



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

DISERTAČNÍ PRÁCE

ZOBRAZOVÁNÍ LOŽISKOVÝCH LÉZÍ NADLEDVIN

(NATIVNÍ CT, HISTOGRAMOVÁ ANALÝZA, ALGORITMUS
ZALOŽEN NA GAUSSOVSKÉM MODELU, CT S DUÁLNÍ ENERGIÍ)

MUDr. Paulína Szász

Olomouc 2023

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Zobrazovací metody na Radiologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

Autorka: MUDr. Paulína Szász

Radiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Školitel: doc. MUDr. Zbyněk Tüdős Ph.D.

Radiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele doc. MUDr. Zbyněk Tüdős, Ph.D. Veškeré zdroje informací, které jsem použila, jsou uvedené v seznamu literatury.

V Olomouci dne

Paulína Szász

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Zbyňku Tüdósovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost, podnětné rady, provázení mne vědeckým světem.

Dále chci poděkovat kolegovi doc. MUDr. Filipu Čtvrtlíkovi, Ph.D. za podporu, inspiraci a rady z oblasti zobrazování nadledvin.

Ráda bych poděkovala prof. MUDr. Miroslavu Heřmanovi, Ph.D. za podporu a cenné konzultace.

V neposlední řadě děkuji své rodině za jejich trpělivost a pomoc během mé vědecké činnosti.

Studie byla podpořena granty: 17-31847A, IGA_LF_2019_002, IGA_LF_2020_012, IGA_LF_2021_003, IGA_LF_2022_002

Obsah

Seznam zkratk.....	6
1. Přehled současného stavu problematiky	7
1.1 Anatomie a funkce nadledvin.....	7
1.2 Typy ložiskových lézí nadledvin	8
1.2.1 Incidentalom.....	9
1.3 Zobrazování lézí nadledvin	12
1.3.1 Ultrasonografie.....	12
1.3.2 Výpočetní tomografie (CT)	13
1.3.3 Magnetická rezonance (MR)	17
1.3.4 Kombinace funkční zobrazovací metody s anatomicou (SPECT/CT, PET/CT)	18
1.4 Nejčastější obrazy nádorů nadledvin	19
1.4.1 Adenom (ACA)	19
1.4.2 Myelolipom.....	21
1.4.3 Adrenokortikální karcinom (ACC)	22
1.4.4 Sekundární nádory nadledvin.....	23
1.4.5 Feochromocytom a extraadrenální paragangliomy	25
2. Cíle disertační práce	28
3. Vlastní práce	29
3.1 Diagnostický význam denzity při nativním CT vyšetření a CT histogramové analýzy při diferenciální diagnostice tumorů nadledvin	30
3.1.1 METODIKA	30
3.1.1.1 Soubor pacientů.....	30
3.1.2 VÝSLEDKY	32
3.1.3 DISKUZE	36
3.1.4 ZÁVĚR	40
3.2 Použití algoritmu založeného na Gaussovském modelu k odlišení adenomů od non-adenomů nadledvin a srovnání metody s histogramovou analýzou	41
3.2.1 METODIKA	41
3.2.1.1 Soubor pacientů.....	41
3.2.2 VÝSLEDKY	43
3.2.3 DISKUZE	47
3.2.4 ZÁVĚR	49
3.3 Využití CT s duální energií pro odlišení adenomů a non-adenomů nadledvin – první zkušenosti	51

3.3.1 METODIKA	51
3.3.1.1 Soubor pacientů.....	51
3.3.2 VÝSLEDKY	54
3.3.3 DISKUZE	57
3.3.4 ZÁVĚR	60
4. Souhrn	61
5. Summary.....	63
6. Literatura	65
7. Seznam publikací a přednášek	70

Seznam zkratek

CT	výpočetní tomografie
DECT	CT s duální energií
ssDECT	single source Dual Energy CT, CT s duální energií z jednoho zdroje
HU	Hounsfieldovy jednotky
VNCT	virtuální nativní CT
ROI	Region of Interest, oblast zájmu
Z_{eff}	efektivní protonové číslo
k.I.	kontrastní látka
APW	absolutní wash-out kontrastní látky
RPW	relativní wash-out kontrastní látky
Se	senzitivita
Sp	specifická
SPECT/CT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií
PET/CT	pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií
FDG	fluorodeoxyglukóza
MIBG	metyljódbenzylguanidin
US	ultrasonografie
EUS	endosonografie
CEUS	ultrasonografie s aplikací kontrastní látky i.v.
MR	magnetická rezonance
AVS	Adrenal Venous Sampling, katetrizace nadledvinových žil

1. Přehled současného stavu problematiky

1.1 Anatomie a funkce nadledvin

Nadledviny jsou párové endokrinní orgány uložené v retroperitoneu, nad horním pólem ledvin. Leží v etáži obratlů Th11-L2, nejčastěji u obou pohlaví v úrovni Th12 [1]. Pravá nadledvina má z makroskopického pohledu tvar pyramidy, levá poloměsíčitý tvar. Obaluje ji vazivová capsula fibrosa. Váhu jednotliví autoři udávají různě – většinou u zdravého dospělého jedince od 3,5 do 6 g [1,2,3,4], závisí na věku, pohlaví, lateralitě, přítomnosti ložiskové léze či systémových onemocnění [3] a také na způsobu získání vzorku, peroperačně získané jsou menší než pitevnický materiál [4].

Při CT vyšetření v transversální rovině můžeme vidět stranově poněkud odlišný tvar – Akin et al sledovali u obou nadledvin a u obou pohlaví převážně tvar písmene Y, vlevo se v menším procentu objevuje i trojúhelníkovitý tvar, jiný tvar (písmene „v“ či „l“ raritně) [1].

Radiologicky popisujeme centrální část neboli tělo a dvě raménka, mediální a laterální.

Hraniční hodnota pro normální šíři ramének není jasně stanovena, v literatuře se uvádí od 3 mm do 5 mm. Volbou hraniční hodnoty ovlivníme senzitivitu a specificitu pro hodnocení adrenální hyperplazie [5].

Mikroskopicky se nadledvina skládá se ze dvou částí, dvojího embryonálního původu: steroidy produkující kůry, která pochází z mezodermy a katecholaminy produkující dřeň, která pochází z neurální lišty.

Kůra tvoří přibližně 90% váhy žlázy [2] a dělí se na zona glomerulosa, zona fasciculata a zona reticularis (uložené v tomto pořadí od povrchu směrem ke dřeni). Kůra syntetizuje tři skupiny steroidů, glukokortikoidy, mineralokortikoidy a v malém množství androgeny. V zona glomerulosa se produkují mineralokortikoidy, nejvýznamnější je aldosteron, regulující hospodaření těla s vodou a minerály. Glukokortikoidy i androgeny se produkují v zona fasciculata i reticularis. Kortisol jako hlavní glukokortikoid ovlivňuje homeostázu glukózy, hraje roli v potlačení imunitních reakcí a reakci na stres. Z androgenů je nejvýznamnější je prekursor dehydroepiandrosteron, v malém množství androgen androstendion i testosteron [6]. Dřeň tvoří buňky podobné postgangliovým neuronům sympatiku, které produkují adrenalin a noradrenalin. Většina dřene je uložena v mediální části žlázy, v centrálně

uloženém tělu je minimální část dřene (poměr kůra: dřev v mediálním raménku je 5:1, v těle 14.7:1) a v laterálním raménku se dřev normálně nevyskytuje [2].

Každá z popsaných částí nadledvin může být postižena ať už funkčně – hyperfunkce či hypofunkce, nebo proliferativním procesem spolu se změnou či zachováním normální funkce. V mé práci se věnuji ložiskovým lézím a dále se budu soustředit pouze na ně.

1.2 Typy ložiskových lézí nadledvin

Mimo tumory nadledvin můžeme na zobrazovacích metodách pozorovat adrenální hyperplazii (kongenitální nebo získanou, z hlediska morfologie mikro- nebo makronodulární), cysty (endoteliální, epitelální, parazitární), pseudocysty po krvácení do nadledvin či do tumorů nadledvin, hematomy nadledvin, vzácně granulomatózní procesy (tuberkulóza, histoplazmóza) nebo amyloidózu, abscesy nadledvin a spíše kazuisticky kalcifikace v rámci autosomálně recesivně dědičné Wolmanovy nemoci, venózní infarkci nadledviny nebo extramedulární hematopoézu.

Nejčastější patologií jsou však tumory.

Dle WHO klasifikace adrenálních tumorů z roku 2017 [7] se tumory dělí na:

1. *Tumory kůry*
 - a. *Adrenokortikální karcinomy*
 - b. *Adrenokortikální adenomy*
 - c. *Gonadostromální tumory*
 - d. *Adenomatoidní tumory*
 - e. *Mesenchymální a stromální tumory*
 - a. *Myelolipomy*
 - b. *Schwannomy*
 - f. *Hemolymfoidní tumory*
 - g. *Sekundární tumory*
2. *Tumory dřene a extraadrenální tumory*
 - a. *Feochromocytom*
 - b. *Extraadrenální paragangliomy*

- Hlavy a krku – paragangliomy karotického těla

- jugulotympanické paragangliomy

- vagální paragangliomy

- laryngeální paragangliomy

- *Sympatické paragangliomy*

- c. *Neuroblastické tumory* - *neuroblastomy*
 - *ganglioneuroblastomy – nodulární*
 - *ganglioneuroblastomy – intermixed*
 - *ganglioneuromy*
- d. *Kombinované feochromocytomy*
- e. *Kombinované paragangliomy*

Z hlediska zobrazovacích metod jsou nejčastější adrenokortikální adenomy, myelolipomy, feochromocytomy, metastázy, adrenokortikální karcinomy. Tyto léze tvoří i největší část našeho vzorku pacientů.

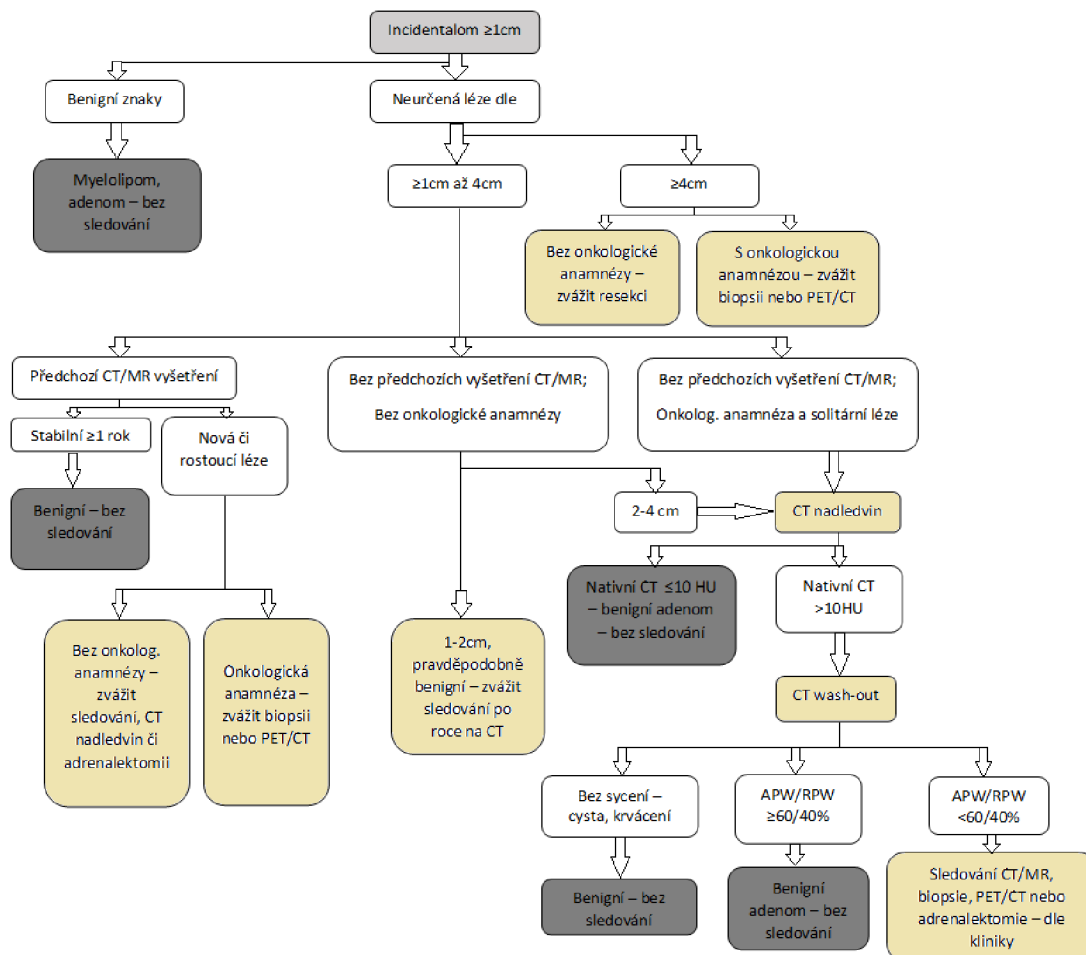
1.2.1 Incidentalom

Incidentalom nadledviny je náhodně zobrazená patologická struktura v nadledvině, kdy zobrazovací metoda (výpočetní tomografie, magnetická rezonance či ultrasonografie) není prováděná za účelem hodnocení nemoci nadledvin. Pojem se nepoužívá u lézí zobrazených při sledování pacientů s vrozenými nemocemi vedoucími k tumorům nadledvin, ani u lézí zobrazených při stážování či sledování pacientů s extraadrenálním tumorem [8]. Jejich prevalence je různá dle věku, u osob mladších 30 let se vyskytují sporadicky (<1 %), jejich četnost narůstá věkem a u nemocných nad 70 roků je udávaná prevalence vyšší než 7 % [9]. Úlohou radiologa je vyjádřit se k morfologickým charakteristikám léze a odlišit klinicky nevýznamné léze od ložisek vyžadujících aktivní přístup (karcinom, metastázy, feochromocytom) [10]. Následuje pečlivé endokrinologické klinické a laboratorní vyšetření k verifikaci biologické povahy a eventuální sekreční aktivity ložiska.

S přibývajícím počtem vyšetření zobrazovacími metodami, obzvláště CT, a stále se zlepšujícími možnostmi diagnostiky a terapie syndromů či ložiskových lézí nadledvin nabývá na důležitosti správný diagnostický postup a spolupráce radiologa s endokrinologem, urologem i onkologem.

Dle doporučení ACR Incidental Findings Committee z 2017 [11] je algoritmus postupu při nálezů incidentalomů na CT či MR následný:

Obr. 1 Algoritmus vyšetření při nálezu incidentalomu nadledvin, převzato a přeloženo z Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, Berland LL, Pandharipande PV. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. J Am Coll Radiol 2017; 14: 1038-1044.



APW=absolutní wash-out, RPW=relativní wash-out

Na našem pracovišti ve Fakultní nemocnici Olomouc při nálezu incidentalomu však místo doplňování vyšetření wash-outu klademe důraz na nativní vyšetření doplněné histogramovou analýzou, v kombinaci s informacemi z multidisciplinární spolupráce (vzhled léze, rychlost růstu, hormonální aktivita, onkolog. anamnéza). Blíže o zobrazování pomocí CT viz níže.

V případě onkologických pacientů jiného origa, než nadledviny je velké procento ložisek nadledvin metastáza. Prevalence výskytu metastáz roste s věkem a nemají však při

morfologickém ani při PET/CT zobrazení zcela typický vzhled, jasně odlišitelný od jiných maligních ložisek. Pomůže nám informace o základním onemocnění a progresu velikosti v intervalu 6-12 měsíců mezi vyšetřeními.

Klinický význam hodnocení incidentalomů nadledvin

V případě incidentalomů je hlavní úlohou radiologa zhodnotit morfologii léze, vyjádřit se k pravděpodobné povaze léze. Zda má ložisko jasně benigní charakteristiky, jasně maligní charakteristiky vyžadující aktivní mezioborový přístup nebo vyžaduje další došetření či sledování morfologie v čase. Před operačním řešením urologům zobrazovací metody pomáhají potvrdit indikaci k adrenalektomii a plánování vhodného operačního přístupu. Je důležité znát velikost léze, známky malignity, přítomnost invaze do okolních orgánů, přítomnost nádorového trombu v dolní duté žíle, růst léze v čase dispenzarizace, v případě metastázy absence jiných metastatických ložisek. Obzvláště důležité je identifikovat předoperačně feochromocytom, který může při mechanické manipulaci vést k výrazné hypertenzi, a proto je nutná předoperační příprava alfa-blokátorem.

1.3 Zobrazování lézí nadledvin

Obecně lze k morfologickému zobrazování nadledvin použít ultrasonografii, CT, MR, případně metody kombinované s funkčním zobrazením, SPECT/CT, PET/CT.

K samotnému hodnocení zobrazení přistupujeme komplexně, se zřetelem k osobní anamnéze pacienta, případnému endokrinologickému vyšetření, a srovnáváme si zobrazení staršího data, jsou-li k dispozici.

Správné hodnocení zobrazovacích metod spolurozhoduje o dalším postupu diagnostiky či terapie pacienta. Například u pacientů s onkologickou anamnézou musíme pomýšlet na možnost metastázy, u pacientů s jednostrannou lézí maligního vzhledu by tato mohla být léčena adrenalektomií. V případě primárního hyperaldosteronizmu je možné, a dle některých autorů potřebné, doplnit intervenční vyšetření – katetrizaci adrenálních žil (AVS) k rozlišení podtypů primárního hyperaldosteronizmu, a následně stanovení správné terapie. Bilaterální adrenální hyperplazie se léčí farmakologicky, zatímco jednostranná nadprodukce na podkladě funkčního adenomu laparoskopickou adrenalektomií. V případě klinických projevů feochromocytomu následují zobrazovací metody k verifikaci lokality léze před operačním řešením.

1.3.1 Ultrasonografie

Pomocí transabdominální ultrasonografie (US) jsme schopní zobrazit nejenom patologické léze nadledvin, ale i normální nadledvinu. Je to však metoda málo senzitivní ve srovnání s CT a MR. Zásadní nevýhodou je závislost od zkušenosti vyšetřujícího. Pravá nadledvina je často dobře patrna přes akustické okno tvořeno játry vpravo buď přes mezižebří nebo subkostálně. Vpravo je nutno odlišit crus diaphragmatica, lymfatické uzliny retroperitoneu, léze původem z okolních struktur (pankreatu, jater, ledviny), vlevo kromě výše zmíněného nutno odlišit akcesorní slezinu [12]. Vlevo bývá zobrazování normální nadledviny mnohem horší a často se spokojíme se zobrazením „oblasti nadledviny“, která je ohraničená slezinou, horním polem ledviny a aortou [12]. Z možných lézí nadledvin má typický vzhled cysta, krvácení (hlavně u novorozenců), kalcifikace či větší myelolipom. Cysta jako anechogenní ohraničená kolekce v oblasti nadledvin, při zakrvácení se echogenita mění. Hematom jako většinou hypoechogenní rozšíření orgánů, které časem regredují, často s následnými kalcifikacemi. Kalcifikace jako hyperechogenní okrsky s dorzálním zeslabením

až stínem. Myelolipom jako hyperechogenní dobře ohraničené ložisko s dorzálním zeslabením signálu [12]. Ostatní léze (adenom, karcinom, feochromocytom, metastázy či vzácnější léze) mají různou echogenitu, obraz není specifický a vyžadují další došetření jak klinicky, tak pomocí CT nebo MR.

Endosonografie (EUS) nadledvin je možná doplňková metoda s možností intervence.

Transabdominální špatně zobrazitelná levá nadledvina je dle literatury dobře dostupná přes zadní stěnu žaludku, pravá nadledvina je dostupná přes antrum žaludku či duodenum. V naší nemocnici není využívána k upřesnění diagnostiky ani k EUS biopsii a EUS nefiguruje ani v endokrinologických doporučeních pro diagnostiku nemocí nadledvin.

Existuje pouze málo studií hodnotících možnost US s použitím kontrastní látky (CEUS) odlišit benigní od maligních lézí nadledvin. Studie Dietricha [13] ukázala pouze 50 % senzitivitu a 68 % specifitu pro rozlišení maligní od benigní léze na základě centripetálního sycení kontrastní látkou. Studie Friedrich-Rusta ukázala naopak až 100 % senzitivitu a 67 % specifitu pro diagnostiku maligních lézí nadledvin na základě časného arteriálního a arteriálního typu sycení léze [14]. Slapa a kol. zkoumali rozdíl v sycení mimo jiné hyperplastického uzle od adenomu na podkladě typu sycení v periferii a uvádí 100 % senzitivitu pro hyperplastický uzel, a tudíž pomoc v diferenciální diagnostice Connova syndromu. Ale rovněž uvádí rozdíl v Se, Sp při hodnocení z tzv. parametrického zobrazení a z následné video smyčky jiným hodnotitelem [15]. V naší nemocnici není CEUS využíván, ale teoreticky představuje alternativu pro pacienty s kontraindikací pro CT nebo MR vyšetření.

1.3.2 Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie je zlatým standardem pro zobrazování nadledvin, morfologie orgánů v okolí a jejich vztah k nadledvinám. Je to dobře dostupná a relativně levná neinvazivní metoda a nadledviny a jejich okolí je možno hodnotit i retrospektivně na vyšetřeních provedených i z jiných než endokrinologických důvodů. Díky stoupajícímu počtu vyšetření stoupá i procento náhodně zachycených lézí a je zde předpoklad že budou stále častěji léze zachyceny i v časnějším stádiu, tudíž v menší velikosti. Dnes se prevalence náhodně zachycených lézí na CT udává v rozmezí 3-10 %, dle věku pacientů [16].

Pro radiologa je důležité popsat velikost (maximální rozměr léze), ohraničení, tvar, homogenitu, nativní event. postkontrastní denzitu léze, přítomnost makroskopického tuku, hemoragie, nekrózy či kalcifikací a vztah k okolním strukturám. Základem pro hodnocení

ložiska nadledviny je nativní CT vyšetření, díky kterému můžeme odlišit většinu benigních lézí (hlavně cysty, myelolipomy, adenomy) od tzv. non-adenomů, tedy lézí, které potřebují další došetření. Nejvhodnější hraniční hodnota nativní denzity pro odlišení těchto lézí je 10 HU [17]. Přibližně 70 % všech adenomů tvoří buňky bohaté na tuky, zbylé procento tvoří tzv. adenomy chudé na tuky. Tyto představují diferenciálně diagnostický problém, nelze je s jistotou pomocí nativní denzity odlišit od maligních či méně častých lézí [18].

