

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

Application of dual-energy CT to distinguish adrenal adenomas from non-adenomas – first experience

Paulína Szász^{1,2}, Filip Čtvrtlík^{1,2}, Petr Kučera^{1,2}, František Odstrčil^{1,3}, Kateřina Langová⁴, Radim Kovář^{1,3}, Hana Študentová⁵, František Hruška⁶, Zbyněk Tüdös^{1,2}

¹Radiologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

²Radiologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

³Ústav radiologických metod Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

⁴Ústav lékařské biofyziky Univerzity Palackého, Olomouc

⁵Onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

⁶Urologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Hlavní stanovisko práce

Prospektivní studie ukázala statisticky signifikantní rozdíl mezi adenomy a non-adenomy (karcinomy, feochromocytozy, metastázami) nadledvin pomocí využití nativního CT s duální energií.

SOUHRN

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

Cíl: Cílem bylo zhodnotit roli single source dual-energy CT (ssDECT) při diferenciaci adenomů nadledvin od non-adenomů (metastáz, feochromocytomů a karcinomů).

Metodika: Do prospektivní studie bylo zařazeno 57 pacientů s celkem 63 lézemi nadledvin, 37 z nich byly adenomy a 26 non-adenomů (11 feochromocytomů, 11 metastáz, 4 primární karcinomy). Všichni pacienti podstoupili nativní CT s využitím duální energie. U všech lézí jsme zaznamenali průměrnou hodnotu nativní denzity v monochromatických rekonstrukcích na energetické hladině 40 keV a 140 keV, efektivní protonové číslo Z_{eff} , obsah tuku využitím materiálové dekompozice tuk/voda a podle hodnoty směrnice K jsme rozdělili spektrální křivky na stoupající, konstantní a klesající. Kvantitativní veličiny jsme statisticky srovnali pomocí t-testu nebo Mannova-Whitneyova U-testu. Četnost tří průběhů křivky jsme srovnali přesným Fischerovým testem. Zhotovili jsme Receiver Operating Characteristic (ROC)

Major statement

Prospective study using unenhanced dual-energy CT revealed statistically significant difference between adrenal adenomas and non-adenomas (carcinomas, pheochromocytomas, metastases).

SUMMARY

Szász P, Čtvrtlík F, Kučera P, Odstrčil F, Langová K, Kovář R, Študentová H, Hruška F, Tüdös Z. Application of dual-energy CT to distinguish adrenal adenomas from non-adenomas – first experience

Aim: Our aim was to evaluate the role of single-source dual-energy CT (ssDECT) in the differentiation of adrenal adenomas from non-adenomas (i.e., metastases, pheochromocytomas and carcinomas).

Method: The prospective study included 57 patients with a total of 63 adrenal lesions, 37 of which were adenomas and 26 non-adenomas (11 pheochromocytomas, 11 metastases and four adrenocortical carcinomas). All subjects underwent unenhanced dual-energy CT. For all lesions, we measured the mean value of unenhanced density in Hounsfield units (HU) using monochromatic reconstructions on the 40-keV and 140-keV energy levels, the effective atomic number (Z_{eff}) and the fat content using fat-water material decomposition, and according to the K-value we divided the HU spectral curves into ascending, straight and descending ones. Quantitative parameters were statistically compared by means of a T-test or Mann-Whitney U-test. We compared the frequency of

Přijato: 1. 3. 2019.

Korespondenční adresa:

MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.
Radiologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: zbynek.tudos@fnol.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno z programového projektu
Ministerstva zdravotnictví ČR
s reg. č. 17-31847A.

křivky pro porovnání diagnostické přesnosti jednotlivých kvantitativních veličin pro odlišení adenomů od non-adenomů.

