



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Светлана М. Коцић

**РАДИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ
ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОЦЕСА НАДБУБРЕЖНИХ
ЖЛЕЗДА МУЛТИДЕТЕКТОРСКОМ
КОМПЈУТЕРИЗОВАНОМ ТОМОГРАФИЈОМ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Svetlana M. Kocić

**RADIOLOŠKE KARAKTERISTIKE EKSPANZIVNIH
PROCESA NADBUBREŽNE ŽLEZDE
MULTIDETEKORSKOM KOMPJUTERIZOVANOM
TOMOGRFIJOM**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE

Svetlana M. Kocic

**RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF EXPANSIVE PROCESSES OF THE ADRENAL
GLANDS BY MULTIDETECTOR COMPUTERIZED
TOMOGRAPHY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

Идентификациона страница докторске дисертације (ћирилица)

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Светлана Коцић
Датум и место рођења: 26. 04.1979. год у Београду
Садашње запослење: специјалиста радиологије, субспецијалисте ангиологије у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничко болнички центар Земун, Београд
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: „ Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом „
Број страница: 107
Број слика: 82 табела и графикона
Број библиографских података: 248
Установа и место где је рад израђен: Центар за нуклеарну медицину, Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Служба за радиологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): интерна медицина
Ментор: доц. др Владимир Вукомановић, проф. др Радиша Војиновић
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: Одлука број 01-1191/16-11, 28.02.2023. године

Identifikaciona stranica doktorske disertacije (latinica)

<i>I Aymop</i>
Ime i prezime: Svetlana Kocić
Datum i mesto rođenja: 26.04.1979. godine u Beogradu
Sadašnje zaposlenje: specijalista radiologije, subspecijalista angiologije u Službi za radiološku dijagnostiku, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd
<i>II Докторска дисертација</i>
Naslov: „ Radiološke karakteristike ekspanzivnih procesa nadbubrežnih žlezda multidektoroskom kompjuterizovanom tomografijom“
Broj stranica: 107
Broj slika: 82 tabela i grafikona
Broj bibliografskih podataka: 248
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Centar za nuklearnu medicinu, Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Služba za radiologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): interna medicina
Mentori: doc dr Vladimir Vukomanović, prof dr Radiša Vojinović
Broj i datum odluke Veća o prihvatanju teme doktorske disertacije: Odluka broj 01-1191/16-11, 28.02.2023. godine

Identifikaciona stranica doktorske disertacije (engleski jezik)

<i>I Author</i>
Name and surname: Svetlana Kocić
Date and place of birth: 26.04.1979, Belgrade
Current employment: specialist of radiology, subspecialist of angiology, Radiology Department, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade
<i>II Doctoral Dissertation</i>
Title: „Radiological characteristics of expansive processes of the adrenal gland multidetector computerized tomography“
No. of pages: 107
No. of images: 82 tables and graphics
No. of bibliographic data: 248
Institution and place of work: Center for Nuclear Medicine, Center for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Radiology, University Clinical Center Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): internal medicine
Mentor:: assistant prof dr Vladimir Vukomanović, associate prof dr Radiša Vojinović
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: official number 01-1191/16-11, 28.02.2023.

САЖЕТАК

Увод. Примарни експанзивни процеси надбубрежних жлезда се одликују разноликошћу клиничке слике, која произилази из различите ембриолошке, функцијске, структурне хетерогености, и представљају велики дијагностички изазов.

Циљ. Циљ истраживања је да се испитају карактеристике мултидетекторске компјутеризоване томографије у детекцији и карактеризацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда. У дијагностичкој процени ових тумора коришћена је сцинтиграфија аналогом соматостатина тирозин3-октреотидом обележеним радиоактивним изотопом ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC).

Материјали и методе. Истраживање је спроведено као клиничка, ретроспективно–проспективна студија у Универзитетском Клиничком центру, Крагујевац, Србија, у периоду 2019-2022.године, које је обухватило 50 пацијената. Анализирани су морфолошке и динамске карактеристике компјутеризоване томографије и вршена је компарација са резултатима сцинтиграфије ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC).

Резултати. Утврђена је статистички значајна разлика у вредностима нативне ($p < 0.05$), венске ($p < 0.05$) и одложене ($p < 0.001$) компјутеризоване томографије у детекцији тумора надбубрежне жлезде. Већина функционалних лезија може се диференцирати коришћењем одложене фазе ($p < 0,05$), апсолутног процента испирања ($p < 0.05$) и релативног процента испирања ($p < 0.001$). Сцинтиграфија са ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда. Постоји позитивна корелација између сцинтиграфије ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) и апсолутног процента испирања за откривање адреналних тумора ($p < 0.01$) као и адреналних аденома ($p < 0.01$).

Закључак. Резултати могу бити од велике помоћи у дијагностичком алгоритму за брзу и прецизну дијагностику експанзивних процеса надбубрежних жлезда, као и за упознавање са предностима и ограничењима поменутих модалитета снимања.

Кључне речи: мултидетекторска компјутеризована томографија, сцинтиграфија, ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC), надбубрежне жлезде, експанзивни процеси

SAŽETAK

Uvod. Primarni ekspanzivni procesi nadbubrežnih žlezda se odlikuju izraženom kliničke slike, koja proizilazi iz različite embriološke, funkcijske, strukturne heterogenosti, i predstavljaju veliki dijagnostički izazov.

Cilj. Cilj istraživanja je da se ispituju karakteristike multidetektorske kompjuterizovane tomografije u detekciji i karakterizaciji ekspanzivnih procesa nadbubrežnih žlezda. U dijagnostičkoj proceni ovih tumora korišćena je scintigrafija analogom somatostatina tirozin3-oktreotidom obeleženim radioaktivnim izotopom ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC).

Materijali i metode. Istraživanje je sprovedeno kao klinička, retrospektivno–prospektivna studija u Univerzitetskom Kliničkom centru, Kragujevac, Srbija, u periodu 2019–2022.godine, koje je obuhvatilo 50 pacijenata. Analizirane su morfološke i dinamske karakteristike kompjuterizovane tomografije i vršena je komparacija sa rezultatima scintigrafije ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC).

Rezultati. Utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima native ($p < 0.05$), venske ($p < 0.05$) i odložene ($p < 0.001$) na kompjuterizovanoj tomografiji u detekciji tumora nadbubrežne žlezde. Većina funkcionalnih lezija može se diferencirati korišćenjem odložene faze ($p < 0.05$), apsolutnog procenta ispiranja ($p < 0.05$) i relativnog procenta ispiranja ($p < 0.001$). Scintigrafija sa ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) ima visoku senzitivnost i specifičnost u detekciji ekspanzivnih procesa nadbubrežnih žlezda. Postoji pozitivna korelacija između scintigrafije ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) i apsolutnog procenta ispiranja za otkrivanje adrenalnih tumora ($p < 0.01$) kao i adrenokortikalnih adenoma ($p < 0.01$).

Zaključak. Rezultati mogu biti od velike pomoći u dijagnostičkom algoritmu za brzu i preciznu dijagnostiku ekspanzivnih procesa nadbubrežnih žlezda, kao i za upoznavanje sa prednostima i ograničenjima pomenutih modaliteta snimanja.

Ključne reči: multidetektorska kompjuterizovana tomografija, scintigrafija, ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC), nadbubrežne žlezde, tumori, ekspanzivni procesi

ABSTRACT

Introduction. Primary expansive processes of the adrenal glands are characterized by the diversity of the clinical picture, which results from different embryological, functional, and structural heterogeneity, and represents a major diagnostic challenge.

Purpose. To examine the characteristics of multidetector computed tomography in the detection and characterization of expansive processes of the adrenal glands. In the diagnostic evaluation of these tumors, scintigraphy with the analog of somatostatin, tyrosine-3-octreotide, labeled with the radioactive isotope ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) was used.

Materials and methods. The research was conducted as a clinical, retrospective-prospective study at the University Clinical Center, Kragujevac, Serbia, in the period 2019-2022, which included 50 patients. The morphological and dynamic characteristics of computed tomography were analyzed and a comparison was made with the results of scintigraphy ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC).

Results. A statistically significant difference was found in native ($p < 0.05$), venous ($p < 0.05$) and delayed ($p < 0.001$) values on computed tomography in the detection of adrenal gland tumors. Most functional lesions could be differentiated using delayed phase ($p < 0.05$), absolute percent washout ($p < 0.05$), and relative percent washout ($p < 0.001$). Scintigraphy with ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) has high sensitivity and specificity in the detection of expansive processes of the adrenal glands. There is a positive correlation between ^{99m}Tc scintigraphy (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) and absolute washout percentage for the detection of adrenal tumors ($p < 0.01$) as well as adrenocortical adenomas ($p < 0.01$).

Conclusion. The results can be of great help in the diagnostic algorithm for quick and precise diagnosis of expansive processes of the adrenal glands, as well as for getting to know the advantages and limitations of the mentioned imaging modalities.

Keywords: multidetector computed tomography, scintigraphy, ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC), adrenal glands, expansive processes

САДРЖАЈ:

1.0. УВОД.....	1
1.1. ИСТОРИЈАТ.....	1
1.2. АНАТОМИЈА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА.....	1
1.3. ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ.....	3
1.4. ЕКСПАНЗИВНЕ ПРОМЕНЕ НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	3
1.5. КЛИНИЧКЕ СМЕРНИЦЕ И КАРАКТЕРИСТИКЕ.....	4
1.6. ВИЗУАЛИЗАЦИОНИ ДИЈАГНОСТИЧКИ МОДАЛИТЕТИ.....	6
1.6.1. Ултрасонографија експанзивних промена надбубрежних жлезда.....	7
1.6.2. Мултидетекторска компјутеризована томографија експанзивних промена надбубрежних жлезда.....	7
1.6.3. Магнетна резонанца експанзивних промена надбубрежних жлезда	8
1.6.4. Нуклеарно-медицинска дијагностика експанзивних промена надбубрежних жлезда.....	9
1.7. ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП ПАЦИЈЕНТИМА СА ЕКСПАНЗИВНИМ ПРОМЕНАМА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	11
2.0. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	12
2.1. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ	12
2.2. ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	12
3.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	13
3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ	13
3.2. ИСПИТАНИЦИ	13
3.3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	13
3.3.1. Припрема пацијената и снимање на мултидетекторској компјутеризованој томографији.....	14
3.3.2. Анализа снимака мултидетекторске компјутеризоване томографије.....	15
3.3.3. Припрема пацијената и снимање на гама камери.....	16
3.3.4. Квалитативна анализа.....	16
3.3.5. Семиквантитативна анализа	16
3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ	18
3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	19
3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТКА	19
4. РЕЗУЛТАТИ.....	20
4.1. ОПИС УЗОРКА.....	20
4.2. ДЕМОГРАФСКА АНАЛИЗА.....	20

4.3. ХЕМАТОЛОШКИ И БИОХЕМИЈСКИ ПАРАМЕТРИ У ИСПИТИВАНОЈ ПОПУЛАЦИЈИ СА ЕКСПАНЗИВНИМ ПРОМЕНАМА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА.....	21
4.4. ДИСТРИБУЦИЈА ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОМЕНА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА У ОДНОСУ НА ПОЛ	25
4.4.1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на старосну доб	26
4.4.2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију	27
4.4.3. Дистрибуција експанзивних промена у односу на део надбубрега	28
4.5. <i>MDCT</i> КАРАКТЕРИСТИКЕ КОНТРОЛНЕ И ТУМОР ГРУПЕ НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА.....	29
4.6. <i>MDCT</i> МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОМЕНА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДИ	30
4.6.1. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на облик	30
4.6.2. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на маргине	32
4.6.3. Морфолошке <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди	33
4.6.4. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на структуру	36
4.6.5. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство калцификација	38
4.6.6. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство септи	39
4.6.7. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство цистичне дегенерације.....	40
4.6.8. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство некрозе	41
4.6.9. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство липидне компонентне	42
4.7. <i>MDCT</i> ДИНАМСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОМЕНА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	43
4.8. <i>MDCT</i> МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОРТИКАЛНИХ АДЕНОМА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	47
4.8.1. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на облик.....	49
4.8.2. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на маргине.....	50
4.8.3. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на хомогеност структуре	51
4.8.4. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство калцификација.....	52
4.8.5. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство септи.....	53

4.8.6. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство некрозе	54
4.8.7. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство липидне компонентне.....	55
4.8.8. <i>MDCT</i> карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство цистичне дегенерације	56
4.8.9. <i>MDCT</i> динамске и сцинтиграфске карактеристике секреторне активности кортикалних аденома.....	57
4.9. Сензитивност и специфичност динамских <i>MDCT</i> динамских параметара и <i>ROC</i> анализа	60
4.9.1. Сензитивност и специфичност сцинтиграфије ^{99m} Tc- <i>HYNIC-TOC</i> и <i>ROC</i> анализа	66
4.9.2. Корелативно/регресиона анализа <i>MDCT</i> параметара и сцинтиграфије ^{99m} Tc- <i>HYNIC-TOC</i>	68
5.0. ДИСКУСИЈА	71
5.1. ЕКСПАНЗИВНИ ПРОЦЕСИ НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	71
5.2. ДЕМОГРАФСКА АНАЛИЗА.....	71
5.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И БИОХЕМИЈСКИ ПАРАМЕТАРИ У ИСПИТИВАНОЈ ПОПУЛАЦИЈИ СА ЕКСПАНЗИВНИМ ПРОЦЕСОМ НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА	72
5.4. КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОМЕНА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА НА МУЛТИДЕТЕКТОРСКОЈ КОМПЈУТЕРИЗОВАНОЈ ТОМОГРАФИЈИ	74
5.4.1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију	74
5.4.2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на део надбубрега	75
5.5. <i>MDCT</i> МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОМЕНА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДИ	75
5.5.1. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на димензије	76
5.5.2. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство калцификација	78
5.5.3. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство цистичне дегенерације.....	79
5.5.4. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство септи	79
5.5.6. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у односу на присуство липидне компонентне	80
5.5.7. <i>MDCT</i> динамске карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди	81
5.5.8. <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена у преконтрастној, нативној фази прегледа	82

5.5.9. Динамске <i>MDCT</i> карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда.....	83
5.6. Сензитивност и специфичност динамских <i>MDCT</i> динамских параметара ..	85
5.7. Сцинтиграфске карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда	86
5.8. Сензитивност и специфичност сцинтиграфије ^{99m} Tc- <i>HYNIC-TOC T/NT</i>	87
5.9. Корелативно/регресиона анализа <i>MDCT</i> параметара и сцинтиграфије ^{99m} Tc- <i>HYNIC-TOC T/NT</i> експанзивних промена надбубрежних жлезда.....	88
6.0. ЗАКЉУЧЦИ.....	89
ЛИТЕРАТУРА.....	91

1.0. УВОД

1.1. Историјат

Историјат надбубрежне жлезде је веома дуг и контраверзан. Најранији записи потичу још из античке Грчке од *Claudius Galen* (130-201AD), али се према савременој медицини сматра да је *Bartolomeo Eustachius* (1520-1574) први описао надбубрежне жлезде. *Eustachius* 1552. године надбубрежне жлезде је назвао жлездама које леже на бубрезима, док је *Arcangelo Piccolomini* је 1587. године први употребио израз супрареналне жлезде (1, 2).

Француски биолог *Georges Cuvier* (1769-1832) је спознао да постоји разлика између коре и сржи, док је немачки анатом *Emil Huschke* (1797 – 1858) увео изразе *cortex* (кора) и *medulla* (срж). Корак даље је учинио *Albert von Kölliker* (1817-1905), швајцарски физиолог који је дао прву потпуну микроскопску диференцијацију коре и сржи, поуздано тврдећи да се ради о потпуно физиолошким и функционално различитим деловима истог органа (3-5).

Функција надбубрежне жлезде је дуго била непрепозната и неистражена. Још 1855. год енглески лекар *Thomas Addison* је описао стање мање групе пацијената, са деструкцијом надбубрежне жлезде и закључком да живот без ове жлезде није могућ (6). Од тог тренутка будућа истраживања дају велики допринос новим сазнањима.

George Oliver и *Edward Sharpey-Schafer* су 1893.године идентификовали супстанцу адреналин, која изазива вазоконстрикцију и повећање артеријског притиска (7). *Harvey Cushing* (1869-1939) је први дефинисао и описао синдром хиперкортиколизма, који убрзо добија и свој данашњи назив Кушингов синдром (8).

Edward Calvin Kendall, *Tadeus Reichstein* и *Philip Showalter Hench* су 1950.године добили Нобелову награду за детаљан опис структуре и функције хормона коре надбубрежне жлезде (9).

Jerome Conn (1907-1994) је 1955.године први описао примарни хипералдостеронизам, по коме је и добијен данашњи назив Конов синдром (10).

1.2. Анатомија надбубрежних жлезда

Надбубрежне жлезде (*gl.suprarenalis*) су парне ретроперитонеалне жлезде са унутрашњим лучењем. Локализоване су непосредно уз горњу површину бубрега, ширине су око 3cm, дебљине око 1cm, висине око 5cm и тежине око 5g. Лева надбубрежна жлезда је најчешће већа од десне. Десна надбубрежна жлезда је пирамидалног облика, док је лева полумесечастог облика. Свака жлезда је окружена везивним ткивом и са одговарајућим бубрегом је обавијена заједничком фасцијом. Паренхим надбубрежне жлезде је изграђен од две ембриолошки, хистолошки и функционално различите целине: коре (*cortex*) као периферног дела и средишњег дела или сржи (*medulla*) (11,12) (Слика1).

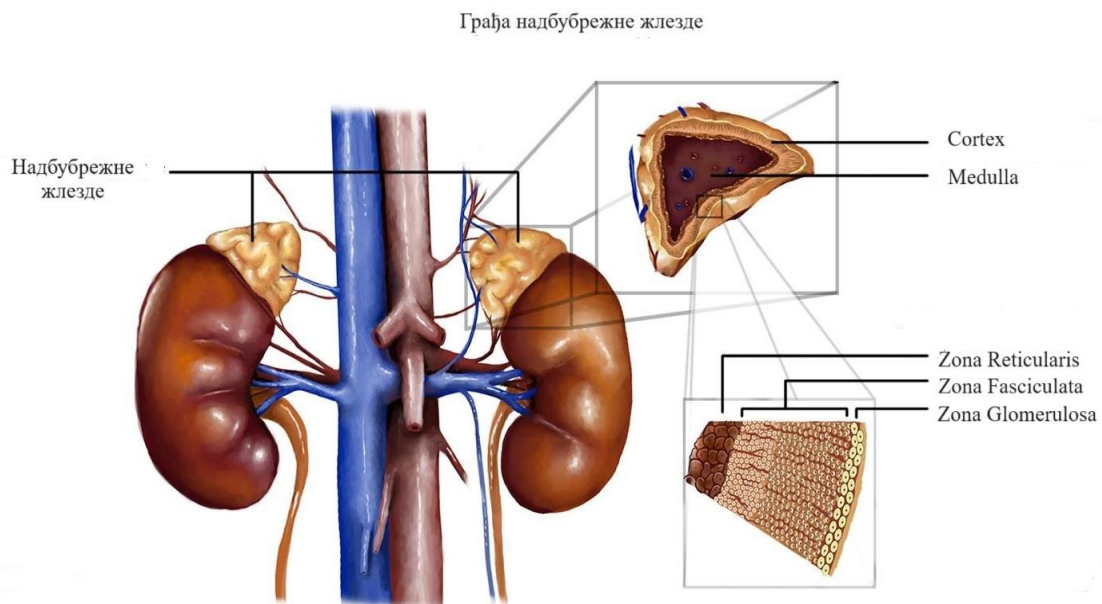
Кора надбубрежне жлезде чини 90% паренхима жлезде, мезодермалног порекла, микроскопски жућкасте боје због ћелија богатих липидима и грађена је од три самосталне, функционалне зоне:

- зона гломерулоза (*zona glomerulosa*) је локализована непосредно испод везивног омотача са доминантом синтезом минералокортикостероида (алдостерон)

- зона фасцикулата (*zona fasciculata*) је средишњи слој који је најактивнији део са синтезом глукокортикостероида (кортизол)
- зона ретикуларис (*zona reticularis*) је најдубље локализован слој који синтетише андрогене (*dehydroepiandrosteron sulfat*) (11,13)

Срж надбубрежне жлезде чини 10% паренхима жлезде, и састоји од хромафиних ћелија или феохромocyта. То су неуроендокрине ћелије које луче катехолаmine (адреналин и норадреналин). Ове ћелије такође синтетишу и важне регулаторне пептиде као што су цитокини, неуропептид Y, неуротрансмитере, супстанца P и друге. Стероидогенеза је комплексан ензимски процес синтезе стероидних хормона надбубрежних жлезда, чији је главни прекурсор холестерол (13,14). Све реакције у овом процесу су строго регулисане ензимима и кофакторима, високо специфичним за одређени тип ћелија (12,14,15).

Хипоталамо-хипофизно-адренални систем је сложен неуроендокрини систем, који регулише процесе одржавања хомеостазе организма у базалним условима као и током стресне реакције и важна је спона у муђусобној интеракцији имунолошког и неуроендокриног система (14-16).



Слика 1. Грађа надбубрежне жлезде

(<https://step1.medbullets.com/endocrine/109001/adrenal-cortex-and-medulla>)

1.3. Епидемиолошке карактеристике

Према литературним подацима, инциденца тумора надбубрега у свету се креће у распону од 0,4 до 8,2 на 100 000 становника, са преваленцом од 19 до 28 на 100 000 становника (19, 21), с тим што 28% до 37% ових тумора припада нефункционалним аденомима (2). У аутопсијским студијама (*Barzon et al, 2003.*) су обрадили 71.206 пацијента са просечном преваленцом тумора између 2.3% (од 1 до 8.7%) и указали на директну зависност старости пацијента и величине тумора (18). У радиолошким студијама (*Bovio et al., 2006; Song, Chaudhry and Mayo-Smith, 2008*) преваленца је износила између 4, 4 и 5 % (19,20).

Тумори надбубрега су ретки у дечјој, адолесцентској популацији (0.3-0.4%) и код млађих од 30 година. Са годинама живота инциденца расте, региструје се врхунац у старосној доби између 4 и 6 деценије, док у доби преко 70 година присутни су у свега 6,9% пацијената (21). Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ на подручју централне Србије региструје тренд раста инциденце тумора надбубрега. Према подацима за 2019. годину инциденца тумора надбубрега је износила 1,1 (жене) односно 0,7 (мушкарци) на 100 000 становника, док је за 2013. годину износила 0,8 (жене) и 0,5 (мушкарци). Такође, региструје се пораст стопе морталитета која је за 2019. годину износио 0,4 (жене) и 0,5 (мушкарци), у односу на 2013. годину од 0.3 (жене и мушкарци) (22).

Досадашњим истраживањима није примећена значајна разлика учесталости између мушког и женског пола, мада су неке студије показале да су кортикални аденоми чешће заступљени код женског пола (18-20,22). Такође су учесталији код припадника беле расе, код пацијента са хипертензијом и шећерном болешћу (17). Феохромоцитоми који су инцидентално дијагностиковани су припадали групи пацијената старије животне доби и били су већих димензија (18,23). Најчешћа је унилатерална локализација тумора, док је билатерална присутна код 10-15% болесника (24).

Главни недостатак је да доступни подаци углавном воде порекло из обдукцијских и радиолошких студија. Ове студије су доминантно ретроспективне са недовољно клиничких информација, различите методологије, па су као такве и релативно тешке за тумачење (22,25,26).

1.4. Експанзивне промене надбубрежних жлезда

Према класификацији СЗО (енг. *World Health Organisation*), примарни експанзивни процеси надбубрежних жлезда се због свог различитог ембрионалног порекла, и функционалних карактеристика деле на адренортикалне туморе и адреномедуларне туморе (27).

- примарни тумори кортикалних ћелија: бенигни (адренортикални аденоми), малигни (адренортикални карциноми);
- примарни тумори медуларних ћелија: феохромоцитоми, параганглиоми...
- остали примарни тумори (мијелолипоми, липоми, тумори меких ткива,);
- секундарни тумори (карцином дојке, плућа, малигни меланом)

Клиничка слика код пацијената са тумором надбубрежне жлезде зависи од тога да ли је тумор функционалан тј. хормонски активан, јер се секреторна активност може испољити и код бенигну и малигну процеса (28).

1.5. Клиничке смернице и карактеристике

Досадашњи став је да су експанзивне промене надбубрежних жлезда првенствено нефункционалне, и асимптоматске лезије. Међутим, са унаоређењем дијагностичких модалитета, резултати новијих истраживања ипак показују да део тумора може испољити супклиничку форму болести, и да се код клинички нефункционалних тумора не може у потпуности искључити могућност секреције прекурсора стероидних хормона (17, 19,29).

Клиничка презентација код секреторно активних бенигну или малигну тумора искључиво зависи од тога који је хормон доминантан, мада је честа и плурихормонална секреција (28,30).

Адренални инциденталомни (АИ) су клинички „неми“ тумори, који се откривају случајно током дијагностичких процедура у друге сврхе, а без претходне сумње на постојање болести надбубрега. Општим консензусом величина од 10мм се сматра као непоходна за постављање дефиниције инциденталомна (31,32).

Велики технолошки напредак и широка доступност дијагностичких процедура је довела до чешћег откривања инциденталомна, са инциденцом 1-3% током снимања абдомена и то најчешће компјутеризованом томографијом (33-35).

Према актуелним смерницама Европског друштва ендокринолога, Америчког колеџа радиологије, Корејског ендокриног друштва, Америчког удружења клиничких ендокринолога, и Америчког удружења ендокриних хирурга свака туморска промена надбубрежне жлезде већа од 1цм, захтева мултидисциплинарни тимски приступ укључујући клиничку, радиолошку и биохемијску евалуацију. Ове смернице иако веома добро дизајниране услед недостатка великих дугорочних студија поседују одређене варијације у приступу (36-40).

Ендокринолошко испитивање хормонске секреције подразумева (41):

1. 1мг преконоћни дексаметазонски суспресиони тест (1мг DST) у циљу испитивања могућности постојања хиперсекреције кортизола.

Тест се базира на пероралној примени 1мг дексаметазона у 11 сати увече и следећег дана у 8 сати ујутру са одређивањем нивоа кортизола. Вредност кортизола испод 50nmol/l искључује могућност постојања хиперкортицизма.

2. Одређивање катехоламина или метаболита катехоламина у 24 часовном урину ради испитивања могућности постојања катехоламинског процеса.

3. Одређивање алдостерона, плазма ренинске активности и њиховог односа код пацијената са хипокалијемијом или хипертензијом у циљу испитивања могућности постојања хипералдостеронизма.

4. Код пацијената са неконклузивним визуелним фенотипом и/или сумње на постојање адреналног карцинома, потребна је анализа полних хормона у циљу испитивања могућности постојања андрогене хиперсекреције.

Према досадашњим истраживањима, бенигни тумори надбубрежних жлезда су доминантно функционално неактивни (60-80%), док је у случају секреторних аденома присутна следећа дистрибуција: кортизол секретујући 5-47%, алдостерон секретујући 1,1-10%, катехоламин секретујући 1,5-18%, тумори који секретују андрогене (<1%) (18, 23, 41, 42).

Адренкортикални карциноми су ретки (<5%), представљају брзорастуће агресивне масе, које су у 17-79% случајева функционалне активне, са слабом прогнозом и петогодишњим преживљавањем 47% (41). Код метастаза у надбубрезима клинички ток исључиво зависи од примарног тумора и стадијума болести (42).

Код нефункционалних тумора, иницијални знак болести може бити само абдоминални дискомфорт или бол, који настаје као последица већих димензија лезија, компресије на околне неуроваскуларне структуре и органе. Код карцинома се могу детектовати и клинички знаци паранеопластичног синдрома (43-45)

Учесталост феохромоцитома међу адреналним туморима износи око 5% и то су увек секреторно активне промене. Према појединим истраживањима код 6-29 % пацијената са нефункционалним туморима, временом се очекује функционална диференцијација. Досадашње студије су показале да пораст димензија у позитивној корелацији за малигну алтерацију, али још увек без дефинисане егзактне величине која би указивала на малигнитет (43,46-49).

Примарни хиперкортизолизам или *Cushing-ов* синдром је клиничка манифестација функционалних кортикалних аденома, и карактерише се хиперсекрецијом кортизола. АСТН - независан ентитет се региструје код 20% пацијената, и укључује аденоме (10%), карциноме 8%, микро и макронодуларну хиперплазију 2% (43,50-55).

Клиничка слика има прогресиван ток у временском интервалу до 3-6 месеци, и обухвата читав скуп симптома: центрипетална гојазност, шећерна болест, остеопороза, артеријска хипертензија, патолошке фрактуре, психичке измене личности и главобоља. Карцином надбубрежних жлезда са хиперсекрецијом кортизола, показује брз клинички ток, уз честу хиперсекрецију андрогена.

Изражена је хипертензија, вирилизација, хипокалијемија, могућа инвазија околних структура са или без компресивног синдрома и регионалном лимфаденопатијом (54-59). У групи пацијената са инциденталомом надбубрежних жлезда код 5-20% се дијагностикује субклиничка форма *Cushing-ов* синдрома. Према актуелним препорукама Европског удружења ендокринолога овај термин је напуштен као недовољно прецизан и предложен је термин могућа аутономна секреција кортизола, која подразумева да је код ове групе пацијената присутан изостанак супресије кортизола у преконоћном дексаметезонском тесту уз позитиван најмање један од следећих параметара (41).

- 1) Изостанак циркадијалног ритма кортизола, повишен ноћни кортизол преко 100nmol/l,
- 2) Повишен 24 часовни кортизол у урину,
- 3) Ниско нормална или супримирана вредност АСТН
- 4) Одсуство клиничке слике хиперкортицизма уз повећану учесталост хипертензије, дислипидемије, интолеранције глукозе и повећане телесне масе (51-54).

Овај клинички ентитет је предмет велике пажње ендокринолога, али и даље без јасног закључка у смерницама.

Примарни хипералдостеронизам или *Conn-ов* синдром се одликује повишеном секрецијом алдостерона и присутан је у до 10% адреналних тумора, и такође код 3,5-10% пацијената са хипертензијом. У 2/3 пацијената најчешћи се верификује хиперплазија, док је код осталих случајева присутан адренкортикални аденом. Алдостерон продукујући карциноми су изузетно ретки (55). Клиничка презентација подразумева артеријску хипертензију и хипокалијемију, које се испољава у виду грчева у мишићима, малаксалости, зполидиспсију и полиурију. Лабораторијска дијагностика

обухвата потврду хипокалијемije и концентracије алдостерона $>15\text{ng/Dl}$ (55-58). Такође индикативно је урадити бар један од допунских тестова за верификацију: натријум супресиони тест, супресиони тест физиолошким раствором, или каптоприлски тест (57, 58).

Повишена секреција андрогених хормона као последица функционалних тумора је изузетно ретка и кад се појави најпре треба посумњати на малигну етиологију. Клиничка презентација се одликује појавом феминизације код особа мушког и вирилизације код женског пола. Код пацијената са вирилизацијом хормонским анализама се региструје елевација вредности андростендиона, тестостерона, и дихидроепиандростендиона, док је код случајева феминизације повишен ниво естрадиола (58-60).

Учесталост трансформације нефункцијског инциденталомата у тумор који секретује катехоламин или алдостерон је 0.3% (17). Најчешћа је хормонска трансформација са секрецијом катехоламина са учесталошћу до 10% (32). Ризик за трансформацију расте са величином, чешћи је код тумора већих од 3cm и најчешће се јавља у прве две године (23).

Феохромоцитоми су катехоламин-секретујући тумори сржи надбубрежних жлезда са преваленцом од 1, 5-18% (у зависности од серије), и у општој популацији најчешће 4-5% (61). Значајан је податак да чак 30% свих катехоламин секретујућих тумора буду откривени инцидентално (61-63). Клиничка дијагностика често је отежана, јер је презентација веома различита од асимптоматских до неспецифичних повремених главобоља, знојења, палпитација и хипертензивних криза, који се јављају у нападима (пароксизмима) варијабилног трајања и учесталости (64-68). Већ дуже време је напуштено традиционално правило „10%” са уверењем да је 10% феохромоцитомата малигне етиологије, или билатерални, или нормотензивни или екстрадренални, или се јављају у склопу наследних синдрома (65). Садашњи подаци показују другачију дистрибуцију: у склопу наследних синдрома 20-30%, у децјем узрасту и до 20%, екстрадреналних 20% и малигну 35% случајева,

Такође према новијим истраживањима, изолована пароксизмална хипертензија се верификује код само 30% пацијената, док је нормотензивних пацијената много више и до 50%. Због специфичности клиничке презентације феохромоцитомом и дијагностички алгоритам се мењао (64-67). Раније коришћена биохемијска верификација продукције норадреналина и адреналина се показала недовољно сензитивном, јер феохромоцитомом често не испољавају типичне знаке. Између пароксизмалних атака најчешће се региструју физиолошке концентracије катехоламина (66-68). Одређивање метанефрина у плазми показао се као дијагностички метод високе сензитивности око 99% (69-70). Допунски верификациони тестови су: серумски слободани/фракционирани метанефрини или и у урину, хромогранин А, који су индикативни у случају добијања граничних вредности, а уколико су и поновљени тестови неконклузивни, потребно је урадити супресиони клонидински тест (62,65,68).

Бенигни тумори ретко показују пораст величине преко 1cm годишње, и он се најчешће дешава у прве три године од дијагностике (31). Поједине студије указују да се код 4% пацијената бележи редукција величине, па чак и потпуни нестанак (32). Ризик за малигну трансформацију бенигног тумора је низак $<1/1000$ (33).

1.6. Визуализациони дијагностички модалитети

Надбубрежне жлезде су дубоко положене у ретроперитонеалном простору и као такве нису доступне физикалном прегледу.

У складу са актуелним смерницама након клиничке и циљане лабораторијске евалуације, дијагностички алгоритам обухвата радиолошке методе у комбинацији са нуклеарно-медицинским техникама у циљу идентификације, локализације и карактеризације експанзивних процеса (69). Правовремена и адекватна употреба дијагностичких метода, доприноси бржем постављању дијагнозе, оптималном терапијском приступу, редукцији могућих компликација, и рационалнијем планирању здравствених ресурса.

1.6.1. Ултрасонографија експанзивних промена надбубрежних жлезда

Ултрасонографија (US) представља иницијалну дијагностичку процедуру за евалуацију абдоминалних структура. Ова техника је широко доступна, брза процедура без ризика излагању јонизијућем зрачењу. Лимитирајуће стране су у директној корелацији са искуством клиничара, а такође у многоме зависе и од конституције и припремљености самог пацијента (36,70)

Код одојчади и деце надбубрежне жлезде се ултразвучно могу прилично тачно евалуирати у поређењу са одраслима где могу бити недоступне прегледу због гасова у цревима и гојазности.

Ултрасонографија са применом контрастног средства (од енг. contrast-enhanced ultrasound (*CEUS*)) је релативно нова дијагностичка процедура која захтева примену интравенског контраста. Ова техника није широко доступна, а у нашој земљи није примењена као метода у редовној клиничкој пракси. Досадашње студије су показале ефикасност *CEUS* која је упоредива са мултидетекторском компјутеризованој томографији (*MDCT*) и магнетном резонанцом (*MR*) за откривање малигнитета надбубрежне жлезде сензитивности од 100% и специфичности од 82% (71-77). Утврђено је да за пречник већи од 4цм поседује сензитивност 90% и специфичност 24% у детекцији карцинома адреналне жлезде. Доступне, мада ретке студије су препоручиле *CEUS* за анализу надбубрежних маса као иницијалног радиолошког модалитета јер би то значајно смањило изложеност пацијената зрачењу, које се јавља током *MDCT*, смањило трошкове и време чекања на друге дијагностичке процедуре (72,77,78)

1.6.2. Мултидетекторска компјутеризована томографија експанзивних промена надбубрежних жлезда

Мултидетекторска компјутерска томографија у складу са актуелним смерницама представља „златни“ стандард за евалуацију патолошких промена надбубрежних жлезда (36-39). То је широко доступна, брза дијагностичка процедура, која захтева примену јонизујућег зрачења, независна је од припремљености и конституције пацијента, али високо лимитиране примене код трудница и деце (79-89).

Надбубрежне жлезде се на *MDCT* виде као структуре у облику слова В или И које леже при горњем полу бубрега у ретроперитонеалном простору.

Присуство ретроперитонеалне масти код већине пацијената омогућава лаку идентификацију и делинеацију (90-97). Недостатак ретроперитонеалне масти може донекле отежати визуализацију због преклапања надбубрежних жлезда са околним структурама. Због широке доступности и све чешће употребе *MDCT*-а у различите сврхе дошло је до значајног повећања детекције инциденталомата надбубрежних жлезда (22-25, 98-106).

Мултифазни *MDCT* протокол снимања надбубрежних жлезда подразумева примену специфичног динамског протокола, који омогућава прецизну детекцију и процену морфолошких и динамских карактеристика. Протокол се састоји од четири фазе

прегледа: нативна фаза без контраста, након чега следи скенирање са применом једног контрастног средства у артеријској (25 секунди), венској (60-70 секунди) и одложеној фази (15 минута) (106-111).

Процена морфолошких карактеристика подразумева евалуацију локализације лезије, процену облика, величине, контура, хомогености, септи и калцификација. Мерењем апсорпцијских коефицијената, вредности атенуације или дензитета у *Hounsfield-овим* јединицама (*HU*) можемо детектовати присуство или одсуство липидне, мекотокивне компоненте, некрозе и цистичне дегенерације (109-114). Такође може се проценити однос надбубрежне жлезде са околним структурама: васкуларним (артеријама, венама) и органима (јетра, бубрег, дигестини тубус).

Динамски протокол представља специфичност *MDCT* прегледа, који омогућава израчунавање процента испирања контрастног средства након 15 минута. На основу добијених *HU* вредности у нативној фази (*UCT* од енг. *unenanced CT*), венској (*ECT* од енг. *unenanced CT*) и одложеној фази прегледа (*DCT* од енг. *delayed CT*) може се израчунати апсолутни проценат испирања (*APW* од енг. *absolute percentage wash out*) и релативни проценат испирања (*RPW* од енг. *relative percentage wash out*) по следећим дефинисаним формулама:

$$APW = [ECT (HU) - DCT (HU)] \times 100 / [ECT (HU) - UCT (HU)] \text{ и}$$

$$RPW = [ECT (HU) - DCT (HU)] \times 100 / ECT (HU).$$

Добијене вредности *APW* и *RPW* омогућавају диференцијацију бенигну аденома од других лезија надбубрежне жлезде (115-119).

На *MDCT* прегледу аденоми су најчешће мање величине, правилног облика и контура, хомогени, док са прогресијом величине постају хетерогеније структуре, због присуства цистичних и некротичних подручја. Могу се поделити у два типа: аденоми богати липидима (од енг. *Lipid-rich adenoma*), чија је вредност дензитета на нативној фази мања од $10HU$) и аденоми сиромашни липидима (од енг. *Lipid-poor adenoma*, вредност нативног дензитета $10-30HU$). Динамском анализом бенигни аденоми најчешће показују $APW \geq 60\%$ и RPW од $\geq 40\%$. Према досадашњим студијама уз употребу *APW* и *RPW*, *MDCT* постиже тачност од 98% у идентификацији аденома сиромашним липидима, док се значајан број може погрешно дијагностиковати *MR* (37,115-125).

Феохромоцитоми су на *MDCT* обично већи од аденома, правилног облика и контура, најчешће хетерогене структуре због присуства хеморагије и некрозе различитог степена (63-65). Радиолошки модалитети *MDCT* и *MR* могу прецизно карактерисати и локализовати сумњиве феохромоцитоме у случају постојања хеморагичне и/или некротичне компоненте. Сумња на малигну етиологију потврђује детекција сигнификантних регионалних парааорталних лимфних жлезда, примарно онколошко обољење или инфилтрације околних органа (42-45,125-134)

1.6.3. Магнетна резонанца експанзивних промена надбубрежних жлезда

Магнетна резонанца (*MR* од енг. *Magnetic Resonance*) је дијагностичка нејонизујућа процедура која подразумева примену магнетног поља у детекцији и евалуацији патолошких промена надбубрежних жлезда (135-142). Овај модалитет индикуван је као алтернатива *MDCT*-у и као први избор код деце, трудница, породиља, пацијената са потврђеном алергијом на једна контрастна средства. Лимитирајући фактори примене *MR* у односу на *MDCT* су: недоступност самог уређаја, дужина, захтевност прегледа и значајна количина артефаката као последица физиолошких процеса у абдомену (141-150).

Надбубрежна жлезда на *MR* има низак до средњи интензитет сигнала и на T1- и T2-секвенци. Најзначајнија специфичност *MR* је техника хемијског померања (*CSI*, од енг. *chemical shift*) без апликације гадолинијум контрастног средства, која може помоћи у дијагнози аденома. Заснована је на принципу да маст има нижу резонантну фреквенцију прецесије од воде у присуству спољашњег магнетног поља (141,146,151). Овај пад интензитета сигнала у *CSI* има осетљивост (81-100%), специфичност (94-100%) и компарабилна је са неконтрастном *MDCT* дензитометријом. *Mitchelle* и сарадници су још 1992. године показали да *CSI* може да детектује интрацелуларне липиде, који су присутни у већини аденома и тиме да их успешно разликује од метастаза и феохромоцитома, који обично не садрже липиде (152).

Допринос других *MR* техника осим *CSI* за карактеризацију надбубрежних маса је контраверзан и још увек недовољно испитан. На T2 *MR* секвенци, мањи аденоми надбубрежних жлезда су хомогени и показују ниски интензитет сигнала (150-155). Велики аденоми су због своје хетерогене структуре, на T2 секвенци мешовитих интензитета сигнала (151-153).