Algoritmus následného došetření, zda následuje hned podání k.I. a hodnocení syčení léze, nebo zda je pacient nejprve vyšetřen klinicky, biochemicky, to závisí od pracoviště, protokolu vyšetření, na kterém se daná léze zachytila a v neposlední řadě na času od vyšetření, kdy byla radiologem popsána.

V případě nativního vyšetření máme následně možnost doplnit ve vybrané oblasti zájmu (ROI) léze CT histogramovou analýzu. Ta spočívá v hodnocení procenta pixelů ve vybrané ROI, které mají denzitu méně než 0 HU. Uvnitř manuálně vybrané ROI software provede segmentaci pixelů, vypočte množství a rozsah denzit pixelů, vypočte procento negativních pixelů. V naší práci se ukázala hranice 10 % negativních pixelů jako optimální pro hodnocení množství tuku. Tímto odlišíme adenomy chudé na tuky od non-adenomů se senzitivitou 82,9 % a specificitou 98,2 %. Kombinací nativního CT a dodatečné histogramové analýzy se zlepšila specificita, bez snížení senzitivity [17]. Počet negativních pixelů je významně ovlivněn šumem v CT obraze. Na našem pracovišti proběhl výzkum vlivu šíře vrstvy na šum a tím na výsledek histogramové analýzy [19]; 5 mm vrstva v kombinaci s použitím hranice 10 % negativních pixelů dosáhla nejlepší senzitivity, specificitu a PPV (53 %, 98,8 % a 97,8 %). Výhodou histogramové analýzy a zastoupení negativních pixelů je možnost doplnit kdykoliv retrospektivně, i na vyšetřeních z jiných pracovišť, provedených různými protokoly zobrazování. Podmínkou je nativní vyšetření. Nevýhodou je časová relativní náročnost této postprocesingové metody v běžné praxi, ne zcela běžná dostupnost vhodného software vybavení a nepřesné výsledky u vyšetření s vyšší mírou šumu.

Nevýhody histogramové analýzy při rozlišování adenomů od non-adenomů může eliminovat novější modifikace této metody, hodnocení algoritmu založeném na Gaussovém modelu. Používá průměrnou nativní hodnotu denzity léze, standardní odchylku a matematické vlastnosti Gaussovy distribuce pro určení polohy desátého percentilu. Ve srovnání s hodnocením nativní denzity má hodnocení tohoto algoritmu vyšší senzitivitu a specificitu

pro rozpoznávání adenomů (Se 86,1 %, Sp 83,3 %) [20, 21]. Následně autoři tohoto algoritmu vytvořili matematický vzorec, který zohledňuje CT šum, a je volně dostupný online [22].

K výpočtu postačuje běžně zakreslení ROI s měřením průměrné denzity a směrodatné odchylky, znalost šíře vrstvy, použitého proudu a faktoru stoupání (pitch). Toto zrychluje v klinické praxi hodnocení incidentalomů bez nutnosti dalšího softwarového zpracování.

Další možností je tzv. analýza textury, nebo struktury. Hodnotí nejenom zastoupení pixelů určité denzity, ale i jejich prostorové rozložení a vzájemné seskupování. Na základě těchto specifikací je schopná zlepšit Se a Sp při odlišování adenomů chudých na lipidy od non-adenomů [23]. Software pro hodnocení však není součástí běžných prohlížečů a hodnocení, stejně jako histogramová analýza, potřebuje extra čas radiologa po vyšetření pro transfer dat a zhotovení výsledků.

Postkontrastní CT vyšetření přináší informace o homogenitě/ nehomogenitě po nasycení kontrastní látkou, ukáže se ohraničení léze, hranice nekrózy. Hodnotíme dynamiku sycení a tzv. wash-out (vyplavování kontrastní látky) z léze.

V současné době platí doporučení ACR (American College of Radiology) z roku 2017, dle kterého v případě nejisté léze na základě nativního CT vyšetření (denzita více jak 10 HU) a v případě velikosti nad 2 cm doporučuje doplnit postkontrastní CT vyšetření s hodnocením vyplavování kontrastu. Existuje absolutní a relativní wash-out, vypočteme je na základě denzit léze ve fázi nativní, venózní a opožděné za 15 min. po aplikaci k.I.

$$\text{Absolutní wash-out} = \frac{(HU \text{ ve venózní fázi} - HU \text{ v opožděné fázi})}{(HU \text{ ve venózní fázi} - HU \text{ nativně})} * 100$$

$$\text{Relativní wash-out} = \frac{(HU \text{ ve venózní fázi} - HU \text{ v opožděné fázi})}{HU \text{ ve venózní fázi}} * 100$$

Při hodnotě absolutního vyplavování více jak 60 % jde s vysokou pravděpodobností o adenom, u relativního vyplavování (v případě že nemáme k dispozici nativní CT) je za hraniční hodnotu pro stanovení adenomu považováno více jak 40 %. V průběhu let bylo provedeno mnoho studií s různým časováním pozdní fáze (v 10. nebo 15. minutě), s různou cut-off

hodnotou pro relativní a absolutní vyplavování a popsané senzitivity a specifity těchto studií byli v širokém rozsahu [24–27]. Nevýhodou postkontrastního CT vyšetření s výpočtem vyplavování k.l. je vyšší dávka záření (minimálně dvě, lépe však tři sekvence CT), zátěž kontrastní látkou (představuje možnost alergické reakce a je zátěží pro ledviny). Poslední studie zpochybňují použitelnost této metody nebo určených hraničních hodnot, pro vysokou falešnou pozitivitu či negativitu. Feochromocytomy, onkocytomy a jiné se mohou dle vyplavování k.l. chovat jako adenomy chudé na lipidy, a naopak některé adenomy chudé na lipidy nesplňují tyto hraniční hodnoty a jsou falešně označené za maligní léze [28–30]. Nebo považují hodnoty APW 60 % a RPW 40 % vhodné pouze za předpokladu vyloučení feochromocytomů z hodnocení na základě klinického vyšetření metanefrinů [31]. Zároveň nejsou zcela jasná kritéria pro měření denzity lézí a při velkých, nehomogenních ložiscích je nesnadné změřit denzitu dvakrát stejně, to poskytuje možnost pro velkou variabilitu mezi hodnotícími radiology či mezi jednotlivými hodnoceními i u jednoho radiologa. Proto se na našem pracovišti tato metoda rutinně nepoužívá.

DECT (Dual Energy CT) patří k moderním zobrazovacím metodám, někdy je nazývané multienergetické. Existuje několik technických možností zhotovení multienergetického obrazu vyšetřované oblasti, a to: 1. Dual source CT (dvě rentgenky a dvě protilehlé soustavy detektorů navzájem posunuté o 90° rotují kolem pacienta, napětí na rentgenkách je volitelné). 2. Single Source CT produkující dvě hodnoty energie může být konstrukčně buď Rapid (voltage) Switching CT (pomocí rychlého přepínání dvou napětí na rentgence zhotovíme z každé oblasti dvě série dat, s nižším a vyšším napětím), Twin Beam CT (kde za jednou rentgenkou je dvojitá filtrace, jedna filtrující přes zlato, druhá přes cín – vzniknou dvě spektra detekována jednou protilehlou soustavou detektorů), Dual spin CT či Sekvenční akvizice (postupným skenováním oblasti dvakrát – při nízkém a vysokém napětí, získáme dvě sady dat). 3. založené na detektoru mohou být konstrukčně zhotovené jako Dual layer detektorů CT (jedna rentgenka produkuje polychromatické fotony a protilehlý dvouvrstvý detektor detekuje vnitřní vrstvou fotony o nízké energii a zevní vrstvou fotony o vysoké energii), Photon-counting detector (využívá speciálních detektorů, které detekují přímo energii fotonů a počet fotonů). Všechny tyto konstrukční možnosti multienergetické technologie mají svoje pro a proti, podrobný popis přesahuje rozsah tohoto textu.

Výhodou DECT v souvislosti s nadledvinami je možnost vytvořit virtuální nativní fázi, virtuální monochromatické obrazy o určité energetické hladině či kvantifikovat množství tuku v lézi díky materiálové dekompozici. Za poslední roky bylo publikováno několik prací, které ukazují slibné výsledky v oblasti diferenciální diagnostiky adenomů, i chudých na lipidy, od nonadenomů nebo jmenovitě metastáz [32-34].

1.3.3 Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance je velmi vhodná pro zobrazování nadledvin, s její stoupající dostupností roste i její význam v hodnocení incidentalomů nadledvin. Na T1 a T2 váženém obrazu jsou normální nadledviny mírně hypointenzní, při potlačení tuku jsou v T1 váženém obrazu ve srovnání s játry mírně hyperintenzní a výrazně hyperintenzní na T2. Při T1, T2 vážených obrazech i přes použití potlačení tuku nejsme však schopni rozlišit intracytoplazmatický tuk – a tedy spolehlivě odlišit adenomy od nonadenomů. Toto je schopno odlišit zobrazování pomocí chemického posunu nebo tzv. Dixonova sekvence a její modifikace. Jsou založené na rozdílu ve frekvenci precese molekul tuku a vody, která způsobí jejich rozlišné postavení fáze během akviziční sekvence [35]. Jinak řečeno, v určitém čase je signál z tuku a z vody aditivní (shodná poloha) -odpovídá obrazu in-phase, v jiném čase jsou signály z vody a tuku v opozici a vyruší se, dojde k zeslabení signálu (opposed-phase). Dixonova sekvence a její modifikace umožňují kromě in-phase a opposed-phase obrazů pomocí postprocessingového propočtu zobrazit tzv. fat-only a water-only obrazy. Přesné fyzikální specifikace náběru dat přesahují rozsah tohoto textu, jsou dobře popsány v textu Sharon a kol. [35]. Tyto metody umožňují jak kvalitativní, tak kvantitativní hodnocení tuku léze nadledvin.

Kvalitativní hodnocení na in-phase a opposed-phase obrazech je založeno na srovnání poklesu signálu na opposed-phase v komparaci s okolím na stejném řezu (játra, slezina, atd). eventuálně nám mohou v případě tukové přestavby jater pomoci tzv. subtrakční obrazy. Tyto vzniknou odečtem signálu opposed-phase každého voxelu od in-phase voxelu, výsledkem je obraz orgánů s útlumem signálu na virtuálně tmavém pozadí [35] - mikroskopický tuk adenomu se jeví hypersignální.

Kvantitativní hodnocení poklesu signálu lézí nadledvin je pomocí in-phase / opposed-phase i pomocí Dixonovy metody možno hodnotit pomocí několika indexů:

$$ASII \text{ (Adrenal Signal Intensity Index)} = \frac{(\text{signál léze in-phase}) - (\text{signál léze opposed-phase})}{\text{signál léze in-phase}} * 100$$

$$ASR \text{ (Adrenal to Spleen Ratio)} = \left[\frac{\frac{(\text{signál léze v opposed-phase})}{(\text{signál sleziny v opposed-phase})}}{\frac{(\text{signál léze v in-phase})}{(\text{signál sleziny v in-phase})}} - 1 \right] * 100$$

$$ALR \text{ (Adrenal to Liver Ratio)} = \left[\frac{\frac{(\text{signál léze v opposed-phase})}{(\text{signál jater v opposed-phase})}}{\frac{(\text{signál léze v in-phase})}{(\text{signál jater v in-phase})}} - 1 \right] * 100$$

$$AMR \text{ (Adrenal to Muscle Ratio)} = \left[\frac{\frac{(\text{signál léze v opposed-phase})}{(\text{signál svalů v opposed-phase})}}{\frac{(\text{signál léze v in-phase})}{(\text{signál svalů v in-phase})}} - 1 \right] * 100$$

Hodnoty signálů tkání jsou závislé i na síle zevního pole, tudíž cut-off hodnoty pro stanovení adenomů jsou rozdílné pro 1,5 T, 3T přístroje [35]. Někdy pro srovnávání signálu nadledviny není vhodné zvolit játra či svaly (pro tukovou přestavbu), někdy je nevhodná slezina (depozita železa), v některých situacích preferujeme pro srovnání ledvinu.

Tyto metody se zdají být velmi vhodné jako doplňkové sekvence při nálezu incidentalomů nadledvin na MR břicha. Některé CT nejisté léze (nativní denzita vyšší než 10 HU) se dají pomocí MR chemického posunu určit jako adenomy chudé na tuky díky poklesu signálu tuku na opposed-phase. A to se senzitivitou a specificitou 67 % a 89-100 %, kde je senzitivita největší u adenomů s hodnotou nativní denzity 10-30 HU a u denzity nad 30 HU senzitivita významně klesá na 13 % [35].

Byly provedeny studie zaměřené na hodnocení postkontrastního syčení k.l. na MR, toto se ukázalo být nápomocné v odlišení na CT nejistých lézí [36], dále na použití difuzně vážených obrazů (DWI) pro odlišení adenomů nadledvin, tyto jsou však nespolehlivé pro překryv hodnocených koeficientů mezi adenomami a jinými lézemi nadledvin [37]. Na našem pracovišti se postkontrastní hodnocení lézí nadledvin ani DWI nepoužívá.

1.3.4 Kombinace funkční zobrazovací metody s anatomickou (SPECT/CT, PET/CT)

SPECT/CT (Single-Photon Emission Computed Tomography / CT) je hybridní metoda

využívající funkční zobrazení tkání ve formě jedno fotonové emisní výpočetní tomografie a morfologické zobrazení pomocí CT. SPECT umožňuje zobrazit samostatně dřev a kůru nadledvin, a tudíž i procesy z nich vycházející.

V literatuře se uvádí, že kůru nadledvin lze funkčně zobrazit pomocí derivátů cholesterolu značených radiojódem ^{131}I , tzv. NP-59 (^{131}I -6-iodo-metyl-norcholesterol) a tzv. NM-145 (^{131}I -19-iodocholesterol) [38]. V klinické praxi se však běžně nepoužívají. Dřeň se zobrazuje pomocí radiojódem značeného metyljódbenzylguanidinu (MIBG), a to buď ^{123}I -MIBG nebo ^{131}I -MIBG. Je možné ním zobrazit feochromocytom primární, jeho recidivu či metastázy, paragangliomy, dřívější stadia adrenální hyperplazie, ale i neuroblastomy, karcinoid či medulární karcinom štítné žlázy. Výhodou oproti CT či MR je lokalizace obzvláště extraadrenálních lézí, které nemusí být při cíleném morfologickém zobrazení zachyceny.

Metoda je vhodná u metastatických paragangliomů před plánovanou terapií ^{131}I -MIBG [39].

PET/CT stejně jako SPECT se nepoužívá v první linii detekce léze nadledviny, ale převážně u pacientů se známou malignitou v režimu sledování terapie či stavu nemoci. Nejčastější radionuklidem je fluorodeoxyglukóza (FDG), kdy léze je považována za malignitu v případě vyčtyávání více jak v játrech. V studii Kunikowske a kol. hodnotili různá kritéria a parametry lézí nadledvin vhodná pro diagnostiku malignity, s výslednou různou senzitivitou 74-100 % a specificitou 66-100 % [40], přičemž falešně pozitivní mohou být nálezy u části adenomů, zánětů či benigním feochromocytomů a falešně negativní při malých ložiscích pod 8 mm, v případě nekrózy léze, v průběhu léčby pomocí chemoterapie nebo u metastáz tumorů s nízkou aviditou k FDG [40]. Novější radiofarmaka vhodná pro zobrazení feochromocytomů, paragangliomů jsou probraná v 1.4.5.

1.4 Nejčastější obrazy nádorů nadledvin

Jak bylo výše zmíněno, při zobrazování patologických stavů nadledvin se používá více zobrazovacích modalit. Protože moje vlastní práce bude zaměřena na hodnocení pomocí CT vyšetření, tato část popisuje převážně obrazy nejčastějších tumorů na CT, které se i v našich studiích objevovaly v souborech pacientů, pouze okrajově zmíním ostatní modalit.

1.4.1 Adenom (ACA)

Je benigní tumor z kůry nadledvin, je nejčastějším incidentalomem a většinou bez hormonální aktivity. V případě aktivity může produkovat jak kortizol, tak aldosteron. Incidence se udává různě v různých pracích, nicméně stoupá s věkem, se stoupajícím množstvím vyšetření zobrazovacími metodami a s technickým zlepšením těchto metod.

Na zobrazovacích metodách bývá adenom často jednostranně, většinou menší velikosti a v čase při sledování se nezvětšuje [10]. Přibližně 70 % adenomů má v cytoplasmě hodně lipidů, díky čemu jsou na CT nižší denzity. Právě pomocí nativní denzity lze ložiska nadledvin rozdělit na benigní adenomy a „non-adenomy“, které si vyžadují další došetření. Jako hranice pro rozlišení adenomů je obecně považována hodnota 10 HU a potvrzují to i naše výsledky [17]. Přibližně 30 % adenomů jsou však chudé na tuky, a tudíž mají na CT denzitu vyšší než 10 HU. K odlišení adenomu chudého na lipidy od non-adenomu je možné doplnit histogramovou analýzu. Spočívá v hodnocení procenta negativních voxelů ve vybrané oblasti zájmu, kde se hranice 10 % voxelů s hodnotou denzity pod 0 HU považuje za nejvhodnější pro odlišení těchto jednotek. Dále je možnost doplnit CT s podáním kontrastní látky, představuje to však větší zátěž těla jak ionizujícím zářením, tak kontrastní látkou podanou i.v.

Evropská endokrinologická asociace doporučuje v případě nejasného nálezu po nativním CT doplnit endokrinologické vyšetření a dále sledování v intervalu 6-12 měsíců na nativním CT či MR pro zhodnocení event. změny velikosti. V případě bilaterální léze kromě stejných endokrinologických vyšetření jako u jednostranné léze doporučuje doplnit měření hladiny sérového 17-hydroxyprogesteronu k vyloučení kongenitální adrenální hyperplazie. V případě extradrenálního tumoru je vhodné doplnit měření buď sérových či močových metanefrinů k vyloučení feochromocytomu, i když je pravděpodobné, že je léze metastáza [8].



Obr. 2 Nativní CT sken zobrazuje oválnou ostře ohraničenou lézi na mediálním raménku pravé nadledviny, nativně nízké denzity, odpovídající adenomu.

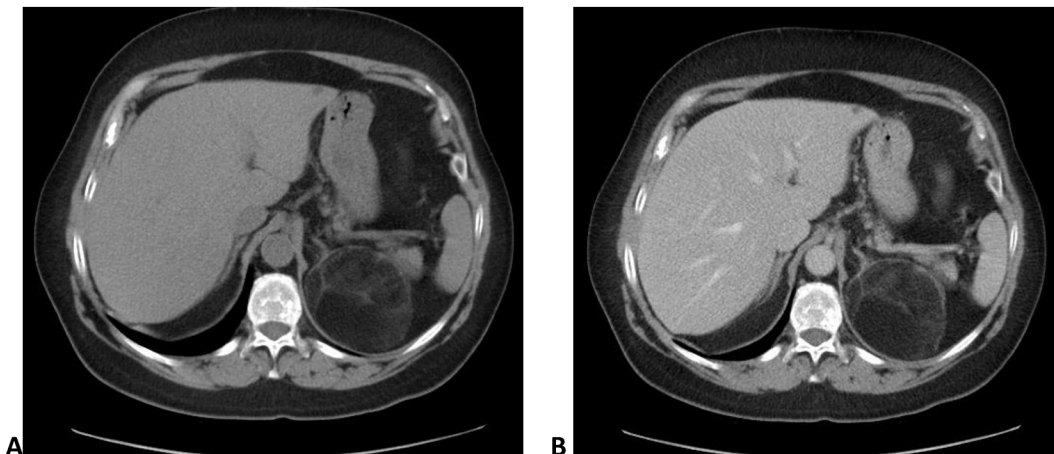
Z novějších postupů se v případě nediferencovaných lézí zkouší zobrazení pomocí CT s dvojitou energií, MR se zobrazením difuzního vážení v lézích či MR spektroskopie, CT či MR perfuze.

Vysokou senzitivitu i specificitu (97 % a 91 %) pro odlišení benigních od maligních lézí nadledvin má PET/CT pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukózy [41].

1.4.2 Myelolipom

Je benigní nádor, skládá se z vyzrálé tukové tkáně s rozptýlenými ostrůvky hematopoetických buněk. Většinou bývá jednostranný, velmi vzácně se mohou vyskytnout i mimo nadledvinu [2], většinou retroperitoneálně, perirenálně či v hrudníku [42]. vyskytují se typicky kolem 50 let, většinou jsou asymptomatické, případně mohou způsobit bolesti břicha na podkladě komprese okolních orgánů, krvácení do léze nebo infarzaci léze. Velikost je různá, u větších tumorů se mohou objevit okrsky nekróz, hemoragií, cyst, poměrně časté jsou kalcifikace myelolipomů [43].

Na CT mají denzitu pod 0 HU, většinou -50 HU, ve srovnání s okolním retroperitoneálním tukem jsou díky hematopoetické tkáni mírně vyšší denzity.