Výsledky: Prokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi adenomy a non-adenomy v hodnotách denzity při použití monochromatické energie 40 keV ($17,23 \pm 22,68$ vs. $52,77 \pm 7,47$ HU; $p < 0,0001$) a 140 keV ($8,39 \pm 9,83$ vs. $24,50 \pm 5,57$ HU; $p < 0,0001$), v hodnotách Z_{eff} (medián 7,70 vs. 7,82; $p = 0,0001$) i v obsahu tuku použitím materiálové dekompozice ($-41,13 \pm 147,64$ vs. $-262,07 \pm 71,45$ mg/ml; $p < 0,0001$). Průběh spektrální křivky byl u adenomů klesající v 17 případech, konstantní v 15 případech a stoupající v 5 případech, u non-adenomů byla křivka klesající ve všech 26 případech ($p = 0,001$). V ROC analýzách nejlepší hodnoty dosáhla denzita při energii 40 keV (Area Under Curve 0,927).

Závěr: Prokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl ve všech vybraných parametrech. Nativní ssDECT má potenciál diferencovat adrenální adenomy od non-adenomů.

Klíčová slova: CT s duální energií, adenom nadledvin, feochromocytom, adrenokortikální karcinom, metastáza.

the shapes of the spectral curves with Fischer's exact test. We created Receiver Operating Characteristic (ROC) curves to compare the diagnostic accuracy of individual variables to distinguish adenomas from non-adenomas.

Results: Our results revealed statistically significant differences between adenomas and non-adenomas in mean attenuation using monochromatic energy of 40 keV (17.23 ± 22.68 vs. 52.77 ± 7.47 HU; $p < 0.0001$) and 140 keV (8.39 ± 9.83 vs. 24.50 ± 5.57 HU; $p < 0.0001$), in Z_{eff} values (median 7.70 vs. 7.82; $p = 0.0001$) and in fat content using material decomposition (-41.13 ± 147.64 vs. -262.07 ± 71.45 mg/ml; $p < 0.0001$). The shape of the spectral curve in adenomas was descending in 17 cases, straight in 15 cases and ascending in five cases; in non-adenomas the curve was descending in all 26 cases ($p = 0.001$). In ROC analyses, the best values were reached with a mean density at 40 keV energy level (Area Under Curve 0.927).

Conclusion: Our result revealed statistically significant differences in all the selected parameters. Unenhanced ssDECT seem to have the potential to differentiate adrenal adenomas from non-adenomas.

Key words: dual-energy CT, adrenal adenoma, pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma, metastasis.

ÚVOD

Diferenciální diagnostika nádorů nadledvin představuje klinicky významný problém, ať už se jedná o nádory klinicky manifestní nebo léze náhodně nalezené (tzv. incidentalomy). Nejčastějším typem nádoru nadledvin je adrenální adenom a měl by být obvykle zvažován na prvním místě. Celá řada zobrazovacích nástrojů používaných pro hodnocení expanzí nadledvin je založena na faktu, že tkáň typických adenomů obsahuje více intracelulárních lipidů než jiné adrenální nádory, tzv. non-adenomy (nejčastěji se jedná o metastázy, feochromocytomy a adrenokortikální karcinomy) (1). Obsah tukové složky je zásadní např. u měření nativní denzity léze, u CT histogramové analýzy nebo výpočtů chemického posunu na MR (1–4). Současné CT přístroje jsou schopné provést vyšetření s použitím dvojí energie (tzv. dual-energy CT, DECT). Tato technika nabízí pokročilé postprocesingové nástroje k identifikaci tukové složky v tkáni a byla zatím prostudována např. u steatózy jater (5). V současné době jsou k dispozici pouze omezené informace o klinickém významu

