

Akceptuje
HJM

Gdańsk 28. 12. 2021

Dr hab. n. med. Anna Babińska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Magdaleny Macech

„Ocena naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z dużymi guzami nadnerczy„

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 90 stron tekstu i posiada klasyczny układ dla pracy doktorskiej. Została podzielona na następujące rozdziały: streszczenie, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski oraz bibliografia.

Praca poprzedzona jest wykazem używanych skrótów, spisem rycin i tabel. Dysertacja zawiera 24 tabele oraz 12 rycin.

Stosunek części opisowej do części badawczej uważam za właściwy, a bardzo obszerny wstęp jest konieczny jako zaprezentowanie złożonego problemu dotyczącego dużych guzów nadnerczy wśród powszechnie rozpoznawanych incydentaloma nadnerczy. Pozostałe rozdziały są objętościowo proporcjonalne do całości rozprawy.

We wstępie liczącym 24 strony, Doktorantka wykazała biegłą znajomość światowego i krajowego piśmiennictwa dotyczącego tematu rozprawy. Definiuje incydentaloma nadnerczy, omawia epidemiologię tych guzów, zwracając uwagę na narastanie problemu w ostatnich latach w związku z dostępnością i rosnącą dokładnością badań obrazowych. Autorka podaje czytelną kwalifikację guzów nadnerczy wg WHO (Tabela 1) oraz krótko omawia poszczególne guzy pod względem ich rozpoznania histopatologicznego.

W podrozdziale „Diagnostyka obrazowa” Autorka omawia zalety jak i ograniczenia dostępnych badań obrazowych wraz z różnicowaniem pomiędzy guzami łagodnymi i potencjalnie złośliwymi. Ta część pracy jest wzbogacona o bogaty materiał zdjęciowy. Czy jest to materiał własny Autorki? Jeśli tak wymaga to nadmienia, gdyż zdecydowanie zwiększa wartość prezentowanej pracy.

Kolejny omawiany podrozdział to „Diagnostyka czynności hormonalnej”. Tutaj Autorka zwraca uwagę na ważny problem podklinicznej aktywności hormonalnej wśród guzów nadnerczy oraz ich potencjalnego wpływu na choroby współistniejące z hiperkortyzolemią jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, osteoporoza czy otyłość. Obecnie problem podklinicznej sekrecji kortyzolu

jest szeroko omawiany a jego wpływ na zwiększone ryzyko chorób sercowo – naczyniowych niejednoznaczny.

W części omawiającej hyperaldosteronizm Autorka zwraca uwagę na zalecenia ESE/ENSAT mówiące o konieczności wszczęcia diagnostyki jedynie w przypadku guzów z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i/lub hypokalemią. Doktorantka omawia również zalecaną ocenę w kierunku guza chromochłonnego, zwracając uwagę na jej ograniczenie u osób starszych oraz konieczność dostosowania norm do wieku badanych.

Autorka zwraca również uwagę na sekrecje w zakresie androgenów nadnerczowych, które może wskazywać na potencjalnie złośliwy charakter guza w nadnerczu. Uważam za ważne zaznaczenie wartości oznaczenia profilu steroidowego w moczu, który jest pomocny w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych z wysoka czułością i swoistością.

Kolejny podrozdział to „Diagnostyka histopatologiczna”, w której Autorka omawia zmodyfikowane kryteria Weissa w diagnostyce pierwotnego raka kory nadnerczy (ACC), badania immunohistochemiczne przydatne w diagnostyce zmian przerzutowych do nadnerczy oraz trudnym różnicowaniu między złośliwym i łagodnym guzem chromochłonnym.

Zalecenia postępowania z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy zostały przez Autorkę podsumowane w czytelnej Rycinie 8 w podrozdziale 6.9. Za najważniejsze uważam zaznaczenie konieczności przedyskutowania w zespole multidyscyplinarnym indywidualnego podejścia do pacjenta, co diametralnie może zmienić postępowanie.

W kolejnej części wstępu Autorka omawia naturalny przebieg łagodnych guzów nadnerczy. Powołując się na piśmiennictwo, Doktorantka zwraca uwagę, że ryzyko zmiany złośliwej oraz aktywnej hormonalnie wśród guzów poddanych obserwacji jest niewielkie.

Doktorantka jako cel pracy stawia ocenę bezpieczeństwa postępowania zachowawczego wśród dużych guzów nadnerczy. Jest to zagadnienie o tyle interesujące, że liczba badań dotyczących naturalnego przebiegu guzów dużych, a niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, jest niewielka. W szczególności istotnym jest ryzyko zezłośliwienia guza w czasie obserwacji oraz zmiana jego aktywności hormonalnej.

Cel jest jasno sformułowany, bardzo interesujący z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego.

Rozdział „Materiał i Metody” liczy 8 stron. Przeprowadzone badania miały charakter retrospektywnej analizy dokumentacji pacjentów z guzami nadnerczy, przebywających w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM pomiędzy 01.06.2013 a 31.05.2018.