Феохромоцитоми су виших интензитета сигнала на T2 секвенци са карактеристичним знаком „сијалице“. Међутим део тумора може имати неспецифичну презентацију, нарочито у случајевима присуства липидне компоненте. У досадашњим студијама примена дифузионе технике (*MR-DWI* од енг. *magnetic resonance diffusion weighted*) за разликовање аденома од неаденома није била успешна, јер је примећено значајно преклапање вредности квантитативног коефицијента дифузије (*ADC* од енг. *coefficient of diffusion*) између бенигну и малигну лезија (133-145,155-160). Поједине студије су показале да су веће вредности *ADC* уочене у аденомима. Контрастна *MR* са динамском студијом уз примену гадолинијум контрастног средства је у појединим истраживањима показала изванредан успех за разликовање аденома од метастаза, али је још увек неопходна валидација од стране других истраживања (37,156-161). Новија напредна техника *MR* је спектроскопија (*MRS* од енг. *magnetic resonance spectroscopy*), која би могла превазићи ограничења стандардних техника у случајевима аденома са ниским садржајем масти, метастаза и хетерогених лезија. Анализирајући однос холина и креатинина, *MRS* може омогућити разликовање аденома од неаденома (156-159). Међутим, ова техника није широко доступна, а досадашњи мали број студија није довољан за извођење чврстих закључака.

MDCT и *MR* имају веома сличну сензитивност (око 90%) и специфичност (50-90%) у идентификацији и карактеризацији лезија надбубрежних жлезда (122-125,159-161). Подаци истраживања указују да за аденоме богате липидима, нема значајне разлике између *MDCT* и *MR* прегледа. Међутим, тачна диференцијација аденома сиромашних липидима од неаденома и даље представља дијагностички изазов. Због недостатака дугорочних, строго селектованих студија још увек нема званичног консензуса у одабиру адекватног радиолошког модалитета. (155-163).

1.6.4. Нуклеарно-медицинска дијагностика експанзивних промена надбубрежних жлезда

Нуклеарна медицина у технолошко развијеним земљама заузима значајно место у дијагностичком/терапијском алгоритму адреналних експанзивних промена. Међутим, у већини других земаља још увек је недовољно имплементирана метода због недоступности уређаја (*PET/CT*, *PET/MRI*) и потребних радиофармацеутика (164-168).

Доступни радиолошки модалитети *MDCT* и *MR* не могу да издиференцирају прецизну локализацију експанзивних промена надбубрежних жлезда у смислу кортикалне или

медуларне локализације (134-138). Захваљујући могућностима нуклеарно-медицинских метода може се значајно убрзати постављање тачне дијагнозе, правовремено лечење, процена терапијских резултата, и боља прогноза болести.

Емисиона компјутеризована томографија појединачним фотонима (*SPECT* од енгл. *Single Photon Emission Computed Tomography*) је дијагностичка метода којом се испитује функција и морфологија циљаног ткива или органа на основу детекције дистрибуције и просторне расподеле примењеног радиофармацеутика (164,168).

Најмлађа и најсавременија техника је позитронска емисиона томографија (*PET* од енгл. *Positron Emission Tomography*), која на основу примењеног радиофармацеутика и мерења метаболичке активности ткива или органа може детектовати значајан број бенигну и малигну тумора (164,168-171).

Према актуелним смерницама, у функционалној евалуацији тумора сржи надбубрежних жлезда радиофармацеутик избора је *mIBG* (енгл. meta-iodo_benzylguanidine) обележен изотопима ^{131}I и ^{123}I , високе специфичности (95-100%), и сензитивности (од 77% са ^{131}I до 90% са ^{123}I). Као структурни аналог норадреналина, акумулира се у експанзивним променама сржи директно корелативно броју неуросекреторних ћелија. Интензитет преузимања *mIBG* се може користити и за планирање терапије овим радиофармацеутиком (171-173). Откриће да тумори надбубрежне жлезде показују појачану експресију соматостатинских рецептора (*SSTR* од енгл. *Somatostatin Receptor*) пружио је значајан потенцијал нуклеарно-медицинским методама. Експримирање класе рецептора је варијабилно, тако да код хормонски активних аденома доминантни су *SSTR2* и *SSTR5*, а код *ACTH* секреторних аденома *SSTR5* (163-169). Мали број досадашњих није довољан за постављање консензуса у погледу изјашњавања о класи рецептора код нефункционалних аденома. Резултати ових истраживања показују да око 40% тумора показује експресију *SSTR* (169-175), док друга показују варијабилну експресију свих класа *SSTR* рецептора (175-177). Пошто природни соматостатин има време полуживота краће од два минута, тако да није могућа његова употреба у дијагностичке процедуре, синтетисани су аналози, дугог полуживота обележени гама емитерима (165,178).

Аналог соматостатина $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$ (*Octreoscan*®) показује значајан афинитет за соматостатинске рецепторе и дуго је представљао „златни стандард“ у нуклеарно-медицинској дијагностици неуроендокриних тумора.

Лимитирајуће особине су: ограничена доступност и висок економска цена. Из наведених разлога у све чешћој употреби је $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ (*Tektrotyd*®), који је сличног афинитета за соматостатинске рецепторе (највише *SSTR2*, мање *SSTR3*, *SSTR5*). Такође боље физичке особине, већа доступност, као и нижа економска цена су се показале као значајне предности овог аналога.

У подручју нуклеарно-медицинске дијагностике експанзивних процеса надбубрежних жлезда, новија истраживања указују на велики потенцијал сцинтиграфије аналогом соматостатина обележеним радиоактивним изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TOC}$), високе сензитивности и специфичности у прецизној евалуацији локализације тумора (177,179). Употреба овог аналога соматостатина се препоручује и код евалуације феохромоцитоме, посебно у случајевима *mIBG* неконклузивних или негативних налаза (179-180).

У подручју дијагностичке евалуације адреналних тумора кортикалне локализације, за сада резултати су недовољно прецизни, и указују на велику потребу за даљим истраживањима (178,180).

1.7. Терапијски приступ пацијентима са експанзивним променама надбубрежних жлезда

Након клиничке, радиолошке и биохемијске потврде експанзивних процеса надбубрежних жлезда, неопходно је изградити терапијски алгоритам у складу са актуелним водичима.

Терапијски алгоритам подразумева (36-39)

- Медикаментозну терапију
- Хируршки приступ (унилатерална или билатерална адреналектомија)

Основни циљ примењене терапије је нормализовати хормонски статус, редуковати компликације и дуготрајну хормонску супституциону терапију, одржати адекватан квалитет и дужину живота пацијента.

Актуелни водичи Европског друштва ендокринолога, Америчког колеџа радиологије, Корејског ендокриног друштва, Америчког удружења клиничких ендокринолога и Америчког удружења ендокриних хирурга иако добро дизајнирани, показују варијације у смерницама (1,45-50). Најзначајније тачке разилажења су протоколи интервала радиолошког и ендокринолошког праћења, алгоритам за надбубрежне масе које нису окарактерисане као бенигне или малигни *HU* вредности на нативном *CT* преко 11, индикације за биопсију и хируршко лечење.

Хируршка интервенција је препоручљива за све експанзивне промене надбубрежне жлезде масе веће од 4цм, због високог ризика од малигнитета, али за мање лезије још увек нема консензуса. Под значајним порастом величине експанзивне промене се подразумева пораст од најмање 20% уз увећање максималног дијаметра од најмање 5мм и тада се саветује хируршко лечење. Уколико је пораст мањи, саветује се радиолошко праћење након 6-12 месеци (70).

Код пацијената са унилатералним АИ и потврђеном хормонском хиперсекрецијом кортизола предлаже се хируршко лечење (адреналектомија) на основу процене клиничког стања сваког појединачног пацијента.

Код пацијената са аутономном секрецијом кортизола, а без клиничке слике, потребно је годишње ендокринолошко праћење. У зависности од ендокринолошких резултата може се размотрити адреналектомија (70).

Код пацијената са феохромоцитомом оптималан терапијски приступ је хируршки уз дуготрајно радиолошко праћење због могуће појаве рецидива.

Код пацијената са унилатералном АИ и потврђеном хиперсекрецијом алдостерона предлаже се хируршко лечење (адреналектомија) или медикаментозни третман на основу процене клиничког стања сваког појединачног пацијента (45-50).

Инвазивне дијагностичке процедуре попут биопсије не би требало да буде део иницијалног дијагностичког протокола, поново наглашавајући потребу за унапређењем употребе неинвазивних дијагностичких модалитета.

2.0. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљеви студије

Основни циљ ове студије је испитивање карактеристика мултидетекторске компјутеризоване томографије уз интравенску примену јодног контрастног средства у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда и поређење са другим (стандардним) морфолошким и функцијским дијагностичким параметрима.

У складу са основним циљем, утврђени су и посебни циљеви:

- Утврђивање карактеристика експанзивних процеса надбубрежних жлезда на мултидетекторској компјутеризованој томографији применом интравенског јодног контрастног средства.
- Утврђивање сцинтиграфских карактеристика $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у експанзивним процесима надбубрежних жлезда.
- Утврђивање комбиноване предиктивне вредности мултидетекторској компјутеризованој томографији и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$.

2.2. Хипотезе студије

Хипотезе студије су :

- Мултидетекторска компјутеризована томографија са контрастним средством поседује високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда и евалуацији локализације, морфолошких и динамских карактеристика експанзивних промена.
- Сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експанзивних процеса.
- Постоји корелација између морфолошких и функцијских радиолошких и сцинтиграфских параметара.

3.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање је спроведено као клиничка, неинтервентна студија пресека, која је по свом типу ретроспективно- проспективна студија.

3.2. Испитаници

Студијом је обухваћено 50 амбулантних и стационарних пацијената оба пола, старијих од 18 година, који су због диференцијалне дијагнозе експанзивних промена надбубрежних жлезда, у периоду од 2019. године до 2022. године, лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског Клиничког центра Крагујевац, а који су испуњавали методолошки дефинисане критеријуме за укључење у студији и уједно нису имали ни један потврђен искључујући критеријум. Након детаљног упознавања пацијената о протоколу истраживања, сваки испитаник, или његов законски заступник, је својеручно и својевољно потписао дефинисани образац информисаног пристанка.

3.3. Методе истраживања

Протокол истраживања је подразумевао да целокупно истраживање буде спроведено током 4 посете. Клиничка евалуација и радиолошка дијагностика надбубрежних жлезда испитаника спроведена је током прве три посете, а у четвртој је извршена скинтиграфија.

Посета 1:

У првој посети код свих пацијената вршена је евалуација свих методолошко дефинисаних критеријума за укључивање у студији, и истовремено разматрани и критеријуми за искључивање.

Клиничким прегледом од стране специјалисте ендокринологије извршена је детаљна евалуација у циљу постојања дисфункције и/или експанзивног процеса.

Прикупљени су потребни анамнестички подаци, који садрже податке о демографским, социо-економским подацима, личне и породичне податке о постојању хроничних болести, дисфункцији или експанзивним процесима ендокриних жлезди. Након клиничког прегледа, свим пацијентима су из узорковане крви рађене хематолошке и биохемијске анализе у Служби за лабораторијску дијагностику УКЦ Крагујевац:

-хематолошке анализе: крвна слика, леукоцитарна формула, седиментација, С-реактивни протеин (*CRP*), фибриноген,

-биохемијске анализе: укупни холестерол, холестерол везан за липопротеине велике густине (*HDL*), холестерол везан за липопротеине мале густине (*LDL*), триглицериди, креатинин, уреа, мокраћна киселина, натријум (*Na*), калијум (*K*), калцијум (*Ca*), укупни протеини, албумини, глобулини, алкална фосфатаза (*ALP*), укупни билирубин, директни билирубин, глутамил трансептидаза (γ -*GT*), аспартат аминотрансаминаза (*AST*), аланин аминотрансаминаза (*ALT*), лактат дехидрогеназа (*LDH*) и алкална фосфатаза (*ALP*),

Критеријуми за укључивање:

- старост пацијента изнад 18 година
- постављена диференцијална дијагноза експазивног процеса (тумора) надбубрежне жлезде

Критеријуми за искључивање:

- старост пацијента испод 18 година
- труднице, дојиље, жене у фертилном периоду, жене које планирају трудноћу, и жене које не користе контрацептивна средства
- позната преосетљивост на јодно контрастно средство
- инфекције и фебрилна стања у претходних 14 дана
- нерегулисана верификована артеријска хипертензија (преко 150/90 mmHg),
- васкуларни догађај у протеклих 6 месеци (периферна васкуларна болест, исхемијска болест срца, цереброваскуларна болест)
- хиперплазија контралатералне надбубрежне жлезде
- нерегулисана бубрежна инсуфицијенција
- малигне болести друге локализације
- системске болести имунског система
- примена терапије која потенцијално може утицати на параметре испитвања

Посета 2:

У току друге посете урађена је функционална ендокринолошка евалуација, која је подразумевала биохемијску анализу хормона хипофизе и надбубрежних жлезда: дневни профил пролактина (8,11,13 часова), профил кортизола (8,16,20,24 часова), тест супресије дексаметазоном (*DST* скрининг, нискодозни и вискодозни *DST*) у *RIA* лабораторији, у Центру за нуклеарну медицину УКИЦ Крагујевац, *LH*, *ACTH*, *FSH*, тестостерон, β -естрадиол, алдостерон у миру и напору, однос алдостерон/ренин, слободни метанефрин у плазми (f-метанефрин), адреналин, норадреналин у Централној лабораторији УКИЦ Крагујевац,

Посета 3:

У току треће посете пацијентима је урађена мултидетекторска компјутеризована томографија у Служби за радиолошку дијагностику УКИЦ Крагујевац.

3.3.1. Припрема пацијената и снимање на мултидетекторској компјутеризованој томографији

У нашем истраживању коришћено је јодно контрастно средство (*Ultravist, Bayer, Germany*) концентрације 370 мг/мл. Пре почетка снимања бочица са једним контрастним средством се ставља у водено купатило, где се обавља загревање на 37 степени у временском интервалу од 5 минута. Овако припремљено контрастно средство је спремно за употребу. Сваком пацијенту је апликована доза од 1,5мл/кг телесне масе интравенским путем.

Пацијент се снима у лежећем положају, са подигнутим рукама, да би се избегли позициони артефакти. *MDCT* снимање се обавља на 64–слајсном апарату *Aquilion™ (Toshiba, Otawara, Japan)* дебљина пресека 0,5mm, инкримент од 0,5mm, време ротације 0,5 s; 120/200 kV/mAs са аутоматским системом модулације дозе. Прво се снима нативна фаза без апликовања јодног контрастног средства. Након завршене нативне фазе врши се аутоматско апликовање контрастног средства у израчунатој дози по килограму телесне масе, брзине апликације од 4mmol/s. Након 25 секунди од апликације контраста врши се снимање артеријске фазе, у 70 секунди венска фаза, а након 15 минута одложена фаза. Након обављеног снимања пацијент се смешта у просторију за опсервацију због могуће појаве нежељених реакција (црвенило, свраб, отежано дисање, анафилактичка реакција). Током нашег истраживања ниједна нежељена реакција није детектована. Након 15 минута, пацијент се отпушта кући са саветом да узима више течности у току дана ради ефикасније елиминације контрастног средства путем урина.

3.3.2. Анализа снимака мултидекторске компјутеризоване томографије

Анализа се обавља на радној аквизиционој станици (*Vitrea advance, Japan*) и састоји се од прецизног оцртавања одабраног региона од интереса (*ROI, од енгл. Regions of Interest*) у регији туморске промене надбубрега на добијеним аквизиционим томографским пресецима. Аксијални пресек омогућава најбољи приказ региона без интерпозиције околних анатомских структура. *ROI* се поставља у све четири фазе прегледа у централни регион туморске промене, тако да покрива 1/2 до 2/3 масе и далеко је од периферије да би се спречио парцијални волумни ефекат. Цистичне, некротичне, калцификоване или хеморагичне зоне се не укључују у *ROI*, јер би могле утицати на резултате мерења. Софтверски алати, који су саставни део система аквизиционе радне станице (*Vitrea, Canon,*) омогућавају да се у оцртаним *ROI* изврши мерење дензитета ткива израженим у *HU* јединицама. Оцртавањем *ROI* се такође врши у контралатералној надбубрежној жлезди на исти начин са израчунавањем дензитета ткива израженим у *HU* јединицама. У нативној фази прегледа се врши евалуација морфолошких карактеристика, мерење величине у антеро-постериорном, латеро-латералном и кранио-каудалном смеру, процена присуства калцификација, септи, липидне, некротичне, хеморагијске компоненте и цистичне дегенерације. Процена присуства калцификација се врши мерењем дензитета, који треба да буде преко 100*HU*, липидна компонента поседује негативне вредности дензитета, хеморагија има дензитет од 50 до 70*HU*, зоне некрозе 10-20*HU* и цистична дегенерација 1-10*HU*. Процена и мерење дензитета наведених компоненти се обавља у нативној фази прегледа, јер јодно контрастно средство може утицати на вредности. На основу добијених *HU* вредности у нативној фази (*UCT*), венској (*ECT*) и одложеној фази прегледа (*DCT*) се израчунава апсолутни проценат испирања (*APW*) и релативни проценат испирања (*RPW*) по следећим дефинисаним формулама:

$$APW = [ECT(HU) - DCT(HU)] \times 100 / [ECT(HU) - UCT(HU)] \text{ и}$$

$$RPW = [ECT(HU) - DCT(HU)] \times 100 / ECT(HU).$$

Посета 4:

У току четврте посете пацијентима је урађена сцинтиграфија у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац.

У истраживању је коришћен туморотропни радиофармацеутик ^{99m}Tc-*HYNIC-TOC (Tektrotyd® Polatom, Hungary)*. Пре почетка прегледа бочица са фармацеутиком се

ставља у заштитни контејнер од олова, након чега се додаје 0,5ml етилен диамино-диацетатне киселине, претходно реконструисаног са 1ml воде и 1ml елуата, дозе 740MBq- 2200MBq. Потом се бочица вади из контејнера, ставља у водено купатило, и обавља претходно дефинисана инкубација на температури 80°C у временском интервалу од 20минута. Раствор се након завршене инкубације, ставља на хлађење на собној температури у временском периоду од најмање 30 минута. Овако припремљен и обележен раствор је стабилан и може се употребљавати у наредна 4 сата. Сваком пацијенту у истраживању је апликована појединачна и.в. доза од 555MBq-740MBq. Након 120 минута од апликације и.в. дозе спроведено је снимање на гама камери.

3.3.3. Припрема пацијената и снимање на гама камери

На почетку снимања сваком пацијенту је иницијално урађена сцинтиграфија целокупног тела, уз коришћење матрице величине 256x1024пиксела, фотона енергије 140keV, ширина прозора $\pm 10\%$, брзина аквизиције 12цм у минути. Потом је урађена циљана сцинтиграфија региона у *SPECT* модалитету, са матрицом димензија 128x128 пиксела, пројекција/360° ротације, временског трајања 30 секунди по свакој пројекцији. Обрада добијених томографских података рађена је софтверским алатима за реконструкцију (*Syngo-E.cam*TM) добијених пресека кроз ткиво дебљине 3,9мм.

Подаци су приказани у све три равни (трансверзалној, короналној и сагиталној), и потом је рађена квалитативна и семиквантитативна анализа.

3.3.4. Квалитативна анализа

Квалитативну анализу је вршио специјалиста нуклеарне медицине визуелном анализом добијених сагиталних короналних, трансверзалних пресека у *SPECT* модалитету. Зоне физиолошког накупљања су штитна жлезда, плувачне жлезде, дигестивни тубус, паренхим слезине, јетре, бубрега, уретери, и мокраћна бешика. Све друге регије се сматрају зонама потенцијалног патолошког накупљања радиофармацеутика и сцинтиграфски су евалуирани.

Квалитативна анализа добијеног сцинтиграма се дефинише као:

1. Позитиван налаз—подразумева јасну визуелизацију фокалне зоне појачане акумулације радиофармацеутика у региону надбубрежних жлезда, која компаративно треба да буде јачег интезитета од познате физиолошке акумулације у суседним бубрезима
2. Негативан налаз—подразумева одсуство визуелизације фокалне зоне појачане акумулације радиофармацеутика у региону надбубрежних жлезда.

Обзиром да квалитативна анализа има једино локализацијску вредност, сви добијени налази су побрађивани даљом семиквантитативном анализом.

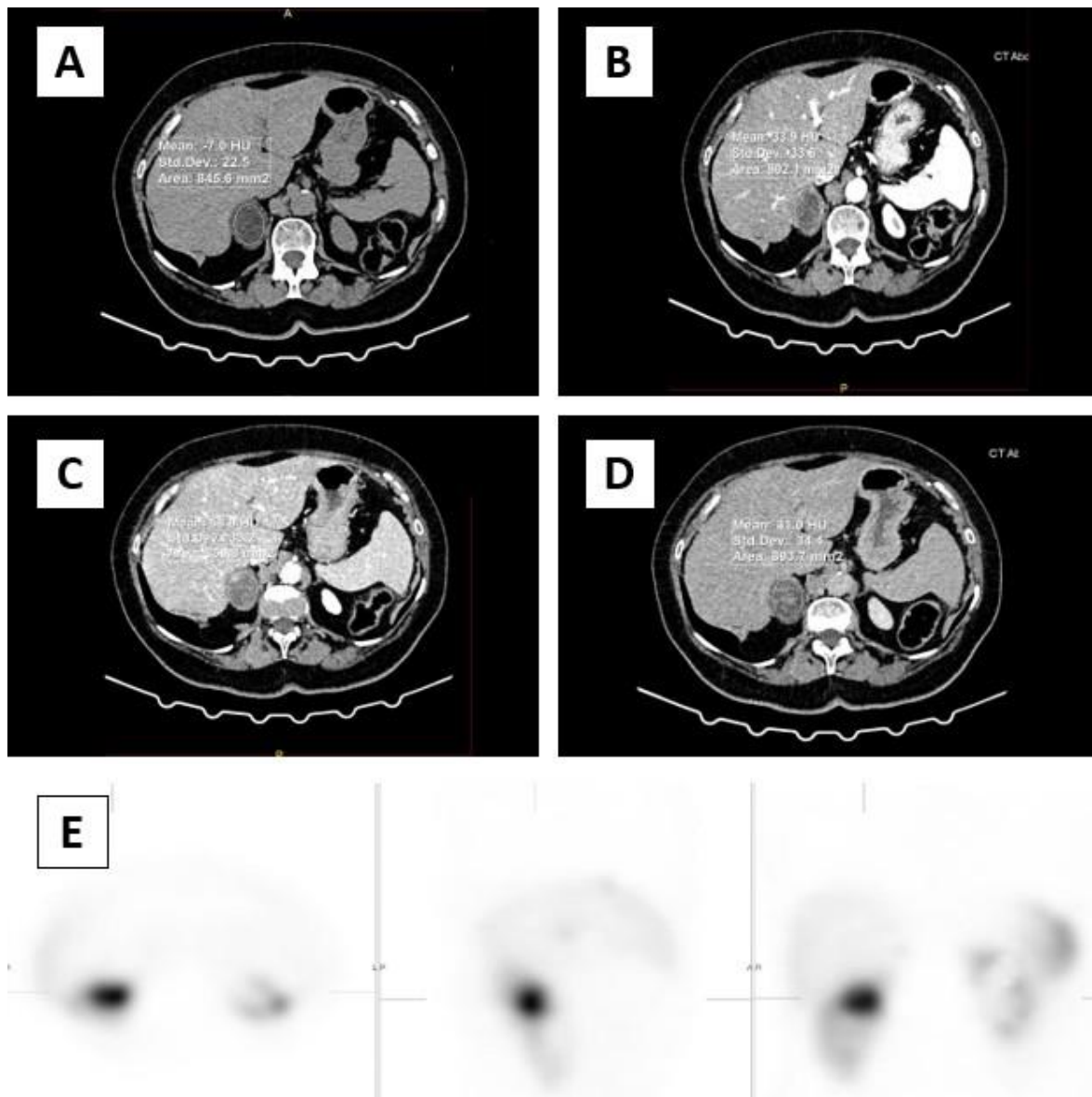
3.3.5. Семиквантитативна анализа

Семиквантитативна анализа подразумева оцртавање региона од интереса (*ROI*, од енгл. *Regions Of Interest*) око претходно детектоване фокалне зоне појачане акумулације на добијеним аквизиционим томографским пресецима. Софтверски алати, делови система гама камере (*Syngo-E.cam*TM, *Siemens*), омогућавају да се у оцртаним *ROI* прецизно нумерички очита број детектованих импулса по појединачном пикселу добијене дигиталне слике.

Детектован број импулса потиче од самог радиофармацеутика и тиме омогућава квантитативну процену акумулације радиофармацеутика у циљном ткиву. Да би се

очитали импулси који потичу само из експанзивног процеса, а истовремено избегли импулсе порекла основног фона, околног ткивна или крвотока, оцртава се још један *ROI* идентичних димензија. Број детектованих импулса представља основну радиоактивност околног ткива (од енгл. *background*). Однос ове две добијене вредности је однос броја импулса циљног и околног ткива (T/NT од енгл. *Target/Non Target ratio*) (164). Одређивање T/NT односа је нарочито значајно код фокалних промена, чије су димензије мање од просторне резолуције гама камере и које на овај начин могу бити детектоване уколико је T/NT однос већи од 2, 5-5 пута (170).

Коронални пресек је најоптималнији сцинтиграфски приказ за семиквантитавну анализу региона надбубрежних жлезда јер се максимално редукује интерпозиција околних анатомских структура. Два идентична *ROI* се оцртавају у региону надбубрежне жлезде и рачви абдоминалне аорте, и тиме је омогућено израчунавање T/NT односа циљног и околног ткива. Број детектованих импулса из *ROI* експанзивног процеса ће овим начином бити коригован за основну радиоактивност околних структура из идентичног *ROI*.



Слика 2. (А, Б, Ц, Д, Е) Динамски *MDCT* абдомена у аксијалном пресеку у 4 фазе,

- А) нативна фаза–овална, правилних контура, мекоткивна туморска промена у регији десне надбубрежне жлезде са оцртаним *ROI*, дензитета од $-7HU$,
- Б) артеријска фаза –нехомогена постконтрасна опацификација, дензитета од $33HU$,
- Ц) венска фаза–нехомогена постконтрастна опацификација, дензитета од $97HU$,
- Д) одложена фаза –нехомогена мекоткивна промена, измереног дензитета од $41HU$, која по *MDCT* карактеристикама одговара аденому
- Е) сцинтиграфија регије надбубрежних жлезда са $^{99m}Tc-HYNIC-TOC$ у *SPECT* модалитету у аксијалном, короналном и сагиталном пресеку-зона фокално појачане акумулације радиофармацеутика са десне стране, која одговара туморској промени са добром експресијом *SSTR* рецептора

3.4. Варијабле које се мере у студији

На почетку студије за сваког испитаника биће прикупљени демографски, социоекономски подаци, и релевантни подаци из личне и породичне анамнезе (претходне и хроничне болеста, тумори ендокриних жлезда, ранија излагања јонијујућем зрачењу) из доступне медицинске документације.

Независне варијабле

- Клинички биохемијски параметри - крвна слика, протеини, албумини, С-реактивни протеин, уреа, креатинин, јонограм, мокраћна киселина, *ALT*, *AST*, ренин у Централној лабораторији УКЦ Крагујевац.
- Параметри функције надбубрежних жлезда – дневни профил пролактина, *FSH*, *LH*, естроген, тестостерон, дневни профил кортизола, дексаметазонски скрининг, алдостерон, однос алдостерон/ренин, метаболити катехоламина у плазми (норметанефрин и метанефрин), сцинтиграфске карактеристике сржи надбубрежних жлезда са мета-јод-бензил-гуанидин-ом ($m^{131}IBG$), у Центру за нуклеарну медицину УКЦ Крагујевац.

Зависне варијабле

- Морфолошке карактеристике региона надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом. Динамиске карактеристике региона надбубрежне жлезде применом интравенског једног контрастног средства у односу на контралатералну надбубрежну жлезду методом оцртавања *ROI* око подручја појачане контрастне опацификације и контралатералне надбубрежне жлезде као и одређивања њиховог квантитативног односа.
- Сцинтиграфске карактеристике надбубрежних жлезда, са $^{99m}Tc-HYNIC-TOC$, у односу на околно ткиво методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане акумулације и околног ткива, и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*).

3.5. Снага студије и величина узорка

За прорачун узорка узети су резултати наших прелиминарних истраживања као и других сличних студија. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 85% вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 и *effect size* од 0,5. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма Г*Пауер (*G*Power software 3.2.1*) и хи-квадрат теста, израчуната је укупна величина узорка од 50 пацијената. Величина узорка представља око 10% популације са очекиваном преваленцом обољевања од поремећаја ендокриних жлезда која се испитују.

3.6. Статистичка обрада податка

Свим прикупљеним подацима и добијеним резултатима пацијената ради заштите приватности додељен је персонализован истраживачки број, који је познат једино истраживачу.

Подаци прикупљени клиничким истраживањем су организовани у датотеку у Microsoft Excel, одакле су експортирани у датотеку статистичког програма IBM SPSS23 (од енгл. *Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc. USA*) где су су прилагођени и уз помоћ кога су и статистички анализирани.

У нашем истраживању учињена је подела експанзивних процеса надбубрежних жлезда у зависности од секреторне активности на две групе: секреторна група (коре и сржи) и нефункционална група. Даљом анализом у групи кортикалних аденома извршена је додатна подела на секреторне и нефункционалне аденоме.

Контролну групу је представљао контралатерални здрав надбубрег.

Сви подаци су анализирани адекватним математичко-статистичким методама, који су усклађени са врстом и типом података. Подаци су приказани у табелама и графиконима уз пропратну дискусију истих.

Од дескриптивних нумеричких обележја коришћене су методе описне статистике или мере централне тенденције: нормалност расподеле, фреквенца, средња вредност, медијана, минимална вредност и максимална вредност. Једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*) или *Kruskal-Wallis-ovim* тест је коришћена за анализу везе између променљивих. Од аналитичких статистичких метода коришћене су: Хи-квадрат тест, *Fišerov test*, *Student* тест, *Man Whitney* тест. За анализу ретких догађаја коришћена је Поасонова расподела.

У свим примењеним статистичким аналитичким методама статистичка значајност се сматрало нивоом вероватноће $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опис узорка

Истраживање је обухватило 50 испитаника оба пола, старости од 18 година, који су због дијагнозе експанзивног процеса надбубрежне жлезде у периоду од 2019. до 2022. године у амбулантним и/или хоспиталним условима испитивани и лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетског Клиничког центра Крагујевац. Сви испитаници у спроведеном истраживању су испуњавали критеријуме за укључење и нису имали ни један искључујући критеријум.

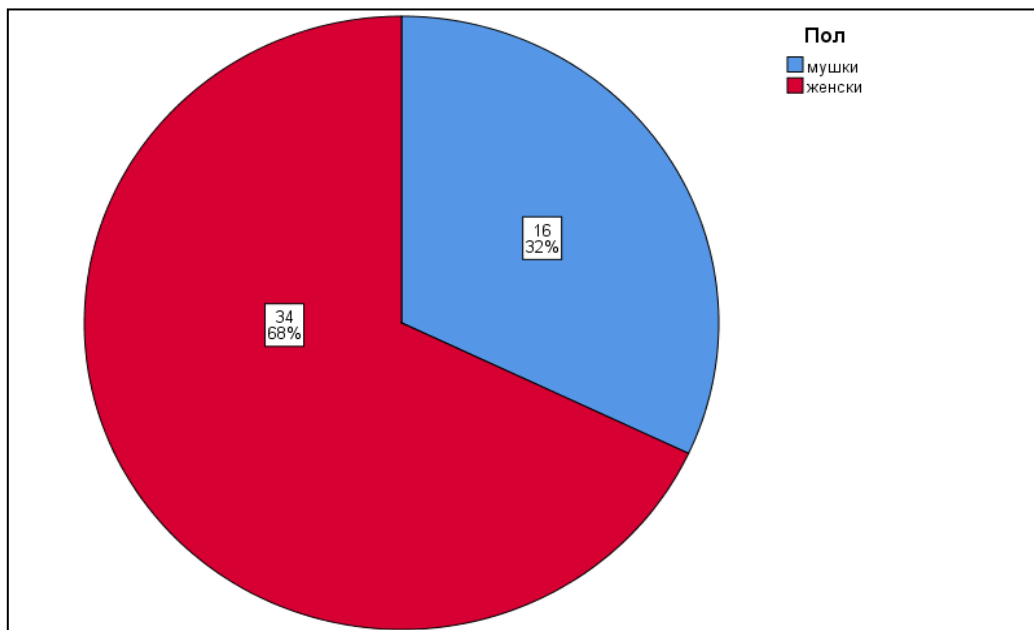
4.2. Демографска анализа

У анализираној групи (n=50) са дијагностикованим експанзивним процесом надбубрежне жлезде, дистрибуција према полу, је показала неједнаку заступљеност између испитаника мушког 16 (32, 0%) и женског пола 34 (68, 0%) (табела 1, график. 1).

Просечна старост је износила 59.12 (СД 10.04), са медијаном 61 година. Најмлађи испитаник је имао 33 године, а најстарији 76 година. Сви испитаници су по месту становања припадали Шумадијском округу, и живели су у добрим социо-економским условима (табела 2, графикон 2).

Табела 1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда према полу

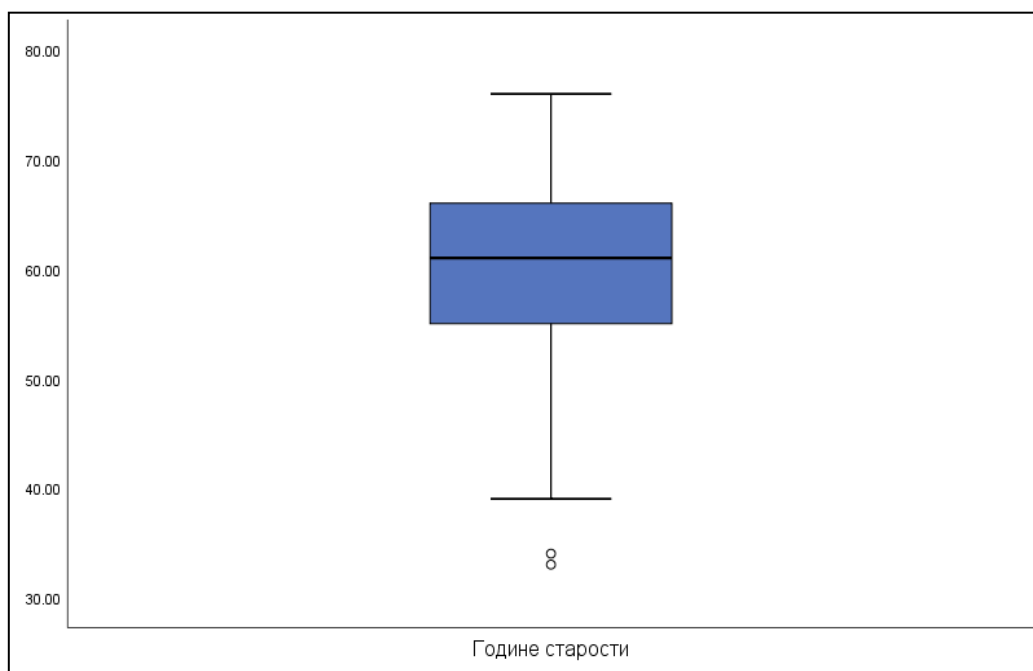
Пол	n	%
мушки	16	32.0
женски	34	68.0
Укупно	50	100.0



Графикон 1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда према полу

Табела 2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда према старосној доби

	n	АрСр	СД	Мед	Мин	Макс
Године старости	50	59.12	10.04	61.00	33.00	76.00



Графикон 2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда према старосној доби

4.3. Хематолошки и биохемијски параметри у испитиваној популацији са експанзивним променама надбубрежних жлезда

На основу клиничких, биохемијских и морфо-функционалних параметара, код испитиване популације (n=50) са експанзивним променом надбубрежне жлезде, дијагностиковано је секреторних 21 (42, 0%) и нефункционалних тумора 29 (58, 0%). У групи секреторних тумора, дистрибуција је била следећа: феохромоцитоме 6 (12, 0%), кортизол-секретујући аденоми 10 (20%), алдостерон-секретујући 5(10%), андроген-секретујући 0 (0%) (табела 3, 4).

Табела 3. Хематолошки и биохемијске вредности анализиране крви испитиване популације

Биохемијске и хематолошке анализе	Сви тумори	Нефункционални	Секреторни
Варијабле референтна вредност	Средња вредност ± СД	Средња вредност ± СД	Средња вредност ± СД
седиментација 1ч. (0-15mm/h)	10,11 ± 4,25	6,36 ± 1,30	14,28 ± 9,15
еритроцити (3,86-5,08x10 ¹² L)	4,02 ± 0,20	4,70 ± 0,10	3,90 ± 0,27
хемоглобин (119-157g/L)	149,12 ± 9,59	133,20 ± 4,01	160,02 ± 9,51
леукоцити (3,4-9.7,0x10 ⁹ /L)	5,99 ± 7,10	6,90 ± 0,52	4,77 ± 3,57
тромбоцити (150-450 x10 ⁹ /L)	264,9 0± 60,20	245,66 ± 10,17	281,00 ± 69,05
протеини (62-81g/L)	69,10 ± 5,90	71,05 ± 6,95	68,10 ± 4,29
Албумини (35-55g/L)	41,29 ± 3,17	43,45 ± 1,95	39,50 ± 3,07
глобулини (21-31g/L)	28,05 ± 4,04	30,40 ± 1,01	26,30 ± 5,05
билирубин укупни (4.96-23.36μmol/L)	10,59 ± 2,08	11,81 ± 1,22	10,45 ± 2,04
билирубин директни (0,1-4,96μmol/L)	2,73 ± 0,33	1,80 ± 0,21	3,03 ± 1,90
AST (0-37IU/L)	21,08 ± 5,34	18,25 ± 3,71	23,76 ± 8,06
ALT (0-43IU/L)	24,88 ± 10,56	19,18 ± 2,11	30,33 ± 16,42
γ-GT (7-50IU/L)	22,18 ± 5,05	15,05 ± 10,1	33,14 ± 3,04
LDH (230-480U/L)	329,19 ± 27,02	351,90 ± 18,80	307,30 ± 60,02
ALP (34-104U/L)	60,23 ± 9,02	71,00 ± 8,17	50,15 ± 10,11

α-амилаза (28-104U/L)	65,27 ± 20,01	40,30 ± 10,55	91,00 ± 16,07
укупни холестерол (3,1-5,2 mmol/L)	5,09 ± 1,19	5,15 ± 0,23	5,23 ± 0,91
триглицериди (0,1-1,7 mmol/L)	1,43 ± 0,45	1,34 ± 0,21	1,54 ± 0,54
LDL (0,1-3,5mmol/L)	1,29 ± 0,36	1,21 ± 0,11	1,23 ± 0,44
HDL (1,1-2,5mmol/L)	2,92 ± 1,02	2,85 ± 0,43	3,34 ± 0,71
витамин D (20-40ng/mL)	28,01 ± 5,15	18,30 ± 4,08	28,19 ± 7,40
глюкоза (3,6-6,1mmol/L)	5,55 ± 0,32	5,95 ± 0,21	5,51 ± 0,43
инсулин (2-17μIU/mL)	18,90 ± 11,90	15,40 ± 2,18	22,11 ± 11,27
уреа (1.7-8.3mmol/L)	5,09 ± 0,98	6,19 ± 3,11	4,26 ± 0,44
креатинин (44-133μmol/L)	69,18 ± 11,09	69,10 ± 4,50	72,18 ± 10,6
мокраћна киселина (155-357μmol/L)	287,51 ± 43,82	262,00 ± 30,14	303,30 ± 50,07
Na у серуму (134-147mmol/L)	138,80 ± 2,50	138,70 ± 0,80	138,90 ± 2,16
K у серуму (3,5-5,1mmol/L)	4,21 ± 0,53	4,19 ± 0,50	4,25 ± 0,53
Ca у серуму (2,20-2,70mmol/L)	2,30 ± 0,24	2,27 ± 0,90	2,33 ± 0,14
Фибриноген (2-5g/L)	4,47 ± 1,10	3,30 ± 0,11	4,82 ± 1,07
С-реактивни протеин (0-5mg/L)	5.05 ± 1,95	5,40 ± 1.82	6,10 ± 3,07

Табела 4. Биохемијске вредности концентрације хормона анализиране крви испитиване популације

Анализе хормона	Сви тумори n=50	Нефункционални тумори n=29	Кортизол-секретујући n=10	Алдостерон-секретујући n=5	Катехоламин секретујући n=6
Варијабле Референтне вредности	Медијана (Мин-макс)	Медијана (Мин-макс)	Медијана (Мин-макс)	Медијана (Мин-макс)	Медијана (Мин-макс)
Кортизол 8ч (154-638nmol/L)	401.00 (151-1431)	414.50 (152-801)	803.00 (562-1431)	403.50 (295-593)	405.50 (301-601)
кортизол 16-20ч (80-388nmol/L)	230.00 (101-656)	130.50 (90-187)	232.00 (179-656)	169.50 (80-295)	147.50 (140-159)
кортизол 24ч (50-200nmol/L)	50.00 (23-209)	43.50 (23-83)	152.00 (105-209)	53.30 (23-198)	98.00 (43-191)
DST скрининг (<150nmol/L)	63.40 (12-1453)	37.00 (10-697)	425.00 (153-1453)	91.50 (21-99)	37.90 (30-70)
DST нискодозни (<150nmol/L)	56.05 (37-1411)	43.50 (11-690)	386.70 (165-1411)	-	386.70 (165-1411)
DST високодозни (<50% базалног)	57.50 (11-1403)	39-50 (9-475)	371,00 (189-1253)	-	356,00 (195-1403)
АСТН (7.2-63.3pg/mL)	5.05 (2.1-37.0)	19.75 (7-37)	5,0 (1,5-60,5)	-	-
Алдостерон-мир 1.76-23.20ng/dL)	9.5 (3.6-71.2)	5.05 (4.1-7.9)	-	39.59 (3.6-71.2)	11,1 (4,3-30,5)
PRA-мир (2,8-39,9μIU/mL)	1.10 (0-7-6.9)	9,50 (2,0-41,3)	-	1.10 (0-7-6.9)	-
Алдостерон-напор (2,52-39,2ng/dL)	30.11 (8.9-55.1)	17,90 (2,1-30,6)	-	30.11 (8.9-55.1)	-
PRA-напор (4,4-46,1μIU/mL)	1.55 (0.5-2.1)	11,50 (5,0-19,5)	-	1.55 (0.5-2.1)	-

f-метанефрин (<90pg/ml)	90,15 (19-455)	20,70 (0,9-78,5)	19.5 (17-23.0)	20.3 (15-37.0)	177.90 (119.1-502.1)
Адреналин (0-27µg/dU)	4,35 (3,7-90,5)	10,05 (3,2-39,0)	8,00 (3,0-11,5)	-	43,50 (5,0-90)
Норадреналин (0-97µg/dU)	82,80 (18-1170)	87,50 (71-306)	41,50 (11-70)	-	612,05 (111-1170)
LH (1,1-8,6mIU/L)	7,20 (4-11)	7,00 (2,1-59,0)	7,20 (4-11)	-	-
β- естрадиол 8ч. (28-156pmol/L)	23,00 (7-211)	30,50 (7-89)	23,00 (7-211)	-	-
FSH 8ч. (1,27-19,2mIU/L)	7,00 (2,1-54,2)	9,74 (3,3-153,0)	7,00 (2,1-54,2)	-	-
Пролактин 8ч (90-700µIU/L)	261,00 (101-320)	230,00 (110-530)	-	-	-
Пролактин11ч (90-700µIU/L)1ч	350,00 (117-360)	398.00 (1555-551)	-	-	-
Пролактин13ч (90-700µIU/L)	230,00 (99-340)	221.00 (100-311)	-	-	-

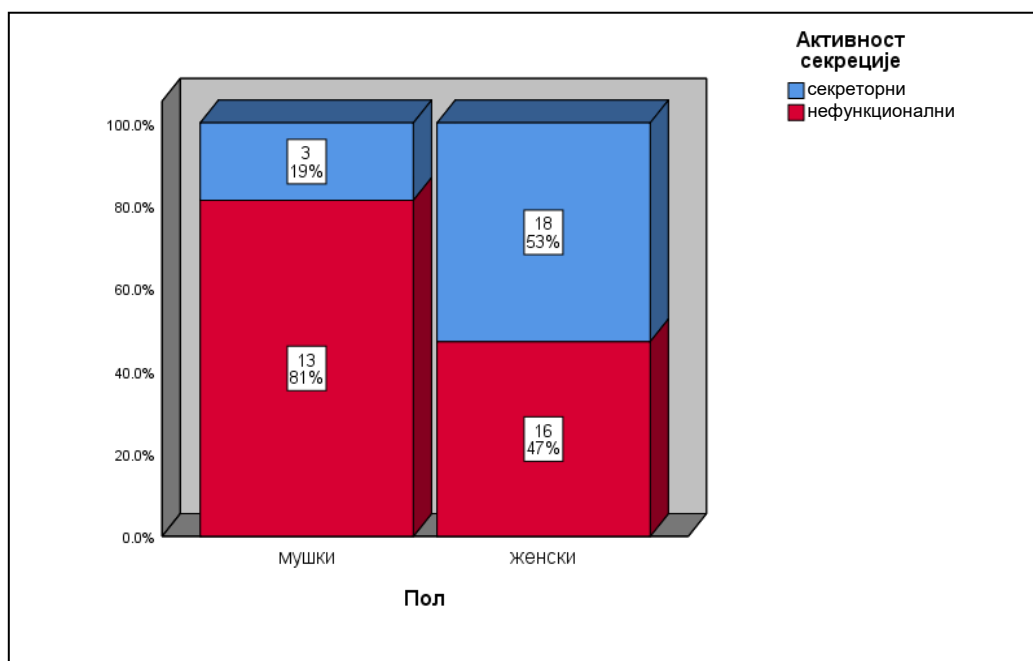
4.4. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на пол

У испитиваној популацији код пацијената мушког пола секреторних експанзивних промена је било 3 (18, 8%), нефункционалних 13 (81.3%). Код женског пола секреторних промена је било 18(52.9%), нефункционалних 16 (47.1%).

Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат=3.71; $p=0,054$) у дистрибуцији секреторних промена у односу на пол пацијента (табела 5, графикон 3)

Табела 5. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на пол

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Пол	мушки	Број	3	13	16
		%	18.8%	81.3%	100.0%
	женски	Број	18	16	34
		%	52.9%	47.1%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 3. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на пол

4.4.1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на старосну доб

Пацијенти са секреторним експанзивним променама су били просечне старости 61, 24 (СД 9.09), са несекреторним променама 57.59 (СД 10.56). Најмлађи пацијент са секреторном променом је имао 34 године, најстарији пацијент 71 година.

Студентовим тестом није добијена статистички значајна разлика ($t = 0,773$; $p = 0,444$) у дистрибуцији секреторних промена у односу на старосну доб (табела 6).

Табела 6. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на старосну доб

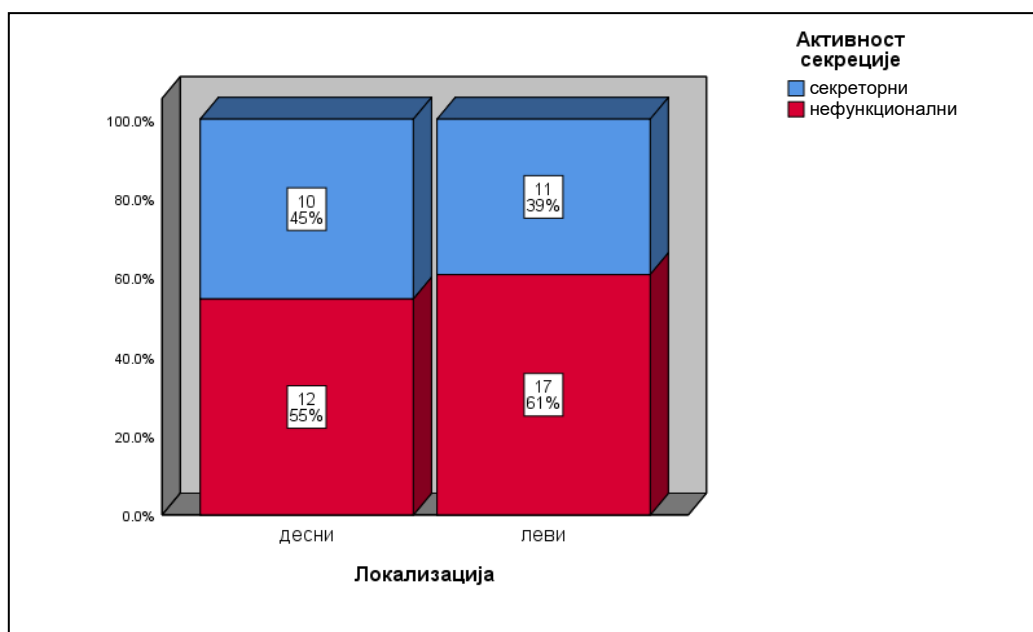
Тумори адреналне жлезде		Године старости					
		n	АpСр	СД	Мед	Мин	Макс
Активност секреције	секреторни	21	61.24	9.09	65.00	34.00	71.00
	нефункционални	29	57.59	10.56	60.00	33.00	76.00

4.4.2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију

У испитиваној популацији у односу на локализацију, експанзивне промене су биле чешће локализоване на левом надбубрегу 28 (56.0%), у односу на десни 22 (44.0%). У односу на секреторну активност експанзивне промене су такође чешће биле локализоване на левом надбубрегу 11 (39.3%), у односу на десни 10 (45.5%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат=0,045; $p = 0,833$) (табела 7, графикон 4)

Табела 7. Дистрибуција секреторних експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију

Тумори адреналне жлезде			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Локализација	десни	Број	10	12	22
		%	45.5%	54.5%	100.0%
	леви	Број	11	17	28
		%	39.3%	60.7%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 4. Секреторна активност експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију

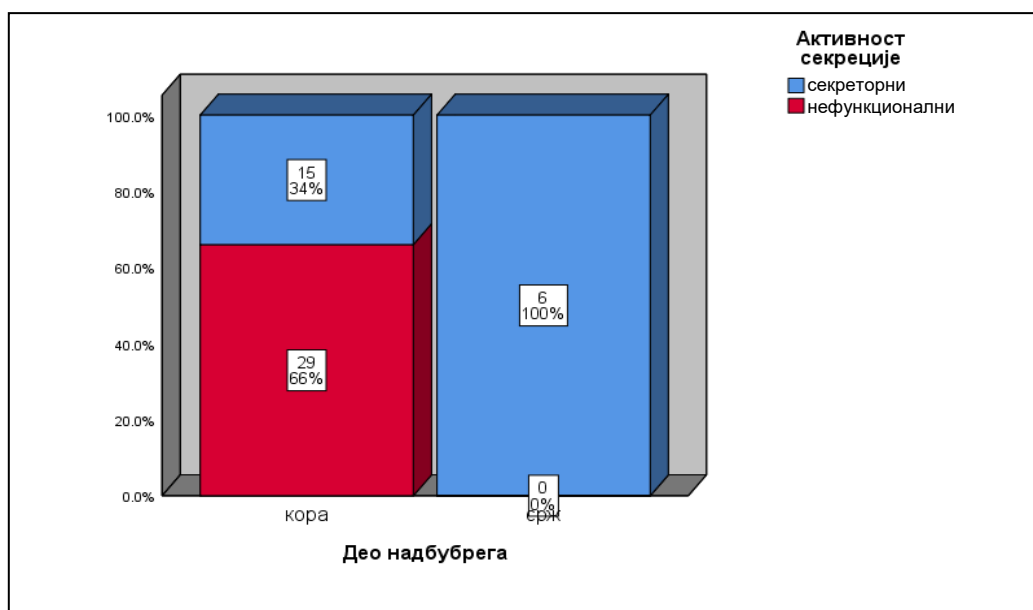
4.4.3. Дистрибуција експанзивних промена у односу на део надбубрега

У испитиваној популацији у односу на део надбубрега секреторне промене су биле локализоване у сржи код 6 (12%) и коре 15 (30%) пацијената.

Фишеровим тестом је добијена статистички значајна разлика ($p=0,002$) (табела 8, графикон 5).

Табела 8. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на део надбубрега

Тумори адреналне жлезде			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Део надбубрега	кора	Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%
	срж	Број	6	0	6
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 5. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на део надбубрега

4.5. MDCT карактеристике контролне и тумор групе надбубрежних жлезда

У нашем истраживању контролну групу је представљао контралатерални здрав надбубрег. У нативној фази веће средње вредности су регистроване у контролној групи (Мед = 19.5), него у групи тумора (Мед = 9.5). Веће средње вредности у групи тумора у односу на контролну групу су регистроване у венској фази (Мед = 83.5), у одложеној фази (Мед = 43), као и у $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC-T/NT}$ однос (Мед = 16, 27) (Табела 9).

Табела 9. Динамске MDCT и скинтиграфске карактеристике тумор и контролне групе

контролна група /тумор група	n	Ap Cp	CD	Мед	Мин	Мак
Нативна фаза тумор група HU	50	12.04	18.39	9.50	-17.00	50.00
Нативна фаза контролна група HU	50	18.72	11.87	19.50	-12.00	47.00
Артеријска фаза тумор група HU	50	74.68	30.98	69.50	29.00	131.00
Артеријска фаза контролна група HU	50	81.38	30.16	78.00	34.00	180.00
Венска фаза тумор група HU	50	87.36	25.97	83.50	35.00	148.00
Венска фаза контролна група HU	50	72.66	31.32	71.00	21.00	169.00
Одложена фаза тумор група HU	50	47.24	17.90	43.00	17.00	91.00
Одложена фаза контролна група HU	50	34.6	14.95	35.50	5.00	69.00
$^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC-T/NT}$ однос-тумор група	50	18.89	11.42	16.27	5.99	62.26
$^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC-T/NT}$ однос – контролна група	50	4.71	2.04	4.06	2.12	10.12

Резултати *Wilcox Signed Ranks* теста средњих вредности у *HU* између адреналних експанзивних промена и контролне групе показали су статистички значајне разлике у нативној фази ($z = -2,462$, $p < 0, 05$), венској ($z = -2,800$, $p < 0, 05$) и одложеној фази ($z = -3,664$, $p < 0,001$). Вредности $^{99m}Tc-HYNIC-TOC-T/NT$ односа је показало високо статистички значајну разлику у средњим вредностима између АТ и контролне групе, респективно ($z = -6,154$, $p < 0,001$) (Табела 10).

Табела 10. *Wilcox Signed Ranks* тест значајности *MDCT* и сцинтиграфских параметара тумор и контролне групе

контролна група /тумор група	Z	p
Нативна фаза –контролна група /тумор група	-2.462	0.014
Артеријска фаза - контролна група/ тумор група	-1.045	0.296
Венска фаза - контролна група/ тумор група	-2.800	0.005
Одложена фаза - контролна група/ тумор група	-3.664	0.000
$^{99m}Tc-HYNIC-TOC$ - контролна група/ тумор група	-6.154	0.000

4.6. *MDCT* морфолошке карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди

Морфолошке карактеристике експанзивних промена су величина, облик и маргиине лезије. Процена присуства калцификација се врши мерењем дензитета, који треба да буде преко $100HU$, липидна компонентна показује негативне вредности дензитета, хеморагија има дензитет од 50 до $70HU$, зоне некрозе $10-20HU$ и цистична дегенерација $1-10HU$. Процена и мерење дензитета наведених компоненти се обавља у нативној фази прегледа, јер јодно контрастно средство може утицати на вредности дензитета.

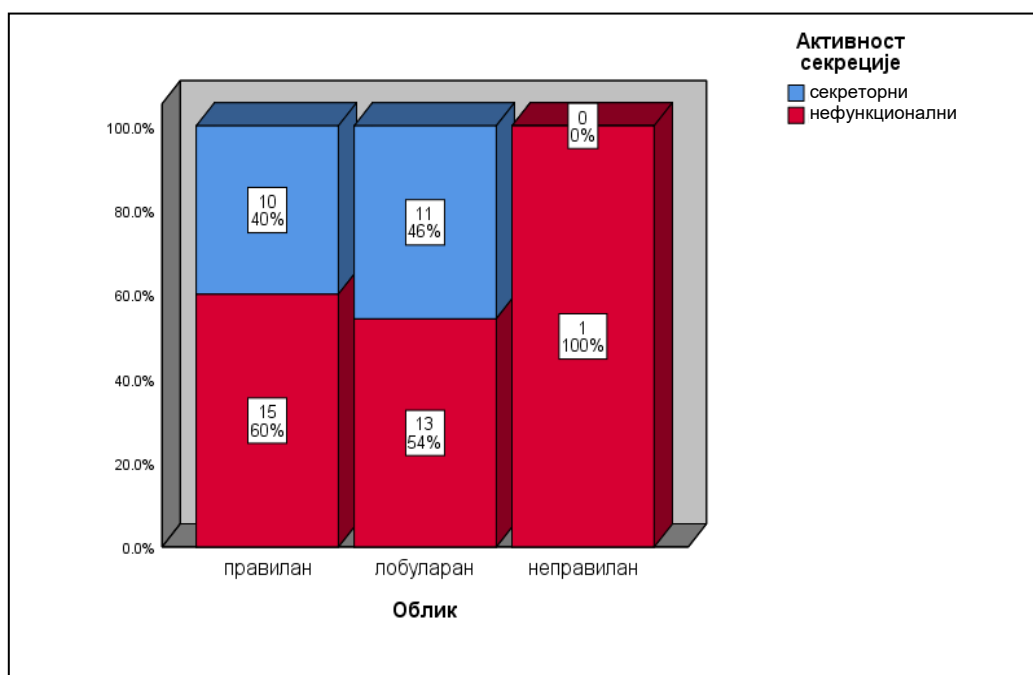
4.6.1. *MDCT* карактеристике експанзивних промена у односу на облик

У испитиваној популацији секреторна активност у односу на облик експанзивних промена је била следеће дистрибуције: секреторне промене су најчешће биле лобулираног облика 11 (45.8%), док су нефункционалне промене најчешће имале правилан облик 15 (60.0%).

Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика облика експанзивних промена у односу на секреторну активност (хи-квадрат= 0.379 ; $p=0.872$) (табела 11, графикон б)

Табела 11. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на облик

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Облик	правилан	Број	10	15	25
		%	40.0%	60.0%	100.0%
	лобуларан	Број	11	13	24
		%	45.8%	54.2%	100.0%
	неправилан	Број	0	1	1
		%	0.0%	100.0%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



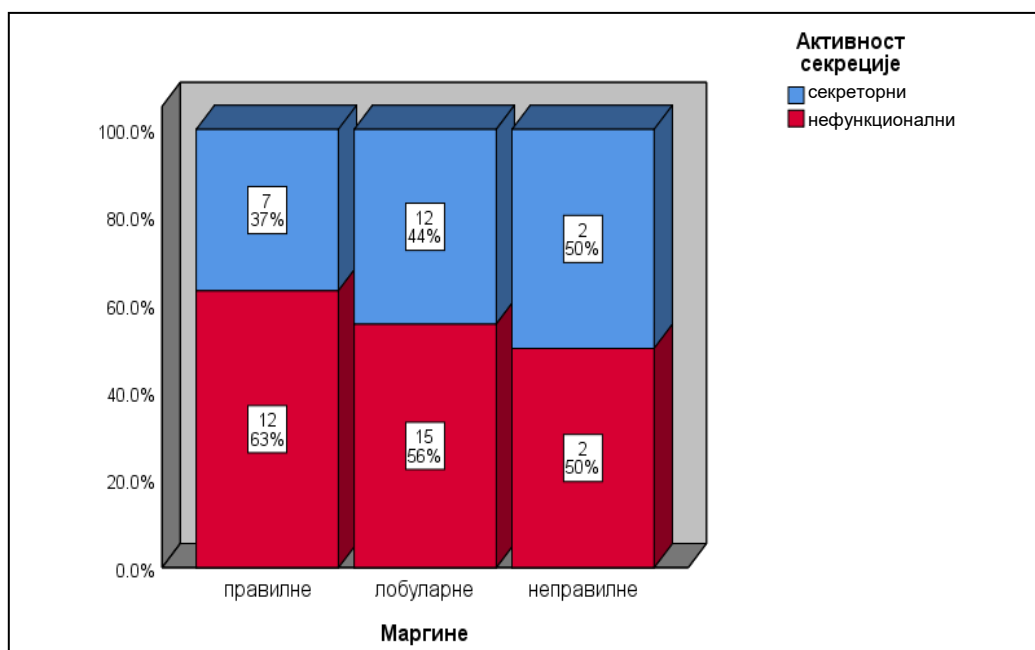
Графикон 6. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на облик

4.6.2. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на маргине

У испитиваној популацији експанзивне промене са секреторном активношћу су најчешће лобуларних маргина 12 (44.4%), као и нефункционалне промене 15 (55,6%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 0.658; $p = 0.634$) (табела 12, графикон 7).

Табела 12. Дистрибуција секреторна активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на маргине

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Маргине	правилне	Број	7	12	19
		%	36.8%	63.2%	100.0%
	лобуларне	Број	12	15	27
		%	44.4%	55.6%	100.0%
	неправилне	Број	2	2	4
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 7. Дистрибуција секреторна активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на маргине

4.6.3. Морфолошке *MDCT* карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди

У испитиваној популацији експанзивне секреторне промене су имале веће димензија у сва три дијаметра AP 37.73мм (СД 20.20), LL 27.38мм (СД16.18), СС 36.57мм (СД 21.14), у односу на несекреторне промене AP 26.86мм, (СД 10.49), LL 22.72мм (СД 9, 27), СС 28.79мм (СД 10, 94). Најмања димензија секреторних промена је била 16мм, највећа 72мм, док је нефункционалних промена најмања 10мм, највећа 50мм (табела 13, графикони 8, 9,10,11,12).

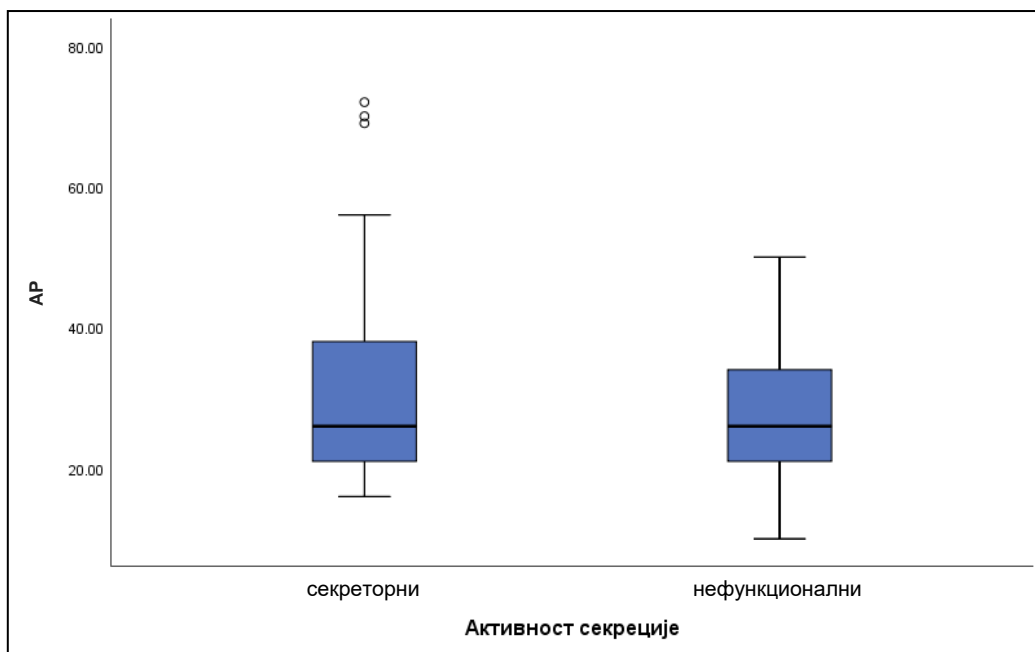
Табела 13. Дистрибуција секреторна активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на димензије (AP,LL,CC)

		Активност секреције					
		n	ApСр	СД	Мед	Мин	Макс
AP	секреторни	21	37.73	20.20	26.00	16.00	72.00
	нефункционални	29	26.86	10.49	26.00	10.00	50.00
LL	секреторни	21	27.38	16.18	23.00	12.00	67.00
	нефункционални	29	22.72	9.27	22.00	11.00	46.00
CC	секреторни	21	36.57	21.14	31.00	15.00	83.00
	нефункционални	29	28.79	10.94	28.00	12.00	60.00
Мин (AP,LL,CC)	секреторни	21	27.10	16.20	21.00	12.00	67.00
	нефункционални	29	21.28	8.88	21.00	10.00	46.00
Макс (AP,LL,CC)	секреторни	21	38.10	20.86	32.00	17.00	83.00
	нефункционални	29	30.79	11.14	30.00	12.00	60.00

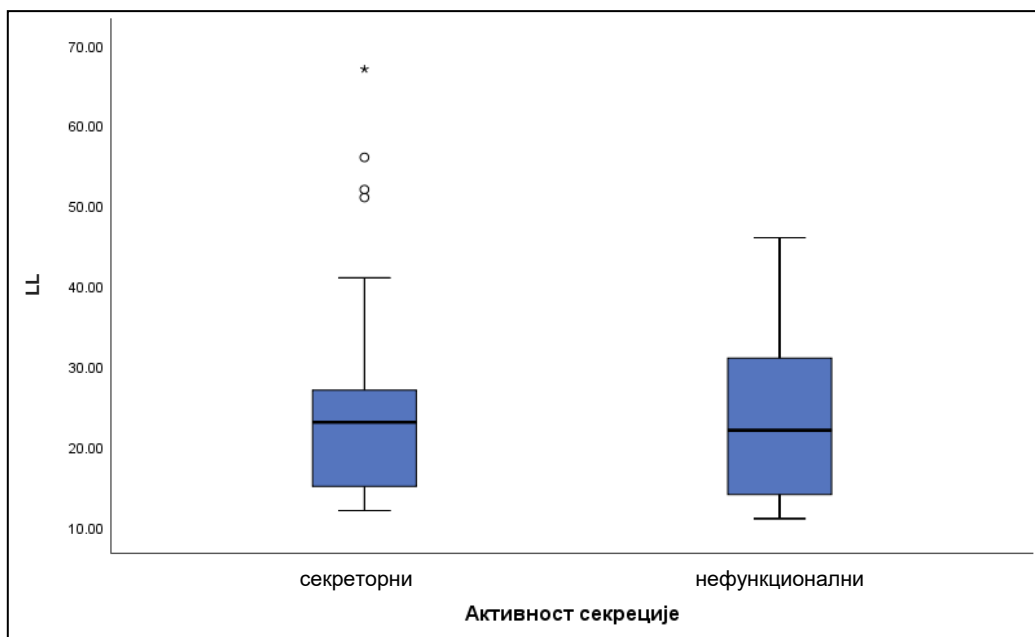
Mann-Whitney U тестом није добијена статистички значајна разлика димензија у AP ($p = 0,293$), LL ($p = 0.503$), СС ($p = 0.311$) дијаметру у односу на секреторну активност. Димензије експанзивних промена надбубрежних жлезда немају значајност у диференцијацији секреторне активности (табела 14).

Табела 14. *Mann-Whitney U* тест секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на димензије

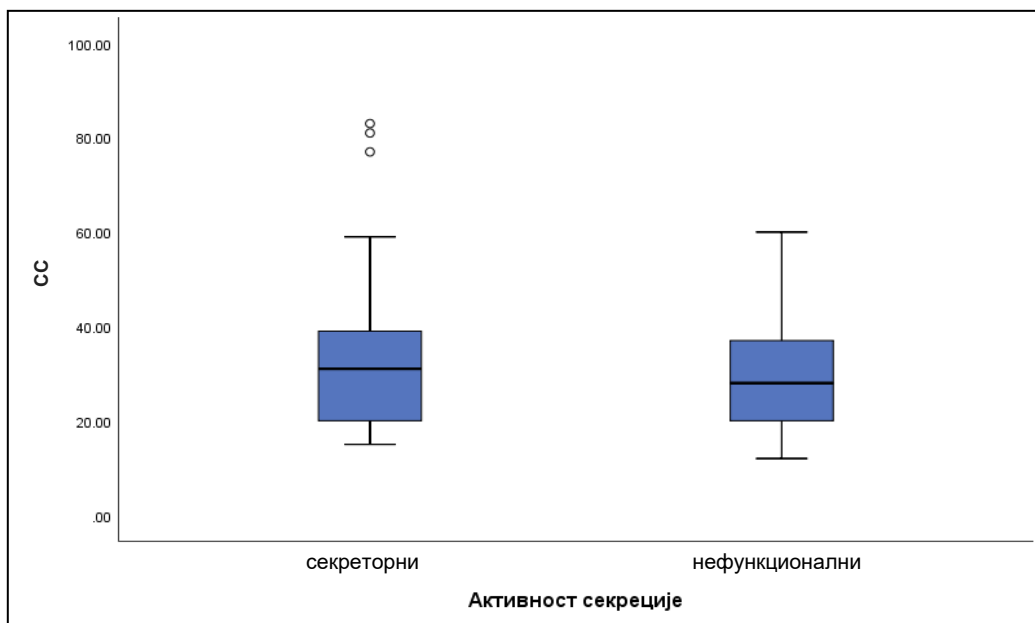
	Mann-Whitney U	Z	p
AP	251.000	-1.053	.293
LL	270.500	-.670	.503
CC	253.000	-1.014	.311
Мин (AP,LL,CC)	252.000	-1.034	.301
Макс (AP,LL,CC)	266.000	-0.757	.449



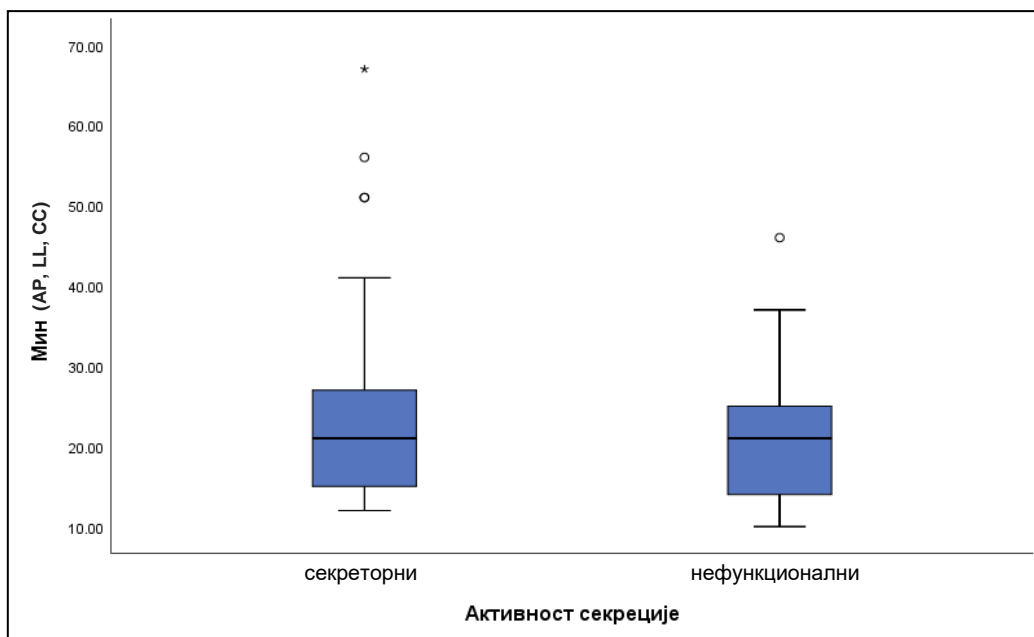
Графикон 8. Дистрибуција секреторне активности у односу на AP дијаметар експанзивних промена надбубрежних жлезда



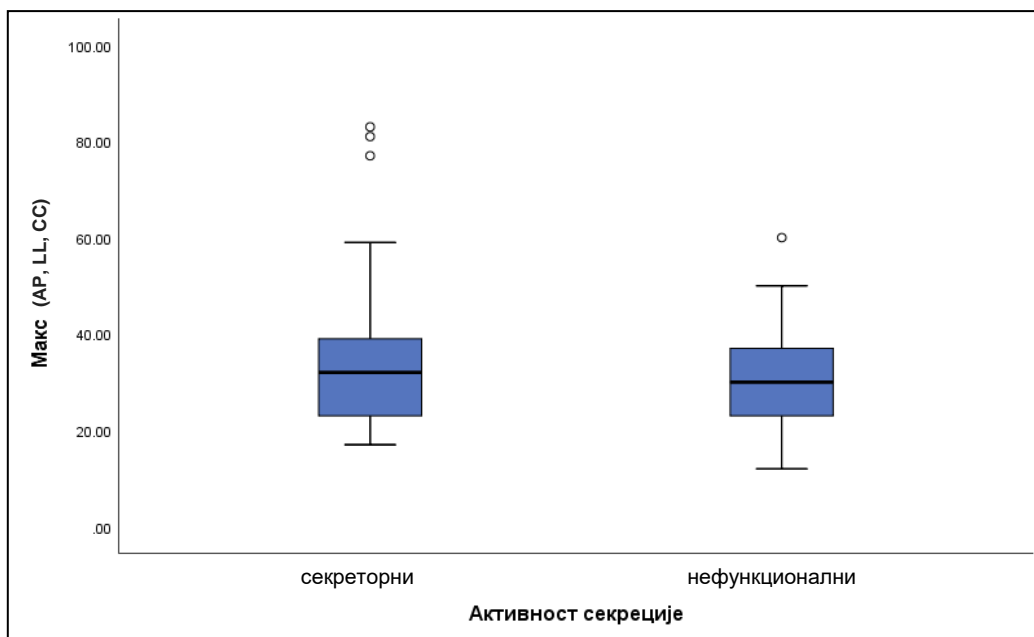
Графикон 9. Дистрибуција секреторне активности у односу на LL дијаметар експанзивних промена надбубрежних жлезда



Графикон 10. Дистрибуција секреторне активности у односу на SS дијаметар експанзивних промена надбубрежних жлезда



Графикон 11. Дистрибуција секреторне активности у односу на минималне AP, LL, CC дијаметре експанзивних промена надбубрежних жлезда



Графикон 12. Дистрибуција секреторне активности у односу на максималне AP, LL, CC дијаметре експанзивних промена надбубрежних жлезда

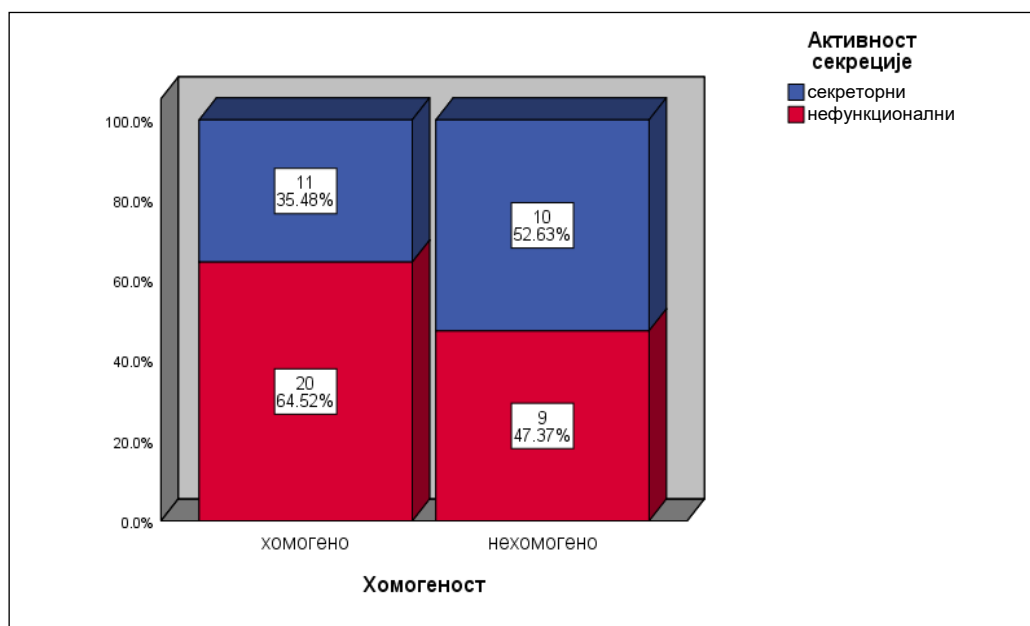
4.6.4. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на структуру

У испитиваној популацији експанзивне промене су доминантно имале хомогену структуру 31 ($n = 50$). У погледу секреторне активности обе групе су најчешће имале хомогену структуру: секреторна група 11 (35.5%), и нефункционална 20 (64.5%). Нехомогена структура је чешће заступљена у секреторној групи 10 (52.6%), у односу на

нефункционалну 9 (47.4%). У односу на хомогеност структуре хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 1.422; $p = 0.233$) (табела 15, графикон13).

Табела 15. Дистрибуција секреторне активности у односу на хомогеност структуре експанзивних промена

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Хомогеност	ХОМОГЕНО	Број	11	20	31
		%	35.5%	64.5%	100.0%
	НЕХОМОГЕНО	Број	10	9	19
		%	52.6%	47.4%	100.0%
УКУПНО		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 13 . Дистрибуција секреторне активности у односу на хомогеност структуре експанзивних промена

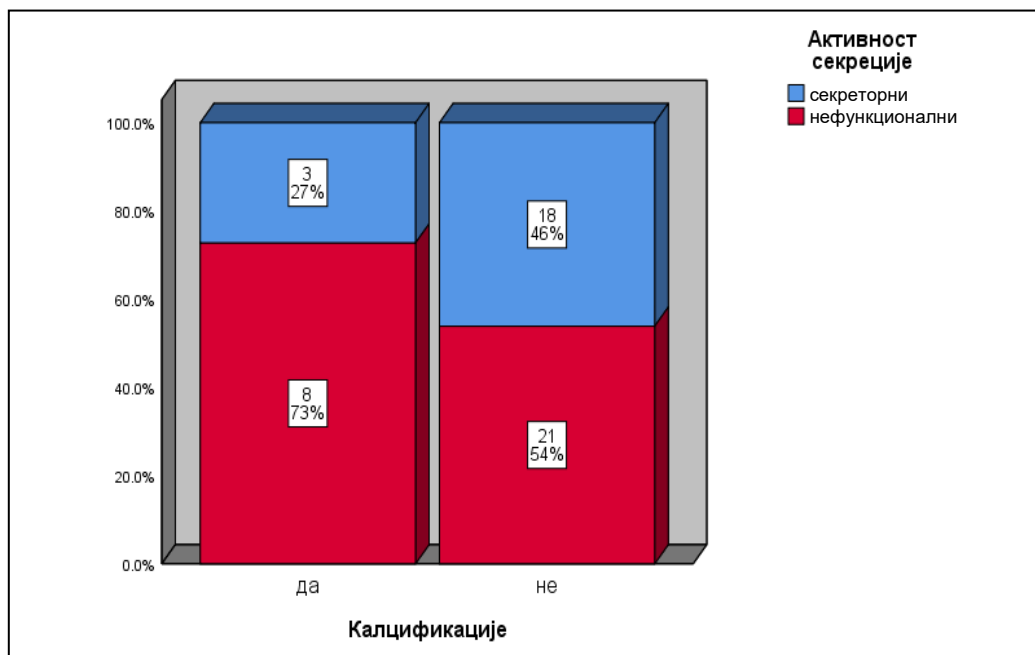
4.6.5. *MDCT* карактеристике експанзивних промена у односу на присуство калцификација

У испитиваној популацији (n=50) у експанзивним променама надбубрежних жлезда калцификације су биле у мањој мери заступљене, укупно код 11 (22%) ипитаника, од чега код секреторних 3 (27.3%), и нефункционалних 8 (72.7%).

Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат=1.256; p=0.319) (табела 16, графикон 14).

Табела 16. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на присуство калцификација

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Калцификације	да	Број	3	8	11
		%	27.3%	72.7%	100.0%
	не	Број	18	21	39
		%	46.2%	53.8%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



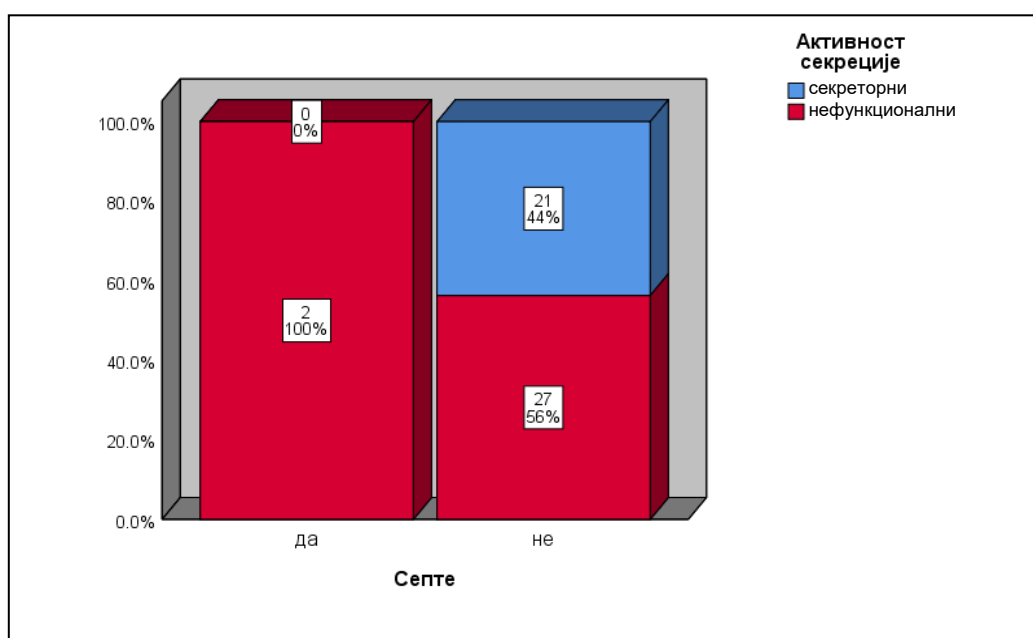
Графикон 14. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на присуство калцификација

4.6.6. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство септи

У испитиваној популацији у експанзивним променама надбубрежних жлезда септе су биле у мањој мери заступљене, и то само код 2 нефункционалне промене. Хи квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи квадрат = 1.509; $p = 0,219$) (табела 17, графикон 15).