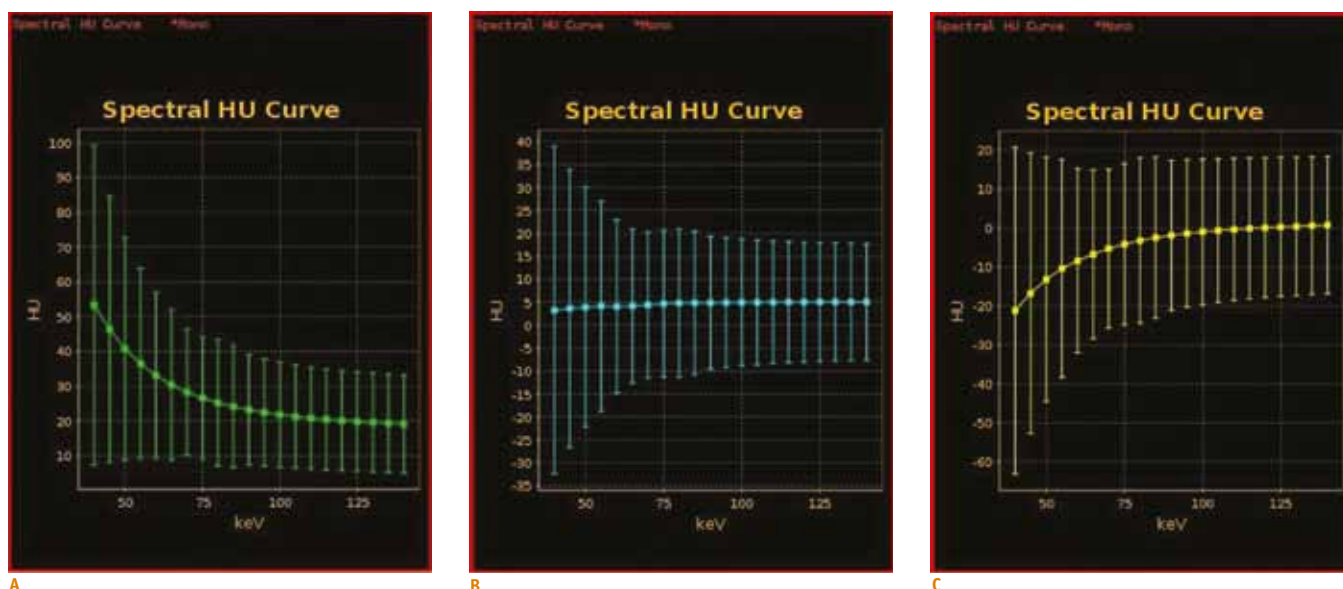
kvantifikace tukové složky v adenomech nadledvin s využitím této techniky (6–8). Cílem naší práce bylo zhodnotit schopnost single source dual-energy CT (ssDECT) kvantifikovat tukovou složku adrenálních adenomů a umožnit tak jejich odlišení od non-adenomů.

METODIKA

Soubor pacientů

Prospektivní studie probíhá ve Fakultní nemocnici Olomouc od roku 2017, doposud jsme pomocí CT s dvojí energií vyšetřili a statisticky zpracovali 63 lézí nadledvin u 57 pacientů. V souboru je 30 žen (33 lézí, u tří žen bilaterálně) a 27 mužů (30 lézí, u tří mužů bilaterálně). Z vyšetřených ložisek bylo 37 adenomů a 26 non-adenomů (jedenáct feochromocytomů, jedenáct metastáz, čtyři karcinomy).

Diagnóza adenomu byla stanovena na základě histologie u deseti lézí a na základě stacionární velikosti při kontrolním vyšetření s odstupem 12 měsíců u 27 lézí. Diagnóza všech jedenácti



Graf 1. Příklady tří kategorií spektrálních křivek podle jejich průběhu: A – klesající, B – konstantní, C – stoupající
Graph 1. Examples of three types of spectral HU curves according to their slope: A – descending, B – straight, C – ascending

feochromocytomů, čtyř karcinomů a tří metastáz byla stanovena histologicky, konečná diagnóza osmi metastáz byla stanovena na základě rychlé progresse velikosti při kontrolním CT u známého onkologického onemocnění. Protokol projektu schválila etická komise. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Protokol CT vyšetření

Vyšetření byla provedena na přístroji Discovery CT750HD (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) s využitím techniky Gemstone Spectral Imaging (GSI). Náběr dat probíhal nativně, dvojí energie bylo dosaženo střídáním napětí 80 kV a 140 kV, proud byl nastaven na 640 mAs, kolimace 64 × 0,625 mm, rotační čas 0,6 s, pitch 1,375:1. CT obrazy byly rekonstruovány s použitím kernelu „Standard“, šíře vrstvy 2,5 mm, „field of view“ 32 cm a matice 512 × 512.

