

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ANA PAULA TEIXEIRA DOS SANTOS**

**COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO CRITÉRIO DE ATENUAÇÃO  
MÉDIA COM A ANÁLISE DO HISTOGRAMA DE VÓXEIS NOS EXAMES DE  
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PARA A DIFERENCIAÇÃO ENTRE  
ADENOMAS E FEOCROMOCITOMAS ADRENAIS.**

Ribeirão Preto

2022

ANA PAULA TEIXEIRA DOS SANTOS

**COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO CRITÉRIO DE ATENUAÇÃO MÉDIA COM A ANÁLISE DO HISTOGRAMA DE VÓXEIS NOS EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PARA A DIFERENCIAÇÃO ENTRE ADENOMAS E FEOCROMOCITOMAS ADRENAIS.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre pelo programa de mestrado profissional em Ciências das Imagens e Física Médica, do departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Ana Paula Teixeira dos

Comparação da acurácia diagnóstica do critério de atenuação média com a análise do histograma de vóxeis nos exames de tomografia computadorizada para a diferenciação entre adenomas e feocromocitomas adrenais/ Ana Paula Teixeira dos Santos,

Orientador: Valdair Francisco Muglia.

– Ribeirão Preto, 2022.

30 páginas, 4 tabelas, 3 Figuras.

Dissertação de mestrado profissional (Programa Ciências das Imagens e Física Médica – Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Incidentaloma adrenal; 2) Feocromocitoma; 3) Tomografia Computadorizada.



## FOLHA DE APROVAÇÃO

### ANA PAULA TEIXEIRA DOS SANTOS

Comparação da acurácia diagnóstica do critério de atenuação média com a análise do histograma de vóxeis nos exames de tomografia computadorizada para a diferenciação entre adenomas e feocromocitomas adrenais.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, que me concedeu o bem maior da vida e me abençoa a cada dia com novas oportunidades.

Depois aos meus pais, que não mediram esforços para que eu pudesse estudar e alcançar os meus objetivos.

Agradeço a todos os professores que participaram da minha formação profissional, em especial ao meu orientador Valdair Francisco Muglia, por ter me acolhido e instruído tão bem durante esses últimos anos cruciais para minha carreira profissional.

Agradeço a colega Luciana Patrício por toda a ajuda durante a residência médica e o mestrado profissional. Obrigada por sua dedicação e prontidão em nos auxiliar.

Ao meu marido, amigos e demais familiares a minha gratidão eterna pelo apoio e por todos os incentivos que recebi ao longo da caminhada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Santos, APT. Comparação da acurácia diagnóstica do critério de atenuação média com a análise do histograma de vóxeis nos exames de tomografia computadorizada para a diferenciação entre adenomas e feocromocitomas adrenais. Dissertação de mestrado profissional. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

**Introdução:** Os incidentalomas adrenais (IAs) são lesões descobertas ao acaso em exames de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância magnética (RM), com prevalência variando de 1,0 a 8,7%. Aproximadamente 75% dos IAs constituem adenomas não funcionantes, embora na população oncológica deva-se considerar a possibilidade de metástases em até 30 a 40%. Entretanto, estima-se que um IA pode ser um feocromocitoma (FCC) em 3 a 7 % dos casos. Estudos recentes revelaram uma proporção de até 30% de FCCs clinicamente silenciosos sendo diagnosticados como IAs. Dessa forma, a busca por critérios diagnósticos confiáveis para diferenciar adenomas adrenais (AAs), sobretudo os adenomas pobres em lipídios (APLs), de FCCs quando um IA é encontrado tem sido o foco de diversos estudos na literatura. **Objetivo:** Avaliar a acurácia diagnóstica da análise de histograma, a partir da contagem de vóxeis e a partir da mensuração única da atenuação média e desvio padrão de uma mesma região de interesse (ROI), demarcada sobre o IA, na diferenciação entre os AAs e os FCCs. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em dois centros distintos (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Hospital de Amor, Barretos), em que dois radiologistas não envolvidos com a análise das imagens procuraram por “feocromocitomas” no Sistema de Informação Radiológica (SIR) e nos dados eletrônicos do Serviço de Patologia de ambas as instituições e identificaram todos os casos de pacientes com este diagnóstico comprovado por biópsia e/ou cirurgia com confirmação histopatológica, no período de janeiro de 2009 a julho de 2019. Com base na data do diagnóstico, foram selecionados até dois AAs para cada FCC encontrado, sempre com data próxima. A qualidade das imagens de TC foi avaliada por um radiologista sênior. Dois residentes de radiologia do terceiro ano revisaram os registros eletrônicos de todos os pacientes inscritos, pesquisando ou confirmando a idade, gênero, testes bioquímicos endocrinológicos e histopatologia, quando disponíveis. Para os FCCs, foram documentados também os níveis plasmáticos e urinários de metanefrinas e normetanefrinas. Dois leitores independentes, com quatro e cinco anos de experiência em imagens abdominais, ambos cegos para as informações clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos pacientes, fizeram a leitura das imagens, avaliando subjetivamente as lesões adrenais e demarcando o ROI no interior das mesmas. A partir desse ROI, registraram a atenuação média e o desvio padrão para todas as lesões; e com esses valores estimaram o 10º percentil calculado. Um radiologista com mais de 20 anos de experiência reuniu as informações desses ROIs para a construção do histograma de pixels. Este mesmo leitor avaliou os dados do histograma e contou o número de pixels que foram mensurados para determinar o valor de densidade observada do 10º percentil, definido como o 10º percentil observado (AH). Para todas as análises realizadas neste estudo, foi utilizado o software Stata versão 15 (College Station, TX) e o nível de significância estatística foi fixado em  $p > 0.05$ . **Resultados:** Ao avaliar os critérios diagnósticos para atenuação média na fase sem meio de contraste, análise de histograma e 10º percentil calculado observamos que com o uso dos dois últimos a sensibilidade e acurácia na detecção de adenomas aumentaram comparativamente ao critério de atenuação média, sem prejudicar a especificidade. A sensibilidade para o leitor 1 aumentou de 75% (IC 95% 61,0 - 85,9), utilizando a atenuação média de 10UH como ponto de corte, para 90,4% (IC 95% 79,0 - 96,8), para AH e 10º percentil calculado,  $p=0,009$ ; e para o leitor 2, aumentou de 71,1% (IC