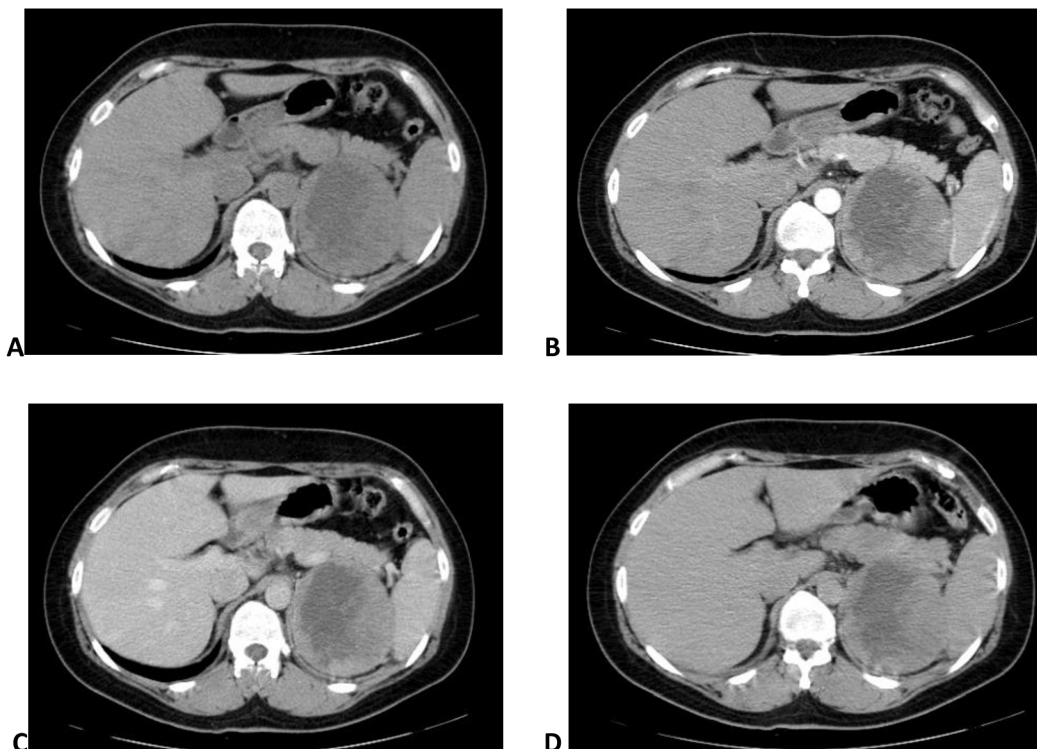
Obr.3 CT vyšetření pacienta s ložiskovou lézí v oblasti levé nadledviny. Objemná léze je ostře ohraničena, nehomogenní, převážně makroskopicky obsahuje tukovou tkáň s okrsky vyšší denzity. Nativně (A) a postkontrastní (B) se denzita tukové složky nemění.

Na MR je typický obsah tukové tkáně v ložisku a při PET/CT většinou neakumulují ¹⁸F-fluorodeoxyglukózu [10].

1.4.3 Adrenokortikální karcinom (ACC)

Je vzácný maligní tumor s incidencí 1 až 2 případy na 1 milion, s dvojitým věkovým vrcholem výskytu – v prvních dvou dekádách a pak mezi pátou a sedmou dekadou života [2]. Většinou se udává mírná ženská predominance, některé práce naopak uvádějí mírnou mužskou predominanci [2]. Může být hormonálně aktivní či neprodukující. Bývají sdruženy s endokrinními syndromy (Li Fraumeni syndrom, ve zvýšené míře u pacientů s Beckwith Wiedermannovým syndromem), mohou produkovat i více steroidních hormonů [10] a mohou malignizovat i některé kongenitální adrenální hyperplazie. Bývají většinou lokalizované jednostranně, jsou to poměrně velké tumory v čase diagnostiky, jejich váha při pitvě je prediktor malignity [2].

Na CT je rovněž velikost jedním z podstatných morfoloických znaků, Čtvrtlák a kol. dokázali, že velikost adrenokortikálního karcinomu se s relativně dobrou senzitivitou a specificitou (87,5 % a 90,6 %) liší od velikosti adenomu chudého na tuky, který může na zobrazovacích metodách imitovat karcinom [44]. V analýze SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) z let 1988-2002 bylo pouze 3 % ACC menších než 5 cm a lokalizovaných na nadledviny, 36 % bylo velikosti nad 5 cm a lokalizovaných na nadledvinu, 20,3 % tumorů prorůstalo do okolních struktur a vzdálené metastázy byly přítomny u 31,4 % lézí [45]. Prognóza přežití 5 let u stadia III a IV je i dnes chabá. Vzhledem k narůstajícímu počtu CT vyšetření je možné, že ACC budou iniciálně zachyceny v méně rozvinutém stadiu a mohou být tudíž dle velikosti zaměněny za benigní adenomy. Velikost tedy nemůže být jediná morfoloická charakteristika. Hodnocení eventuálního růstu léze při opakovaném vyšetření v kratším časovém intervalu (6-12 měsíců) je však vhodná cesta pro vyslovení podezření na malignitu.



Obr.4 CT vyšetření nadledvin ukazuje ostře ohraničené objemné ložisko v oblasti levé nadledviny, centrálně s neostře ohraničenou nekrotickou tkání, patrnou i nativně (A), v periferii nepravidelný měkkotkáňový lem s mírně nehomogenním syčením po k.i., lépe patrnou v arteriální fázi (B), v portální fázi (C) se dosycuje a v opožděné fázi (D) patrné stále výrazné syčení – při pomalejším vyplavování k.i.

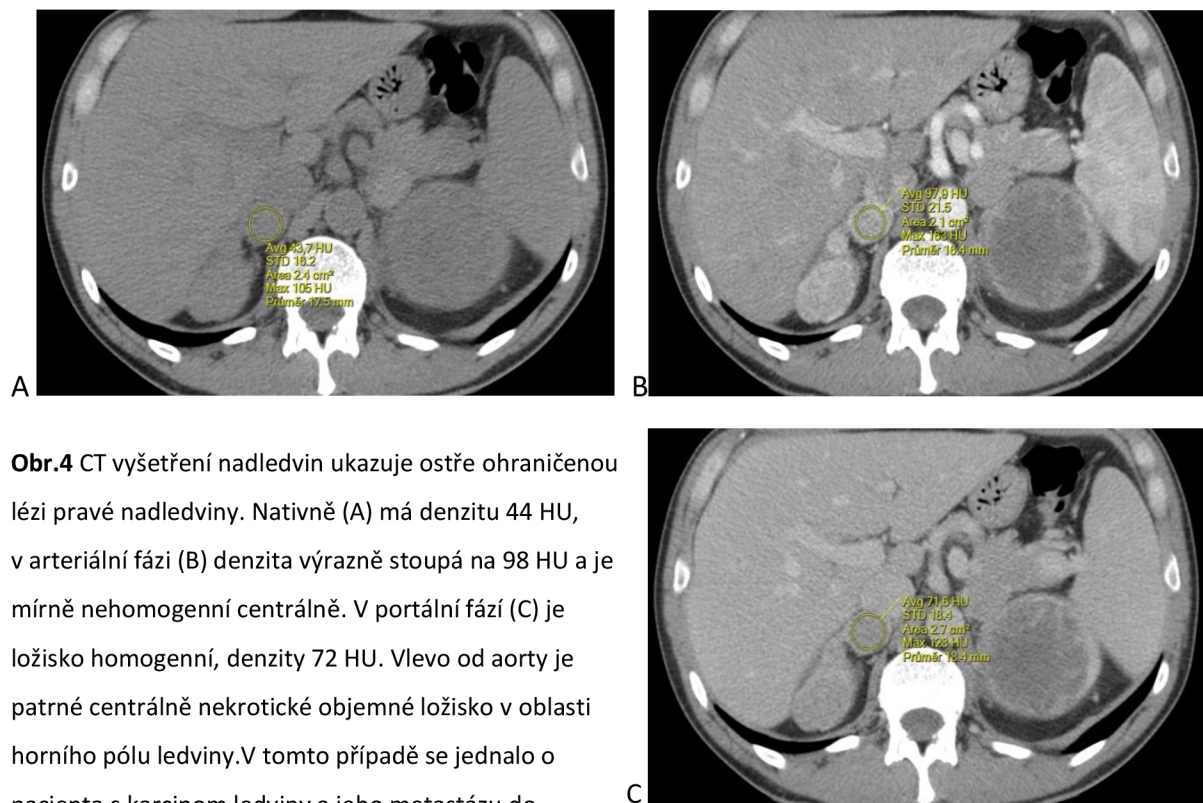
Typický je nehomogenní vzhled postkontrastně, při větší velikosti i nativně. Časté jsou kalcifikace, okrsky nekróz či hemoragie. Při nativním CT bývá denzita nad 10 HU, jedna studie dokonce ukázala, že většina ACC v jejich souboru měla nativně hodnotu nad 21 HU [46]. Při MR vyšetření je ACC v T1 vážených sekvencích ve srovnání s jaterním parenchymem mírně hyposignální a v T2 vážených obrazech mírně hypersignální. Při PET/CT s použitím ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy je akumulace radiofarmaka výrazná [41].

1.4.4 Sekundární nádory nadledvin

Sekundární tumory nadledvin jsou buď metastázy do nadledvin se šířící krevní cestou či prorůstáním primárního tumoru per continuitatem z okolí. Incidence roste s věkem pacientů, dle Lam K.Y. a Lo C.Y. je střední věk diagnostikovaných pacientů 62 let [47]. Častokrát jsou nalezeny při stagingu nebo pravidelném sledování onkologických pacientů. Nejčastěji do nadledvin metastazují karcinomy, a to zejména plic, ledvin, žaludku, jícnu, jater

a žlučových cest, pankreatu, střeva a jiné. Dále sem mohou metastazovat hematopoetické malignity, sarkomy či melanomy [48].

Vzhled na CT je velmi variabilní od drobných nespecifických nodulací po objemné nehomogenní expanze, mohou být jednostranné či oboustranné. Od benigních adenomů jsou maligní léze odlišitelné s vysokou senzitivitou a specificitou použitím nativního CT, CT objemovou histogramovou analýzou nebo použitím výpočtu wash-out kontrastní látky z léze po 15 minutě po aplikaci k.l. Jednotlivé maligní léze od sebe s jistotou neodliší ani jedna z těchto metod, ani PET/CT. Pro metastázy je typická progresse velikosti v časovém intervalu 6-12 měsíců mezi vyšetřeními a současně informace o onkologickém onemocnění v osobní anamnéze.



Obr.4 CT vyšetření nadledvin ukazuje ostře ohraničenou lézi pravé nadledviny. Nativně (A) má denzitu 44 HU, v arteriální fázi (B) denzita výrazně stoupá na 98 HU a je mírně nehomogenní centrálně. V portální fázi (C) je ložisko homogenní, denzity 72 HU. Vlevo od aorty je patrné centrálně nekrotické objemné ložisko v oblasti horního pólu ledviny. V tomto případě se jednalo o pacienta s karcinom ledviny a jeho metastázu do pravé nadledviny.

Při PET/CT s použitím ^{18}F -fluorodeoxyglukózy je většina metastáz nadledvin identifikovatelná pomocí srovnání vychytávání radiofarmaka v lézi ve srovnání s vychytáváním v játrech. Falešně pozitivní na PET/CT mohou být sarkoidóza, tuberkulóza, endoteliální cysty, některé adenomy, periadrenální abnormality nebo adrenální kortikální hyperplazie [49]. Naopak

falešně negativní obraz může podmínit hemoragie a nekróza metastázy, event. léze menší velikosti [50]. Metastázy primárních tumorů, které nevyčytávají ¹⁸F-fluorodeoxyglukózu jsou rovněž na PET/CT bez vychytávání radiofarmaka.

1.4.5 Feochromocytom a extraadrenální paragangliomy

Feochromocytom je neuroendokrinní tumor vycházející z dřeně nadledvin. Mohou být lokalizované v nadledvině (přibližně 80-90 % feochromocytomů), nebo mimo nadledvinu (tzv. paragangliomy, někdy označované jako extraadrenální feochromocytomy, 10-20 %) [51,52]. Feochromocytomy se vyskytují sporadicky nebo familiárně. Sporadicky se vyskytující jsou častější, bývají více lokalizované jednostranně, typicky výskyt je v 4.-5. dekadě, ale udává se přibližně 10 % výskyt u dětí [2]. Při familiárním výskytu jsou často oboustranně či multifokální [2], jsou spojené s mutací jednoho se známých genů, které jsou asociované s genetickými syndromy: Von Hippel Lindau, MEN 2, Von Recklinghausenovou nemocí či familiárním výskytem feochromocytomu a paragangliomu [53]. Na základě novějších poznatků, že až 40 % feochromocytomů má genetický podklad [2,10].

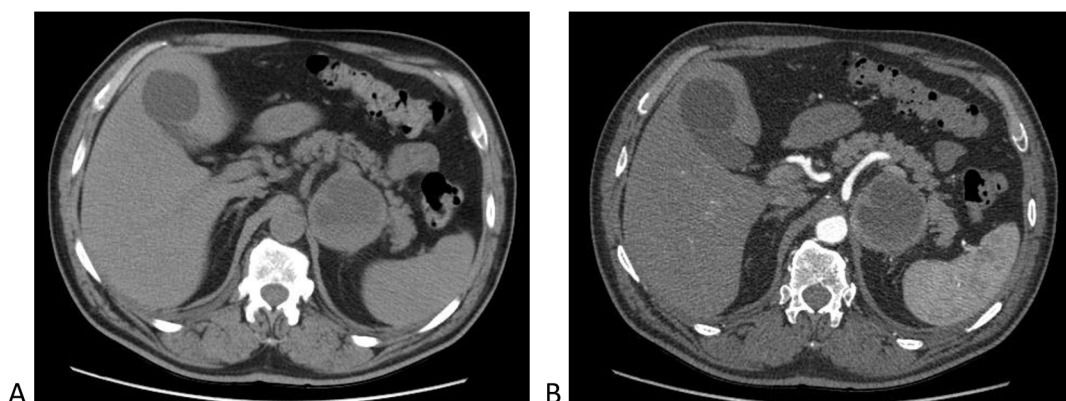
Feochromocytomy mohou být benigní i maligní a neexistuje žádný zobrazovací ani klinický, biochemický marker rozlišení, nejlepším terapeutickým postupem je proto vždy operace.

Chromafinní buňky dřeně, jinak nazývané feochromocyty, z kterých feochromocytom vychází, jsou změněné postgangliové neurony a jsou dvojího typu. Buňky typu A na podnět pregangliových sympatických neuronů secernují do krve adrenalin (je jich přibližně 80 % z chromafinních buněk), buňky typu N na podnět secernují noradrenalin. Z nadprodukce těchto hormonů u feochromocytomu, trvale či záchvatovitě, vyplývají klinické projevy a komplikace. Kromě hypertenze jsou časté tachykardie, zvýšené pocení, třes, palpitace, úzkost, bolesti na hrudi, ztráta hmotnosti, flush či poruchy vízu. Malé procento pacientů s feochromocytom může být normotenzních či hypotenzních [51,52]. Část feochromocytomů je asymptomatických a mohou se projevit díky tlaku na jiné orgány.

Při klinicky manifestním onemocnění se po klinickém a biochemickém vyšetření indikují zobrazovací metody k verifikaci lokality léze/lézí. Nejčastěji se vyskytují v nadledvině. Z extraadrenální lokalit dominují pod bránicí: horní paraaortální oblast (nejčastěji v úrovni renálního hilu), dolní paraaortální oblast (nejčastěji v oblasti orgánu Zuckerkandl). Méně

častá místa jsou v hrudníku a močovém měchýři. Vzácně v anu, vagíně, sacrococcygeální oblasti, perikardiálně, na krku, ve středním uchu či podél n. vagus [51].

Z četnosti těchto lokalit vyplývá postup při lokalizaci tumoru. V případě CT vyšetření je vhodné začít s vyšetřením břicha, v případě negativního nálezu lze doplnit CT pánve, hrudníku a krku. K cílenému pátrání po paragangliomch jsou velmi vhodná celotělová vyšetření nukleární medicíny a speciální radiofarmaka. Stejně jako výše popsané ACC či metastázy rozlišíme feochromocytom od adenomu pomocí nativní denzity díky nízkému obsahu lipidů v cytoplazmě. Feochromocytomy bývají ve srovnání s adenomy větší, i když rozdíl ve velikosti je méně výrazný jako u ACA – ACC, mají kulovitý tvar, po k.l. se ukáže periferní syčení (ring sign), nekróza u feochromocytomů bývá častěji ostře ohraničená [54]. Pod vedením Čtvrtlíka byl vypracovaný model pravděpodobnosti feochromocytomu na základě vzhledu léze na CT vyšetření se senzitivitou 80 % a specificitou 95 % [54]. Hodnocení vyplavování kontrastní látky při kontrastním CT vyšetření se neukázalo vhodné pro feochromocytomy, protože tyto vykazují překryv s adenomy při hodnocení wash-outu [28].



Obř.5 CT vyšetření nativně (A) a arteriální fáze při CT angiografii (B) ukazuje ostře ohraničené ložisko levé nadledviny, centrálně hypodenzní okřsek odpovídá nekřoze, v periferii tenký lem vyšší denzity již nativně. Po aplikaci k.l. se výrazně sytí a tvoří tzv. ring sign, typický pro feochromocytomy.

Z pohledu funkčního zobrazení lze provést SPECT či PET, nebo jejich kombinaci s morfologickým zobrazením (SPECT/CT, PET/CT). Dřívě preferovaná ¹²³I-MIBG (jódem značený metaiodobenzylguanidin) scintigrafie se dnes doporučuje u pacientů s metastazujícím onemocněním případně před plánováním terapie pomocí ¹³¹I-MIBG [10,55]. Jako jiné farmakum pro scintigrafii se používá ¹¹¹In DTPA-pentetretotid (OctreoScan), vhodné pro

zobrazení paragangliomů v oblasti hlavy a krku či metastatické nebo multifokální léze [55]. Pomocí PET/CT lze feochromocytoomy a paragangliomy zobrazit rovněž pomocí několika farmak, nejčastější je ^{18}F -fluorodeoxyglukóza, kterou akumulují feochromocytoomy i paragangliomy. PET/CT s použitím ^{18}F -fluorodeoxyglukózy je senzitivnější pro zobrazení metastatických lézí než I-MIBG, ale specifická je nízká pro neuroendokrinní tumory [51]. Mezi další vhodné farmaka patří ^{68}Ga značené somatostatinové receptory (DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC), ^{99}Tc značené somatostatinové receptory (HYNIC-TOC). Tyto přinesou mimo jiné informace o vhodnosti indikace terapie neznačenými somatostatinovými analogy [10, 55]. Mezi další radiofarmaka pro PET/CT patří ^{18}F -FDOPA, ^{11}C -hydroxyfedrin. Ne všechny zmíněné jsou však schválené a následně dostupné ve všech zemích.

V posledním doporučení Evropské asociace nukleární medicíny z roku 2019 je pro jednotlivé typy feochromocytomů a paragangliomů podrobný popis vhodných radiofarmak [55].

2. Cíle disertační práce

1. Zhodnotit nejvhodnější hraniční hodnotu pro odlišení benigních adenomů od tzv. non-adenomů při hodnocení nativní denzity ložiskových lézí nadledviny na CT.
2. Zhodnotit nejvhodnější hraniční hodnotu pro odlišení benigních adenomů od tzv. non-adenomů při hodnocení CT histogramové analýzy ložiskové léze nadledvin.
3. Zhodnotit použití algoritmu založeném na Gaussovském modelu a srovnat ho s histogramovou analýzou.
4. Zhodnotit roli single source Dual Energy CT (ssDECT) při rozlišování adenomů od non-adenomů nadledvin.

3. Vlastní práce

V radiologické praxi je důležité umět rozhodnout, zda na zobrazovacích metodách zachycené ložisko nadledviny má benigní charakter, je nejisté nebo jestli obsahuje známky malignity. Z teoretické části práce je zřejmé, že některá ložiska (krvácení, myelolipomy, cysty či na tuky bohaté adenomy) mají většinou charakteristické morfologické znaky, a tudíž nejsou pro zkušeného radiologa diagnostickým oříškem. Problém nastává u nejistých lézí, které mohou zahrnovat jak adenomy chudé na tuky, tak ložiska benigní i maligní, které jsou vzhledem ke svým morfologickým charakteristikám atypické.

Základní morfologické hodnocení zahrnuje, kromě popsání počtu lézí, velikosti, tvaru, ohraničení, přítomnosti makroskopického tuku, nekrózy či hematomu, měření nativní denzity léze. Její hodnota pod 10 HU je považována za vysoce specifickou při diferenciaci adenomů od non-adenomů [17,18,2]. Přibližně 1/3 adenomů však obsahuje v cytoplazmě malé procento lipidů [10], tzv. adenomy chudé na tuky, a mohou způsobovat diferenciálně diagnostické rozpaky. Odlišení adenomů od non-adenomů (v našem souboru pacientů představované feochromocytomy, adrenokortikálními karcinomy, metastázami) se radiologové snaží použitím několika zobrazovacích metod. Já jsem se pokusila ověřit diagnostický význam nativní denzity při CT vyšetření, CT histogramové analýzy, algoritmu založeném na Gaussovském modelu a CT s duální energií.

Má práce sestává ze tří samostatných součástí, každá postavená na jiném souboru pacientů, zodpovídající na jiné otázky v rámci cílů disertační práce.

Proto tuto kapitolu rozdělím na tři samostatné části. V první se budu věnovat použití nativního CT a CT histogramové analýzy k odlišení benigních adenomů od tzv. non-adenomů s určením optimální hraniční hodnoty.

V druhé se budu věnovat hodnocení lézí nadledvin použitím algoritmu založeném na Gaussovském modelu a srovnání této metody s histogramovou analýzou.

Ve třetí se na potenciál diferenciaci lézí nadledvin (adenomy od tzv. non-adenomů) podívám použitím CT s duální energií.

3.1 Diagnostický význam denzity při nativním CT vyšetření a CT histogramové analýzy při diferenciální diagnostice tumorů nadledvin

Hodnocení povahy léze nadledviny (odlišení benigních adenomů od non-adenomů) je postaveno na hodnocení množství intracytoplazmatického tuku v ložisku. Nejjednodušší a nejrychlejší je proto na nativním CT vyšetření měřit denzitu léze, hraniční hodnota 10 HU je považována za vysoce specifickou pro odlišení non-adenomů [17, 18]. Ale přibližně 30 % adenomů jsou na lipidy chudé [56], tudíž mají nativní denzitu nad 10 HU a představují potenciální diferenciálně diagnostický problém při odlišování od ostatních non-adenomů, které mohou být maligní.