Analýza dat

Následnou analýzu s použitím softwarového nástroje Gemstone Spectral Imaging (AW server 2.0, GE Healthcare) prováděli nezávisle dva radiologové, kteří neznali výslednou diagnózu. U všech lézí jsme manuálně zakreslili oblast zájmu (Region of Interest, ROI) a zaznamenali průměrnou hodnotu nativní denzity v HU v monochromatických rekonstrukcích s energií fotonů 40 keV a 140 keV. Dále jsme zaznamenali

efektivní protonové číslo (Z_{eff}) a s využitím materiálové dekompozice tuk–voda jsme získali hodnotu obsahu tuku v mg/ml.

U spektrálních křivek jsme vypočítali směrnicí K dosazením do vzorce:

$$K = \frac{(\text{denzita } 140 \text{ keV} - \text{denzita } 40 \text{ keV})}{(140 - 40)}$$

podle hodnoty směrnice K jsme rozdělili spektrální křivky na klesající ($K < -0,1$), konstantní ($-0,1 \leq K \leq 0,1$) a stoupající ($K > 0,1$) (obr. 1) (7).

Statistické zpracování

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. Kvantitativní veličiny jsme statisticky srovnali pomocí t-testu nebo Mannova-Whitneyova U-testu, výběr

testu byl podřízen přítomností nebo nepřítomností normálního rozdělení dat. Kvalitativní veličinu, tj. četnost tří možných průběhů křivky, jsme srovnali přesným Fischerovým testem. Hodnoty testů s $p < 0,05$ považujeme za statisticky signifikantní. Zhotovili jsme Receiver Operating Characteristic (ROC) křivky pro porovnání diagnostické přesnosti jednotlivých kvantitativních veličin pro odlišení adenomů od non-adenomů.

VÝSLEDKY

Prokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi adenomy a non-adenomy v hodnotách denzity při použití monochromatické energie 40 keV ($17,23 \pm 22,68$ vs. $52,77 \pm 7,47$ HU; $p < 0,0001$) a 140 keV ($8,39 \pm 9,83$ vs. $24,50 \pm 5,57$ HU; $p < 0,0001$), v hodnotách Z_{eff} (medián 7,70 vs. 7,82;

Tab. 1. Srovnání kvantitativních veličin mezi adenomy a non-adenomy

Table 1. Comparison of quantitative parameters between adenomas and non-adenomas

Parametr	Adenomy (n = 37)	Non-adenomy (n = 26)	p
denzita 40 keV ^a (HU)	17,23 ± 22,68	52,77 ± 7,47	< 0,0001 ^c
denzita 140 keV ^a (HU)	8,54 ± 10,40	22,50 ± 7,31	< 0,0001 ^c
Z_{eff} ^b	7,70 (7,30–7,90)	7,82 (7,70–7,90)	< 0,0001 ^d
tuk–voda ^a (mg/ml)	–41,13 ± 147,64	–262,07 ± 71,45	< 0,0001

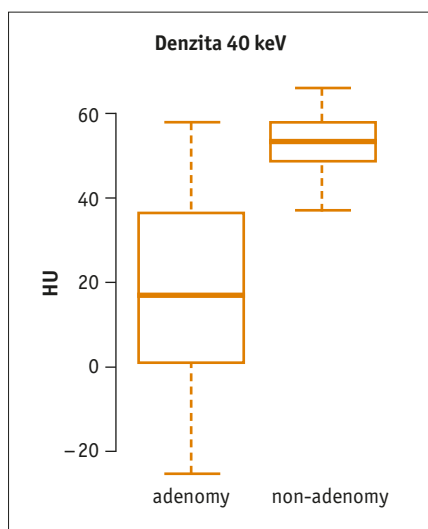
^aprůměr ± směrodatná odchylka, mean ± standard deviation

^bmedián (minimum–maximum), median (minimum–maximum)