95% 52,9 – 86,9) para 92,3% (IC 95% 81,5 – 97,9), respectivamente,  $p=0,0005$ . Para ambos os leitores, a especificidade da atenuação média foi de 100% (IC 95% 88,0 – 100,0). A especificidade para a AH e 10º percentil calculado foi a mesma para o leitor 1, 96,5% (IC 95% 82,2 – 99,9), devido a um pequeno FCC, medindo 1,5 cm, com área cística, que apresentava mais de 10% de vóxeis negativos mesmo fora desta área cística. Para o leitor 2, a especificidade para a AH e 10º percentil calculado foi a mesma 93,1% (IC 95% 77,2 – 99,1), pois além do pequeno FCC já mencionado, um outro medindo 5,4 cm, contendo grande área cística, continha 15,4% de vóxeis negativos. **Conclusão:** Nossos dados indicam que a análise de histograma utilizando a estimativa do 10º percentil de vóxeis a partir de uma única aferição pode ser usada para a diferenciação entre AAs e FCCs não funcionantes, com valor incremental na caracterização de LPA.

**Palavras-chave:** Incidentaloma adrenal; feocromocitoma; tomografia computadorizada.

## ABSTRACT

Santos, APT, Master's degree. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Comparison of the diagnostic accuracy of the mean attenuation criteria with the analysis of the voxel histogram in computed tomography exams to differentiate between adrenal adenomas and pheochromocytomas.

**Introduction:** Adrenal incidentalomas (AIs) are lesions discovered by chance on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scans, with a prevalence ranging from 1.0 to 8.7%. Approximately 75% of AIs are non-functioning adenomas, although in the oncologic population, the possibility of metastases in up to 30 to 40% should be considered. However, an AI is estimated to be a pheochromocytoma (PCC) in 3 to 7% of cases. Recent studies have revealed a proportion of up to 30% of clinically silent PCCs being diagnosed as AIs. Thus, the search for reliable diagnostic criteria to differentiate adrenal adenomas (AAs), especially lipid-poor adenomas (APLs), from PCCs when an AI is found has been the focus of several studies in the literature. **Objective:** To evaluate the diagnostic accuracy of the histogram analysis, from the voxel count and from the single measurement of the mean attenuation and standard deviation of the same region of interest (ROI), demarcated on the AI, in the differentiation between AAs and the PCCs. **Material and Methods:** This retrospective study was conducted in two different centers (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto and Hospital de Amor, Barretos), in which two radiologists not involved with image analysis searched for “pheochromocytomas” in the Radiological Information System (SIR) and in the electronic data of the Pathology Service of both institutions and identified all cases of patients with diagnosis proven by biopsy and/or surgery with histopathological confirmation, in the period from January 2009 to July 2019. Based on the date of the diagnosis, up to two AAs were selected for each PCC, always with a close date. The quality of the CT images was evaluated by a senior radiologist. Two third-year radiology residents reviewed the electronic records of all enrolled patients, searching or confirming age, gender, endocrine biochemical tests, and histopathology when available. For PCCs, plasma and urinary levels of metanephrines and normetanephrines were also documented. Two independent readers, with four and five years of experience in abdominal imaging, both blinded to the clinical, laboratory and histopathological information of the patients, read the images, subjectively evaluating the adrenal lesions and demarcating the ROI within them. From this ROI, they recorded the mean attenuation and standard deviation for all lesions; and with these values they estimated the 10th percentile calculated. A radiologist with over 20 years of experience gathered the information from these ROIs to construct the pixel histogram. This same reader evaluated the histogram data and counted the number of pixels that were measured to determine the observed 10th percentile density value, defined as the observed 10th percentile (HA). For all analyzes performed in this study, Stata software version 15 (College Station, TX) was used and the level of statistical significance was set at  $p > 0.05$ . **Results:** When evaluating the diagnostic criteria for mean attenuation in the non-contrast-enhanced phase, histogram analysis (HA) and calculated 10th percentile, we observed that with the use of the last two, the sensitivity and accuracy for adenomas increased compared to the mean attenuation criterion, without penalizing the specificity. The sensitivity for reader 1 increased from 75% (95% CI 61.0 - 85.9), using the average attenuation of 10UH as the cut-off point, to 90.4% (95% CI 79.0 - 96.8), for the HA and calculated 10th percentile,  $p = 0.009$ ; and for reader 2, it increased from 71.1% (95% CI 52.9 - 86.9) to 92.3% (95% CI 81.5 - 97.9), respectively,  $p = 0.0005$ . For both readers, the mean attenuation specificity was 100% (95% CI 88.0 - 100.0). Specificity for HA and calculated 10th percentile was the same

for reader 1, 96.5% (95% CI 82.2 – 99.9), due to a small PCC, measuring 1.5 cm, with cystic area, which had more than 10% negative voxels even outside this cystic area. For reader 2, the specificity for HA and the calculated 10th percentile was the same 93.1% (95% CI 77.2 – 99.1), because in addition to the small PCC already mentioned, another measuring 5.4 cm, containing a large cystic area, contained 15.4% negative voxels. **Conclusion:** Our data indicate that histogram analysis using the 10th percentile of voxels from a single measurement can be used to differentiate between non-functioning AAs and PCCs, with incremental value in the characterization of LPA.

**Keywords:** Adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, Computed Tomography.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA: adenoma adrenal

AH: análise de histograma

CalcP10: 10º percentil calculado

CCIFM: Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

CEP: comitê de ética e pesquisa.