CT histogramová analýza léze je post-processingová metoda založena na hodnocení procenta voxelů ve vybraném objemu zájmu (VOI), které mají denzitu pod 0 HU. Má potenciál odlišit tyto na lipidy chudé adenomy od ostatních non-adenomů. Bylo publikováno více článků se zaměřením na histogramovou analýzu lézí nadledvin, ale ve většině je buď malý počet pacientů absolutně, nebo malý počet histologicky verifikovaných [57-60]. Proto jsme se rozhodli ověřit tuto metodu s určením optimální hraniční hodnoty pro odlišení adenomů od non-adenomů na našem vzorku pacientů, který je i dostatečně velký a všechny léze zahrnuté do tohoto vzorku jsou histologicky verifikované.

3.1.1 METODIKA

3.1.1.1 Soubor pacientů

V letech 2002-2019 bylo ve FN Olomouc provedeno 413 adrenalektomií. Z těchto lézí jsme vyřadili: ty, které neměly k dispozici předoperační nativní CT vyšetření (měli MR, PET/CT, pouze CT s aplikací k.I. nebo šlo o sekundárně digitalizované vyšetření, nevhodné k post-processingu, n=103); ty, které měřily pod 10 mm nebo makroskopicky nebyly vidět (n=45), cystické formace (n=8), pseudocysty (n=7), 3 vzácné tumory (liposarkom, PECom, Schwannom), dvě nadledviny infiltrované renálním karcinomem per continuitatem a nativně jasně benigní myelolipomy (n=12). Pro retrospektivní analýzu nám zůstalo 233 lézí u 225 pacientů. Soubor obsahoval histologicky potvrzených 123 adenomů či hyperplazií nadledviny a 110 non-adenomů (58 feochromocytomů, 34 metastáz, 18 adrenokortikálních karcinomů). Z pacientů bylo 100 mužů (průměrný věk v čase vyšetření 55 let, rozpětí věku 19-74 let) a 125 žen (průměrný věk v čase vyšetření 56 let a rozpětí věku 18-83 let).

3.1.1.2 Technika zobrazení

Studie je multicentrická, následné adrenalectomie byly provedené v naší nemocnici. Na našem pracovišti byly léze zachycené při různých protokolech – při vyšetření břicha, hrudníku, cév a vzhledem k délce studie (v letech 2002-2019) byla vyšetření zhotovena na různých CT přístrojích (HiSpeed Advantage CT, LightSpeed RT16, LightSpeed VCT nebo Discovery CT750HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). CT vyšetření z jiných pracovišť byla rovněž v průběhu let zhotovená na různých CT přístrojích a při různých protokolech vyšetření.

Zaznamenali jsme si různé skenovací (hodnoty napětí, proudu) a obrazové parametry (rekonstruovaná šíře vrstvy, kernel) - hodnoty viz výsledky. Matice byla u všech stejná 512 x 512, field of view (FOV) zvolena dle objemu těla pacienta.

3.1.1.3 Obrazová analýza dat

Nativní CT vyšetření jsme hodnotili na pracovní stanici v PACS (MARIE PACS by OR-CZ, v.4.4.32.103830). Pomocí nástroje kruh nebo ovál jsme změřili a zaznamenali hodnotu nativní denzity ložiska (oblast zájmu, ROI definovaná jako minimálně 70 % objemu ložiska s vynecháním nativně zřetelné nekrózy, krvácení, kalcifikace či makroskopického tuku).

Histogramová analýza byla provedena v pracovní stanici Advantage Windows workstation v4.4 dodávaná CT prodejcem (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Pomocí nástroje „objemový histogram“ jsme po skenech zakreslili objem zájmu (VOI, Volume of Interest) a zaznamenali jsme nativní denzitu a procento negativních voxelů.

Při obrazové analýze ložisek byli výsledky histologie pro hodnotitele zaslepené.

3.1.1.4 Statistické zpracování dat

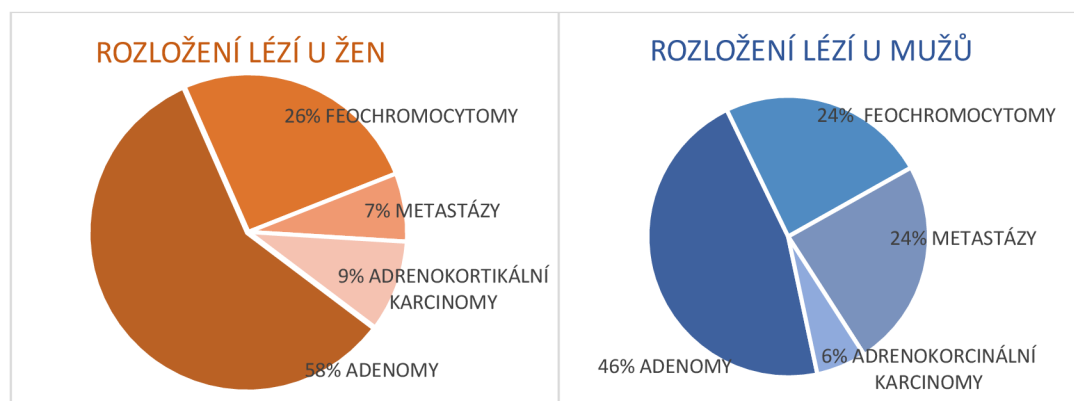
Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Shapiro-Wilkův test normality ukázal, že sledované soubory dat mají nenormální rozložení. Soubory dat jsme vyjádřili jako medián, minimální a maximální hodnotu, průměr a standardní odchylku. Porovnání čtyř nezávislých skupin (adenomy, feochromocytochy, metastázy a adrenokortikální karcinomy) bylo provedeno pomocí Kruskal-Wallisova testu. Následnou post-hoc analýzou Mann-Whitney U-testem s Bonferroniho korekcí jsme srovnali skupiny po dvojicích (adenomy proti jednotlivým non-adenomům, jednotlivé non-adenomy

vůči sobě), za hladinu statistické významnosti jsme si určili $p < 0,05$. Zhotovili jsme Receiver Operating Characteristic (ROC) křivky k získání velikosti plochy pod křivkou (AUC, area under the curve). Vypočetli jsme senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu (PPV, positive predictive value) pro diferenciaci adenomů od nonadenomů při použití hraniční hodnoty 10 HU a 15 HU u hodnocení nativní denzity a hraniční hodnoty $>10\%$ a $>5\%$ při hodnocení histogramové analýzy.

3.1.2 VÝSLEDKY

Z analyzovaných 233 lézí bylo 129 u žen (125 pacientek, u 4 léze bilaterálně), u žen bylo histologicky potvrzeno 75 adenomů, 54 non-adenomů (33 feochromocytomů, 9 metastáz, 12 adrenokortikálních karcinomů). Mužů bylo 100, u 4 byla ložiska bilaterálně, tudíž ze 104 ložisek u mužů bylo 48 adenomů a 56 non-adenomů (25 feochromocytomů, 25 metastáz, 6 adrenokortikálních karcinomů).



Obr.2 Graf rozložení lézí u žen a mužů.

Pro zhodnocení CT šumu jsme zaznamenali CT parametry, hodnotu proudu a napětí, šíři vrstvy. Výsledky v celém souboru pacientů ukazuje Tbl.1. U všech vyšetření byl použit rekonstrukční algoritmus pro zobrazení měkkých tkání.

	mAs	mm	kV
mean	364,38	4,761	120,86
medián	298	5	120
max	799	7	140
min	140	1,5	110

Tbl.1 Zaznamenané hodnoty proudu (mAs), napětí (kV), šíře vrstvy (mm) na jednotlivých CT vyšetřeních.

Tabulka 2 ukazuje soubor výsledků měřených a vypočtených dat pro jednotlivé skupiny, následně tabulka 3 ukazuje srovnání jednotlivých dvojic vůči sobě. Výsledky ukazují statisticky signifikantní rozdíl pro hodnocení jak nativní denzity, tak objemové histogramové analýzy. Srovnáním dvojic skupin (adenomy, feochromocytoomy, metastázy a karcinomy) jsme dosáhli statisticky signifikantní rozdíl při srovnávání adenomů vůči jednotlivým skupinám non-adenomů, ale při srovnání jednotlivých skupin non-adenomů vůči sobě tento statisticky signifikantní rozdíl nenalézáme (Tbl.3). Toto platí jak pro nativní denzitu, tak pro histogramovou analýzu.

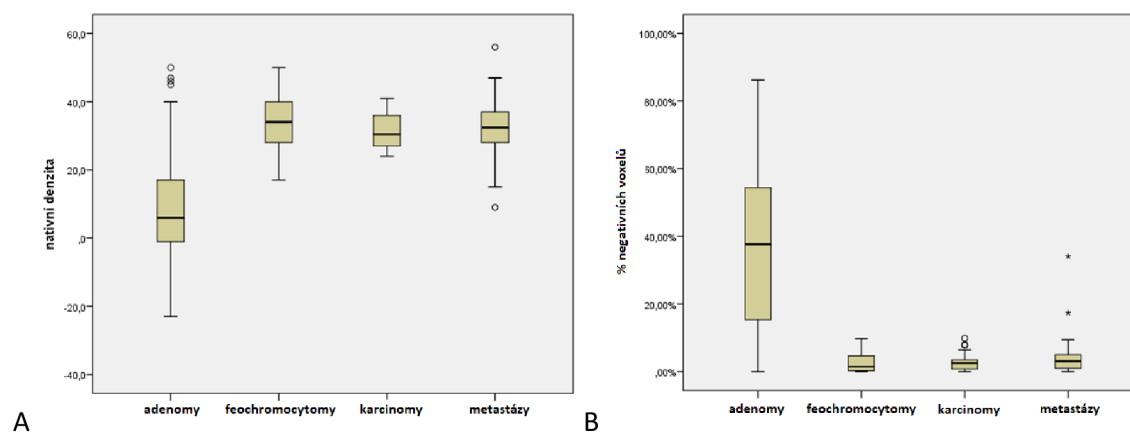
		nativní denzita	procento negat.voxelů	SD stand.odchylka hodnot HU
Adenomy (n=123)	mean	9,6	36,2	17,5
	max	50	86,2	29,5
	min	-23	0	7,1
	median	6	37,7	16,9
	SD	14,3	22,7	5,1
Feochromocytoomy (n=58)	mean	33,6	2,75	15,6
	max	50	9,8	24,6
	min	17	0	5,9
	median	34	1,5	15,9
	SD	8,5	2,91	3,9
Metastázy (n=34)	mean	32,4	4,4	16,5
	max	56	34,1	27
	min	9	0	6,6
	median	32,5	3,1	16,6
	SD	8,8	6,4	4,1
Karcinomy (n=18)	mean	31,6	3,08	15,1
	max	41	9,9	21,7
	min	24	0	8,3
	median	30,5	2,5	14,6
	SD	5,2	2,98	3,9
p		<0,0001	<0,0001	0,0728

Tbl.2 Souhrn hodnot nativní denzity, procenta negativních voxelů v ložiscích nadledvin; Mean – průměr, max – maximum, Min – minimum, SD – standardní odchylka, p – hladina významnosti vypočtena pomocí Kluskal-Wallisova testu.

Mnohonásobné porovnání po dvojicích	<i>p</i>	
	nativní denzita	% negat. voxelů
adenom vs feochromocytomy	<0,0001	<0,0001
adenom vs karcinomy	<0,0001	<0,0001
adenom vs metastázy	<0,0001	<0,0001
feochromocytomy vs karcinomy	1	1
feochromocytomy vs metastázy	1	0,876
karcinomy vs metastázy	1	1

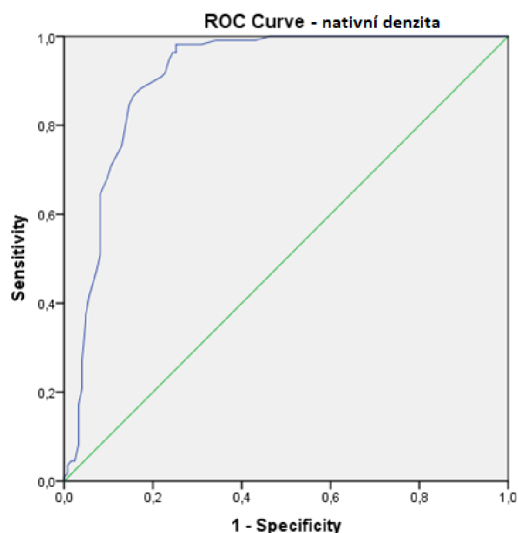
Tbl.3 Srovnávání jednotlivých dvojic skupin lézí, kde hladina významnosti (*p*) byla vypočtena pomocí Mann-Whitney U-testů s Bonferroniho korekcí signifikance.

Graficky tyto hodnoty a srovnání skupin adenomů a jednotlivých non-adenomů vyjadřuje Obr. 3.

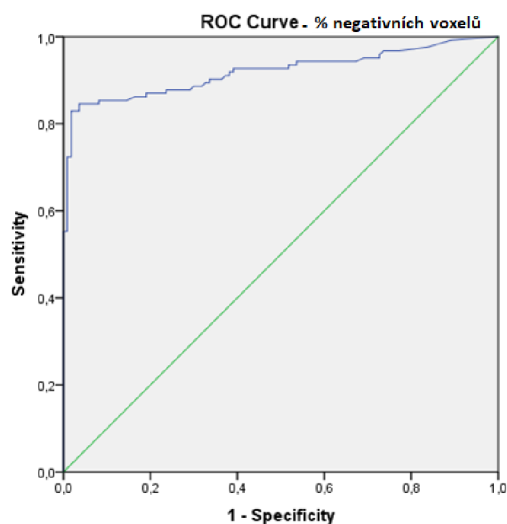


Obr. 3 Krabicové grafy hodnot nativních denzit (A) a procenta negativních voxelů (B) pro srovnání jednotlivých histologických skupin.

ROC analýzy ukázaly vynikající výsledky u obou metod, mírně lepší výsledky AUC dosáhlo procento negativních pixelů (0,919 u histogramové analýzy, 0,908 u nativní denzity léze), toto zobrazují Obr. 4 a Tbl. 4.



A



B

Obr.4 ROC křivky pro nativní denzitu a procento negativních voxelů.

	AUC	Standardní chyba	95% CI (confidence interval)
Nativní denzita	0,908	0,021	0,867-0,949
% negat. voxelů	0,919	0,02	0,881-0,958

Tbl.4 Tabulka ukazuje hodnoty oblasti pod křivkou pro oba testy.

Vypočetli jsme senzitivitu (Se), specificitu (Sp) a pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) pro odlišení adenomů od non-adenomů na různých hraničních hodnotách. Pro měření nativní denzity dle našich výpočtů platí, že při cut-off <10 HU jsou Se, Sp, PPV 59,35 %, 99,09 %, 98,65 %. Maximální specificita je pro diferenciaci adenomů výhodnější. Pro histogramovou analýzu platí, že při cut-off >10 % negat. pixelů jsou Se, Sp, PPV 82,93 %, 98,18 %, 98,08 %, je vhodnější pro odlišování adenomů ve srovnání s hraniční hodnotou >5 % negat. pixelů (Tbl.5).

	Hraniční hodnoty testů			
	nativní denzita		% negat. voxelů	
	<10 HU	<15 HU	>10 %	>5 %
Senzitivita	59,35 %	69,11 %	82,93 %	87,80 %
Specificita	99,09 %	98,18 %	98,18 %	75,45 %
PPV	98,65 %	97,70 %	98,08 %	80,00 %

Tbl.5 Souhrn hodnot senzitivity, specificity a pozitivní prediktivní hodnoty pro oba testy při vybraných cut-off hodnotách.

3.1.3 DISKUZE

Při nálezu ložiskové léze nadledviny je z pohledu radiologa potřebné s co největší přesností určit povahu léze. Správným určením co nejvíce benigních lézí jako benigní zabráníme stresu pacienta z dalších vyšetření, zabráníme zbytečné zátěži ionizujícím zářením, kontrastní látkou a v neposlední řadě ušetříme finanční prostředky. Určením co nejvíce potenciálně maligních lézí za podezřelé či jasně maligní urychlíme proces diagnostiky a terapie. Mezioborová spolupráce radiologa s endokrinologem, urologem, onkologem je spolu s posouzením anamnézy a starších zobrazovacích metod pacienta zásadní pro správné zhodnocení diferenciální diagnostiky.

Určení léze jako adenom je mimo jiné postaveno na charakteristickém znaku, obsahu intracytoplasmatických lipidů (v přibližně 70 % případů adenomů, tzv. adenomy bohaté na tuky). Základní vyšetření při určení množství lipidů v lézi nadledvin je nativní CT vyšetření, kde hraniční hodnota 10 HU je považována za optimální při diferenciaci adenomů od non-adenomů [17, 18]. Problém představuje zbylých přibližně 30 % adenomů, které jsou tzv. chudé na tuky, tyto jsou při hranici 10 HU při nativní CT bez dalšího došetření označeny za non-adenomy, někde označovány jako nediferencované léze a vyžadují další rozvahu či další došetření.

CT histogramová analýza je post-processingová analýza ložiska, při které ve vybrané oblasti (ROI) software provede segmentaci voxelů a můžeme odečíst procento voxelů s denzitou menší než 0 HU.

Předpokládali jsme, že použitím histogramové analýzy můžeme potenciálně určit i adenomy chudé na tuky jako benigní léze. K dispozici jsme měli relativně velký vzorek pacientů s histologicky ověřenými diagnózami a rozhodli jsme se retrospektivně ověřit roli nativního CT vyšetření s určením optimální hraniční hodnoty pro odlišení adenomů od non-adenomů. Jako další cíl jsme si zvolili ověřit roli objemové histogramové CT analýzy ložisek.

Většina doposud publikovaných prací má buď malý počet pacientů absolutně, nebo malý počet histologicky verifikovaných [57-60] lézí. Výhodou našeho souboru pacientů je nejen celková velikost, ale i fakt, že jsou všichni po adrenalektomii a léze jsou potvrzené histologicky. Dále většina publikovaných studií pracuje s histogramovou analýzou provedenou z jednoho CT obrazu, my jsme zhotovili VOI (volume of interest, objem zájmu)

z více za sebou následujících obrázků, s vynecháním okraje léze, zřetelných kalcifikací či nekróz. Větší objem léze pro analýzu považujeme za vhodnější pro přesnější výsledky.

Rozhodli jsme se ověřit přesnost měření nativní denzity a přesnost CT objemové histogramové analýzy na našem vzorku pacientů, při hodnocení byla histologická diagnóza pro radiologa nedostupná.

U nativní denzity jsme zvolili ověření hraniční hodnotu 10 HU, doposud udávanou jako optimální, a pak druhou hodnotu 15 HU. Při cut-off 10 HU byla senzitivita a specifita 59,35 % a 99,09 %, pouze jedna falešná pozitivita při určení metastázy renálního karcinomu jako adenom s denzitou 9 HU. Při cut-off 15 HU jsme dosáhli senzitivity a specifitu 69,11 % a 98,18 %, dvě metastázy renálního karcinomu falešně pozitivně určené za adenom s denzitou 9 HU a 15 HU. Ostatní non-adenomy měly nativní denzitu, jak minimální, medián tak průměrnou nad 15 HU (viz Tbl.2). Obě hodnoty jsou pro diferenciaci adenomů od non-adenomů dostačující, ale pro minimalizaci falešně pozitivních lézí volíme jako optimální hodnotu 10 HU. Pokud srovnáme naše výsledky s metaanalýzou Bolanda a kolektivu [56], dosáhli jsme na obou hraničních hodnotách menší senzitivity, pravděpodobně díky menšímu podílu operovaných adenomů v našem souboru pacientů, jelikož hormonálně neaktivní adenomy bohaté na tuky byli u nás zastoupeny v menším poměru. Pravděpodobně ze stejného důvodu nalézáme obdobný poměr senzitivity a specifity jako u nás na hranici 10 HU (55 % a 99 %) v jejich metaanalýze na hraniční hodnotě 4 HU.

CT histogramová analýza ukázala, že senzitivita, specifita a PPV při hraniční hodnotě 5 % negativních voxelů jsou 87,8 %, 75,45 % a 80 %. Při hraniční hodnotě 10 % negativních voxelů senzitivita mírně klesla na 82,93 %, specifita a PPV výrazně stouply na 98,18 % a 98,08 %. Pro vyšší záchyt maligních lézí preferujeme vyšší specifitu, a proto považujeme hraniční hodnotu 10 % negativních voxelů za vhodnější. Stejně jako při hodnocení nativní denzity, falešně pozitivní byly dvě metastázy renálního karcinomu (17,4 % a 34,1 % negativních voxelů).

Z výše citovaných studií, nejpodobnější metodologii a současně doposud největší soubor pacientů s histologicky ověřenými lézemi zpracovali Remer a kol. [61]. V porovnání s nimi jsme dosáhli lepší výsledky senzitivity, specifity při 5 % i 10 % hraniční hodnotě (při cut-off 5 % negativních pixelů dosáhli senzitivity 78,1 a 81 %, specifitu 67,1 a 76,3 % a při hraniční

hodnotě 10 % negativních pixelů dosáhli senzitivitu 69,5 a 72,4 % a specificku 85,5 a 89,5 %). Uvádí však pouze rozpětí hodnot proudu, rozpětí použité šíře vrstvy, bez bližší specifikace. Jak víme, hodnoty proudu, napětí, šíře vrstvy, rekonstrukční algoritmus mohou ovlivnit šum CT vyšetření [62], pokud nejsou vyšetření standardizovaná a hodnoty se liší a nevíme v jakém poměru, nižší senzitivita a specificku studie může být dána i vyšším šumem. Bae [62] a Remer [61] srovnávali histogramovou analýzu i po aplikaci k.l., a dosáhli dobré výsledky pro hraniční hodnotu 10 % negativních pixelů, ale tuto metodu jsme my nepoužívali, proto se jí blíže nevěnuji. Ho a kol. [57] analyzovali 65 adenomů bohatých na tuky, 31 adenomů chudých na tuky a 36 metastáz karcinomu plic (9 metastáz a jeden adenom chudý na tuky byly histologicky potvrzeny), dosáhli senzitivitu 68 % a specificku 100 % pro nativní denzitu s cut-off 10 HU a senzitivitu 84 % a specificku 100 % pro histogramovou analýzu s cut-off 10 % negativních pixelů. Jhaveri a kol. [58] analyzovali 39 lézí u 37 pacientů (4 histologicky potvrzené), kde bylo 28 adenomů, 9 metastáz, 1 onkocytom, 1 feochromocytom. Senzitivita pro histogramovou analýzu adenomů s hraniční hodnotou více jak 10 % negativních pixelů dosáhla 46 % a specificku 100 %. Limitací je nejen malé množství histologicky ověřených, ale i celkově malý počet pacientů.