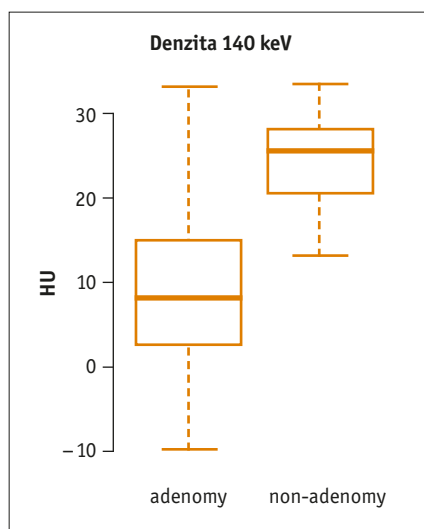
^ct-test

^dMannův-Whitneyův U-test, Mann-Whitney U-test

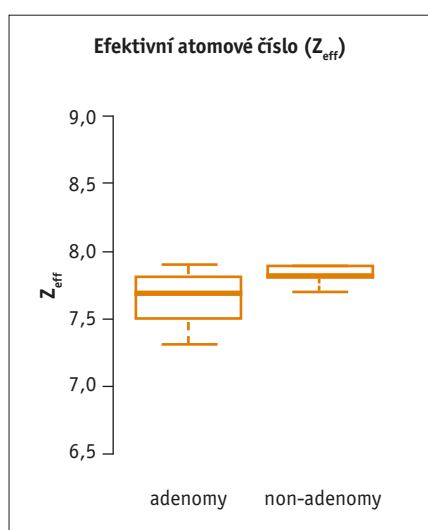
HU – Hounsfieldovy jednotky (Hounsfield units), Z_{eff} – efektivní protonové číslo (effective atomic number)



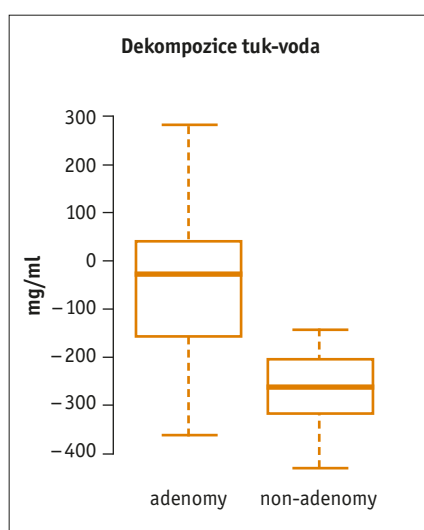
A



B



C



D

$p = 0,0001$) i v obsahu tuku použitím materiálové dekompozice tuk-voda ($-41,13 \pm 147,64$ vs. $-262,07 \pm 71,45$ mg/ml; $p < 0,0001$). Výsledky kvantitativních veličin jsou přehledně shrnuty v tabulce 1 a graficky zobrazeny pomocí krabicových grafů (graf 2).

Průběh spektrální křivky byl u adenomů klesající v 17 případech, konstantní

v 15 případech a stoupající v 5 případech, u non-adenomů byla křivka klesající ve všech 26 případech ($p = 0,001$) (tab. 2).

V ROC analýzách nejlepší hodnoty dosáhla denzita při energii 40 keV (Area Under Curve 0,927), numerické výsledky ROC analýz jsou dále uvedeny v tabulce 3, ROC křivky jsou znázorněny na grafu 3.

Tab. 2. Kontingenční tabulka srovnávající zastoupení tří různých průběhů spektrálních křivek u adenomů a non-adenomů

Table 2. A contingency table summarizing frequency of the spectral HU curves according to their slope in adenomas and non-adenomas

	Průběh spektrální křivky			P
	klesající	konstantní	stoupající	
adenomy (n = 37)	17	15	5	< 0,0001
non-adenomy (n = 26)	26	0	0	

Graf 2. Krabicové grafy kvantitativních veličin vizuálně demonstrují statisticky významné rozdíly mezi adenomy a non-adenomy:

