

UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

DISERTAČNÍ PRÁCE

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

**Vliv léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy radioaktivním
izotopem jodu 131 na funkci slinných žláz**

**Impact of Differentiated Thyroid Cancer Therapy Using Radioactive
Iodine 131 on Salivary Gland Functional Performance**

MUDr. Eva Krčálová

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

Hradec Králové, 2019

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2019

.....
MUDr. Eva Krčálová

PODĚKOVÁNÍ

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, CSc. nejen za jeho odborné vedení, podnětné a inspirativní připomínky a užitečné rady při realizaci této práce, ale také za jeho vstřícný lidský přístup a trpělivost.

Velký dík patří i doc. MUDr. Jiřímu Doležalovi, Ph.D., primáři Oddělení nukleární medicíny FN HK, za velikou vstřícnost a podporu při mém postgraduálním studiu a realizaci této práce a za mnohé cenné rady.

Děkuji také svým kolegyním a kolegům z Oddělení nukleární medicíny FN HK za jejich trpělivost, vstřícnost a morální podporu a to nejen při realizaci experimentální části práce.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a především svému trpělivému muži nejen za vydatnou morální, materiální, ale zejména za technickou pomoc při zpracování textu práce.

OBSAH

1	ÚVOD	12
2	KARCINOM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ	14
2.1	EPIDEMIOLOGIE.....	14
2.2	KLASIFIKACE	16
2.3	ETIOPATOGENEZE.....	16
2.4	KLINICKÝ OBRAZ	19
2.5	DIAGNOSTIKA	20
2.6	PRINCIPY A CÍLE LÉČBY DTC.....	23
2.6.1	Chirurgická léčba	23
2.6.2	Terapie RAI	24
2.6.3	Poléčebné sledování a terapie levothyroxinem	26
3	VYUŽITÍ RADIOJODU (¹³¹I-NAI) V LÉČBĚ KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ	27
3.1	HISTORIE VYUŽITÍ RADIOJODU	27
3.2	CHARAKTERISTIKA RADIONUKLIDU A JEHO VYUŽITÍ.....	29
3.3	PŘEHLED NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ TERAPIE RAI.....	29
3.4	POROVNÁNÍ ROZDÍLŮ V INDIKACÍCH RRA V TERAPII DTC DLE GUIDELINES ATA 2009 A PLATNÝMI GUIDELINES EVROPSKÉ ASOCIACE NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY (EANM).....	30
3.5	ZMĚNY V INDIKACÍCH RRA DLE GUIDELINES ATA 2015	31
3.6	PODÁVÁNÍ RADIOJODU NA NAŠEM PRACOVIŠTI.....	37
4	FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ PO PODÁNÍ RADIOJODU	41
4.1	FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ A VÝZNAM SLIN PRO UDRŽENÍ INTRAORÁLNÍ HOMEOSTÁZY A CELKOVÉHO ZDRAVÍ.....	41
4.2	EXPRESE NIS VE SLINNÝCH ŽLÁZÁCH.....	42
4.3	MECHANISMUS PŮSOBENÍ RAI.....	42
4.4	PREVENCE A LÉČBA RAI-INDUKOVANÉHO POŠKOZENÍ SLINNÝCH ŽLÁZ.....	42
4.5	VÝSLEDKY DOSAVADNÍCH STUDIÍ SLEDUJÍCÍCH POŠKOZENÍ FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ PO PODÁNÍ RADIOJODU.....	43
4.5.1	Dotazníková šetření.....	43
4.5.2	Vliv RAI na stav chrupu	45
4.5.3	Studie s využitím scintigrafie slinných žláz	45
4.5.4	Dozimetrie slinných žláz.....	46
4.5.5	Doporučení ke sledování funkce slinných žláz	46
5	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	47

6	POUŽITÉ METODY A SOUBORY NEMOCNÝCH	48
6.1	PACIENTI	48
6.1.1	Radiojod naivní pacienti před RRA	48
6.1.2	Pacienti s anamnézou léčby RAI	49
6.1.3	Souhlas etické komise	51
6.2	METODY	51
6.2.1	Dynamická scintigrafie slinných žláz	51
6.2.2	Dotazník RM-UWHNSS	54
6.2.3	Statistická analýza	54
7	VÝSLEDKY	55
7.1	POROVNÁNÍ FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ U RAI-NAIVNÍCH PACIENTŮ PŘED A PO ABLACI ZBYTKŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY RADIOJODEM	55
7.2	POROVNÁNÍ FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ U PACIENTŮ JIŽ LÉČENÝCH RAI S RAI-NAIVNÍMI PACIENTY STEJNÉHO VĚKU A POHLAVÍ.....	55
7.3	ORIENTAČNÍ VYHODNOCENÍ SUBJEKTIVNÍCH SYMPTOMŮ PACIENTŮ PO ABLACI ZBYTKŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY RADIOJODEM	63
8	DISKUSE	65
9	ZÁVĚRY.....	71
10	DOPORUČENÍ PRO PRAXI	72
11	LITERATURA.....	73
12	SEZNAM PŘÍLOH.....	88

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

RAI	RadioActive Iodine (radiojod)
RRA	Radioiodine Remnant Ablation (odstranění zbytků štítné žlázy radiojodem)
DTC	Differentiated Thyroid Cancer (diferencovaný karcinom štítné žlázy)
Tg	Tyreoglobulin
ATA	American Thyroid Association
ATA 2015	Guidelines ATA z roku 2015
PTC	Papillary Thyroid Cancer (papilární karcinom štítné žlázy)
AJCC/UICC	American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
FV-PTC	Folikulární varianta papilokarcinomu
FTC	Follicular Thyroid Cancer (folikulární karcinom štítné žlázy)
OTC	Oncocytic Thyroid Cancer (onkocytární varianta karcinomu štítné žlázy)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases (mitogeny aktivované proteinkináza)
PI3K	Fosfatidylinozitol-3-kináza
AKT	Proteinkináza B
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
PKA	Proteinkináza A
BRAF	Protoonkogen kódující serin/threoninovou kinázu B-Raf
NIS	Natrium-Iodide symporter (natrium jodidový symportér)
RAS	Gen kódující GTPázu původně objevenou v sarkomech potkanů (RAt Sarcoma)
RET/PTC	Přeskupení vzniklé fúzí tyrozinkinázové domény RET (= REarranged by Transfection) protoonkogenu s jiným genem
PTEN	Gen pro protein Phosphatase and TENsin homolog
PAX8	Paired box gen kódující tkáňově specifický transkripční faktor s typickou párovou oktapeptidovou doménou

PPAR γ	Nukleární receptor aktivovaný peroxizomovým proliferátorem
TSH	Tyreotropin
FNAB	Fine Needle Aspiration Biopsy (tenkojehlová biopsie)
AUS	Atypia of undetermined significance
FLUS	Follicular lesion of undetermined significance
RNA	Ribonukleová kyselina
mRNA	Messenger RNA
ROC	Receiver operating characteristic curve
ATA 2009	Guidelines ATA z roku 2009
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (jednofotonová emisní tomografie)
MIP	Maximum Intensity Projection
VRT	Volume Rendering Technique
keV	Kiloelektronvolt (jednotka energie)
MIBI	Metoxyizobutylylisonitril
EANM	European Association of Nuclear Medicine
SÚJB	Státní úřad pro jadernou bezpečnost
rh TSH	Lidský rekombinantní tyreotropin
IgA	Imunoglobulin třídy A
dSGS	Dynamická scintigrafie slinných žláz
RM-UWHNSS	RTOG-modified University of Washington Head and Neck Symptom Scale (dotazník zaměřený na detekci symptomů a jejich závažnosti dedikovaný pacientům s nádory hlavy a krku v modifikaci RTOG)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
ROI	Region Of Interest (oblast zájmu)

SOUHRN

Úvod:

I přes 70letou úspěšnou historii použití jodidu sodného s radioaktivním izotopem jodu 131 (radiojod, RAI) při ablaci zbytků štítné žlázy po tyreoidektomii (radioiodine remnant ablation, RRA) a v adjuvantní terapii pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC) jsou dosud publikovaná data o poškození slinných žláz po podání RAI nejednoznačná. Vzhledem k současnému trendu snižování ablačních aktivit a výrazné individualizaci indikací RRA s důrazem na preference nemocných jsou vedlejší účinky léčby RAI nyní živě diskutovány.

Cíl:

Pomocí scintigrafie slinných žláz s ^{99m}Tc -pertechnetátem kvantifikovat změny akumulární a exkretční funkce slinných žláz u pacientů před a po RRA aktivitou 3,7 GBq a u nemocných po předchozím podání vyšší aktivity RAI (5,55 GBq a více). Navíc jsme orientačně hodnotili závažnost subjektivních symptomů pacientů u pacientů podstupujících RRA.

Pacienti a metody:

Scintigrafii slinných žláz jsme provedli u 31 RAI-naivních pacientů (6 mužů, 25 žen, medián věku 52 let) před a 4,6 měsíců po RRA. Scintigraficky jsme vyšetřili také 23 pacientů s anamnézou podání RAI (7 mužů, 16 žen medián věku 60 let), jejichž výsledky jsme porovnali s 23 RAI-naivními protějšky stejného pohlaví a věku. Ke statistickému hodnocení jsme použili neparametrický Wilcoxonův a Mann-Whitneyův test, protože data neměla normální rozdělení. Hladina významnosti byla 0,05. K hodnocení závažnosti subjektivních symptomů byl využit dotazník University of Washington Head and Neck Symptom Scale modifikovaný Radiation Therapy Oncology Group. Za významnou změnu v intenzitě symptomů byla považována změna v průměrném rozdílovém skóre vyšší než 5 bodů.

Výsledky:

U pacientů po RRA s aktivitou 3,7 GBq jsme nedetekovali statisticky signifikantní změny v akumulární či exkretční funkci slinných žláz. Při minimální klinicky relevantní odchylce

25 % a při počtu 31 pacientů se síla testu pro jednotlivé parametry pohybovala mezi 89–96 %.

U nemocných po předchozí léčbě RAI nebyly prokázány statisticky významné změny po podání aktivity 5,55 GBq oproti RAI-naivním kontrolám. Od aktivit vyšších než 5,55 GBq byl již patrný pokles exkreční funkce příušních žláz ($p = 0,031$). U nemocných léčených aktivitami nad 9,25 GBq byl patrný pokles jak v exkreční ($p = 0,01$) tak v akumulární funkci parotid ($p = 0,034$). Statisticky významné změny ve funkci submandibulárních žláz nebyly prokázány ani u pacientů po léčbě aktivitami $> 9,25$ GBq při porovnání s RAI-naivními pacienty.

Po RRA nedošlo k významnému zhoršení žádného ze symptomů, hranici 5 bodů atakovalo pouze průměrné rozdílové skóre změn chuti.

Závěry:

Naše data ukazují, že obavy z radiačního poškození slinných žláz po podání aktivit $\leq 5,55$ GBq nejsou opodstatněné.

Teprve podání vyšších aktivit RAI je spojeno s poklesem funkce příušních žláz. Podčelistní žlázy vykazují vyšší míru radiorezistence. Vzhledem k tomu, že jsou majoritním producentem slin za bazálních podmínek, je zachování jejich funkce významné pro udržení orálního zdraví nemocných.