Halefoglou a kol. [59] srovnali diferenciaci adenomů (n=69) a metastáz (n=42) pomocí histogramové analýzy a MR chemického posunu. Pro histogramovou analýzu s cut-off více jak 10 % negativních pixelů dosáhli senzitivitu, specificku 91 % a 100 %. Výhodou této studie je prospektivní metoda, nevýhodou opět malé množství histologicky verifikovaných lézí (ať už biopsicky či po adrenalektomii). Lin a kol. [60] publikovali studii na téma diferenciaci lézí na nativním CT nejistých (nativně více jak 10 HU), k analýze měli 174 lézí (131 adenomů chudých na tuky, 43 maligních lézí). Diagnostikovali adenomy od maligních lézí se senzitivitou 45 % a specifickou a PPV 98 % a 98 %. Limitací je pouze 9 ze 174 lézí histologicky verifikovaných, zbytek lézí i maligních je určených na podkladě PET/CT, CT wash-outu, MR vyšetření či progresi růstu v čase. Nízká senzitivita je díky určenému vzorku pacientů (pouze léze s denzitou nativně nad 10 HU). Navrhli jako míru šumu v souvislosti s histogramovou analýzou sledovat SD ve vybrané oblasti zájmu. Clark a kol. [21] porovnávali 33 adenomů a 33 non-adenomů pomocí histogramu s hraniční hodnotou 10 % negativních pixelů. Zde dosáhli senzitivitu, specificku 84,8 % a 42,4 %, ale ve srovnání z naší prací hodnoty ovlivňující šum měli výrazně menší (medián šíře řezu 2,5 mm u nich a 5 mm u nás, medián velikosti

proudu 199 mAs u nich a 364 u nás). Teixeira a kol. [63] nedávno publikovali srovnání adenomů a feochromocytomů pomocí nativní denzity, histogramové analýzy a vypočteného 10.percentilu, kde u 52 adenomů a 29 feochromocytomů dosáhli pro nativní denzitu Se. a Sp. 71,5-75 % a 100 %, pro histogramovou analýzu Se. a Sp. 90,4-92,3 % a 93,1-96,5 %. Histologicky potvrzené byli všechny feochromocytomy a 4 adenomy.

Doposud největší soubor pacientů publikovali Han a kol. v 2022 [64], u 680 pacientů hodnotili 701 lézí nadledvin (489 adenomů, 58 feochromocytomů, 49 metastáz, 17 lymfomů, 12 ganglioneuromů, 6 adrenokortikálních karcinomů, 5 schwanomů; z toho 636 bylo verifikováno histologicky; 65 bylo verifikováno sledováním a onkologickým onemocněním diagnostikovaných metastáz). Pro histogramovou analýzu s cut-off hodnotou na a více jako 10 % negativních pixelů byla senzitivita 75,9 a 67,4 %, specificita u obou center 100 %, přesnost u obou center 82,2 %. Nejlepší výsledky pro rozlišování adenomů od non-adenomů dosáhly hodnoty minimální nativní denzity s hranicí pod 0 HU (Se 86,9 a 82,6 %, Sp 98,6 a 97,2 %, přesnost 89,9 a 89,2 %). Problém v určování této hodnoty může být např. ve falešně pozitivě v případě drobných cystických či nekrotických okrsků.

Mezi limitace našeho výzkumu patří retrospektivní typ studie, některé léze byly vyšetřeny před dlouhou dobou, různorodost CT protokolů z našeho i jiných pracovišť. Nejdůležitější parametr, který je nutné sledovat a srovnávat při různých protokolech je šíře vrstvy, má totiž zásadní vliv na hodnotu CT šumu (čím tenší řezy, tím vyšší hodnota šumu). V našem starším článku [19] jsme dokázali, že hodnota standardní odchylky nad 30 HU je nevhodná pro hodnocení histogramové analýzy, protože zvyšuje riziko falešně pozitivních výsledků. V našem vzorku pacientů bylo téměř 41 % adenomů chudých na tuky, uměle vyšší na základě kritérií výběru, proto i PPV (která je závislá na prevalenci onemocnění) ve výsledcích je vyšší, než by odpovídalo populaci bez kritérií výběru.

Na druhou stranu za jednu z hlavních výhod histogramové analýzy považuji možnost provádět analýzu i retrospektivně, a i na vyšetřeních přeposlaných z jiných pracovišť, proto tuto limitaci jako zásadní nevnímám. V naší studii jsou hodnoty šíře řezu i přes různé protokoly z různých pracovišť vyhovující (průměr 4,7 mm, medián 5 mm), a hodnoty standardní odchylky HU ve vybrané oblasti zájmu u všech skupin diagnóz jsou bezpečně pod 30 HU (Tbl.2), tudíž bez zvýšeného rizika falešné positivity.

3.1.4 ZÁVĚR

U všech lézí jsme retrospektivně zaznamenali hodnotu nativní denzity na CT vyšetření, následně jsme pomocí speciálního software-u provedli CT objemovou histogramovou analýzu a zaznamenali procento voxelů s hodnotou méně než 0 HU.

Senzitivita, specificita a pozitivní prediktivní hodnota pro diferenciaci adenomů byla při hodnocení nativní denzity optimální na hranici 10 HU (59,35 %, 99,09 % a 98,65 %). Při histogramové analýze se výpočtem jeví optimální hraniční hodnota více jak 10 % negativních voxelů, kde Se, Sp, PPV jsou 82,93 %, 98,18 % a 98,08 %.

Prokázali jsme, že pro hodnocení ložiskových lézí nadledvin je hodnota nativní denzity na CT vyšetření jednoduchou, rychlou metodou k rozlišení benigních adenomů od tzv. non-adenomů s optimální hraniční hodnotou 10 HU. Senzitivita není vysoká, nicméně může být zvýšená bez snížení specificity doplněním CT histogramové analýzy s optimální hraniční hodnotou více než 10 % negativních voxelů. Pro odlišení jednotlivých skupin non-adenomů však tyto metody vhodné nejsou.

3.2 Použití algoritmu založeného na Gaussovském modelu k odlišení adenomů od non-adenomů nadledvin a srovnání metody s histogramovou analýzou

CT histogramová analýza popsaná v první části vlastní práce má potenciál odlišit i část adenomů chudých na tuky. Výhodou této analýzy je možnost doplnit ji retrospektivně, a to i u vyšetření zaslaných pomocí PACS z jiných pracovišť. Nevýhodou je nutnost analytického software-u, časová náročnost v denní klinické praxi a v neposlední řadě závislost na skenovacích parametrech (výsledná hodnota je ovlivněna šíří řezu a hodnotou proudu [19]).

Nevýhody CT histogramové analýzy by mohl minimalizovat algoritmus založený na Gaussovském modelu rozložení pixelů. Autoři Hsu, Wang, Clark a kol. sestavili tento model a později ho korigovali s ohledem na CT šum přidáním několika faktorů [20, 21] a vytvořili on-line dostupný model pro snadné dosažení potřebných hodnot do rovnice [22].

Cílem naší práce je zhodnotit možnosti hodnocení nadledvin pomocí Gaussovského algoritmu v korelaci s histogramovou analýzou.

3.2.1 METODIKA

3.2.1.1 Soubor pacientů

Ze souhrnných 413 pacientů, kteří v letech 2002-2019 podstoupili ve FN Olomouc adrenalektomii, jsme vyřadili ty, kteří neměli předoperačně k dispozici nativní CT vyšetření, měli lézi nadledviny menší než 1 cm v největším rozměru, z CT byla jasná benigní léze (cysta, pseudocysta, krvácení do nadledviny). Dále jsme museli vyřadit CT vyšetření, u kterých v PACS nebyli k dispozici DICOM atributy pro výpočet korigovaného Gaussovského algoritmu (pitch faktor). K analýze nám zbylo 79 lézí u 77 pacientů (2 pacienti s bilaterální metastázou), 33 adenomů či hyperplazií nadledvin a 46 non-adenomů (29 feochromocytomů, 5 adrenokortikálních karcinomů, 12 metastáz). Ze 79 lézí bylo 35 u žen (průměrný věk v čase vyšetření 53,6 roku, věk v rozpětí 18 až 77 let) a 44 u mužů (2 pacienti s lézemi bilaterálně, průměrný věk v čase vyšetření byl 56,5 roku, maximální věk 73 let, minimální věk 27 roků).

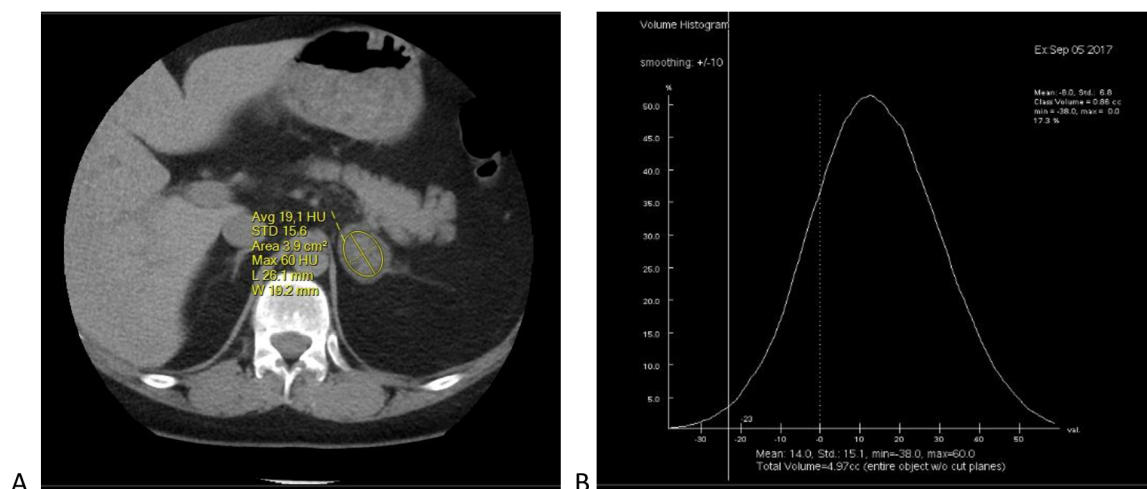
Po adrenalektomii byly všechny léze histologicky vyšetřené a při retrospektivním hodnocení byla studie pro hodnotitele zaslepená stran finální diagnózy.

3.2.1.2 Technika zobrazení

Studie je multicentrická, retrospektivní. Adrenalektomie byly provedeny v naší nemocnici, ale předoperační CT vyšetření jsou v malém množství i z jiných pracovišť. Na našem pracovišti mohly být léze zachycené náhodně v rámci zobrazování orgánů hrudníku, břicha dle indikace CT vyšetření, tudíž i CT protokoly jsou různé. Vyšetření byli zhotovené v průběhu let na několika přístrojích (HiSpeed Advantage CT, LightSpeed RT16, LightSpeed VCT nebo Discovery CT750HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Data potřebná k výpočtu korigovaného Gaussovského algoritmu jsou nativní denzita léze a standardní odchylka v dané oblasti zájmu (ROI), proud, šířka CT řezu, pitch faktor. Vzhledem k různorodosti CT protokolů jsou i tyto hodnoty různé: Nativní denzita v rozpětí -20 až 50 HU (průměr 23,6 HU), standardní odchylka byla v rozsahu 5,5-57,2 HU (průměrně 16,1 HU). Rozsah hodnot proudu byl 50-795 mAs, medián 437 mAs, šíře řezu se pohybovala od 0,63 mm po 5 mm, medián 5 mm a hodnota pitch faktoru byla v rozsahu 0,6 po 1,5, medián 1,375. Podrobné údaje viz výsledky.

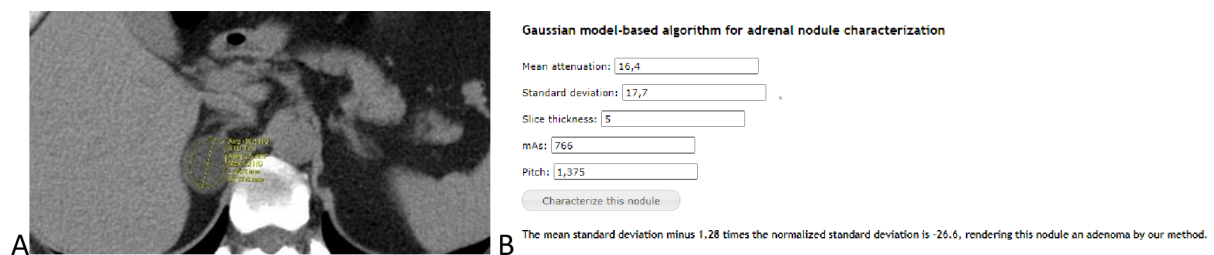
3.2.1.3 Obrazová analýza dat

Histogramová analýza byla provedena v pracovní stanici Advantage Windows workstation v4.4 dodávaná CT prodejcem (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Pomocí nástroje „objemový histogram“ jsme zakreslili po skenech objem zájmu (VOI, Volume of Interest) a zaznamenali jsme nativní denzitu, standardní odchylku v HU a procento negativních voxelů (Obr.1). Kritéria pro VOI byli zachytit minimálně 70 % objemu léze s vynecháním nativně jasné kalcifikace či nekrózy.



Obr.1 Na nativním CT skenu (A) vidíme v oblasti levé nadledviny ostře ohraničenou nehomogenní lézi s denzitou 19,1 HU. Na 1B je histogram zachycující procento negativních voxelů ve vybrané oblasti zájmu této pacientky.

Algoritmus založen na Gaussovském modelu jsme u stejného souboru pacientů hodnotili pomocí pracovní stanice v PACS (MARIE PACS by OR-CZ, v.4.4.32.103830). Pomocí nástroje kruh nebo ovál jsme změřili ve vybrané oblasti zájmu (ROI, Region of Interest, kritéria stejné jako u VOI při histogramové analýze) průměrnou nativní denzitu, standardní odchylku SD. Dále jsme z DICOM záznamů zjistili hodnoty proudu, šíři CT rekonstrukce a hodnotu pitch faktoru. Následný výpočet korigovaného Gaussovského algoritmu jsme provedli pomocí on-line dostupného modelu [22] (Obr.2).



Obr.2A Nativní CT sken s ložiskem v oblasti pravé nadledviny, nativně denzity 16,4 HU, SD 17,7 HU. Po vyplnění potřebných atributů do on-line dostupného modelu (B) je výsledek korigovaného algoritmu záporný, tudíž odpovídá adenomu. Algoritmus ukázal tzv. adenom chudý na tuky (nativní denzita vyšší než 10 HU).

2B – on-line dostupný model pro výpočet korigovaného algoritmu založeném na Gaussovském modelu, převzato z http://raddecisionsupport.com/apps/adenoma_app/index.html

3.2.1.4 Statistické zpracování dat

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Zhotovili jsme Receiver Operating Characteristic (ROC) křivky pro porovnání diagnostické přesnosti obou veličin (procenta negativních voxelů a hodnoty algoritmu založeném na Gaussovském modelu) pro odlišení adenomů od non-adenomů.

K hodnoceným veličinám byla vypočtena senzitivita, specifická, následnou Youdenovou J statistikou byla určena optimální cut-off hodnota hodnocených veličin.

3.2.2 VÝSLEDKY

Vybraných 79 lézí bylo u 77 pacientů (u dvou bilaterálně metastázy), z toho 35 žen (průměrný věk 53,6 let, rozptyl 18-77 let) a 44 mužů (průměrný věk 56,5 let, rozptyl 27-73 let).

a. Histogramová analýza

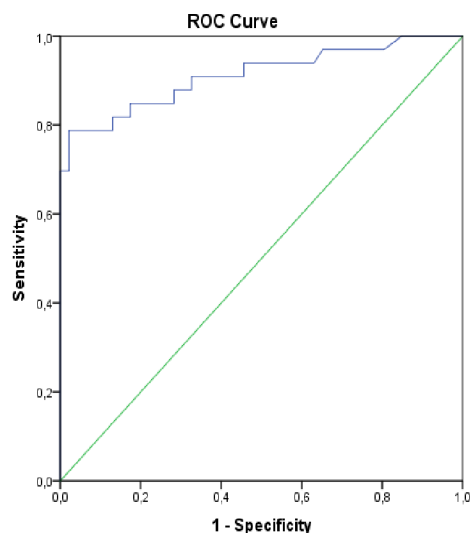
Data	Histologie		celkem
	adenomy	non-adenomy	
Histogramová analýza 10 %			
adenomy	25	1	26
non-adenomy	8	45	53
celkem	33	46	79

Tbl.1 Srovnání počtu adenomů a non-adenomů na základě histologické verifikace a histogramové analýzy.

	CT histogramová analýza	
	adenomy	non-adenomy
mean	33,18 %	2,71 %
max	85,00 %	17,40 %
min	0,10 %	0,00 %
median	33,80 %	1,20 %

Tbl.2 Srovnání adenomů a non-adenomů z pohledu procenta negativních pixelů.

Výsledky analýzy jsme korelovali s histologickou diagnózou. Z celkem 79 lézí bylo průměrné procento negativních voxelů 15,44 % (max 85 %, min 0 %, medián 4,4 %), v skupině histologicky potvrzených adenomů průměrné procento bylo 33,18 % (max 85 %, min 0,1 %, medián 33,8 %), v skupině non-adenomů průměr 2,71 % (max 17,4 %, min 0 %, medián 1,2 %).



Graf 1 ROC křivka pro histogramovou analýzu.

Senzitivita, specifická, AUC při cut-off 10 % bylo 78,8 %, 97,8 %, 0,912 (0,841 – 0,983), dle AUC je test výborně diskriminující. Optimální cut-off hodnota dle Youdenovy J statistiky byla potvrzená na hodnotě 10 % negativních voxelů.

b. Algoritmus založený na Gaussovském modelu

Data	Histologie		
Gaussovský algoritmus	adenomy	non-adenomy	celkem
adenomy	29	11	40
non-adenomy	4	35	39
celkem	33	46	79

Tbl.3 Srovnání počtu adenomů a non-adenomů určených na základě Gaussovského algoritmu a histogramové analýzy.

Algoritmus založený na Gaussovském modelu		
	adenomy	non-adenomy
mean	-17,64375	12,13095238
max	13,6	34,3
min	-68,8	-21,2
median	-17,25	12,2

Tbl.4 Srovnání hodnoty Gaussovského algoritmu u adenomů a non-adenomů.

Výsledek korigovaného algoritmu založeného na Gaussovském modelu závisí od parametrů CT vyšetření: proud (průměr 422,91, max 795, min 50, medián 437 mAs), šíři CT rekonstrukce (průměr 4,87, max 5, min 0,63, medián 5 mm), pitch faktoru (průměr 1,35, max 1,5, min 0,6, medián 1,375) a od vlastností lézí: nativní denzita a standardní odchylka SD. Průměrná nativní denzita celkově byla 23,6 HU (-20-50 HU, medián 28 HU), u adenomů průměrně 10,3 HU (-20-35 HU, medián 9 HU), u non-adenomů průměrně 33,1 HU (13-50 HU, medián 32,5 HU). Standardní odchylka byla celkově 16,1 HU (5,5-57,2 HU, medián 14,7 HU), u adenomů průměrně 19,3 HU (7,6-57,2 HU, medián 16,9 HU), u non-adenomů průměrně 13,9 HU (5,5-32,6 HU, medián 13,4 HU).

Výsledný korigovaný algoritmus nabýval hodnot průměrně -0,74 HU (-68,8 – 34,3 HU, medián 2,2 HU), u adenomů průměrně -17,6 HU (-68,8 – 13,6 HU, medián -17,25 HU), u non-adenomů průměrně 12,1 HU (-21,2-34,3 HU, medián 12,2 HU).

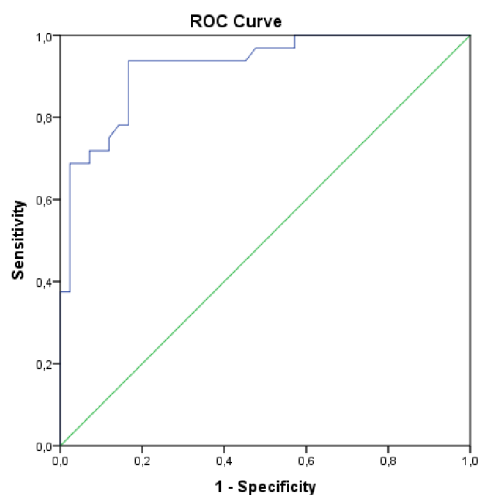
Při srovnání s histologickou diagnózou byli 4 adenomy falešně negativně označené jako neučené léze, ale 7 feochromocytomů, 1 karcinom a 3 metastázy byly falešně pozitivně označené jako adenomy.

Senzitivita, specificita na předpokládané hraniční hodnotě 0 HU byla 87,88 %, 76,09 %.

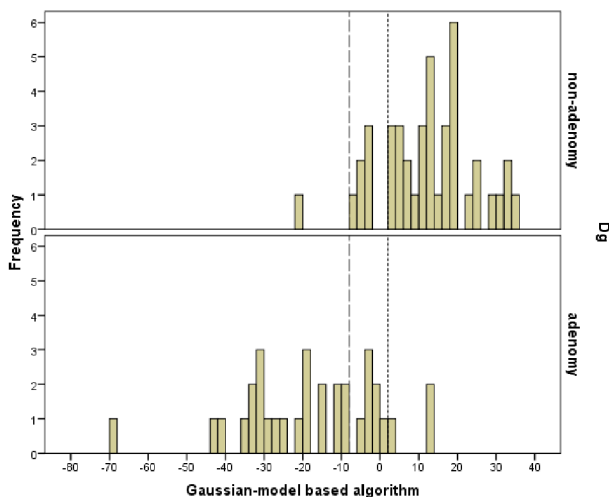
Results		95 % CI (confidence interval)
Sensitivity	87,88 %	71,798 % to 96,597 %
Specificity	76,09 %	61,233 % to 87,414 %
False negative rate	12,12 %	3,40 % to 28,20 %
False positive rate	23,91 %	12,59 % to 38,77 %
Positive Likelihood Ratio	3,675	2,161 to 6,249
Negative Likelihood Ratio	0,159	0,063 to 0,405
Positive Predictive Value	72,50 %	60,792 % to 81,761 %
Negative Predictive Value	89,74 %	77,490 % to 95,697 %
Accuracy	81,01 %	70,624 % to 88,965 %

Tbl.5 Výsledky analýzy Gaussovského modelu.