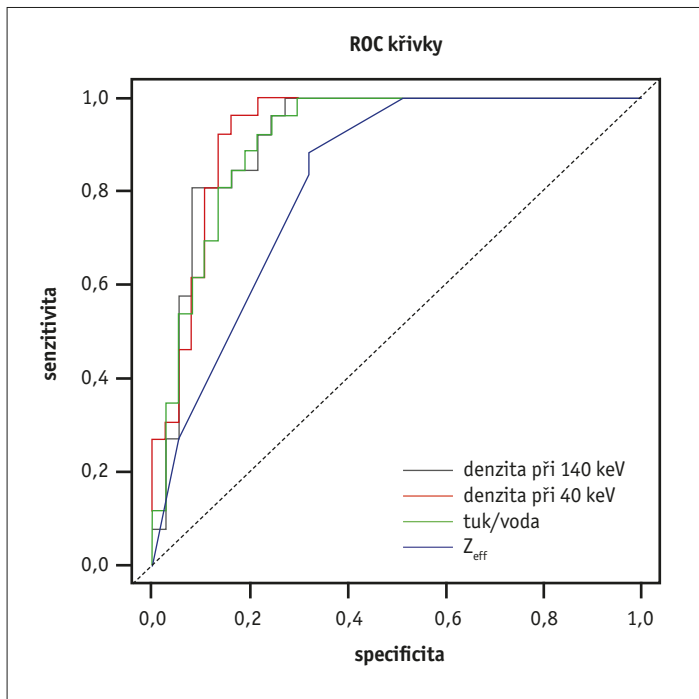
A – průměrná denzita při monochromatické rekonstrukci na energetické hladině 40 keV; B – průměrná denzita při monochromatické rekonstrukci na energetické hladině 140 keV; C – efektivní atomové číslo, D – hodnota materiálové dekompozice tuk-voda

Graph 2. Box plots allowing visual comparison of differences in quantitative parameters between adenomas and non-adenomas:

A – mean attenuation using monochromatic reconstruction at 40 keV energy level; B – mean attenuation using monochromatic reconstruction at 140 keV energy level; C – an effective atomic number (Z_{eff}); D – value of material decomposition fat-water

DISKUSE

Ložiskové léze nadledvin představují v klinické praxi závažný problém. Ať už se jedná o léze nalezené náhodně, v rámci stagingových vyšetření nebo na žádost endokrinologa, vždy je třeba pečlivě zvažovat všechny diferenciálně diagnostické alternativy (9–11). Nejčastějším nádorem nadledvin je benigní adrenokortikální adenom, který je třeba odlišit od ostatních typů nádorů, tzv. non-adenomů (nejčastěji se jedná o metastázy, feochromocytom a karcinomy). Kromě hodnocení obecných morfologických znaků jako např. tvaru, velikosti, okraje, přítomnosti centrální nekrózy apod. je klíčovým parametrem v diagnostice adenomu nativní denzita (1). Adenomy obvykle obsahují zvýšené množství intracelulárních lipidů, což se odráží v jejich nízké denzitě a potažmo v zastoupení voxelů se zápornou denzitou. Pokud je nativní denzita léze menší než 10 HU nebo histogram obsahuje více než 10 % negativních voxelů, je diagnóza adenomu prakticky 100% jistá (1, 3). Bohužel část adenomů chudých na tuky nesplňuje výše zmíněné mezní hodnoty a nelze je pomocí těchto nástrojů odlišit od non-adenomů. V dalším rozhodování se nabízí spektrum pokročilých zobrazovacích metod nadledvin, v úvahu přichází kontrolní CT s odstupem 6–12 měsíců, vícefázové kontrastní CT, MR, eventuálně metody nukleární medicíny, v krajním případě cílená biopsie (12, 13). Každá z těchto možností má své výhody a svá úskalí, zejména co se týče ceny, logistiky a radiační zátěže.