Po RRA mohou pacienti nepříjemně vnímat změny chuti.

Klíčová slova:

radioaktivní jod ^{131}I , karcinom štítné žlázy, scintigrafie slinných žláz, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetát

SUMMARY

Background:

Although radioactive iodine 131 (RAI) has been successfully used for radioiodine remnant ablation (RRA) and adjuvant therapy in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) for more than 70 years, thus far published data regarding RAI-induced salivary glands functional impairment have been inconsistent. Due to the trend towards using lower activities or even RRA omission, the possible RAI untoward effects have been widely discussed.

Aim:

The purpose of our study was to evaluate salivary gland function in thyroidectomised DTC patients before and after RRA using activity of 3.7 GBq and to compare salivary gland functional changes in DTC patients after single or repeated RAI treatment (using activities ≥ 5.5 GBq) with their age- and sex-matched RAI-naive counterparts. Salivary gland scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechnetate was used for salivary gland functional impairment detection and quantification. In addition, we performed subjective symptoms evaluation.

Patients and Methods:

Salivary gland scintigraphy (SGS) was performed in 31 RAI-naive patients (6 men, 25 women, median age 52 years) before and 4.6 months after RRA. Salivary gland function was measured also in 23 patients (7 men, 16 women, median age 60 years) with RAI administration history and compared with their age- and sex-matched counterparts.

Non-parametric Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used (due to non-normal data distribution) for statistical analysis. A p value < 0.05 was considered significant.

Radiation Therapy Oncology Group modified University of Washington Head and Neck Symptom Scale was used for subjective symptoms evaluation. A mean change score > 5 points was considered meaningful.

Results:

No significant differences in salivary gland accumulation or excretion functions were observed in patients after RRA using activities 3.7 GBq. For the individual variables the calculated power for minimum relevant difference 25 % and sample size 31 ranged

between 86–96 %. No significant differences in salivary gland functions were observed in patients with RAI administration history using activities ≤ 5.55 GBq. However, in those treated with higher activities statistically significant decrease in parotid glands excretion was observed ($p = 0.031$) and in those previously treated with cumulative activities > 9.25 GBq statistically significant decrease was detected both in parotid glands excretion ($p = 0.01$) and accumulation ($p = 0.034$). In submandibular glands, no statistically significant difference in either function was observed even with RAI activity > 9.25 GBq. No substantial subjective symptoms worsening was reported after RRA. Only for taste disturbances the mean change score was slightly below 5 points.

Conclusions:

Our data suggest that concerns about putative salivary gland functional deterioration after RAI administration of activities ≤ 5.5 GBq is probably unjustified.

On the other hand, higher activities may lead to a significant decrease in parotid gland functions.

Fortunately, submandibular salivary glands, producing vast majority of saliva (under basal conditions) seem to be preserved also in patients treated with high cumulative activities, which is of great importance for their oral and global health maintenance.

Patients may suffer from taste disturbances after RRA.

Keywords:

radioactive iodine ^{131}I , thyroid cancer, salivary gland scintigraphy, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate

1 ÚVOD

Disertační práce představuje příspěvek k probíhající diskusi o nežádoucích účincích léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy (differentiated thyroid cancer, DTC) radiojodem (RAI) z pohledu vlivu RAI na funkci slinných žláz.

První úspěšné použití radioaktivního izotopu ^{131}I (jako NaI) Samuelem Seidlinem ve 40. letech 20. století znamenalo obrovský průlom v prognóze pacientů s dosud neléčitelným DTC (1). Radikální snížení četnosti rekurencí a mortality na DTC při léčbě RAI jednoznačně prokázala Mazzaferriho prospektivní studie sledující výsledky léčby u 1 355 pacientů v průběhu 30 let (2).

Pooperační podání RAI umožňuje nejenom ablací zbytků tyreoidální tkáně (radioiodine remnant ablation, RRA) a následné využití tyreoglobulinu (Tg) jako specifického nádorového markeru, ale i adjuvantní léčbu destruuující případná nádorová rezidua či metastázy. A konečně post-terapeutický scan po podání RAI je vysoce senzitivním zobrazovacím vyšetřením poskytujícím precizní staging onemocnění, protože může zachytit dosud neznámé metastázy.

Vzhledem k prudce rostoucí incidenci DTC (3) a časně detekci malých nádorů je stále aktuálnější (částečně i z pohledu nákladů na zdravotní péči) otázka, zda vůbec a jakou aktivitou ablovat zbytky štítné žlázy.

Tyto nezodpovězené otázky se zrcadlí v nejnovějších guidelines Americké tyreoidologické asociace (ATA) vytvořených roku 2015 (ATA 2015) v podobě řady doporučení, která indikaci RRA u nízkorizikových pacientů ponechávají na klinickém úsudku endokrinologa a přání pacienta (4). I proto jsou méně závažné nežádoucí účinky RRA a adjuvantní léčby RAI, které však mají dopad na kvalitu života, v současnosti živě diskutovány. Velká pozornost je věnována poškození slinných žláz s rizikem rozvoje sialadenitidy a xerostomie (5).

Problematikou poškození slinných žláz se zabývalo mnoho prací zaměřených jak na subjektivní příznaky nemocných tak na objektivizaci těchto příznaků. Publikovaná data však přinášejí rozporuplné závěry a endokrinology nejpoužívanější guidelines (4) k problematice poškození slinných žláz nenabízí žádná konkrétní doporučení.

Cílem naší práce proto bylo ozřejmit vliv RAI na funkci slinných žláz u pacientů po RRA (s obvykle užívanou aktivitou 3,7 GBq) a dále porovnat funkci slinných žláz u nemocných po předchozím podání vyšších aktivit RAI (5,55 GBq a vyšších) ve srovnání

s RAI-naivní kontrolní skupinou. Doplnkem naší práce je i orientační zhodnocení subjektivních symptomů u 31 pacientů podstupujících RRA.

Snažili jsme se analyzovat míru poškození slinných žláz v závislosti na podané aktivitě RAI a poskytnout klinikům konzultujícím s pacienty rizika a přínosy RRA a adjuvantního podání RAI validní kvantitativní informace o vlivu této nejúčinnější systémové léčby DTC na funkci slinných žláz.

2 KARCINOM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ

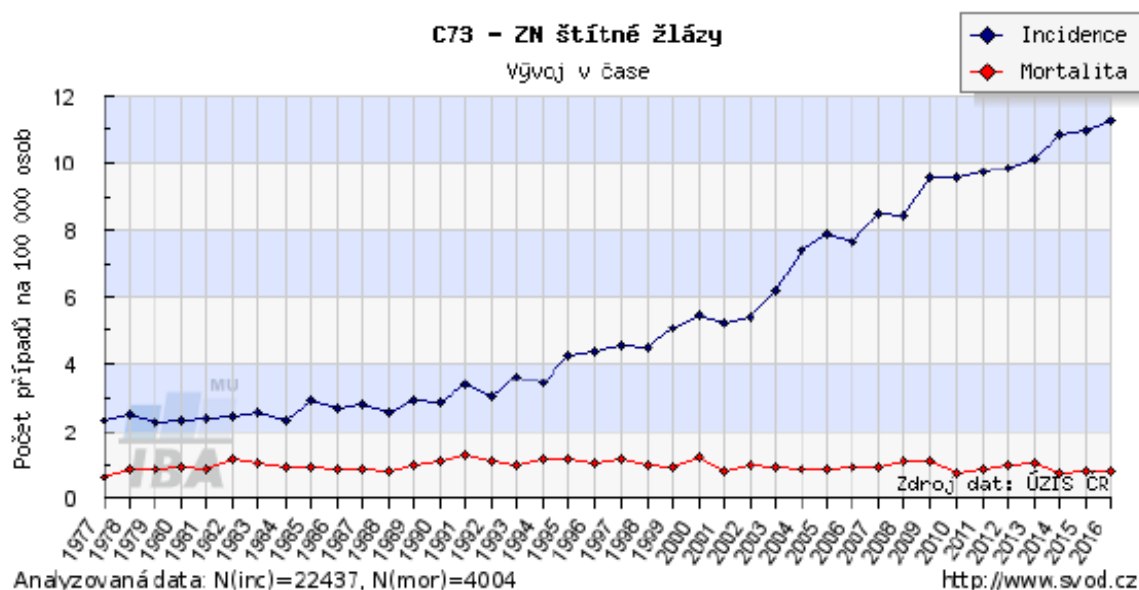
Karcinomy štítné žlázy jsou heterogenní skupinou onemocnění s různorodou biologickou aktivitou. Vznikají maligní transformací folikulárního epitelu štítné žlázy (6). V teoretických kapitolách této práce bude rozebrána pouze problematika DTC, v jejichž léčbě se využívá radiojod. Anaplastický karcinom štítné žlázy je, vzhledem k jeho velmi agresivní biologii, rychlému klinickému průběhu a následné nutnosti odlišného terapeutického přístupu, v tomto sdělení zmíněn jen okrajově.

Medulární karcinom vycházející z parafolikulárních buněk je samostatnou jednotkou, která vyžaduje odlišný diagnostický a zejména terapeutický přístup (parafolikulární buňky neakumulují RAI), proto jeho popis není předmětem tohoto sdělení.

2.1 Epidemiologie

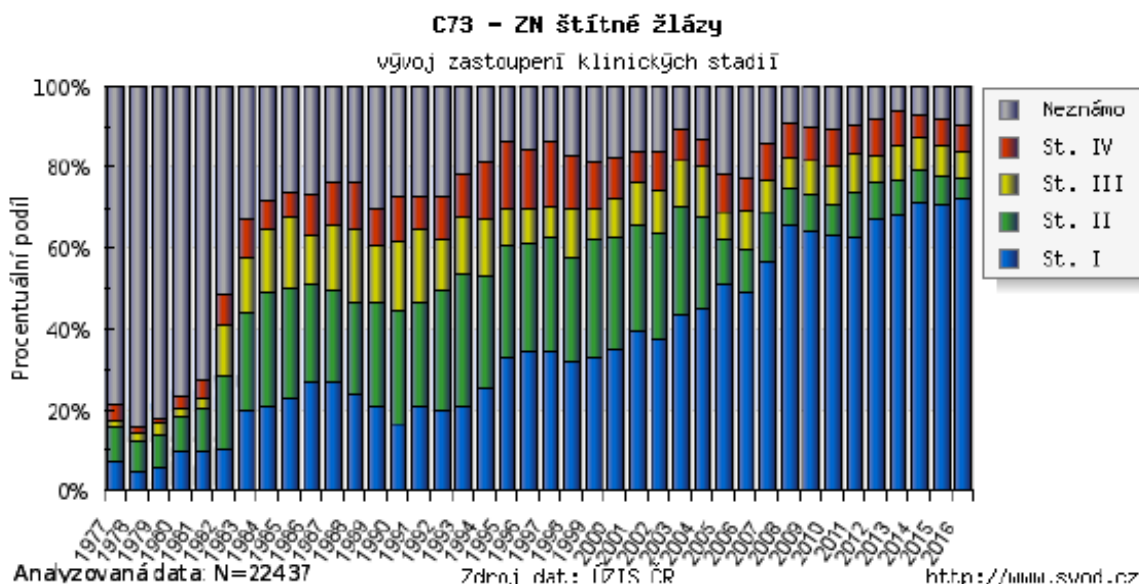
Diferencovaný karcinom štítné žlázy je nejčastějším onkologickým onemocněním v endokrinologii, kde tvoří zhruba 90 % všech diagnostikovaných nádorů (7). Incidence DTC prudce stoupá. V roce 2016 bylo v České republice zjištěno zhruba 11 nových případů na 100 000 obyvatel, přibližně v 70 % případů šlo o onemocnění stádia I dle klasifikace American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) (3), jak ilustrují obrázky 1a a 1b. Popsaný trend je patrný celosvětově (8). Nicméně nejde jen o důsledek kvalitnější a dostupnější diagnostiky. Rozsáhlá americká studie hodnotící data z onkologického registru National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program z let 1992–2006 totiž ukazuje naprosto stejné změny incidence DTC v čase u nemocných s rozdílnou dostupností zdravotní péče (9). DTC postihuje pacienty téměř všech věkových skupin, jeho incidence vzrůstá s věkem nemocných lineárně, po 70. roce života však prudce klesá (3). Ženy jsou postiženy zhruba 4 x častěji než muži (8), tento nepoměr je nejvíce vyjádřen u papilárního karcinomu (PTC) (9). V České republice je evidována v čase poměrně stabilní roční mortalita 0,8 úmrtí na jakýkoli z nádorů štítné žlázy na 100 000 obyvatel (3).