Tyto výpočty zahrnují 5 extrémních hodnot algoritmu (pro pitch faktor <1), kde výsledek je dle použitého vzorce „- nekonečno“. V případě vyřazení extrémních hodnot se nám senzitivita významně nemění (87,5 %), specifická stoupá na 83,3 %. Z našeho souboru pacientů je optimální hraniční hodnota algoritmu -8, kde je Sp 97,6 % (falešně pozitivní jedna metastáza) a Se je akceptovatelná 68,8 % (10 adenomů falešně negativně označeno jako neurčené léze). Po této korekci je AUC 0,924 (0,864 – 0,984).



Graf 2 ROC křivka pro Gaussovský model po vyřazení extrémních hodnot.



Graf 3 Histogramy znázorňující srovnání adenomů a non-adenomů použitím Gaussovského modelu po vyřazení extrémních hodnot, optimální cut-off hodnota na -8 HU.

3.2.3 DISKUZE

Ložiskové léze nadledvin jsou potenciálně vážný diferenciálně diagnostický problém. Mohou být zobrazené náhodně, jako incidentalomy nebo při vyšetření na základě klinického podezření na endokrinologické onemocnění nebo při stážování a následném sledování onkologických pacientů. Mezi nejčastější ložiskové léze nadledvin patří adrenokortikální adenomy, myelolipomy, feochromocytomy, metastázy, adrenokortikální karcinomy.

Pro odlišení adenomů je důležitý obsah tuků v cytoplazmě, díky tomu je jejich nativní denzita nízká (<10 HU) [17,18, 56], při hodnocení dynamiky syčení k.I. je typické rychlé vyplavování k.I. [24, 26]. Na vizualizaci tuku jsou založené i další metody: CT histogramová analýza [17], při DECT hodnocení monochromatických obrazů na určitých energetických hladinách a pomocí materiálové dekompozice i kvantifikace tuku [33, 65], při MR Dixonovy sekvence [35].

Relativně nová metoda rozlišování lézí nadledvin je modifikace histogramové analýzy, tzv. algoritmus založen na Gaussovském modelu, v některých studiích nazýván vypočten 10.percentil. Používá průměrnou nativní denzitu, standardní odchylku a matematické vlastnosti Gaussovy distribuce k určení polohy 10 percentilu:

$$P10 = \text{průměrná denzita v HU} - (1,282 * SD)$$

Na rozdíl od histogramové analýzy je časově a post-procesingově méně náročná. Stejně jako histogramová analýza, je ovlivněna CT šumem. Proto autoři této modifikace publikovali tzv.

korigovaný algoritmus, který bere v potaz skenovací parametry CT: proud, pitch faktor a obrazový parametr: šíři vrstvy CT obrazu [21].

Na jeho základě Clark a kol. vytvořili on-line volně dostupný matematický model algoritmu [22], kde po vyplnění základních parametrů (nativní denzita, standardní odchylka, pitch faktor, velikost proudu a šíře rekonstruované vrstvy) dostaneme výslednou hodnotu korigovaného algoritmu. Hraniční hodnotou je 0 HU, kdy ≤ 0 HU odpovídá adenomu a >0 HU odpovídá neurčené lézi.

Rocha a kol. [66] zkoumali 108 lézí (88 adenomů, 20 maligních ložisek), srovnali diferenciaci lézí pomocí nativní denzity, histogramové analýzy a výpočtu 10.percentilu. Senzitivita a specifická pro nativní denzitu byla 65,9 % a 100 %. Senzitivita a specifická jak pro histogramovou analýzu, tak pro vypočten 10.percentil byli 87,5 % a 95 %.

Clark a kol. [21] následně analyzovali 33 adenomů a 33 non-adenomů pomocí histogramu s hraniční hodnotou 10 % negat. pixelů, nativní denzity a algoritmu založeném na Gaussovském modelu bez a s korekcí CT šumu. V histogramové analýze dosáhli senzitivitu 84,8 %, specificku 42,4 %, ale hodnoty ovlivňující šum byly výrazně nízké (medián šíře řezu 2,5 mm, medián velikosti proudu 199 mAs). Gaussovský algoritmus bez korekce šumu dosáhl senzitivitu 86,4 % a specificku 47 %. Gaussovský model s korekcí šumu dosáhl senzitivitu 71,2 % a specificku 86,4 %. Nízká specifická histogramové analýzy i nekorigovaného algoritmu je na podkladě vysokého CT šumu.

Teixeira a kol. [63] srovnali adenomy (n=52) a feochromocytoomy (n=29) pomocí nativní denzity, histogramové analýzy a vypočteného 10.percentilu. Pro nativní denzitu byli senzitivita a specifická 71,5-75 % a 100 %, pro histogramovou analýzu a pro vypočten 10.percentil byla senzitivita a specifická stejná, 90,4-92,3 % a 93,1-96,5 %. Falešně pozitivně byli učené jeden (dva) feochromocytoomy.

My jsme se rozhodli retrospektivně ověřili tuto metodu na našem souboru pacientů a srovnat ji s CT histogramovou analýzou. Měli jsme k dispozici soubor pacientů s provedenou adrenalektomií ve FN Olomouc, tedy histologicky potvrzené diagnózy. Kritéria pro tuto studii (léze nad 1 cm, k dispozici nativní CT vyšetření v digitální podobě, dostupnost skenovacích a rekonstrukčních atributů) splnilo 79 lézí.

U těchto 79 lézí jsme zhodnotili procento negativních voxelů ve vybraném objemu zájmu, při hraniční hodnotě 10 % negativních voxelů dosáhla histogramová analýza Se 78,8 %, Sp 97,8 %, AUC 0,912 (0,841-0,983).

Při hodnocení algoritmu byla při předpokládané hraniční hodnotě 0 HU senzitivita 87,88 %, specificita 76,09 %. U 5 lézí byl pitch faktor menší než 1 a u těchto vyšetření byl výsledek korigovaného algoritmu „- nekonečno“ a tudíž výsledek by měl být adenom. V jednom případě se histologicky o adenom jednalo, ale 4 z 5 byli non-adenomy. Senzitivita metody se po vyřazení těchto vyšetření s extrémními hodnotami výrazně nemění (z 87,88 % na 87,5 %), specificita stoupla (ze 76,9 na 83,3 %). Po ROC analýze se optimální ukázala hodnota +2 HU, kde senzitivita stoupla na 93,8 % bez změny specificity. Chceme-li určit co nejvíce potenciálně maligních lézí (non-adenomů) při zachování dobré senzitivity, navrhuje hraniční hodnotu -8 HU, kde jsme dosáhli specificitu 97,6 % (1 metastáza falešně pozitivně určena jako adenom, stejná jako při histogramové analýze), při senzitivě 68,8 % (10 adenomů falešně negativně určeno jako non-adenomy).

Po vyřazení těchto extrémních hodnot jsou jak algoritmus založený na Gaussovském modelu, tak CT histogramová analýza dle AUC výborně diskriminující testy pro odlišování adenomů od non-adenomů. Histogramovou analýzu používáme v praxi delší dobu pro odlišení adenomů chudých na tuky v případě, že na nativní CT vyšetření je ložisko neurčené povahy (nativní denzita >10 HU). Gaussovský algoritmus má potenciál rozlišovat adenomy od nonadenomů s podobnou Se, Sp. Je však vhodné provést další studie k verifikaci metody na větším vzorku pacientů a vhodné je zaměřit se na parametry ovlivňující CT šum.

Výhodou algoritmu je možnost hodnotit zpětně i z CT z jiných pracovišť, podmínkou jsou dostupnost nativního vyšetření a dostupnost skenovacích a rekonstrukčních parametrů. Dle naší studie není pitch faktor <1 vhodný. Dále je výhoda menší časová a post-procesingová náročnost ve srovnání s histogramovou analýzou.

3.2.4 ZÁVĚR

Algoritmus založený na Gaussovském modelu je potenciálně vhodnou metodou k diferenciaci adenomů a non-adenomů. Výhodou metody je možnost použití retrospektivně bez nutnosti časově náročnějších analýz a bez nutnosti vybavení pracoviště post-

processingovým softwarem. V ROC analýze se jeví optimální cut-off hodnota algoritmu -8 HU, s důrazem na maximální specificitu se zachovanou dostačující senzitivitou. Výsledek je ovlivněn skenovacími parametry, faktor stoupání menší než 1 není dle našich výsledků vhodný.

3.3 Využití CT s duální energií pro odlišení adenomů a non-adenomů nadledvin – první zkušenosti

Na základě vědomosti, že většina adenomů obsahuje intracytoplasmaticky tuk (přibližně 70 % adenomů [56]), zobrazovací metody diferencující adenomy od jiných lézí se zaměřují na zobrazování tuku v daném ložisku. Jak již bylo zmíněno v předchozích částech práce, základní metodou je měření nativní denzity při CT vyšetření, za vysoce specifickou se považuje hraniční hodnota 10 HU [17, 18], tuto jsme potvrdili i v první části vlastní práce. Mimo střední hodnotu denzity se zkoumá i možnost využití minimální hodnoty denzity Han a kol. [64]. Dále se na hodnocení obsahu tuku zaměřuje měření procenta pixelů s negativní hodnotou HU (histogramová analýza) a v případě Gaussovského rozložení pixelů ve vybrané oblasti zájmu i hodnocení 10. percentilu (algoritmus založený na Gaussovském modelu, vypočten 10. percentil). V obou posledních metodách je nutno brát v potaz ovlivnění metody CT šumem.

V třetí části práce se zaměřím na hodnocení lézí nadledvin použitím CT s dvojitou energií (ssDECT, single source Dual Energy CT). Výhodou DECT v souvislosti s nadledvinami je možnost vytvořit virtuální nativní fázi, virtuální monochromatické obrazy o určité energetické hladině či kvantifikovat množství tuku v lézi díky materiálové dekompozici.

Cílem této části studie bylo ověřit potenciál DECT při odlišování adenomů od non-adenomů nadledvin v našem vzorku pacientů.

Pacienti podepsali informovaný souhlas se studií a studie byla schválena etickou komisí.

3.3.1 METODIKA

3.3.1.1 Soubor pacientů

Studie byla prospektivní, probíhala na našem pracovišti v letech 2017-2019, soubor tvořilo celkem 63 lézí nadledvin u 57 pacientů. Část lézí bylo ověřeno histologicky (10 z 37 adenomů, 11 z 11 feochromocytomů, 4 ze 4 karcinomů a 3 z 11 metastáz). Zbytek adenomů a metastáz bylo diagnostikováno na základě buď stacionárního nálezu či progresu na kontrolních vyšetřeních, při zohlednění anamnézy pacientů. Z 57 pacientů bylo 30 žen (u 27 léze jednostranně, u 3 bilaterálně), 27 mužů (u 24 léze jednostranně a u 3 oboustranně).

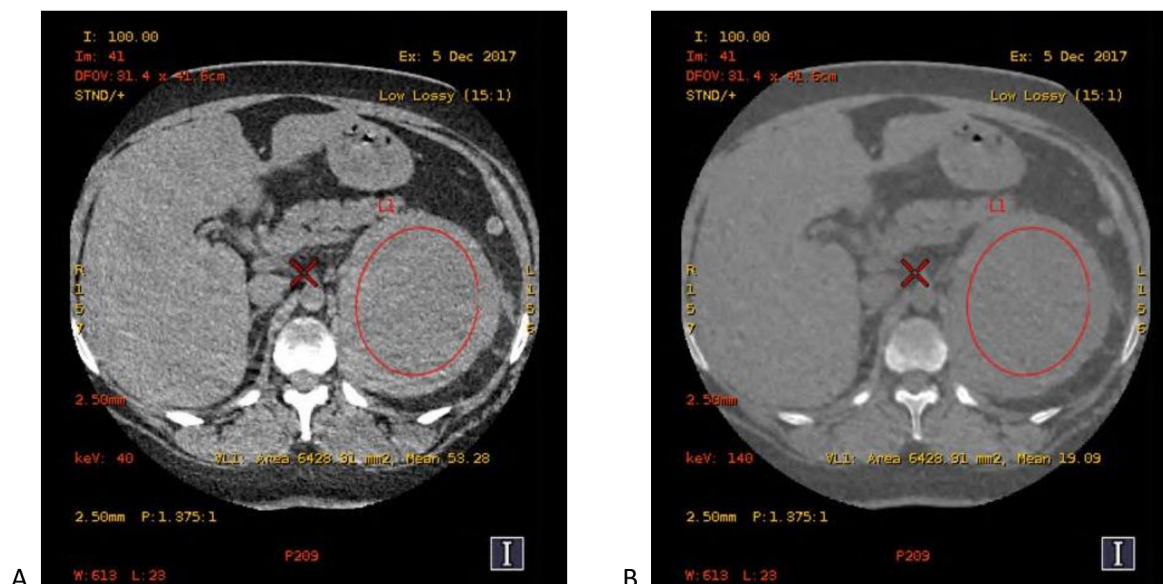
3.3.1.2 Technika zobrazení

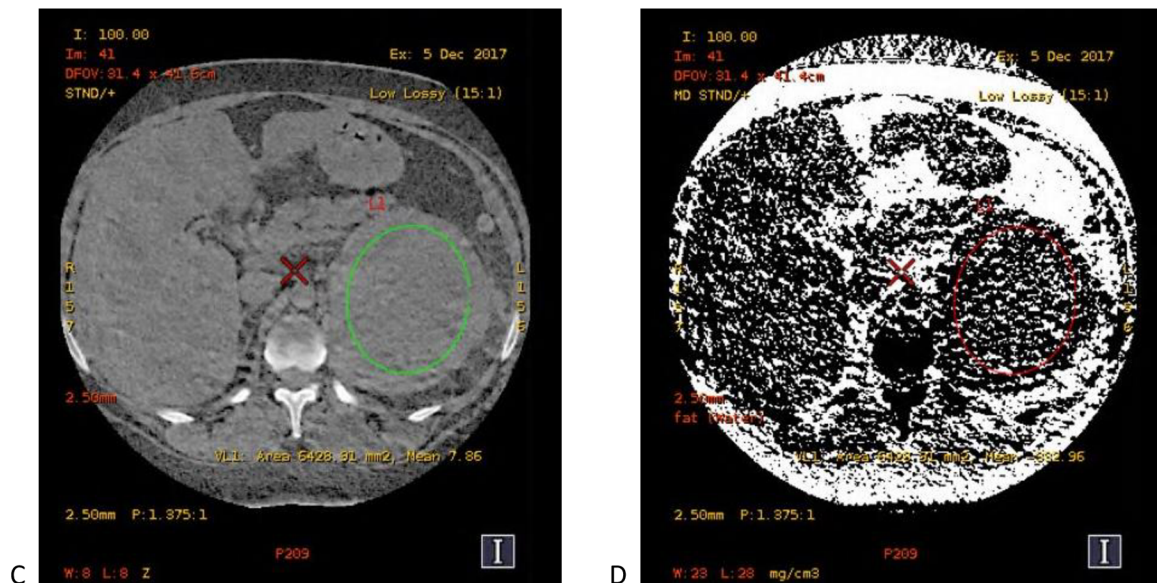
Vyšetření byla provedena nativně na přístroji Discovery CT750HD (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), použili jsme techniku Gemstone Spectral Imaging (GSI). Na tomto přístroji je pro zobrazování dvojí energií využito techniky střídáním napětí 80 kV a 140 kV. Skenovací i obrazové parametry byli pro všechny pacienty stejné. Skenovací parametry byli: proud 640 mAs, kolimace $64 \times 0,625$ mm, perioda rotace 0,6 s, faktor stoupání 1,375:1. Obrazové parametry byli: rekonstrukční algoritmus „Standard“, rekonstruovaná šíře vrstvy 2,5 mm, „field of view“ 32 cm, matice 512×512 .

3.3.1.3 Obrazová analýza dat

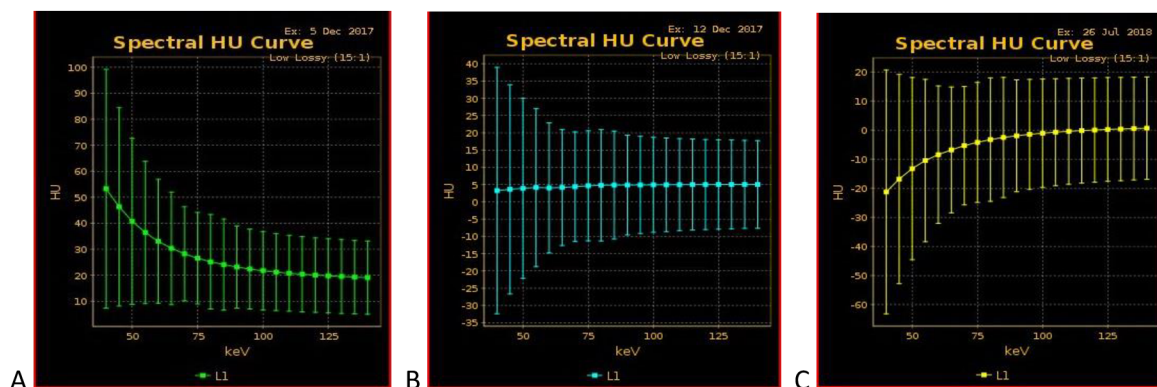
V externí rekonstrukční stanici jsme pomocí softwarového nástroje GSI (AW server 2.0, GE Healthcare) provedli obrazovou analýzu vyšetření. Zhotovili jsme monochromatické obrazy na energetických hladinách 40 keV a 140 keV a ve vybrané oblasti zájmu (ROI, region of Interest použitím stejných kritérií jako při předchozích částí práce) v ložiskách jsme zaznamenali průměrné denzity v HU, efektivní protonové číslo Z_{eff} a obsah tuku v mg/ml pomocí nástroje materiálové dekompozice tuk-voda (Obr.1 A-D). Dále jsme zhodnotili typ spektrální křivky dle směrnice K ($K = \text{denzita při } 140 \text{ keV} - \text{denzita při } 40 \text{ keV}$), křivka byla buď klesající ($K < -0,1$), kontrastní ($-0,1 \leq K \leq 0,1$), nebo stoupající ($K > 0,1$) (Obr.2A-C).

Obrazovou analýzu prováděli nezávisle dva radiologové, zaslepeně stran diagnózy.





Obr.1 Analýza DECT vyšetření, kde ve vybrané oblasti zájmu v objemné lézi levé nadledviny zaznamenáváme hodnotu průměrné denzity na monochromatických obrazech při 40 keV (A), 140 keV (B), efektivního protonového čísla Z_{eff} (C) a množství tuku při materiálové dekompozici tuk-voda (D).



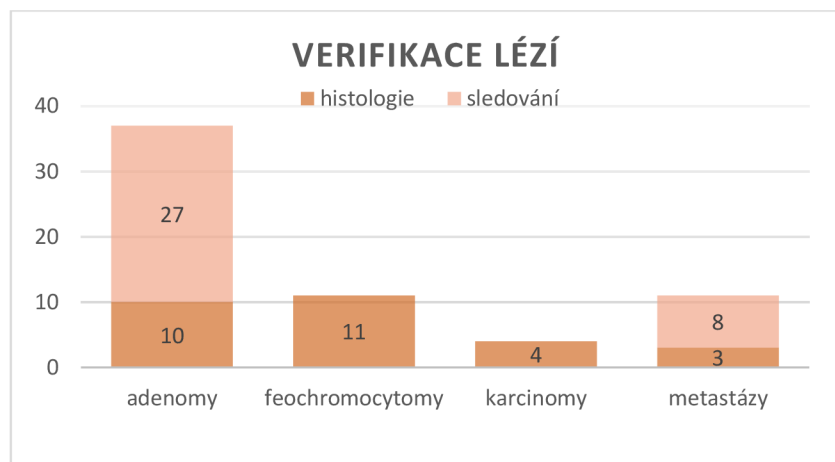
Obr.2 Typy spektrální křivky po výpočtu směrnice K, klesající (A), konstantní (B), stoupající (C).

3.3.1.4 Statistické zpracování dat

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. Kvantitativní veličiny jsme srovnali pomocí t-testu nebo Mannova-Whitneyova U-testu, podle přítomnosti či absence normálního rozložení dat. Kvalitativní veličinu, typ spektrální křivky, jsme srovnali přesným Fischerovým testem. Hladinu statistické signifikance testů jsme stanovili při $p < 0,05$. Receiver Operating Characteristic (ROC) křivky srovnali diagnostickou přesnost jednotlivých kvantitativních veličin.

3.3.2 VÝSLEDKY

Z vyšetřených 63 lézí bylo 37 adenomů a 26 non-adenomů, z toho 11 feochromocytomů, 11 metastáz a 4 adrenokortikální karcinomy. Některé byly verifikované po adrenalectomii histologicky, u ostatních byla diagnóza stanovena na základě stagnace velikosti či naopak signifikantního růstu při kontrolním vyšetření (Obr.3).