Graf 3. ROC křivky kvantitativních veličin

Graph 3. ROC curves for quantitative variables

Moderní CT přístroje jsou vybaveny možností vyšetření s duální energií, díky postprocesingovým nástrojům by tato technika měla umožňovat rozšíření možnosti tkáňové charakterizace včetně kvantifikace tukové složky ve tkáni bez podání kontrastní látky. Literární údaje o využití CT s duální energií u adenomů nadledvin jsou zatím omezené (6–8). Proto bylo cílem naší práce posoudit potenciální roli ssDECT při diferenciaci adenomů od non-adenomů nadledvin. Veličiny, které jsme si vybrali pro odlišení dvou skupin, vypovídají o množství tuku (stejně jako při nativním CT či MR chemickém posunu). Hodnota hustoty anatomických struktur v těle se mění při změně napětí na zdroji ionizujícího záření. DECT umožňuje zhotovit monochromatické obrazy při různých energiích a určit charakter tkáně nebo materiálu sledováním rozdílů hustoty při různých energiích.

Nejlepšího výsledku při odlišení adenomů a non-adenomů jsme dosáhli měřením průměrné hustoty při monochromatické energii 40 keV, tato veličina dosáhla nejlepší výsledky i v ROC analýze. O něco horšího výsledku dosáhla hodnota průměrné hustoty při energii 140 keV. Tento výsledek nepochybně přímo souvisí s rozdělením průběhu křivky podle směrnice K, u adenomů byly téměř shodně zastoupeny klesající a konstantní křivky (17, resp. 15 případů) a v menší míře byly zastoupeny stoupající křivky (5 případů), naproti tomu křivka u všech non-adenomů byla klesající, jiný než klesající průběh křivky se tedy jeví vysoce specifický pro adenomy. Při energii 40 keV jsou tedy největší rozdíly mezi hustotou adenomů a non-adenomů a směrem k vyšším energiím se k sobě přibližují. Rovněž kvantifikace tukové složky s použitím materiálové dekompozice tuk–voda

dosáhl v ROC analýze dobré diagnostické úrovně (AUC 0,911). Z_{eff} , neboli efektivní protonové číslo, je protonové číslo materiálu, který se skládá z více prvků. Tato hodnota neměla ve vzorku pacientů statisticky normální distribuci, tudíž je v tabulce 1 uvedena pomocí mediánu, minima a maxima. Rozdíl mezi sledovanými skupinami byl statisticky signifikantní, ale specifická 67,6 % není v praxi vyhovující.

Naše výsledky jsme porovnali s dostupnou literaturou. V prvním článku zkoumajícím využití ssDECT byla použita energie 80 keV a 140 keV a porovnávána změna hustoty mezi těmito dvěma hodnotami u adenomů a non-adenomů, přičemž u adenomů byl rozdíl signifikantně nižší (6). Tento výsledek, byť se částečně jedná o jiný typ výpočtu, je v korelaci se zastoupením konstantních a rostoucích křivek u adenomů. Metodickou limitací této práce je především omezený počet non-adenomů (pouze 5 metastáz). V článku publikovaném výzkumným týmem Ju et al. je použita metodika nejbližší té naší a rovněž výsledky jsou podobné (7). V souladu s našimi výsledky uvádí jako nejpreciznější nástroj na základě ROC analýzy nativní hustotu při 40 keV. Rovněž zastoupení klesajících, konstantních a stoupajících křivek u adenomů bylo obdobné, avšak na rozdíl od našeho souboru se u malého procenta případů vyskytly konstantní a stoupající křivky i mezi non-adenomy. Hodnoty AUC, senzitivity a specifity u dekompozice tuk–voda a Z_{eff} jsou obdobné jako v našem souboru, mírně se liší pouze optimální hraniční hodnoty (7). Jediná práce popisující využití nativního dvouzdrojového DECT k identifikaci tukové složky v adenomech rovněž zaznamenala klesající křivky u non-adenomů a stoupající u adenomů, analogicky to vyjadřuje jejich pozorování, že rozdíly hodnot nativní hustoty od vyšších energií (140, resp. 100 keV) k nižším energiím (80, resp. 40 keV) byly u adenomů kladné, zatímco u non-adenomů byly tyto posuny záporné (8). Je potřeba zdůraznit, že všechny tři předchozí práce porovnávaly pouze adenomy a metastázy, zatímco naše studie zahrnuje i feochromocytoomy a karcinomy. Pro úplnost lze zmínit recentní článek, který zkoumal na malém souboru možnost ssDECT k rozlišení adenomů a feochromocytomů, avšak metodicky se od naší práce zásadně liší, neboť