Obrázek 1a. Vývoj incidence a mortality karcinomů štítné žlázy v čase



Převzato z: Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Masaryk University 2005. *Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic.* (Citováno duben 26, 2019, dostupné z <http://www.svod.cz>.)

Obrázek 1b. Časový vývoj procentuálního zastoupení klinických stadií



Převzato z: Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Masaryk University 2005. *Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic.* (Citováno duben 26, 2019, dostupné z <http://www.svod.cz>.)

2.2 Klasifikace

Více než 85 % karcinomů štítné žlázy tvoří dobře diferencované papilární karcinomy (PTC) (9). Jejich typickým mikroskopickým obrazem je směs tyreoidálních folikulů a papilárních struktur. Buňky papil pak obsahují velká překrývající se jádra často se zářezy a pseudoinkluzemi (9,10). PTC se šíří přes pouzdro štítné žlázy do okolí a zakládá metastázy v lymfatických uzlinách nezávisle na velikosti primárního tumoru (7). Regionální uzliny mohou být postiženy až ve 30 % případů již u thyroideálních mikrokarcinomů (11). Nicméně biologická agresivita tohoto typu nádoru je nízká s desetiletým přežitím nad 90 % (12).

Podtypem PTC je folikulární varianta PTC (FV-PTC), jehož incidence v posledních desetiletích strmě roste (13). Jde o nejčastější subtyp PTC. Šíří se přes pouzdro štítné žlázy, zakládá uzlinové i vzdálené metastázy častěji než klasická varianta PTC, ale méně často než folikulární karcinom štítné žlázy (FTC) (14).

Do 15 % diferencovaných nádorů štítné žlázy tvoří FTC. Jeho cytologický obraz je bohužel neodlišitelný od hyperplastických uzlů a adenomů a folikulární varianty PTC. Opravdu spolehlivým znakem je invaze přes celou šíří pouzdra a/nebo angioinvaze, což vyžaduje extenzivní histologické došetření resektátu (10). Folikulární karcinomy se šíří hematogenně a metastazují do plic a kostí. Desetileté přežití je udáváno kolem 85 % (12).

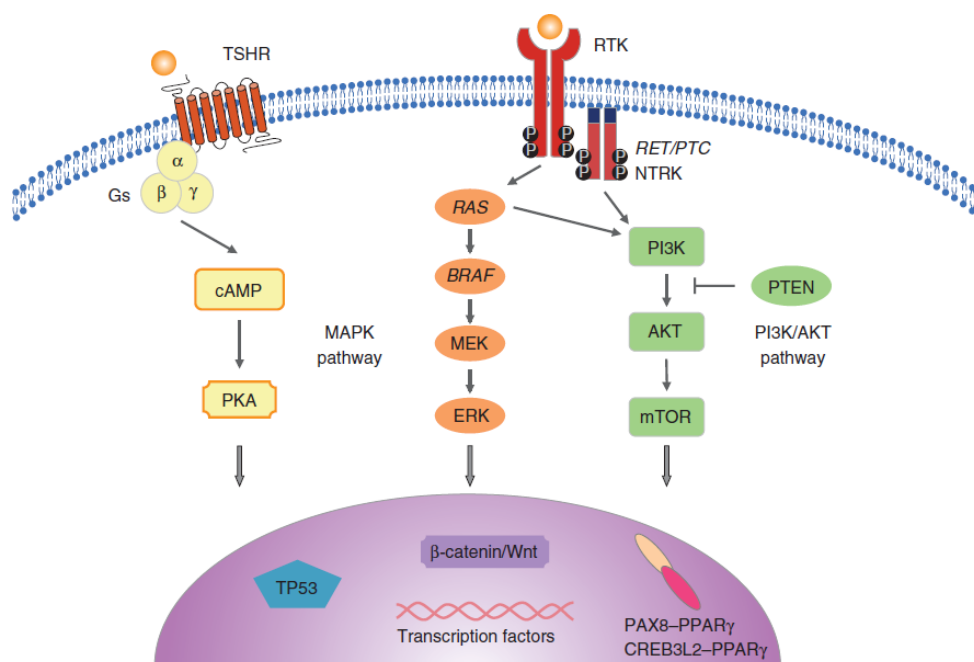
Zcela minoritním typem diferencovaného karcinomu štítné žlázy je onkocytární karcinom (OTC). Cytologicky se vyznačuje většinovým zastoupením onkocytů v krevním, či krevně koloidním pozadí (10). Pro tyto nádory je charakteristické nepředvídatelné biologické chování a nízká schopnost akumulace radiojodu (7). Ostatně i geneticky jde o značně heterogenní skupinu nádorů. U OTC jsou často detekovány různé mutace genů kódujících informace pro proteiny účastnící se mitochondriálního metabolismu. Tyto mutace vedou ke zvýšené tvorbě mitochondrií a podmiňují tak typickou morfologii OTC (15). Desetileté přežití je u tohoto typu nádoru udáváno 76 % (12).

2.3 Etiopatogeneze

Díky překotnému rozvoji molekulární biologie bylo možné poodhalit patogenezi karcinomu štítné žlázy na molekulární úrovni. V malignizaci folikulárních buněk se uplatňuje dysregulace mitogeny aktivované proteinkinázové signální dráhy (MAPK), fosfatidylinositol-3-kinázové dráhy (PI3K/AKT/mTOR) a také signální kaskády cyklický adenosinmonofosfát/proteinkináza A (cAMP/PKA), tedy drah regulujících buněčnou

proliferaci, diferenciaci či navození apoptózy (16,17). Jednotlivé signální dráhy zachycuje obrázek 2.

Obrázek 2. Signální kaskády, jejichž dysregulace hraje roli v patogenezi karcinomu štítné žlázy.



Převzato z: Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. Endocr Relat Cancer 2014; 21(5): T301-13. doi: 10.1530/ERC-14-0166.

Potentním stimulátorem těchto mitogenních drah je estradiol. Signální dráhy aktivuje po vazbě na membránové estrogenové receptory (ER). Estradiol se navíc váže i na intracelulární ER, které po přesunu do buněčného jádra dimerizují a následně interagují s estrogen responzivními elementy cílových genů (18). Intracelulární ER se vyskytují ve dvou izoformách α a β . Ukazuje se, že vyšší exprese izoformy α vede (po aktivaci a následné interakci s estrogen responzivními elementy cílových genů) k proliferaci tyreocytů. A právě overexprese izoformy α byla zjištěna u papilárních karcinomů štítné žlázy, na rozdíl od buněk zdravých (19). Tyto skutečnosti vysvětlují nápadně vyšší četnost karcinomů štítné žlázy u premenopauzálních žen než u mužů (18).

Dalším mechanismem dysregulace mitogenních signálních kaskád jsou mutace a přeskupení genů kódujících jejich klíčové enzymy. Níže jsou podrobněji rozebrány nejčastější mutace dobře známé u humánních DTC.

V případě MAPK signální dráhy mohou být mutovány geny BRAF, RAS nebo může dojít k přeskupení RET/PTC. Tyto změny vedou ke konstitutivní aktivaci MAPK signální dráhy, a stimulují tak buněčnou proliferaci (17,15).

Protein BRAF je serin/threoninová kináza aktivující další enzymy signální kaskády MAPK (16). Bodové mutace genu BRAF vedou ke snížení vychytávání jodu a jeho utilizaci snížením exprese genů pro natrium-jodidový symportér (NIS) (20) i tyreoperoxidázu (21). BRAF mutace bývají nalézány až u 77 % PTC a výskyt těchto mutací v čase roste (13). Jedna z BRAF mutací (BRAF V600E) je asociována s klinicko-patologicky závažnějším průběhem onemocnění, rozvojem radiojod refrakterity a je nalézána také u mikrokarcinomů (13,15–17). Na roli chemických kancerogenů v patogenezi PTC poukazuje výrazně zvýšená četnost PTC a v nich detekovaných BRAF mutací v regionech se zvýšeným obsahem jodu, bromu, vanadu, manganu a některých dalších stopových prvků v pitné vodě (8,13,22,23).

Bodové mutace genů pro RAS proteiny (jde v podstatě o GTPázy) vedou prostřednictvím zvýšení intracelulární koncentrace guanosintrifosfátu (GTP) k následné stimulaci signálních drah a k následné tumorigenezi (15,24). RAS mutace je typická pro adenomy i karcinomy s folikulárním růstem a zejména pro folikulární variantu papilokarcinomu, jehož cytologická diagnóza je problematická (25,13).

Přeskupení RET/PTC vzniká fúzí některého z běžně exprimovaných genů s tyrozinkinázovou doménou RET proto-onkogenu (15). Promotor běžně exprimovaného genu tak umožní expresi tyrozinkinázové domény RET genu, která by se v normálních folikulárních buňkách neexprimovala. Fúzní protein pak konstitutivně aktivuje MAPK signální dráhu a dochází k proliferaci buněk (15,25). Přeskupení RET/PTC je charakteristické pro PTC a je asociováno s expozicí ionizujícímu záření (13). Vysoká četnost této mutace byla prokázána u pacientů, kteří podstoupili zevní radioterapii. Ta byla v minulosti využívána i pro terapii benigních onemocnění (např. tinea capitis, adenoidní vegetace či hyperplazie thymu). V posledních letech jeho četnost u PTC klesá (13).

V případě dráhy PI3K/AKT/mTOR může dojít k mutacím genů PI3KCA (kódujícího fosfatidylinositol-3-kinázu) či genu AKT. AKT gen kóduje serin/threoninovou kinázu, která aktivuje další proteiny této signalizační kaskády, mezi jinými i mTOR (mammalian target of rapamycin). Mutace postihující proteiny této signální

kaskády mohou vést k její aktivaci a následně k proliferaci buňky (26). Nebo naopak může dojít k mutaci genu PTEN (PTEN protein inhibuje PI3K/AKT/mTOR signální kaskádu), která způsobuje desinhibici signální kaskády a opět proliferaci tyreocytů. Mutace postihující signální dráhu PI3K/AKT/mTOR se uplatňují v kancerogenezi FTC a anaplastických karcinomů štítné žlázy (16).

