

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-33-39

Метастатическое поражение легких при адренокортикальном раке (редкое наблюдение)

Нуднов Н.В.* , Черниченко Н.В., Мурзин Я.Ю., Близнюков О.П., Лагкуева И.Д., Сидорова Е.В., Федорова О.В.

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, Москва, Россия

Metastasis of adrenal cortical cancer into the lungs (rare observation)

Nudnov N.V.* , Chernichenko N.V., Murzin Ya.Yu., Bliznyukov O.P., Lagkueva I.D., Sidorova E.V., Fedorova O.V.

Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Адренокортикальный рак (АКР) – новообразование коры надпочечников, которое встречается редко, в 0,02–0,06% случаев. Характеризуется различными клиническими проявлениями в виде гиперкортицизма различной степени выраженности и неблагоприятным прогнозом. Как правило, опухоль в виде узла, нередко с признаками инфильтрационного роста. Некоторые опухоли образованы светлыми и темными клетками, нередко встречается значительный клеточный полиморфизм. Злокачественные опухоли коры надпочечников обладают выраженной тенденцией к гематогенному метастазированию, как правило, в легкие, кости и другие органы.

В статье представлен редкий клинический случай метастатического поражения легкого, выявленный через 22 года после удаления злокачественной опухоли надпочечника (АКР).

Ключевые слова: адренокортикальный рак, метастазы, КТ, МРТ, бронхоскопия, браш-биопсия, ИГХ, ПЭТ.

Ссылка для цитирования: Нуднов Н.В., Черниченко Н.В., Мурзин Я.Ю., Близнюков О.П., Лагкуева И.Д., Сидорова Е.В., Федорова О.В. Метастатическое поражение легких при адренокортикальном раке (редкое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (6): 33–39. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-33-39.

Adrenocortical cancer (ACC) – a neoplasm of the adrenal cortex, which is rare, in 0.02–0.06% of cases. It is characterized by various clinical manifestations in the form of hypercorticism of varying severity and unfavorable prognosis. Typically, a tumor in the form of a node, often with signs of infiltration growth. Some tumors are formed by light and

dark cells, there is often significant cellular polymorphism. Malignant tumors of the adrenal cortex have a pronounced tendency to hematogenous metastasis, usually in the lungs, bones and other organs. The article presents a rare clinical case of metastatic lung injury, identified 22 years after the removal of the adrenal malignant tumor (AKP).

Key words: adrenal cortical cancer, mts, CT, MRI, bronchoscopy, brush-biopsy, IHC, PET.

Recommended citation: Nudnov N.V., Chernichenko N.V., Murzin Ya.Yu., Bliznyukov O.P., Lagkueva I.D., Sidorova E.V., Fedorova O.V. Metastasis of adrenal cortical cancer into the lungs (rare observation). *Medical Visualization*. 2018; 22 (6): 33–39.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-33-39.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль. Частота АКР в популяции достигает 1–2 на 1 млн и составляет около 0,2% всех злокачественных опухолей [1–3]. Для него характерно гематогенное метастазирование [4]. Первичная опухоль, как правило, распространяется по забрюшинной клетчатке с прорастанием в соседние анатомические структуры [5]. Наиболее часто выявляют метастазы в легких. Так, по данным К.У. Виллмориа и соавт., при первичном АКР надпочечников метастазы в легкие выявляют у 9% [6]. Выявление отдаленных метастазов в легкие (МЛ) имеет важное клиническое значение для



определения адекватного плана лечения [7]. Гематогенные метастазы характеризуются наличием в легких солитарных, единичных или множественных образований округлой формы различного диаметра при отсутствии интерстициальных изменений [8]. Чрезвычайно редко возможно отдаленное метастазирование в лимфатические узлы легких, которые чаще локализуются в плащевой зоне, однако в этих случаях источником “лимфогенных” метастазов являются гематогенные [8].

