

Přítomnost kalcifikací v nádorech nadledvin – jsou skutečně typické pro adrenokortikální karcinomy?

Calcifications in adrenal masses – are they really typical for adrenocortical carcinomas?

Filip Čtvrtlík¹, Petr Kučera¹, Zuzana Sedláčková¹, Kateřina Langová², Igor Hartmann³, Milan Král³, Jozef Škarda⁴, Jan Baxa⁵, Milan Hora⁶, Zbyněk Tüdös¹

¹Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

³Urologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

⁶Urologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

Hlavní stanovisko práce

Výsledky naší studie jsou v rozporu s rozšířeným názorem o kalcifikacích jako typickém příznaku adrenokortikálních karcinomů. Výsledky naší studie naopak prokázaly, že výskyt kalcifikací je nejčastější u myelolipomů nadledvin.

SOUHRN

Čtvrtlík F, Kučera P, Sedláčková Z, Langová K, Hartmann I, Král M, Škarda J, Baxa J, Hora M, Tüdös Z. Přítomnost kalcifikací v nádorech nadledvin – jsou skutečně typické pro adrenokortikální karcinomy?

Cíl: Cílem práce bylo analyzovat četnost přítomnosti kalcifikací v různých expanzích nadledvin a ověřit pravdivost obecně užívaného tvrzení, že přítomnost kalcifikací je typická pro adrenokortikální karcinomy.

Metodika: Retrospektivní studie provedená ve Fakultní nemocnici Olomouc a Plzeň probíhala v letech 2003–2019 a zahrnuje pacienty s tumory nadledvin, kteří podstoupili adrenalectomii, po níž následovala histologická diagnostika expanzí. Ve finálním souboru byly následující diagnózy: adenom, feochromocytom, adrenokortikální karcinom, metastáza a myelolipom. Soubor celkem obsahuje 268 pacientů (138 mužů a 130 žen). Hodnotili jsme věk, pohlaví pacientů a přítomnost kalcifikací u jednotlivých diagnóz.

Výsledky: Kalcifikace se nejméně často vyskytovaly u pacientů s metastázami (jen v 5 % případů), naopak nejčastější byly u myelolipomů (38 %). U adrenokortikálních karcinomů se vyskytovaly ve 20 %.

Major statement

The results of our study refute the largely accepted opinion about calcifications as a typical sign of adrenocortical carcinomas. On the contrary, our study showed that the occurrence of calcifications is most common in adrenal myelolipomas.

SUMMARY

Čtvrtlík F, Kučera P, Sedláčková Z, Langová K, Hartmann I, Král M, Škarda J, Baxa J, Hora M, Tüdös Z. Calcifications in adrenal masses – are they really typical for adrenocortical carcinomas?

Aim: The aim of the study was to assess the truth of the statement that the presence of calcifications in imaging methods is typical of adrenocortical carcinomas and to verify how often they are present in various types of expansions.

Methodology: This retrospective study conducted at the University Hospitals in Olomouc and Pilsen was conducted in 2003–2019 and includes patients with adrenal tumours who underwent adrenalectomy, followed by histological diagnosis of expansion. The final group included the following diagnoses: adenoma, pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma, metastasis, and myelolipoma. The sample includes 268 patients (138 men and 130 women). We evaluated the age and sex of the patients and the presence of calcifications in individual diagnoses.

Results: Calcifications were least frequent in patients with metastases (only in 5% of

Přijato: 30. 1. 2020

Korespondenční adresa:

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

Konflikt zájmů: žádný.

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

Závěr: Přestože se kalcifikace v adrenokortikálních karcinomech vyskytují relativně často, nelze je označit jako typický nález při hodnocení incidentalomů. Kalcifikace byly signifikantně častější ve skupině myelolipomů.

Klíčová slova: adenom, adrenokortikální karcinom, feochromocytom, metastázy, výpočetní tomografie, kalcifikace.

cases); on the contrary, they were most common in myelolipomas (38%). In adrenocortical carcinomas they occurred only in 20% of the patients.

Conclusion: Calcifications are not a typical finding in adrenocortical carcinomas. They were significantly more frequent in myelolipomas than in other histological groups.

Key words: adenoma, adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, metastases, computed tomography, calcification.