Dalším známým mechanismem kancerogeneze je přeskupení PAX8/PPAR γ , tedy přeskupení genů kódujících proteiny, které regulují transkripci DNA (27). Toto přeskupení je nalézáno u folikulárních adenomů, FTC a v menší míře i u onkocytárních nádorů (15,25).

K výše zmíněným rizikovým faktorům (expozice ionizujícímu záření, estrogenům, vyšší koncentraci některých stopových prvků ve vodě) se řadí i vyšší hladiny tyreotropinu (TSH) v séru. TSH je dobře známým růstovým faktorem tyreocytů (po vazbě na receptor indukuje vyšší tvorbu cAMP a aktivuje signální kaskádu proteinkinázy A a při vyšších sérových koncentracích i signální dráhu PI3K/AKT/mTOR. Bylo prokázáno, že pravděpodobnost maligní histologie uzlů štítné žlázy roste s hladinou TSH – a to i když je TSH v rozpětí normálních hodnot (28,29).

Protrahovaná hypotyreóza může vyústit v rozvoj karcinomů štítné žlázy. Tento jev je znám z oblastí s jodovým deficitem, ke kterým se do poloviny 20. století řadila i Česká republika (7). Nicméně zdá se, že ke kancerogenezi je nutná i již přítomná mutace v mitogenních kaskádách (30) a také spoluúčast dalších růstových faktorů (16).

Naprostá většina DTC se vyskytuje sporadicky. Jen asi 5 % případů DTC je hereditárních a z nich jen minoritní část se objevuje jako součást familiárních syndromů (Cowdenův syndrom, familiární adenomatózní polyposa, Gardnerův syndrom a další) (31).

Znalosti o patogenezi onemocnění na molekulární úrovni byly využity nejen pro zpřesnění diagnostiky inkoluzivních cytologických nálezů (viz dále) pomocí sekvenačních technik, ale umožnily i zařazení multikinázových inhibitorů do léčby pacientů s radiojod refrakterním DTC (32-36).

2.4 Klinický obraz

Klinická manifestace diferencovaných karcinomů štítné žlázy závisí na velikosti a lokalizaci tumoru a na jeho případné diseminaci. Mikrokarcinomy (nádory o velikosti ≤ 10 mm) bývají náhodným sonografickým nálezem nebo mohou být objeveny při tyreoidektomii z jiné indikace. Větší primární nádory se mohou manifestovat jako hmatné uzly štítné žlázy. Metastatické postižení spádových lymfatických uzlin (při krčních

cévních svazcích, supraklavikulárně a v oblasti jugula) se projevuje jejich zduřením, postižené uzliny jsou tuhé, jejich fixace ke spodině však není pravidlem. Ojedinele je první manifestací DTC (zejména FTC) patologická fraktura při diseminaci onemocnění do skeletu (7).

2.5 Diagnostika

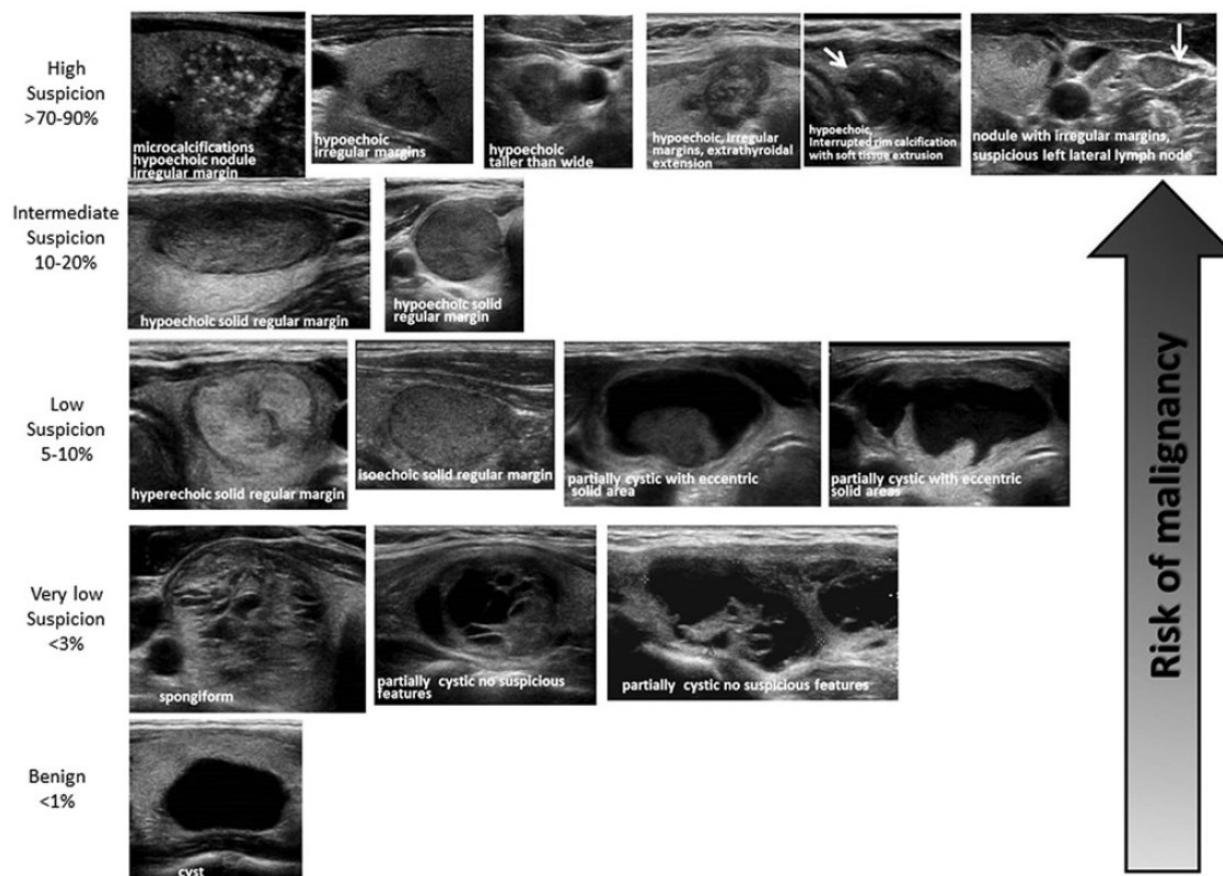
U nemocných s uzlem štítné žlázy je v první řadě třeba důkladně rozebrat anamnézu a cíleně pátrat po přítomnosti rizikových faktorů. Klíčovým krokem je odběr TSH – zejména k posouzení případné autonomie uzlu, a také proto, že vyšší TSH je rizikovým faktorem pro vznik primárních nádorů štítné žlázy. K posouzení funkce uzlu je velmi vhodné doplnit i scintigrafii štítné žlázy s ^{99m}Tc -technecianem sodným (pertechnetátem) zejména při suprimovaném TSH. Nicméně v oblastech s deficitem jodu by měla být scintigrafie s ^{99m}Tc -pertechnetátem provedena i u pacientů s normální hladinou TSH, neboť normální TSH za těchto okolností nevyklučuje přítomnost hyperfunkčních uzlů štítné žlázy (37). Význam tohoto levného a dostupného scintigrafického vyšetření dobře ilustruje studie Chami et al., která ukázala, že v populaci 217 pacientů s prokázaným autonomním hyperfunkčním uzlem mělo normální hladiny TSH 49 % nemocných (37, 38). Horké či teplé uzle na scintigrafii svědčí pro benigní, hyperfunkční léze. Naopak studené uzly mohou být až ve 20 % případů maligní (39).

Sonografické vyšetření krku umožní nejen ověřit velikost, počet a lokalizaci uzlů ve štítné žláze, ale i posoudit sonografické znaky, které mohou budít podezření na malignitu. Patří k nim zejména solidní charakter léze, mikrokalcifikace (zvláště při okrajích léze), zvýšená vaskularizace uzlu, jeho nepravidelné okraje, či hypoechogenita v případě PTC (4,40). K novějšímu sonografickému markeru malignity patří i tuhost léze. Ta bývá u maligních lézí vyšší a lze ji zhodnotit pomocí shear wave elastografie nebo strain elastografie. V prvním případě jde o absolutní, ve druhém o relativní zhodnocení suspektní tuhosti léze vůči okolí (41). Rizikovost jednotlivých sonografických nálezů z hlediska jejich možné malignity přehledně shrnuje obrázek 3. Velkým přínosem sonografie je i zhodnocení případné krční lymfadenopatie – signifikantní známky malignity. Sonografie slouží ke stratifikaci rizika malignity uzlu, selekci vhodných pacientů k tenkojehlové aspirační biopsii (FNAB) a k navigaci vlastní FNAB. Následné cytologické vyšetření ozřejmí biologickou povahu uzlu (4,10,42). Bohužel, do kategorie atypie nejasného významu či folikulární léze nejasného významu (AUS/FLUS) spadá 0,7–

18 % cytologických nálezů (43). Těmto pacientům nemusí být nabídnut jen další invazivní zákrok v podobě další biopsie, či diagnostického chirurgického výkonu. Slibnou možností je molekulární testování vzorku, jak ukázala práce Nikiforova et al. (32). Využitím sekvenační techniky nové generace ThyroSeq 2, která testovala panel 13 bodových mutací a 42 fúzních genů, bylo ve skupině 143 nemocných s cytologickým nálezem AUS/FLUS diagnostikováno 104 benigních lézí a 39 malignit a to se senzitivitou 90 %, specificitou 93 %, pozitivní prediktivní hodnotou testu 83 %, negativní prediktivní hodnotou 96 % a diagnostickou přesností 92 % při porovnání s definitivní histologií resekátu štítné žlázy. Tento test lze využít (při vyšší předtestové pravděpodobnosti malignity) jako „rule-in“ test identifikující nemocné, kteří budou profitovat z jednodobé totální tyreoidektomie, ale i jako „rule-out“ test odhalující nemocné, u nichž je pravděpodobnost malignity uzlu nízká, srovnatelná s malou pravděpodobností falešné negativity benigního cytologického nálezu. Tyto pacienty lze ušetřit chirurgického výkonu a pouze obezřetně sledovat (34,35). Také testy vyšetřující expresní profily mikro RNA (ThyraMIR, ThyGenX) mohou být využity jako „rule-in“ i „rule-out“ testy, ale bohužel jen u nemocných s úzkým rozpětím předtestové pravděpodobnosti (35). Naopak test Afirma byl navržen jako „rule-out“ metoda. Tato mRNA array hodnotí expresní profily 167 genových transkriptů a v případě nálezů s předtestovou pravděpodobností malignity pod 30 % dosahuje 94% negativní prediktivní hodnoty (34,36)! Ačkoli se molekulární diagnostika se v současné době velmi rychle vyvíjí (34-36), naráží na limity metodické i ekonomické.

