

Akceptuję  
Macech

**Recenzja pracy doktorskiej Pani lek. Magdaleny Macech**

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

Recenzowana praca dotyczy ważnego problemu klinicznego, jakim jest diagnostyka przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy (incydentaloma nadnerczy). Wraz z coraz łatwiejszym dostępem do badań obrazowych guzy te diagnozowane są coraz częściej. Nową grupę pacjentów wymagających diagnostyki różnicowej incydentaloma nadnerczy stanowią ozdrowieńcy po covid, jako że podczas CT klatki piersiowej na skanach „mieszczą się” również nadnercza. Od lat opracowywane są i modyfikowane standardy postępowania, które mają umożliwić po pierwsze jak najszybsze odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych a po drugie określenie podklinicznej czynności hormonalnej guza i jej znaczenia dla pacjenta. Leczenia operacyjnego wymagają guzy zdiagnozowane jako złośliwe, a także część zmian hormonalnie czynnych. Zmiana „podejrzana o złośliwość” w badaniach obrazowych to zmiana w wysokiej densyjności i niskim współczynniku wypłukiwania kontrastu, niewykazująca utraty sygnału w przeciwfazie w MRI (a więc niezawierająca lipidów) oraz wykazująca wysoki wychwyty w 18F-FDG PET/CT. W starszych opracowaniach podkreślano jeszcze znaczenie średnicy guza, a parametr ten stanowił niezależne wskazanie do leczenia operacyjnego (za graniczne wartości w różnych seriach przyjmowano od 4 do 6 cm, najczęściej 4 cm). Jednakże wśród guzów o średnicy >4 cm może kryć się znaczny odsetek niewydzielających gruczolaków i w takich przypadkach ich usuwanie jest bezcelowe. Doktorantka zajęła się takimi właśnie „dużymi” guzami nadnerczy w celu stwierdzenia:

(1) czy radiologiczne kryteria rozpoznania zmiany złośliwej sprawdzą się w przypadku zmian  $\geq 4$  cm. (2) czy istnieje ryzyko wystąpienia złośliwego procesu nowotworowego w trakcie obserwacji takich guzów. (3) Czy takie duże, a pierwotnie nieczynne hormonalnie gruczolaki mogą rozwinąć czynność hormonalną podczas obserwacji i jak wygląda przebieg kliniczny w przypadku stwierdzenia łagodnego autonomicznego wydzielania kortyzolu?

W tym celu dokonała retrospektywnej analizy danych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii WUM w latach 2013-2018.

Rozprawa liczy 91 stron, podzielona jest na część literaturową i omówienie badania zasadniczego. Tekst poprzedzony jest wykazem stosowanych skrótów, co jest bardzo użyteczne podczas lektury. Praca zawiera również 12 rycin (w tym bardzo dobrze dobrane i opisane zdjęcia CT i MRI) i 24 tabele, a umieszczony na początku wydania spis ułatwia odnalezienie ich w tekście.

W bibliografii umieszczono 111 tytułów, poszeregowanych według kolejności występowania w tekście. Z tego zasobu aż 36 pozycji pochodzi z ostatnich 5 lat. Literatura cytowana jest prawidłowo, a jej dobór wskazuje na gruntowne przestudiowanie problemu przez Doktorantkę.

Do pracy dołączono oświadczenie Komisji Bioetycznej.

Część literaturowa, określona jako „Wstęp” wyczerpująco omawia zagadnienia związane z diagnostyką przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy, wskazując na pewne jej utrudnienia i niejednoznaczności, które z pewnością wymagają dalszych badań. Jako podsumowanie zamieszczono w nim bardzo prosty i przejrzysty schemat postępowania z incydentaloma nadnerczy (ryc.8). Ze wstępu wynika, że choć dysponujemy licznymi pracami dotyczącymi przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy, to wiele aspektów postępowania z nimi wymaga doprecyzowania, stąd też badania prowadzone przez Doktorantkę są uzasadnione i potrzebne.

Część dotycząca podstawowego badania zbudowana została logicznie i przejrzysto. Autorka podzieliła ją na trzy podrozdziały: „Założenia i cel pracy”, „Materiał i metody” oraz „Wyniki”. O założeniach i celu pracy napisałam powyżej, „materiał” stanowiło 111 (ostatecznie do analizy włączono 101) pacjentów z guzami >4 cm, wyselekcjonowanych z liczby aż 638 pacjentów z guzami nadnerczy hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii WUM. W tej części Doktorantka niezwykle dokładnie omówiła kryteria rozpoznania zmian łagodnych versus podejrzanych w badaniach obrazowych, kryteria rozpoznania czynności hormonalnej guzów oraz sposób oceny chorób towarzyszących przy rozpoznaniu autonomicznego wydzielania kortyzolu. Przedstawiła też sposób prawidłowego pobierania krwi do badań hormonalnych i zamieściła tabele prezentujące przyjęte normy.

