

Přínos měření velikosti náhodně zachycené expanze nadledviny v diferenciální diagnostice incidentalomů

The benefit of measuring the size of incidentally detected adrenal lesions in the differential diagnosis of incidentalomas

Filip Čtvrtlík¹, Petr Kučera¹, Paulína Szász¹, Zuzana Sedláčková¹, Kateřina Langová², Igor Hartmann³, Jozef Škarda⁴, Jan Baxa⁵, Milan Hora⁶, Eva Kočová⁷, Jaroslav Pacovský⁸, Zbyněk Tüdös¹

¹Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

³Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁴Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN, Olomouc

⁵Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

⁶Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁷Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁸Urologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hlavní stanovisko práce

Při hodnocení expanzí nadledviny je maximální velikost signifikantní parametr pro odlišení adenomů chudých na tuky od primárního adrenokortikálního karcinomu.

SOUHRN

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 incidentalomů

Cíl: Cílem bylo zhodnotit přínos velikosti expanze coby parametru pro odlišení adenomu chudého na tuky a primárního adrenokortikálního karcinomu.

Metodika: Jedná se o podstudii multicentrické retrospektivní studie, která byla provedena ve Fakultních nemocnicích Olomouc, Plzeň a Hradec Králové, při které byla analyzována data z CT z let 2003–2017. Zahrnuje pacienty s tumory nadledvin, kteří podstoupili adrenalectomii, po níž následovala histologická diagnostika. Pro toto hodnocení jsme vybrali pouze adenomy chudé na tuky (s nativní densitou nad 10 HU), kterých bylo 96 a primární adrenokortikální karcinomy, kterých bylo 32; celkem 128 pacientů. Hodnotili jsme maximální velikost expanze.

Major statement

Maximum expansion size is a suitable parameter for distinguishing lipid poor adenoma and primary adrenocortical carcinoma.

SUMMARY

Čtvrtlík F, Kučera P, Szász P, Sedláčková Z, Langová K, Hartmann I, Škarda J, Baxa J, Hora M, Kočová E, Pacovský J, Tüdös Z. The benefit of measuring the size of incidentally detected adrenal lesions in the differential diagnosis of incidentalomas

Aim: The aim of the study was to evaluate the usefulness of the maximum size of a tumour examined with CT as a parameter for the differentiation of lipid-poor adenomas and primary adrenocortical carcinomas.

Methods: A multicentre retrospective study which was conducted at the University Hospital in Olomouc, Pilsen and Hradec Králové and included patients from the period 2003 to 2017 analyzes CT data from 2003 to 2017. It includes patients with adrenal tumours who underwent adrenalectomy followed by histological diagnosis. For this assessment, we selected only lipid-poor adenomas (with a native density above 10 HU) (96 cases) and primary adrenocortical carcinomas (32 cases). In total, 128 adrenal tumors were collected for the analysis.

Přijato: 15. 11. 2019.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod
Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Plzni
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: baxaj@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

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

Výsledky: Maximální velikost léze je signifikantním ukazatelem pro odlišení adenomů chudých na tuky od primárního adrenokortikálního karcinomu. Při diagnostice adenomu a hranici maximální velikosti tumoru do 5,05 cm byla senzitivita 87,5 % a specifická 90,6 %.

Závěr: Maximální velikosti expanze je vhodným parametrem pro odlišení adenomu chudého na tuky a primárního adrenokortikálního karcinomu.

Klíčová slova: adenom, primární adrenokortikální karcinom, výpočetní tomografie.

The maximum diameter and two perpendicular diameters were measured.

Results: The maximum size of the lesion is a significant indicator for distinguishing fat-poor adenomas from primary adrenocortical carcinomas. In the diagnosis of adenomas with a maximum tumor size limit of 5.05 cm, the sensitivity was 87.5% and the specificity was 90.6%.

Conclusion: Maximum expansion size is a suitable parameter for distinguishing lipid-poor adenomas and primary adrenocortical carcinomas.

Key words: adenoma, adrenocortical carcinoma, computed tomography.