Slibné výsledky při zpřesnění diagnostiky nejasného cytologického nálezu kategorie III a IV dle Bethesda systému (AUS/FLUS či folikulární neoplázie/nález suspektní z folikulární neoplázie) může nabídnout i dostupná a levnější scintigrafie s ^{99m}Tc - metoxyizobutylmizonitrem (^{99m}Tc -MIBI). Campenni et al. provedl planární scintigrafii s ^{99m}Tc -MIBI za 10 a za 60 minut po aplikaci radiofarmaka u 105 pacientů se studenými uzly štítné žlázy (dle scintigrafie s ^{99m}Tc -pertechnetátem) většími než 15 mm, které byly zařazeny do kategorií Bethesda III a IV. Všechny uzly akumulovaly ^{99m}Tc -MIBI. Autoři provedli kvantifikaci akumulace radiofarmaka v suspektních lézích na časných a pozdních scanech a procentuálním porovnáním akumulace radiofarmaka na těchto scanech stanovili wash-out index léze. Se znalostí výsledné histologie a s pomocí analýzy receiver operating characteristic curve (ROC) stanovili cut-off vypočteného wash-out indexu na – 19 %. Léze s cut-off hodnotou wash-out indexu – 19 % a vyšší (tedy bližší 0) byly diagnostikovány jako maligní a to se senzitivitou 100 % a specificitou 90,9 %. Po vyloučení karcinomů z Hürtleho buněk specificita vyšetření ještě vzrostla (44).

Obrázek 3. Riziko malignity sonografických nálezů lézí štítné žlázy



Převzato z: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

2.6 Principy a cíle léčby DTC

Léčba DTC stojí v závislosti na rozsahu onemocnění na 3 pilířích:

- chirurgickém výkonu,
- podání RAI
- celoživotním sledování se (zprvu) supresní terapií levothyroxinem, která snižuje riziko rekurencí (45).

2.6.1 Chirurgická léčba

Chirurgický výkon má odstranit veškerou makroskopicky zjevnou nádorovou tkáň (intra- i extratyreoidálně) a metastatické krční uzliny (terapeutická disekce krčních uzlin). Totální tyreoidektomie je u indikovaných pacientů nezbytnou podmínkou pro podání RAI. Vzhledem k těsné blízkosti příštítných tělísek a zvratného nervu a tedy rizika jejich poranění (zvláště je-li ještě prováděna disekce krčních uzlin), musí být operativa štítné žlázy prováděna zkušeným operátorem (45,46).

Totální tyreoidektomie je spolu s odstraněním veškeré makroskopicky zjevné extratyreoidální nádorové či metastatické tkáně jednoznačně indikována u pacientů s tumory většími než 4 cm či tumory libovolné velikosti prorůstajícími skrze pouzdro štítné žlázy (tj. T3) a u nemocných se známými uzlinovými či vzdálenými metastázami.

Současná doporučení ATA (4) jsou však nejednoznačná stran radikalitě výkonů u intratyreoidálních nádorů s největším rozměrem 1–4 cm. Zatímco starší doporučení ATA z roku 2009 (ATA 2009) (45) považovala jednostrannou lobektomii postiženého laloku štítné žlázy za dostatečnou pouze v případě unifokálního papilárního mikrokarcinomu bez rizikové histologie, klinicky zjevných metastáz či známé krční lymfadenopatie, a to jen u pacientů, kteří v minulosti nepodstoupili ozáření hlavy a krku, nová doporučení tuto možnost považují za dostatečnou i u nízkorizikových folikulárních a papilárních intratyreoidálních karcinomů do 4 centimetrů u nemocných bez klinicky zjevných uzlinových metastáz a známých rizikových faktorů. Tento postup však neumožňuje podat RAI a sami autoři doporučení přiznávají, že nejspíše přinese vyšší riziko lokálních rekurencí (4,47). Totální tyreoidektomii tedy autoři doporučují zvážit u všech starších 45 let, s dalším uzlem v kontralaterálním laloku žlázy, s ozářením hlavy a krku v anamnéze či výskytem DTC v rodině – tedy u nemocných, jimž nejspíše bude RAI podán (4).

Indikace terapeutické krční disekce v centrálním krčním kompartmentu zůstala beze změny – diseminace onemocnění do uzlin musí být klinicky zjevná. Stejně tak indikace profylaktické krční disekce je i v nových doporučeních stejná – liší se jen síla doporučení. Zatímco v ATA guidelines 2009 byla disekce krčních uzlin v centrálním krčním kompartmentu u lokálně pokročilých nádorů (T3 a T4) doporučena na základě „názoru expertů“, dnes je indikace tohoto výkonu pouze jednou z možných alternativ (45,4). Naopak profylaktickou krční disekci lze vynechat u neinvazivních PTC do 4 cm, bez zjevné lymfadenopatie (cN0) a také u většiny FTC. V nových guidelines je síla tohoto doporučení (č. 36) ještě podpořena (4).

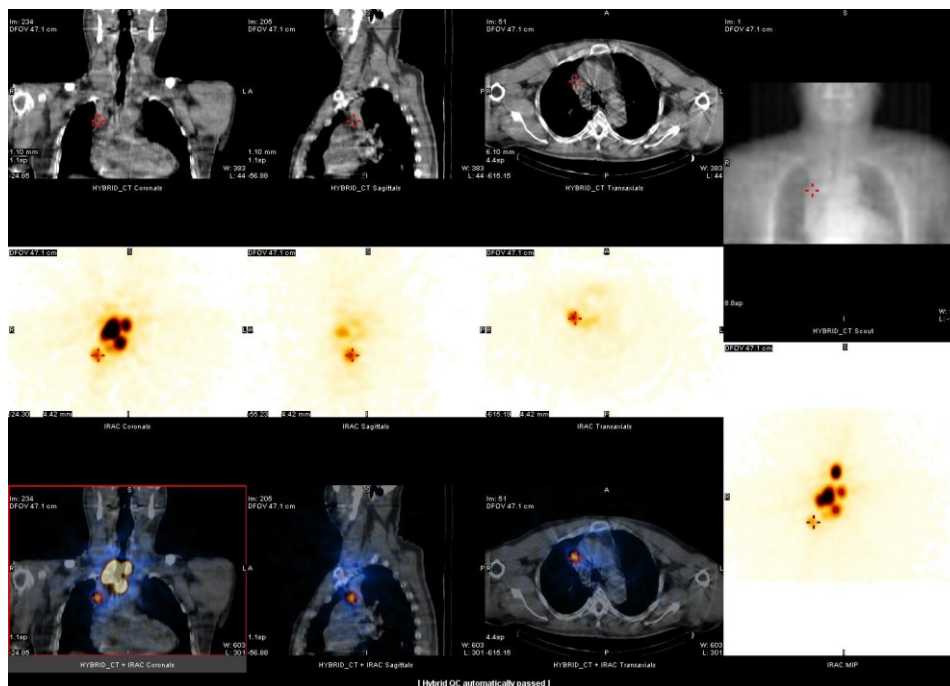
2.6.2 Terapie RAI

Podání RAI po totální tyreoidektomii sleduje 3 cíle:

- Zničení zbytků normální tkáně štítné žlázy, čímž se usnadní monitorace hladin tyreoglobulinu (vzhledem k eliminaci normální tyreoidální tkáně se zvýší specifita vyšetření), a umožní se tak časná detekce relapsu onemocnění. Ablace zbytků tyreoidální tkáně navíc snižuje nízké, ale nenulové riziko vzniku nového karcinomu ze zbytků tkáně štítné žlázy (48). Nejsou-li na krku zbytky štítné žlázy, je možné ke sledování lokální rekurence využít nejen sonografii, ale i scintigrafická vyšetření (zejména ^{99m}Tc -MIBI, případně diagnosticko-terapeutické aplikace ^{131}I -NaI).
- Likvidaci případných (i mikroskopických) zbytků nádorové tkáně či metastáz.
- Umožnit provedení celotělové post-terapeutické scintigrafie, která dokáže s nejvyšší senzitivitou odhalit dosud klinicky němé a také sonograficky nepřístupné lokální či vzdálené RAI avidní metastázy DTC (48).

Význam post-terapeutické scintigrafie pro přesný staging pacientů dokumentuje i naše kazuistické sdělení popisující případ 62letého pacienta s papilárním multifokálním mikrokarcinomem (49). Teprve post-terapeutický scan odhalil u pacienta, který neměl ani při fyzikálním vyšetření ani na sonografii známky krční lymfadenopatie uzliny v předním horním mediastinu. Tento nález změnil jeho vstupní klinickou klasifikaci T1a(m)N0M0, stádium I na T1a(m)N1bM0, stádium IVa dle kritérií AJCC/UICC. Na obrázcích 4a a 4b jsou řezy získané jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) fúzovanou s low dose lokalizační výpočetní tomografií (CT).

Obrázek 4a. Hybridní zobrazení SPECT/CT po podání 3,7 GBq ^{131}I -NaI



Horní řada CT řezy ve třech rovinách, prostřední řada SPECT řezy, dolní řada fúze CT a SPECT obrazů, vpravo trojrozměrná MIP (maximum intensity projection).

Obrázek 4b. Volume rendering technique (VRT) projekce u stejného pacienta



Oba obrázky převzaty z: Krčálová E, Horáček J, Kudlej L, et al. Is radioiodine administration in patients with papillary thyroid multifocal microcarcinoma unnecessary? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 2016: 150138.

2.6.3 Poléčebné sledování a terapie levothyroxinem

Pro včasný záchyt rekurence onemocnění je nutné dlouhodobé (obvykle celoživotní) sledování nemocných. Dispenzarizace se opírá zejména o pravidelná sonografická vyšetření a stanovení hladin tyreoglobulinu a protilátek proti tyreoglobulinu senzitivními metodami a případně scintigrafie s ^{99m}Tc -metoxyizobutylyzonitrem (MIBI). (4,6,45). Nezbytnou součástí terapie je podávání levothyroxinu v supresních (vzhledem ke tvorbě TSH) a později v substitučních dávkách (45). Dávka levothyroxinu však musí být pečlivě titrována. Individuálně musí být posuzováno riziko léčby versus její benefit, a to v závislosti na vstupním zhodnocení rizika rekurence onemocnění, rozsahu chirurgického výkonu, provedení či neprovedení RRA a samozřejmě na léčebné odpovědi (4). Vzhledem k uvedení pacientů do subklinické hypertyreózy lze očekávat zvýšené kardiovaskulární riziko (fibrilace síní, srdeční hypertrofie), ale i výraznější snížení kostní denzity u postmenopauzálních žen (4,50–52).