Солитарные округлые образования в легких, выявляемые при компьютерной томографии (КТ), могут иметь и доброкачественную природу. К их числу относятся гранулемы (в том числе туберкуломы), локальный пневмосклероз, увеличенные легочные лимфатические узлы и др. Как и МЛ, большинство таких образований имеет округлую форму и четкие контуры. Как правило, КТ высокого разрешения и динамическая КТ позволяют разграничить округлые образования в легких в зависимости от наличия обызвествлений и степени накопления в них контрастного вещества после внутривенного болюсного усиления [2]. Злокачественные новообразования, в том числе и метастазы, интенсивно накапливают контрастное вещество, при этом их плотность может повышаться на 50–150%. Доброкачественные образования имеют менее выраженную собственную сосудистую сеть, поэтому их плотность обычно повышается лишь на 10–15%. Туберкуломы обычно не накапливают контрастное вещество. Решающее значение при дифференциальной диагностике имеет биопсия образования, которая в зависимости от локализации может выполняться как эндобронхиально при бронхоскопии, так и трансторакально [9].

Учитывая нетипичное течение АКР с метастазами в легкие через 22 года после радикального лечения первичной опухоли, мы приводим это редкое клиническое наблюдение.

Больная Б., 1974 года рождения, по поводу АКР левого надпочечника в 1993 г. выполнена адреналэктомия слева. Послеоперационный период без особенностей. До 2015 г. жалоб не предъявляла, наблюдалась нерегулярно, хронических, в том числе инфекционных заболеваний легких зарегистрировано не было. В 2015 г. при контрольной флюорографии в поликлинике по месту жительства выявлена очаговая тень в нижней доле левого легкого, направлена на дообследование. По данным КТ (04.12.15) органов грудной клетки выявлены образования в легких с двух сторон (рис. 1, а, б). В S_x левого легкого определяется многоузловое образование размерами 23 × 24 мм с неровными контурами и тяжами к костальной плевре (рис. 2). В парамедиастинальной зоне S_{III} левого легкого, практически на плевре, наблюдается очаг размерами 9 × 10 мм. На костальной плевре в проекции S_x правого легкого определяется образование размерами около 23 × 10 мм. S_v правого легкого уменьшен в объеме, неравномерно уплотнен с визуализацией деформированного бронха. В остальных отделах без очаговых образований. Трахея и крупные бронхи проходимы. При ПЭТ/КТ (15.12.15) визуализировались все вышеописанные очаги в легких с метаболической активностью, SUV_{max} от 4,8 до 5,2.

Неоднозначность трактовки данных радиологического обследования на первом этапе проведения дифференциальной диагностики не позволяла исключить наличие периферического рака нижней доли левого легкого с метастазами в правое легкое.

При бронхоскопии (ФБС) прямых и косвенных признаков опухолевого поражения трахеи и доступных

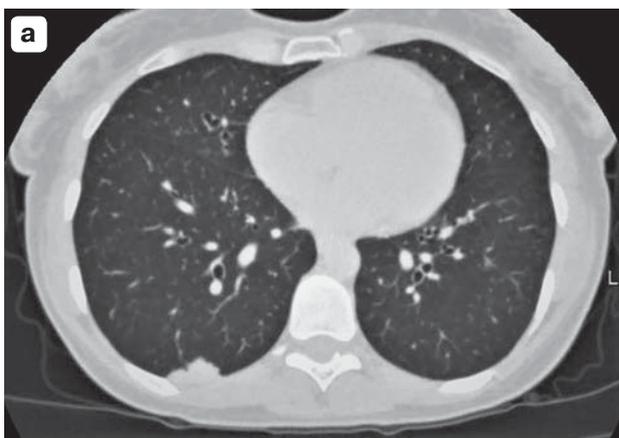


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки. а – аксиальная проекция: в S_x справа очаговое образование без воздушной прослойки с костальной плеврой; б – аксиальная проекция: в S_v справа две очаговые тени размером до 0,5 см и до 1,1 см без воздушной прослойки с костальной плеврой до 1,0 см, в S_x слева многоузловое образование с бугристыми контурами.