W rozdziale przedstawiono szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia z badania.

Do grupy gruczolaków Doktorantka zakwalifikowała pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym gruczolaka kory nadnercza jak również chorych, u których taka sugestia rozpoznania została postawiona na podstawie badania obrazowego. Badanie obrazowe (żadne) nie jest jednak w stanie zastąpić/potwierdzić rozpoznania histopatologicznego – wydaj się, że zasadne byłoby wyodrębnienie podgrupy chorych z łagodnym fenotypem obrazowym bez potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

Autorka analizowała badania obrazowe oraz hormonalne, szczegółowo omówiła kryteria rozpoznania braku aktywności hormonalnej, subklinicznej aktywności w zakresie sekrecji kortyzolu oraz pełnoobjawowego zespołu Cushinga; autonomicznego wydzielania aldosteronu oraz amin katecholowych przez guz nadnercza.

Ponadto szczegółowo zostały omówione metody statystyczne wykorzystane w badaniu.

Wyniki pracy zostały przedstawione na 21 stronach, ilustrowane są za pomocą czytelnych tabel i rycin.

Podczas 60 miesięcy obserwacji do badania ostatecznie zrekrutowano 101 chorych z guzami nadnerczy ≥ 4 cm. Z badanej grupy, 48 chorych poddano leczeniu operacyjnemu, a 53 chorych leczeniu zachowawczemu. Ostatecznie grupa chorych, która pozostała w obserwacji do końca prowadzonego badania stanowiła 81% (43 chorych). Uważam, że to właśnie ta grupa chorych, która została poddana jedynie obserwacji stanowi największą wartość pracy.

W zaleceniach uznanych towarzystw endokrynologicznych okres obserwacji powyżej 4 lat powinien zakończyć obserwację w zakresie guzów nadnerczy a ryzyko ich progresji wielkości czy aktywności hormonalnej należy uznać za znikome. Badanie zaproponowane przez Doktorantkę miało charakter retrospektywny i obejmowało okres obserwacji od 6 do 52 miesięcy (średnio 21 miesięcy). Byłabym ciekawa jak wygląda okres dłuższej obserwacji chorych nie poddanych adrenalectomii w grupie chorych zakwalifikowanych do badania.

Interesującym jest, że prawie w połowie przypadków dużych guzów nadnerczy Autorka wykazała aktywność hormonalną (49,5%) (pomimo, że jawne objawy kliniczne wskazujące na konieczność poszukiwania guza nadnerczy dotyczyły jedynie 3% chorych). Ta podkliniczna aktywność hormonalna jest bardzo interesująca pod względem jej wpływu (lub braku wpływu) na zaburzenia metaboliczne towarzyszące guzom nadnercza.

W dalszej części rozdziału „Wyniki”, Doktorantka przedstawia wyniki aktywności hormonalnej i wielkości zakwalifikowanych do badania guzów nadnerczy w zależności od rozpoznania histopatologicznego. Moją uwagę zwrócił guz nadnercza określony jako „borderline tumor” wydzielający kortykosteroidy. Do jakiej grupy histopatologicznej został on przez Autorkę zakwalifikowany - guzów łagodnych czy złośliwych?

Autorka szczegółowo omawia również wartość badań obrazowych oceniając rolę ich czułości i swoistości w podjęciu decyzji o dalszym postępowaniu z guzem nadnercza. Ciekawa jestem opinii Autorki dotyczącej wytyczenia nowych granic np. wielkości dotyczących niepokoju onkologicznego wśród powszechnie ostatnio wykrywanych guzach nadnerczy?

Szczegółowo w czytelnych tabelach została przedstawiona również obserwacja aktywności hormonalnej zakwalifikowanych do badania guzów nadnerczy. W grupie pacjentów z ACA zakwalifikowanych na podstawie wykonanych badań hormonalnych jako guzy z PACS u jednego z nich po okresie obserwacji doszło do zmiany kwalifikacji na guz NF. Dlaczego tak się stało? Jak Autorka pracy mogłaby tą sytuację wyjaśnić?

Dyskusja jest zwięzła i obejmuje 8 stron, na których Doktorantka analizuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Autorka z dużą wiedzą powołuje się na dostępne dane literaturowe i umiejętnie je wykorzystuje przy omawianiu własnych wyników.

Autorka pracy analizuje częstość występowania aktywności hormonalnej guzów nadnerczy (zarówno tej jawnej klinicznie jak i podklinicznej) w różnych danych literaturowych. Te różne, często odmienne wyniki badań mogą być wyrazem przyjęcia różnych definicji aktywności hormonalnej guzów nadnerczy (szczególnie w zakresie wydzielania kortykosteroidów).

Autorka zwraca uwagę na fakt, że chociaż wielkość guzów nadnerczy dodatnio koreluje z ich aktywnością hormonalną, to jednak w znakomitej większości pozostają one nieczynne hormonalnie. Doktorantka zwróciła również uwagę, że prawie połowa badanych chorych nie wymagała leczenia operacyjnego w okresie zaplanowanej obserwacji.