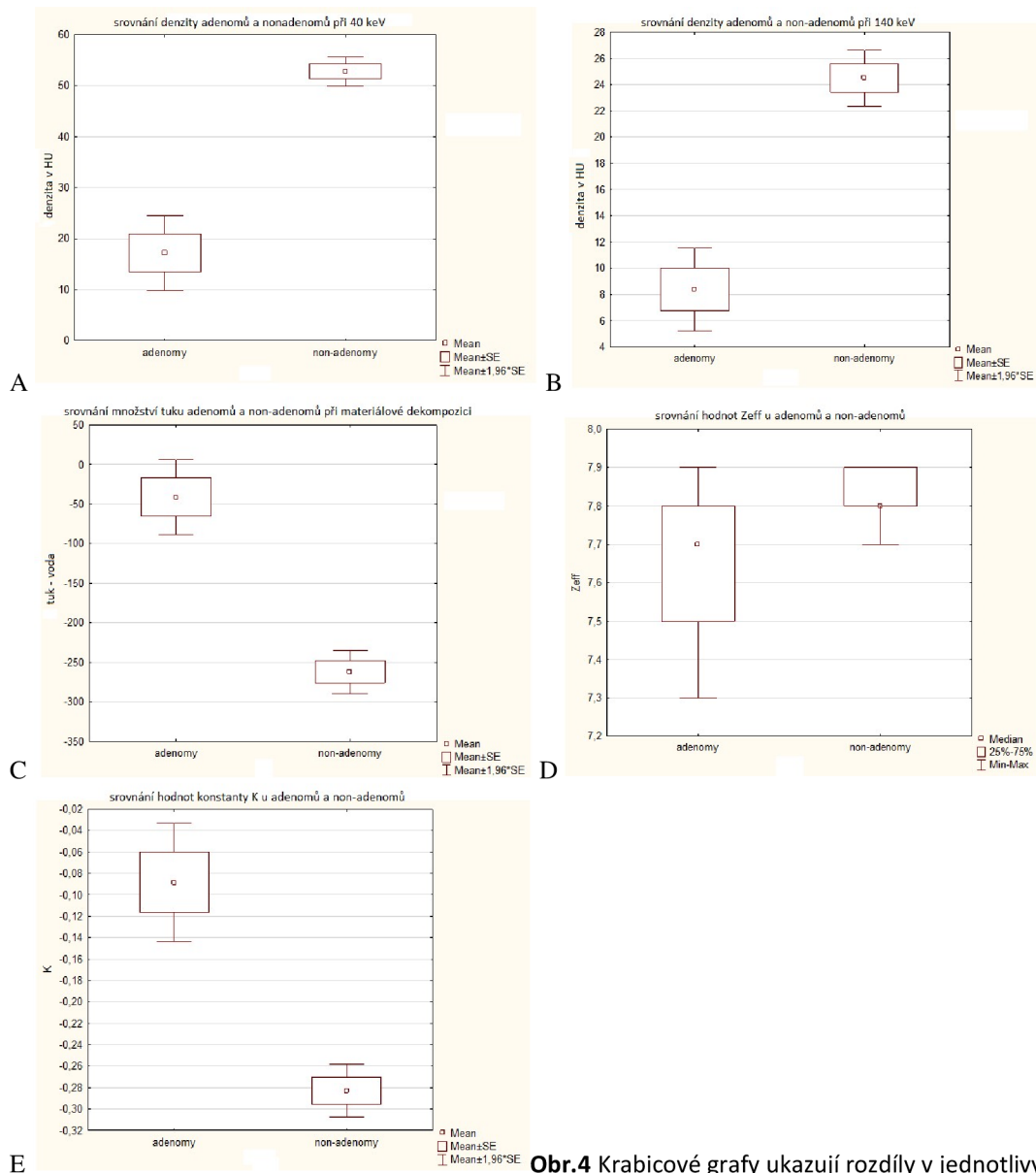
Obr. 3 Graf ukazuje počet lézí, které byly verifikované histologicky a těch stanovených na základě kontrolních vyšetření či anamnézy pacienta.

Průměrná denzita adenomů při monochromatické energii 40 keV byla 17,23 (\pm 22,68) HU, zatímco u non-adenomů 52,77 (\pm 7,47) HU. Při energii 140 keV byly denzity 8,39 (\pm 9,83) HU u adenomů a 24,5 (\pm 5,57) HU u non-adenomů. Hodnota efektivního protonového čísla adenomů byla průměrně 7,65 (\pm 0,16) a u non-adenomů byla 7,82 (\pm 0,06). Množství tuku při materiálové dekompozici tuk-voda bylo u adenomů naměřeno průměrně na -41,13 (\pm 147,64) mg/ml a u non-adenomů -262,1 (\pm 71,45) mg/ml. U těchto kvantitativních veličin jsme prokázali statisticky signifikantní rozdíl mezi adenomy a non-adenomy, podrobněji viz Tbl.1. Graficky tyto výsledky znázorňují krabicové grafy (Obr4).

Spektrální křivka byla u adenomů (n=37) klesající v 17 případech, konstantní v 15 případech a v 5 případech stoupající. U non-adenomů (n=26) byla spektrální křivka vždy klesající (Tbl.2).

	Dg										p
	Adenomy (n = 37)					non-adenomy (n = 26)					
	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	
denzita 40 keV	17,23	22,68	16,93	-25,4	57,73	52,77	7,47	53,43	37,11	65,98	<0,0001 ^a
denzita 140 keV	8,39	9,83	8,31	-10	33,18	24,5	5,57	25,57	13,22	33,75	<0,0001 ^a
K	-0,09	0,17	-0,09	-0,5	0,23	-0,28	0,06	-0,28	-0,44	-0,15	<0,0001 ^a
Zeff	7,65	0,16	7,7	7,3	7,9	7,82	0,06	7,8	7,7	7,9	<0,0001 ^b
fat/water	-41,13	147,64	-29,5	-364	283,25	-262,1	71,45	-262,33	-429,9	-140,71	<0,0001 ^a

Tbl.1 Podrobné srovnání výsledků kvantitativních veličin i konstanty K u adenomů a non-adenomů. Kvantitativní veličiny byly srovnány pomocí t-testu (^a), kvalitativní pomocí Mann-Whitneyova testu (^b); mean = průměr, SD = směrodatná odchylka.

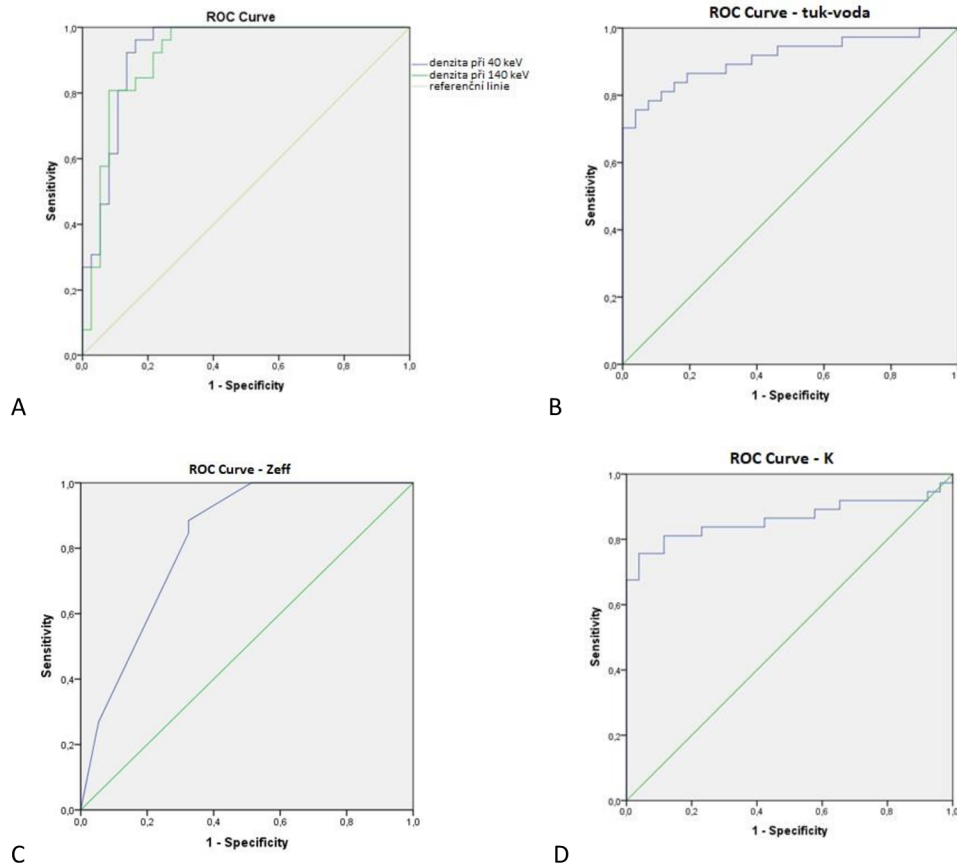


Obr.4 Krabicové grafy ukazují rozdíly v jednotlivých zkoumaných veličinách mezi adenomy a non-adenomy; Mean – průměr, SE – standardní odchylka, při Z_{eff} vyjádřeno místo průměru mediánem, jelikož nemá normální distribuci.

		křivka			spolu
		stoupající	klesající	konstantní	
adenomy	počet	5	17	15	37
	%	13,50 %	45,90 %	40,50 %	100,00 %
non-adenomy	počet	0	26	0	26
	%	0,00 %	100,00 %	0,00 %	100,00 %

Tbl.2 Tabulka ukazuje početní a procentuálně zastoupení jednotlivých typů spektrálních křivek u adenomů a non-adenomů.

Následná ROC analýza ukázala, že nejlepší diagnostickou přesnost při odlišování adenomů od non-adenomů mají denzita při energii 40 keV (AUC, Area Under Curve 0,927, senzitivita 92,3%, specificita 86,5 %), dále 140 keV (AUC 0,917, Se 84,6 %, Sp 83,8 %) a materiálová dekompozice (AUC 0,911, Se 83,8 %, Sp 84,6 %). Efektivní protonové číslo mělo AUC 0,823 a Se 84,6 %, ale Sp pouze 67,6 %. Podrobněji to ukazuje tabulka 3.



Obr.5 ROC křivky znázorňující diagnostickou přesnost jednotlivých veličin, denzity (A), materiálové dekompozice (B), efektivního protonového čísla (C) a konstanty K (D).

	AUC	Standardní chyba	95 % CI (confidence interval)	Senzitivita	Specifická
denzita při 40 keV	0,927	0,033	0,862-0,993	92,3 %	86,5 %
denzita při 140 keV	0,917	0,036	0,846-0,988	84,6 %	83,8 %
tuk/voda	0,911	<0,0001	0,839-0,982	83,8 %	84,6 %
Z _{eff}	0,823	0	0,722-0,924	84,6 %	67,6 %
k	0,862	<0,0001	0,765-0,959	81,1 %	88,5 %

Tbl.3 Souhrn ROC analýzy pro jednotlivé zkoumané veličiny; Z_{eff}-efektivní protonové číslo, k – konstanta K pro spektrální křivku, AUC – Area Under Curve

3.3.3 DISKUZE

Jak již bylo zmíněno v předchozích částech vlastní práce, ložiskové léze nadledvin jsou potenciálně závažný problém. Mohou být zachycené při CT vyšetření jako incidentalom, nebo při endokrinologické či onkologické indikaci. Ve všech případech je nutné provést pečlivou diferenciativně diagnostickou rozvahu komplexně s informacemi o klinickém stavu pacienta, s anamnézou pacienta eventuálně i ve spolupráci s endokrinologem či urologem. Nejčastějším nádorem nadledvin je benigní adrenokortikální adenom, který ve většině případů nevyžaduje další došetření či sledování [10]. Je potřebné ho odlišit od takzvaných non-adenomů (lézí, které nejsou při vyšetření jasně popsány jako adenomy). V našem souboru pacientů se jednalo o feochromocytomy, metastázy a adrenokortikální karcinomy. Jelikož většina adenomů jsou tzv. bohaté na tuky, obsahují v cytoplazmě lipidy (70 % adenomů) [56], je obrazová diagnostika postavena na hodnocení přítomnosti tuku. Samozřejmě v kombinaci se základními morfologickými znaky, jako jsou velikost, tvar, ohraničení, unilateralita či bilateralita léze, přítomnost kalcifikací, krvácení, nekróz.

Základní metoda hodnocení tuku v ložisku je měření nativní denzity, za optimální hraniční hodnotu se obecně považuje 10 HU [17, 18]. Přibližně 30 % adenomů je však chudých na tuky, a tudíž mají nativně denzitu průměrně větší než 10 HU, tyto představují diferenciativně diagnostický problém, pokud nechceme pacienta vystavovat zbytečnému záření, stresu či kontrastu z dalších vyšetření.

Zkoumala se i možnost využití minimální hodnoty denzity [64] jako doplněk k hodnotě průměrné denzity a k procentu negativních pixelů (histogramové analýze). Han a kolektiv dokázali na velkém vzorku pacientů, že i při průměrné nativní denzitě >10 HU může

kombinace minimální hodnoty denzity procenta negativních pixelů pomoci správně určit adenom.

V první části vlastní práce jsem se zaměřila i na CT histogramovou analýzu lézí, jejíž výhodou je možnost provést i retrospektivně, a i na vyšetřeních přeposlaných z jiných pracovišť. Nevýhodou zůstává ovlivnění CT šumem, časová náročnost a nutnost přídatného softwaru. Zde jsme potvrdili optimální hraniční hodnotu pro odlišení adenomů od non-adenomů hodnotu 10 % negativních pixelů ve shodě s jinými autory (viz 3.1.3).

Částečně může nevýhody histogramové analýzy snížit algoritmus založený na Gaussovském modelu neboli výpočet 10. percentilu. Autoři Hsu, Wang, Clark a kolektiv sestavili nejdříve vzorec na výpočet percentilu [20], následně korigovaný algoritmus, který zohledňuje CT šum [21] a vytvořili volně dostupný online model algoritmu [22]. Je to rychlá a potenciálně vhodná metoda pro nahrazení časově náročnější CT histogramové analýzy. V druhé části práce (3,2) jsem se věnovala této metodě a výsledky jsou ve shodě s jinými autoři (dosud publikovaných prací s touto tematikou je pár), pouze hraniční hodnota v našem souboru pacientů se jeví -8 HU a faktor stoupání menší než 1 dle našich výsledků není vhodný.

Ve třetí části práce jsem se zaměřila na hodnocení lézí pomocí CT s dvojí energií (ssDECT). Naše pracoviště je vybaveno přístrojem Discovery CT750HD (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), který jako metodu dvojí energie využívá rychlé přepínání napětí mezi 80 kV a 140 kV. Následným postprocesingem je možné vytvořit monochromatické obrazy na určitých energetických hladinách (my jsme měřili denzitu na 40 keV a 140 keV), u vyšetření s kontrastní látkou je možné vytvořit virtuální nativní fázi, v neposlední řadě nám dává možnost i kvantifikovat množství tukové tkáně ve vybrané oblasti pomocí nástroje materiálové dekompozice.

Zvolili jsme veličiny hodnotící obsah tuku v ložiscích, kromě hodnocení množství tuku pomocí nástroje materiálové dekompozice tuk-voda je možné hodnotit tkáň při DECT i pomocí srovnávání různých monochromatických obrazů. Protože denzita tkáně se mění při změně napětí na rentgence, a protože postprocesing nám umožňuje zhotovit virtuální monochromatické obrazy na různých energetických hladinách, máme možnost srovnat změny denzity v oblasti zájmu. Měřili jsme tedy hodnoty denzity při 40 keV a 140 keV a následně jsme vypočetli hodnotu konstanty K a určili, zda je průběh spektrální křivky

stoupající, klesající či konstantní. Při 40 keV jsme dosáhli nejlepší výsledky ze všech srovnávaných veličin v ROC analýze (AUC 0,927), při 140 keV byli rozdíly mezi adenomy a non-adenomy mírně menší. U adenomů bylo 17 křivek z 37 klesajících, 15 křivek konstantních a 5 stoupajících, zatímco u non-adenomů bylo všech 26 křivek klesajících, tudíž jsme dospěli k závěru že jiná, než klesající křivka je vysoce specifická pro adenomy. Další zkoumanou veličinou bylo množství tuku pomocí nástroje tukové dekompozice tuk-voda. Dosáhla velmi dobrý výsledek v ROC analýze (AUC 0,911). Z_{eff} , neboli efektivní protonové číslo vyjadřuje protonové číslo materiálu, který se skládá z více prvků. Rozdíl mezi adenomy a non-adenomy byl sice statisticky signifikantní, ale specifická 67,6 % je pro využití v praxi nízká.

Odborných prací se zaměřením na DECT v hodnocení lézí nadledvin v čase našeho výzkumu nebylo mnoho [32, 67, 68], všechny hodnotili diferenciaci adenomů a metastáz, přesto jsme srovnali výsledky s nimi:

Gupta a kol. [67] použitím ssDECT s napětím 80kV a 140kV měřili denzity adenomů a metastáz při obou hraničních energiích a hodnotili jejich změny. Ukázali 50 % senzitivitu a 100 % specifitu pro pokles denzity při 80 kV. I přesto že se jedná o částečně jiný typ výpočtu, je v korelaci se zastoupením konstantních a rostoucích křivek u adenomů. Stejně jako při našem souboru pacientů jiný typ křivky jako klesající ukazuje na adenom. Nevýhodou této práce je velmi malý počet metastáz (n=5).

Ju a kolektiv [32] publikovali práci s metodikou nejpodobnější naší, rovněž však srovnávali pouze adenomy a metastázy. Výsledky naše a jejich jsou ve shodě téměř ve všech veličinách, nej přesnější veličina pro diferenciaci dvou skupin jsou opět monochromatické obrazy při 40keV. Rozdílné je zastoupení křivek u non-adenomů, u nás 26 z 26 byli klesající, v jejich práci se vyskytli u metastáz v malém procentu i křivky konstantní i stoupající.

Shi a kol. [68] využili nativní DECT s dvěma zdroji energie (předchozí využili ssDECT). Rovněž zaznamenali klesající křivky u non-adenomů a stoupající u adenomů, když měřili rozdíly hodnot nativní denzity od vyšších energií (140, resp. 100 keV) k nižším energiím (80, resp. 40 keV). U adenomů byli rozdíly kladné, u non-adenomů záporné.

Z novějších článků ukazují slibné využití CT s dvojitými energiemi tyto studie, i když všechny s použitím postkontrastního vyšetření.

Martin a kol. [33] kvantifikovali množství tuku a jódu v lézi použitím DECT s dvěma zdroji záření. Srovnávali adenomy, metastázy a anatomicky normální nadledviny, měřili průměrnou denzitu při nativním a postkontrastním vyšetření, dále procento tuku a vypočetli absolutní množství jodu v ložisku. Nejvyšší senzitivitu a specificitu (97 % a 100 %) pro diferenciaci adenomů dosáhli v kombinaci měření množství jodu a procenta tuku.

Loonis a kol. [34] srovnávali adenomy a non-adenomy použitím postkontrastního CT vyšetření na DECT, zaměřili se na denzitu při virtuální nativní fázi, frakci tuku, množství jodu a u ložisek, které měli na virtuální nativní fázi >10 HU doplnili výpočet relativního wash-outu. Statisticky signifikantní rozdíly mezi sledovanými skupinami byli ve všech sledovaných parametrech, nejlepší výsledky dosáhli při měření procenta tuku (Se 59 %, Sp 100 %) a zlepšení senzitivity dosáhli v kombinaci s relativním wash-outem.

Můžeme konstatovat, že DECT (jedno či dvouzdrojové) s využitím postprocesingových nástrojů umožňuje identifikaci tukové složky v adrenálních adenomech a může tedy přispět k diferenciální diagnostice nádorů nadledvin.

Nevýhodou techniky v našich podmínkách (ssDECT s rychlým přepínáním mezi nízkým a vysokým napětím) je vyšší radiační zátěž, neboť nelze pro snížení dávky použít automatickou modulaci proudu. Další nevýhodou na našem pracovišti je fakt, že je nutné vyšetřovací mód s dvojí energií zapnout cíleně, a proto je její využití u incidentalomů omezené. Jako limitaci naší práce lze uvést doposud relativně malý počet pacientů a dále fakt, že většina adenomů a 8 metastáz není histologicky ověřená, nicméně kritéria stanovení diagnózy pomocí kontrolního CT s odstupem 12 měsíců se shodují s doporučením American College of Radiology [11].

3.3.4 ZÁVĚR

Pomocí nativního CT vyšetření s dvojí energií jsme schopni identifikovat tukovou složku ložiskových lézí nadledvin, tudíž potenciálně odlišovat adenomy od non-adenomů nadledvin.

U všech sledovaných veličin (denzita při 40 keV, 140 keV, efektivní protonové číslo Z_{eff} , materiálová dekompozice tuk-voda, konstanta K) jsme prokázali statisticky signifikantní rozdíl pro odlišování lézí, ale v ROC analýze dosáhla nejlepší hodnoty denzita při energii 40 keV.

4. Souhrn

Zabývali jsme se zobrazováním ložiskových lézí nadledvin pomocí CT vyšetření, a to hodnocením nativní denzity, CT objemové histogramové analýzy a dále novější modifikací – algoritmem založeným na Gaussovském modelu a ssDECT.

Ve vlastních studiích jsme v souboru pacientů srovnávali skupinu adenomů a non-adenomů (zde byly nejčastější feochromocytomy, metastázy, adrenokortikální karcinomy), u jednotlivých zobrazovacích či post-processingových metod jsme hledali optimální hraniční hodnotu k odlišení benigních lézí od non-adenomů, které potřebují další došetření.

Při hodnocení nativní denzity ložisek jsme potvrdili, že optimální hraniční hodnota je 10 HU se senzitivitou, specificitou a PPV 59,35 %, 99,09 % a 98,65 %. Je to jednoduchá, rychlá metoda pro základní odlišení benigních lézí od tzv. non-adenomů, které potřebují další došetření.

Při CT histogramové analýze byla optimální hranice na >10 % negativních voxelů, kde senzitivita, specificita a PPV dosáhly hodnoty 82,93 %, 98,18 % a 98,08 %. Doplnění histogramové analýzy po nativním CT vyšetření nám pomůže zvýšit senzitivitu bez snížení specificity za předpokladu, že v CT obraze není zastoupeno větší množství šumu. Všechny léze v tomto souboru pacientů byli histologicky verifikované.

Modifikace CT histogramové analýzy, tzv. Gaussovský algoritmus, používá hodnotu průměrné denzity, standardní odchylky a matematických vlastností Gaussovy distribuce k určení polohy 10. percentilu. Je ovlivněna CT šumem, po zohlednění některých skenovacích a obrazových parametrů (velikost proudu, pitch faktoru, šíře CT rekonstrukce) dostaneme tzv. korigovaný Gaussovský algoritmus, který vliv šumu částečně potlačuje. Volně on-line dostupný kalkulátor pro výpočet dělá z této metody ve srovnání s histogramovou analýzou rychlou, v praxi snadno použitelnou metodu.