ÚVOD

Adrenokortikální karcinom (ACC) je poměrně vzácný, avšak vysoce maligní tumor s vysokou mortalitou (1). Incidence ACC nadledviny se udává od 0,7 do 2 případů na 1 milion obyvatel (2). U 50–60% pacientů se ACC projevuje příznaky hyperfunkce nadledvin, nejčastěji jde o rychle progredující Cushingův syndrom (2), nicméně při současném narůstajícím trendu indikací CT vyšetření dochází stále častěji k incidentálním záchytům ACC v časných stadiích, a tedy menší velikosti. V recentní studii byly ACC zachyceny incidentálně až v 79% (3). Role zobrazovacích metod, zejména CT, je v diagnostice ACC nezastupitelná. Typický ACC je větší velikosti s nehomogenní strukturou a nativní denzitou vyšší než 10 HU (Hounsfieldových jednotek) (4) Příčinou nehomogenní struktury bývají časté okrsky nekrózy a prokrvácení (5, 6).

Mezi typické CT známky někteří autoři řadí také přítomnost kalcifikací v nádorové mase (7).

Informace, že kalcifikace jsou typickou známkou ACC, byla pak převzata dalšími autory (8, 9) a informace se objevuje i v oficiálních doporučeních (10, 11).

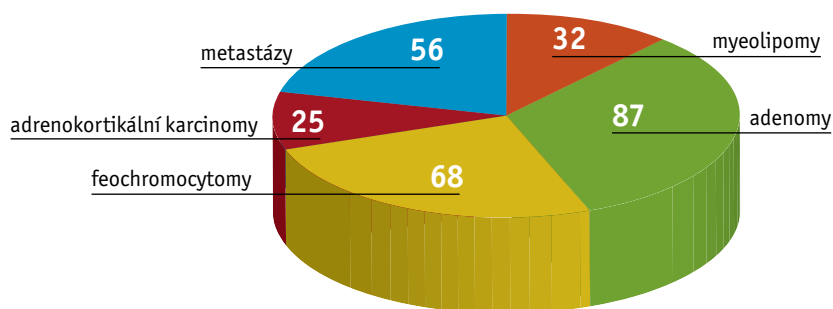
Praktické zkušenosti z rutinního provozu však byly v rozporu s těmito publikacemi; přítomnost kalcifikací v nádoru nadledviny nezvyšuje jednoznačně pravděpodobnost malignity. Cílem práce je retrospektivně zhodnotit větší soubor histologicky verifikovaných nádorů nadledviny a ověřit, zda se kalcifikace vyskytují v ACC ve významně větší míře než v ostatních adrenálních nádorech.

METODIKA

Tato retrospektivní studie byla schválena etickou komisí FN a UP Olomouc a zahrnuje pacienty s tumory nadledviny z období 2003–2019, kteří byli vyšetřeni ve Fakultní nemocnici Olomouc a Plzeň. Mezi vstupní kritéria patřila dostupná kompletní obrazová dokumentace CT vyšetření v PACS a provedení adrenalektomie s finální histologickou diagnózou adenomu, feochromocytomu, adrenokortikálního karcinomu, metastázy do nadledvin nebo myelolipomu. Vstupní kritéria splnilo 268 pacientů, z čehož bylo 138 mužů a 130 žen.

Všechna CT vyšetření byla provedena spirální technikou s nominální kolimací 1,5 mm a méně. Byli vyřazeni pacienti, kteří neměli provedené nativní vyšetření. Kalcifikace byly definovány jako okrsek s nativní denzitou nad 120 HU. Hodnotili jsme pouze kalcifikace, které byly součástí expanzí, drobné kalcifikace v jinak normálních nadledvinách hodnoceny nebyly (tyto kalcifikace jsou nejčastěji následkem krvácením v perinatálním období). Denzita kalcifikací byla měřena pomocí cirkulární oblasti zájmu, která pokrývala co největší plochu kalcifikace expanze nadledviny tak, aby byl současně omezen efekt částečného objemu přilehlých struktur zkreslující měření. Kromě přítomnosti kalcifikací jsme hodnotili také vztah výsledné diagnózy k věku a pohlaví.

