

**lek. Magdalena Macech**

**OCENA NATURALNEGO PRZEBIEGU CHOROBY  
U PACJENTÓW Z DUŻYMI GUZAMI NADNERCZY**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk  
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Urszula Ambroziak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

*Magdalena  
Macech  
Ambroziak*

## STRESZCZENIE

Zmiany w nadnerczach stwierdza się przypadkowo w badaniach obrazowych u ok. 5% ludzi. Większość stwierdzonych zmian stanowią nieczynne hormonalnie, łagodne guzy kory nadnerczy, niewymagające adrenalektomii oraz dalszych kontroli. Niepewność budzą duże guzy nadnerczy (LAT), definiowane jako zmiany  $\geq 4$  cm. Ze względu na większe ryzyko złośliwości i aktywności hormonalnej w przypadku LAT niż w guzach  $< 4$  cm wytyczne ESE/ENSAT sugerują indywidualne podejście w podjęciu decyzji o adrenalektomii, a w przypadku postępowania zachowawczego wskazują na konieczność dalszej kontroli radiologicznej tych zmian z uwagi na brak danych o ich naturalnym przebiegu.

Celem pracy była charakterystyka obrazowa, biochemiczna i kliniczna dużych guzów nadnerczy oraz ocena bezpieczeństwa postępowania zachowawczego. Oceniono ryzyko wystąpienia złośliwego procesu nowotworowego wśród zmian o pierwotnie łagodnym fenotypie oraz ryzyko rozwinięcia lub pogorszenia aktywności hormonalnej i progresji chorób potencjalnie zależnych od wydzielania kortyzolu wśród chorych z gruczolakami kory nadnerczy.

Badaniem retrospektywnym objęto pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia: 1) wiek  $\geq 18$  lat; 2) średnica guza  $\geq 4$  cm w największym wymiarze; 3) charakter zmiany potwierdzony wynikiem histopatologicznym lub min. 2 badaniami obrazowymi wykonanymi w odstępie min. 6 miesięcy (nie dotyczy przerzutów). Guzy podzielono na 5 kategorii: pheochromocytoma (PHEO), gruczolaki (ACA), inne zmiany łagodne (OB), raki kory nadnerczy (ACC) i przerzuty (META). Następnie u chorych poddanych obserwacji porównano obraz radiologiczny (gęstość, homogenność i wielkość) guzów w pierwszym i ostatnim badaniu TK. Ponadto w grupie gruczolaków przeanalizowano aktywność hormonalną zmian, występowanie chorób potencjalnie zależnych od wydzielania kortyzolu oraz stopień ich kontroli podczas pierwszej i ostatniej wizyty. Za radiologiczne kryteria zmiany łagodnej przyjęto: 1) gęstość  $\leq 10$  jednostek Hounsfielda (HU) w tomografii komputerowej (TK) bez wzmocnienia kontrastowego; 2) homogenność zmiany; 3) spadek sygnału w przeciwfazie  $> 16\%$  w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) metodą przesunięcia chemicznego; 4) brak wychwytu  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy –  $\text{SUV}_{\text{max}} < 5$  lub wskaźnik nadnercze wątroba (ALR)  $< 1$  w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z wykorzystaniem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT).

Potwierdzeniem łagodnego charakteru zmiany było badanie histopatologiczne w przypadku wykonania adrenalektomii lub brak istotnego wzrostu w kontrolnym badaniu obrazowym (powiększenie się zmiany o mniej niż 20% średnicy), wykonanym po min. 6 miesiącach od poprzedniego.

Kryteria rozpoznania czynności hormonalnej w zakresie wydzielania kortyzolu były następujące: 1) zmiana nieczynna hormonalnie (NF) – stężenie kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu  $\leq 1.8$   $\mu\text{g/dl}$ ; 2) możliwe autonomiczne wydzielanie kortyzolu (PACS) – stężenie kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu 1.9–5.0  $\mu\text{g/dl}$ ; 3) autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ACS) – stężenie kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu  $> 5.0$   $\mu\text{g/dl}$  bez klinicznych objawów jawnej hiperkortyzolemii; 4) zespół Cushinga (CS) – ACS z objawami jawnej hiperkortyzolemii. Kryteriami rozpoznawania czynności hormonalnej w zakresie wydzielania: 1) aldosteronu były: ARR  $\leq 20$   $\text{ng/dL/ng/mL/h}$  lub ADRR  $\leq 2.4$   $\text{ng/dL/mU/L}$  – wykluczenie PA, ARR  $> 20$   $\text{ng/dL/ng/mL/h}$  lub ADRR  $> 2.4$   $\text{ng/dL/mU/L}$  – potwierdzenie lub wykluczenie zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Endocrine Society; 2) hormonów płciowych – wg norm dla danego testu obowiązujących dla płci i wieku; 3) metoksykatecholamin – wg norm dla danej metody i wieku.