CNR: razão ruído-contraste

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

IA: incidentaloma de adrenal

ICC: correlações intraclasses (do inglês “Intraclass Correlation Coefficient”)

APL: adenoma podre em lipídios

FCC: feocromocitoma

PACS: do inglês “Picture and Archiving Communication System”

RM: ressonância magnética

ROI: região de interesse, do inglês “region of interest”

TC: tomografia computadorizada

UH: unidades de Hounsfield

USP: Universidade de São Paulo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Seleção de pacientes.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 2. TC abdominal com cortes axiais nas fases sem contraste e portal de lesão na glândula adrenal .....	22
Figura 3. TC abdominal com cortes axiais nas fases arterial e sem contraste de lesão na glândula adrenal.....	24

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis clínicas.....	21
Tabela 2. Variáveis de imagem .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 3. Acurácia diagnóstica.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 4. Concordância interobservador .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Tipo de estudo .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Coleta de dados .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 Critérios de inclusão .....</b>	<b>16</b>
<b>3.4 Critérios de exclusão .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5 Seleção da população estudada .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais .....</b>	<b>17</b>
<b>3.7 Protocolos de TC e qualidade das imagens .....</b>	<b>18</b>
<b>3.8 Análise das imagens de TC .....</b>	<b>19</b>
<b>3.9 Padrão de referência .....</b>	<b>20</b>
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>20</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Uma lesão na adrenal descoberta incidentalmente em estudos diagnósticos direcionados a outras patologias é denominada de incidentaloma adrenal (IA), que constitui achado comum em exames abdominais de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), com prevalência variando de 1,0 a 8,7%, aumentando com a idade (1,2). Aproximadamente 75% dos adenomas não funcionantes representam incidentalomas, embora deva-se considerar a possibilidade de metástases em até 30 a 40% na população oncológica (17,32). Estima-se, todavia, que um IA pode ser um feocromocitoma (FCC) em 3 a 7% dos casos (3). Os FCCs clinicamente silenciosos são considerados pouco frequentes, entretanto, alguns estudos recentes estimaram uma proporção de até 30% de FCCs sendo diagnosticados como IAs (4,5).

Geralmente o diagnóstico de um FCC é feito a partir de uma combinação de sinais e sintomas típicos (cefaleia, taquicardia, sudorese, rubor e calor facial), elevação da pressão arterial e demonstração bioquímica de níveis plasmáticos elevados de metanefrinas, os metabólitos O-metilados das catecolaminas (4,6,7). O conhecimento de que uma fração substancial dos pacientes com FCC é assintomática ou oligossintomática é preocupante, já que essas lesões estão associadas a um risco aumentado de complicações cardiovasculares graves relacionadas à produção excessiva de catecolaminas (8,9).

Neste cenário, a busca por critérios diagnósticos confiáveis para diferenciar adenomas adrenais (AAs) de FCCs quando um IA é encontrado tem sido o foco de diversos estudos na literatura (10). Recentemente, alguns estudos (7,11), incluindo um multicêntrico (11), indicaram que IAs com atenuação média inferior a 10 unidades de Hounsfield (UH) em imagens de TC não contrastada não requerem rastreamento bioquímico para exclusão de FCC, recomendação esta já incorporada por algumas sociedades endocrinológicas (12).

No entanto, também é bem estabelecido que uma proporção significativa de AAs não tem lipídios intracitoplasmáticos suficientes, resultando em uma atenuação média superior a 10 UH (13), os chamados adenomas pobres em lipídios (APL). Nessa situação, um critério diagnóstico alternativo é a técnica de “wash out” (14,15), que compara a atenuação média nas imagens tardias (adquiridas 10 ou 15 minutos após a injeção do meio de contraste iodado), com a atenuação média nas fases venosa e sem meio de contraste. Essa técnica constitui método confiável para separar AAs de lesões

malignas (16,17), tanto primárias quanto secundárias, com algumas exceções (por exemplo metástases de carcinomas hepatocelulares e de células renais). Porém, este método diagnóstico não é preciso para distinguir AAs de FCCs, uma vez que estes últimos, frequentemente, se apresentam com marcado “wash out” (18,19).

Na última década, a análise dos vóxeis compreendidos em uma região de interesse (ROI) demarcada sobre um IA, conhecida como análise de histograma, surgiu como uma alternativa para melhorar a caracterização do LPA (20,23). Com base na análise de histograma, qualquer lesão adrenal homogênea, menor que 4,0 cm, com pelo menos 10% dos vóxeis negativos, poderia ser considerada como um AA (20). Mais recentemente, a análise de histograma (AH) ganhou novo interesse no meio científico, quando alguns estudos demonstraram que o 10º percentil poderia ser calculado a partir da atenuação média e desvio padrão de um mesmo ROI, desde que a distribuição de vóxeis fosse normal (24,25).

Até o presente momento, a AH só foi testada para diferenciar FCCs de AAs, sobretudo os APLs, em um único estudo, o de Remer et al, realizado em 2007 (26). Neste estudo, os autores utilizaram o 10º percentil por meio da contagem dos vóxeis. Seguindo essa linha de raciocínio, conduzimos este estudo para avaliar a acurácia diagnóstica da AH na diferenciação entre AAs e FCCs, utilizando tanto a contagem de vóxeis, quanto a mensuração única a partir de um mesmo ROI.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a acurácia diagnóstica da análise de histograma, a partir da contagem de vóxeis e a partir da mensuração única da atenuação média e desvio padrão de um mesmo ROI na diferenciação entre os adenomas adrenais e os feocromocitomas.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de análise retrospectiva realizada em dois centros distintos, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Hospital do Amor, Barretos, após a aprovação de ambos os comitês institucionais de pesquisa em humanos, com

dispensa do consentimento informado por escrito, devido à natureza do estudo (CAAE 39819020.9.0000.5440).

### **3.2 Coleta de dados**

Utilizando o Sistema de Informação Radiológica (SIR) e os dados eletrônicos do Serviço de Patologia das duas instituições, dois radiologistas não envolvidos com a análise das imagens procuraram por “feocromocitomas” e identificaram retrospectivamente os casos de todos os pacientes com este diagnóstico comprovado por meio de biópsia e/ou cirurgia com confirmação histopatológica, no período de janeiro de 2009 a julho de 2019.

### **3.3 Critérios de inclusão**

Com base na data do diagnóstico, selecionamos até dois adenomas para cada feocromocitoma encontrado, respeitando o intervalo de duas semanas para evitar qualquer viés cronológico, começando pela data mais próxima. Esse intervalo foi definido para garantir que os pacientes fossem examinados pelos mesmos aparelhos de TC, ou contemporâneos.