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. a program TIBCO STATISTICA version 13.4.0.14. Kvalitativní znaky byly popsány pomocí



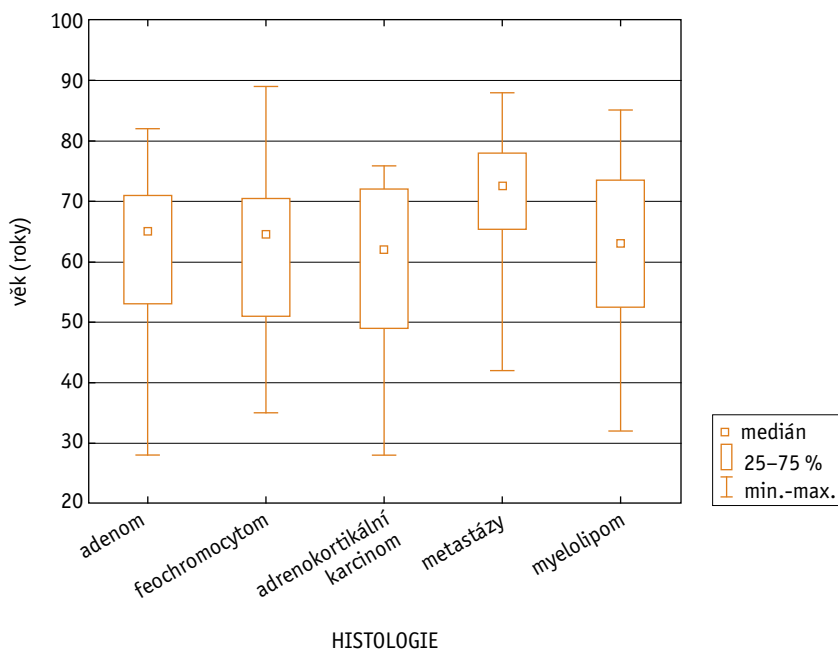
Graf 1. Zastoupení jednotlivých histologických diagnóz
Graph 1. Histological diagnoses

absolutních a relativních četností. Nezávislé histologické skupiny byly porovnány Fisherovým přesným testem. V případě signifikantních rozdílů byla vypočítána adjustovaná rezidua. Pokud hodnota adjustovaného rezidua je nižší než $-1,96$ nebo vyšší než $+1,96$, jsou četnosti v dané buňce tabulky statisticky významně odlišné od očekávaných četností. Shapiro-Wilkovým testem normality bylo ukázáno, že kvantitativní veličina věk nemá normální distribuci, pro porovnání skupin byl použit neparametrický Kruskalův-Wallisův test s post hoc testy Dunnové. Všechny testy byly provedeny na hladině statistické významnosti 0,05.

VÝSLEDKY

Soubor celkem obsahuje 268 pacientů. Graf 1 zobrazuje poměr jednotlivých histologických diagnóz. Bylo zhodnoceno 87 adenomů, 68 feochromocytomů, 25 adrenokortikálních karcinomů, 56 metastáz a 32 myelolipomů.

Fisherův přesný test neprokázal statisticky významné rozdíly mezi histologickými skupinami v pohlaví ($p = 0,064$). Kruskalovým-Wallisovým testem byl potvrzen signifikantně významný rozdíl věku ($p = 0,0002$) a post hoc testy Dunnové ukázaly, že pacienti s metastázami jsou významně starší než pacienti ostatních histologických skupin (graf 2).



Graf 2. Distribuce věku pacientů u jednotlivých skupin histologických diagnóz
Graph 2. Age distribution in different histological groups