ÚVOD

Při nálezů incidentalomu na nadledvině je důležité vyloučit sekreční aktivitu a současně se vyjádřit k biologické povaze útvaru. Zásadní úlohou radiologa je posouzení, zda je útvar benigní, či naopak zda se může jednat o maligní povahu léze. Nejčastěji zachyceným tvarem na nadledvině je benigní adenom, jehož identifikace je v případech obsahu tukové tkáně relativně snadná. Denzita adenomů bohatých na tuk, která je podmíněna právě vyšším obsahem lipidů v cytoplasmě, má na nativních skenech denzitu méně než 10 HU (1–6). Přibližně 30 % adenomů však tvoří adenomy chudé na tuky, tedy s denzitou nad 10 HU. Obdobně vysokou denzitu na nativních skenech pak mají další klinicky nejvýznamnější expanze nadledvin: metastázy, adrenokortikální karcinomy a feochromocytomy, protože přítomnost tukové tkáně je u nich vzácná (7). Jejich denzita na nativním CT tedy také přesahuje hodnotu 10 HU (2, 8, 9). Rozlišení mezi adenomy chudými na tuk a ostatními patologiemi, z nichž je klinicky nejvýznamnější agresivní adrenokortikální karcinom, je velmi obtížné a často nemožné.

V naší studii jsme posuzovali, zda velikost, jakožto jednoduchý a snadno interpretovatelný parametr, může pomoci ve finálním procesu rozhodování mezi adenomem chudým na tuk a primárním adrenokortikálním karcinomem.

METODIKA

Tato podstudie byla součástí multicentrické retrospektivní studie schválené Etickou komisí FN a UP Olomouc. Data byla získána ve spolupráci Fakultních

nemocnic v Olomouci, Plzni, a Hradci Králové. Do studie byli zařazeni pacienti s tumory nadledvin, kteří podstoupili adrenalectomii v letech 2003–2017, po níž následovala histologická diagnostika. Celý soubor zahrnoval 604 pacienty, z podstudie byli vyřazeni pacienti s jinou diagnózou než adenom a primární adrenokortikální karcinom (312), přičemž adenomy s denzitou 10 HU a méně (126) byly také vyřazeny.

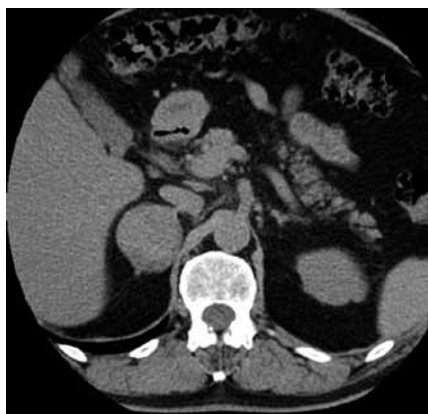
Námi vybraná kritéria splnilo celkem 128 pacientů: 96 s adenomem chudým na tuky a 32 s primárním adrenokortikálním karcinomem. Věk těchto pacientů byl v rozsahu 20–75 let s průměrem 55,2 roku. Mezi pacienty bylo 52 (40,6 %) mužů a 76 (59,4 %) žen. Porovnávání skupiny pacientů se věkem a pohlavím statisticky významně neodlišovaly.

Všechna CT vyšetření byla provedena spirální technikou s nominální kolimací 1,5 mm a méně. Do analýzy byla zařazena jak CT provedená pouze nativně, tak i CT s aplikovanou jodovou kontrastní látkou, podle protokolů z různých pracovišť.

Obrazová data byla hodnocena v dedikovaném softwaru, hodnocení prováděli dva radiologové a jejich dosažené výsledky byly zprůměrovány. Hlavním cílem bylo získání maximálního rozměru v libovolné rovině. Zároveň byly zaznamenány další dva rozměry v rovinách kolmých na nejdelší rozměr.