Табела 17. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство септи у експанзивним променама

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Септе	да	Број	0	2	2
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	не	Број	21	27	48
		%	43.8%	56.3%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 15. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство септи у експанзивним променама

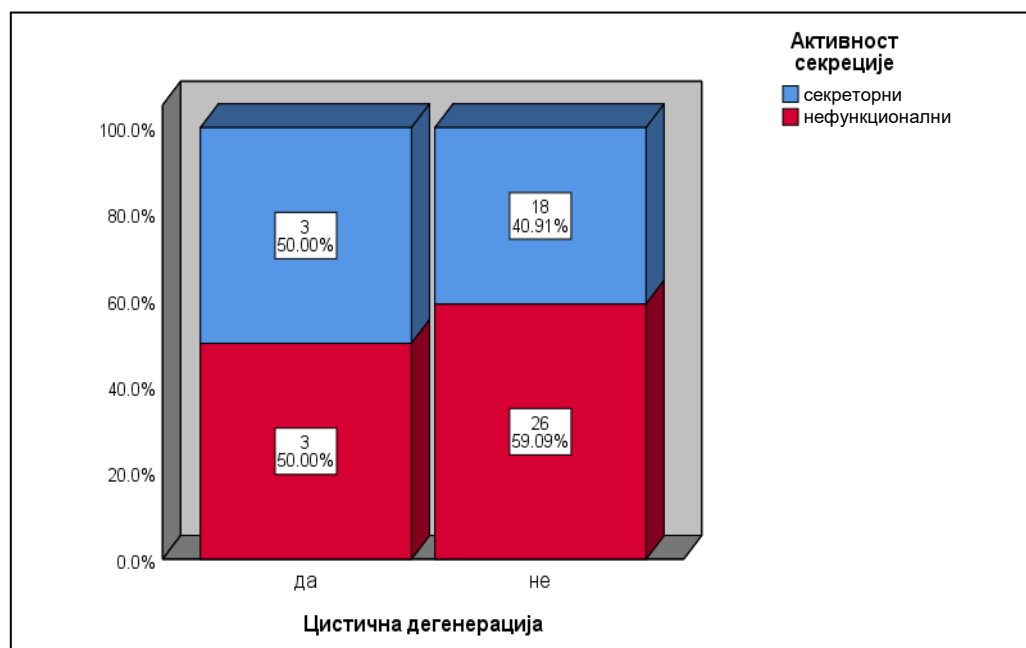
4.6.7. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство цистичне дегенерације

У нашем истраживању цистична дегенерација је у мањем броју подједнако била заступљена у обе групе експанзивних промена: секреторна 3(50%) и нефункционална група 3(50%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 1.509; $p = 0.219$).

Присуство цистичне дегенерације нема значајност у диференцијацији секреторне активности (табела 18, графикон 16).

Табела 18. Дистрибуција секреторне активности у односу на цистичну дегенерацију

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Цистична дегенерација	да	Број	3	3	6
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	не	Број	18	26	44
		%	40.9%	59.1%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 16. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство цистичне дегенерације у експанзивним променама

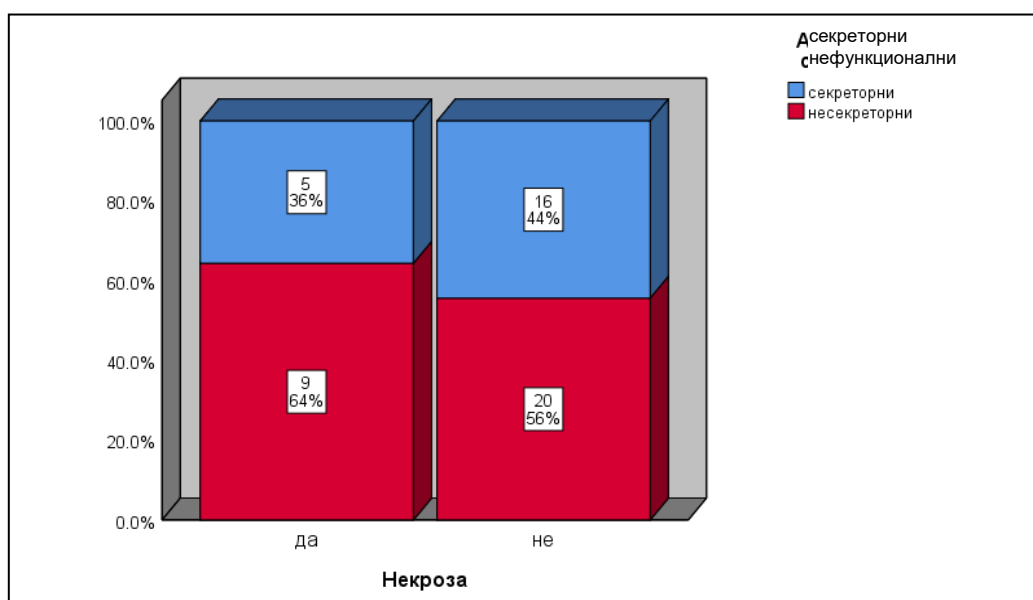
4.6.8. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство некрозе

Присуство некрозе је било заступљено у мањем броју у обе групе: секреторне промене 5 (35.7%) и нефункционалне промене 9 (64.3%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 0.315; $p=0.574$).

Присуство некрозе нема значајност у диференцијацији секреторне активности (табела 19, графикон17).

Табела 19. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство некрозе у експанзивним променама

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Некроза	да	Број	5	9	14
		%	35.7%	64.3%	100.0%
	не	Број	16	20	36
		%	44.4%	55.6%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



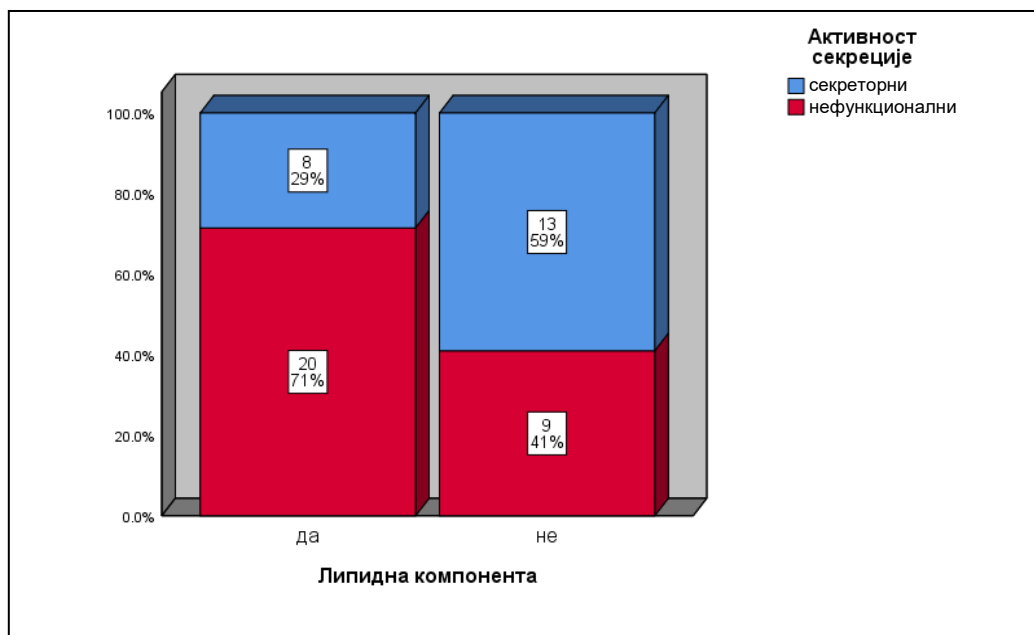
Графикон 17. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство некрозе у експанзивним променама

4.6.9. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство липидне компонентне

У нашем истраживању липидна компонентна је чешће била присутна у групи нефункционалних промена 20 (71.4%) у односу на секреторну групу 8 (28.6). Добијена је статистички значајна разлика између ове две групе (хи-квадрат = 4.711; $p = 0.030$). Међу болесницима са липидном компонентом већа је заступљеност нефункционалних промена (71.4%) него код оних где нема липидне компоненте (40, 9%) (табела 20, графикон 18).

Табела 20. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство липидне компоненте у експанзивним променама

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Липидна компонента	да	Број	8	20	28
		%	28.6%	71.4%	100.0%
	не	Број	13	9	22
		%	59.1%	40.9%	100.0%
Укупно		Број	21	29	50
		%	42.0%	58.0%	100.0%



Графикон 18. Дистрибуција секреторне активности у односу на присуство липидне компоненте у експанзивним променама

4.7. MDCT динамске карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда

Код пацијената са експанзивним променама (n=50), у секреторној групи (аденоми и феохромоцитом) забележене су ниже вредности нативне фазе (11.63, СД 19.96), одложене фазе (41.05, СД 15,93), док су више вредности регистроване у артеријској (75.37, СД 32,12), код релативног испирања (52.89% СД 10.43%), код апсолутног испирања (64.32% СД 6,69) и $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ (23.76 СД 15.71) (табела 21, графикони 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

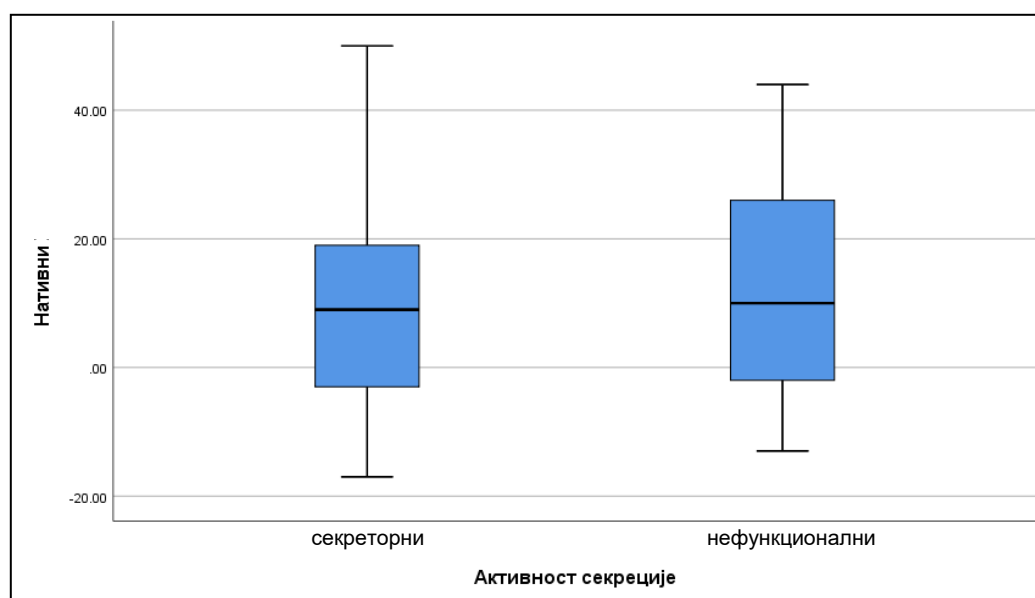
Табела 21. Вредности дензитета у *HU* јединицама надбубрежних маса у нативној, артеријској, венској, одложенај фази *CT* прегледа, вредности апсолутног и релативног испирања и $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ однос

		Активност секреције					
		n	АрСр	СД	Мед	Мин	Макс
Нативни <i>HU</i>	секреторни	21	11.63	19.96	11.00	-17.00	50.00
	нефункционални	29	12.29	17.70	7.00	-13.00	44.00
Артеријски <i>HU</i>	секреторни	21	75.37	32.12	69.00	30.00	126.00
	нефункционални	29	74.26	30.8	70.00	29.00	131.00
Венски <i>HU</i>	секреторни	21	89.74	25.12	92.00	35.00	122.00
	нефункционални	29	85.90	26.77	79.00	40.00	148.00
Одложени <i>HU</i>	секреторни	21	41.05	15.93	37.00	17.00	72.00
	нефункционални	29	51.03	18.23	50.00	21.00	91.00
Релативно испирање	секреторни	21	52.89%	10.43%	51.00%	34.00%	68.00%
	нефункционални	29	41.29%	8.97%	42.00%	20.00%	60.00%
Апсолутно испирање	секреторни	21	64.32%	6.69%	62.00%	56.00%	82.00%
	нефункционални	29	47.77%	7.18%	48.00%	31.00%	59.00%
$^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$	секреторни	21	23.76	15.71	17.05	9.69	62.26
	нефункционални	29	15.90	6.39	15.30	5.99	29.66

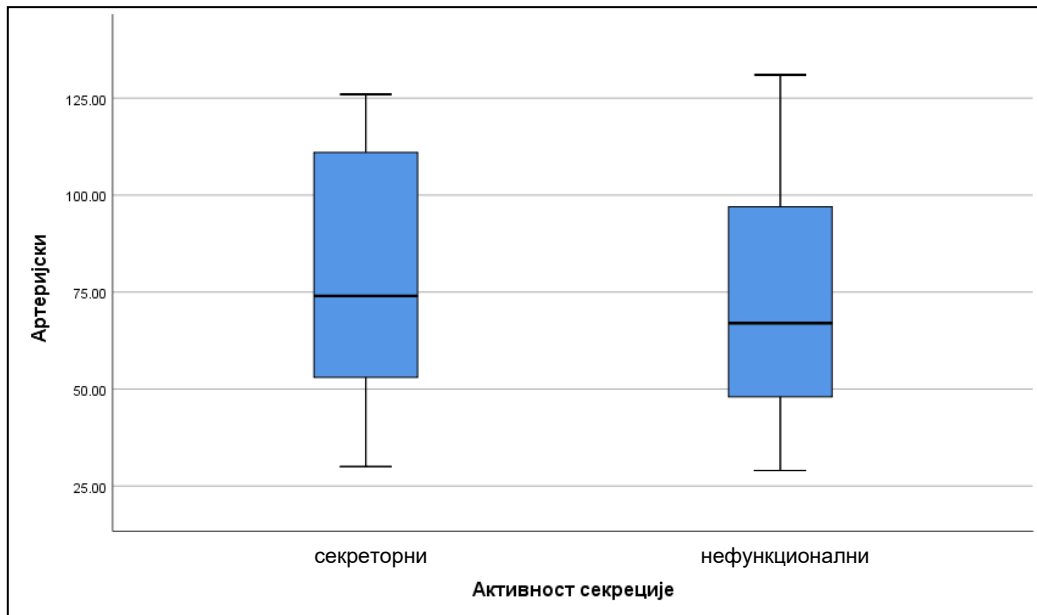
Man Whitney U тест је показао статистички значајну разлику у вредностима релативног испирања ($p=0,001$) и апсолутног испирања ($p<0,001$) између секреторних и нефункционалних промена (Табела 22).

Табела 22. *Man Whitney U* -тест је показао статистички значајну разлику у вредностима релативног испирања ($p=0,001$) и апсолутног испирања ($p<0,001$)

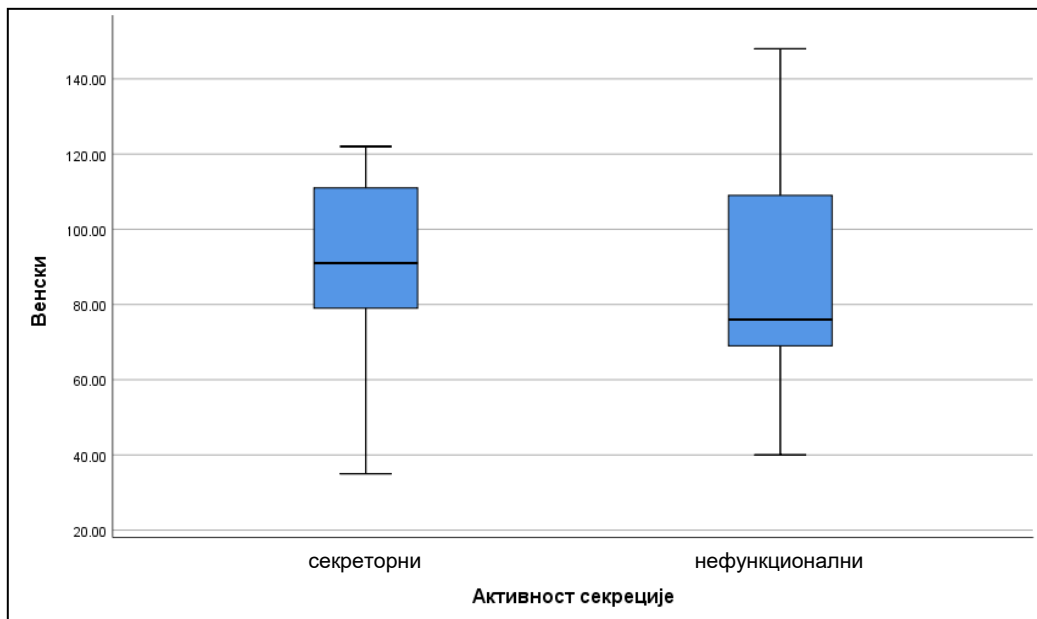
	<i>Man Whitney U</i>	Z	p
Нативни <i>HU</i>	286.500	-.160	.873
Артеријски <i>HU</i>	283.500	-.220	.826
Венски <i>HU</i>	254. 000	-.810	.418
Одложени <i>HU</i>	197.500	-1.941	.052
Релативно испирање	122.500	-3.446	.001
Апсолутно испирање	5.000	-5.794	.000
^{99m}Tc - <i>HYNIC-TOC T/NT</i>	202. 000	-1.849	.064



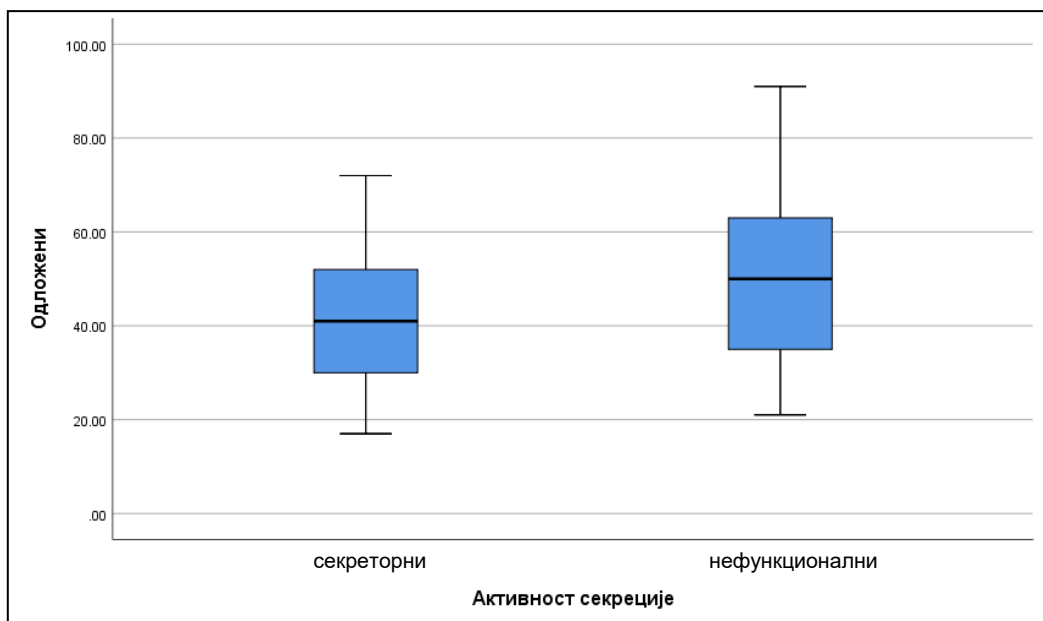
Графикон 19. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на нативну *CT* фазу



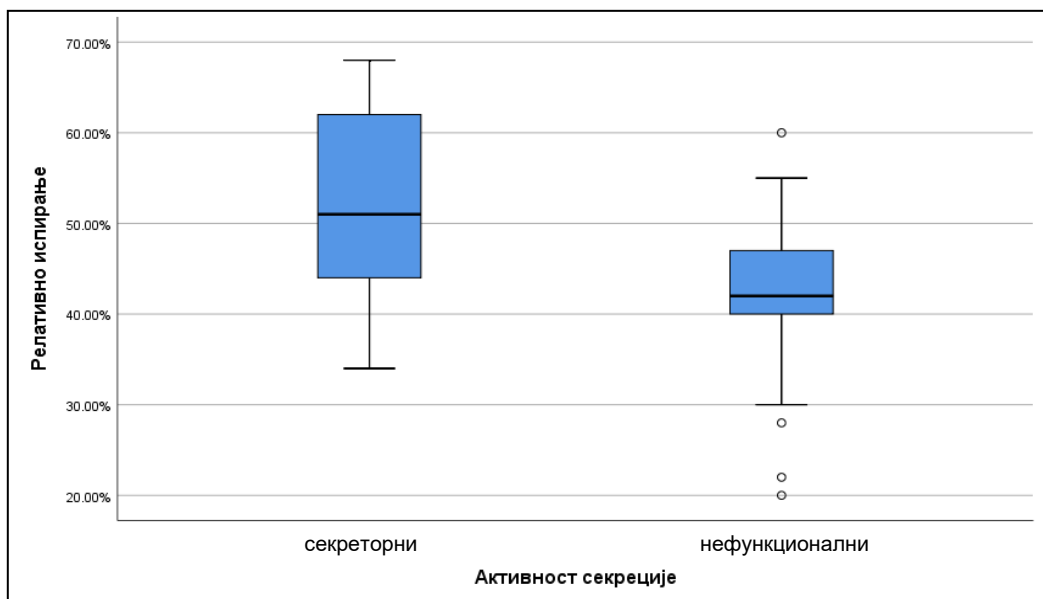
Графикон 20. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на артеријску *СТ* фазу



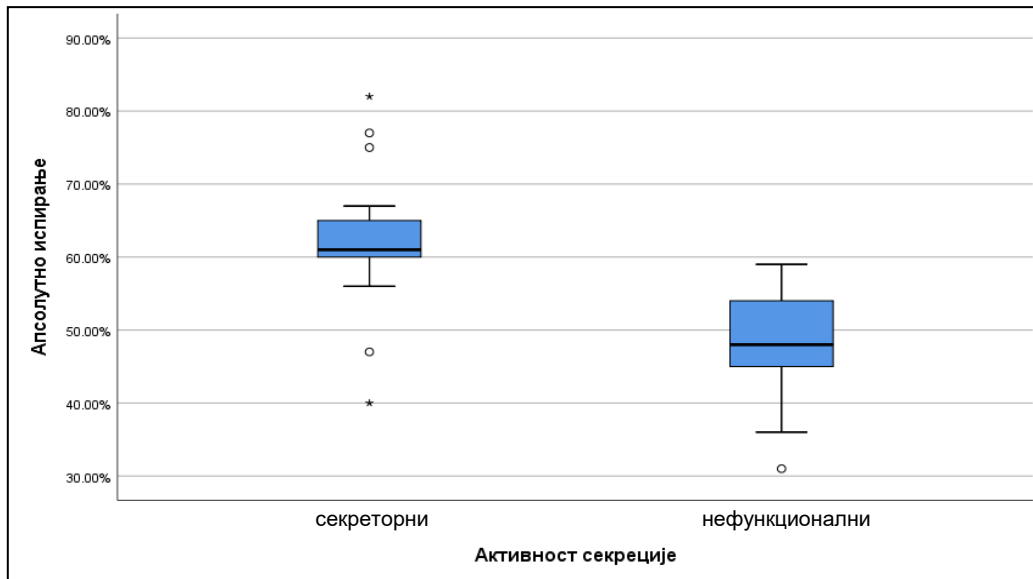
Графикон 21. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на венску *СТ* фазу



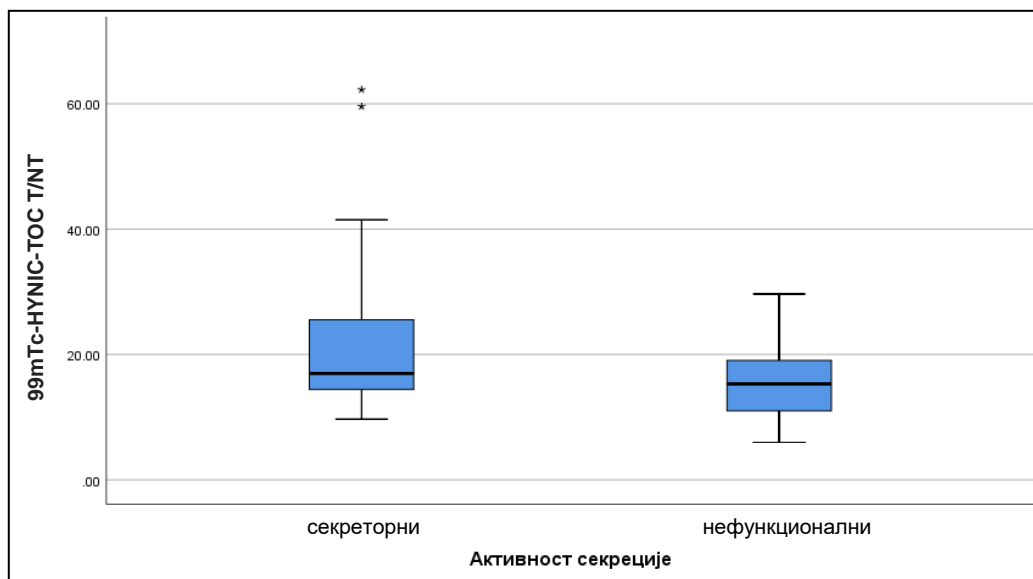
Графикон 22. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на одложену *CT* фазу



Графикон 23. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на проценат релативног испирања



Графикон 24. Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена у односу на проценат апсолутног испирања



Графикон 25. Секреторна активност експанзивних промена у односу на $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ однос

4.8. MDCT морфолошке карактеристике кортикалних аденома надбубрежних жлезда

У нашем истраживању у даљој анализи смо на основу клиничких, биохемијских, сцинтиграфских анализа искључили групу пацијената са феохромоцитомом ($n = 6$) и групу пацијената са кортикалним аденомима ($n = 44$) смо поделили у две групе у односу на секреторну активност: секреторну групу 15 (34.1%) и нефинкционалну групу 29 (65.9%)

Група секреторних аденома је имала веће димензија у сва три дијаметра AP 37.73мм (СД 20.20), LL 30.40мм (СД18.12), CC 40.33мм (СД 23.53), у односу на нефункционалне промене AP 26.86мм (СД 10.49), LL 22.72мм (СД 9, 27), CC 28.79мм (СД 10, 94). Најмања

димензија секреторних промена је била 19мм, највећа 72мм, док је нефункционалних најмања 10мм, највећа 50мм (табела 22).

Man Whitney U тестом није добијена статистички значајна разлика ни у једном дијаметру AP ($p = 0.154$), LL ($p = 0.270$), CC ($p = 0.140$) (табела23).

На основу димензија кортикалних аденома није могућа диференцијација секреторне активности.

Табела 22. Димензије у AP, LL, CC дијаметру експанзивних промена

		n	ApCp	СД	Мед	Мин	Макс
AP	нефункционални	29	26.86	10.49	26.00	10.00	50.00
	секреторни	15	37.73	20.20	28.00	19.00	72.00
LL	нефункционални	29	22.72	9.27	22.00	11.00	46.00
	секреторни	15	30.40	18.12	25.00	12.00	67.00
CC	нефункционални	29	28.79	10.94	28.00	12.00	60.00
	секреторни	15	40.33	23.53	31.00	15.00	83.00
Мин (AP, LL, CC)	нефункционални	29	21.28	8.88	21.00	10.00	46.00
	секреторни	15	30.07	18.18	25.00	12.00	67.00
Макс (AP, LL, CC)	нефункционални	29	30.79	11.14	30.00	12.00	60.00
	секреторни	15	41.87	23.29	32.00	19.00	83.00

Табела 23. *Man Whitney U* тест статистичке значајности за AP, LL, CC дијаметре

	Man Whitney U	Z	p
AP	160.000	-1.425	.154
LL	173.000	-1.104	.270
CC	158.000	-1.475	.140
Мин (AP, LL, CC)	161.500	-1.389	.165
Макс (AP, LL, CC)	169.500	-1.189	.234

4.8.1. *MDCT* карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на облик

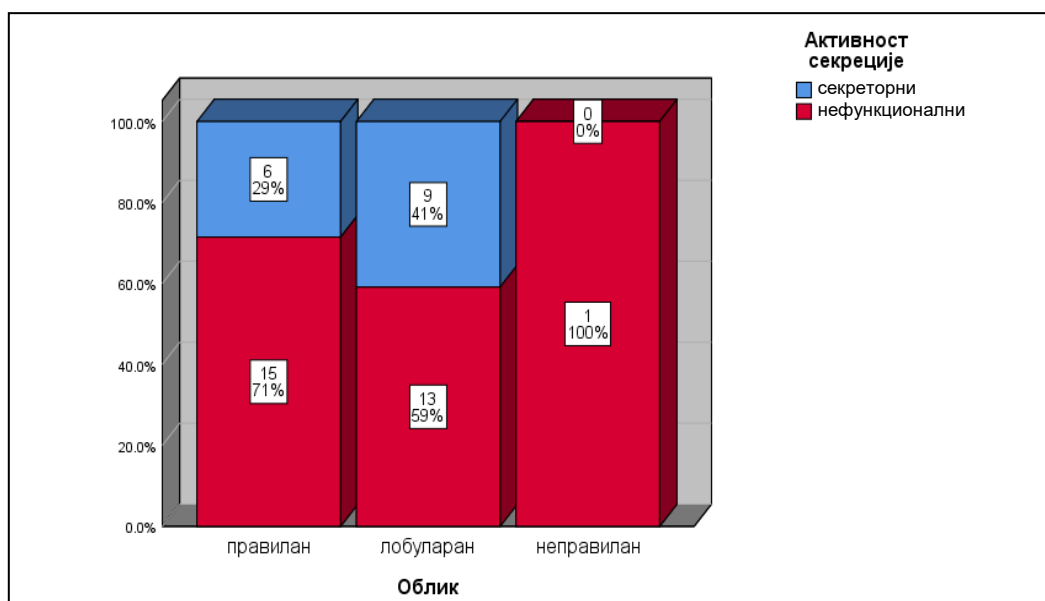
У испитиваној популацији секреторна активност аденома у односу на облик је следеће дистрибуција: секреторне промене су најчешће биле лобулираног облика 9 (40.9%) док су нефункционалне промене имале правилан облик 15 (71, 4%).

Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика облика у односу на секреторну активност аденома (хи-квадрат = 0,687; $p = 0,687$)

На основу облика кортикалних аденома није могућа диференцијација секреторне активности (табела 24, графикон 26)

Табела 24. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на облик

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Облик	правилан	Број	6	15	21
		%	28.6%	71.4%	100.0%
	лобуларан	Број	9	13	22
		%	40.9%	59.1%	100.0%
	неправилан	Број	0	1	1
		%	0.0%	100.0%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



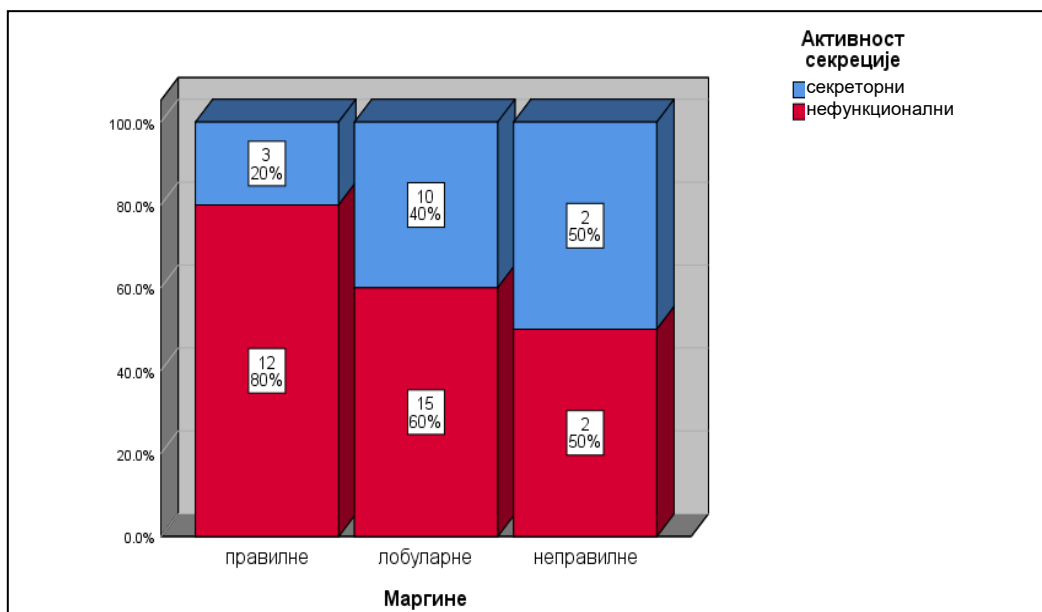
Графикон 26. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на облик

4.8.2. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на маргине

У испитиваној групи пацијената са кортикалним аденомима (n=44), обе групе су најчешће имале лобулиране маргине: секреторна група 10 (40.9%), нефункционална група 15 (60.0%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 2.165; p = 0.447). Маргине аденома немају значајност у диференцијацији секреторне активности кортикалних аденома (табела 25, графикон 27).

Табела 25. Дистрибуција секреторне активности аденома у односу на маргине

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Маргине	правилне	Број	3	12	15
		%	20.0%	80.0%	100.0%
	лобуларне	Број	10	15	25
		%	40.0%	60.0%	100.0%
	неправилне	Број	2	2	4
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



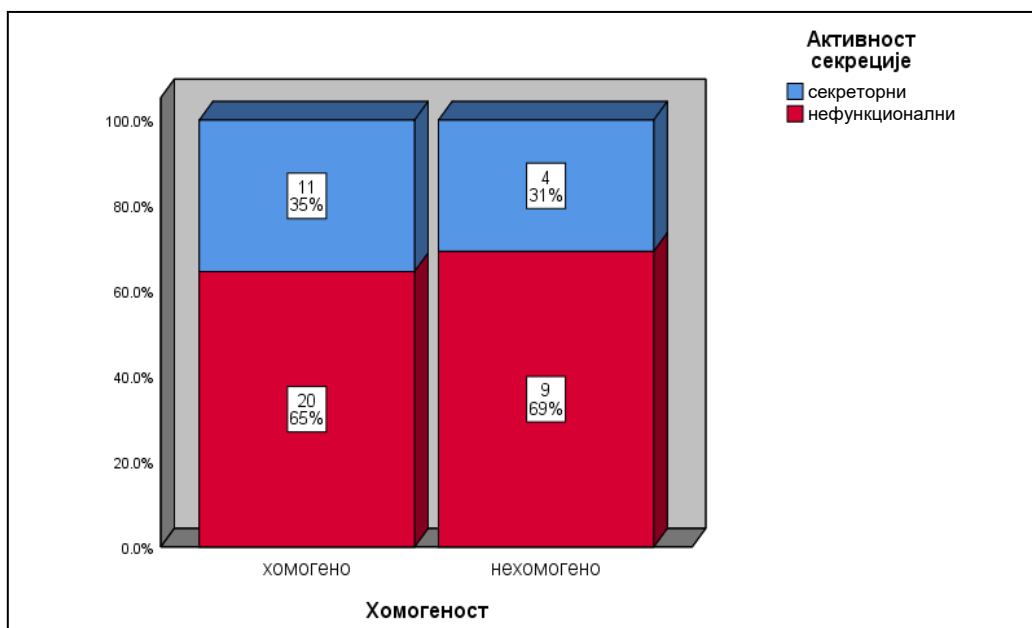
Графикон 27. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на маргине

4.8.3. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на хомогеност структуре

У испитиваној популацији кортикалних аденома ($n=44$) хомогена структура је била доминантна у обе групе: секреторна група 11 (35.5%), нефункционална 20 (64.5%). Нехомогена структура је ређе била заступљена и чешћа код нефункционалне групе 9 (69.2%), у односу на секреторну групу 4 (30.8%). Хи-квадрат тестом није добијена статистичка значајност (хи квадрат = 0,091; $p = 1,000$). Структура аденома нема значајност у диференцијацији секреторне активности аденома (табела 26, графикон 28.)

Табела 26. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на хомогеност структуре

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Хомогеност	хомогено	Број	11	20	31
		%	35.5%	64.5%	100.0%
	нехомогено	Број	4	9	13
		%	30.8%	69.2%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



Графикон 28. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на хомогеност структуре

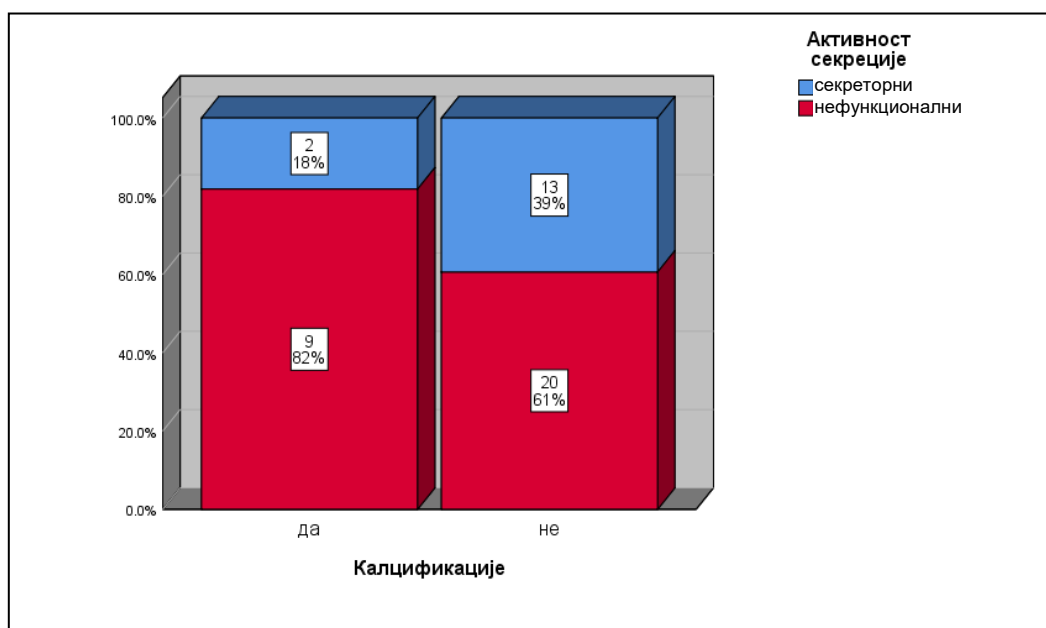
4.8.4 MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство калцификација

У испитиваној популацији калцификације су биле у мањој мери заступљене, укупно у 11 (22%) кортикалних аденома, од чега код секреторних 3 (18, 2%), и нефункционалних 9 (81, 8%). Хи квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 1.652; $p=0.199$).

Присуство калцификација у аденомима нема значајности у диференцијацији секреторне активности аденома (табела 27, графикон 29)

Табела 27. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство калцификација

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Калцификације	да	Број	3	8	11
		%	27.3%	72.7%	100.0%
	не	Број	12	21	33
		%	36.4%	63.6%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



Графикон 29. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство калцификација

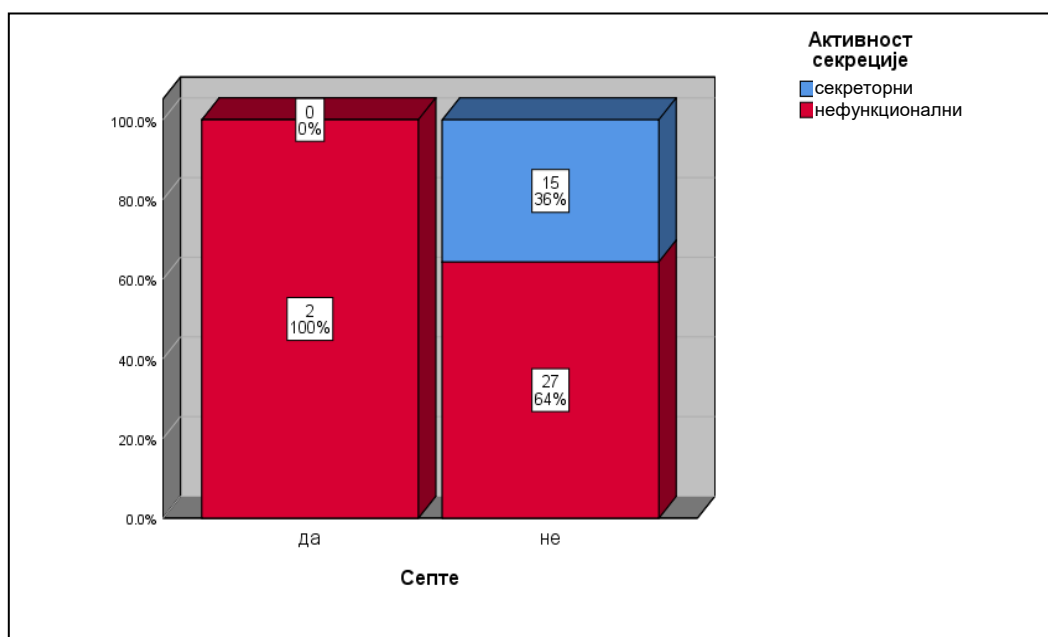
4.8.5. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство септи

У групи кортикалних аденома присуство септи је једино детектовано код нефункционалних промена 2 (100%), док код секреторних промена нису уочене 0 (0%). Фишовим тестом није добијена статистички значајна разлика ($p = 0.687$).

На основу присуства септи није могућа диференцијација секреторне активности аденома (табела 28, графикон 30).