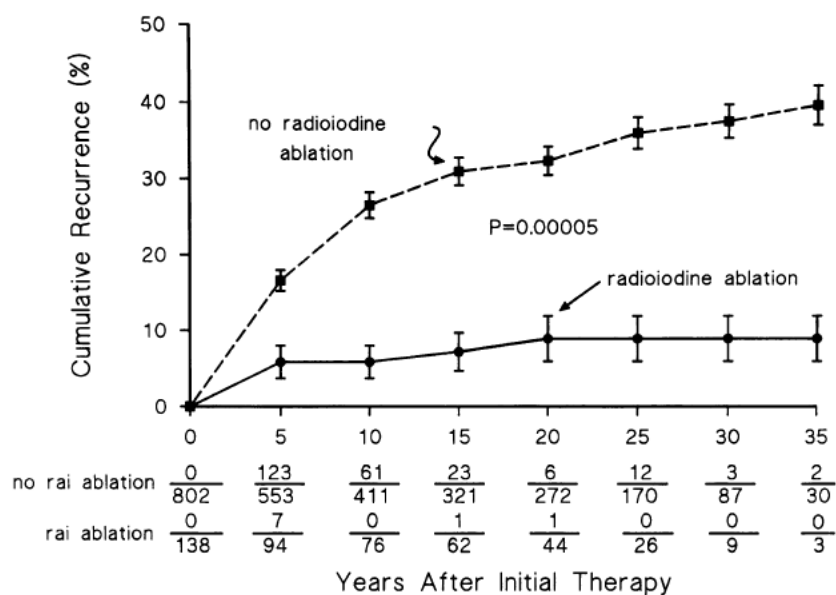
3 VYUŽITÍ RADIOJODU (^{131}I -NAI) V LÉČBĚ KARCINOMU ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ

3.1 Historie využití radiojodu

Radioaktivní izotop jodu 131, tzv. radiojod (RAI), byl poprvé připraven r. 1938 Jackem Livingoodem a Glennem Seaborgem (53). Již r. 1941 byl poprvé podán pacientce se skeletálními metastázami DTC, ve kterých byla prokázána jeho vysoká akumulace. Za rok však došlo k progresi onemocnění a přes opakované podání RAI pacientka zemřela (54). Zprávu o první úspěšné léčbě metastatického DTC pomocí RAI publikoval Samuel Seidlin r. 1946 (1). Vysoká účinnost RAI nejen v léčbě diseminovaných DTC, ale i jako součást iniciální léčby nově diagnostikovaných DTC byla potvrzena v prospektivní studii Mazzaferriho et al. na 1355 pacientech s mediánem jejich sledování 15,7 roku (56 % pacientů bylo sledováno déle než 20 let). Četnost rekurencí DTC u pacientů, kteří podstoupili RRA, byla třetinová oproti těm, kteří dostali pouze hormonální léčbu. Situaci ilustruje obrázek 5a. Navíc mortalita na karcinom štítné žlázy byla u pacientů, kteří podstoupili RRA a neměli iniciálně známky diseminace onemocnění, nulová, jak ukazuje obrázek 5b. Třetinová byla i mortalita na DTC u pacientů s adjuvantním podáním RAI při porovnání s pacienty, kteří nebyli léčeni RAI (2).

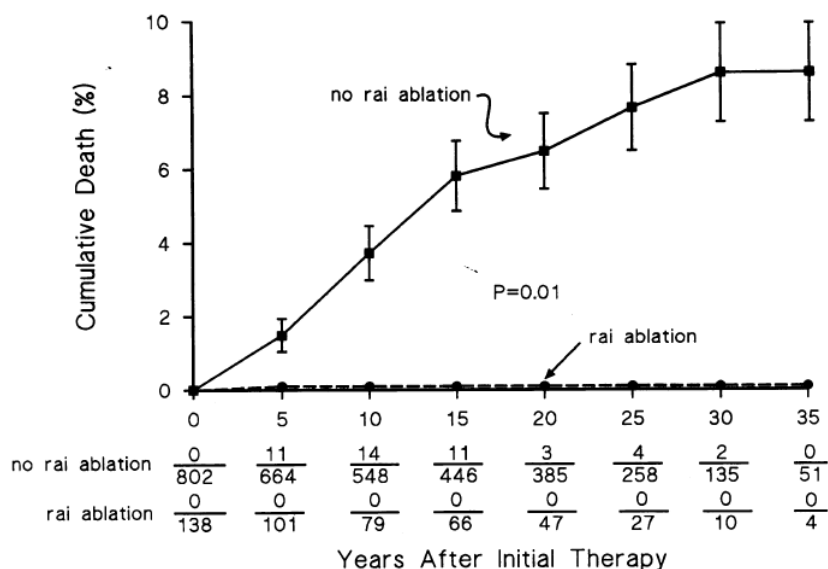
V tehdejším Československu se o zavedení terapie DTC pomocí RAI zasloužili zejména doc. Šilink a prof. Němec – zakladatelé motolské Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie. Dnes jde o největší pracoviště poskytující léčbu RAI v České republice.

Obrázek 5a. Porovnání četnosti rekurencí DTC u nemocných bez známek diseminace onemocnění po iniciální chirurgické léčbě, kteří podstoupili RRA a pacientů bez RRA.



Převzato z: Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97(5): 418-28.

Obrázek 5b. Porovnání četnosti DTC-specifické mortality u nemocných bez známek diseminace onemocnění po iniciální chirurgické léčbě, kteří podstoupili RRA a pacientů bez RRA.



Převzato z: Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97(5): 418-28.

3.2 Charakteristika radionuklidu a jeho využití

Radioizotop jodu ^{131}I je smíšeným β (maximální energie 606 keV) a γ (energie 364 keV) zářičem s fyzikálním poločasem rozpadu 8 dní. Vysokoenergetické záření β se středním dosahem elektronů ve tkáni 0,9 mm (maximální dosah 2,4 mm) umožňuje provádět cílenou radionuklidovou terapii. Pronikavé záření γ umožňuje zobrazení tkání akumulujících radiojod (55). ^{131}I -NaI je tak v podstatě prvním theranostikem (farmakem umožňujícím současně diagnostiku i léčbu) a radioizotop ^{131}I navázaný na vhodný specifický nosič má široké využití v molekulární radioterapii. Příkladem může být využití ^{131}I -metajodbenzylguanidinu v terapii neuroendokrinních tumorů či ^{131}I značených monoklonálních protilátek v léčbě lymfomů.

RAI proniká do buněk exprimujících NIS. Zatímco ve tkáni štítné žlázy je po vychytání organifikován, v ostatních NIS exprimujících tkáních (slinné žlázy, žaludeční sliznice, ledviny, laktující mléčná žláza) se opět uvolňuje do extracelulárního prostoru. Eliminace radiojodu je především renální, minoritní je jeho exkrece slinami, potem a vylučování stolicí. Radiojod se vylučuje do mateřského mléka, proto musí být při jeho podání kojení ukončeno. Protože štítná žláza fétu akumuluje jod již od 10.–12. týdne gravidity je podání RAI u gravidních kontraindikováno a gravidita musí být před podáním RAI spolehlivě vyloučena (39).

3.3 Přehled nežádoucích účinků terapie RAI

Podání RAI je nejúčinnější a nejlépe tolerovanou systémovou protinádorovou léčbou (56).

K časným nežádoucím účinkům projevujícím se záhy po podání RAI patří otok reziduální tyreoidální tkáně často doprovázený mírnou bolestí. U rozsáhlejších reziduí může být rizikový útlak okolních struktur. Poradiační otoky nicméně ustoupí po perorálním podání kortikoidů (46). Po aplikaci RAI může dojít i k rozvoji sialadenitidy a změnám chuti. Hyer et al. pozoroval tyto příznaky v prospektivní studii na 76 pacientech celkem u 20 nemocných (26 %), přičemž u 11 nemocných se projevíly do 48 hodin a jen u 7 přetrvávaly jeden rok (57). Při léčbě nemocných s metastatickým onemocněním, kterým byly podány vysoké aktivity RAI, se může objevit nauzea, zcela ojediněle i se zvracením (58).

Cytopenii po podání RAI lze očekávat jen v ojedinělých případech mnohočetného metastatického postižení skeletu a podání vysokých aktivit (a již dříve podané vysoké kumulativní aktivity) (46). Popsané účinky jsou přechodné a spontánně odeznívající.

Jen vzácně se může objevit i přechodná hypospermie (46). Ani u žen nebylo podání RAI asociováno se sníženou fertilitou, četnějšími potraty či vyšší frekvencí vrozených vad u jejich potomků (59).

V dlouhodobém horizontu se může u některých radiojodem léčených pacientů (v závislosti na kumulativní aktivitě) rozvinout chronická sialadenitida spojená s xerostomií, případně poruchy chuti či čichu (46). Nicméně u ablačních aktivit pod 3,7 GBq jsou chronické nežádoucí účinky RAI velmi vzácné (60).

Obavy vzbuzuje riziko sekundárních RAI-indukovaných malignit, které bývají hůře terapeuticky ovlivnitelné než karcinom štítné žlázy. Nicméně publikovaná data jsou nejednoznačná. Zatímco studie de Vathaire et al. neprokázala vyšší výskyt leukémií či solidních tumorů (s výjimkou kolorektálního karcinomu) v kohortě 1 771 pacientů léčených RAI o aktivitách 3,8–57,6 GBq (61), Rubino et al. na základě zhodnocení dat kohorty 6 481 pacientů léčených aktivitami 0,2–55,5 GBq odhaduje, že pokud by bylo aktivitou 3,7 GBq léčeno 10 000 pacientů, bylo by u nich za 10 let zaznamenáno o 53 případů solidních nádorů a o 3 případy leukémií více než u neléčené populace (62). Izraelská studie na 1 943 pacientech podstupujících RRA aktivitami menšími než 7,4 GBq však neprokázala zvýšenou incidenci non-tyreoidálních nádorů u těchto pacientů oproti běžné populaci (63).

V případě pacientů s miliárním rozsevem plicních metastáz, kteří jsou léčeni vysokými aktivitami RAI a navíc v krátkých časových intervalech, může dojít k rozvoji poradiační plicní fibrózy (46).

3.4 Porovnání rozdílů v indikacích RRA v terapii DTC dle guidelines ATA 2009 a platnými guidelines Evropské asociace nukleární medicíny (EANM)

Guidelines EANNM i ATA 2009 nedoporučují RRA u pacientů s papilárním unifokálním mikrokarcinomem – tj. do 1cm (T1aN0M0), nejsou-li u pacienta přítomny rizikové faktory jako prorůstání pouzdrům štítné žlázy, angioinvasze, ozáření hlavy či krku v anamnéze, věk nad 45 let či nepříznivá histologická varianta nádoru (45,46). V případě papilárních karcinomů jsou za nepříznivé považovány tall-cell a columnar-cell varianty,

difuzně sklerozující subtyp, inzulární a solidní varianta (45,46). Zatímco dle doporučení EANM je RAI indikován u všech ostatních pacientů, dle guidelines ATA 2009 lze RRA vynechat i u ostatních dobře diferencovaných unifokálních i multifokálních PTC (pokud jsou všechna ložiska menší než 10 mm a nejsou-li přítomny výše uvedené rizikové faktory) a případně i u minimálně invazivních FTC (45,46). Všechny ostatní histologické typy DTC jsou považovány za více rizikové (45).

Doporučení ATA 2009 pak navrhuji selektivní podání RAI u pacientů s karcinomy od 1 do 4 cm v závislosti na velikosti tumoru, přítomnosti uzlinových metastáz, nepříznivé histologii tumoru (viz výše), věku a pohlaví nemocného či na kombinaci těchto faktorů. Jasnou indikací pooperačního podání RAI jsou pak DTC větší než 4 cm, zjevné prorůstání nádoru do okolí štítné žlázy a přítomnost vzdálených metastáz (45).