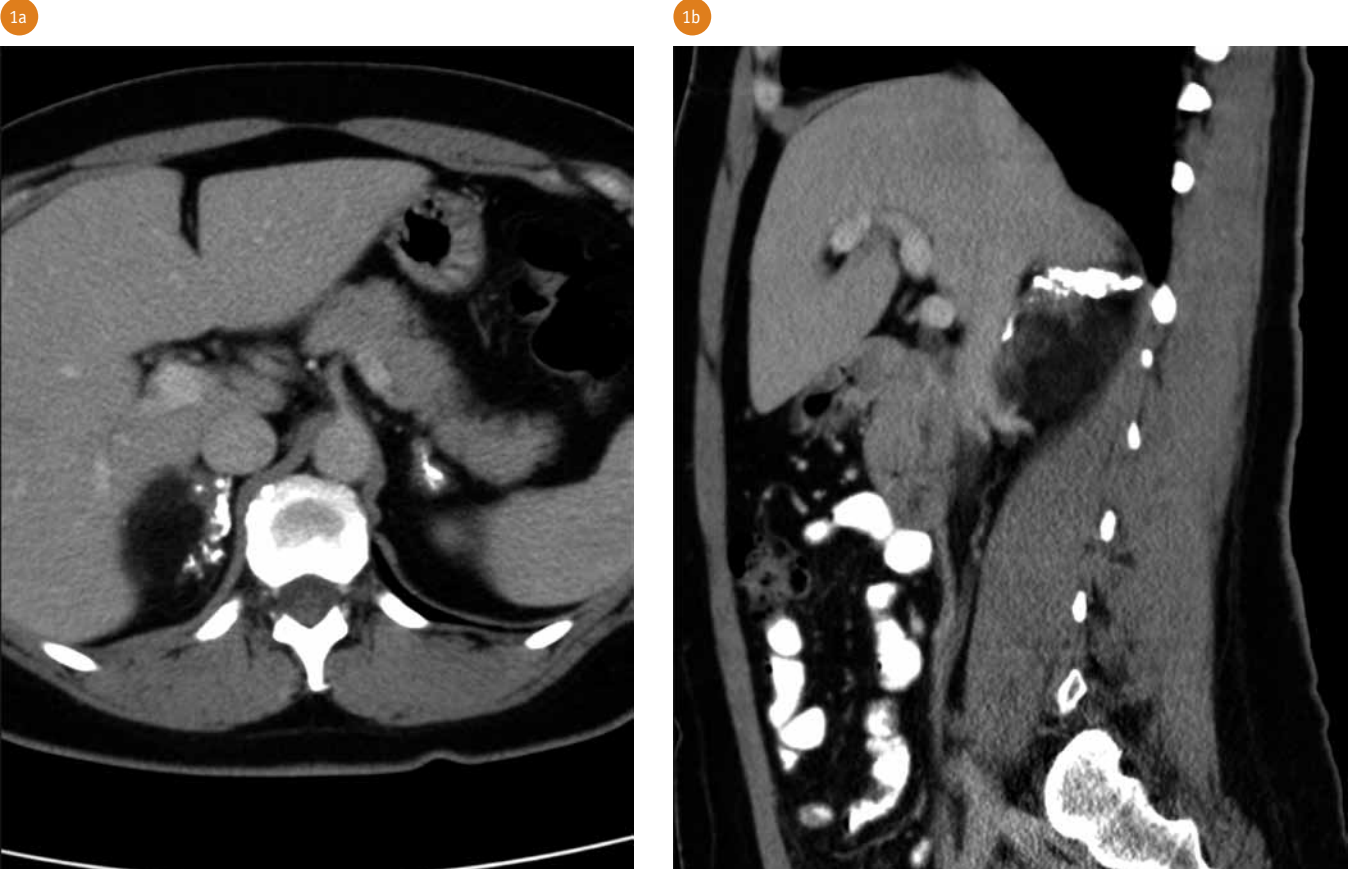
Ve studii jsme našli kalcifikace u 36 adrenálních expanzí: u jedenácti adenomů, u tří metastáz, u pěti feochromocytomů, u pěti adrenokortikálních karcinomů a u 12 myelolipomů. Fisherovým přesným testem a metodou adjustovaných reziduí bylo prokázáno, že u pacientů s metastázami se kalcifikace vyskytuje signifikantně méně často (jen v 5,4% případů). U pacientů s myelolipomy se kalcifikace vyskytují naopak významně častěji (u 38% pacientů) ($p = 0,001$) (obr. 1, graf 3).