Табела 28. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство септи

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Септе	да	Број	0	2	2
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	не	Број	15	27	42
		%	35.7%	64.3%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



Графикон 30. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство септи

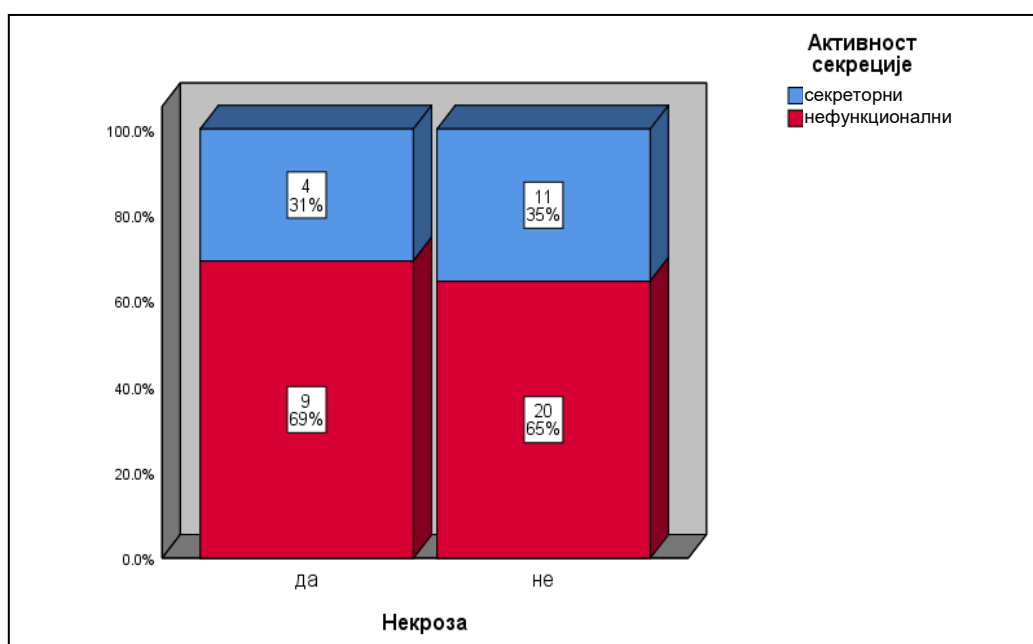
4.8.6. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство некрозе

У нашем истраживању у групи кортикалних аденома присуство некрозе је детектовано код нефункционалних промена 9 (69.2%) и секреторних промена 4 (30.8%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика ($p = 1.000$).

На основу присуства некрозе није могућа диференцијација секреторне активности аденома (табела 29, графикон 31).

Табела 29. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство некрозе

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Некроза	да	Број	4	9	13
		%	30.8%	69.2%	100.0%
	не	Број	11	20	31
		%	35.5%	64.5%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



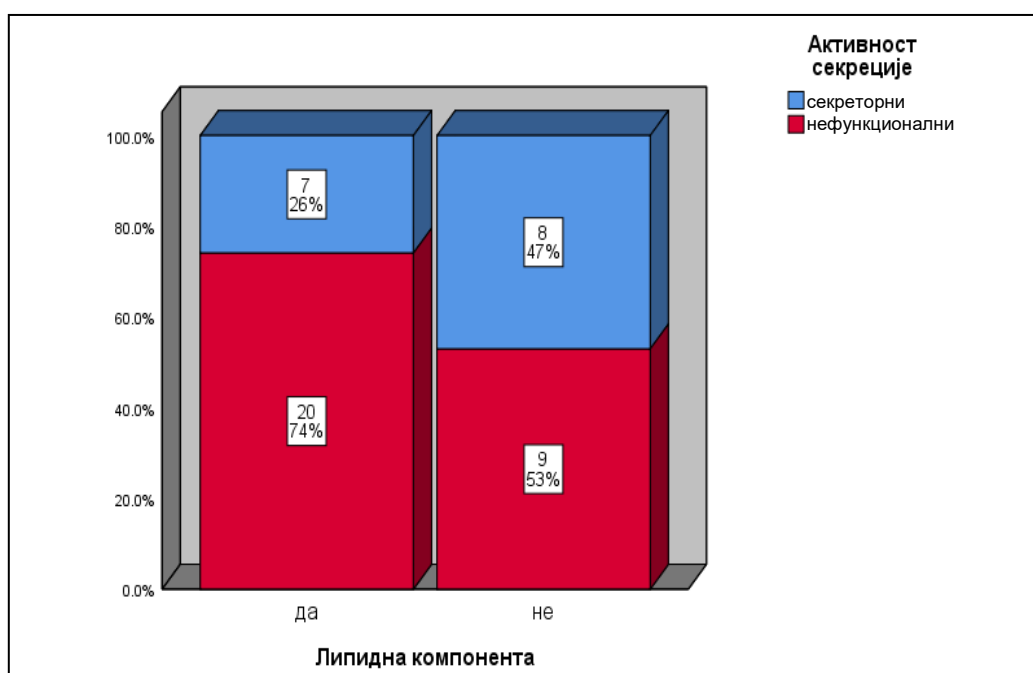
Графикон 31. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство некрозе

4.8.7. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство липидне компонентне

У групи кортикалних аденома липидна компонентна је била заступљена у обе групе: код нефункционалних 20 (74.1%) и код секреторних аденома 7 (25.9%). У односу секреторне активности и присуства липидне компонентне хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика (хи-квадрат = 2.073; $p = 0.150$). На основу присуства липидне компонентне није могуће диференцијација секреторне активности аденома (табела 30, графикон 32).

Табела 30. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство липидне компоненте

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Липидна компонента	да	Број	7	20	27
		%	25.9%	74.1%	100.0%
	не	Број	8	9	17
		%	47.1%	52.9%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



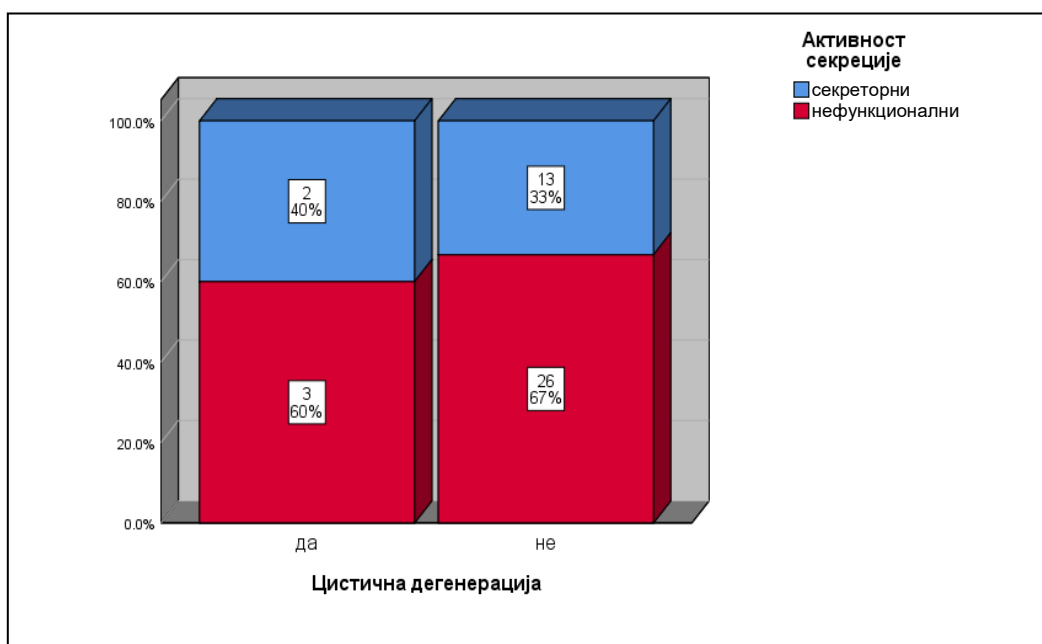
Графикон 32. Дистрибуција секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство липидне компонентне

4.8.8. MDCT карактеристике секреторне активности кортикалних аденома у односу на присуство цистичне дегенерације

У нашем истраживању цистична дегенерација је у мањем броју била заступљена у обе групе: секреторна 2 (40.0%) и нефункционална група 3 (60.0%), без статистички значајне разлике ($p = 0.219$). Присуство цистичне дегенерације у аденомима нема значајност у диференцијацији секреторне активности (табела 31, графикон 33),

Табела 31. Дистрибуција секреторне активности аденома и цистичне дегенерације

			Активност секреције		Укупно
			секреторни	нефункционални	
Цистична дегенерација	да	Број	2	3	5
		%	40.0%	60.0%	100.0%
	не	Број	13	26	39
		%	33.3%	66.7%	100.0%
Укупно		Број	15	29	44
		%	34.1%	65.9%	100.0%



Графикон 33. Дистрибуција секреторне активности аденома и цистичне дегенерације

4.8.9. MDCT динамске и сцинтиграфске карактеристике секреторне активности кортикалних аденома

Код пацијената са кортикалним аденомима (n=44), код секреторне групе су забележене ниже вредности нативне фазе (10.40, СД 19.42), венске фазе (84.47, СД 24.51), одложене фазе (38. 20, СД 14. 29), док су више вредности регистроване код артеријске фазе (73. 93, СД 32.63), RPW (53, 47%, СД 10, 34) и APW (64, 80%, СД 7, 35), у односу на нефункционалну групу (табела 32, графикони 34,35 36,37).

Табела 32. Вредности дензитета у HU јединицама у MDCT фазама, вредности релативног, апсолутног испирања и $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ T/NT односа

		Активност секреције					
		n	АрСр	СД	Мед	Мин	Макс
Нативни HU	секреторни	15	10.40	19.42	9.00	-17.00	50.00
	нефункционални	29	13.24	17.89	10.00	-13.00	44.00
	Укупно	44	12.27	18.25	9.50	-17.00	50.00
Артеријски HU	секреторни	15	73.93	32.63	67.00	30.00	126.00
	нефункционални	29	73.00	31.09	67.00	29.00	131.00

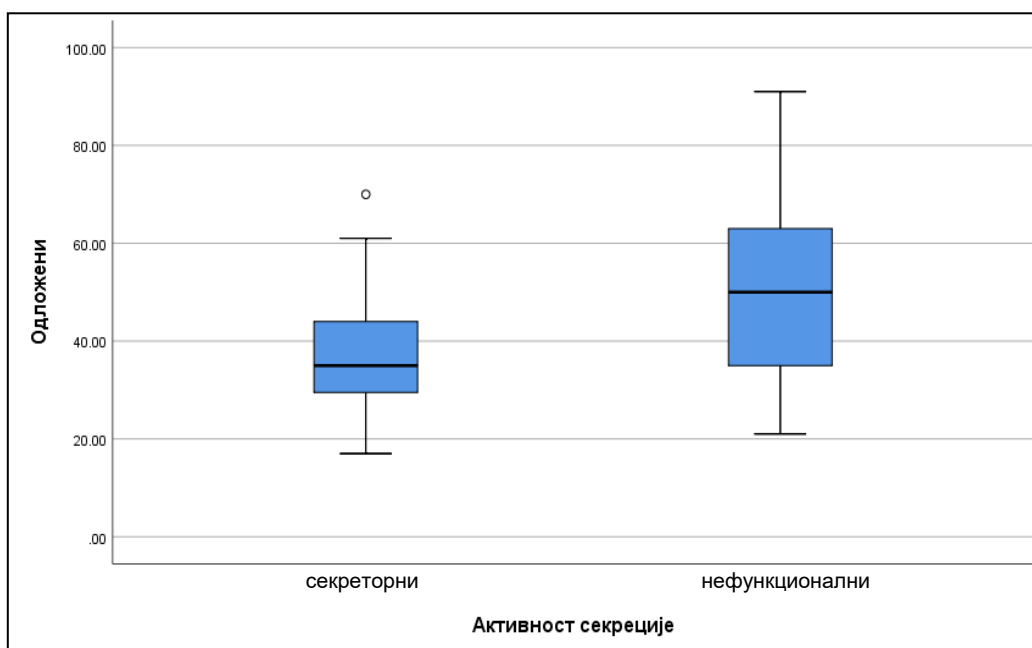
	Укупно	44	73.32	31.24	67.00	29.00	131.00
Венски <i>HU</i>	секреторни	15	84.47	24.51	84.00	35.00	120.00
	нефункционални	29	85.97	27.66	76.00	40.00	148.00
	Укупно	44	85.45	26.35	80.00	35.00	148.00
Одложени <i>HU</i>	секреторни	15	38.20	14.29	35.00	17.00	70.00
	нефункционални	29	51.28	18.80	50.00	21.00	91.00
	Укупно	44	46.82	18.33	43.00	17.00	91.00
Релативно испирање	секреторни	15	53.47%	10.34%	52.00%	34.00%	68.00%
	нефункционални	29	41.14%	9.25%	42.00%	20.00%	60.00%
	Укупно	44	45.34%	11.20%	44.50%	20.00%	68.00%
Апсолутно испирање	секреторни	15	64.80%	7.35%	62.00%	56.00%	82.00%
	нефункционални	29	48.07%	7.27%	48.00%	31.00%	59.00%
	Укупно	44	53.77%	10.79%	54.50%	31.00%	82.00%
^{99m} Tc- <i>HYNIC-TOC</i> <i>T/NT</i> однос	секреторни	15	25.70	16.89	17.05	9.85	62.26
	нефункционални	29	16.06	6.55	15.30	5.99	29.66
	Укупно	44	19.34	11.92	16.57	5.99	62.26

Man Whitney U тестом је добијена статистички значајна разлика у односу на секреторну активност за вредности одложене *MDCT* фазе ($p = 0.027$), *RPW* ($p = 0.001$), *APW* ($p = 0.000$) и ^{99m}Tc-*HYNIC-TOC T/NT* односа ($p = 0.046$) (табела 33).

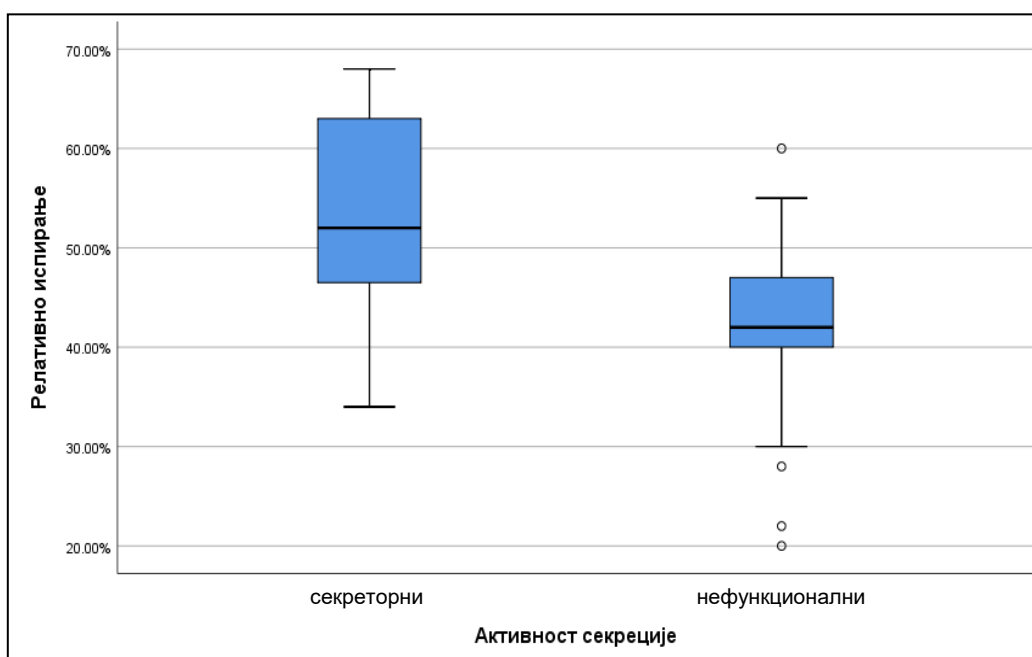
Табела 33. *Man Whitney U* тест за вредности одложене *MDCT* фазе, релативног, апсолутног испирања и ^{99m}Tc-*HYNIC-TOC T/NT* односавредности

	Man Whitney U	Z	Значајност разлике
Нативни <i>HU</i>	196.000	-.533	.594
Артеријски <i>HU</i>	210.500	-.173	.862
Венски <i>HU</i>	215.500	-.050	.960
Одложени <i>HU</i>	128.500	-2.206	.027

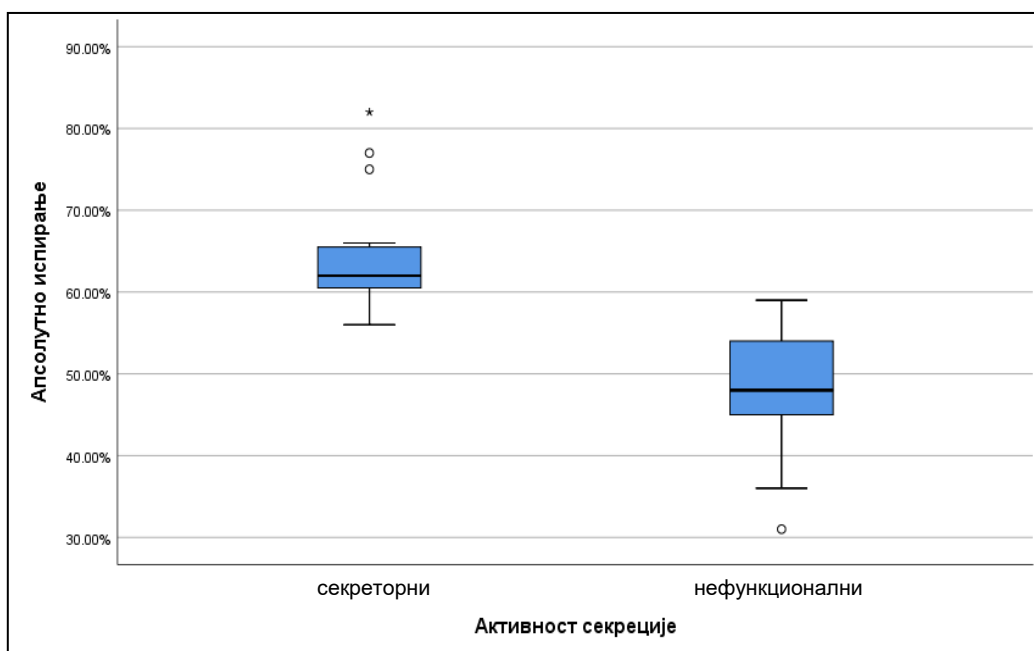
Релативно испирање	81.500	-3.375	.001
Апсолутно испирање	5.000	-5.268	.000
^{99m} Tc-HYNIC-ТОС таргет/нонтаргет однос	137.000	-1.993	.046



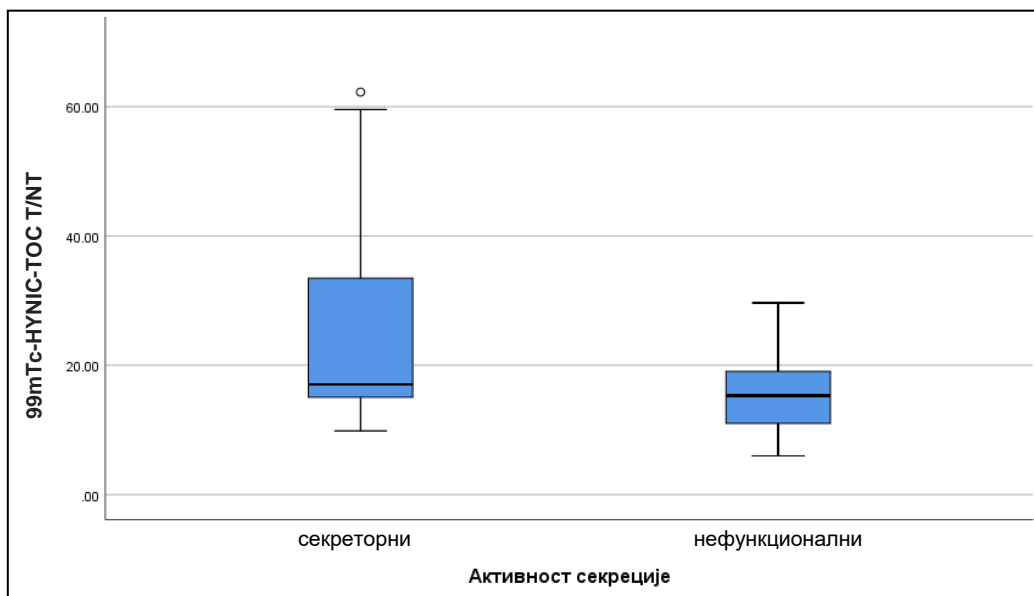
Графикон 34. Дистрибуција секреторне активности и одложене MDCT фазе



Графикон 35. Дистрибуција секреторне активности и вредности реалтивног испирања



Графикон 36. Дистрибуција секреторне активности и вредности апсолутног испирања



Графикон 37. Дистрибуција секреторне активности аденома у односу на вредности $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$

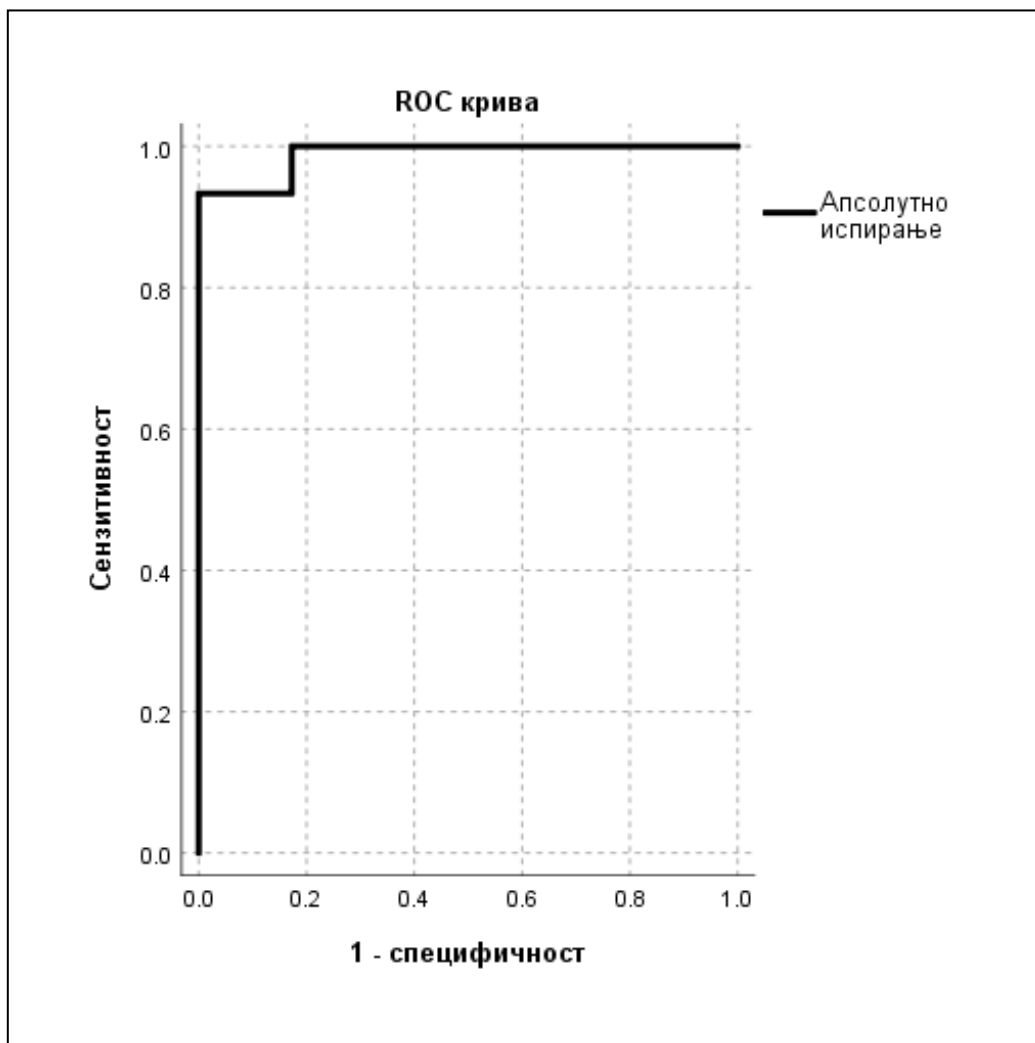
4.9. Сензитивност и специфичност динамских *MDCT* динамских параметара и *ROC* анализа

У нашем истраживању, вредност *APW* је била веома значајан предиктор секреторне активности ($AUC = 0.989$, 95% $CI (0.963 - 1.000)$, $p < 0.001$). Ово је праћено вредностима за *RPW*, са површином испод криве ($AUC = 0.813$, 95% $CI (0.672 - 0.953)$, $p < 0.001$) као

и за одложу CT фазу (AUC = 0.705, 95% CI (0.548–0.861), p = 0.011) (графикони 38, 39, 40).

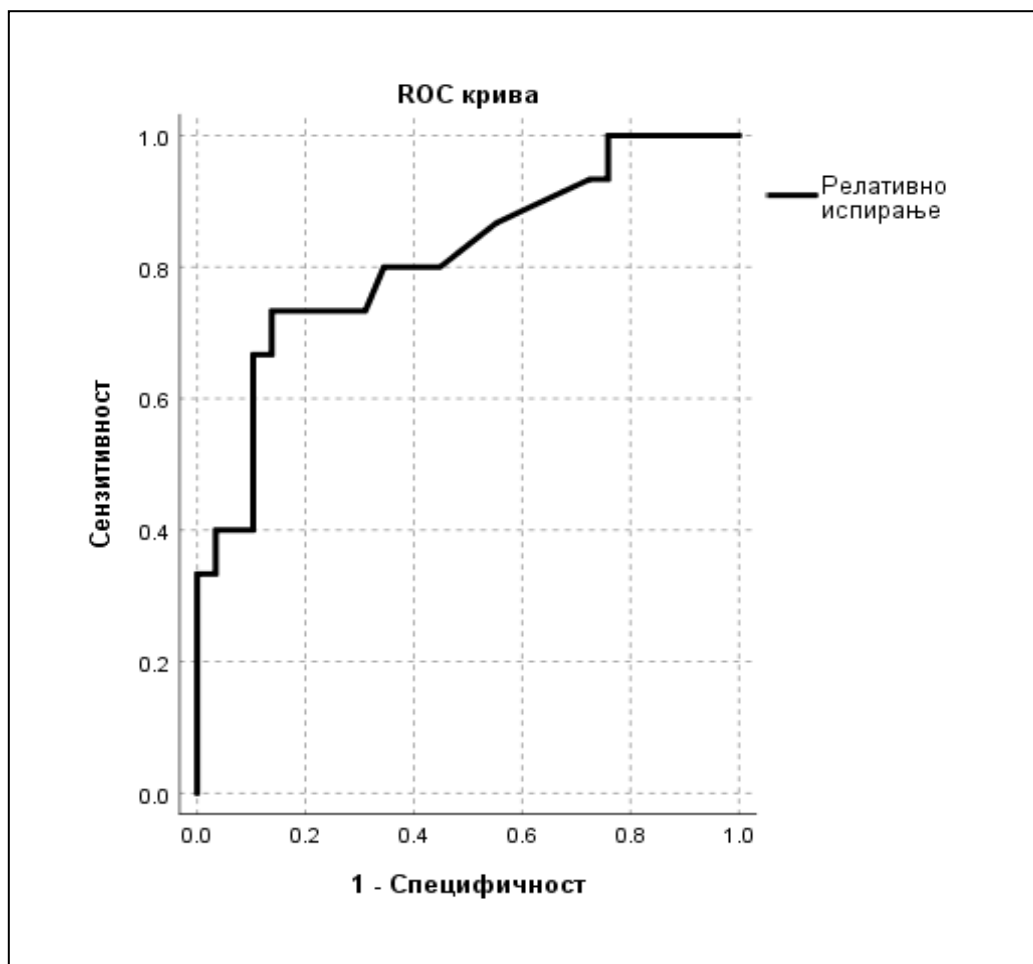
Такође, *APW* је значајан предиктор величине лезије (AUC = 0.743, 95% CI (0.574–0.912, p = 0,005). а потом и вредност *RPW* (AUC = 0.681, 95% CI (0.505–0.857), p = 0, 0441). Површина испод ROC је била већа за *APW* и величину тумора, и стога су наши резултати показали да је овај параметар бољи предиктор. Одложена *CT* фаза са AUC = 0.551 95% CI (0.318–0.783, p = 0.668 није добар предиктор величине лезије (графикони 41.42, 43).

ROC крива за *APW* и секреторну активност, са површином испод криве AUC=0.989, 95% CI (0.963–1.000), је статистички високо значајна (p < 0.001). Гранична вредност је 59.5% и више, уз сензитивност 93.3%, 95% CI (68.0 – 98.9%) и специфичност 100.0%, 95% CI (87.9 – 100.0%) (графикон 38).



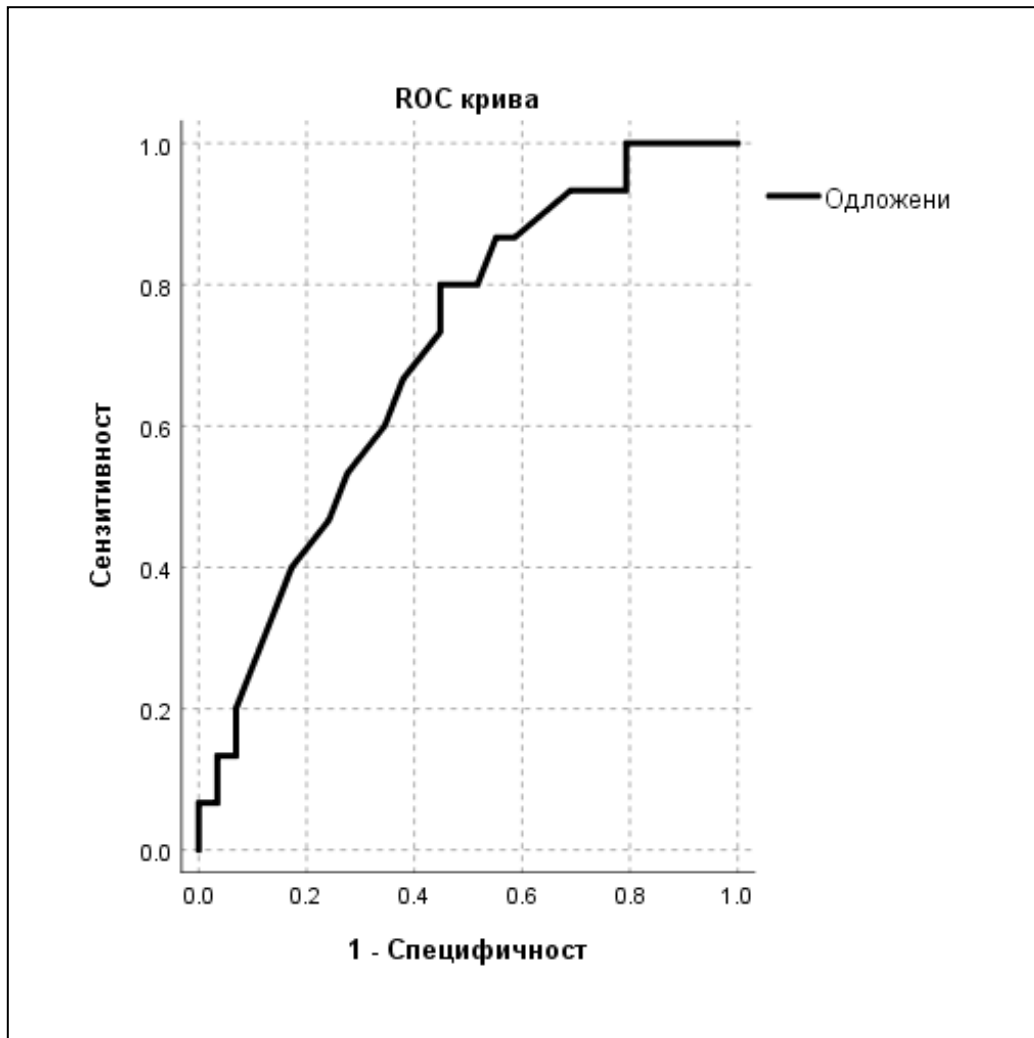
Графикон 38. ROC крива за *APW* и секреторну активност (AUC=0.989, 95%CI (0.963–1.000), p < 0.001)

ROC крива за *RPW* и секреторну активност, са површином испод криве $AUC = 0.813$, 95% CI (0.672-0.953), је статистички високо значајна ($p < 0.001$), гранична вредност (cut off) је 47,5% и више, са сензитивност 73.3%, 95% CI (44.9- 92.0%) и специфичност 86.2%, 95% CI (68.3- 96.0%) (графикон 39).



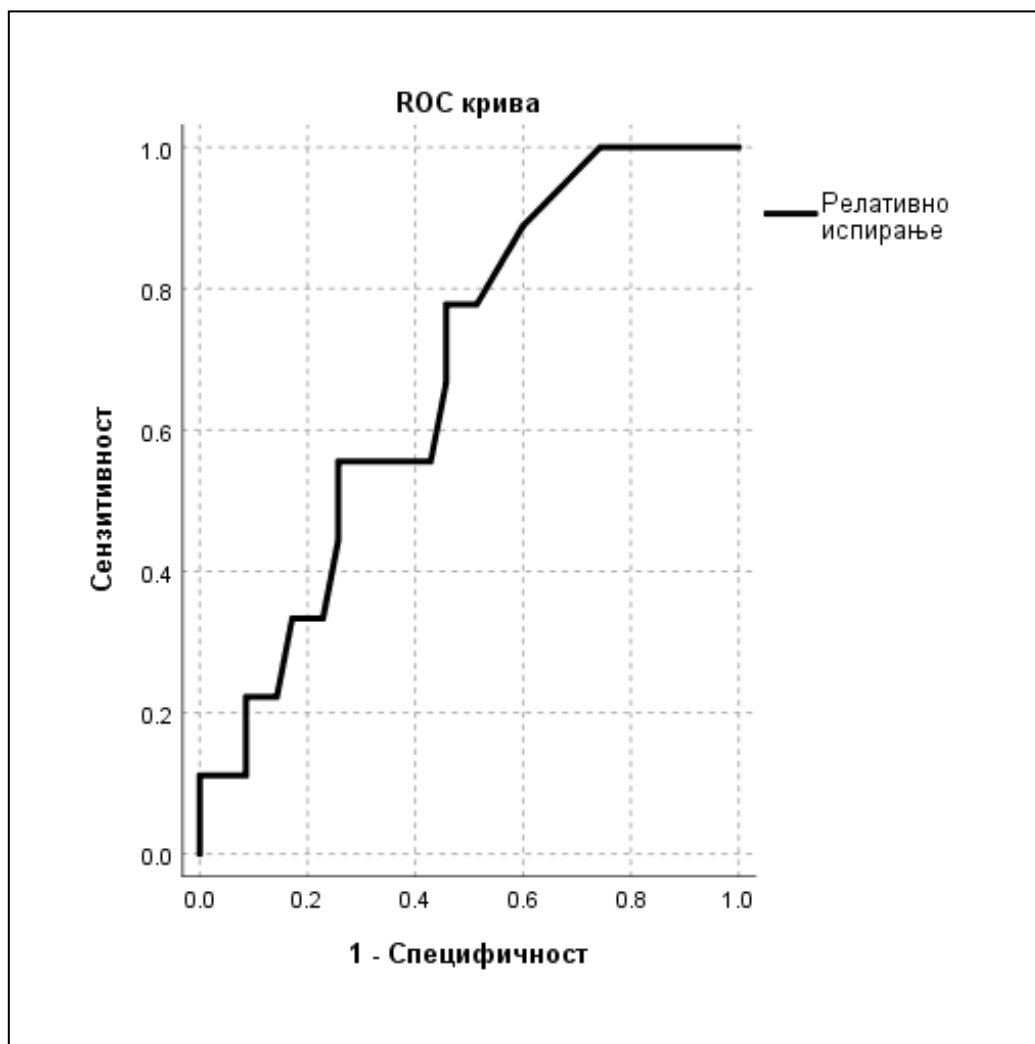
Графикон 39. ROC крива за *RPW* и секреторну активност ($AUC = 0.813$, 95% CI (0.672–0.953), $p < 0.001$)

ROC крива за одложену *MDCT* фазу и секреторну активност, са површином испод криве ($AUC = 0.705$, 95% CI (0.548–0.861)) је статистички значајна ($p = 0.011$), гранична вредност је 47,5 *HU* и испод, сензитивност 80%, 95%CI (51.9 – 95.4%), а специфичност 55.9%, 95% CI (35.7 – 73.5%) (графикон 40).



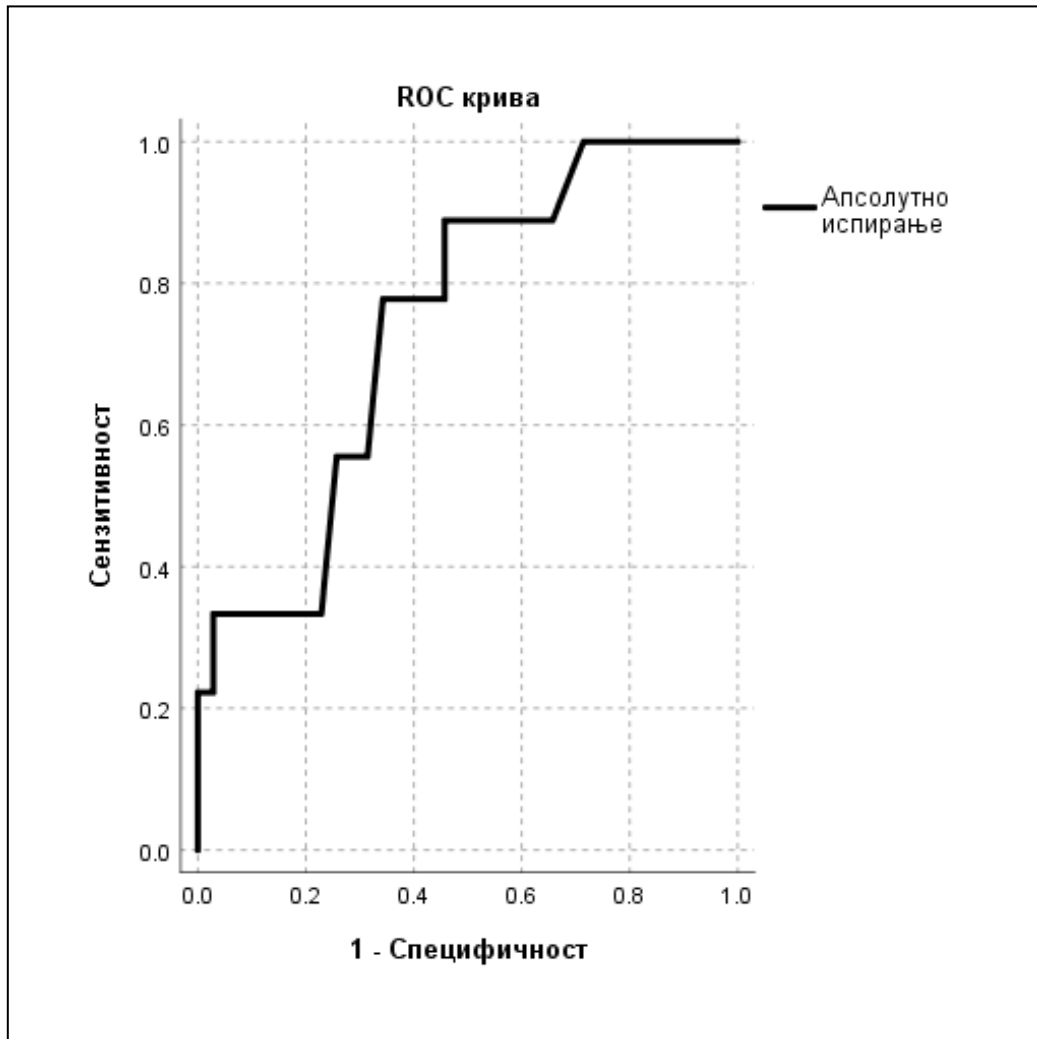
Графикон 40. ROC крива за одложену *MDCT* фазу и секреторну активност ($AUC = 0.705$, 95% CI (0.548–0.861), $p = 0.011$).

ROC крива за *RPW* и величину лезије, са $AUC = 0.681$, 95% CI (0.505 – 0.857), била је статистички значајна ($p = 0,0441$), гранична вредност је 43,5% и више, сензитивност 77.8%, 95% CI (40.1 – 96.5%), специфичност 54.3%, 95% CI (36.7 – 71.2%) (графикон 41)



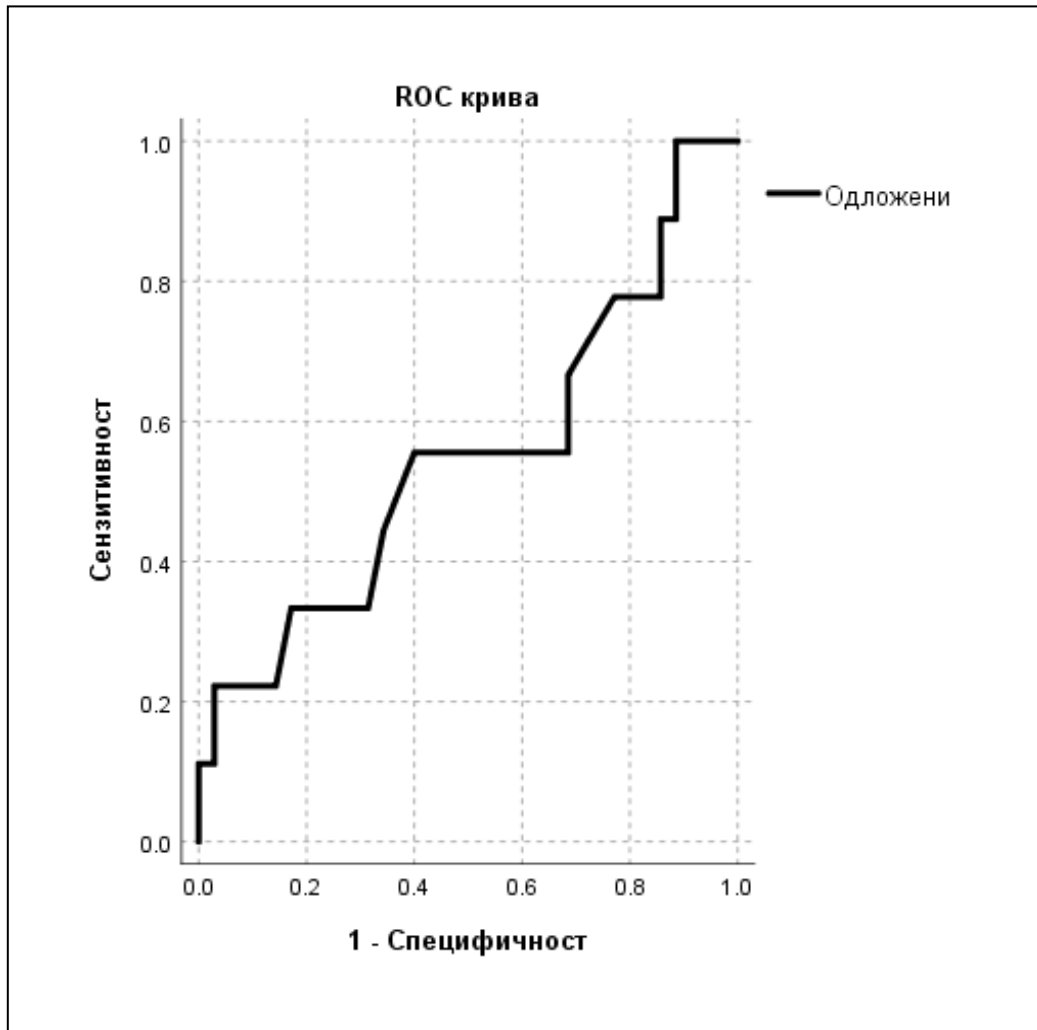
Графикон 41. ROC крива за *RPW* и величину лезије, са $AUC = 0.681$, 95% CI (0.505–0.857),

ROC крива за *APW* и величину лезије са $AUC = 0.743$, 95% CI (0.574 – 0.912), била је статистички значајна ($p = 0,005$), гранична вредност је 56.5% и више, сензитивност 77.8%, 95% CI (40.1–96.5%), специфичност 65.7%, 95% CI (47.8 – 80.9%) (графикон 42).