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. a program Statistica Version 13.4. TIBCO Software Inc. Všechny testy byly provedeny na hladině statistické významnosti 0,05. Mannovým-Whitneyovým U-testem testem jsme hodnotili případné věkové rozdíly a maximální rozměry tumorů. Rozdíly mezi pohlavími jsme srovnávali Fisherovým přesným

1a



1b

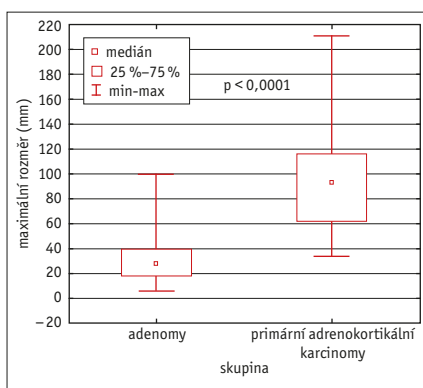


1c



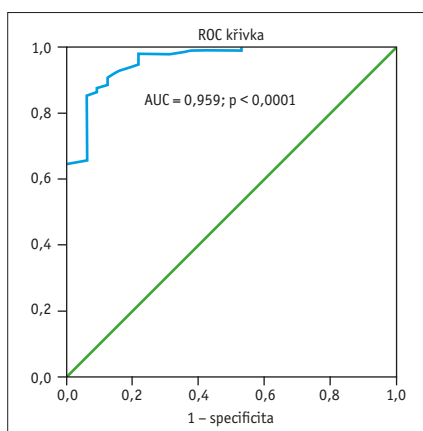
1 Adenom pravé nadledviny chudý na tuky. Na nativních skenech je patrná kulovitá expanze pravé nadledviny s nativní denzitou nad 10 HU odpovídající adenomu s malým množstvím intracelulárních lipidů v axiální (a), koronární (b) a sagitální (c) rovině.

Lipid-poor adrenal adenoma on the right side. Native scan shows a spherical lesion of the right adrenal gland with a native density above 10 HU corresponding to an adenoma with small amounts of intracellular lipids in the axial (a), coronary (b) and sagittal (c) planes.



Graf 1 Srovnání maximálních rozměrů lézí u obou skupin tumorů

Graph 1 Comparison of maximal lesion dimensions in both tumor groups



Graf 2 ROC analýza k určení pravděpodobnosti, že léze odpovídá adenomu na podkladě maximálního rozměru. Plocha pod křivkou – area under curve (AUC) = 0,959 (95% CI 0,924–0,994).

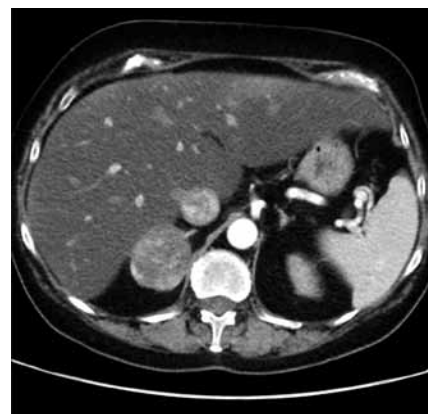
Graph 2 ROC analysis showing the likelihood that a lesion corresponds to an adenoma on the treasure of maximum size. Area under curve (AUC) = 0.959 (95% CI 0.924–0.994).

testem. Ke stanovení schopnosti maximálního rozměru rozlišit vybrané tumory byla provedena ROC analýza.

VÝSLEDKY

Velikost adenomů chudých na tuky byla v rozmezí 0,6–10 cm, s průměrem $3,07 \pm 1,57$ a mediánem 2,8 cm (obr. 1). Naměřená velikost primárních adrenokortikálních karcinomů se pohybovala od 3,4 do 21,1 cm, s průměrem $9,41 \pm 4,14$ cm a mediánem 9,3 cm (obr. 2). Mannův-Whitneyův U-test pak prokázal, že skupiny se signifikantně liší v maximálním rozměru nádoru ($p < 0,0001$). Rozdíl mezi oběma skupinami tumorů dokresluje graf 1. Graf 2 ukazuje ROC analýzu pro maximální rozměr za účelem určení

2a



2b



2c



2 Karcinom pravé nadledviny. Na skenech po aplikaci jodové kontrastní látky je patrná kulovitá expanze pravé nadledviny odpovídající karcinomu, který je ve srovnání s adenomem větší velikosti v axiální (a), koronární (b) a sagitální (c) rovině.