DISKUSE

Hlavním výstupem naší analýzy bylo potvrzení faktu, že kalcifikace se sice v ACC vyskytují, ale stejně nebo i více i v jiných typech lézí. Historicky je výskyt kalcifikací v lézích nadledvin popisován v jednotlivých studiích velmi variabilně. Jedna z nejstarších prací věnovaná tomuto tématu byla práce Dunnicka et al. z roku 1982 ve které popisuje, že tři z osmi ACC měly kalcifikace (7). Studie Fishmana et al. z roku 1987 popisuje výskyt kalcifikací u 9 z 38 ACC (12). Studie Ribeira et al. z roku 2000 se věnovala ACC u dětí. Z celkového počtu deseti tumorů mělo sedm kalcifikace. Věkovým průměr byl 8 let (13). V další práci Rockalla et al. je popisován výskyt kalcifikací u tří z deseti ACC (14). Dosud největší soubor publikovali Zhang et al., přičemž kalcifikace popisují u 15 z 41 ACC (15). Metodologicky jsou všechny tyto práce problematické v tom, že posuzují pouze soubory postupně nastřádaných ACC a nesrovnávají výskyt kalcifikací v ostatních často se vyskytujících typech nádorů nadledvin.

I v dalších článkách je uvedeno, že u ACC je kromě přítomnosti krvácení a nekróz typická i přítomnost kalcifikací (16–19). Kalcifikace jsou uvedeny jako typický znak ACC i v urologických guideline (10, 11).

Výskyt kalcifikací u ACC v našem souboru dosáhl 20%, což se blíží předchozím článkům, nicméně náš velký soubor nabízí přímé srovnání s ostatními typy adrenálních nádorů hodnocených stejnou metodikou. V tomto srovnání se ukazuje, že kalcifikace se v různé míře vyskytují ve všech námi sledovaných typech nádorů nadledvin a že výskyt kalcifikací v adenomech a feochromocytomech se od ACC statisticky signifikantně neliší. Feochromocytomy



1 CT obraz myelolipomu s kalcifikacemi. V axiální rovině (1) a na sagitální rovině (2) po aplikaci k.l. je patrná oválná expanze levé nadledviny s nízkými denzitami odpovídající myelolipomu. Na periferii expanze jsou patrné hrubé kalcifikace.

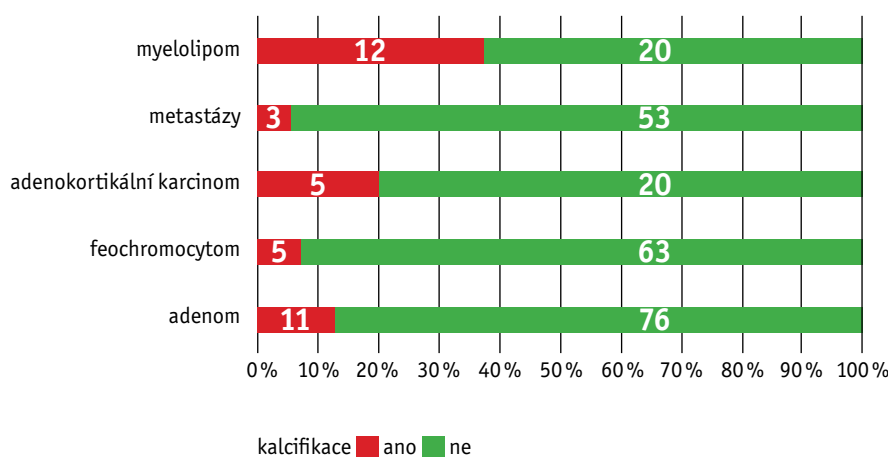
CT scan of myelolipoma with calcification. On an axial scan (1) and on sagittal scan (2), after the application of a contrast medium there is an elliptical expansion with low densities of the left adrenal gland corresponding to a myelolipoma. Coarse calcifications are apparent on the periphery of expansion.

v našem souboru obsahovaly kalcifikace v 7,4%, to je v souladu se zjištěním Park et al., kteří uvádějí kalcifikace dokonce v 10% feochromocytomů (20). U myelolipomů byl v našem souboru výskyt kalcifikací absolutně i relativně nejvyšší (12 z 32 nádorů), rozdíl oproti ostatním

nádorům byl statisticky významný. Dohledali jsme jedinou práci, která je v opozici proti výše uvedeným a považuje přítomnost kalcifikací za nespecifický znak. Jedná se však o starší práci, ve které byly k hodnocení kalcifikací používány také prosté snímky a sonografie

a pouze část lézí byla histologicky ověřena (21).