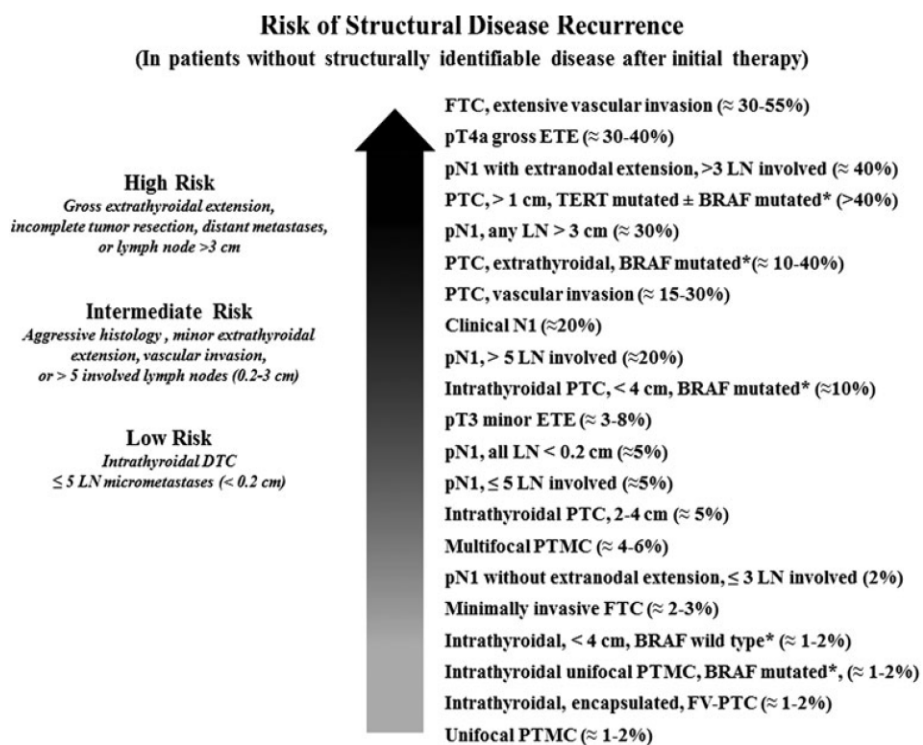
Nutnost pečlivé rizikové stratifikace a spíše proaktivní přístup k RRA dobře ilustruje retrospektivní studie z motolského pracoviště na 1 980 T1a a T1b pacientech, kteří byli léčeni v souladu s doporučeními ATA 2009 (64). RRA nebyla provedena nemocným s unifokálním karcinomem do 15 mm či multifokálním karcinomem (ani jedno ložisko nesmělo přesáhnout 10 mm) bez známých rizikových faktorů dle ATA 2009. RRA podstoupilo 744 nemocných, u 1 236 nemocných nebyla provedena. Ukázalo se, že pacienti s multifokálním mikrokarcinomem relabovali významně častěji ($p < 0,001$) než neléčení pacienti s unifokálními mikrokarcinomy. Obdobně pacienti s postižením krčních uzlin a všichni nemocní s jakýmkoli rizikovým faktorem (a tedy léčeni RAI) relabovali statisticky významně častěji než nemocní bez multifokálních karcinomů a přítomnosti rizikových faktorů uvedených v guidelines ATA 2009. Také u mužů byl relaps onemocnění prokázán významně častěji ($p < 0,001$). Lze předpokládat, že bez léčby RAI by u těchto skupin nemocných hrozily ještě četnější relapsy onemocnění (64).

3.5 Změny v indikacích RRA dle guidelines ATA 2015

Kontroverzní změny jak v rizikové stratifikaci nemocných tak v indikacích RRA přinesla poslední doporučení ATA z roku 2015 (4). Na rizikovost onemocnění z hlediska pravděpodobnosti jeho relapsu již autoři doporučení nepohlíží jako na striktně oddělené kategorie, ale spíše jako na kontinuum rizik a stejně tak přistoupili k indikacím RRA, které nejsou ve většině případů jasně dány, ale spoléhají na vstupní zhodnocení rizik, jejich přehodnocování po iniciační léčbě podle hladin Tg, výsledků zobrazovacích metod (Doporučení 49 – Strong recommendation, low quality evidence) a na klinický úsudek

endokrinologa. Rizikovou stratifikaci nemocných dle ATA 2015 guidelines ukazuje obrázek 6.

Obrázek 6. Kontinuum rizik relapsu DTC dle ATA 2015 Guidelines



Převzato z: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

Indikacemi RRA se zabývá doporučení 51, rozdělené na 5 bodů. Ve dvou případech jde o jednoznačná doporučení s dobrou kvalitou důkazů:

- **RRA jistě provést vysoce rizikovým pacientům.** Tedy těm se vzdálenými metastázami, makroskopicky zjevným prorůstáním tumoru mimo štítnou žlázu, inkompletní resekci tumoru, pooperačně vysokým Tg a nově i s histologicky ověřenými metastázami v krčních uzlinách, z nichž alespoň jedna je větší než 3 cm či angioinvasí FTC do více než 4 cév.
- **RRA jistě neposkytnout pacientům s unifokálním papilárním mikrokarcinomem po lobektomii či totální tyroidektomii, nejsou-li přítomny rizikové faktory.**

Další tři doporučení jsou však hodnocena jako „weak recommendation – low quality evidence“ což v terminologii ATA 2015 guidelines značí, že jiný postup může být stejně vhodný. Podle doporučení by RRA neměla být rutinně nabízena pacientům:

- **nízce rizikovým** (avšak je potřeba zvolit individuální přístup a zohlednit přání pacienta),
- **nemocným s multifokálním mikrokarcinomem** (nejsou-li přítomny jiné rizikové faktory) a
- **u středně rizikových pacientů by RRA měla být zvážena**, pokud nemocný podstoupil totální tyroidektomii (4).

Podle nových doporučení se však k nízce rizikovým pacientům nově řadí i nemocní s klinicky inaparentním metastatickým postižením lymfatických uzlin (dle histologického vyšetření může být pozitivních nanejvýš 5 uzlin), s FTC s angioinvasí (méně než 4 cévy) či mikroskopickým prorůstáním pouzdra, intratyreoidální opouzdřenou folikulární variantou papilárního karcinomu a také všichni s papilárními mikrokarcinomy – a to i nemocní se známými BRAF mutacemi (4).

Pacienti ve středním riziku a tedy vhodní „ke zvážení“ léčby jsou přitom nově i ti, kteří mají klinicky zjevnou metastatickou lymfadenopatii (alespoň 5 uzlin menších než 3 cm)! Za rizikové faktory, které mají vést „ke zvážení“ RRA (ve srovnání s ATA 2009) platí nově mikroskopické extratyreoidální šíření tumoru, angioinvasze, nález agresivnějších histologických subtypů DTC a (paradoxně) i záchyt RAI mimo lůžko štítné žlázy (4).

Tato doporučení vedou ke značnému zvýšení počtu pacientů s „možnou indikací“ k podání radiojodu. Podle retrospektivní studie, která zkoumala dopad nových ATA 2015

guidelines na změnu v indikacích k RRA, došlo u 336 pacientů ke změně „jasné indikace“, ale i „žádné indikace“ k RRA na „možnou indikaci“ u 70 ze 100 pacientů a kategorie „možná indikace“ tak tvořila 42 % ze všech zkoumaných případů. Dle klasifikace ATA 2009 by to bylo jen 28,6 % případů (65).

Proto je nezbytné při aplikaci nových „weak-recommendation, low quality evidence“ doporučení v klinické praxi zohlednit jejich nízkou „sílu“ a o ablaci zbytků štítné žlázy pomocí RAI rozhodovat vždy s přihlédnutím k přítomnosti rizikových faktorů, konkrétní anamnéze jednotlivých nemocných a jejich přáním, a to za úzké spolupráce všech dotčených specialistů.

Nová guidelines ATA 2015 bohužel staví klinika do nevýhodné pozice - musí o indikaci RRA rozhodnout bez informace o skutečném rozsahu onemocnění, kterou nejspolehlivěji poskytne teprve scintigrafie s RAI (47). Klinický staging je v případě DTC nedostatečný, protože profylaktická disekce krčních uzlin se u nízké rizikových pacientů většinou neprovádí (4,45), výtěžnost ultrazvukového vyšetření krku závisí na zkušenosti sonografisty. Navíc oblast mediastina je sonograficky nepřístupná. Řešením není ani vstupní CT – DTC jsou pomalu rostoucí nádory, tudíž metastatické uzliny v době diagnózy ještě nemusí vykazovat morfologické změny. Jod však již akumulují. Názorně to ukazuje pozorování Gallicchia et al., který retrospektivně sledoval přínos post-terapeutického scanu (doplněného o hybridní zobrazení SPECT/CT) v detekci uzlinových metastáz u pacientů s unifokálním či multifokálním mikrokarcinomem. Na post-terapeutických scanech byly krční uzlinové metastázy jednoznačně prokázány u 26 z 85 pacientů (66).

I využití diagnostických scanů může zásadně změnit staging a také klasifikaci nemocných podle navrhované ATA 2015 klinické rizikové stratifikace. Anca Avram et al. prospektivně sledovala vliv diagnostických scanů (včetně SPECT/CT) po podání 37 MBq RAI na změnu klinického stagingu u 320 pacientů po totální tyreoidektomii (67). U nemocných se známým postižením lymfatických uzlin do 45 let detekovala scintigrafie reziduální uzlinové metastázy u téměř poloviny z nich (u T1a tumorů to bylo téměř 30 %) a nově byly zjištěny uzlinové metastázy ve 38 % pacientů klinicky klasifikovaných jako N0. U nemocných nad 45 let byly po disekci krčních uzlin nalezeny další uzlinové metastázy ještě u třetiny nemocných. Nově detekovány byly uzlinové metastázy u 24 % N0 či Nx pacientů starších 45 let. Tyto nálezy vedly k upstagingu u 4 % pacientů mladších 45 let a 25 % pacientů nad 45 let (67). Ve světle těchto poznatků se klasifikace pacientů do skupiny „nízké rizikových“ podle počtu peroperačně nalezených krčních uzlinových metastáz jeví jako značně zavádějící.

Nová ATA 2015 guidelines kladou značný důraz na pravidelné sledování pacientů, a to jak před indikací RRA tak po léčbě RAI. Klíčovými modalitami mají být sonografická vyšetření krku a stanovení hladin Tg, včetně protilátek proti Tg. Doporučení č. 50 navrhuje využít hladiny pooperačního Tg k rozhodnutí o provedení či vynechání RRA přičemž hladina 1 ng/ml je diskutována jako známka vynikající léčebné biochemické odpovědi. Paradoxně sami autoři tohoto doporučení přiznávají, že pro přehodnocování rizik pacienta podle hladin Tg bude ještě potřebné jasnější definování cut-off hladin a také, že měření hladin Tg dostatečně senzitivními metodami nemusí být pro endokrinology (na kterých dle nových doporučení leží skutečná tíha rozhodování o indikaci RAI) dostupná (4,47). Na riziko využití pooperační (nestimulované) hladiny Tg k rozhodnutí o provedení či vynechání RRA poukazuje i studie Campenniho et al. (68). Ten v kohortě 570 pacientů (cT1 –T3) odhalil na post-terapeutickém scanu metastázy v 82 případech. Z 82 pacientů s diseminací onemocnění mělo přitom nestimulované pooperační hladiny Tg ≤ 1 celkem 73 nemocných. Bohužel také numerické hodnoty stimulovaných hladin Tg se u pacientů se zbytky štítné žlázy a u nemocných s uzlinovými metastázami překrývají (67).

