *29*(6), S16-S17. doi: 10.29271/jcpcsp.2019.06.S16
- [217] Rozenblit, A., Morehouse, H. T., & Amis, E. S., Jr. (1996). Cystic adrenal lesions: CT features. *Radiology*, *201*(2), 541-548. doi: 10.1148/radiology.201.2.8888255
- [218] Canu, L., Van Hemert, J. A. W., Kerstens, M. N., Hartman, R. P., Khanna, A., Kraljevic, I., . . . Timmers, H. J. L. M. (2018). CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi: 10.1210/jc.2018-01532
- [219] Dong, D., Liu, X., Ji, Z., & Li, H. (2019). Diagnosis and Treatment of Adrenocortical Oncocytoma: Case Report of Five Cases and Review of the Literature. *Front Oncol*, *9*, 338. doi: 10.3389/fonc.2019.00338
- [220] Monk, I. P., Lahiri, R., Sivaprakasam, R., Malhotra, S., Praseedom, R. K., & Jah, A. (2010). Adrenocortical oncocytoma: Review of imaging and histopathological implications. *International Journal of Surgery Case Reports*. doi: 10.1016/j.ijscr.2010.08.001
- [221] Tirkes, T., Gokaslan, T., McCrea, J., Sandrasegaran, K., Hollar, M. A., Akisik, F., & Lall, C. (2011). Oncocytic neoplasms of the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol*, *196*(3), 592-596. doi: 10.2214/AJR.10.5212
- [222] Tappouni, R., Kissane, J., Sarwani, N., & Lehman, E. B. (2012). Pseudoenhancement of renal cysts: influence of lesion size, lesion location, slice thickness, and number of MDCT detectors. *AJR Am J Roentgenol*, *198*(1), 133-137. doi: 10.2214/AJR.10.6057

- [223] Jhaveri, K. S., Lad, S. V., & Haider, M. A. (2007). Computed tomographic histogram analysis in the diagnosis of lipid-poor adenomas: Comparison to adrenal washout computed tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*. doi: 10.1097/01.rct.0000250105.93423.a2
- [224] Rocha, T. O., Albuquerque, T. C., Nather, J. C., Salmon, C. E. G., Tucci, S., Wang, J. Z., . . . Muglia, V. F. (2018). Histogram Analysis of Adrenal Lesions With a Single Measurement for 10th Percentile: Feasibility and incremental value for diagnosing adenomas. *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.17.19159
- [225] Yi, X., Guan, X., Chen, C., Zhang, Y., Zhang, Z., Li, M., . . . Zee, C. (2018). Adrenal incidentaloma: Machine learning-based quantitative texture analysis of unenhanced CT can effectively differentiate sPHEO from lipid-poor adrenal adenoma. *Journal of Cancer*. doi: 10.7150/jca.26356
- [226] Cyrańska-Chyrek, E., Grzymisławska, M., & Ruchała, M. (2017). Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma. *Endokrynologia Polska*. doi: 10.5603/EP.2017.0028
- [227] Chambre, C., McMurray, E., Baudry, C., Lataud, M., Guignat, L., Gaujoux, S., . . . Groussin, L. (2015). The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol*, 173(3), 325-332. doi: 10.1530/EJE-15-0036
- [228] Ogo, A., Haji, M., Ohashi, M., Takayanagi, R., Yanase, T., & Nawata, H. (1992). Disordered expression of adrenal steroidogenic P450 mRNAs in incidentally discovered nonfunctioning adrenal adenoma. *Endocrinol Jpn*, 39(1), 73-80. doi: 10.1507/endocrj1954.39.73
- [229] Midorikawa, S., Sanada, H., Hashimoto, S., Suzuki, T., Watanabe, T., & Sasano, H. (2001). Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas: study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. *Endocr J*, 48(2), 167-174. doi: 10.1507/endocrj.48.167
- [230] Osella, G., Terzolo, M., Borretta, G., Magro, G., Ali, A., Piovesan, A., . . . Angeli, A. (1994). Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab*, 79(6), 1532-1539. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989452
- [231] Василев, В. В. (2016). *Надбъбречни инциденталомии - клинични и метаболитни аспекти, някои маркери за хормонална секреция и ендотелна дисфункция*. Медицински университет - София.
- [232] Zenkert, S., Schubert, B., Fassnacht, M., Beuschlein, F., Allolio, B., & Reincke, M. (2000). Steroidogenic acute regulatory protein mRNA expression in adrenal tumours. *Eur J Endocrinol*, 142(3), 294-299. doi: 10.1530/eje.0.1420294
- [233] Yener, S., Ertlav, S., Secil, M., Demir, T., Akinci, B., Kebapcilar, L., . . . Yesil, S. (2010). Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*, 33(1), 32-36. doi: 10.3275/6377
- 10.1007/BF03346546
- [234] Costa, M. H., & Lacroix, A. (2007). Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 51(8), 1226-1237. doi: 10.1590/s0004-27302007000800008
- [235] Rescinito, G., Zandrino, F., Cittadini, G., Jr., Santacrose, E., Giasotto, V., & Neumaier, C. E. (2006). Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomography and chemical shift magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*, 47(1), 71-76. doi: 10.1080/02841850500405193
- [236] Ream, J. M., Gaing, B., Mussi, T. C., & Rosenkrantz, A. B. (2015). Characterization of adrenal lesions at chemical-shift MRI: a direct intraindividual comparison of in- and opposed-phase imaging at 1.5 T and 3 T. *AJR Am J Roentgenol*, 204(3), 536-541. doi: 10.2214/AJR.14.12941

[237] Schieda, N., Krishna, S., McInnes, M. D. F., Moosavi, B., Alrashed, A., Moreland, R., & Siegelman, E. S. (2017). Utility of MRI to Differentiate Clear Cell Renal Cell Carcinoma Adrenal Metastases From Adrenal Adenomas. *AJR Am J Roentgenol*, 209(3), W152-W159. doi: 10.2214/AJR.16.17649

11. 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. КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКА 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