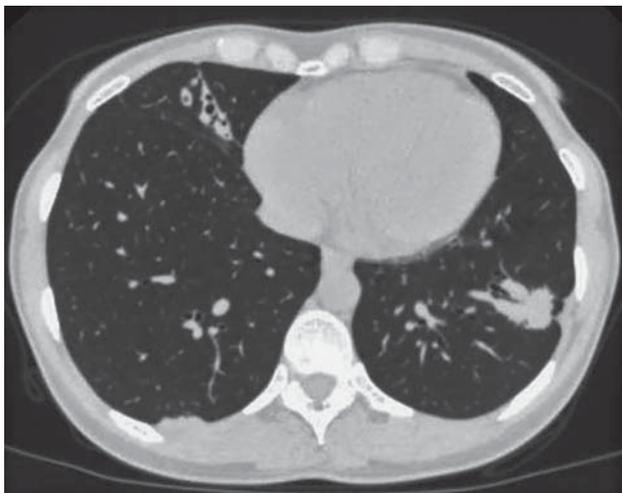
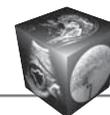


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция – в S_x слева многоузловое образование с бугристыми контурами с тяжами к костальной плевре, в образовании фрагментарно прослеживается сегментарная ветвь IX бронха.

осмотру бронхов не выявлено. С учетом данных КТ выполнена браш-биопсия из S_x нижней доли левого легкого. В материале бронхобиопсии элементов злокачественной опухоли не обнаружено. В январе 2016 г. больной выполнена трансторакальная биопсия образования нижней доли левого легкого под R-телевизионным контролем. В материале трансторакальной пункции также не обнаружено элементов злокачественной опухоли.

Отсутствие морфологического подтверждения злокачественной природы изменений в легких не позволяло исключить доброкачественный, в том числе и воспалительный характер образований в легких. С марта 2016 г. по март 2017 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением. При контрольных КТ органов грудной клетки каждые 3 мес – очаговые тени в легких оставались без динамики в течение года. Каких-либо клинических проявлений изменений в легочной ткани зарегистрировано не было.

В апреле 2017 г. у пациентки появились жалобы на приступы кашля с мокротой. По данным КТ органов грудной клетки наряду со стабильным количеством и размерами очаговых образований в легких выявлены двусторонние мелкие бронхоэктатические расширения, очаговые поствоспалительные уплотнения и зоны консолидации. При ФБС с биопсией из S_x левого легкого элементов злокачественной опухоли не обнаружено. При ФБС с биопсией из средней доли правого легкого выявлены эндоскопические и цитологические признаки хронического воспалительного процесса с формированием бронхоэктазов в средней доле. Назначен курс противовоспалительной и муколитической терапии. Клинически отмечена положительная динамика.

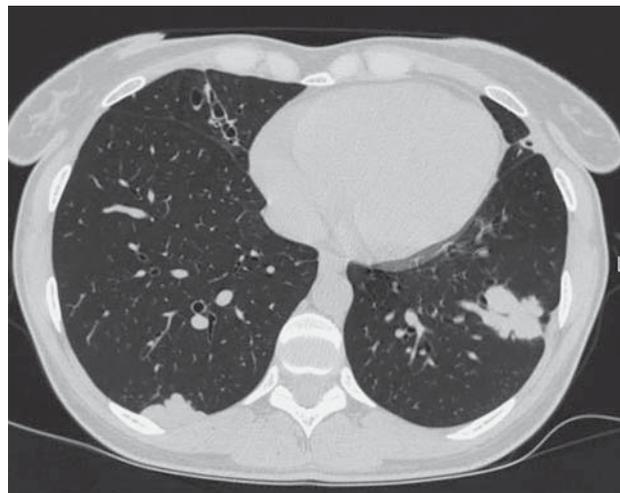


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция – в S_x справа субплеврально очаговое образование без воздушной прослойки с костальной плеврой, в S_x слева многоузловое образование с бугристыми контурами с тяжами к костальной плевре.

При КТ органов грудной клетки (ноябрь 2017 г.) выявлена отрицательная динамика в виде незначительного увеличения размеров отдельных образований (рис. 3). Проведена ФБС с биопсией S_x – элементов злокачественной опухоли не обнаружено. В январе 2018 г. выполнена трансторакальная биопсия под КТ-наведением – элементов злокачественной опухоли не обнаружено.

В феврале 2018 г. проведена перфузионная сцинтиграфия легких в режиме низкодозового сканирования, по данным которой выявлено нарушение перфузии средней степени выраженности в S_x нижней доли левого легкого.