Z chorób współistniejących analizowano występowanie oraz stopień kontroli nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dyslipidemii, osteoporozy. Analizowano również występowanie otyłości. Pogorszenie chorób współistniejących definiowano jako pojawienie się nowej choroby w trakcie obserwacji lub konieczność zastosowania nowych leków. Stopień kontroli chorób współistniejących określano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami w zależności od wieku i obciążeń pacjentów.

W ciągu 60 miesięcy (06.2013–05.2018) przyjęto do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 638 pacjentów z guzami nadnerczy. Wykryto 111 guzów o średnicy  $\geq 4$  cm, 10 z nich odrzucono z powodu braku możliwości określenia charakteru guza (brak radiologicznego badania kontrolnego lub wyniku histopatologicznego). Pozostało 101 guzów o średnicy  $\geq 4$  cm, 48 z nich zostało pierwotnie poddanych adrenalektomii, a 53 zakwalifikowano do postępowania zachowawczego. Spośród pacjentów w postępowaniu zachowawczym 47 miało wykonane kontrolne badania radiologiczne, a 6 chorych z przerzutami zostało przekierowanych do leczenia onkologicznego.

Spośród wszystkich guzów nadnerczy zmiany o średnicy  $\geq 4$  cm stanowiły 17.4%. Wśród LAT 48.5% stanowiły ACA, 24.8% OB, 11.9% ACC, 8.9% META, 5.9% PHEO. Zmiany złośliwe stanowiły 20.8% LAT. 50.5% zmian była nieczynna hormonalnie, a ponad jedna trzecia wydzielala kortykosteroidy. CS rozpoznano u 7.9% pacjentów, z czego 5.9% stanowili pacjenci z ACC, a 2% z ACA. Wszystkie PHEO przedoperacyjnie były potwierdzone biochemicznie.

W niniejszej pracy wszystkie zmiany złośliwe prezentowały gęstość  $>10$  HU w tomografii komputerowej bez wzmocnienia kontrastowego (czułość 100%). Zmiana punktu odcięcia z 10 na 20 HU poprawiła swoistość badania (71.2% vs 86.4%) bez obniżenia czułości (100%) w wykrywaniu zmian złośliwych. Czulość pozostałych badań – MRI metodą przesunięcia chemicznego i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT również była wysoka (100%), przy swoistości odpowiednio 47.4% i 73.3%.

W kontrolnych badaniach obrazowych nie stwierdzono istotnego wzrostu ( $>20\%$ /rok) ani zmiany fenotypu guza z łagodnego na złośliwy. Średni czas obserwacji wynosił 23.5 mies. (6–52 mies.).

W przeprowadzonej kontroli hormonalnej i klinicznej do rozwinięcia lub pogorszenia czynności hormonalnej doszło u 15.4% osób (zmiana NF w PACS:2; zmiana PACS w ACS:2, w tym u 1 osoby CS). Ryzyko rozwinięcia się jawnej klinicznie czynności hormonalnej w guzach pierwotnie nieczynnych hormonalnie wyniosło 0%, a w guzach produkujących kortyzol 5.9%. Wszyscy pacjenci (100%) z nadmierną produkcją kortyzolu mieli choroby współistniejące, a u 29.4% doszło do ich progresji, najczęściej nadciśnienia tętniczego. Po przeprowadzeniu wizyty kontrolnej adrenalektomię wykonano u 4 osób. Wskazaniami były: preferencje pacjenta, pogorszenie chorób współistniejących oraz u 1 osoby rozwinięcie CS.

Podsumowując, pomimo tego, że ryzyko złośliwości koreluje z wielkością zmiany, to większość LAT jest łagodna. Czulość badań radiologicznych w wykrywaniu zmian złośliwych wśród LAT jest wysoka. Odpowiednia kwalifikacja chorych z LAT do adrenalektomii, podejmowana indywidualnie przez wielodyscyplinarny zespół, pozwala na zmniejszenie ilości operacji wśród zmian łagodnych bez jawnej czynności hormonalnej oraz na bezpieczne postępowanie zachowawcze. Dalszych obserwacji wymaga konieczność kontroli obrazowej u pacjentów z dużymi jednorodnymi zmianami o gęstości  $\leq 10$  HU. Pacjenci z nadmiernym wydzielaniem kortyzolu wymagają okresowej kontroli endokrynologicznej pod kątem czynności hormonalnej oraz występowania i stopnia kontroli chorób współistniejących.