Os adenomas foram selecionados desde que tivessem diagnóstico histopatológico, independente do tamanho (n=4), ou fossem acompanhados por pelo menos 12 meses (n=48), demonstrando estabilidade de tamanho, homogeneidade e maior eixo longitudinal inferior a 4,0 cm. O tempo médio de acompanhamento dos adenomas foi de 37,3 +/- 23,1 meses (13 a 107 meses).

### **3.4 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão para AAs e FCCs foram os mesmos:

- a) Ausência de imagens de TC ou TC sem meio de contraste;
- b) Imagens consideradas não adequadas, devido degradação por artefatos metálicos ou de movimento, por exemplo;
- c) Imagens com baixo CNR (veja abaixo);
- d) Espessura de corte superior a 3 mm.

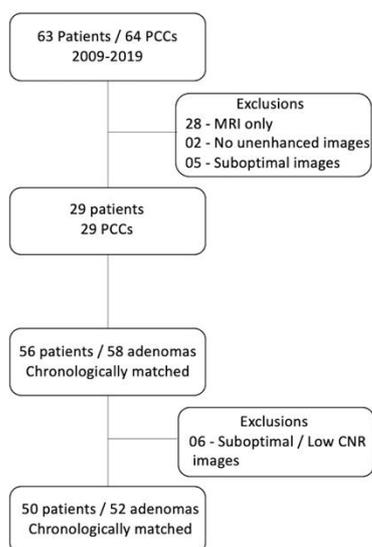
### 3.5 Seleção da população estudada

Dos 64 feocromocitomas encontrados a partir dos dados de base eletrônicos, 29 pacientes foram excluídos porque não tinham imagens de TC e outros dois porque só tinham realizado TC não contrastada; três foram excluídos em função de artefatos metálicos na área da adrenal e outros dois devido ao baixo CNR, relacionado à obesidade.

No grupo dos adenomas, quatro pacientes foram excluídos devido às imagens inadequadas e outros dois devido ao baixo CNR.

Após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, os pacientes foram então divididos em dois grupos (Figura 1), representados pelos feocromocitomas (n=29) e pelos adenomas (n=52).

**Figura 1 – Seleção de Pacientes**



### 3.6 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Dois residentes de radiologia do terceiro ano revisaram os registros eletrônicos de todos os pacientes inscritos, pesquisando ou confirmando a idade, gênero, testes bioquímicos endocrinológicos e histopatologia, quando disponíveis.

Para os FCCs, foram documentados também os níveis plasmáticos e urinários de metanefrinas e normetanefrinas.

### **3.7 Protocolos de TC e qualidade das imagens**

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados em um dos três aparelhos multidetectores descritos a seguir: Brilliance, 16 fileiras de detectores (Philips, Best, The Netherlands); Somaton Sensation, 64 fileiras de detectores (Siemens, Erlangen – Alemanha) e LightSpeed VCT, 64 fileiras de detectores (General Electric, Milwaukee – EUA).

A espessura do corte na aquisição das imagens foi de 1,0 a 1,25 mm, utilizando 120 kV, com mA variável, definida pelo biotipo do paciente (27). Todas as imagens foram posteriormente processadas e reconstruídas através de algoritmo padrão para partes moles, com colimação de 3 mm, sem sobreposição de estruturas. Quando usado, o *pitch* foi fixado em 1:1 em todos os exames.

Em um estudo retrospectivo como este, os exames de TC foram realizados utilizando-se de diferentes protocolos, de acordo com a indicação, como estudos não contrastados (por exemplo para investigação de litíase urinária) e estudos multifásicos, incluindo fases arterial, portal, de equilíbrio e por vezes fases tardias (por exemplo na urotomografia computadorizada). As imagens contrastadas foram obtidas na fase arterial através de sincronização da bomba injetora, com administração em *bolus*. Posteriormente, a fase venosa ou portal foi adquirida após 60 a 70 segundos da injeção do meio de contraste. Dependendo do peso do paciente, 100 a 120 mL de contraste iodado não iônico foi administrado (Visipaque 320, General Electric; Milwaukee-USA ou Ultravist, Schering Germany) através de bomba infusora, com velocidade de 2 a 4 mL/s.

A qualidade da imagem foi avaliada pelo radiologista sênior, que colocou um ROI com pelo menos 1,0 cm de diâmetro na adrenal, fígado, baço e gordura retroperitoneal, adjacente e no interior da lesão adrenal, para mensurar a razão ruído-contraste (no inglês, CNR). Uma CNR maior do que 3,0 foi definida como o ponto de corte para se considerar uma imagem de boa qualidade. Para calcular a CNR empregou-se a seguinte fórmula (28):

- $CNR = (densidade\ média\ da\ lesão\ adrenal - densidade\ média\ da\ gordura\ retroperitoneal) / desvio\ padrão\ da\ densidade\ da\ lesão\ adrenal$ .

### 3.8 Análise das imagens de TC

Dois leitores independentes, com quatro e cinco anos de experiência em imagens abdominais, ambos cegos para as informações clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos pacientes, fizeram a leitura das imagens.

Os leitores avaliaram subjetivamente todas as lesões adrenais quanto à homogeneidade nas fases contrastadas e não contrastadas, documentando a presença de calcificações e também registrando o tamanho do maior diâmetro dessas lesões.

Posicionaram um ROI no interior das lesões, no plano de corte em que se mostravam maiores, evitando, sempre que possível, áreas de baixa densidade e sem realce pelo meio de contraste (císticas). A partir desse ROI, registraram a atenuação média e o desvio padrão para todas as lesões. As informações desse ROI foram posteriormente salvas em formato xml.

Com esses valores de atenuação média e desvio padrão, os leitores estimaram o 10º percentil, de acordo com a fórmula (29):

- $10^\circ\ percentil = atenuação\ média - (1,28 \times desvio\ padrão)$

O valor obtido desta equação foi definido como o 10º percentil calculado (calcP10).