Графикон 42. ROC крива за *APW* и величину лезије, са $AUC=0.743$, 95% CI (0.574–0.912), $p = 0.005$)

ROC крива за одложену *CT* фазу и величину лезије са $AUC = 0.551$, 95% CI (0.318 – 0.783), није статистички значајна ($p = 0,668$) и без могућности одређивања граничних вредности (графикон 43).

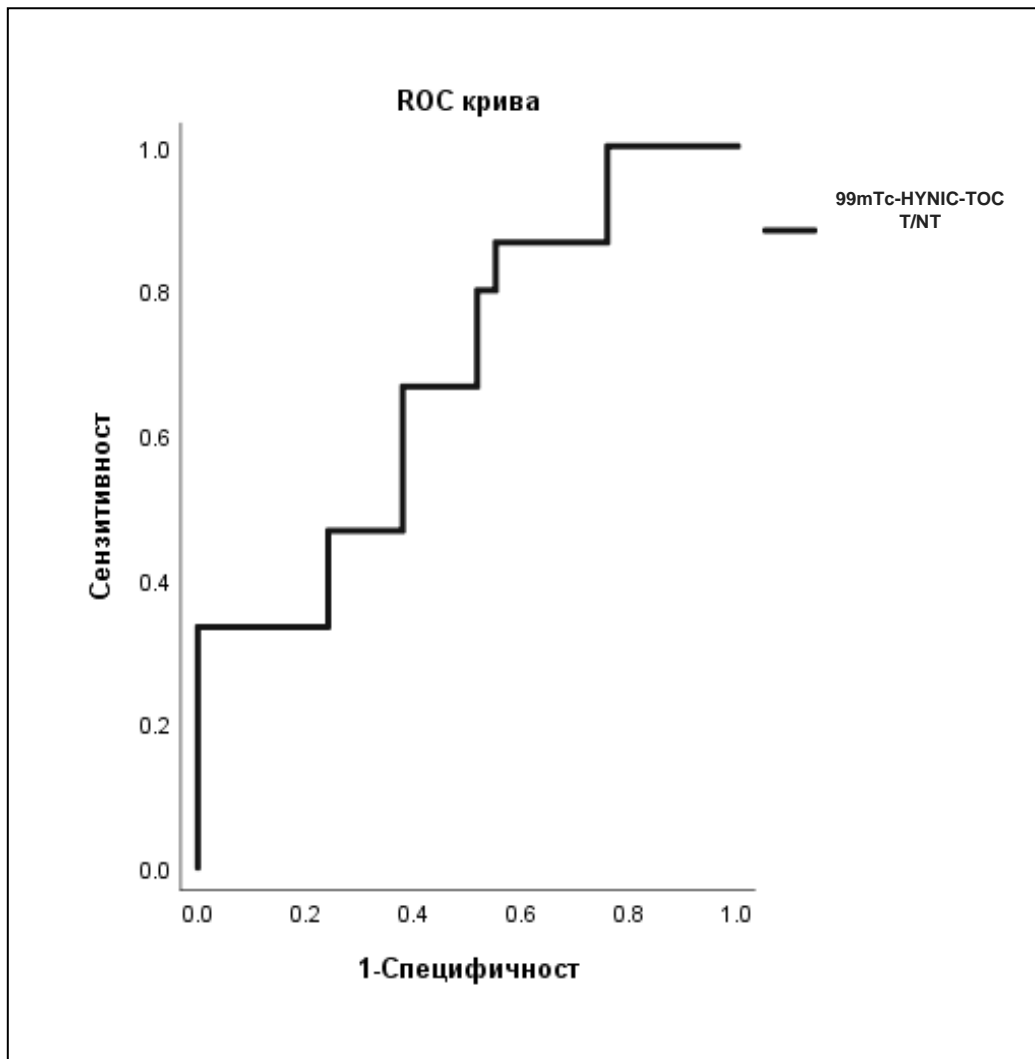


Графикон 43. ROC крива за одложену *CT* фазу и величину лезије ($AUC=0.551$, 95% CI (0.318–0.783), $p = 0.668$)

4.9.1. Сензитивност и специфичност скинтиграфије ^{99m}Tc -*HYNIC-TOC* и ROC анализа

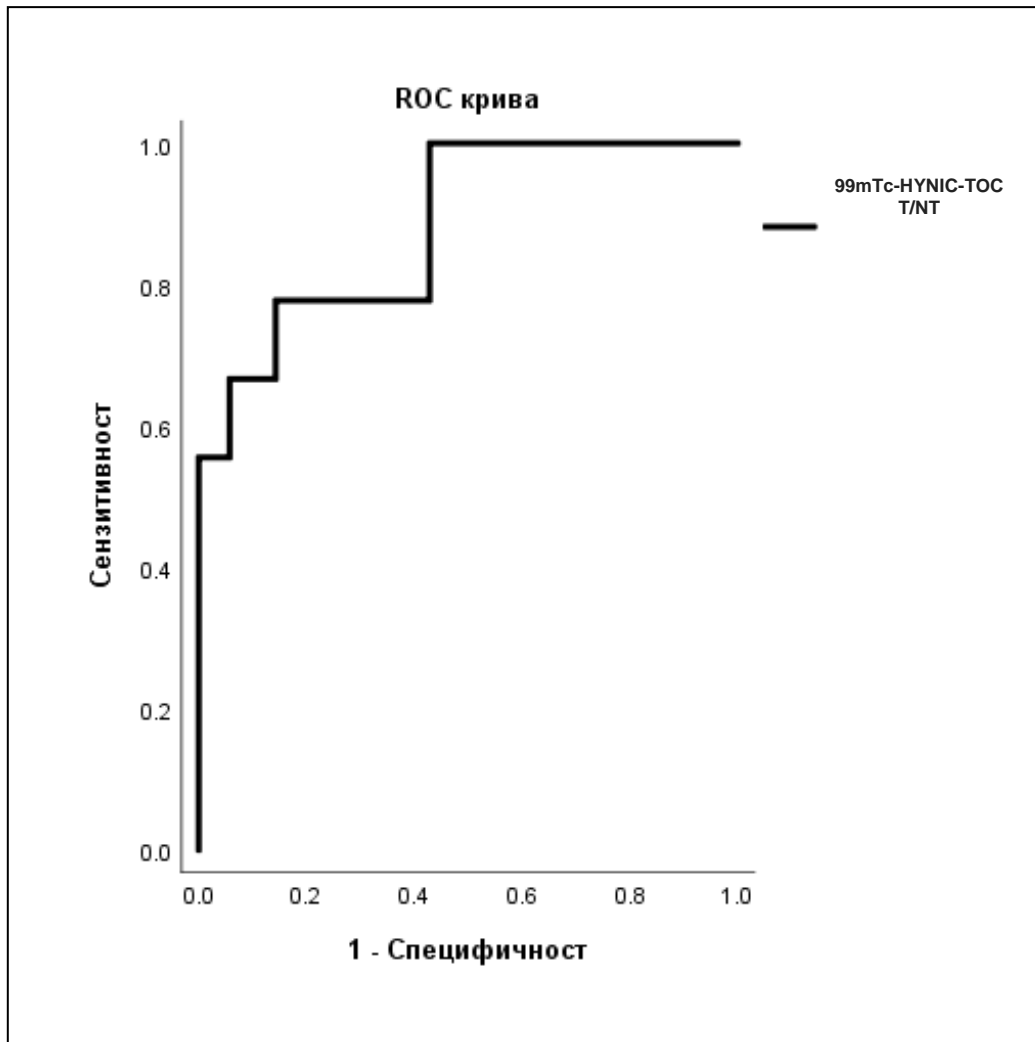
У нашем истраживању вредност ^{99m}Tc -*HYNIC-TOC* T/NT односа је значајан предиктор секреторне активности, површина испод криве износи $AUC = 0.685$, 95% CI (0.528 - 0.816), и статистички је значајна ($p = 0,036$).

Гранична вредност је 29, 66 при чему је сензитивност 33,3%95% CI (11,9% - 61,6%) специфичност 100,0%, 95% CI (87,9-100,0%) (графикон 44).



Графикон 44. ROC крива за $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ и секреторне активности (AUC=0.685, 95% CI (0.528-0.816), (p=0,036))

Вредност $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ односа је високо значајан предиктор величине лезије, површина испод криве износи AUC = 0.883. 95% CI(0.750-0.959), и високо је статистички значајна (p < 0.001). Гранична вредност је 20. 05 при чему је сензитивност 77, 8%, 95% CI (40.1%-96.5%), специфичност 85.7%, 95% CI (69.7-95.1%) (графикон 45).



Графикон 45. ROC крива за $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ и величину лезије (AUC=0.883, CI (0.750-0.959) $p < 0.001$)

4.9.2. Корелативно/регресиона анализа MDCT параметара и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$

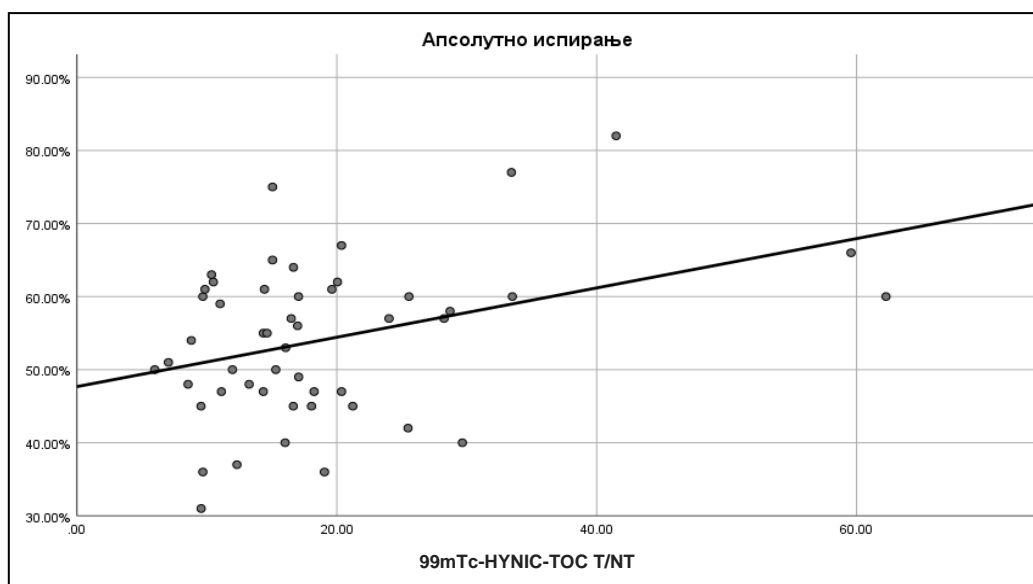
У нашем истраживању у групи пацијената са експанзивним променама надбубрежних жлезди ($n=50$), добијена је статистички значајна позитивна корелација између променљиве $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ и променљиве APW ($r = 0.362$; $p = 0.010$). Са осталим варијаблима није утврђена статистички значајна корелација. Због тога у регресиони модел се могла уврстити само варијабла APW.

У регресионом моделу зависна променљива је $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$, а независна варијабла APW. Коефицијент детерминације је $R^2 = 0.131$, који показује да је 13% варијабилитета (промена вредности) зависно од променљиве варијабле $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$. ANOVA је показала статистичку значајност модела ($F = 7.219$; $p = 0.010$) (табела 34, графикон 46).

Табела 34. Корелативна анализа *MDCT* и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$

	$^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$		
	коэффициент корелације	вероватноћа	Број
Нативни <i>HU</i>	-.007	.959	50
Артеријски <i>HU</i>	-.235	.101	50
Венски <i>HU</i>	-.017	.907	50
Одложени <i>HU</i>	-.143	.323	50
Релативно испирање	.249	.082	50
Апсолутно испирање	.362**	.010	50

**. Корелација је значајна на нивоу вероватноће од 0,01



Графикон 46. Корелативно/регресиона анализа *MDCT* параметара и сцинтиграфије експанзивних промена надбубрежних жлезда

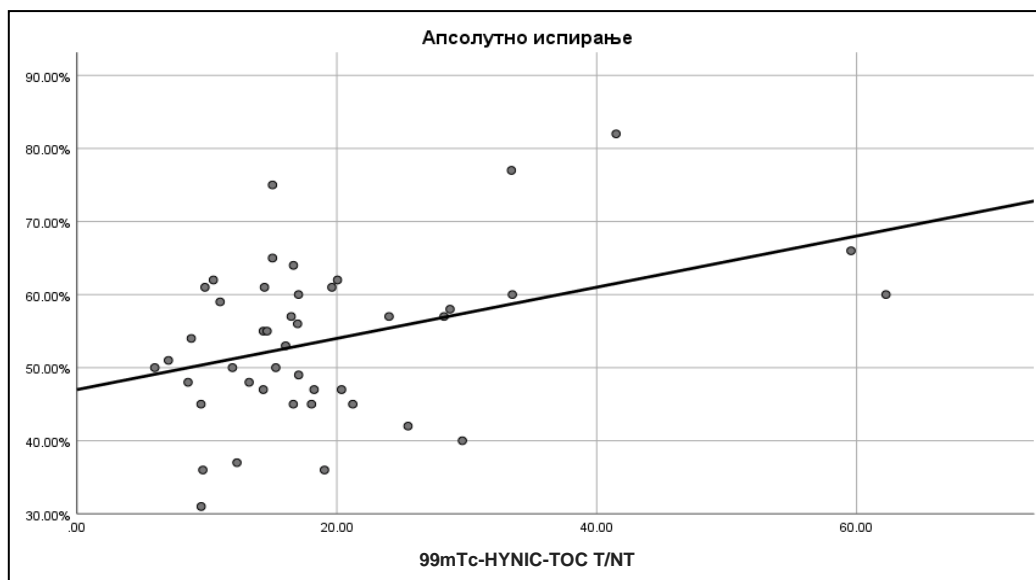
Даљом анализом у групи пацијената са кортикалним аденомима ($n = 44$) (секреторним и нефункционалним), добијена је статистички значајна позитивна корелација између променљиве $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ и променљиве *APW* ($r = 0.387$; $p = 0.009$). Са осталим варијаблима није добијена статистички значајна корелација. Из наведених разлога у регресиони модел је урачуната варијабла *APW*. У регресионој анализи зависна променљива је $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$, а независна *APW* са коефицијентном

детерминације $R^2 = 0.150$. ANOVA је показала статистичку значајност модела ($F = 7.406$; $p = 0.009$) (табела 35, графикон 47).

Табела 35. Корелативна анализа MDCT параметара и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ T/NT кортикалних аденома надбубрежних жлезда

	$^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ T/NT		
	Коефицијент корелације	Вероватноћа	Број
Нативни HU	-.005	.976	44
Артеријски HU	-.211	.169	44
Венски HU	.017	.911	44
Одложени HU	-.128	.408	44
Релативно испирање	.245	.109	44
Апсолутно испирање	.387**	.009	44

**. Корелација је значајна на нивоу вероватноће од 0,01



Графикон 47. Корелативно/регресиона анализа MDCT и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ T/NT кортикалних аденома надбубрежних жлезда

5.0. ДИСКУСИЈА

5.1. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда

Досадашња доступна истраживања показују да су експанзивни процеси надбубрежних жлезда доминантно асимптоматске и нефункционалне промене. Већину лезија чине спорорастући бенигни тумори (аденоми), који су у погледу секреторне активности најчешће функционално неактивни (60-80%), примарни малигни тумори су изузетно ретки (<5%), док су секундарне инфилтрације надбубрежних жлезда, нешто чешће и представљају место метастазирања примарних малигнух тумора карцинома бронха, дојке и малигног меланома (30, 32). Клинички симптоми присуства експанзивног процеса зависе од хормонске активности и типа секреторних хормона

5.2. Демографска анализа

Инциденца експанзивних процеса надбубрежне жлезде је у порасту са годинама живота, са пиком између 4 и 6 деценије (2-4%). Ретко се дијагностикују у дечјој популацији и код млађих од 30 година, где је заступљеност мања од 1%, док се код особа старијих од 70 година региструје тренд опадања. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ на подручју централне Србије региструје тренд раста инциденце тумора надбубрега. Према подацима за 2019. годину инциденца тумора надбубрега је износила 1,1 (жене) односно 0,7 (мушкарци) на 100 000 становника, док је за 2013. годину износила 0,8 (жене) и 0,5 (мушкарци) (22).

Досадашње епидемиолошке студије о учесталости експанзивних процеса указују да су углавном остајали неоткривени, једино ако нису својом величином доводили до компликација услед компресије или инфилтрације околних анатомских структура или се манифестовали клинички очигледном хиперсекрецијом хормона.

У данашње време широка доступност савремених дијагностичких модалитета, најпре *MDCT* омогућиле су већи број инцидентално новооткривених тумора, што поједини аутори и наводе као један од могућих објашњења за већу учесталост ових процеса. Прве студије везане за детекцију инциденталног тумора на *MDCT* су објављене у периоду између 1982. и 1986. године и приказивале су да је преваленца од 0.6 до 1,3% (123 - 127). С развојем *CT* технологије високе резолуције, дошло је до драматичног увећања преваленце, која је била упредива са обдукционим серијама (122-125). У истраживању, које је обухватило 520 пацијента забележена је преваленца од 4.4%, што је било значајно више од ранијих студија (123). Као значајан разлог аутори су навели да је ниска резолуција претходних *CT* апарата била инсуфицијента у откривању малих лезија, па су са развојем апарата високе резолуције ова ограничење превазиђена. У патофизиолошком аспекту пораст инциденце са годинама старости, поједине студије објашњавају компензаторном пролиферацијом адреналних ћелија као одговор на локалну исхемију услед атеросклеротских промена (28,30,36).

Упоредне клиничке и патолошке студије између половима су малобројне. Док резултати истраживања спроведених на обдукцијама не показују разлику у учесталости (23, 29), дотле клиничка пракса региструје доминацију женског пола (28, 30). Један од могућих разлога је утицај естрогена на естрогенске рецепторе ћелија надбубрежних жлезда са пролиферативним ефектом путем локалних фактора раста. Комплексна хормонска интеракција ендокрине, паракрине функције и биохемијског фенотипа надбубрежних жлезда, се сматра основним разлогом чешће појаве код особа женског пола. Такође је

примећена и повезаност адrenalних аденома код старије животне доби са артеријском хипертензијом, дијабетесом и дислипидемијом, (51-55).

У актуелној студији у групи од 50 пацијената са дијагностикованим експанзивним процесом надбубрежне жлезде, забележена је доминација особа женског пола 34 (68.0%) у односу на мушки пол 16 (32.0%). Просечна старост свих испитиваника износила је 59.12 година. Најмлађи пацијент је имао 33 годину а најстарији 76 године. Највећи број пацијената, у нашем истраживању (66%) је био у старосној групи од 40 до 50 година. Дистрибуција експанзивних процеса надбубрежне жлезде према полу и годинама старости у нашој студији су у складу са резултатима досадашњих истраживања (41,51-60).

5.3. Клиничке карактеристике и биохемијски параметари у испитиваној популацији са експанзивним процесом надбубрежних жлезда

Примарни експанзивни процеси надбубрежних жлезда (бенигни или малигни) најчешће су унилатерални, 10-15% пацијента има билатералну локализацију, и треба посумњати на постојање секундарних тумора, конгениталне адrenalне хиперплазије или *ACTH* зависну макронодуларну хиперплазију (71,74,181). У спроведеном истраживању, на основу урађених клиничких, биохемијских налаза и *MDCT* прегледа код пацијената није дијагностикована малигна, метастатска форма или билатерална локализација.

У групи секреторних тумора извршена је подела према врсти хиперсекреторног хормона и добијена је следећа дистрибуција: феохромоцитоми 6(12,0%), кортизол-секретујући аденоми 10(20%), алдостерон-секретујући 5(10%), без детекције андроген-секретујућих аденома 0. Резултати дистрибуције у нашој студији су у корелацији са резултатима доступних истраживања (55-65). Обзиром да досадашње студије доста варирају у величини узорка и врсти методолошког приступа, заступљеност нефункционалних форми варира од 60-80%, кортизол секретујућих 5-47%, алдостерон секретујућих 1.1-10%, и катехоламин секретујућих 1.5-18% (71-74,78-83). Андроген секретујући тумори су изузетне ретке форме <1% случајева (83, 84). Дистрибуција секреторне активности експанзивних промена према полу је следећа: код мушког пола секреторних промена 3(18.8%), нефункционалних 13(81.3%), код женског пола секреторних промена 18 (52.9%), нефункционалних 16 (47.1%). Хи-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика у дистрибуцији према полу (хи-квадрат = 3.71; $p = 0.054$).

У нашем истраживању у групи пацијената са кортизол-секретујућим аденомом 10 (20%) добијени су следећи резултати: анализом дневног ритма кортизола, утврђене су више вредности јутарњег кортизола, у 8ч. је износио 562-1431 nmol/L (Med = 803.00 nmol/L), у 16ч - 20ч. 179 – 656 nmol/L (Med = 232.00 nmol/L) и 24ч. 105-209 nmol/L (Md = 152.00 nmol/L). Вредности *DST*-скрининга су износиле 153-1453 (Med = 425.00nmol/L), док је вредност *ACTH* супримирана. У складу са актуелним смерницама, код ове групе пацијента је дијагностикован поремећај дневног ритма кортизола, позитиван *DST* тест као и супресија вредности *ACTH*, чиме је и потврђен примарни хиперкортицизам (45-48).

Примарни хипералдостеронизам или *Conn-ov* синдром је према досадашњим истраживањима присутан код 1,1-10% пацијената са тумором надбубрежних жлезда. Најчешћи узрок је кортикални аденом/хиперплазија (65%), док је идиопатски хипералдостеронизам присутан код 32% пацијента (55,57).

Према званичним смерницама, иницијална дијагностичка евалуација обухвата одређивање концетрације алдостерона у миру и напору ренинску активност у плазми

(PRA) као и њихов однос. По актуелним водичима, тест је позитиван ако је однос >20 и концентрација алдостерона $>15\text{ng/dL}$. У испитиваној групи, анализом алдостерона у миру и напору распон вредности износио је 3,6 - 71,2ng/dL (Med = 39.59) односно 8,9-55,1 (Med = 30.11). Вредности PRA у миру и напору биле су 0,7-6,9 (Med = 1.10) и 0,5 - 2,1 (Med = 1.55). У складу са смерницама, повишене вредности алдостерона, снижене вредности вредности PRA и њиховог односа >20 су потврдиле дијагнозу примарног хипералдостеронизма (45-49).

Феохромоцитом према досадашњим истраживањима бележи велики распон инциденце од 1,5 до 18% (84-87). Реална преваленца је око 4-8%, најчешћа је у старосној популацији између 3. и 5. деценије, док је у око 20% случајева присутан у дечјој популацији. Интересантан податак је да се чак 10-49% ових тумора случајно открије током радиолошких снимања из других разлога, да већина пацијената, нема клиничке симптоме болести, чак и када је биохемијским анализама потврђено повећано лучење катехоламина (63-70). Најважнија одлика свих тумора хромафиних ћелија, је континуирано лучење катехоламина са епизодама повећане секреције, али који нису увек удружени са клиничким симптомима. Концентрације катехоламина су између хипертензивних напада углавном у физиолошким границама. На основу резултата досадашњих студија је показано да мерење у плазми концентрације метаболита катехоламина (f-метанефрин), показује највећу сензитивност, али и негативну предиктивну вредност. Ова анализа је и у нашем истраживању коришћена за потврдну дијагнозу феохромоцитомата.

У нашој групи пацијената распон добијених вредности f-метанефрина у плазми f-метанефрина износио је 119.1 - 502.1IU/L (Med = 177.90mIU/L).

Хормонска и биохемијска евалуација обухвата широку палету анализа и може бити веома скупа, па је у случајевима инциденталомата препоручена само ако постоје очигледни клинички знаци или симптоми“, што је у супротности са ендокрином литературом где „вишак адреналне секреције може бити присутан и без клиничких симптома”.

Посебан дијагностички проблем представља тзв. субклинички Cushing-ов синдром који је према препорукама Европског удружења ендокринолога замењен термином (могућа) аутономна секреција кортизола (41). У појединим истраживањима, код чак 30% пацијената је детектовано благо повећање лучења кортизола без икаквих клиничких знакова (50,52). Све су већа сазнања да су ови пацијенти под високим ризиком од хипертензије, гојазности, дијабетеса, остеопорозе, кардиоваскуларних догађаја, чак и смртног исхода (182,183). Недостатак стандардизованих процедура доводи до погрешне класификације ове групе пацијената, што резултује инсуфицијентним препорукама за даље праћење. Такође 6-29% иницијално нефункционалних лезија временом може развити функцијоналну активност, најчешће кортизол-секретујућу (12%) или катехоламин- секретујућу (2-12%) (51-59).

Актуелне смернице су веома добро дизајниране, али услед недостатка великих дугорочних студија поседују одређене варијације у приступу. Најзначајније тачке разлика су протокол радиолошког и хормонског праћења, лечење неодређених надбубрежних маса које нису окарактерисане као бенигне или малигне, индикације за биопсију и хируршко лечење. Узимајући у обзир ове значајне дилеме између тренутних смерница, потешкоћа у извођењу хормонских тестова и растућу прецизност радиолошких модалитета, постоји стварна потреба за наменским дијагностичким протоколом. Из истих разлога, ова студија има за циљ да истражи MDCT карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда у циљу што прецизније карактеризације функцијоналног статуса (45-49).

5.4. Карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда на мултидетекторској компјутеризованој томографији

Након иницијалне клиничке и биохемијске анализе, радиолошке визуализационе методе у дијагностичком алгоритму имају веома значајну улогу у евалуацији патолошких промена надбубрежних жлезда, јер омогућавају прецизну визуелизацију и процену морфо-динамских карактеристика (124 - 132). У складу са званичним водичима *MDCT* и *MR* су дијагностичке методе избора, али још увек без доступних рандомизованих студија које упоређују ова два модалитета (45,46,47).

MDCT је широко доступна и брза метода, и као таква се чешће користи, са преваленцом између 0,35% и 9% у различитим серијама, док *MR* остаје техника другог нивоа. Са напретком технологије, нови *CT* апарати су унапређени, поседују високу резолуцију и редуковану апликовану дозу јонизујућег зрачења, којом омогућавају прецизну детекцију лезија свих величина. Са друге стране трајање, захтевност самог прегледа, појава артефаката изазваних физиолошким процесима у абдомену, и недоступност самог уређаја представљају и даље главне ограничавајуће факторе примене *MR* технике. Иако *MDCT* и *MR* имају подједнако високу сензитивност (више од 90%) и специфичност (50 - 90%), у складу са актуелним подацима компјутеризована томографија је доминантан дијагностички модалитет (123,143,184-190).

5.4.1. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на локализацију

У већини *MDCT* серија је примећена скоро слична расподела локализације експанзивних процеса у десној и левој надбубрежној жлезди, док поједине студије сугеришу већу преваленцу тумора у левој надбубрежној жлезди (122-125,143-145). Ово запажање аутори објашњавају пристрасношћу од стране радиолога у детекцији јер тумори са леве стране најпре због анатомских односа могу бити очигледнији у односу на контралатералну страну. Велика *COAR* студија код 1376 пацијената је такође потврдила већу детекцију левостраних тумора на *MDCT* и *MR* прегледима него са десне стране у свакој категорији величине, осим када је величина тумора била ≥ 30 мм. Такође, је закључено да пристрасност у детекцији може бити разлог недовољног препознавања и малих (< 30 мм) лезија на десној страни (181).

У нашем истраживању *MDCT* снимке су процењивала два искусна радиолога одвојено, несвесни клиничких и лабораторијских резултата пацијената, користећи радну станицу (*Aquilion™, Toshiba, Otawara, Japan*). Процена интеррадиолошког *CT* мерења је анализирана коришћењем коефицијента интракласне корелације (ICC), који је био је одличан, за нативну *CT* фазу ICC = 1.000, 95% CI (0.999 – 1.000), артеријску фазу ICC = 0.999, 95% CI (0.999 – 1.000), венску фазу ICC = 0.998, 95% CI (0.995 – 0.999), одложено фазу ICC = 0.997, 95% CI (0.995 – 0.999), RPW ICC = 0.990, 95% CI (0.982 – 0.995), APW ICC = 0.995, 95% CI (0.988 – 0.996).

У нашем истраживању сви експанзивни процеси су били чешће локализовани на левом надбубрегу 28 (56,0%), у односу на десни 22 (44.0%), без статистички значајне разлике ($p = 0,833$). Наши резултати су у складу са подацима студија других аутора (122-125).

Мало је података у погледу локализације експанзивних промена у односу на секреторну активност. Мања студија у групи од 38 пацијената је пријавила склоност свих типова секреторних кортикалних аденома ка десној страни, док су феохромоцитомом били чешћи на левој страни (133).

У нашем истраживању у односу на секреторну активност, смо добили другачије резултате, експанзивне промене су чешће биле локализоване на левом надбубрегу 11 (39.3%), у односу на десни 10 (45.5%) без статистички значајне разлике ($p = 0,833$).

5.4.2. Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на део надбубрега

Примарни тумори надбубрежних жлезда (бенигни или малигни) најчешће су унилатерални. Према досадашњим истраживањима, експанзивни процеси надбубрежних жлезда су најчешће кортикалне локализације, бенигне етиологије, функционално су неактивни (60-80%), док је у случају секреторних аденома присутна следећа дистрибуција: кортизол секретујући 5–47%, алдостерон секретујући 1,1–10%, и изузетно ретки (<1%) тумори који секретују адреналне естрогене. Феохромоцитоми су тумори медуларне локализације, најчешће су катехоламин секретујући са великим распоном инциденце од 1,5 до 18%, и реалнијом преваленцом од 4-8% (30-32, 181, 192).

Према досадашњим истраживањима доступни радиолошки модалитети *MDCT* и *MR* не могу прецизно да издиференцирају кортикалну или медуларну локализацију. Из истих разлога значајна је улога нуклеарно-медицинских модалитета у прецизној морфолошкој и функционалној дилинеацији ових промена. Према званичним смерницама, у функционалној евалуацији тумора сржи надбубрежних жлезда сцинтиграфија радиофармацеутиком *mIBG* (енгл. meta-iodo_benzylguanidine) обележен изотопима ^{131}I и ^{123}I је метод избора, јер према досадашњим студијама поседује високу специфичност (95-100%), и сензитивност (од 22 -77% са ^{131}I , и до 90% са ^{123}I). *mIBG* је аналог норадrenalина, са тнеденцијом акумулације у експанзивним променама хромафиног ткива директно пропорционално количини неуросекреторних гранула.

Нова сазнања о појачаној експресији соматостатинских рецептора (*SSTR*) у експанзивним променама ендокриних жлезда (панкреаса, аденохипофизе, штитасте и надбубрежних жлезда), отворило је велику могућност примене обележених соматостатинских аналога у дијагностичком/терапијском алгоритма. Досадашња истраживања су показала да ћелије сржи надбубрежних жлезда експримирају све класе *SSTR*, и да феохромоцитоми имају највећу експресију за *SSTR2*, и нешто мање *SSTR3* и *SSTR4* (164-170). Из наведених разлога, у нашем истраживању је коришћен радиообележени аналог соматостатина $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у евалуацији експанзивних процеса надбубрежне жлезде. (164-170).

У испитиваној групи на основу клиничког, биохемијских налаза, и сцинтиграфских карактеристика је урађена диференцијација између кортикалних и медуларних експанзивних промена. У односу на део надбубрега експанзивне промене су биле локализована доминантно у кори 44(88)%, и мање у сржи 6(12%), са статистички значајном разликом ($p = 0,002$). Дистрибуција експанзивних промена надбубрежних жлезда у нашем истраживању је показала да су најчешће лезије кортикални аденоми и у складу је са резултатима осталих студија (51, 55, 60, 71).

5.5. *MDCT* морфолошке карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди

Данашњи *CT* апарати високе резолуције могу детектовати надбубрежне масе >5 мм у пречнику (123-128). Анализа морфолошких карактеристика, величине, облика, маргина, хомогеност, детекција калцификација, септи, некрозе, цистичне дегенерације или липидне компоненте пружају корисне податке за диференцијалну дијагнозу између бенигну и малигну промена, али их је потребно увек комбиновати са другим

параметрима. Аденоми су најчешће лезије правилног облика и маргина, мале величине, са средњом вредношћу мањом од 3 cm, и хомогене структуре. У аутопсијским серијама, само 2% аденома надбубрежне жлезде имало је пречник већи од 4cm и 0,03% преко 6cm. Метастазе, карциноми и феохромоцитоме, чешће имају пречник већи од 4cm, неправилног су облика и маргина, нехомогене структуре са присуством подручја некрозе, хеморагије и интралезијске цистичне дегенерације. *Berland* је указао да искусни радиолог може да диференцира бенигне од малигнух промена само на основу анализе *СТ* морфолошких критеријума (131). Студија од 211 пацијента је показала супротно, ниску сензитивност (54–74%) морфолошких параметара на *MDCT* (облик, маргина, хомогеност) за диференцијацију бенигне од малигнух промена. Глатке маргине су најчешћа карактеристика, бенигнух лезија 89%, али су присутне и код малигнух лезија 43%. Иако је неправилна маргина чешћа код малигнух лезија 28% може бити присутна и међу бенигним 3%. Хомогена структура се може видети код обе групе промена и није довољна за карактеризацију надбубрежних маса, посебно код пацијената са познатом историјом малигнитета (191, 192).

У нашем истраживању облик експанзивних промена је најчешће био правилан 25 (50%), потом лобулиран 24 (48%) и само код једне промене је детектован неправилан облик. У погледу секреторне активности: секреторна група је најчешће била лобулираног облика 11 (45.8%), док је нефункционална група чешће имала правилан облик 15 (60.0%), без статистички значајне разлике облика у односу на секреторну активност ($p = 0.872$). Лобулиране маргине су чешће биле присутне и код секреторних промена 12 (44.4%), и код нефункционалних 15 (55.6%), без статистички значајне разлике маргина у односу на секреторну активност ($p = 0,634$). Хомогена структура је била најчешћа у обе групе укупно код 31 ($n = 50$) испитаника. У погледу секреторне активности обе групе су такође најчешће имале хомогену структуру: секреторна група 11 (35.5%), и нефункционална 20(64.5%). Нехомогена структура је чешће заступљена у секреторној групи 10 (52.6%), у односу на нефункционалну 9(47.4%). У односу на хомогеност структуре није добијена статистички значајна разлика ($p = 0.233$). Интересантан је податак да су у групи феохромоцитома ($n = 6$) све лезије имали нехомогену структуру. Резултати нашег истраживања су у складу са резултатима доступних студија (193-195)

У групи кортикалних аденома секреторна група је најчешће била лобулираног облика 9 (40.9%), док је нефункционална група чешће имала правилан облик 15 (71.4%), без статистички значајне разлике облика у односу на секреторну активност ($p = 0.687$). Лобулиране маргине су биле присутне и код секреторних аденома 12(44, 4%), и код нефункционалне групе 15 (55, 6%), без статистички значајне разлике маргина у односу на секреторну активност ($p = 0.634$).

Хомогена структура је била доминантна у обе групе аденома: секреторна група 11 (35.5%), нефункционална 20(64.5%). Нехомогена структура је ређе била заступљена и чешћа код нефункционалне групе 9 (69.2%), у односу на секреторну групу 4 (30.8%), али без статистичке значајне разлике ($p = 1.000$). На основу структуре није могуће диференцијација секреторне активности аденома. Наши резултати показују да се параметри облик, маргине и хомогеност експанзивних промена не могу изоловано анализирати у циљу карактеризације лезија и да је за анализу потребно допунити са осталим *MDCT* параметрима.

5.5.1. *MDCT* карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда у односу на димензије

Многи аутори су указали да је величина тумора надбубрежне жлезде једна од важних критеријума за разликовање аденома од неаденома (122-125,196-199). Због тога су предложене различите граничне вредности у распону од 4–6цм, које би биле индикација за хируршку ресекцију, услед значајног пораста учесталости малигнитета са повећањем величине тумора. Међутим, поједине студије су показале значајно преклапање величине као критеријума у разликовању бенигну од малигну лезија, са саветом да их треба комбиновати са другим критеријумима за дијагнозу (122-125,196-199). Када је величина лезије била 3цм и већа, значајан број великих аденома је погрешно дијагностикован као неаденом (138). Већина малих (мање од 3цм) случајно откривених надбубрежних маса је бенигна код пацијената без историје малигну болести (110). Код пацијената са историјом малигну болести, може се посумњати на метастазе чак и на мање лезије. Други аутори су показали да је вредност измерених дензитета промена надбубрежних жлезда на *СТ* без контраста супериорнија у односу на величину надбубрежне жлезде у разликовању аденома од неаденома, сугеришући да иако се инциденца малигнитета надбубрежне жлезде повећава са повећањем величине тумора, величина сама по себи не служи као апсолутни критеријум (200-203).

Резултати истраживања *Berland–a* да искусан радиолог може да диференцира бенигне од малигну промена искључиво анализом *СТ* морфолошких параметара, показујући да су све малигне масе биле нехомогене структуре, веће од 2цм од чега је 50% било 4–5цм(131). *Korobkin* је у групи од 135 надбубрежних маса, показао да је средњи пречник аденома био значајно мањи од пречника неаденома (2,4 наспрам 4,5цм), али да постоји известно преклапање између две групе, посебно са мањим лезијама (70). Друге студије су такође показале врло сличне резултате, при чему је средњи максимални пречник аденома био значајно мањи од неаденома. Груписање надбубрежних маса према њиховој величини на 4см-6см у највећем пречнику дало је релативно високу осетљивост од више од 90%, али специфичност од само 25% - 70%. Група са масама 2 до 3цм у највећем пречнику показала је повећану специфичност, али смањену осетљивост. Досадашњи резултати подржавају претходне да су критеријуми величине од мале вредности када се прави разлика између бенигну и малигну надбубрежних и да их је увек потребно комбиновати са другим *СТ* параметрима (110,138, 200)

Истраживања су такође указала на велики значај примене тродимензионалне реконструкције које омогућавају савремени *СТ* и *MR* апарати у прецизном мерењу експанзивних промена. Примећено је да преоперативни *СТ* и *MR* имају тенденцију да значајно потцене стварну хистопатолошку величину тумора надбубрежне жлезде веће од 3см за 18, 1%, односно 20%. *Lau* је показао да је *СТ* потценио величину за 17%, а *MR* чак за 20, 5%. Ово неслагање су објаснили чињеницом да већина тумора има овални облик и мерење пречника попречног пресека не одражава стварну величину тумора (201). Непрецизно мерење величине може утицати на доношење неадекватне одлуке о даљем третману. За туморе мање од 3см, могућа дискрепанца у димензијама не може значајно утицати на даљи терапијски алгоритам, за величине између 3 и 6цм треба узети у обзир потцењивање величине за 20% приликом разматрања одлуке о начину лечења, док за туморе веће од 6цм, дискрепанца може довести до погрешног избора хируршког приступа (40). Доступна продимензионална реконструкција данашњих *СТ* или *MR* слика и мерење сва три дијаметра експанзивних промена може превазићи овај потенцијални проблем.

Појединачне, мада ретке студије су покушале да изврше корелацију између радиолошких морфолошких карактеристика адреналних тумора и функционалности (89,202). Италијанска мултицентрична ретроспективна студија сугерисала је повећан ризик од развоја кортизол секретујућих аденома за димензије ≥ 24 мм, док су други подаци су

показивали да сви пацијенти са секреторним аденомима имају максимални пречник већи од 40mm (203-205). *Barzon* је сугерисао да су масе >3cm повезане са секреторном активношћу, друга студија је објавила супротно, да не постоји значајна корелација између величине и хормонске функције јер су промене свих величина способне да производе хормоне (18).