Carcinoma of the right adrenal gland. Contrast-enhanced scan shows a spherical lesion of the right adrenal gland corresponding to a carcinoma that is larger in the axial (a), coronary (b) and sagittal (c) planes compared to the adenoma.

adenomu a karcinomu. Na základě ROC křivky jsme vyhodnotili optimální cut-off hodnotu 5,05 cm. Při této maximální velikosti tumoru byla senzitivita 87,5 % a specifická 90,6 %.

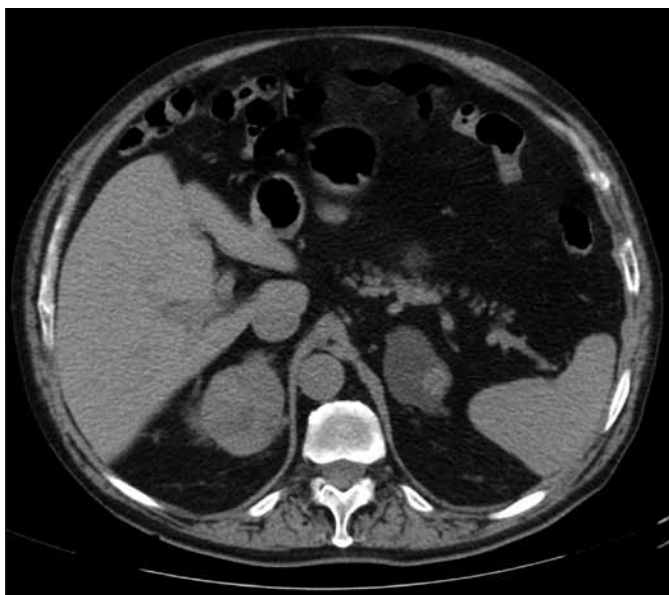
DISKUSE

Prvním krokem v diferenciaci tumorů nadledvin je stanovení nativní denzity, která s vysokou přesností odliší léze na dvě skupiny: adenomy (s denzitou pod 10 HU) a tzv. non-adenomy (s denzitou vyšší) (10). Bohužel při tomto dělení část lézí z tzv. skupiny non-adenomů histologicky odpovídá adenomu chudému na tuky. Snahou mnoha autorů bylo přispět k bližšímu posouzení biologické povahy tumorů nadledvin také dalšími metodami, nejen prostým měřením nativní denzity. Možnosti identifikace lze rozdělit do tří skupin:

1. základní morfologické zobrazení
2. zobrazovací metody citlivé na zobrazení tuku
3. metody posuzující farmakokinetiku kontrastní látky

Jednoznačně nejjednodušším morfologickým parametrem využitelným v praxi je prosté zhodnocení velikosti. Pokud máme k dispozici opakovaná vyšetření, lze posoudit i dynamiku růstu. Stacionární léze či léze s minimálním růstem lze prohlásit za pravděpodobně benigní, naopak nápadně zvětšující se expanze budí podezření na malignitu (10–13). V případě kontrastních CT vyšetření, je možné na opožděných skenech posoudit „vyplavování“ kontrastní látky (tzv. „wash-out“). Výsledky „wash-out“ testů i přesto, že jsou zahrnuty do radiologických guidelines (14), jsou často nejednoznačné, zejména díky překryvu adenomů a feochromocytomů a metastáz (15–18). Nejasná je také metodika měření denzity u heterogenních lézí. Kalkulaci navíc nelze provést v případě náhodně zachyceného útvaru, protože standardní protokoly pro vyšetření břicha a pánve to neumožňují.