Pacjenci opisani w pracy byli operowani ze wskazań onkologicznych albo endokrynologicznych, natomiast w przypadkach nieczynnych hormonalnie łagodnych gruczolaków, mimo średnicy przekraczającej 4 cm nie kwalifikowano ich do leczenia

zabiegowego, a do obserwacji trwającej średnio 2 lata (6-52 miesiące), podczas której powtarzano badania obrazowe i hormonalne.

„Wyniki” to bardzo wnikliwa analiza parametrów obrazowych i hormonalnych ocenianych guzów. Na ich podstawie Doktorantka przedstawia kilka ważnych wniosków. Po pierwsze CT bez kontrastu przy przesunięciu punktu odcięcia z 10 do 20 HU nadal ma 100% czułość w rozpoznaniu zmian złośliwych. Czułość badania MRI i 18F-FDG PET/CT również jest wysoka (choć niższa niż dla CT). W dalszej obserwacji zmian dużych, łagodnych guzów nie stwierdzono ani w jednym przypadku konwersji zmiany łagodnej w złośliwą. Nie stwierdzono również pojawienia się czynności hormonalnej w przypadku guzów, które pierwotnie nie wydzielały. Jednakże w przypadkach gdy pierwotnie stwierdzano autonomiczne wydzielanie kortyzolu u 5.9% zaobserwowano progresję czynności hormonalnej. Kolejną ważną obserwacją jest fakt, że wszyscy pacjenci z autonomiczną produkcją kortyzolu mieli choroby towarzyszące (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadwaga/otyłość, hiperlipidemia), ale jedynie u co trzeciego chorego w toku dalszej obserwacji obserwowano pogorszenie ich kontroli.

W dyskusji Autorka porównuje zebrane przez siebie dane z danymi literaturowymi, odnosząc się do trafności publikowanych w ciągu ostatnich lat zaleceń.

Wnioski omawianej pracy to podsumowanie przydatne w postępowaniu z pacjentami z przypadkowo wykrytymi dużymi (>4 cm) guzami nadnerczy. Można je streścić w następujący sposób: Duży rozmiar guza nie stanowi „sam w sobie” wskazania do leczenia operacyjnego, a diagnostyka obrazowa i hormonalna rządzi się takimi samymi prawami jak w przypadku guzów mniejszych. Stwierdzenie łagodnego fenotypu guza pozwala bezpiecznie zrezygnować z leczenia operacyjnego, bez konieczności ustawicznych kontroli obrazowych. Wnikliwszej obserwacji wymagają natomiast guzy z autonomicznym wydzielaniem kortyzolu – jest to jedyna sytuacja gdy progresja chorób towarzyszących może skłonić do zmiany pierwotnej decyzji o zaniechaniu adrenalectomii.

Praca napisana jest prosto i przejrzysto, przedstawia sobą logiczny ciąg danych literaturowych, następnie własnych i wreszcie ich udane połączenie.

Z obowiązku recenzenta kilka drobnych wątpliwości:

W części dotyczącej fizjologii nadnerczy w części dotyczącej regulacji wydzielania hormonów kory nadnerczy należałoby napisać, że wydzielanie mineralokortykoidów jest

regulowane głównie przez układ RAA (bo przecież wydzielanie aldosteronu jest pobudzane również przez jony potasowe i ACTH).

Niejasny dla mnie jest sposób oceny gęstości guza. W części literaturowej Doktorantka podaje, że obszar pomiaru powinien obejmować co najmniej  $\frac{2}{3}$  obwodu guza. W części omawiającej metody podano natomiast, że „gęstość guza mierzono obejmując  $\frac{2}{3}$  do  $\frac{3}{4}$  masy guza”. Na rycinie 3 ROI wydają się zresztą mniejsze niż podano powyżej i nie pokrywają się dla kolejnych faz badania.

Osobiście preferuję określenie „łagodne autonomiczne wydzielanie kortyzolu” a nie „łagodne wydzielania kortyzolu” (choć „podkliniczna hiperkortyzolemia” ma w gruncie rzeczy wiele nazw i w zasadzie należy twardo sprzeciwiać się jedynie określeniu „podkliniczny zespół Cushinga”). Obecnie ESE nie zaleca dwóch progów dla testu z dexametazonem i określa stężenie kortyzolu po hamowaniu jako zmienną „ciągłą” przy przyjęciu jednego progu tj 1,8 mcg/dl.

Powyższe drobne uwagi w żaden sposób nie umniejszają mojej pozytywnej oceny pracy. Doktorantka wykazała się skrupulatnością w gromadzeniu danych i samodzielnością w ich opracowaniu oraz interpretacji. Wybrała temat o niezaprzeczalnym znaczeniu dla nauk klinicznych, i opracowała go bardzo wnikliwie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani lek. Magdaleny Macech spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, 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 późn.zm.)” i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 03.02.2022

Lucyna Bednarek-Papierska



dr hab.n.med. LUCYNA BEDNAREK-PAPIERSKA  
profesor CMKP  
specjalista chorób wewnętrznych  
endokrynolog  
2354123