Na základě našich výsledků lze konstatovat, že přestože se kalcifikace v ACC vyskytují relativně často, je nutné je brát jako nespecifický znak, který sám o sobě nelze použít ani pro zvýšení pravděpodobnosti určení typu nádoru při CT diagnostice. Tvzení o kalcifikacích jako typické známce ACC, případně o kalcifikacích jako znaku zvyšujícím pravděpodobnost malignity, vzniklo pravděpodobně na základě malého souboru a také další studie byly limitovány nedokonalou metodikou. Z hlediska rutinní CT diagnostiky dochází vzhledem k vysoké dostupnosti a kvalitě zobrazovacích metod stále častěji k zachytu ACC incidentálně (až 80% ACC) (3). To klade stále větší nároky na radiology, kteří se podílejí na dalším osudu takových pacientů. V případě nálezu incidentalomu může být uváděný nesprávný literární údaj o častém výskytu kalcifikací – jako typickém znaku pro ACC – zcela zavádějící. Naopak výsledek naší studie může zásadně přispět ke správnému hodnocení incidentálního nálezu.



Graf 3. Skládaný pruhový graf
Graph 3. Stacked column chart

Je nutné zmínit limitace naší studie. Možnosti studie byly limitovány provedením vyšetření na různých přístrojích (různou technikou provedení), což ale na druhou stranu reálně odráží běžnou denní praxi, protože pacienti jsou před provedením adrenalektomie mnohdy vyšetřováni na různých pracovištích. Druhou limitací studie bylo, že selekce pacientů byla provedena retrospektivně, pouze na základě dostupné obrazové dokumentace.

ZÁVĚR

Výsledky naší studie jsou v rozporu s doposud široce přijímaným názorem, že přítomnost kalcifikací je typická pro adrenokortikální karcinom nadledvin. Kalcifikace se vyskytují ve všech typech adrenálních nádorů, přičemž statisticky nejčastější výskyt kalcifikací byl prokázán u myelolipomu. Z tohoto pohledu pravděpodobně nelze přítomnosti kalcifikací využít k významnému zpřesnění diagnostiky incidentalomů. ●

LITERATURA

1. Wang S, Chen S-S, Gao W-C, et al. Prognostic factors of adrenocortical carcinoma: An Analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(10): 2817–2823.
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology* 2018; 179(4): G1–G46.
3. Kostianen I, Hakaste L, Kejo P, et al. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine* 2019; 65(1): 166–174.
4. 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.
5. Čtvrtlík F, Koranda P, Tichý T. Adrenal disease: A clinical update and overview of imaging. A review. *Biomedical Papers* 2014; 158(1): 23–34.
6. Čtvrtlík F, Tudos Z, Szasz P, et al. Characteristic CT features of pheochromocytomas – probability model calculation tool based on a multicentric study. *Biomedical Papers* 2019; 163(3): 212–219.
7. Dunnick NR, Heaston D, Halvorsen R, Moore AV, Korobkin M. CT Appearance of Adrenal Cortical Carcinoma. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1982; 6(5): 978.
8. Kandathil A, Wong KK, Wale DJ, et al. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine* 2015; 49(1): 6–26.
9. Thomas AJ, Habra MA, Bhosale PR, et al. Interobserver agreement in distinguishing large adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas on computed tomography. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43(11): 3101–3108.
10. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary Management of Adrenocortical Carcinoma. *European Urology* 2011; 60(5): 1055–1065.
11. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. Elsevier; <https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9781455775675>. Accessed July 1, 2019.
12. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(3): 531–535.
13. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(10): 1225–1234.
14. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SAA, et al. CT and MR Imaging of the Adrenal Glands in ACTH-independent Cushing Syndrome. *RadioGraphics* 2004; 24(2): 435–452.
15. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol* 2012; 67(1): 38–46.
16. Dunnick NR. Adrenal carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1994; 32(1): 99–108.
17. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: The range of appearances on CT and MRI. *American Journal of Roentgenology* 2011; 196(6): W706–W714.
18. Petersenn S, Richter P-A, Broemel T, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4): 415–422.
19. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14(3): 587–599.
20. Park BK, Kim CK, Kwon GY, Kim JH. Re-evaluation of pheochromocytomas on delayed contrast-enhanced CT: washout enhancement and other imaging features. *Eur Radiol* 2007; 17(11): 2804–2809.
21. Kenney PJ, Stanley RJ. Calcified adrenal masses. *Urol Radiol* 1988; 9(1): 9–15.