Všechny tyto metody mohou nasměrovat další management útvaru zachyceného na nadledvině. Obecně je zásadní rozhodnutí o povaze tumoru nadledviny při přítomnosti současně zachycené extraadrenální malignity. Jedná se například o expanzi v plicním parenchymu, což je v praxi relativně častý případ. Potom je správná interpretace



3 **Karcinom pravé nadledviny a současně adenom levé nadledviny.** Na pravé nadledvině je patrná kulovitá expanze větší velikosti (s nativní denzitou nad 10 HU) odpovídající karcinomu a naopak vlevo je patrná expanze menší velikosti (s denzitou nižší než 10 HU) charakteru adenomu s velkým množstvím intracelulárních lipidů. Drobný okrsek vyšší denzity v adenomu laterálně je nejspíše podmíněný hemoragií.

Right-sided adrenal carcinoma together with adenoma of the left adrenal gland. Right adrenal gland with larger spherical lesion (with a native density above 10 HU) corresponding to the carcinoma, and on the smaller lesion (with a density below 10 HU) of adenoma with a large amount of intracellular lipids. A small area of higher density in the adenoma laterally is probably due to hemorrhage.

případů zcela krucální. V těchto případech má být útvar s denzitou pod 10 HU prohlášen za benigní adenom. V praxi pak může dojít k diagnostické nejistotě vzhledem k posuzování tohoto útvaru na skenech po aplikaci kontrastní látky. Vzhledem k tomu, že adenomy se velmi variabilně postkontrastně sytí (často velmi intenzivně), hodnotící radiolog zde může vyslovit podezření na metastázu. Naopak, pokud je nativní denzita nižší než 10 HU, diagnóza adenomu je prakticky definitivní. Někdy může být za adenom zaměněn myelolipom. Na rozdíl od adenomu má však výrazně nižší denzitu (řádově záporné desítky HU). Také na rozdíl od adenomu nikdy není hormonálně aktivní, a tedy pacienta není nutné odeslat k endokrinologovi.

V naší studii jsme se zaměřili na možnost srovnání dvou klinicky významných a diagnosticky náročných jednotek: adenomů chudých na tuk a primárních adrenokortikálních karcinomů nadledviny. Obě skupiny mohou morfologicky vypadat podobně. Adrenokortikálních karcinom nadledvin byl vybrán, protože jde o tumor, který je, na rozdíl od adenomu, vysoce agresivní a se špatnou prognózou. Navíc jeho největší výskyt

bývá spojen s první a druhou dekádou života a tudíž má také socioekonomický dopad. Adrenokortikální karcinom může být hormonálně inaktivní a pokud je na CT mylně označen za adenom s nízkým obsahem tuku, pacient není indikován k adrenalektomii s možnými fatálními následky pro pacienta. K vyslovení podezření na adrenokortikální karcinom dochází často až při kontrolním CT vyšetření a progresi velikosti expanze. Vzhledem k často velmi variabilnímu adenomu nemusí být pro odlišení přínosné ani postkontrastní CT vyšetření. Obě jednotky tedy karcinom i adenom se samozřejmě mohou vyskytovat u jednoho pacienta současně (obr. 3).

Velikost útvaru na zobrazovacích metodách navíc stále zůstává v urologických guidelines jako základní znak pro rozhodnutí, zda provést adrenalektomii, či nikoliv (19). V minulosti již bylo opakovaně prokázáno, že riziko maligní povahy adrenální léze jednoznačně stoupá spolu s jeho velikostí (4, 20). Hlavním cílem práce tedy bylo zjistit, zda tak jednoduchý parametr, jakým je velikost útvaru, je možné použít pro přesnější odlišení adenomu a adrenokortikálního karcinomu. Velikost expanze je snadno

interpretovatelný parametr, který není závislý na zkušenostech popisujícího. Měření velikosti lze provést i na nativním CT vyšetření. Na rozdíl od ostatních jiných znaků používaných při popisech expanzí, je zde téměř nulová interobservační variabilita.