У нашем истраживању мерена су сва три дијаметра на мултипланарној СТ реконструкцији и уочено је да су експанзивне секреторне промене имале веће димензије у сва три дијаметра AP 37.73мм (СД 20.20), LL 27.38мм (СД 16.18), CC 36.57мм (СД 21.14), у односу на нефункционалних промене AP 26.86мм (СД 10.49), LL 22.72мм (СД 9, 27), CC 28.79мм (СД 10, 94). Најмања димензија секреторних промена AP дијаметру је била 16мм, највећа 72мм, док је нефункционалних промена најмања 10мм, највећа 50 мм без статистички значајне разлике димензија у AP ($p = 0.293$), LL ($p = 0.503$), CC ($p = 0.311$) дијаметру у односу на секреторну активност. На основу димензија експанзивних промена није могућа диференцијација секреторне активности.

У група секреторних аденома су такође уочене веће димензије у сва три дијаметра AP 37.73мм (СД 20.20), LL 30.40мм СД 18.12), CC 40.33мм (СД 23.53), у односу на нефункционалне промене AP 26.86мм (СД 10.49), LL 22.72мм (СД 9.27), CC 28.79мм (СД 10.94). Најмања димензија секреторних аденома у AP дијаметру је била 19мм, највећа 72 мм, док је нефункционалних најмања 10мм, највећа 50мм. Није добијена статистички значајна разлика ни у једном дијаметру AP ($p = 0.154$), LL ($p = 0.270$), CC ($p = 0.140$). Наши резултати показују да су промене свих величина способне да испоље секреторну активност и да на основу димензија није могућа диференцијација секреторне активности. Изолована анализа димензија експанзивних промена није довољан критеријуми за диференцијацију аденома и неаденома као и функционалности промена и увек је потребно комбиновати са другим СТ параметрима.

5.5.2. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство калцификација

Присуство калцификација у експанзивним променама надбубрежних жлезда је ретко. Првенствено се сматрало да најчешће настају као последица интралезоне хеморагије, некрозе тумора, код хемангиома, циста, или секундарно због туберкулозе или метастаза. Калцификације у аденомима су се сматрале ретким, и обично су били присутни код великих аденома који су подвргнути дегенерацији. У даљим истраживањима присуство калцификација је варијало у зависности од серија у различитим периодима (206,207). Поједина указују да се калцификације чешће виде код феохромоцитоме, надбубрежних циста и мијелолиптома (208), друга код надбубрежне хеморагије и аденома (209). У великој ретроспективној серији од 106 калцификованих надбубрежних маса, аденоми су били друге најчешће калцификоване надбубрежне масе након надбубрежних циста. Студија са 540 пацијента је потврдила да калцификовани тумори надбубрежне жлезде су претежно бенигни (92,81%) и првенствено су аденоми (63-69%), и у мање од 20% феохромоцитоме и метастазе (210).

За сада још увек постоје контроверзе да ли је операција неопходна за све лезије са калцификацијама. У складу са актуелним смерницама, за лезије надбубрежне жлезде мање од 3cm у зависности од СТ налаза и без ендокрине дисфункције, препоручује се активно праћење, а хируршка интервенција је неопходна за пацијенте са туморима ≥ 6 cm због повећане вероватноће малигнитета. Према нашим сазнањима за сада не постоје истраживања у правцу функционалне активности експанзивних промена код калцификованих лезија (45-47,209, 211).

У нашем истраживању у експанзивним променама надбубрежних жлезда калцификације су биле у мањој мери заступљене, у 11 (22%) од 50 експанзивних промена, од чега код секреторних 3 (18,2%), и нефункционалних 8 (81,8%), без статистички значајне разлике ($p = 0,070$). Све калцификације су биле регистроване у групи кортикалних аденома. У групи феохромоцитома ($n = 6$) нису детектоване калцификације.

Добијени резултати показују да се калцификације најчешће налазе у бенигним променама и то у кортикалним аденомима, што је у складу са досадашњим истраживањима (206-209). Присуство калцификација у експанзивним променама надбубрежних жлезда нема значајност у диференцијацији секреторне активности

5.5.3. *MDCT* карактеристике експанзивних промена у односу на присуство цистичне дегенерације

Цистичну дегенерацију у експанзивним променама карактеришу проширени простори испуњени протеинском течношћу и/или хеморагијом, која се може детектовати код бенигних и малигнух тумора надбубрежне жлезде. Аденоми имају тенденцију да буду хомогене структуре, у мањем проценту када су већих димензија могу бити подвргнути цистичној дегенерацији и изгледати хетерогено (212). Такође, се може уочити и код феохромоцитома. Док се раније сматрало да је присуство цистичне дегенерације искључиво одлика малигнух лезија, новија истраживања су променила досадашња уверења (213,214).

У нашем истраживању у групи пацијената са експанзивним променама ($n=50$) цистична дегенерација је у мањем броју подједнако заступљена у обе групе: секреторна 3(50%), нефункционална група 3 (50%), без статистички значајне разлике ($p = 0.219$).

У групи пацијената са кортикалним аденомима ($n = 44$) цистична дегенерација је била заступљена у обе групе: секреторна 3(50%), нефункционална група 2(50%), без статистички значајне разлике ($p = 0.219$).

Добијени резултати показују да је цистична дегенерација неспецифична карактеристика, која може бити присутна у секреторним и нефункционалним експанзивним променама, без значајности у диференцијацији секреторне активности.

5.5.4. *MDCT* карактеристике експанзивних промена у односу на присуство септи

Присуство септи у експанзивним променама надбубрежних жлезда представља неспецифичну карактеристику, која се може детектовати код бенигних и малигнух лезија. У складу са малобројним доступним подацима најчешће се могу наћи код цистичних и псеудоцистичних промена, феохромоцитома и аденома већих димензија (215). Септе се могу прецизно визуелизовати *CT* и *MR* као траке различите дебљине, ниских дензитета *HU* на *CT* и ниских интензитета сигнала на *MR*, које након апликације контрастног средства не мењају своје карактеристике (141-145).

У нашем истраживању у групи пацијената са експанзивним променама ($n = 50$) присуство септи је регистровано само у групи нефункционалних промена 2(4.0%) и то у групи кортикалних аденома. У групи свих експанзивних промена није уочена статистички значајност присуства септи и секреторне активности ($p=0.219$), као ни у групи кортикалних аденома ($p=0.687$).

Наши резултати показују да су септе неспецифична карактеристика, без значајности у карактеризацији експанзивних промена и диференцијацији секреторне активности.

5.5.5. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство некрозе

Некроза се на *СТ* презентује као зона ниских дензитета од 0-20HU у свим фазама прегледа, која може бити испуњена течношћу или крвљу.

У досадашњим истраживањима најчешће је присутна код феохромоцитома (90%) и карцинома (75%) (135-137). Значајно је да је присуство централне некрозе примећено и код аденома (13, 5%). Поједине студије су процењивале и значајност маргина некрозе, дефинишући их као оштре или неоштре. Оштра некроза поседује јасну границу између некротичног и виталног ткива, односно, постоји нагли прелаз густине између некротичног и виталног ткива. Неоштра некроза је представљена слабом дефинисаном ивицом, односно постоји постепени прелаз густине између некротичног и виталног ткива. Примећено је да је 56% феохромоцитома имало централну некрозу са оштром границом и то је било значајно чешће, него група у којима је присутан неоштар тип централне некрозе (216,217). Упркос релативно субјективној процени ове особине, одређивање типа централне некрозе показало се корисним у разликовању феохромоцитома од других надбубрежних маса. У доступној литератури за сада нема података о функционалној диференцијацији експанзивних промена у корелацији са овим параметром (216-219).

У нашем истраживању у групи експанзивних промена ($n = 50$) присуство некрозе је било заступљено у мањем броју у обе групе: секреторне промене 5 (35.7%) и нефункционалне промене 9 (64.3%), без статистички значајне разлике ($p = 0.574$).

У групи кортикалних аденома ($n=44$) присуство некрозе је детектовано код нефункционалних промена 9 (69.2%) и секреторних промена 4 (30.8%) без статистички значајне разлике ($p = 0.525$).

Добијени резултати показују да је присуство некрозе могуће код аденома и феохромоцитома, и компарабилни су са подацима доступних студија (217-219). Присуство некрозе у експанзивним променама нема значајност у процени секреторне активности.

5.5.6. MDCT карактеристике експанзивних промена у односу на присуство липидне компонентне

Липидна компонентна се често детектује у експанзивним променама надбубрежних жлезда и скоро увек је одлика бенигности лезије. Важност препознавања ове компонентне доводи до правилног дијагностичког и терапијског приступа (45, 46,125,220).

Аденоми богати мастима (од енг. *lipid rich adenom*) су најчешће лезије надбубрежних жлезда, које садрже довољно интрацитоплазматских липида и већина се лако карактерише на нативном *СТ*-у. Гранична вредност дензитета од 10HU обезбеђује дијагностичку тачност сензитивност од 71% и специфичност од 98%. Скоро 70% аденома надбубрежне жлезде је богато липидима и лако се дијагностикује. Приближно 30% аденома је сиромашно липидима (од енг. *lipid poor adenom*) и отежана је њихова дифренцијација према неаденомима (137-140). Према доступним подацима међу масама сиромашним липидима аденоми су много чешћи од неаденома. Студије показују да за аденоме дензитета до 20 HU. Нативни *СТ* и *MR* су једнаке дијагностичке сензитивности и специфичности. Међутим, сензитивност *MR* за аденоме нативних дензитета већих од 20HU је редукована на 64%. Насупрот томе, динамски *СТ* има високу сензитивност прецизно дијагностикујући већи број аденома него *MR* (140,143,222,223).

Феохромоцитоми најчешће не садрже липидну компоненту, али у случајевима када је присутна могу се лако помешати са аденомима, нарочито кад показују исти динамски *CT* образац (84,86). У том случају величина може бити важна дискриминирајућа карактеристика, јер феохромоцитоми имају тенденцију да буду већи од аденома (5-6цм наспрам 1-3цм). Такође, обзиром на изазове у дијагностицирању феохромоцитомом у дијагностичком алгоритму индиковане су нуклеарне-медицинске методе, уз обавезну потврду метаболичког испитивања. Много ређе лезије са липидном компонентом су липоми, миолипиди, ангиомиолипиди, који се могу врло лако прецизно диференцирати *CT* прегледом (125, 127, 164-169).

Мали број студија је анализирао могућност диференцијације секреторне активности експанзивних промена надбубрежних жлезда у корелацији са присуством липидне компоненте на *CT* прегледу. Француска студија је на великом броју пацијената са аденомом надбубрежне жлезде, са или без клиничке слике *Cushing* синдрома, анализирао однос између биохемијских, *CT* параметара и хистолошких карактеристике и показала да је секреторна активност била присутна код обе групе аденома (211). *Monsoni* је у групи пацијената са субклиничким *Cushing* синдромом, добио сличне резултате и потврдио да секреторна активност експанзивних промена утиче на динамски образац *MDCT* прегледа (224).

У нашем истраживању липидна компонентна у експанзивним променама је чешће била присутна у групи нефункционалних промена 20 (71.4%) у односу на секреторну групу 8 (28.6). Добијена је статистички значајна разлика (хи-квадрат = 4.711; $p = 0.030$). Значајан је податак да је липидна компонента била регистрована код једног пацијента са феохромоцитомом ($n = 6$).

У групи кортикалних аденома липидна компонента је чешће била присутна код нефункционалних аденома 20 ($n = 29$) у односу на секреторне аденоме 7 ($n = 15$), без статистички значајне разлике ($p = 0.594$).

Аденоми богати мастима су чешће били заступљени у групи нефункционалних аденома 20 ($n = 29$), и мање у секреторној групи 7 ($n = 15$), без статистички значајне разлике ($p = 0.594$) (28-34).

Наши резултати показују да се липидна компонентна може детектовати код секреторних и нефункционалних промена, али и код феохромоцитомом, мада у ређим случајевима. Аденоми богати мастима и аденоми сиромашни мастима могу показати секреторну активност, мада је липидна компонентна значајно чешћа код нефункционалних промена.

Присуство липидне компоненте у експанзивним променама надбубрежних жлезда има значајност у процени секреторне активности.

5.5.7. *MDCT* динамске карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезди

За спровођење квантитативне анализе динамских *MDCT* параметара експанзивних промена надбубрежних жлезди, методологија се састојала у оцртавању *ROI* унутар детектоване промене у аксијалном пресеку, јер је овај пресек омогућавао најбољи приказ без интерпозиције суседних структура. Мерењем дензитета у *HU* јединицама у свим фазама прегледа на исти начин добијене су вредности дензитета (атенуације) ткива пре и након апликације контрастног средства.

5.5.8. MDCT карактеристике експанзивних промена у преконтрастној, нативној фази прегледа

Од првог извештаја *Schaner-a* 1978. године необично ниском *HU* у четири надбубрежне масе на *CT* прегледу, акумулирана је литература о вредности денситометрије експанзивних промена надбубрежне жлезде у диференцијацији превентивно аденома од неаденома, а посебно метастаза. У доступној литератури већина студија која описује значај неконтрастног *HU* ослања се на радиолошке карактеристике или клиничко посматрање (225). Нативна, преконтрастна *CT* фаза је у складу са актуелним смерницама најзначајнија фаза за карактеризацију аденома богатих липидима и представља успостављени модалитет за дијагностику ове врсте аденома. Већина аденома надбубрежне жлезде (око 70%) садржи висок садржај липида и производи ниске вредности дензитета на *CT* од 10 *HU* или мање, уз сензитивност и специфичност од 71% и 98%, респективно. Ова гранична вредност је заснована на систематском прегледу од стране *Dinnet-ovog* истраживања. (226). Међутим, још увек постоји недостатак тачности јер се аденоми сиромашни липидима и хеморагични аденоми могу овим начином погрешно дијагностиковати. Такође, значајно је да 30% лезија надбубрежних жлезда има вредности атенуације веће од 10 *HU* због ниског садржаја интрацитоплазматских липида и представља велику дијагностичку дилему за диференцијацију између аденома сиромашних липидима и неаденома (метастаза и примарних тумора). Аденоми сиромашни липидима су посебно важни јер се не могу директно окарактерисати на основу нативних вредности *CT* (135, 140, 155, 227). Док је дијагностичка сензитивност и специфичност *MR CSI* и динамског *CT* компарабилна за аденоме богате мастима, дотле у групи аденома сиромашним мастима *MR* је инсуфицијентнија. Уз употребу *APW* и *RPW CT* постиже тачност од 98% док се значајан број може погрешно дијагностиковати *MR* прегледом. Техника дифузијског *MR* прегледа није веома корисна метода, због значајног преклапања између аденома и неаденома, док *MR* спектроскопија је новија напредна метода, која може превазићи ограничења стандардних *MR* секвенци, али још увек недовољно испитана у студијама (16-163, 228-230).

У досадашњим *MDCT* студијама феохромоцитоми су у нативној преконтрастној фази најчешће имали просечну вредност од 30 до 35 *HU*. *Buitenverf* је у упоредној студији *CT* са 222 хистолошки доказаних феохромоцитома показао да је само један тумор имао нативне вредности мање <10 *HU*, док су сви остали имали вредности у складу са осталим истраживањима (231). *Clivlend* студија је у групи пацијената са феохромоцитомом регистровала нативне вредности веће од 22 *HU*, која се објашњава ниским садржајем липида (109). *Kartsed* је описао четири случаја феохромоцитома са ниским вредностима атенуације (5–10 *HU*), који су приписани најпре некротичним подручјима (233). На основу тренутне литературе, иако је присуство феохромоцитома са вредношћу нативне *CT* мањом од 10 *HU* врло мало, треба имати на уму ретке случајеве са ниским вредностима дензитета који се дешава у случајевима интрацелуларне липидне компоненте, када се могу помешати са аденомима богатим мастима. Такође, присуство хеморагије или некрозе је специфично за феохромоцитоме, али се понекад може наћи и код кортикалних аденома већих димензија. За све наведене студије нису доступне адекватне информације о методологији мерења *HU*, и да ли су постојале интралезионе регије већих дензитета која нису биле обухваћене мерењем (223-227,234,235).

Иако су у литератури описани налази *CT* код функционалних адреналних тумора са хипералдостеронизмом или *Cushing* синдромом, мало је информација о вредности мерења *HU* у њиховој диференцијацији од нефункционалних тумора. Међу функционалним аденомима, они који луче алдостерон обично имају најмању густину и

вредност *HU*. Такође, до сада само је неколико студија истраживало да ли секреторна активност експанзивних промена може утицати на вредности дензитета у нативној *СТ* фази. Истраживања су углавном рађена у групи пацијената са *Cushing* синдромом (123-127, 235-237). Неколико аутора је показало да нативна дензитометрија има веома слабу сензитивност од 71% за дијагностиковање секреторне активности аденома надбубрежне жлезде, где је само мањи број пацијента имао вредности нижи од 10 *HU*, потврђујући лошу корелацију овог параметра и садржаја липида у аденомима. *Monsoni* је утврдио да је код пацијената са субклиничким хиперкортизолизмом присутан хетерогени радиолошки образац и да се морфолошки и функционални параметри разликују између секретујућих и нефункционалних аденома, наглашавајући да хиперсекреција кортизола може бити повезана са варијабилним обрасцем хистолошких и радиолошких *СТ* карактеристика (224). Само једна студија је у малој серији од 38 пацијената пријавила да је нативна вредност *HU* виша од 18.5 најзначајнији *СТ* параметар у предвиђању функционалности аденома (234). Ретроспективна студија у групи од 244 пацијената је добила супротне резултате, промена са $HU < 10$ на нативном *СТ* скенирању имају 2,5 пута већу вероватноћу за секреторну активност (235).

У нашем истраживању средња вредност нативне фазе свих експанзивних промена је била је нижа (12.04, СД 18.39) у односу на контролну групу (18.72, СД 11.87).

У групи пацијената експанзивних промена ($n=50$) у секреторној групи (аденоми и феохормоцитомии) забележене су ниже вредности нативне фазе (11.63, СД 19.96), у односу на нефункционалну групу (12.29 СД 17.70) без статистичке значајне разлике ($p=0.873$)

У групу кортикалних аденома, средња вредност нативне фазе била је нижа (10.4, СД 19.42), у односу на нефункционалну групу (13.24, СД 17.89) без статистички значајне разлике ($p = 0.594$).

У складу са досадашњим истраживањима и наши резултати потврђују да праг од $HU < 10$ на *СТ* потврђује дијагнозу бенигног кортикалног аденома. Вредност нативне *СТ* фазе нема значајност у диференцијацији секреторне активности експанзивних промена

5.5.9. Динамске *MDCT* карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда

У складу са актуелним смерницама, у циљу прецизније карактеризације лезија надбубрежних жлезда саветује се примена динамског *СТ* протокола са апликацијом контрастног средства. Досадашње студије су анализирале дијагностичке перформансе *СТ* параметара у различитим фазама скенирања како би се што ефикасније разликовали аденоми од неаденома (135-140, 224). Артеријска и венска фаза према већини студија не пружа ниједан важан елемент диференцијалне дијагнозе, између аденома и неаденома, због значајног преклапања вредности дензитета у обе групе, па је сама дијагностичка моћ ове две фазе веома мала. Поједини аутори су ипак мишљења да је дијагностички учинак комбинованих параметара у венској фази супериорнији од оних у артеријској или одложеној фази (235-237). Такође, истраживачи су упоређивали различита времена одложене фазе *СТ* скенирања на 5, 10, 15, 30 и 45 минута у циљу оптимизације временске дистанце прегледа. Део аутора је утврдио да већ после 3 минута, средња вредност *СТ* дензитета аденома је знатно нижа од неаденома и да тако остаје у временском интервалу до 45 минута. Једино код венске фазе која се одиграва након 60 секунди од интравенске апликације контрастног средства, средња вредност дензитета се не разликује значајно у ове две групе (226-232). На узорку од 61 пацијента *Kamiyama* је потврдио специфичност

од 100% одложене фазе од 5 минута у разликовању аденома сиромашних липидима од неаденома са прагом вредности од 48% за *APW*, од 35%, за *RPW* (сензитивност 78%, специфичност 74% респективно) (233). И поред наведених резултата сугерисано је да одложено скенирање буде на 15 минута, јер је повезано са већом сензитивношћу и специфичношћу за диференцијалну дијагнозу (88 – 96% за 60% *APW* и 96 – 100% за 40% *RPW*) (225,230,237-239). Аденоми показују значајно брже испирање, у поређењу са неаденомима, па су вредности одложене фазе значајно ниже код аденома него код неаденома. У случају диференцијације у групи неаденома. *Solar* није утврдио значајну разлику између метастаза, феохромоцитомата и адреналних карцинома у погледу вредности *CT* одложене фазе (240). Све надбубрежне масе могу исправно бити категорисане као аденоми или неаденоми комбинацијом нативне и одложене *CT* фазе-а (98).

У групи пацијената са експанзивним променама ($n = 50$), *HU* вредности у артеријској фази у секреторној групи забележене су више средње вредности (75.37, СД 32.12) у односу на нефункционалну групу (74.26, СД 30.8) без статистички значајне разлике ($p = 0.826$). У групи кортикалних аденома ($n = 44$), средње вредности су биле више у нефункционалној групи (85.97, СД 27.66), у односу на секреторну групу (84.47, СД 24.51) без статистички значајне разлике ($p = 0.960$), што је у складу са досадашњим студијама (235-239).

Одложено време скенирања је било 15 мин, што је у складу са већином студија (226-232) У групи пацијената са секреторним експанзивним променама ($n = 50$) забележене су ниже вредности одложене фазе (41.05, СД 15.93) у односу на несекреторну групу без статистички значајне разлике између група ($p = 0.052$). Међутим, у групи аденома пацијенти у секреторној групи су имали статистички значајно ниже вредности одложене фазе (38.20, СД 14.29) од пацијената у нефункционалној групи (51.28, СД 18.80) ($p = 0.027$).

Већина досадашњих истраживања се фокусира на значајност вредности *APW* и *RPW* у диференцијацији аденома и неаденома надбубрежних жлезда (236-240). Концепт релативног и апсолутног испирања је лако разумљив и представља процентуално испирање контрастног средства током јасно детерминисаних *CT* фаза. *Kristin* је први указао да се аденоми и неаденоми могу разликовати на основу вредности испирања контраста (*APW, RPW*), наглашавајући брже испирање аденома у поређењу са неаденомима (феоххромоцитомима и малигнитетима), који теже да задржавају контрастна средства на дужи период (241, 242). *Korobkin* је 1998 године утврдио да процентуална вредност $APW \geq 60\%$ или $RPW \geq 40\%$ су један од дијагностичких стандарда за дијагностику аденома (243). Аденоми сиромашни липидима су показали сличне вредности *APW, RPW* као и аденоми богати мастима. Што је већа вредност дензитета експанзивне промене на нативном *CT*, то ће бити мањи *RPW* па се у неким вредностима може преклопити са вредностима *RPW* неаденома. Ова метода је зато и посебно важна за аденоме сиромашне липидима јер на нативном *CT* постоји значајно преклапање средњих вредности атенуације са неаденомима (135-140). Док је за аденоме богате мастима дијагностичка сензитивност и специфичност *MR CSI* и динамског *CT* компарабилна, дотле за аденоме сиромашним мастима динамски контрастни *MR* са *CSI* је показао нижу дијагностичку вредност у односу на динамски *CT* са *APW* и *RPW*. Поједине студије су процењивале *MR* карактеристике надбубрежних маса са закључком да ни апсолутно повећање ни кинетика испирања гадолинијумског контрастног средства нису били корисни у разликовању аденома од неаденома. Последњих година, новија метода *CT* перфузија се користи за дијагнозу и карактеризацију тумора, али је до сада пријављено само неколико студија о његовој потенцијалној улози у карактеризацији

лезија (140-150,244,245). Перфузионо снимање процењује васкуларност ткива након примене контрастног средства мерењем промена у дензитету ткива и перфузији. Досадашње студије су показале да је перфузиони параметар означен као запремина крви значајно већи код аденома, што је потенцијално корисно за разликовање аденома од неаденома, али већи број селектованих студија је потребно за валидацију ове методе (246).

По нашим сазнањима дијагностичка моћ динамских *CT* параметара у диференцијацији функционалности експанзивних промена надбубрежних жлезда до сада није у потпуности истражена.

Тренутно је само неколико истраживања која су укључивала групу пацијената само са *Cushing* синдромом са или без клиничке слике у циљу диференцијације секреторне активности али, према нашим сазнањима, његова изводљивост и дијагностички учинак никада нису детаљно процењени (224,232). Само појединачне студије су на мањим групама пацијената указале на потенцијалну вредност нативне вредности *HU* у предикцији секреторне активности, док за дијагностичку вредност динамских параметера за сада нема доступних података (232, 234).

У групи пацијената са експанзивним променама ($n = 50$) у секреторној групи забележене су ниже вредности нативне фазе (11.63, СД 19.96,), одложене фазе (41.05, СД 15.93,) док су више вредности регистроване у артеријској (75.37, СД 32.12), венској фази (89.74 СД 25.12), код *RPW* (52.89% СД 10.43%), код *APW* (64.32%, СД 6.69) у односу на нефункционалну групу. Добијена је статистички значајна разлика у вредностима *RPW* ($p = 0,001$) и *APW* ($p < 0,001$) између секреторних и нефункционалних промена.

У групи пацијената са кортикалним аденомима ($n = 44$), код секреторних аденома су забележене ниже вредности нативне фазе (10.40, СД 19.42,), венске фазе (84.47, СД 24.51), одложене фазе (38.20, СД 14.29), док су више вредности регистроване код артеријске фазе (73.93, СД 32.63), *RPW* (53.47%, СД 10.34) и *APW* (64.80%, СД 7, 35), у односу на нефункционалну групу. Добијена је статистички значајна разлика у односу на секреторну активност за вредности одложене *MDCT* фазе ($p = 0.027$), *RPW* ($p = 0.001$), *APW* ($p = 0.000$).

Резултати нашег истраживања показују да истовремена процена вредности *APW* и *RPW* је значајна у диференцијацији секреторних промена од нефункционалних промена. У случају кортикалних аденома резултати указују да су вредности дензитета у одложеној *CT* фази, *APW* и *RPW* значајни у функционалној диференцијацији аденома.

5.6. Сензитивност и специфичност динамских *MDCT* динамских параметара

Досадашња истраживања су се доминантно фокусирала на значајност вредности *APW* и *RPW* у диференцијацији аденома од неаденома надбубрежних жлезда. Апсолутни проценат испирања (*APW*) $\geq 60\%$ или релативни проценат испирања (*RPW*) $\geq 40\%$ су један од дијагностичких стандарда аденома (243).

Међутим, у погледу функционалне диференцијације, значајно је напоменути да је мали број студија истраживало ову могућност. Мања студија у групи од 38 пацијената је указала да је нативни *HU* и његова гранична вредност од 18,5 и више показују најбољу сензитивност и специфичност за функционалност (82.4% и 68.2% ,респективно) код пацијената са кортизол-секретујућим аденомом и феохромоцитомом, али не и код алдостерон-секретујућих аденома (133). Резултати су били у корелацији са француском студијом, где је већина кортизол-секретујућих аденома (79%) имала нативни дензитет *HU* >10 (211). Објашњење за повећање вредности нативног *HU* лежи у промени

структуре ћелија које производе кортизол, где се од ћелија богатих липидима трансформишу у ћелије сиромашне липидима због смањења интрацитоплазматске масти. У супротности са овим подацима, поједине студије су указале да пацијенти са феохормоцитомом могу имати HU од <10 и $APW >60\%$ због масне дегенерације унутар саме лезије (248). Због веома малог броја истраживања у домену диференцијације функционалности експанзивних промена на $MDC7$, за сада изводљивост и дијагностички учинак нису у потпуности процењени.

У нашем истраживању у групи пацијената са кортикалним аденомима, резултати показују да је вредност APW веома значајан предиктор секреторне активности. Површина испод ROC за APW је највећа $AUC = 0.989$, $95\% CI (0.963 - 1.000)$ и статички је високо значајна ($p < 0.001$). Гранична вредност за APW од 59.5% и више има сензитивност 93.3% , $95\% CI (68.0-98.9\%)$ и специфичност 100.0% , $95\% CI (87.9 - 100.0\%)$.

Вредност RPW је такође значајан предиктор секреторне активности, са површином испод криве ($AUC = 0.813$, $95\% CI (0.672-0.953)$), која је статистички високо значајна ($p < 0.001$). Гранична вредност RPW је 47.5% и више, има сензитивност 73.3% , $95\% CI (44.9- 92.0\%)$ и специфичност 86.2% , $95\% CI (68.3-96.0\%)$.

Вредност одложене CT фазе је статистички значајан предиктор секреторне активности, са површином испод криве ($AUC = 0.705$, $95\% CI (0.548 - 0.861)$), $p = 0.011$). Гранична вредност одложене фазе $47.5 HU$ и испод, има сензитивност 80% , $95\% CI (51.9- 95.4\%)$, и специфичност 55.9% , $95\% CI (35.7 -73.5\%)$

На основу наведених резултата, можемо закључити да је најбољи предиктор секреторне активности кортикалних аденома APW , потом RPW и одложена CT фаза.

У нашем истраживању, APW је значајан предиктор и величине лезије са површином испод криве $AUC = 0.743$, $95\% CI (0.574 - 0.912)$, која је статистички значајна ($p = 0.005$). Гранична вредност APW је 56.5% и више, има сензитивност 77.8% , $95\% CI (40.1- 96.5\%)$, специфичност 65.7% , $95\% CI (47.8 - 80.9\%)$

RPW је значајан предиктор величине лезије, са површином испод криве $AUC = 0.681$, $95\% CI (0.505 - 0.857)$, која је статистички значајно ($p = 0.0441$). Гранична вредност RPW је 43.5% и више (сензитивност 77.8% , $95\% CI (40.1 -96.5\%)$, специфичност 54.3% , $95\% CI (36.7 - 71.2\%)$). Одложена CT фаза са $AUC = 0.551$, $95\% CI (0.318- 0.783)$, $p = 0.668$ није добар предиктор величине лезије. Пошто је површина испод ROC већа за APW и величину лезије, тиме показано је да је најбољи предиктор величине лезије APW , а потом RPW .

Резултати нашег истраживања показују да су вредности одложене фазе, APW и RPW значајан предиктор секреторне активности кортикалних аденома. Вредности APW и RPW су значајни предиктори величине кортикалних аденома, док одложена фаза није значајан предиктор.

5.7. Сцинтиграфске карактеристике експанзивних промена надбубрежних жлезда

Радиолошке методе CT и MR не могу самостално да прецизно издиференцирају локализацију процеса у смислу кортикалне и медуларне пропагације. Из истих разлога доступне нуклеарно-медицинске методе омогућавају морфолошку и функционалну демаркацију експанзивних процеса (164-170). У складу са досадашњим подацима, промене надбубрежних жлезда су најчешће евалуирани одвојено, на кортикалне и медуларне, па је тако и прихваћено у клиничкој пракси (171-179).

Откриће наглашене експресије соматостатинских рецептора (*SSTR*) у лезијама ендокриних жлезда пружило је велику могућност примене обележених соматостатинских аналога. Резултати *in-vitro* истраживања код надбубрежних жлезда су показала да ћелије медуле могу експримирати све класе *SSTR*, али да феохромоцитоми доминантно показују експресију *SSTR2*, нешто мање *SSTR3* и *SSTR4*, па је и радиообележени аналог соматостатина $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ коришћен у евалуацији истих експанзивних промена. Такође ћелије коре надбубрежних жлезда експримирају све класе *SSTR* (184, 296). Спроведена семиквантитивна анализа акумулације $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ се састојала у оцртавању ROI у короналном пресеку у анатомској позицији надбубрежне жлезде у короналном пресеку, јер омогућава најбољи приказ регије од интересе без интерпозиције суседних структура. Израчунавањем *T/NT* односа импулса циљног и околног ткива добијена је процена акумулације радиофармацеутика $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у експанзивној промени.

У групи испитаника (n=50) са потврђеном дијагнозом тумора надбубрежне жлезде сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ је била позитивна. Средња вредност добијене варијабле *T/NT* односа, сцинтиграфијом $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, била је већа код пацијената са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (18.89, СД 11.42) у односу на вредност контролне групе (4.71, СД 2.04). Добијена је високо статистички значајна разлика у средњим вредностима ($p < 0.001$).

У даљој анализи код пацијената са експанзивним променама (n=50) средња вредност добијене варијабле *T/NT* односа, сцинтиграфијом $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ била је већа код пацијената са секреторним променама (23.76, СД 15.71) у односу на нефункционалну групу (15.90, СД 6.39), без статистички значајне разлике ($p = 0.064$).

У групи пацијената са кортикалним аденомима забележена је статистички значајна разлика ($p = 0.046$) између средње вредности секреторне групе (25.70, СД 16.89) у односу на нефункционалну групу (16.06, СД 6.55).

Добијени резултати показују да код пацијената са вишим вредностима *T/NT* односа, добијених сцинтиграфијом радиофармацеутика $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ упућује на постојање експанзивног процеса. Такође код пацијената са кортикалним аденомима више вредности *T/NT* односа су значајни у диференцирању секреторне активности.

Мишљења смо да сцинтиграфија радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ може успешно детектовати експанзивне процесе надбубрежних жлезда. Примена семиквантитативних метода анализе сцинтиграфије применом радиофармацеутика $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, и одређивање нумеричке вредности *T/NT* односа представља најефикаснији начин. Овај метод је корисно примењивати у дијагностичком алгоритму, јер овај параметар може бити од помоћи у предикцији како постојања експанзивних промена надбубрежних жлезда тако и диференцијацији функционалне активности аденома

5.8. Сензитивност и специфичност сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ *T/NT*

У нашем истраживању у групи кортикалних аденома, ROC анализом вредности $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ *T/NT* и секреторне активности са површином испод криве $\text{AUC} = 0.685$, 95% CI (0.528 - 0.816), је статистички значајна ($p=0,036$), Гранична вредност је 29, 66, при чему је сензитивност 33,3% 95% CI (11,9% - 61,6%) специфичност 100,0%, 95% CI (87,9 - 100,0%)

ROC анализом вредности $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ *T/NT* и величине лезије са површином испод криве $\text{AUC}=0.883$, 95%CI (0.750 - 0.959), је високо статистички значајна ($p<0.001$).

Гранична вредност је 20, 05 при чему је сензитивност 77, 8%, 95% CI (40.1% - 96.5%), специфичност 85.7%, 95% CI (69.7 - 95.1%).

На основу добијених резултата можемо закључити да је вредност $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ значајан предиктор секреторне активности аденома. Такође вредност $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ је високо значајан предиктор величине аденома.

Важно је напоменути да по нашим сазнањима не постоје слична истраживања, која су испитивала сензитивност и специфичност сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у диференцијацији функционисања експанзивних промена надбубрежних жлезда.

5.9. Корелативно/регресиона анализа *MDCT* параметара и сцинтиграфије $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ експанзивних промена надбубрежних жлезда

Наша студија је обухватила укупно 50 испитаника у циљу процене корелације између *MDCT* параметара и сцинтиграфије радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$.

У групи пацијената са експанзивним променама надбубрежних жлезди (n = 50) добијена је статистички значајна позитивна корелација између променљиве $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ односа и *APW* ($r = 0.362$; $p = 0.010$).

Даљом анализом у групи пацијената са кортикалним аденомима (n = 44) такође је добијена статистички значајна позитивна корелација између променљиве $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ и променљиве *APW* ($r = 0.387$; $p = 0.009$).

Наши резултати показују да ће вредности *APW* добијене на *MDCT* значајно корелирати са вредностима $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ односа на сцинтиграфији.

Треба нагласити да за сада у доступној литератури не постоје слична истраживања, која су анализирали корелацију динамске *MDCT* и сцинтиграфије радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ код експанзивних промена надбубрежних жлезда.

Резултати нашег истраживања указују да правилном комбинацијом дијагностичких процедура може се значајно допринети прецизној карактеризацији експанзивних промена и као такви могу се схватити као прилог стандардном дијагностичком алгоритму.

6.0. ЗАКЉУЧЦИ

На основу анализе резултата добијених динамском *MDCT* и сцинтиграфијом радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ могу се извести следећи закључци:

1. *MDCT* са динамским протоколом уз апликацију контрастног средства има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда. омогућава одређивање локализације, анализу морфолошких, динамских карактеристика и може значајно допринети диференцијацији секреторне активности.
2. Експанзивне промене надбубрежних жлезда свих димензија могу да испоље секреторну активност. Не постоји статистичка значајност димензије промена у односу на функционалност.
3. Облик, маргине и хомогеност структуре експанзивних промена надбубрежних жлезди не показују статистичку значајност у односу на функционалност промена.
4. Липидна компонента је статистички значајно чешћа код нефункционалних промена у односу на секреторне промене. У групи кортикалних аденома присуство липидне компонентне је без статистичке значајности у односу на функционалност.
5. Присуство калцификација, некрозе, цистичне дегенерације и септација у експанзивним променама надбубрежне жлезде немају статистичку значајност у диференцијацији секреторне активности.
6. Анализом динамских *MDCT* параметара у групи испитаника са секреторним експанзивним променама постоји статистичка значајност у вредностима *APW* и *RPW* у односу на нефункционалне промене. На основу добијених резултата може се закључити да су *APW* и *RPW* значајни параметри за диференцијацију секреторне активности.
7. У групи испитаника са секреторним аденомима добијена је статистички значајна разлика у вредностима *APW*, *RPW* и одложене фазе у односу на нефункционалне аденоме. На основу добијених резултата може се закључити да су *APW*, *RPW* и одложена фаза значајни параметри за диференцијацију секреторне активности.
8. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност *APW*, *RPW* и одложене фазе у предикцији секреторне активности кортикалних аденома.
9. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност *APW* и *RPW* у предикцији величине кортикалних аденома.
10. Сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације експанзивних процеса. Семиквантитативном анализом сцинтиграма, постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са дијагностикованим секреторним аденомом у односу на групу са нефункционалним аденомом. На основу добијених вредности може се закључити да семиквантитативна анализа сцинтиграма са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ има дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда као и секреторне активности код кортикалних аденома.
11. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност вредности $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ *T/NT* односа у предикцији секреторне активности кортикалних аденома.

12. ROC анализа је показала високу статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност вредности $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ односа у предикцији величине кортикалних аденома

13. У групи испитаника са експанзивним променама надбубрежних жлезди постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ и *MDCT*.

14. У групи испитаника са кортикалним аденомима постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ и *MDCT*. Наши резултати указују да ће вредности *APW* на *MDCT* значајно корелирати са вредностима $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$ односа на сцинтиграфији.

15. Узимајући у обзир значај правовремененог откривања, прецизне карактеризације и могуће функционалне диференцијације експанзивних промена надбубрежних жлезда, резултати овог истраживања могу се схватити и као прилог стандардном дијагностичком алгоритму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller WL. A brief history of adrenal research: steroidogenesis - the soul of the adrenal. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 22:5-14.
2. Shumacker HB. The early history of the adrenal glands: with particular reference to theories of function. *Bull Inst History Med.* 1936; 4(1):39-56.
3. Lenard A. The history of research on the adrenals, 1563-1900. *J Hist Med Allied Sci.* 1951; 6(4):496-505.
4. Schäfer EA, Oliver-Sharpey. Lectures: On The Present Condition Of Our Knowledge Regarding The Functions Of The Suprarenal Capsules: Delivered before the Royal College of Physicians of London on April 7th and 9th, *Br Med J.* 1908; 1(2474):1277-1281
5. Simpson S. The adreno-genital syndrome. *Postgrad Med J.* 1953; 29(330):184-191.
6. Addison T. Anaemia- a disease of the supra-renal capsules. *Lond Med Gaz* 518. 1849; 8:517.
7. Oliver G, Schäfer EA. The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *J Physiol (London).* 1895: 18(3):230-276.
8. Medvei VC. The history of Cushing's disease: a controversial tale. *J R Soc Med.* 1991; 84(6):363–366.
9. Shafir E. Julius Axelrod, Bernard Katz and Ulf von Euler–Nobel Prize winners for the discovery of mechanisms of nerve signal transmission. *Isr J Med Sci.* 1994;30(11):869
10. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45(1):3–17.
11. 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; 28:1027–1036.
12. Canu L Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2019; 104: 312–318.
13. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: A 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 396–405.
14. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J. Am.Coll. Radiol.* 2010; 7:754–773.
15. Bancos, I. Adrenal Incidentalomas: Insights into Prevalence. *Ann. Intern. Med.* 2022; 175: 1481-1482
16. Platzek I, Sieron D, Plodeck V, Borkowetz A, Laniado M, Hoffmann RT. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2019; 1:806–817.
17. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014; 63:151–160.

18. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 273–285.
19. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Investig.* 2006; 2: 298–302
20. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics.* 2001 Jul-Aug; 21(4):995-1012
21. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can. Urol. Assoc. J.* 2011; 5: 241–247.
22. Институт за заштиту здравља Србије “Др Милан Јовановић-Батут”. Инциденција и морталитет од рака у централној Србији 2019. Београд: Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић-Батут”. 2021;9:11-14
23. Cambos S, Tabarin A. Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 34: 101-127.
24. Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, Liu H, et al. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2018; 8: 853–887.
25. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, et al. F.H. Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *RadioGraphics.* 2016; 36: 414–432.
26. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Giovagnetti M, 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: 637–644.
27. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J, Endocrin.* 2011; 164(6):851-70.
28. Hokamp NG, Gilkeson R, Jordan M, Laukamp KR, Neuhaus VF, Haneder S, et al.. Virtual monoenergetic images from spectral detector CT as a surrogate for conventional CT images: unaltered attenuation characteristics with reduced image noise. *Eur J Radio,* 2019; 117:49–55.
29. Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178: 439–446.
30. Northcutt BG, Trakhtenbroit MA, Gomez EN, Fishman E, Johnson PT. Adrenal Adenoma and Pheochromocytoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2016; 40: 194–200
31. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann. D’endocrinologie.* 2008; 69:487–500.
32. Ebbelohj, A.; Li, D.; Kaur, R.J.; Zhang, C.; Singh, S.; Li, T.; Atkinson, E.; Achenbach, S.; Khosla, S.; Arlt, W.; et al. Epidemiology of Adrenal Tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: A Population-Based Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8:894–902.
33. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging.* 2013; 13:140–149.
34. Kostianen I, Hakaste L, Kejo P, Parviainen H, Laine T, Loytyniemi E, et al. Adrenocortical carcinoma: Presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine.* 2019; 65:166–174.