С учетом множественного поражения легких неясной этиологии в марте 2018 г. выполнена диагностическая видеоторакоскопия с биопсией нижней доли правого легкого. При ревизии – субплеврально определяются узловые образования до 2 см в проекции S_x и до 3 см в проекции S_{VIII} правого легкого. Выполнена клиновидная резекция S_x и S_{VIII} (рис. 4). Гистологически – метастазы рака солидного строения. При иммуногистохимическом (ИГХ) анализе в клетках солидного образования обнаружена экспрессия ЕМА, MelanA, CD56, калретина, в части клеток – виментин. Не обнаружена экспрессия цитокератинов, TTF-1, напсина А, А-ингибитора, рецепторов эстрогенов, S100. *Заключение ИГХ:* метастазы АКР. При контрольной КТ органов грудной клетки с контрастным усилением (КУ) наряду с постоперационными изменениями в правом легком очаговые образования в S_{III} и S_{IX} левого легкого без отрицательной динамики. Определяется лимфаденопатия корней легких с обеих сторон (рис. 5). При контрольной МРТ органов грудной клетки с КУ определяются образование



Рис. 4. Вид послеоперационного макропрепарата после клиновидной резекции S_{X} и S_{VIII} правого легкого с очаговыми образованиями.

в IX сегменте левого легкого, метастаз в лимфатический узел корня нижней доли слева (рис. 6).

При контрольной ПЭТ/КТ (май 2018 г.) и сравнении с данными ПЭТ/КТ от 15.12.17 определяется увеличение размеров образования в S_{IX} слева до $35 \times 30 \times 25$ мм ($21 \times 21 \times 17$ мм) при снижении метаболической активности ФДГ с $\text{SUV}_{\text{max}} -5,2$ до $\text{SUV}_{\text{max}} -2,71$ и появления метаболической активности ФДГ в лимфатическом узле корня левого легкого $\text{SUV}_{\text{max}} -3,36$. При КТ органов грудной клетки с КУ (июнь 2018 г.) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее выявляемых лимфатических узлов левого корня (рис. 7).

Учитывая отрицательную динамику, 26.06.18 выполнена лечебно-диагностическая видеоторакоскопическая резекция левого легкого: краевая резекция S_{III} с узловым образованием и клиновидная резекция S_{IX} . Выделен и удален бронхопульмональный лимфатический узел слева с прилежащими лимфатическими узлами (рис. 8).

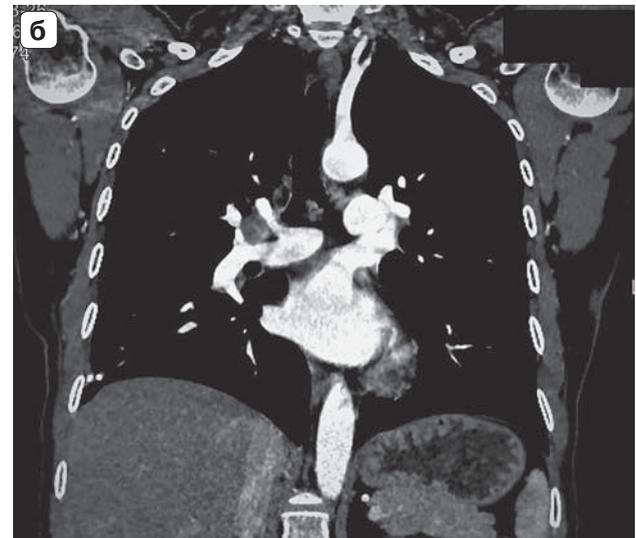
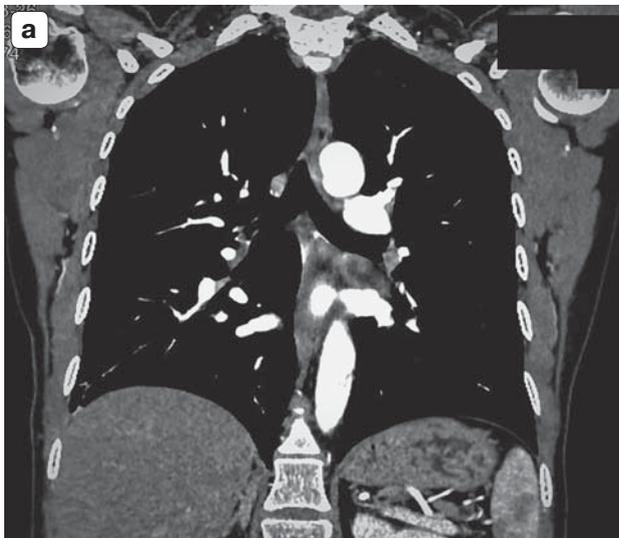


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки с КУ. а – коронарная проекция: в области корня правого легкого увеличенный лимфатический узел; б – коронарная проекция: в области корня левого легкого увеличенный лимфатический узел до 1,5 см.