Optimálního kompromisu mezi senzitivitou a specificitou jsme dosáhli při cut-off hodnotě korigovaného algoritmu +2 HU. Chceme-li však odlišit maximum non-adenomů při zachování dobré senzitivity, navrhuje hraniční hodnotu -8 HU, kde senzitivita a specificita dosahují 68,8 % a 97,6 %.

V prospektivní části studie zaměřené na CT s duální energií (ssDECT) byly léze buďto histologicky ověřené, nebo stanovené na základě onkologické anamnézy a stagnaci či progresi velikosti v čase. Zaznamenali jsme denzity ve vybrané oblasti zájmu na monochromatických obrazech na energetické hladině 40 keV a 140 keV, efektivní protonové číslo Z_{eff} , obsah tuku pomocí materiálové dekompozice tuk/voda a zhodnotili jsme typ spektrální křivky. Po ROC analýze se ukázaly hodnoty denzity na hladině 40 keV, 140 keV a množství tuku pomocí materiálové dekompozice tuk/voda být nejvhodnější pro rozlišování adenomů od non-adenomů.

Všechny zkoumané metody ukázaly možnost rozlišovat adenomy od non-adenomů nadledvin s dobrou senzitivitou a specificitou. V klinické praxi na našem pracovišti, pokud na základě nativního CT rozhodneme, že se jedná o nejistou lézi, navrhuje doplnit histogramovou analýzu, je možné ji nahradit Gaussovským algoritmem pamatujeme-li na nižší senzitivitu.

Nutné je zachovat multidisciplinární přístup ke každému pacientovi.

5. Summary

We focused on adrenal focal lesions imaging using CT examination, namely the assessment of unenhanced density, CT volume histogram analysis and its recent modification – Gaussian-model based algorithm and ssDECT.

In our research work, we compared the group of adenomas with the group of non-adenomas (the most common pheochromocytomas, metastases, adrenocortical carcinomas were here), and for individual imaging or post-processing methods we searched for the optimal threshold value to distinguish benign lesions from non-adenomas that need further investigation.

When evaluating unenhanced density of lesions, we confirmed that the optimal cut-off value is 10 HU with sensitivity, specificity and PPV of 59.35 %, 99.09 % and 98.65 %. It is a simple, quick method for the basic differentiation of benign lesions from so-called non-adenomas, which need further examination.

In CT histogram analysis, the optimal cut-off value was at >10 % negative voxels, where sensitivity, specificity and PPV reached values of 82.93 %, 98.18 % and 98.08 %.

Complementing the histogram analysis after an unenhanced CT examination will help us to increase the sensitivity without loss of specificity, assuming that there is not a large amount of noise in the CT image. All lesions in this study group were histologically verified.

A modification of CT histogram analysis, the so-called Gaussian-model based algorithm, uses the value of the mean unenhanced density, standard deviation, and mathematical properties of the Gaussian distribution to determine the position of the 10th percentile. It is affected by CT noise and after taking into account some scanning and image parameters (current value, pitch factor, CT image thickness) we get the so-called corrected Gaussian algorithm, which partially suppresses the effect of noise. A freely available online calculator makes this method a quick and easy-to-use in practice compared to histogram analysis.

We achieved the optimal compromise between sensitivity and specificity at the cut-off value of the corrected algorithm +2 HU. However, if we want to distinguish a maximum of non-adenomas while maintaining good sensitivity, we propose a cut-off value of -8 HU, where the sensitivity and specificity reach 68.8% and 97.6%, respectively.

In the prospective part of the study, we focused on single source dual-energy CT (ssDECT), lesions were either histologically verified or determined based on oncological history and stagnation or progression of size over time. We recorded densities in the selected region of interest on monochromatic images at 40 keV and 140 keV energy level, effective proton number (Z_{eff}), fat content using fat/water material decomposition and evaluated the type of spectral curve. After the ROC analysis, the density values at the level of 40 keV, 140 keV and the amount of fat using the fat/water material decomposition were shown to be the most suitable for distinguishing adenomas from non-adenomas.

All investigated methods showed the ability to distinguish adenomas from non-adenomas of the adrenal glands with good sensitivity and specificity. In our clinical practice, if the lesion is indeterminate based on the native CT density, we suggest to perform a histogram analysis. It is possible to replace it with a Gaussian algorithm if we remember the lower sensitivity.

It is necessary to maintain a multidisciplinary approach to each patient.

6. Literatura

[1] **AKIN D, YILMAZ TM, OZBEK O, ÖZBINER H, CICEKCIBASI AE, BÜYÜKMUMCU M and KABAKCI AD.** Morphometric analysis of suprarenal glands (adrenal glands) with multislice computerized tomography. *Int. J. Morphol.* 2017; 35(1):120-127.

[2] **Mangray S, DeLellis RA.** Adrenal Embryology and Pathology. In: **Blake A. Michael, Boland W. Giles...** Adrenal Imaging. Contemporary Medical Imaging. Totowa, NJ: Humana Press, 2009, 1-33. ISBN 978-1-934115-86-2.

[3] **Lam KY, Chan AC, Lo CY.** Morphological analysis of adrenal glands: a prospective analysis. *Endocr Pathol.* 2001 Spring; 12(1): 33-8.

[4] **STUDZINSKI GP, HAY DCF, SYMINGTON T.** Observations on the Weight of the Human Adrenal Gland and the Effect of Preparations of Corticotropin of Different Purity on the Weight and Morphology of the Human Adrenal Gland. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1963 March; 23(3): 248–254.

[5] **Lingam RK, Sohaib SA, Vlahos I, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman A, and Reznick RH.** CT of Primary Hyperaldosteronism (Conn's Syndrome): The Value of Measuring the Adrenal Gland. *American Journal of Roentgenology* 2003; 181(3): 843-849.

[6] **Granner DK.** Hormony kůry nadledvin. In: **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW.** Harperova biochemie. Jinočany: H&H, 2001, 548-561.

[7] **Lam, A.Ky.** Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28: 213–227.

[8] **Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM.** Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug; 175(2): G1-G34.

[9] **Fryšák Z, Karásek D, Halenka M.** Incidentalomy nadledvin. *Interní Med.* 2009; 11(11): 511–514.

[10] **Čtvrtlík F, Čivrný J, Szász P, Odstrčil F, Tüdös Z.** CT nálezy nejčastějších tumorů nadledvin – obrazová esej. *Ces Radiol* 2020; 74(3): 233–243.

[11] **Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, Berland LL, Pandharipande PV.** Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 1038-1044.

[12] **Dietrich CF.** Nadledviny. In: **Dietrich CF a kol.** Ultrasonografie. Orgánové zobrazení pro základní, nadstavbové a závěrečné kurzy. Equilibria, 2008, 235-244. ISBN 978-808-89284-20-7

[13] **Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Sienz M, Bojunga J, Braden B.** Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall Med.* 2010 Apr; 31(2): 163-8.

[14] **Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A, Eichler K, Holzer K, Kriener S, Herrmann E, Nierhoff J, Bon D, Bechstein WO, Vogl T, Zeuzem S, Bojunga J.** Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med.* 2011 Oct; 32(5): 460-71.

[15] **Slapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, Migda B, Otto M, Jakubowski WS.** Application of parametric ultrasound contrast agent perfusion studies for differentiation of hyperplastic adrenal nodules from adenomas-Initial study. *Eur J Radiol.* 2015 Aug; 84(8): 1432-1435.

- [16] **Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M.** Adrenal Imaging Using Computed Tomography: Differentiation of Adenomas and Metastasis. In: **Blake A.Michael, Boland W. Giles...** Adrenal Imaging. Contemporary Medical Imaging. Totowa, NJ: Humana Press, 2009, 127-139. ISBN 978-1-934115-86-2.
- [17] **Szász P, Kučera P, Čtvrtilík F, Langová K, Hartmann I and Tüdös Z.** Diagnostic Value of Unenhanced CT Attenuation and CT Histogram Analysis in Differential Diagnosis of Adrenal Tumors. *Medicina* 2020; 56: 597.
- [18] **Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, Dunnick NR, Heiken JP, Wang HH.** Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology*. 1996 Sep; 200(3): 743-7.
- [19] **Tüdös Z, Kučera P, Szász P et al.** Influence of slice thickness on result of CT histogram analysis in indeterminate adrenal masses. *Abdom Radiol* 2019; 44: 1461–1469.
- [20] **Hsu LD, Wang CL, Clark TJ.** Characterization of Adrenal Adenoma by Gaussian Model-Based Algorithm. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2016; 45: 312–318.
- [21] **Clark TJ, Hsu LD, Hippe D, et al.** Evaluation of diagnostic accuracy: multidetector CT image noise correction improves specificity of a Gaussian model-based algorithm used for characterization of incidental adrenal nodules. *Abdom Radiol* 2019; 44: 1033–1043.
- [22] **Raddecisionsupport [online]. [vid. 30.11.2022].**
http://raddecisionsupport.com/apps/adenoma_app/index.html
- [23] **Ho LM, Samei E, Mazurowski MA, Zheng Y, Allen BC, Nelson RC, Marin D.** 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? *AJR* 2019; 212: 554 – 561.
- [24] **Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI.** Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002 Mar; 222(3): 629-33.
- [25] **Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H.** Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2005 Feb; 234(2): 479-85.
- [26] **Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F.** CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Mar; 170(3): 747-52.
- [27] **Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR.** Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000 Dec; 217(3): 798-802.
- [28] **Gündoğdu E, Oğuzman M, Emekli E, Kebapçı M.** Are the washout values currently accepted for lesion characterization in dedicated adrenal CT adequate for diagnosis? *Diagn Interv Radiol*. 2021 Nov; 27(6): 694–702.
- [29] **Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B, Weng AM, Dischinger U, Kircher S, Buck AK, Bley TA, Deutschbein T, Fassnacht M.** Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol*. 2021 Dec 10; 186(2): 183-193.
- [30] **Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH.** Pheochromocytoma as a frequent false-positive in adrenal washout CT: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2018 Mar; 28(3): 1027-1036.

- [31] Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, Haissaguerre M, Tabarin A.** Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur J Endocrinol.* 2018 May; 178(5): 439-446.
- [32] Ju Y, Liu AL, Wang HQ, Liu YJ, Liu JH, Chen AL, Chen LH, Li Y, Han Z.** Value of single-source dual-energy CT (ssDECT) in differentiating lipid-poor adrenal adenomas from metastatic lesions. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2016 Nov 23;38(11):826-832.
- [33] Martin SS, Weidinger S, Czwikla R, Kaltenbach B, Albrecht MH, Lenga L, Vogl TJ, Wichmann JL.** Iodine and Fat Quantification for Differentiation of Adrenal Gland Adenomas From Metastases Using Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol.* 2018 Mar;53(3):173-178.
- [34] Loonis AT, Yu H, Glazer DI, Bay CP, Sodickson AD.** Dual Energy-Derived Metrics for Differentiating Adrenal Adenomas From Nonadenomas on Single-Phase Contrast-Enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2022 Nov 23.
- [35] Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, Yaghmai., Miller FH.** Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *Radiographics.* 2016 Mar-Apr;36(2):414-32.
- [36] Rodacki K, Ramalho M, Dale BM, Battisti S, de Campos RO, Giardino A, Semelka RC.** Combined chemical shift imaging with early dynamic serial gadolinium-enhanced MRI in the characterization of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Jul; 203(1): 99-106.
- [37] Halefoglul AM, Altun I, Disli C, Ulusay SM, Ozel BD, Basak M.** A prospective study on the utility of diffusion-weighted and quantitative chemical-shift magnetic resonance imaging in the distinction of adrenal adenomas and metastases. *J Comput Assist Tomogr.* 2012 Jul-Aug;36(4):367-74.
- [38] Wu MH, Liu FH, Lin KJ, Sun JH, Chen ST.** Diagnostic value of adrenal iodine-131 6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol scintigraphy for primary aldosteronism: a retrospective study at a medical center in North Taiwan. *Nucl Med Commun.* 2019 Jun; 40(6): 568-575.
- [39] Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, Timmers HJ, Scott AT, Elojeimy S, Rubello D, Virgolini IJ, Fanti S, Balogova S, Pandit-Taskar N, Pacak K.** European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Sep;46(10):2112-2137.
- [40] Kunikowska J, Matyskiel R, Toutounchi S, Grabowska-Derlatka L, Koperski L, Królicki L.** What parameters from 18F-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Dec; 41(12): 2273-80.
- [41] Boland GWL, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al.** Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011; 259(1): 117–126.
- [42] Keshavamurthy J, Weerakkody Y, Bell D.** Extra-adrenal myelolipoma. Reference article, *Radiopaedia.org.* (accessed on 10 Aug 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-72212>
- [43] Čtvrtlík F, Kučera P, Sedláčková Z, et al.** Přítomnost kalcifikací v nádorech nadledvin – jsou skutečně typické pro adrenokortikální karcinomy? *Ces Radiol* 2020; 74(1): 28–32.

- [44] Čtvrtlík F, Kučera P, Szász P, Sedláčková Z, Langová K, Hartmann I, Škarda J, Baxa J, Hora M, Kočová E, Pacovský J, Tüdös Z. Příklad měření velikosti náhodně zachycené expanze nadledviny v diferenciální diagnostice incidentalomy. *Ces Radiol* 2019; 73(4): 235–239.
- [45] Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, Harrell AG, Norton HJ, Asbun H, Kercher KW, Heniford BT. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):914-20; discussion 919-20
- [46] Petersenn S, Richter PA, Broemel T, Ritter CO, Deutschbein T, Beil FU, Allolio B, Fassnacht M; German ACC Study Group. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr; 172(4): 415-22.
- [47] Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jan; 56 (1): 95-101.
- [48] Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer Med*. 2018 Nov; 7(11): 5534-5542.
- [49] Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun;194(6):1450-60. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2012 May;198(5):1232.
- [50] Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med*. 2006 Jan;47(1):32-7.
- [51] Remer EM, Miller FH. Imaging of Pheochromocytomas. In: Blake, M., Boland, G. (eds) *Adrenal Imaging*. Contemporary Medical Imaging. Totowa, NJ: Humana Press, 2009, 109-126. ISBN 978-1-934115-86-2.
- [52] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005; 366(9486): 665–675.
- [53] Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Kloese P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peçzkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 May 9; 346(19): 1459-66.
- [54] Čtvrtlík F, Tudos Z, Szasz P, Sedlackova Z, Hartmann I, Schovanek J, Frysak Z, Macova I, Zelinka T, Hora M, Kocova E, Pacovsky J, Krsek M, Lehotska V, Mojtova E, Molnar J, Vanek V, Pacak K, Baxa J. Characteristic CT features of pheochromocytomas - probability model calculation tool based on a multicentric study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Sep; 163(3): 212-219.
- [55] Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, Timmers HJ, Scott AT, Elojeimy S, Rubello D, Virgolini IJ, Fanti S, Balogova S, Pandit-Taskar N, Pacak K. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sep; 46(10):2112-2137. Epub 2019 Jun 29.
- [56] Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Jul; 171(1): 201-4.

- [57] Ho LM, Paulson EK, Brady MJ, Wong TZ, Schindera ST.** Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jul; 191(1):234-8.
- [58] Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, Haider MA.** Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov; 187(5):1303-8.
- [59] Halefoglul AM, Yasar A, Bas N, Ozel A, Erturk SM, Basak M.** Comparison of computed tomography histogram analysis and chemical-shift magnetic resonance imaging for adrenal mass characterization. *Acta Radiol.* 2009 Nov; 50(9):1071-9.
- [60] Lin MF, Chang-Sen LQ, Heiken JP, Pilgram TK, Bae KT.** Histogram analysis for characterization of indeterminate adrenal nodules on noncontrast CT. *Abdom Imaging.* 2015 Aug; 40(6):1666-74.
- [61] Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR.** CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jul; 187(1):191-6.
- [62] Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP.** Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method. *Radiology.* 2003 Sep; 228(3):735-42.
- [63] Teixeira AP, Haddad W Jr, Barreto LO, Secaf A, Mermejo LM, Lucchesi FR, Tucci S Jr, Elias Junior J, Molina CAF, Muglia VF.** Histogram analysis in the differentiation between adrenal adenomas and pheochromocytomas: the value of a single measurement. *Radiol Bras.* 2023 Mar-Apr; 56(2):59-66.
- [64] Han Z, Wu M, Wei P, Zhu H, Zhang X, Ding Z, Zhang M.** Differential diagnostic value of plain CT scan in adrenal adenoma and non-adenoma: A two-center control study of mean attenuation value, minimum attenuation value, and CT histogram. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 9;13:1007870.
- [65] Szász P, Čtvrtlík F, Kučera P, Odstrčil F, Langová K, Kovář R, Študentová H, Hruška F, Tüdös Z.** Využití CT s duální energií pro odlišení adenomů a non-adenomů nadledvin – první zkušenosti. *Ces Radiol* 2019; 73(2): 87–92
- [66] Rocha TO, Albuquerque TC, Nather JC Jr, Salmon CEG, Tucci S Jr, Wang JZ, Westphalen AC, Elias J Jr, Muglia VF.** Histogram Analysis of Adrenal Lesions With a Single Measurement for 10th Percentile: Feasibility and Incremental Value for Diagnosing Adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Dec; 211(6): 1227-1233.
- [67] Gupta RT, Ho LM, Marin D, Boll DT, Barnhart HX, Nelson RC.** Dual-energy CT for characterization of adrenal nodules: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun; 194(6): 1479-83.
- [68] Shi JW, Dai HZ, Shen L, Xu DF.** Dual-energy CT: clinical application in differentiating an adrenal adenoma from a metastasis. *Acta Radiol.* 2014 May; 55(4): 505-12. Epub 2013 Aug 22.

7. Seznam publikací a přednášek

Práce související s disertační prací

a. Původní vědecké publikace v časopisech s IF:

1. Čtvrtlík F, Tudos Z, Szasz P, Sedlackova Z, Hartmann I, Schovanek J, Frysak Z, Macova I, Zelinka T, Hora M, Kocova E, Pacovsky J, Krsek M, Lehotska V, Mojtova E, Molnar J, Vanek V, Pacak K, Baxa J. Characteristic CT features of pheochromocytomas - probability model calculation tool based on a multicentric study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019 Sep; 163(3): 212-219. (IF 1,141)
2. Szász P, Kučera P, Čtvrtlík F, Langová K, Hartmann I and Tüdös Z. Diagnostic Value of Unenhanced CT Attenuation and CT Histogram Analysis in Differential Diagnosis of Adrenal Tumors. Medicina 2020; 56: 597. (IF 2,430)
3. Tüdös Z, Kučera P, Szász P, Hartmann I, Langová K, Škarda J, Čtvrtlík F. Influence of slice thickness on result of CT histogram analysis in indeterminate adrenal masses. Abdom Radiol (NY). 2019 Apr;44(4):1461-1469. (IF 2,429)
4. Tüdös Z, Szász P, Veverková L, Hruška F, Hartmann I, Škarda J, Thomas RP. Spleno-adrenal fusion mimicking an adrenal metastasis of a renal cell carcinoma: A case report and embryological background. Open Med (Wars). 2020 Dec 23;16(1):87-94. (IF 2,123)

b. Původní vědecké publikace v recenzovaných časopisech:

1. Szász P, Čtvrtlík F, Kučera P, Odstrčil F, Langová K, Kovář R, Študentová H, Hruška F, Tüdös Z. Využití CT s duální energií pro odlišení adenomů a non-adenomů nadledvin – první zkušenosti. Ces Radiol 2019; 73(2): 87–92.
2. Čtvrtlík F, Kučera P, Szász P, Sedláčková Z, Langová K, Hartmann I, Škarda J, Baxa J, Hora M, Kočová E, Pacovský J, Tüdös Z. Přínos měření velikosti náhodně zachycené expanze nadledviny v diferenciální diagnostice incidentalomy. Ces Radiol 2019; 73(4): 235–239.
3. Čtvrtlík F, Čivrný J, Szász P, Odstrčil F, Tüdös Z. CT nálezy nejčastějších tumorů nadledvin – obrazová esej. Ces Radiol 2020; 74(3): 233–243.

c. Přehledné/souborné vědecké práce v recenzovaných časopisech:

1. Hruška F, Hartmann I, Král M, Študent V, Čtvrtlík F, Szász P, Fryšák Z. Nádory nadledvin v praxi a jejich léčba. Urol. praxi 2019; 20(5): 224-229.

d. Seznam přednášek/posterů

1. Szász P., Tüdös Z., Čtvrtlík F., Škarda J., Odstrčil F., Langová K., Hruška F. Characterization of adrenal masses using CT histogram analysis, dual energy CT and chemical shift MRI: Methods comparison, first results_11th European

Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC 19), Vídeň, Rakousko, 14.-17.11.2019. E-poster.

2. Szász P, Tüdös Z, Kučera P, Čtvrtlík F, Hartmann I, Škarda J. Unenhanced Attenuation and Histogram Analysis in CT Diagnosis of Adrenal Tumors. 25th European Symposium on Urogenital Radiology 2018. Barcelona, Spain. September 13-16, 2018. E-poster, oral presentation.
3. P. Szász, F. Čtvrtlík, P. Kučera, F. Odstrčil, K. Langová, Z. Tüdös. Využití CT s dvojitými energiemi pro odlišení adenomů a non-adenomů nadledvin: první zkušenosti. XLI ČRK 2018. Olomouc, Česká republika. 17.-19.10.2018.

Ostatní publikace

a. Seznam přednášek/posterů

1. Szász P., Čtvrtlík F. Překvapení na snímku hrudníku před operací tříselné kýly – kazuistika; Symposium radiologie hrudníku 2018, Čeladná, 23.-24.4.2018.
2. Szász P., Hrbek H., Prášil V. Zlomeniny – základní pojmy; Semináře Radiologické kliniky LF UP a FN Olomouc 2017/2018, 24.5.2018.
3. Szász P., Hrbek H. Mazabraudův syndrom (2 kazuistiky); XXII. Liberecké osteologické dny 2019, Liberec; 07.-08.11.2019, Prezentace dne 08.11.2019.
4. Szász P., Hrbek H., Prášil V. Základní zobrazovací metody kloubů. Semináře Radiologické kliniky LF UP a FN Olomouc 2019/2020, 20.2.2020.