35. Nagayama Y, Inoue T, Kato Y, Tanoue S, Kidoh M, Oda S, Nakaura T, Hirai T. Relative enhancement ratio of portal venous phase to unenhanced CT in the diagnosis of lipid-poor adrenal adenomas. *Radiology*. 2021; 301:360–368.
36. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol*. 2023; 189: G1–G42.
37. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive Summary of Recommendations. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 450–453.
38. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt, PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*. 2017; 37:1483–1503.
39. Mayo-Smith W, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017; 14: 1038–1044.
37. Tudos Z, Kucera P, Szász P, Hartmann I, Langová K, Škarda J, et al. Influence of slice thickness on result of CThistogram analysis in indeterminate adrenal masses. *Abdom. Radiol.* 2019; 44: 1461–1469.
38. Goroshi M, Jadhav SS, Sarathi V, Lila AR, Patil VA, Shah, R, et al. Radiological differentiation of pheochromocytoma from other malignant adrenal masses: Importance of wash-in characteristics on multiphase CECT. *Endocr. Connect.* 2019; 8: 898–905.
39. An YY, Yang GZ, Lin B, Zhang N, Hou HT, Zhu FM, et al. Differentiation of lipid-poor adenoma from pheochromocytoma on biphasic contrast-enhanced CT. *Abdom. Radiol.* 2021; 46: 4353–4361.
40. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Mixed cortical adenoma and composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: An unusual corticomedullary tumor of the adrenal gland. *Ann. Diagn. Pathol.* 2011; 15: 185–189.
41. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, 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: G1–G34.
42. Donatini G, Van Slycke S, Aubert S, Carnaille B. Corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland-A clinical and pathological chameleon: Case report and review of literature. *Updat. Surg.* 2012; 65: 161–164.
43. Liu J, Xue K, Li S, Zhang Y, Cheng J. Combined Diagnosis of Whole-Lesion Histogram Analysis of T1- and T2-weighted imaging for Differentiating Adrenal Adenoma and Pheochromocytoma: A Support Vector Machine-Based Study. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 72:452–459.
44. Lwin TM, Galal N, Gera S, Marti JL. Adrenal Cushing syndrome with detectable ACTH from an unexpected source. *BMJ Case Rep.* 2016; 5:151-171.

45. Kanzawa M, Fukuoka H, Yamamoto, A, Suda K, Shigemura K, Hara S, et al. Adrenal Corticomedullary Mixed Tumor Associated With the FGFR4-G388R Variant. *J. Endocr. Soc.* 2020; 4:350-370.
46. Kaneko T, Matsushima H, Homma Y. Dopamine-secreting corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.* 2012; 1:1123-1124.
47. Gargan M, Lee E, O'Sullivan M, Egan M, Gibney J, Crowther S, Conlon K, et al. Imaging features of atypical adrenocortical adenomas: A radiological-pathological correlation. *Br. J. Radiol.* 2022; 95:20210642.
48. Corwin T, Badawy M, Caoili EM, Carney BW, Colak C, Elsayes KM, et al. Incidental adrenal nodules in patients without known malignancy: Prevalence of malignancy and utility of washout CT for characterization a multiinstitutional study. *Am. J. Roentgenol.* 2022; 219: 804-812.
49. Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: Perplexing or advantageous? *Endocrine.* 2015; 48: 669-676.
50. Meehan CP, Fuqua JL, Reiner AS, Moskowitz CS, Schwartz LH, Panicek DM. Prognostic significance of adrenal gland morphology at CT in patients with three common malignancies. *Br. J. Radiol.* 2012; 85:807-812.
51. Herrera-Martínez AD, Rebollo Román Á, Pascual Corrales E, Idrobo C, Parra Ramírez P, Martín Rojas-Marco, P, et al. M. Adrenal Incidentalomas and Other Endocrine-Related Adenomas: How Much Does Cortisol Secretion Matter? *Cancers.* 2023; 15: 473-479.
52. Zhang CD, Li D, Kaur RJ, Ebbehøj A, Singh S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in patients with adrenal adenomas in a population-based setting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106: 3320-3330.
53. Tu W, Abreu-Gomez J, Udare A, Alrashed A, Schieda N. Utility of T2-weighted MRI to Differentiate Adrenal Metastases from Lipid-Poor Adrenal Adenomas. *Radiol. Imaging Cancer.* 2020; 2:e20001.
54. Bleier J, Pickovsky J, Apter S, Fishman B, Dotan Z, Tirosh A, et al. The association between adrenal adenoma size, autonomous cortisol secretion, and metabolic derangements. *Clin. Endocrinol.* 2022; 96: 311-318.
55. Vleier J, Pickovsky J, Apter S, Fishman B, Dotan Z, Tirosh A, et al. The association between adrenal adenoma size, autonomous cortisol secretion, and metabolic derangements. *Clin. Endocrinol.* 2022; 96: 311-318.
55. Tu W, Abreu-Gomez J, Udare A, Alrashed A, Schieda N. Utility of T2-weighted MRI to Differentiate Adrenal Metastases from Lipid-Poor Adrenal Adenomas. *Radiol. Imaging Cancer.* 2020; 2: e200011.
56. Vitellius G, Trabado S, Hoeffel C, Bouligand J, Bennet A, Castinetti F, et al. Significant prevalence of NR3C1 mutations in incidentally discovered bilateral adrenal hyperplasia: Results of the French MUTA-GR Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178: 411-423.
57. Michelle MA, Jensen CT, Habra MA, Menias CO, Shaaban AM, Wagner-Bartak NA, et al. Adrenal Cortical Hyperplasia: Diagnostic Workup, Subtypes, Imaging Features and Mimics. *Br. J. Radiol.* 2017; 90: 20170330.

58. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 10: 1889–1916.
59. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy risk and hormonal activity of adrenal incidentalomas in a large cohort of patients from a single tertiary reference center. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16: 1872.
60. Turk AT, Asad H, Trapasso J, Perilli G, Li Volsi VA. Mixed corticomedullary carcinoma of the adrenal gland: A case report. *Endocr. Pract.* 2012; 18: e37–e42.
61. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005; 366: 665–675.
62. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill LS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185: 684–688.
63. Shukla J, Mittal BR. Dimercaptosuccinic acid: A multifunctional cost-effective agent for imaging and therapy. *Indian J Nucl Med.* 2015; 30(4):295
64. Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, et al. Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surg.* 2018; 7:147-65.
65. Tang L, Li X, Wang B, Ma X, Li H, Gao Y, Gu L, et al. Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Coproducing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 4: 920841.
66. Dogra P, Rivera M, McKenzie TJ, Foster TR, Dy BM, Lyden M, et al. Bancos, I. Clinical Course and Imaging Characteristics of Benign Adrenal Cysts: A Single-Center Study of 92 Patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2022; 187: 429–437.
67. Mohiuddin Y, Gilliland MGF. Adrenal Schwannoma: A Rare Type of Adrenal Incidentaloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137: 1009–1014.
68. Allen BC, Francis IR. Adrenal Imaging and Intervention. *Radiol. Clin. North. Am.* 2015; 53: 1021–1035.
69. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli, et al. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Scintigraphy: Procedure Guidelines for Tumour Imaging. *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 2436–2446.
70. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology.* 1996Sep; 200(3):743-7. doi:
71. Słapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak, K, Kasperlik-Załużska, AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J. Ultrasonography.* 2015; 15: 377–387.
72. Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle MR, Herrmann, E, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Contrast-enhanced sonography of adrenal masses: Differentiation of adenomas and nonadenomatous lesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 1852–1860.
73. Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A, Eichler K, Holzer K, Kriener S, et al. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med.* 2011; 32: 460–471.

74. Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Sienz M, Bojunga J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall Med.* 2010; 31: 163–168.
75. Rennert J, Georgieva M, Schreyer AG, Jung W, Ross C, Stroszczynski C, et al. Image fusion of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) using volume navigation for detection, characterization and planning of therapeutic interventions of liver tumors. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2011; 49: 67–81.
76. D’Onofrio M, Crosara S, Signorini M, De Robertis R, Canestrini S, Principe F, et al. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Ultraschall Med.* 2013; 34: 377–381.
77. 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? *Am. J. Roentgenol.* 2019; 212:554–561.
78. Sarwal A, Khullar R, Sharma A, Soni V, Baijal M, Chowbey P. Laparoscopic adrenalectomy for ganglioneuroma presenting as an adrenal incidentaloma. *J. Minim. Access Surg.* 2019; 15:226–259.
79. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, et al. Efficacy and Safety of Metyrosine in Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Multi-Center Trial in Japan. *Endocr. J.* 2018; 65: 359–371.
80. Neumann, H.P, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:1459–1466.
81. Elsayes KM, Narra VR, Leyendecker JR, Francis IR, Lewis JS, Brown JJ. MRI of Adrenal and Extraadrenal Pheochromocytoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2005; 184:860–867.
82. de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corail F, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27:1108–1115.
83. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J. Urol.* 2003; 169:5–11.
84. Addeo G, Cozzi D, Danti G, et al. Multi-detector computed tomography in the diagnosis and characterization of adrenal gland traumatic injuries. *Gland Surg.* 2019; 8:164-73.
85. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, Goldstein R, Berney D, Rockall AG, et al. Adrenal phaeochromocytoma: Correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur. Radiol.* 2008; 18:2885–2892.
86. Herrera-Martínez AD, Rebollo Román Á, Pascual Corrales E, Idrobo C, Parra Ramírez P, Martín Rojas-Marcos, et al. Adrenal Incidentalomas and Other Endocrine-Related Adenomas: How Much Does Cortisol Secretion Matter? *Cancers.* 2023; 15: 4735.
87. Stanzione A, Cuocolo R, Verde F, Galatola R, Romeo V, Mainenti P, et al. Handcrafted MRI radiomics and machine learning: Classification of indeterminate solid adrenal lesions. *Magn. Reason. Imaging.* 2021; 79:52–58.
88. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208:1206-17

89. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal Radiology: Distinguishing Benign from Malignant Adrenal Masses. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; 167:861–867.
90. Ctvrtlik F, Koranda P, Tichy T. Adrenal Disease: A Clinical Update and Overview of Imaging. A Review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 158: 23–34.
91. Araujo-Castro M, Ramírez PP, Lázaro CR, Centeno RG, Gimeno PG, Fernández-Ladreda, MT, et al. Accuracy of the dexamethasone suppression test for the prediction of autonomous cortisol secretion-related comorbidities in adrenal incidentalomas. *Hormones.* 2021; 20:735–744.
92. Willatt JM, Francis IR. Radiologic Evaluation of Incidentally Discovered Adrenal Masses. *Am. Fam. Physician.* 2010; 81:1361–1366.
93. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Imaging with Multidetector CT: Evidence-Based Protocol Optimization and Interpretative Practice. *Radiographics.* 2009; 29: 1319–1331.
94. Panda A, Das CJ, Dhamija E, Kumar R, Gupta AK. Adrenal Imaging (Part 1): Imaging Techniques and Primary Cortical Lesions. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19:8–15.
95. Willeminck MJ, Persson M, Pourmorteza A, Pelc NJ, Fleischmann D. Photon-counting CT: Technical Principles and Clinical Prospects. *Radiology.* 2018; 289:293–312.
96. Ebbehoj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, Atkinson E, Achenbach S, al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: A population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8:894–902.
97. Gruber LM, Strajina V, Bancos I, Murad MH, Dy BM, Young WF, et al. Not all adrenal incidentalomas require biochemical testing to exclude pheochromocytoma: Mayo clinic experience and a meta-analysis. *Gland Surg.* 2020; 9:362–371.
98. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:4551–4564.
99. Addeo G, Cozzi D, Danti G, et al. Multi-detector computed tomography in the diagnosis and characterization of adrenal gland traumatic injuries. *Gland Surg.* 2019; 8:164-73
100. Moawad AW, Ahmed A, Fuentes DT, Hazle JD, Habra MA, Elsayes KM. Machine Learning-Based Texture Analysis for Differentiation of Radiologically Indeterminate Small Adrenal Tumors on Adrenal Protocol CT Scans. *Abdom. Radiol.* 2021; 46:4853–4863.
101. d'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg.* 2019; 8:S223-32.
102. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the netherlands since 1993. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49:2579–2586.
103. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al.. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol. Metab.* 2017; 32: 200–218
104. Jhaveri KS, Lad SV, Haider MA. Computed tomographic histogram analysis in the diagnosis of lipid-poor adenomas: Comparison to adrenal washout computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2007; 31:513–518.
105. Mihai R. Surgical anatomy of the adrenal gland. *Gland Surg.* 2019 ; 8:S1-S2.

106. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the netherlands since 1993. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49:2579–2586.
107. Crimì F., Quaia E., Cabrelle G., Zanon C., Pepe A., Regazzo D., Tizianel I., Scaroni C., Ceccato F. Diagnostic Accuracy of CT Texture Analysis in Adrenal Masses: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23:637.
108. Khan M, Caoili EM, Davenport MS, Poznanski A, Francis IR, Giordano T, et al. Ct imaging characteristics of oncocytic adrenal neoplasms (loans): Comparison with adrenocortical carcinomas. *Abdom. Imaging.* 2014; 39:86–91.
109. Voltan G, Boscaro M, Armanini D, Scaroni C, Ceccato FA. Multidisciplinary Approach to the Management of Adrenal Incidentaloma. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021; 16:201–212.
110. Choyke PL. ACR appropriateness criteria on incidentally discovered adrenal mass. *J. Am. Coll. Radiol.* 2006; 3:498–504.
111. Reginelli A, Di Grezia G, Izzo A, et al. Imaging of adrenal incidentaloma: our experience. *Int J Surg.* 2014; 12 Suppl 1:S126-31.
112. Fan J, Tang J, Fang J, Li Q, He E, Li J, Wang Y. Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions. *Med. Sci. Monit.* 2014, 20, 2132–2141/
113. Słapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak K, Kasperlik-Zaluska AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J. Ultrasonography.* 2015; 15:377–387.
114. Ozturk E, Onur Sildiroglu H, Kantarci M, et al. Computed tomography findings in diseases of the adrenal gland. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121:372-81.
115. Boland GW, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using fdg pet: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259:117–126.
116. Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL Macapinlac HA, et al. Impact of (1)(8) f-fdg pet/ct on the management of adrenocortical carcinoma: Analysis of 106 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41:2066–2073.
117. Voltan G, Boscaro M, Armanini D, Scaroni C, Ceccato F. A multidisciplinary approach to the management of adrenal incidentaloma. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021; 16:201–212.
118. Jamali S, Michoux N, Coche E, Dragean CA. Virtual unenhanced phase with spectral dual-energy CT: Is it an alternative to conventional true unenhanced phase for abdominal tissues? *Diagn. Interv. Imaging.* 2019; 100:503–511.
119. Sung CT, Shetty A, Menias CO, Houshyar R, Chatterjee S, Lee TK, et al. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. *Abdom. Radiol. (NY)* 2017; 42:2909–2926.
120. Agostini A, Borgheresi A, Mari A, et al. Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications. *Radiol Med* 2019; 124:1281-95
121. Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Sienz M, Bojunga J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall Med.* 2010; 31: 163–168.

122. D'Onofrio M, Crosara S, Signorini M, De Robertis R, Canestrini S, Principe F, et al. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Ultraschall Med.* 2013; 34:377–381.
123. Cingam SR, Mukkamalla SKR, Karanchi H. Adrenal Metastasis. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022; PMID: 28722909.
124. Barile A, Brunese L, Giovagnoni A. Gland diseases: new perspectives in diagnostic radiology. *Gland Surg.* 2019; 8:S126-9.
125. Tufton N, White G, Drake WM, Sahdev A, Akker SA. Diffusion-weighted imaging (DWI) highlights SDHB-related tumours: A pilot study. *Clin. Endocrinol.* 2019; 91:104–109.
126. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of Adrenocortical Carcinoma Is Less Complete and Local Recurrence Occurs Sooner and More Often after Laparoscopic Adrenalectomy than after Open Adrenalectomy. *Surgery.* 2012; 152: 1150–1157.
127. Meehan CP, Fuqua JL, Reiner AS, Moskowitz CS, Schwartz LH, et al. Prognostic significance of adrenal gland morphology at CT in patients with three common malignancies. *Br. J. Radiol.* 2012; 85:807–812.
128. Winzer, R.; Martin, R.; Kaiser, D.; Baldus, J.C.; Hoberuck, S.; Hoffmann, R.T, et al.. Bilateral adrenal enhancement revised-adrenal-to-spleen ratio as an appropriate mortality predictor. *Abdom. Radiol. (NY)* 2021; 46:2107–2114.
129. Morani AC, Jensen CT, Habra MA, Agrons MM, Menias CO, Wagner-Bartak, et al. Adrenocortical hyperplasia: A review of clinical presentation and imaging. *Abdom. Radiol. (NY)* 2020; 45:917–927.
130. Fanelli F, di Dalmazi G. Serum Steroid Profiling by Mass Spectrometry in Adrenocortical Tumors: Diagnostic Implications. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019; 26:160–165.
131. Hahner S, Caoili E, Else. T. 5th international ACC symposium: Imaging for diagnosis and surveillance of adrenal tumors—New advances and reviews of old concepts. *Horm. Cancer.* 2016; 7:40–43.
132. Seo, JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: Chemical-shift MRI and washout CT. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 202:1043–1050.
133. Al-Waeli DK, Mansour AA, Haddad NS. Reliability of adrenal computed tomography in predicting the functionality of adrenal incidentaloma. *Niger. Postgrad. Med. J.* 2020; 27: 101–107.
134. Carsin-Vu A, Oubaya N, Mule S, Janvier A, Delemer B, Soyer P, et al. Can. MDCT Linear and Volumetric Analysis of Adrenal Glands: Normative Data and Multiparametric Assessment. *Eur. Radiol.* 2016; 26:2494–2501.
135. Lingam RK, Sohaib SA, Rockall AG, Isidori AM, Chew S, Monson JP, et al. Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *Eur. Radiol.* 2004; 2:1787-92.
136. Hindman NM, Megibow A.J. One-Stop Shopping: Dual-Energy CT for the Confident Diagnosis of Adrenal Adenomas. *Radiology.* 2020; 296:333–334.
137. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznick, RH. Adrenocortical Carcinoma: The Range of Appearances on CT and MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196:W706–W714.

138. Tufton N, White G, Drake WM, Sahdev A, Akker SA. Diffusion-weighted imaging (DWI) highlights SDHB-related tumors: A pilot study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2019; 91:104–109.
139. Ueland G, Grinde T, Methlie P, Kelp O, Løvås K, Husebye ES. Diagnostic testing of autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocr. Connect.* 2020, 9, 963–970..
140. Decmann A, Perge P, Toth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: A comprehensive review. *Endocrine.* 2018; 59:7–15.
141. Gaujoux, S, Aime A, Assie G, Ciuni R, Bonnet S, Tenenbaum F, et al. Adrenalectomy for incidentaloma: Lessons learned from a single-center series of 274 patients. *ANZ J. Surg.* 2018; 88:468–473.
142. Sangwaiya MJ, Boland, GW, Cronin CG, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF. Incidental adrenal lesions: Accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT–10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology.* 2010; 256:504–510.
143. Podbrega, A, Kocjan T, Rakuša M, Popović P, Garbajs M, Goricar K, et al.. Natural history of nonfunctioning adrenal incidentalomas: A 10-year longitudinal follow-up study. *Endocr. Connect.* 2021; 10:637–645.
144. Voltan G, Boscaro M, Armanini D, Scaroni C, Ceccato F. A multidisciplinary approach to the management of adrenal incidentaloma. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021; 16:201–212.
145. Kedra A, Dohan A, Gaujoux S, Sibony M, Jouinot A, Assie G, Groussin Rouiller L, et al. Preoperative Detection of Liver Involvement by Right-Sided Adrenocortical Carcinoma Using CT and MRI. *Cancers. (Basel)* 2021; 13:1603.
146. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: Chemical-shift MRI and washout CT. *Am. J. Roentgenol.* 2021; 1:1043–1050.
147. Kostianen I, Hakaste L, Kejo P, Parviainen H, Laine T, Loytyniemi E, et al. Adrenocortical carcinoma: Presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine.* 2019; 65:166–174.
148. Zhang YM, Lei PF, Chen MN, Lv XF, Ling YH, Cai PQ, et al. CT findings of adrenal schwannoma. *Clin. Radiol.* 2016; 71: 464–470.
149. Greffier J, Frandon J. Spectral photon-counting CT system: Toward improved image quality performance in conventional and spectral CT imaging. *Diagn. Interv. Imaging.* 2021; 102:271–272.
150. Hindman NM, Megibow A.J. One-Stop Shopping: Dual-Energy CT for the Confident Diagnosis of Adrenal Adenomas. *Radiology* 2020, 296, 333–334.
151. Jamali S, Michoux N, Coche E, Dragean CA. Virtual unenhanced phase with spectral dual-energy CT: Is it an alternative to conventional true unenhanced phase for abdominal tissues? *Diagn. Interv. Imaging.* 2019; 100:503–511.
152. Flohr T, Petersilka M, Henning A, Ulzheimer S, Ferda J, Schmidt, B. Photon-counting CT review. *Phys. Med.* 2020; 79:126–136.
153. Greffier J, Frandon J. Spectral photon-counting CT system: Toward improved image quality performance in conventional and spectral CT imaging. *Diagn. Interv. Imaging.* 2021; 102:271–272.
154. Reginelli J, Alfonso A, et al. “Pitfalls and differential diagnosis on adrenal lesions: current concepts in CT/MR imaging: a narrative review” *Gland surgery* .2020; 9: 2331-2342.

155. Makay O, Erol V, Ozdemir M. Robotic adrenalectomy. *Gland Surg* 2019; 8:S10-6.
156. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153:189–194.
157. Halefoglu 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; 36:367–374.
158. Lussey-Lepoutre C, Bellucci A, Morin A, Buffet A, Amar L, Janin M, et al. In Vivo Detection of Succinate by Magnetic Resonance Spectroscopy as a Hallmark of SDHx Mutations in Paraganglioma. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22:1120–1129.
159. McCarthy CJ, McDermott S, Blake MA Adrenal Imaging: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Front. Horm. Res.* 2016; 45:55–69.
160. Allen, BC, Francis IR. Adrenal Imaging and Intervention. *Radiol. Clin. North. Am.* 2015; 53:1021–1035.
161. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: Does it still have a role? *Radiology.* 2004; 231: 711–716.
162. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, et al. Efficacy and Safety of Metyrosine in Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Multi-Center Trial in Japan. *Endocr. J.* 2018; 65: 359–371.
163. Yi X, Guan X, Chen C, Zhang Y, Zhang Z, Li M, et al. Adrenal incidentaloma: Machine learning-based quantitative texture analysis of unenhanced CT can effectively differentiate sPHEO from lipid-poor adrenal adenoma. *J. Cancer* 2018; 9:3577–3582.
164. Espinasse M, Pitre-Champagnat S, Charmettant B, Bidault F, Volk A, et al. CT Texture Analysis Challenges: Influence of Acquisition and Reconstruction Parameters: A Comprehensive Review. *Diagnostics.* 2020; 10:258
165. Feelders RA, de Herder WW, Neggers SJ, van der Lely AJ, Hofland LJ. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc).* 2013; 49(2):89-103.
166. Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptor types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin pathol.* 2006; 59(3): 274-9.
167. Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW. et al. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs.* 2009; 69(16): 2207-26.
168. Taieb D, Hicks R.Jm; Hindie Em Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019; 46:2112–2137.
169. Rao D, van Berkel A, Piscaer I, Young WF, Gruber L, Deutschbein T, et al. Impact of 123 I-MIBG scintigraphy on clinical decision making in pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 43: 211–217.

170. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Wafah, Rychlinski C, Mather SJ, et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003; May; 44(5):708-16.
171. Vukomanovic V, Matovic M, Djukic A, et al. The role of tumor-seeking radiopharmaceuticals in the diagnosis and management of adrenal tumors. *Acta Endocrinologica (Bucharest).* 2020;16(3):316-323.
172. Lugat A, Drui D, Mirallie E, Kraeber-Bodere F, Ansquer C. ^{18}F -FDOPA PET Compared With ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy and ^{18}F -FDG PET in Secreting Sporadic Pheochromocytoma. *Clin. Nucl. Med.* 2019; 44:738–740.
173. Elston MS, Meyer-Rochow GY, Conaglen HM, Clarkson A, Clifton-Bligh RJ, et al. Increased SSTR2A and SSTR3 expression in succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol.* 2015; 46(3):390-6.
174. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Irvani A, et al. The Role of ^{68}Ga -DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104:5091–5099.
175. Van der Harst E, de Herder, WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts, SW, et al. [^{123}I] Metaiodobenzylguanidine and [^{111}In] Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas 1. *J Clin Endocrin Metab.* 2001; 86(2):685-93.
176. Maurea S, Cuocolo A, Imbriaco M, Pellegrino T, Fusari M, Cuocolo R, et al. Imaging characterization of benign and malignant pheochromocytoma or paraganglioma: Comparison between MIBG uptake and MR signal intensity ratio. *Ann. Nucl. Med.* 2012; 26:670–675.
177. Krenning EP, Kwkkeboom DJ, Bakker WH, Breman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPAD- Phe1]- and [^{123}I -Tyr3]- octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20:716-31.
178. AL-Nahhas A, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *EJNMMI.* 2012; 39(Suppl 1):S1-S3.
179. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of (^{68}Ga) Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J. Nucl. Med.* 2019; 60:369–376
180. Verma A, Makdissi A, Chaudhuri A, Alok A, Batra M. Incidentally Discovered ACTH-Secreting Pituitary Adenoma on a Sestamibi Scan in a Patient With Hyperparathyroidism. *AACE Clin Case Rep.* 2015; 1(3):e152-5.
181. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S, Kim BJ, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J.* 2018; 59(4):501-510.
182. Goujon A, Schoentgen N, Betari R, Thoulouzan M, Vanalderwerelt V, Oumakhlouf, et al. Prognostic Factors after Adrenalectomy for Adrenal Metastasis. *Int. Urol. Nephrol.* 2020; 52: 1869–1876.
183. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol,* 2021; 9:876–92.

184. Stigliano Am Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J. Oncol.* 2012, 2012, 408131. 186. Patalano, A.; Brancato, V.; Mantero, F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm. Res.* 2009; 71: 99–104.
185. Lu Y, Li P, Gan W, Zhao X, Shen S, Feng W, et al. Clinical and Pathological Characteristics of Hypertensive and Normotensive Adrenal Pheochromocytomas. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2016; 124: 372–379.
186. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 309–340.
187. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo, M. Adrenal incidentaloma: An overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm. Res.* 1997; 47: 279–283.
188. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee, C, et al. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg.* 2022; 157:870–877..
189. Singh S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, LeBrasseur N, Bancos I. Frailty in Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion is Higher Than in Patients with Nonfunction-ing Adrenal Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105:e3307–e3315.
190. Damaskos C, Garmpis N, Dimitroulis D, Garmpi A, Farmaki P, Patsouras A, et al.. Concomitant existence of bilateral adrenal adenomas. to operate or not? *Maedica.* 2021; 16:723.
191. Chen S, Liu H, Luo P, Yu Y. Computed tomography combined with confirmatory tests for the diagnosis of aldosterone-producing adenoma. *Endocr J.* 2020; 68(3):EJ20–0395.
192. Feeney T, Madiedo A, Knapp PE, Gupta A, McAneny D, Drake FT. Incidental Adrenal Masses: Adherence to Guidelines and Methods to Improve Initial Follow-Up: A Systematic Review. *J. Surg. Res.* 2022; 269:18–27.
193. Turcu AF, Auchus R Approach to the Patient with Primary Aldosteronism: Utility and Limitations of Adrenal Vein Sampling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106:1195–1208.
194. Araujo-Castro M, Parra Ramirez P, Robles Lazaro C, Garcia Centeno R, Gracia Gimeno, P, et al. Predictors of Tumour Growth and Autonomous Cortisol Secretion Development during Follow-Up in Non-Functioning Adrenal Incidentalomas. *J. Clin. Med.* 2021; 10:550-559.
195. Uketa S, Shimizu Y, Ogawa K, Utsunomiya N, Asai S, Ishihara M, et al. Black adrenal adenoma causing subclinical Cushing’s syndrome complicated with pheochromocytoma. *IJU Case Rep.* 2021; 4:56–8.
- 196.. Sun F, Hong Y, Zhang H, Liu X, Zhao Z, He H, et al.. Determination of adrenal hypersecretion in primary aldosteronism without aldosterone-production adenomas. *BMC endocrine Disord.* 2021; 21:1–7.
197. Puglisi S, Perotti P, Barbot M, Cosio P, Scaroni C, Stigliano A, et al. Preoperative Treatment with Metyrapone in Patients with Cushing’s Syndrome Due to Adrenal Adenoma. *Endocr. Connect.* 2018; 7:1227–1235.
198. Chen S, Liu H, Luo P, Yu Y. Computed tomography combined with confirmatory tests for the diagnosis of aldosterone-producing adenoma. *Endocr J.* 2020; 68(3):EJ20–0395.

199. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: Is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162:91–99.
200. Yu R., Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010; 118:577–585.
201. Inhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al.. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:2656–2666.
202. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacche Mori, L, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:1541–1547.
203. Armaiz-Pena G, Flores SK, Cheng ZM, Zhang X, Esquivel, E, et al. Genotype-Phenotype Features of Germline Variants of the TMEM127 Pheochromocytoma Susceptibility Gene: A 10-Year Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106:e350–e364.
204. Patel D. Surgical approach to patients with pheochromocytoma. *Gland. Surg.* 2020; 9: 32–42.
205. Elmohr M, Fuentes D, Habra M, Bhosale P, Qayyum A, Gates E, et al. Machine learning-based texture analysis for differentiation of large adrenal cortical tumours on CT. *Clin. Radiol.* 2019; 74:818.e1–e818.
206. Hahner S, Caoili E, Else T. 5th international ACC symposium: Imaging for diagnosis and surveillance of adrenal tumors—New advances and reviews of old concepts. *Horm. Cancer.* 2016; 7:40–43.
207. Boland, GW, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using fdg pet: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259:117–126.
208. Han SJ, Kim TS, Jeon SW, Jeong SJ, Yun M, Rhee Y, et al. Analysis of adrenal masses by 18f-fdg positron emission tomography scanning. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61:802–809.
209. Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud, L, Sebag, F, et al. 18f-fdg pet/ct in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: A prospective multicentre evaluation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37:1669–1678.
210. He X, Caoili EM, Avram AM, Miller BS, Else T. 18f-fdg-pet/ct evaluation of indeterminate adrenal masses in non-cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106: 1448–1449.
211. Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, et al. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisolsecreting adrenocortical adenomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173:325–332.
212. Elmohr M, Fuentes D, Habra M, Bhosale P, Qayyum A, Gates, E, et al. Machine learning-based texture analysis for differentiation of large adrenal cortical tumours on CT. *Clin. Radiol.* 2019; 74:818.e1–e7.
213. Altinmakas E, Perrier ND, Grubbs EG, Lee JE, Prieto VG, Ng CS, et al.. Diagnostic performance of adrenal CT in the differentiation of adenoma and pheochromocytoma. *Acta Radiol.* 2020; 61:1080–6.

214. Ojeda CM, Dos Santos VG, Lorca J, Ruz-Caracuel I, Pian H, Dehesa AS, et al. Tumour size in adrenal tumors: Its importance in the indication of adrenalectomy and in surgical outcomes single-centre experience. *J. Endocrinol. Investig.* 2022; 45:1999–2006.
215. Northcutt BG, Raman SP, Long C, Oshmyansky AR, Siegelman SS, et al. MDCT of Adrenal Masses: Can Dual-Phase Enhancement Patterns Be Used to Differentiate Adenoma and Pheochromocytoma? *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201:834–839.
216. Kang S, Oh YL, Park SY. Distinguishing pheochromocytoma from adrenal adenoma by using modified computed tomography criteria. *Abdom. Imaging.* 2020; 46:1082–1090.
217. Araujo-Castro M, Centeno RG, Lázaro CR, Ramírez PP, Gimeno PG, Rojas-Marcos PM, et al. Predictive model of pheochromocytoma based on the imaging features of the adrenal tumours. *Sci. Rep.* 2022; 12: 2671-2679.
218. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190:1163–1168.
219. Barat M, Cottureau AS, Gaujoux S, Tenenbaum F, Sibony M, Bertherat J, et al. Adrenal Mass Characterization in the Era of Quantitative Imaging: State of the Art. *Cancers.* 2022; 14:569.
220. Gargan ML, Lee E, O’Sullivan M, Egan M, Gibney J, Crowther S, et al. Imaging features of atypical adrenocortical adenomas: A radiological-pathological correlation. *Br. J. Radiol.* 2022; 95:20210642.
221. Niu Z, Wang J, Yang Y, He J, Wang S, Xie Z, et al. Risk prediction model establishment with tri-phasic CT image features for differential diagnosis of adrenal pheochromocytomas and lipid-poor adenomas: Grouping method. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 925577.
222. Chen L, Li F, Zhuang H, Jing H, Du Y, Zeng Z. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC scintigraphy is superior to ¹³¹I-MIBG imaging in the evaluation of extraadrenal pheochromocytoma. *J Nuc Med.* 2009; 50(3):397-400
223. AL-Nahhas A, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *EJNMMI.* 2012; 39(Suppl 1):S1-S3.
224. Mosconi C, Vicennati V, Papadopoulos D, Dalmazi GD, Morselli-Labate AM, Golfieri R, Pasquali R. Can Imaging Predict Subclinical Cortisol Secretion in Patients with Adrenal Adenomas? A CT Predictive Score. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 209:122–129.
225. Akbulut S, Erten O, Kahramangil B, Gokceimam M, Kim YS, Li P, et al. A critical analysis of computed tomography washout in lipid-poor adrenal incidentalomas. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28:2756–62.
226. Albano D, Agnello F, Midiri F, Pecoraro G, Bruno A, Alongi P, et al.. Imaging features of adrenal masses. *Insights into Imaging.* 2019; 10:1–16.
227. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: A comparison of different methods. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14:587–599.
228. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: How much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202:423–430.

229. Barat M, Cottureau AS, Gaujoux S, Tenenbaum F, Sibony M, Bertherat J, et al. Adrenal Mass Characterization in the Era of Quantitative Imaging: State of the Art. *Cancers*. 2022; 14:569.
231. Gargan ML, Lee E, O’Sullivan M, Egan M, Gibney J, Crowther S, et al. Imaging features of atypical adrenocortical adenomas: A radiological-pathological correlation. *Br. J. Radiol.* 2022; 95:129.
232. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, 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; 90:871–877.
233. Niu Z, Wang J, Yang Y, He J, Wang S, Xie Z, et al. Risk prediction model establishment with tri-phasic CT image features for differential diagnosis of adrenal pheochromocytomas and lipid-poor adenomas: Grouping method. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 925577.
234. Galatola R, Romeo V, Simeoli C, Guadagno E, De Rosa I, Basso L, et al.. Characterization with hybrid imaging of cystic pheochromocytomas: correlation with pathology. *Quantitative Imaging Med Surg.* 2021; 11:862–9.
235. d’Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, Russo U, Melani., Ziglioli F, et al. Magnetic Resonance Imaging of Adrenal Gland: State of the Art. *Gland Surg.* 2019;8:S223–S232.
236. Abreu-Gomez J, Udare A, Alrashed A, Schieda N. Utility of T2-weighted MRI to Differentiate Adrenal Metastases from Lipid-Poor Adrenal Adenomas. *Radiol. Imaging Cancer.* 2020; 2:e200011.
237. Gerson R, Tu W, Abreu-Gomez J, Udare A, McPhedran R, Ramsay T, Schieda N. Evaluation of the T2-weighted (T2W) adrenal MRI calculator to differentiate adrenal pheochromocytoma from lipid-poor adrenal adenoma. *Eur. Radiol.* 2022; 32:8247–8255.
238. Romeo V, Maurea S, Cuocolo R, Petretta M, Mainenti PP, Verde F, et al. A. Characterization of Adrenal Lesions on Unenhanced MRI Using Texture Analysis: A Machine-Learning Approach. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 48:198–204.
239. Altinmakas E, Perrier ND, Grubbs E.G., Lee JE, Prieto VG, Diagnostic Performance of Adrenal CT in the Differentiation of Adenoma and Pheochromocytoma. *Acta Radiol.* 2020;61:1080–1086
240. Rojas-Marcos PM, Fernández-Ladreda MT, Hualpa JCP, Núñez MS, López-García MC, et al. Predictive model of pheochromocytoma based on the imaging features of the adrenal tumours. *Sci. Rep.* 2022; 12:2671.
241. Tüdös Z, Kučera P, Szász,P, Hartmann I, Langová K, Škarda J, et al. Influence of slice thickness on result of CT histogram analysis in indeterminate adrenal masses. *Abdom. Radiol.* 2019; 44:1461–1469.
242. Clark, T.J.; Hsu, L.D.; Hippe, D.; Cowan, S.; Carnell, J.; Wang, C.L. 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.
243. Bracci B, De Santis D, Del Gaudio A, et al. Adrenal Lesions: A Review of Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2171.
244. van Timmeren, J, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B.. Radiomics in medical imaging-“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020; 11: 91-95.

245. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart, PM. Adrenal Incidentaloma. *Endocr. Rev.* 2020; 41:775–820..
246. Willemink MJ, Persson M, Pourmorteza A, Pelc NJ, Fleischmann D. Photon-counting CT: Technical Principles and Clinical Prospects. *Radiology.* 2018; 289: 293–312.
247. Sung CT, Shetty A, Menias CO, Houshyar R, Chatterjee S, Lee TK, et al. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. *Abdom. Radiol. (NY)* 2017; 42:2909–2926.
248. Hahner S, Caoili E, Else T. 5th International ACC Symposium: Imaging for Diagnosis and Surveillance of Adrenal Tumors New Advances and Reviews of Old Concepts. *Horm. Cancer.* 2016; 7:40–43.

БИОГРАФИЈА

Прим. Др Светлана Коцић

e-mail: lanakocic@gmail.com

Tel: 064/6164977

Рођена је 26.04.1979.године у Београду. Основну школу и гимназију завршила је у Београду. Медицински факултет, Универзитета у Београду уписала је школске 1998/99. године и дипломирала 2005. године. Специјализацију из радиологије уписала је школске 2008/09. године на Медицинском факултету, Универзитета у Београду, специјалистички испит положила 2014. године. Субспецијализацију из ангиологије је уписала 2017. године на Медицинском факултету, Универзитета у Београду, и положила субспецијалистички испит 2019.године. Звање примаријуса је стекла 2022 године. Од 2011. године ради у Служби за радиолошку дијагностику Клиничког болничког центра Земун, у Београду на позицији шефа дијагностике дојки. Академске докторске студије је уписала школске 2019/20.године на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.Стручна усавршавање из области неурорадиологије, дијагностике обољења дојки и кардиоваскуларног система стекла је у универзитетским центрима у земљи и иностранству. Објавила је 5 ауторских, 6 коауторских радова и 17 рада у виду резимеа и постера. Учествовала је као предавач на више семинара у оквиру КМЕ у нашој земљи и иностранству. Члан је Удружења радиолога Србије, Радиолошке секције- Српског лекарског друштва, Европског удружења радиолога.

Библиографија:

- 1.Kocic S, Vukomanovic V, Djukic A, Saponjski J, Saponjski D, Aleksic V, et al. Can MDCT Enhancement Patterns Be Helpful in Differentiating Secretory from Non-Functional Adrenal Adenoma?.*Medicina*. 2024; doi:10.3390/medicina60010072.
2. Saponjski,J, Stojanovich L Stanisavljevic N, Djokovic A, Vojinovic R, Kocic S, et al. Quantitative and Qualitative Characteristics of Atherosclerotic Plaques on Carotid Arteries in Patients with Antiphospholipid Syndrome: The Role of MDCT Angiography. *Diseases*.. 2023; 11: 131. <https://doi.org/10.3390/diseases11040131>.
3. Ristic S, Bajic B, Radevic S, Subotic S, Kocic S, Janicijevic K, et al.“Vitamin D deficiency in patients receiving antidepressant medications”. *SJECR*.2022; DOI: 10.2478/sjecr-2022-0001.
4. Kocic S, Vojinović R, Prijic-Plečević L. “A rare case of the malignant phyllodes breast tumor-a case report “. *SJECR*. 2022; DOI: 10.2478/sjecr-2022-0007.

Образац 1 а

(за докторе наука који су одбранили докторску дисертацију
пре успостављања дигиталног репозиторијума)

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Светлана Коцић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„РАДИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОЦЕСА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА
МУЛТИДЕТЕКТОРСКОМ КОМПЈУТЕРИЗОВАНОМ ТОМОГРАФИЈОМ“

која је одбрањена на _____

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 14.3.2024 године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„РАДИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОЦЕСА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА
МУЛТИДЕТЕКТОРСКОМ КОМПЈУТЕРИЗОВАНОМ ТОМОГРАФИЈОМ“

истоветне.

У Крагујевцу, 14.3.2024 године,



_____ потпис аутора _____

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Светлана Коцић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„РАДИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ ПРОЦЕСА НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА МУЛТИДЕТЕКТОРСКОМ КОМПЈУТЕРИЗОВАНОМ ТОМОГРАФИЈОМ“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

Ауторство

2) Ауторство - делити под истим условима

3) Ауторство - без прерада

4) Ауторство - некомерцијално

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 14.3.2024 године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>