Tab. 3. Výsledky ROC analýzy kvantitativních veličin

Table 3. Results of ROC analysis for quantitative parameters

Parametr	Optimální hraniční hodnota	AUC	Senzitivita	Specifická
denzita při 40 keV	41,450 HU	0,927	92,3 %	86,5 %
denzita při 140 keV	18,72 HU	0,917	84,6 %	83,8 %
tuk–voda	–186,875 mg/ml	0,911	83,8 %	84,6 %
Z_{eff}	7,795	0,823	84,6 %	67,6 %

AUC – Area Under Curve, HU – Hounsfieldovy jednotky (Hounsfield units), ROC – Receiver Operating Characteristic, Z_{eff} – efektivní protonové číslo (effective atomic number)

hodnotil pouze postkontrastní fáze s použitím materiálové dekompozice jódu, navíc plný text článku je pouze v čínštině (14).

Můžeme tedy konstatovat, že ssDECT s využitím postprocesingových nástrojů umožňuje identifikaci tukové složky v adrenálních adenomech a může tedy přispět k diferenciální diagnostice nádorů nadledvin. Nevýhodou techniky je v našich podmínkách vyšší radiační zátěž, neboť nelze kombinovat techniku střídáním napětí s automatickou modulací proudu. Hlavní nevýhodou techniky duální energie je fakt, že s výjimkou jednoho výrobce je nutné vyšetřovací mód zapnout cíleně, a proto je její využití u incidentalomů omezené. Význam techniky v současné

době je využití v CT protokolech cílených na nadledviny.

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 (12).

ZÁVĚR

CT s dvojí energií bez podání kontrastní látky umožňuje identifikaci tukové složky v adrenálních adenomech a má tedy potenciál rozlišovat adenomy od non-adenomů nadledvin. ●

LITERATURA

1. Čtvrtlík F, Heřman M, Študent V, Tichá V, Minařík J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *European Journal of Radiology* 2009; 69(2): 243–252.
2. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, Haider MA. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. *American Journal of Roentgenology* 2006; 187(5): 1303–1308.
3. 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(4): 1461–1469.
4. Halefoglu AM, Yasar A, Bas N, Ozel A, Erturkş M, Basak M. Comparison of computed tomography histogram analysis and chemical-shift magnetic resonance imaging for adrenal mass characterization. *Acta Radiologica* 2009; 50(9): 1071–1079.
5. Zheng X, Ren Y, Phillips WT, et al. Assessment of hepatic fatty infiltration using spectral computed tomography imaging: A pilot study. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2013; 37(2): 134–141.
6. Gupta RT, Ho LM, Marin D, Boll DT, Barnhart HX, Nelson RC. Dual-energy CT for characterization of adrenal nodules: initial experience. *American Journal of Roentgenology* 2010; 194(6): 1479–1483.
7. Ju Y, Liu A, Dong Y, et al. The value of nonenhanced single-source dual-energy CT for differentiating metastases from adenoma in adrenal glands. *Acad Radiol* 2015; 22(7): 834–839.
8. Shi JW, Dai HZ, Shen L, Xu DF. Dual-energy CT: Clinical application in differentiating an adrenal adenoma from a metastasis. *Acta Radiologica* 2014; 55(4): 505–512.
9. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Incidentalomy nadledvin. *Interní medicína pro praxi* 2009; 11(11): 511–514.
10. Veverková L, Čtvrtlík F, Buriánková E, et al. Breast cancer and pheochromocytoma – a case report about rare synchronous tumor occurrence. *Ces Radiol* 2018; 72(1): 42–47.
11. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(4): 298–302.
12. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of incidental adrenal masses: A white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(8): 1038–1044.
13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology* 2016; 175(2): G1–G34.
14. Zhang P, Zhang L, Zhang X, Zhou J. Spectral CT differential diagnosis of atypical adrenal pheochromocytoma and adrenal adenoma. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2017; 33(4): 576–580.