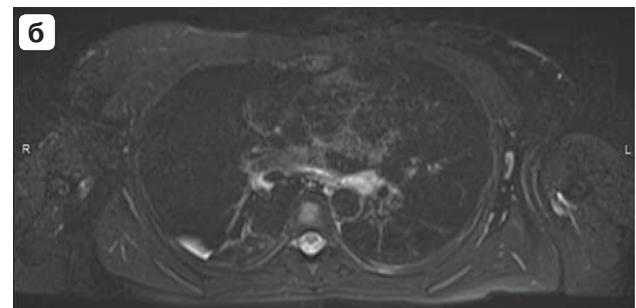
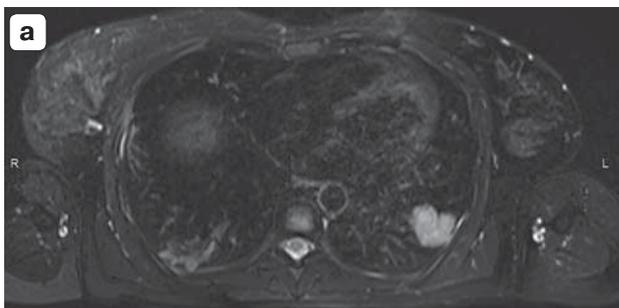


Рис. 6. МРТ органов грудной клетки с КУ. а – аксиальная проекция T2 FatSat: субплеврально определяется образование в S_{X} левого легкого – гипоинтенсивное, многоузловое, с бугристыми контурами, с гиперфиксацией парамагнетика; б – аксиальная проекция T2 FatSat: в корне левого легкого между аортой и левым предсердием определяется лимфатический узел.

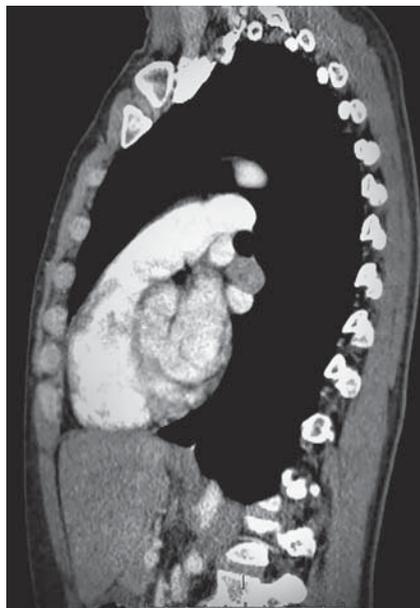
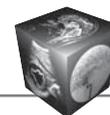


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки с КУ. Сагиттальная проекция – увеличенный лимфатический узел в области корня левого легкого.



Рис. 8. Видеоторакоскопия. Этап выделения бронхо-пульмональных лимфатических узлов.