Para análise de histograma, um radiologista experiente, com mais de 20 anos de atuação em imagem abdominal, utilizando os arquivos salvos em xml, reuniu as informações obtidas dos ROIs para gerar um arquivo Excel (Microsoft, Redmond Washington, U.S.A), contendo os valores de atenuação para cada pixel. Com esses valores, um histograma, isto é, um gráfico de atenuação do pixel (em UH), pelo número de pixels, foi construído.

Este mesmo leitor avaliou os dados do histograma e contou o número de pixels que foram mensurados para determinar o valor de densidade observada do 10º percentil.

O valor aqui obtido foi então definido como o 10º percentil observado (AH).

Para ser diagnosticado como um adenoma de adrenal, neste estudo, os seguintes critérios foram usados:

- a) Atenuação média nas imagens não contrastadas  $<10\text{UH}$  (10).
- b) 10º percentil  $<0\text{UH}$ , seja pelo valor observado na AH, seja pelo valor calculado através da fórmula descrita acima (20-24).

Na prática clínica, existem outros dois critérios adicionais, os quais se combinam com qualquer outro utilizado em estudos de TC ou RM: a lesão deve ser homogênea e medir até 4,0 cm (10,30). No presente estudo, primeiramente avaliamos a acurácia diagnóstica da análise de histograma, sem aplicar essas duas premissas.

### **3.9 Padrão de referência**

Para os FCCs, o padrão de referência para diagnóstico foi o laudo histopatológico somado aos testes bioquímicos. Para os AAs, confirmação cirúrgica e histopatológica, quando disponível (n=4); ou, como previamente relatado, seguimento por pelo menos um ano, sem variações no tamanho. Para estas lesões apenas acompanhadas, foram também acrescentados os critérios de homogeneidade e maior medida inferior a 4,0 cm.

## **4. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para todas as análises realizadas neste estudo, foi utilizado o software Stata versão 15 (College Station, TX) e o nível de significância estatística foi fixado em  $p>0.05$ .

O teste estatístico Shapiro-Wilks foi usado para determinar quais variáveis contínuas apresentaram distribuição normal ou não, incluindo o histograma derivado dos vóxeis. Para as variáveis distribuídas normalmente, o teste t de Student foi realizado para comparar a média entre os dois grupos. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de todas as outras variáveis. Para comparação de variáveis categóricas empregou-se o teste Qui-Quadrado.

As acurácias diagnósticas da densidade média, utilizando um valor de corte de 10UH, o 10º percentil observado da AH e o 10º percentil calculado foram comparadas pelo teste de McNemar.

A reprodutibilidade do padrão de densidade (homogênea ou heterogênea) e presença de calcificações, foi estabelecida através das correlações intraclasses (ICC) pelo teste de Cohen.

## 5. RESULTADOS

Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis clínicas

	Adenomas	Feocromocitomas	p-value
idade (anos)	60.0 +/- 15.2 (9-87)	47.9 +/- 16.7 (15-74)	0.001
Sexo	36 fem. (69.2%) 16 masc. (30.8%)	20 fem. (69.0%) 9 masc. (31.0%)	0.98
Lateralidade	25 Direita (48.1%) 27 Esquerda (51.9%)	13 Direita (44.8%) 16 Esquerda (55.2%)	0.77
Padrão-ouro	Seguimento n=48 Cirurgia/Patologia n=4	29 Cirurgia/Patologia	

A média de idade dos pacientes com feocromocitomas foi significativamente inferior àqueles com adenomas ( $p=0.001$ ). Não houve diferença significativa para gênero e lateralidade das lesões entre os dois grupos.

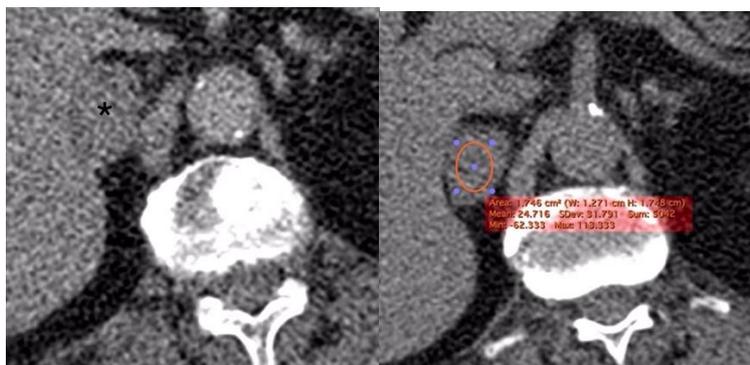
De acordo com as aferições do leitor 1, 25% (13/52) dos adenomas eram pobres em lipídios (atenuação média  $>10UH$ ); já para o leitor 2 essa proporção foi de 30,7% (16/52).

Quando avaliados os parâmetros de imagem nos estudos de TC (Tabela 2), os FCCs apresentaram-se significativamente maiores do que os adenomas, com maior eixo cerca de duas vezes maior, comparativamente ao dos adenomas (2,53 versus 5,32 para o leitor 1; e 2,42 versus 5,03 para o leitor 2;  $p<0,0001$  para ambos). Somente três adenomas foram maiores que 4,0 cm (5,8%), enquanto 12 FCCs mediram menos que 4,0 cm (41,4%).