Například Mantero et al. uvádí, že velikost 4 cm má v rozlišení mezi benignitou a malignitou nejvyšší senzitivitu (93 %) (21). Dosud publikované studie však zahrnovaly adenomy bez rozdílu na obsah tuku. Tedy adenomy bohaté na tuky i adenomy na tuky chudé. Nenašli jsme práci, kde by byly hodnoceny rozdíly ve velikosti primárních adrenokortikálních karcinomů a právě adenomů chudých na tuky. Naše výsledky však potvrzují, že rozdíl ve velikosti se týká nejen skupiny adenomů obecně, ale i skupiny adenomů chudých na tuk, které na CT mohou adrenokortikální karcinomy imitovat. Na základě našich dat se podařilo stanovit cut-off hodnotu (5,05 cm) s poměrně vysokou

senzitivitou a specifitou, kterou lze jednoduše použít při rozhodování o postupu u konkrétních lézí.

Při srovnání s doposud publikovanými studiemi je naše práce unikátní jak v počtu histologicky ověřených adenomů chudých na tuk, tak i množstvím histologicky ověřených adrenokortikálních karcinomů, které jsou poměrně vzácné. Počet adrenokortikálních karcinomů v této studii je srovnatelný s největšími soubory, který byly kdy publikovány. Protože ze zobrazovacích metod stojí v drtivé většině případů při zachytu incidentálnímu CT vyšetření, v naší studii jsme se zaměřili na tuto modalitu.

Zásadní limitací studie bylo to, že studie byla retrospektivní, a tudíž zahrnovala pacienty, kteří podstoupili adrenalektomii i více než před 10 lety. Je nutné si uvědomit, indikace zobrazovacích metod a následná adrenalektomie v těchto dřívějších letech byla v drtivé většině na podkladě kliniky (projev hormonální nadprodukce). Dnes, kdy

jsou zobrazovací metody stále dostupnější, dochází stále častěji k zachytu ACC incidentálně, tedy v dřívějších stadiích, a to znamená, že ACC mají i menší velikost. Velikost sama o sobě dnes tudíž nemůže být jediné samostatné absolutní kritérium rozlišující ACC od dalších patologických nálezů na nadledvinách.

ZÁVĚR

Na základě našich výsledků lze konstatovat, že maximální rozměr expanze může mít zásadní přínos pro odlišení adenomu chudého na tuky, který je benigním tumorem, a velmi agresivního maligního primárního adrenokortikálního karcinomu. V případě cut-off hodnoty 5,05 cm byla prokázána senzitivita 87,5 % a specifita 90,6 % pro odlišení těchto typů tumorů. Naše výsledky mohou být přínosem v komplexním diagnostickém procesu. ●

LITERATURA

- Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *Am J Roentgenol* 1996; 166(3): 531–536.
- 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. *Am J Roentgenol* 1998; 171(1): 201–204.
- Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of Adrenal Incidentalomas: Current Status. *Am J Roentgenol* 2002; 179(3): 559–568.
- Hamrahi AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 871–877.
- Wale DJ, Wong KK, Viglianti BL, Rubello D, Gross MD. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Biomed Pharmacother* 2017; 87: 256–262.
- Ghayee HK, Vinik AI, Pacak K, AACE Adrenal Scientific Committee. Precision medicine in adrenal disorders: the next generation. *Endocr Pract* 2017; 23(6): 672–679.
- Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996; 200(3): 743–747.
- 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.
- Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(5): 431–437.
- 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. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2): G1–G34.
- Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med* 2003; 138(5): 424–429.
- Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(4): 489–494.
- Čtvrtlík F, Koranda P, Tichý T. Adrenal disease: A clinical update and overview of imaging. A review. *Biomedical Papers* 2014; 158(1): 23–34.
- 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.
- 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; 28(3): 1027–1036.
- Choi YA, Kim CK, Park BK, Kim B. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2013; 266(2): 514–520.
- Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT Characteristics of pheochromocytoma: Relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2): 312–318.
- Čtvrtlík F, Koranda P, Schovánek J, Škarda J, Hartmann I, Tüdös Z. Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med* 2018; 15(4): 3151–3160.
- Wein A, et al. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition. Elsevier 2015.
- Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005; 234(2): 479–485.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637–644.