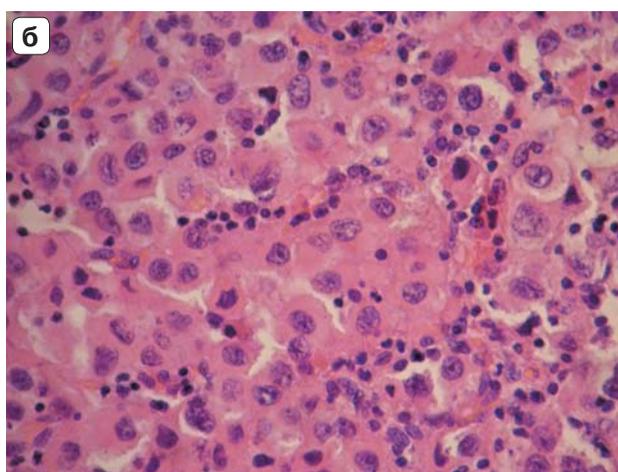
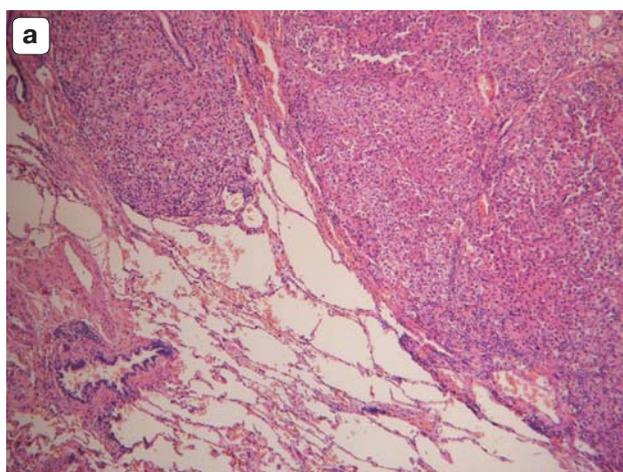


Рис. 9. Гистологическое исследование. а – метастаз адренокортикального рака в легком. Метастатическая опухоль в верхнем правом углу. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; б – метастаз адренокортикального рака в легком. Опухоль из крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой и пузырьковидными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Гистологическое исследование: метастазы рака солидного строения из эпителиоидных клеток со светлой и эозинофильной цитоплазмой и круглыми ядрами (рис. 9). При ИГХ: в клетках рака обнаружена экспрессия EMA, MelanA, CD56, калретина, в части клеток – виментин. Не обнаружена экспрессия цитокератинов, TTF-1, напсина А, А-ингибитора, рецепторов эстрогенов, S100. **Заключение:** метастазы АКР.

Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями регулярных контрольных обследований.

Обсуждение

Без учета размера первичной опухоли АКР и варианта лечения 5-летний срок переживает около 40%, после радикального лечения – 60% больных [3, 10]. М.Ж. Tikkanen и соавт. описали историю болезни пациента, у которого выявляли несколько рецидивов АКР в течение 25 лет после первоначальной адrenaлэктомии [11]. Авторы считают, что этот клинический пример доказывает возможность существования относительно “доброкачественного варианта” течения АКР. Наш



клинический случай демонстрирует бессимптомное развитие метастазов АКР в легкие, которые были обнаружены случайно, через 22 года после удаления первичной опухоли. Стабильность рентгенологической картины на протяжении 2 лет динамического наблюдения с неоднократными попытками верификации изменений в легких не позволила установить правильный диагноз. Только появление клинических симптомов и объективно зафиксированной отрицательной динамики в виде роста новообразований в легких с появлением увеличенных бронхопультмональных лимфатических узлов заставило выполнить видеоторакоскопическую клиновидную резекцию S_{VIII} и S_X правого легкого, видеоторакоскопическую резекцию левого легкого: краевая резекция S_{III} с узловым образованием и клиновидная резекция S_{IX} , и установить наличие метастазов АКР.

Заключение

Данное клиническое наблюдение в очередной раз демонстрирует многообразие и непредсказуемость развития и течения опухолевого процесса, подчеркивает необходимость морфологической верификации практически всех очаговых образований в легких, особенно у пациентов с онкологическим анамнезом, без учета сроков и результатов ранее проведенного лечения. Для мониторинга и уточнения степени распространенности процесса в легких целесообразно использовать весь имеющийся радиологический арсенал, включающий как уже ставшие рутинными СКТ с КУ, МРТ с применением различных импульсных последовательностей, диффузионно-взвешенных изображений, построением ИКД-карт, перфузионную сцинтиграфию легких в режиме низкодозового сканирования, так и ПЭТ/КТ-исследование.

Список литературы

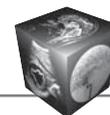
1. Бельцевич Д.Г. Адrenокортикальный рак. *Вопросы урологии и андрологии*. 2013; 2 (3): 55–61.
2. Степанова Ю.А., Тимина И.Е., Ашивкина О.И., Ветшева Н.Н., Косова И.А., Берелавичус С.В. Опухоли надпочечников: клиниколучевая диагностика (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2014; 2: 48–60.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
4. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D., Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology*. 2014; 64: 567–576.
5. Бритвин Т.А., Кривошеев А.В., Белошицкий М.Е. Адrenокортикальный рак. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23 (8): 461–463.
6. Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D., Bentrem D.J., Winchester D.J., Kebebew E., Sturgeon C. Adrenocortical

carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008; 113 (11): 3130–3136. DOI: 10.1002/cncr.23886.