Tabela 2- Variáveis de imagem

		Adenomas	Feocromocitomas	p-value
Tamanho (cm)	Obs 1	2.53 +/- 1.43 (1.2 – 11)	5.32 +/- 3.32 (1.4 – 16.0)	<0.0001
	OBS 2	2.42 +/- 1.44 (1.0 – 10.6)	5.03 +/- 3.12 (1.3 – 14.9)	<0.0001
Atenuação Média* (HU)	OBS 1	4.84 +/- 15.44 (-27 – 44)	36.58 +/- 8.31 (11 – 47)	<0.0001
	OBS 2	5.83 +/- 14.81 (-29 – 49)	36.63 +/- 8.27 (12 – 49)	<0.0001
P10 estimado HU	OBS 1	-23.04 +/- 16.67 (-54 – 27)	14.55 +/- 10.32 (-14 – 34)	<0.0001
	OBS 2	-24.83 +/- 17.06 (-64 – 34)	13.32 +/- 10.25 (-19 – 30)	<0.0001
P10 observado HU	OBS 1	-23.11 +/- 16.51 (-51 – 28)	14.58 +/- 10.4 (-15 – 35)	0.01
	OBS 2	-24.96 +/- 17.0 (-59 – 35)	13.31 +/- 10.61 (-20 – 31)	0.001
Calcificações	OBS 1	1 (1.9%)	5 (17.2%)	0.01
	OBS 2	1 (1.9%)	4 (13.8%)	0.03
Homogeneidade	OBS 1	43 Homog. (82.7%) 9 Heterog. (17.3%)	7 Homog. (24.1%) 22 Heterog. (75.9%)	<0.0001
	OBS 2	42 Homog. (80.8%) 10 Heterog. (19.2%)	7 Homog. (24.1%) 22 Heterog. (75.9%)	<0.0001
Normalidade	OBS 1	45 (86.5%)	26 (89.7%)	0.67
	OBS 2	45 (86.5%)	24 (82.8%)	0.65

O valor de atenuação média obtido das imagens sem meio de contraste foi significativamente diferente: 4,84 versus 36,58 UH para o leitor 1; e 5,83 versus 36,63 UH para o leitor 2;  $p < 0,0001$  para ambos (Figura 2). De acordo com o valor de atenuação média, a diferença do 10º percentil observado (AH) também foi significativa para ambos os leitores,  $p < 0,0001$ ; assim como a diferença do 10º percentil calculado,  $p = 0,01$  para o leitor 1 e  $p = 0,001$  para o leitor 2.



**Figura 2.** Paciente do sexo feminino, 53 anos. A. Imagem axial de TC pós-contraste, fase venosa, demonstra lesão homogênea da adrenal direita de 2,8 cm. B. Uma imagem axial de TC sem contraste no mesmo nível com um ROI desenhado no centro da lesão mostrou uma atenuação média de 24,7 HU que poderia ser uma APL (mas sem critérios neste momento). No entanto, na análise do histograma e calcP10 havia mais de 10% de vóxeis negativos sugerindo o diagnóstico de APL. O paciente é assintomático e a lesão está estável há 62 meses.

Os adenomas foram homogêneos em 82,7% dos casos (43 lesões) para o leitor 1 e em 80,8% dos casos (42 lesões) para o leitor 2. Já os FCCs foram homogêneos em 7 casos (24,1%) para ambos os leitores. A diferença nesta distribuição foi estatisticamente significativa,  $p < 0,0001$  para ambos os leitores. A concordância interobservador para o parâmetro homogeneidade foi excelente,  $k = 0,87$  ( $p = 0,00001$ ). Calcificações intra-lesionais foram encontradas em apenas um paciente no grupo dos adenomas (1,9%), para ambos os leitores; e no grupo dos FCCs, em 5 lesões (17,2%) para o leitor 1 e 4 lesões (13,8%) para o leitor 2. A diferença na frequência de calcificações foi estatisticamente significativa,  $p = 0,01$  para o leitor 1 e  $p = 0,03$  para o leitor 2. A concordância interobservador para o parâmetro presença de calcificações também foi excelente,  $k = 0,82$  ( $p = 0,00001$ ).

A distribuição dos valores de atenuação média de todos os vóxeis foi considerada normal (gaussiana) em 87,6% dos pacientes para o leitor 1 e em 85,1%, para o leitor 2 e não houve diferença significativa na proporção entre os dois grupos de pacientes (86,5% dos adenomas mostraram distribuição gaussiana para ambos os leitores; e 89,7% e 82,8% dos FCCs, para os leitores 1 e 2, respectivamente). Essa frequência elevada de distribuição gaussiana é relevante, já que constitui pré-requisito para a utilização da fórmula para cálculo do 10º percentil, a partir da atenuação média e desvio padrão.

Ao avaliar os critérios diagnósticos para atenuação média na fase sem meio de contraste, análise de histograma e 10º percentil calculado (Tabela 3), observamos que com o uso dos dois últimos a sensibilidade e acurácia na detecção de adenomas aumentaram comparativamente ao critério de atenuação média, sem prejudicar a especificidade.

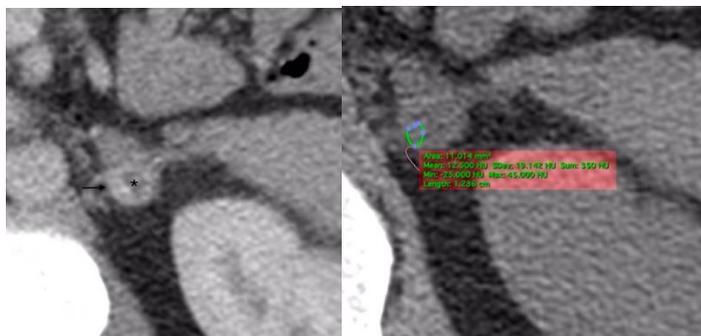
Tabela 3 - Acurácia Diagnóstica

	OBS 1					OBS 2				
	Sens	Espec	VPP	VPN	Acurácia	Sens	Espec	VPP	VPN	Acurácia
Aten. Média* HU	75 (61.0 - 85.9)	100 (88.0 - 100.0)	100	63.2 (51.7-73.3)	82.5 (72.5-90.0)	71.1 (52.9-86.9)	100 (88.0 - 100.0)	100	65.9 (54.8-74.8)	81.5 (71.3-89.2)
Análise Histograma	90.4 (79.0-96.8)	96.5 (82.2-99.9)	97.9 (87.2-99.)	84.8 (70.8-92.8)	92.6 (84.6-97.2)	92.3 (81.5-97.9)	93.1 (77.2-99.1)	96 (86.3-98.9)	87.1 (72.4-94.6)	92.6 (84.6-97.3)
10º Percentil estimado	90.4 (79.0-96.8)	96.5 (82.2-99.9)	97.9 (87.2-99.)	84.8 (70.8-92.8)	92.6 (84.6-97.2)	92.3 (81.5-97.9)	93.1 (77.2-99.1)	96 (86.3-98.9)	87.1 (72.4-94.6)	92.6 (84.6-97.3)

A sensibilidade para o leitor 1 aumentou de 75% (IC 95% 61,0 - 85,9), utilizando a atenuação média de 10UH como ponto de corte, para 90,4% (IC 95% 79,0 - 96,8), para AH e 10º percentil calculado,  $p = 0,009$ ; e para o leitor 2, aumentou de

71,1% (IC 95% 52,9 – 86,9) para 92,3% (IC 95% 81,5 – 97,9), respetivamente,  $p=0,0005$ .