Autorka zaznacza bardzo ważny aspekt podnoszony w ostatnich latach, o ustalenie wskazań do leczenia operacyjnego masowo rozpoznawanych guzów nadnerczy. Doktorantka zwraca uwagę na dużą rolę oceny profilu steroidowego w guzach o niepewnym fenotypie w badaniach obrazowych. Wykorzystanie tego badania mogłoby istotnie zmniejszyć liczbę niepotrzebnych adrenaektomii. Wykonanie profilu steroidowego w moczu nie jest jednak metodą powszechnie dostępną; uważam jednak za cenne, że Doktorantka nadmieniła to w swojej pracy.

Autorka nadmienia, że pomimo ryzyka złośliwości, które koreluje z wielkością guza, na co wskazują duże badania kliniczne, to jednak przyjmowanie kryterium wielkości jako izolowanego parametru, wiąże się z wysokim ryzykiem zarówno wyników fałszywie dodatnich jak i fałszywie ujemnych. Parametrem o znacznie większej wartości jest fenotyp guza w badaniach obrazowych; na ten parametr Autorka zwraca uwagę również w swojej pracy. Doktorantka podaje, że najwyższą czułość (100%) i swoistość (86.4%) wykazała na podstawie krzywej ROC dla 22j HU.

Autorka omawia również wartość badania MRI z przesunięciem chemicznym. Doktorantka zwraca uwagę, że wyższa swoistość FDG-PET/CT w porównaniu z MRI może wiązać się z częściej

zachodzącymi zmianami wstecznymi (martwica, zwapnienia, krwawienia) w LAT dającymi brak obniżenia sygnału w przeciwfazie.

Jednak to rola wielodyscyplinarnego zespołu doświadczonego radiologa, endokrynologa i chirurga w ostatnich latach jest podawana jako najistotniejsza w podjęciu ostatecznej decyzji o postępowaniu z pacjentem z guzem nadnercza.

W dalszej części Dyskusji, Doktorantka podnosi bardzo ważny aspekt naturalnego przebiegu dużych guzów nadnerczy. Autorka powołując się na dostępne piśmiennictwo podaje, że ryzyko aktywności hormonalnej czy złośliwości jest bardzo niewielkie. Autorka pracy zwraca uwagę na ryzyko przejścia PACAS do ACS (a u jednej osoby nawet w CS). Ten odsetek w prezentowanym materiale jest wysoki i wynosi prawie 15%. Czy Autorka może to skomentować?

Ważne jest również zwrócenie uwagi przez Doktorantkę, na obecność chorób współistniejących w szczególności w grupie chorych z nadmiernym wydzielaniem kortykosteroidów. W szczególności interesujące jest, że do pogorszenia w zakresie gospodarki węglowodanowej i nadciśnienia tętniczego doszło również w grupie chorych z guzem NF. Jak Autorka pracy może to zjawisko skomentować?

W końcowej części Dyskusji, Autorka zwraca uwagę na nowe rekomendacje z 2018 roku obejmujące jeszcze bardziej zachowawcze postępowanie z pacjentami z guzami nadnerczy. Ostatni fragment dyskusji to przedstawienie ograniczenia swojego badania przez Doktorantkę. Takie krytyczne podejście jest bardzo ważne z punktu widzenia dalszej działalności naukowej.

Wyniki badań zostały podsumowane w postaci 7 wniosków, które odpowiadają na założone cele. Za najważniejsze z nich uważam zwrócenie uwagi na możliwość podwyższenie punktu odcięcia z 10j HU na 20j HU podczas badania TK nadnerczy z kontrastem, co nie obniża czułości badania a znacznie podwyższa jego swoistość.

Za bardzo ważne uważam również zwrócenie uwagi na indywidualne podejście do pacjenta z guzem nadnercza (w szczególności z LAT), z analizą zarówno fenotypu radiologicznego jak i wpływu aktywności hormonalnej na ewentualne współistniejące zaburzenia metaboliczne i bardzo wyważone podjęcie decyzji o adrenalectomii jeśli jest konieczna.

Pracę kończy zbiór pozycji piśmiennictwa. Bibliografia obejmuje 111 pozycji angielskojęzycznych została poprawnie dobrana i umiejętnie wykorzystana w tekście pracy.

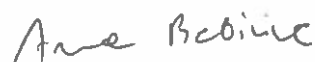
W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Macech stanowi samodzielny fragment badań naukowych oraz ma istotne znaczenie w ustaleniu zasady postępowania z dużymi guzami nadnerczy.

Dysertacja stanowi oryginalne osiągnięcie autorki, która wykazała się umiejętnością planowania i wykonania pracy naukowej, umiejętnego doboru piśmiennictwa i krytycznego podejścia do uzyskanych wyników

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz.595 z późn. zm) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z Póź.zm).

Wniosuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Macech do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Anna Babińska



Dr hab. n. med. Anna Babińska
specjalista chorób wewnętrznych
ENDOKRYNOLOG
8737805