7. Hou J., Wang H., Zhang G., Ma Z. Diagnosis and Treatment of Multiple Primary Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2015; 18 (12): 764–769. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.12.09.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
9. Тюрин И.Е. Лекция “лучевая диагностика метастатических поражений легких”. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 1: 22–28.
10. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адrenокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (2): 51–67. DOI: 10.14341/probl201460251-67.
11. Tikkanen M.J., Sivnla A., Kahri A., Pelkonen R. Recurrent adrenal cortical carcinoma with Cushing’s syndrome: twenty-five-year follow-up of a patient. *J. Endocrinol. Invest.* 1986; 4: 425–427.

References

1. Beltsevich D.G. Adrenocortical cancer. *Urology and Andrology*. 2013; 2 (3): 55–61. (In Russian)
2. Stepanova Yu.A., Timina I.E., Ashivkina O.I., Vetsheva N.N., Kosova I.A., Berelavichus S.V. Tumors of the adrenal glands: clinical diagnosis (review of literature). *Medical Visualization*. 2014; 2: 48–60. (In Russian)
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ them. P.A. Herzen is a branch of FGBU “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russian)
4. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D., Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology*. 2014; 64: 567–576.
5. Britvin T.A., Krivosheev A.V., Beloshitsky M.E. Adrenocortical cancer. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2015; 23 (8): 461. (In Russian)
6. Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D., Bentrem D.J., Winchester D.J., Kebebew E., Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008; 113 (11): 3130–3136. DOI: 10.1002/cncr.23886.
7. Hou J., Wang H., Zhang G., Ma Z. Diagnosis and Treatment of Multiple Primary Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2015; 18 (12): 764–769. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.12.09.
8. Trakhtenberg A.H. Lung cancer. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 656 p. (In Russian)
9. Tyurin I.E. Lecture “Radiation diagnosis of metastatic lung lesions”. *Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2011; 1: 22–28. (In Russian)
10. Melnichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ya., Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., Reichman A.O., Kuznetsov N.S., Zhukov N.V., Bokhyan V.Yu. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of endocrinology*. 2014; 60 (2): 51–67. DOI: 10.14341 / probl201460251-67. (In Russian)
11. Tikkanen M.J., Sivnla A., Kahri A., Pelkonen R. Recurrent adrenal cortical carcinoma with Cushing’s syndrome: twenty-five-year follow-up of a patient. *J. Endocrinol. Invest.* 1986; 4: 425–427.



Для корреспонденции*: Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, Профсоюзная ул., д. 86. Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России. Тел.: 8-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Черниченко Наталия Васильевна – доктор мед. наук, бронхолог, врач высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Мурзин Ярослав Юрьевич – канд. мед. наук, торакальный хирург, онколог ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Близнюков Олег Петрович – доктор мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Лагкуева Ирина Джабраиловна – врач-рентгенолог, младший научный сотрудник ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Сидорова Елена Владимировна – клинический ординатор по специальности “Рентгенология” ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Федорова Ольга Викторовна – клинический ординатор по специальности “Рентгенология” ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

Contact*: Nikolay V. Nudnov – 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. Phone: +7-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Nikolay V. Nudnov – doct. of med. sci., Professor of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Nataliy V. Chernichenko – doct. of med. sci., bronchologist, physician of the highest qualification category, leading researcher of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Yaroslav Yu. Murzin – cand. of med. sci., thoracic surgeon-oncologist of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Oleg P. Bliznyukov – doct. of med. sci., Head of the pathoanatomical department of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Irina D. Lagkueva – radiologist, researcher of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Elena V. Sidorova – a clinical resident on the specialty in radiology Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Olga V. Fedorova – a clinical resident on the specialty in radiology Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Поступила в редакцию 15.10.2018.
Принята к печати 15.01.2019.

Received on 15.10.2018.
Accepted for publication on 15.01.2019.