Para ambos os leitores, a especificidade da atenuação média foi de 100% (IC 95% 88,0 – 100,0). A especificidade para a AH e 10º percentil calculado foi a mesma para o leitor 1, 96,5% (IC 95% 82,2 – 99,9), devido a um pequeno FCC, medindo 1,5 cm, com área cística (Figura 3), que apresentava mais de 10% de vóxeis negativos mesmo fora desta área cística. Para o leitor 2, a especificidade para a AH e 10º percentil calculado foi a mesma 93,1% (IC 95% 77,2 – 99,1), pois além do pequeno FCC já mencionado, um outro medindo 5,4 cm, contendo grande área cística, continha 15,4% de vóxeis negativos.



**Figura 3.** Paciente masculino, 40 anos, com sintomas e achados laboratoriais de feocromocitoma. A. Imagem de TC pós-contraste, fase arterial, mostrando lesão hipervascular de 1,5 cm na glândula adrenal esquerda (seta) com área cística central. B. Uma imagem axial de TC, sem contraste, no mesmo nível, com um ROI desenhado para evitar a área cística. A atenuação média é de 12,5 HU. A análise do histograma e Calc P10 mostraram mais de 10% de vóxeis negativos. Neste caso, a heterogeneidade da lesão seria um impeditivo para um diagnóstico de adenoma, para qualquer critério.

É interessante notar que esses dois feocromocitomas com mais de 10% de vóxeis negativos não seriam, a princípio, considerados como adenomas na prática clínica, por não preencherem o requisito de homogeneidade (ambos apresentavam áreas císticas) e o maior deles, por não ser menor que 4,0 cm.

Tabela 4 - Concordância Interobservador

	Kappa	p-value
Homogeneidade	0.87	0.00001
Calcificação	0.82	0.00001

## 6. DISCUSSÃO

Os adenomas são os incidentalomas mais comuns e precisam ser diferenciados das lesões malignas e também de algumas benignas. Dentre estas últimas, o feocromocitoma representa o principal diagnóstico diferencial (31).

Quando os adenomas contêm uma quantidade significativa de lipídios intracitoplasmáticos, o diagnóstico pode ser feito com segurança a partir das imagens não contrastadas de TC, utilizando-se o valor de atenuação média (<10UH). Entretanto, esse critério apresenta uma limitação importante, a frequência relativamente alta de APL nos exames de TC. Sempre que se suspeita de uma APL nas imagens de TC, a técnica do “wash out” tem sido empregada para caracterização destas lesões (16,17). Todavia, a técnica do “wash out” não é específica, porque algumas lesões metastáticas originárias de neoplasias primárias hipervasculares, como o carcinoma hepatocelular e carcinoma de células renais (32), e principalmente os FCCs, demonstram “wash out” significativo nas imagens tardias (18,19,31).

Nosso estudo indicou um critério diagnóstico alternativo, já que a análise de histograma, seja pela contagem dos vóxeis, seja pela fórmula do 10º percentil, pode contribuir na diferenciação entre APLs e FCCs, a partir de imagens de TC sem meio de contraste, sem prejudicar a especificidade. Este critério, se confirmado por outros estudos, pode ser uma importante ferramenta diagnóstica adjuvante na avaliação de incidentalomas adrenais nos exames de TC.

Korobkin et al (14) e Szolar et al (15) foram os primeiros a relatar o uso da técnica do “wash out” para caracterização dos APLs, em 1998. Este critério foi inicialmente considerado eficaz na diferenciação dos FCCs. Entretanto, Happel&Heinz-Peer (19) em 2006, foram os primeiros a reportar que os FCCs poderiam comportar-se de forma semelhante aos adenomas, o que foi confirmado por estudos similares (31,33). No estudo de Patel et al (34), 33% dos FCCs apresentaram valores de wash out absoluto e relativo dentro dos pontos de corte estabelecidos, na literatura, para os adenomas. Além disso, metade deles era homogênea nas quatro fases tomográficas (não contrastada, arterial, venosa e de equilíbrio) e, ainda mais relevante no seu estudo, todos

os FCCs demonstraram atenuação média superior ao limite de 10UH, nas imagens sem meio de contraste.

Recentemente, após os estudos de Canu e Sene (3,7), que indicaram que lesões homogêneas, menores que 4,0 cm e com atenuação média de até 10UH apresentavam risco desprezível de serem um FCC, as recomendações de não mais se realizar a triagem endocrinológica para adenomas adrenais ricos em lipídios apareceram em algumas diretrizes internacionais (11,12). Estes estudos foram realmente importantes, já que um relato anterior, datado do início dos anos 2000, havia descrito a ocorrência de FCCs em lesões adrenais com atenuação média inferior a 10 UH (35). Nosso estudo confirma as recomendações atuais, uma vez que nenhum FCC apresentou densidade média abaixo de 10 UH.

Com o surgimento da contagem de vóxeis e análise de histograma, utilizando a regra dos 10% de vóxeis negativos para a caracterização de um adenoma (20), muitos estudos confirmaram o aumento da acurácia diagnóstica quando comparado com a atenuação média nas imagens não contrastadas (21-24). E, recentemente, os estudos de Hsu et al (24) e Rocha et al (25) introduziram um método mais simples e rápido de aplicação do critério de 10% de vóxeis negativo, sem necessidade de contagem dos vóxeis, baseado em uma fórmula estatística para estimar o 10º percentil de qualquer distribuição gaussiana. Até o momento, apenas o estudo de Remer et al havia avaliado o critério do 10º percentil para distinguir adenomas de FCCs (26). No entanto, neste estudo, os autores compararam adenomas com metástases e FCCs, e a sensibilidade da AH não aumentou, comparativamente à atenuação média, assumindo valores de 69,5% e 72,4% para os dois leitores. E não houve diferença significativa para a especificidade geral entre a atenuação média e o critério do 10º percentil no estudo de Remer et al. Outra limitação do estudo de Remer et al é que também não se reportou a especificidade separadamente para os FCCs.

No nosso estudo, um FCC em 29 (3,4%) para o leitor 1 e 2 em 29 (6,9%) para o leitor 2 apresentaram mais de 10% dos vóxeis negativos. Portanto, a especificidade da AH e calcP10 foi de 96,0% para o leitor 1 e 93,1% para o leitor 2. Todavia, em nossa série, ao contrário de Remer et al, houve aumento significativo da sensibilidade para ambos os leitores, ao se comparar a AH e calcP10 com o critério de atenuação média;  $p=0,009$  para o leitor 1 e  $p=0,0005$  para o leitor 2. Ademais, como dito nestes dois casos de FCCs com mais de 10% de vóxeis negativos, ambos continham áreas císticas internas e uma possível explicação para o aumento do número de vóxeis negativos

poderia ser a presença de áreas císticas microscópicas, não percebidas nas imagens tomográficas, durante o posicionamento do ROI. E, em ambos os casos, a heterogeneidade das lesões seria um critério que impediria o diagnóstico de adenomas.

Outro importante parâmetro na avaliação de IA é o tamanho da lesão. Existe um consenso de que massas adrenais maiores que 4,0 cm, exceto cistos e mielolipomas, têm indicação de remoção cirúrgica, independente de qualquer critério de imagem ou status funcional na investigação endocrinológica. Em nosso estudo, 41,4% dos FCCs eram menores que 4,0 cm no maior eixo e apenas um deles apresentou mais de 10% dos vóxeis negativos (somente para o leitor 2). Esta lesão era heterogênea, com área cística bem definida (Figura 03).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, é uma análise retrospectiva com risco aumentado de vieses, especialmente de seleção. Buscamos minimizar este risco utilizando critérios de inclusão e exclusão adequados. Em segundo lugar, há um número de casos limitado, refletindo a baixa incidência de FCCs. Embora os AAs sejam lesões comuns, optamos por incluir um pequeno número deles, na proporção de 2:1, para não gerarmos grande discrepância entre os dois grupos. Por fim, para o grupo dos adenomas, o padrão de referência foi predominantemente o seguimento, ao invés da análise histopatológica. Entretanto, a abordagem cirúrgica (ou mesmo a biópsia) de lesões adrenais pequenas e não funcionantes não está indicada pelas principais diretrizes internacionais, dificultando a obtenção de análise histopatológica para a maioria dos casos. Desta forma, a grande maioria dos adenomas, na prática clínica, é apenas acompanhada para confirmação diagnóstica.

## **7. CONCLUSÃO**

Em resumo, nossos dados indicam que a análise de histograma utilizando a estimativa do 10º percentil de vóxeis a partir de uma única aferição pode ser usada para a diferenciação entre adenomas e FCCs não funcionantes, com valor incremental na caracterização de LPA.

Todavia, considerando as limitações de um estudo preliminar, outros estudos prospectivos e multi-institucionais são necessários para a validação dos nossos resultados.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine*. 2007;356(6):601-10.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:273–285
3. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2):312–318
4. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Management of endocrine disease: imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):R51–R64
5. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 355–361.
6. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M & Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005 366 665–675.
7. Sane T, Schalin-Jääntti C and Raade M. Is Biochemical Screening for Pheochromocytoma in Adrenal Incidentalomas Expressing Low Unenhanced Attenuation on Computed Tomography Necessary? *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):2077–2083
8. Zelinka T, Petrak O, Turkova H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research* 2012 44 379–384.
9. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ & Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1100–1106.
10. Mayo-Smith WW, Song J, Boland GL et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:1038-1044.

11. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A. et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study *European Journal of Endocrinology* 2018; 178:431–437
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2): G1–G34.
13. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR American Journal of Roentgenology* 1998;171(1):201-4.
14. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR* 1998; 170:747–752.
15. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1998; 207:369–375
16. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222:629–633
17. 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. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190:1163–8.
18. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005; 234:479–485
19. Happel B, Heinz-Peer G. Enhancement characteristics of pheochromocytoma. *Radiology* 2006; 238:373–374
20. Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP. Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method. *Radiology* 2003; 228:735–742
21. Ho LM, Paulson EK, Brady MJ, et al. Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *AJR* 2008; 191:234–238

22. Halefoglul AM, Bas N, Yasar A, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur J Radiol* 2010; 73:643–651
23. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, et al. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. *AJR* 2006; 87:1303–1308.
24. Hsu L, Wang C, Clark TJ. Characterization of adrenal adenoma by gaussian model-based algorithm. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016; 45:312–318
25. Rocha TO, Albuquerque TC, Nather JC et al. Histogram Analysis of Adrenal Lesions with a Single Measurement for 10th Percentile: Feasibility and Incremental Value for Diagnosing Adenomas. *Am J Roentgen* 2018;211(6):1227-1233.
26. Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahan AH, Herts BR. CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *AJR* 2006; 187:191–196.
27. Cropp RJ, Seslija P, Tso D, Thakur Y. Scanner and kVp dependence of measured CT numbers in the ACR CT phantom. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14(6):4417.
28. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahan AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:2004–15.
29. Freedman D, Pisani R, Purves R. *Statistics*, 4th ed. New York, NY: WW Norton & Company, 2007
30. Park BK, Kim B, Ko K, Jeong SY, Kwon GY. Adrenal masses falsely diagnosed as adenomas on unenhanced and delayed contrast-enhanced computed tomography: pathological correlation. *Eur Radiol* 2006; 16:642–647
31. Yoon JK, Remer EM, Herts BR. Incidental pheochromocytoma mimicking adrenal adenoma because of rapid contrast enhancement loss. *AJR* 2006; 187:1309–1311
32. Herr K, Muglia VF, Koff WJ, Westphalen AC. Imaging of the adrenal gland lesions. *Radiol Bras* 2014; 47:228–239
33. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *AJR* 2003; 181:1663–1668