Navíc vynechání RRA snižuje specifitu stanovení Tg – ten může být tvořen zbytky normální tkáně štítné žlázy, ale i nádorovou tkání.

Nová doporučení ATA 2015 vyvolala bouřlivou diskusi (37,47,69,70) nejen pro výše uvedené rozpory, ale i kvůli indikacím aktivit, které mají být využity k RRA.

Nová guidelines reflektují v doporučení č. 55 i závěry dvou nejznámějších studií porovnávajících účinnost RRA s aktivitami 1,11 GBq a 3,7 GBq (71,72) u „low-risk“ pacientů. Tyto studie naznačují, že nižší aktivity jsou pro dosažení úspěšné ablace zbytků štítné žlázy ekvivalentní vyšším a navíc při nižším výskytu krátkodobých nežádoucích účinků RAI. Dle studie Mallicka et al. na 438 pacientech byla RRA s aktivitou 1,11 GBq úspěšná u 85 %, při aktivitě 3,7 GBq pak u 88,9 % pacientů, nicméně nešlo o statisticky signifikantní rozdíl. Z 32 pacientů, u kterých RRA s 1,1 GBq RAI nebyla úspěšná, podstoupilo adjuvantní terapii RAI 21 nemocných a to, až na 1 případ, aktivitou vyšší než 3 GBq. Z 23 pacientů po neúspěšné ablaci 3,7 GBq byla podána adjuvantní terapie RAI o aktivitě vyšší než 4 GBq 9 nemocným (71). Ve studii Schlumbergera et al. se 684 pacienty nedošlo ke kompletní odpovědi po ablaci u 53 pacientů. Není však specifikováno, jakou ablační aktivitu obdrželi (72,73). Bohužel, obě studie považovaly za známku úspěšnosti léčby pouze úspěšnost ablace. Tedy tzv. „excellent response“ neboli klinicky i graficky nedetekovatelnou přítomnost tumoru a současně nedetekovatelné hladiny Tg již po roce od RRA. Jenže DTC obvykle recidivují v průběhu 10 let od iniciální

léčby a přibližně v 10 % případů mohou recidivovat i za více než 20 let (74,75). Z tohoto pohledu byla tedy doba follow-up příliš krátká a jako end-point studie by měla větší vypovídající hodnotu četnost rekurencí nebo specifická mortalita (76). Při aplikaci těchto kritérií se na kohortě 1 298 pacientů s DTC prokázalo, že „low-risk“ pacienti (pT1-T2 N0 M0) jak mladší tak starší 45 let léčení aktivitami pod 2 GBq měli signifikantně nižší četnost navození „excellent response“. RAI jim musel být podán vícekrát a ve výsledku jim byla podána vyšší kumulativní aktivita než pacientům iniciálně léčeným aktivitami nad 2 GBq. U pacientů starších 45 let léčených aktivitou pod 2 GBq došlo dokonce ke zvýšení specifické mortality (76).

Obdobně ve studii Kukulské et al., která porovnávala efektivitu RRA nižšími aktivitami (1,11 GBq; 2,22 GBq a 3,7 GBq) musel být pacientům iniciálně ablovaným aktivitou 1,11 GBq podán RAI ještě jednou (77). Kumulativní aktivita nutná k navození „excellent response“ u těchto pacientů následně přesáhla 3,7 GBq (77).

Navíc Jentzen ve své precizní dozimetrické studii ukázal, že aktivita 1,11 GBq dodá dávku 300 Gy potřebnou ke zničení tyreoidální tkáně jen do 60 % objemu tyreoidálních reziduí (78).

Nicméně 55. doporučení ATA 2015 (strong recommendation, high quality evidence) nabádající u nízké a středně rizikových pacientů k podání aktivity 1,11 GBq je alternativou diskutovaného „weak recommendation, low quality evidence“ doporučení č. 51, dle kterého nemá být nízké rizikovým pacientům RAI rutinně podán (4,37).

Doporučení č. 56 se zabývá aktivitami podávanými pacientům ve středním a vyšším riziku. Toto slabé doporučení s nízkou kvalitou důkazů odrazuje podávat rutinně aktivity vyšší než 5,55 GBq u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Komentář k doporučení uvádí, že nejsou důkazy o tom, že by vyšší aktivita přinášela větší užitek (4). Na druhou stranu pečlivě selektovaní pacienti s vyšším rizikem rekurence onemocnění mohou profitovat z podání co nejvyšších, ale bezpečných, dozimetricky stanovených aktivit, při nichž dávka na kostní dřeň nepřesáhne 2 Gy. Je-li u této skupiny nemocných RRA úspěšná, celkové přežití je stejné jako u nízké rizikových pacientů (79–81).

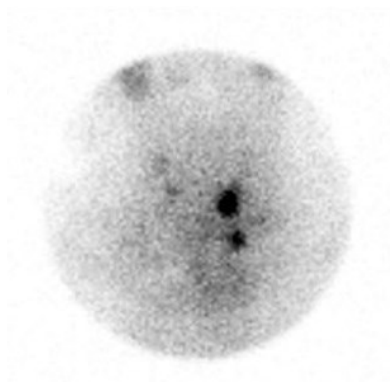
3.6 Podávání radiojodu na našem pracovišti

Terapii RAI (jak RRA tak adjuvantní podání RAI) poskytujeme na Tyreoidální jednotce – společném pracovišti IV. interní hematologické kliniky a Oddělení nukleární medicíny. Léčba probíhá za hospitalizace trvající 1 týden na jednolůžkových pokojích v kontrolovaném pásmu za dodržení pravidel stanovených Státním úřadem pro jadernou bezpečnost (SÚJB) (82). Pacienti přichází k hospitalizaci ve stavu hluboké hypotyreózy (obvykle po 4-6týdenním vysazení substituční terapie (resp. jejím nenasazení po totální tyreoidektomii). Klíčové je poučení pacientů o nutnosti zamezení příjmu většího množství jodu v jakékoli podobě. Musí vynechat mořské ryby a plody a nesmí používat jodové tinktury či kloktadla. Stejně tak nemohou být léčeni amiodaronem – ten blokuje vychytávání RAI v reziduích štítné žlázy v řádu měsíců (39). Akumulaci RAI ve štítné žláze rovněž blokuje podání jodových kontrastních látek při CT vyšetření (v řádu týdnů) (83). Za určitých okolností (špatná tolerance hluboké hypotyreózy) přichází pacienti eutyroidní a za hospitalizace jim je aplikován rekombinantní lidský TSH (rh TSH) ve dvou dávkách intramuskulárně. Podání RAI následuje následující den po podání druhé dávky rh TSH.

Při přijetí je pacientům provedeno ultrazvukové vyšetření krku, při němž endokrinolog u tyreoidektomizovaných pacientů pátrá po reziduích štítné žlázy a morfologicky abnormních krčních uzlinách. Pacientům je zjištěna hladina TSH – k ověření cíleně navozené hypotyreózy. Dále je stanovena hladina hypotyreózou stimulovaného Tg a protilátek proti Tg a také jsou změřeny hladiny tyreoidálních hormonů. Samozřejmostí je kontrola krevního obrazu (k vyloučení případné cytopenie) a biochemických parametrů se zřetelem na renální funkce. U žen ve fertilním věku je nezbytné stanovit hladinu lidského choriongonadotropinu k vyloučení gravidity. Pacienti podstupují akumulární test po perorálním podání malé aktivity RAI (stovky kBq). Nemocní s akumulací RAI v lůžku štítné žlázy vyšší než 10 % jsou indikováni k reoperaci. Rezidua exprimující NIS kontrolujeme scintigraficky po aplikaci 185 MBq ^{99m}Tc -pertechnetátu, který stejně jako RAI vstupuje do tyreocytů prostřednictvím NIS, ale na rozdíl od RAI v nich není organifikován. Scintigram po podání pertechnetátu ukazuje obrázek 6a. Po vyhodnocení akumulárního testu (za 24 hodin) a scintigrafickém vyšetření je pacientům podána terapeutická aktivita RAI. Vzhledem k emisi pronikavého γ záření již nesmí pacienti opouštět své pokoje. Nemocní jsou propuštěni, klesne-li jejich dávkový příkon ze vzdálenosti 1 m pod 12 $\mu\text{Sv/hod.}$, což odpovídá reziduální aktivitě

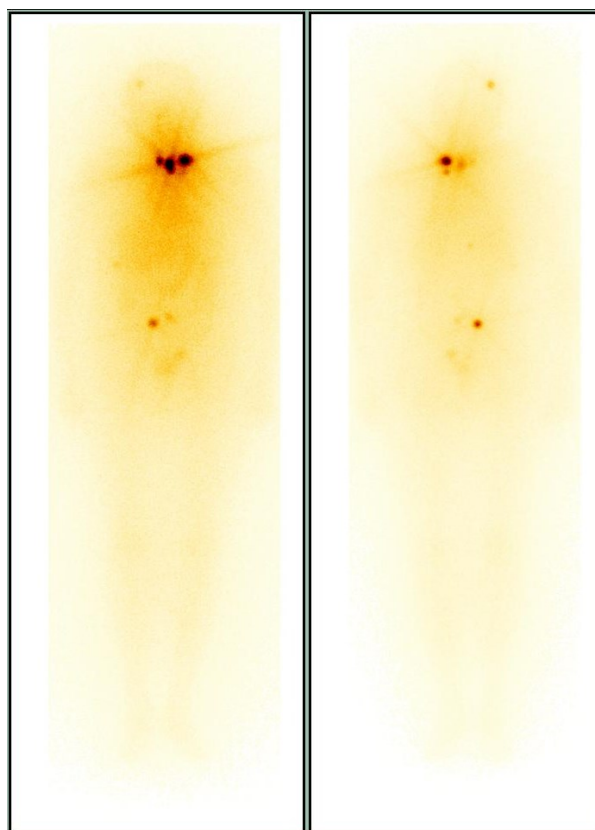
250 MBq $^{131}\text{I-NaI}$ (82). Před propuštěním je pacientům provedena celotělová scintigrafie se SPET/CT (obrázek 6b, c). Pacienti jsou poučeni o nutnosti odložení koncepce (ženy nejlépe rok, muži půl roku) a následném radiohygienickém režimu v domácnosti. Pro pacienty to znamená nutnost po dobu nejméně 10 dní po propuštění udržovat od ostatních odstup nejméně 1 m, od těhotných žen 2 m, dále nesesedět a nespát v blízkosti jiných osob, nevyužívat prostředky veřejné hromadné dopravy, nenavštěvovat místa s vyšší koncentrací lidí (kina, divadla či restaurace) a také používat svoje ložní prádlo, svůj příbor, své ručníky a úzkostlivě dodržovat osobní hygienu při použití WC (to pro vylučování RAI močí, stolicí, slinami i potem) (82).

Obrázek 6a. Scintigrafie lůžka štítné žlázy po podání 185 MBq ^{99m}Tc -pertechnetátu (pinhole kolimátor)



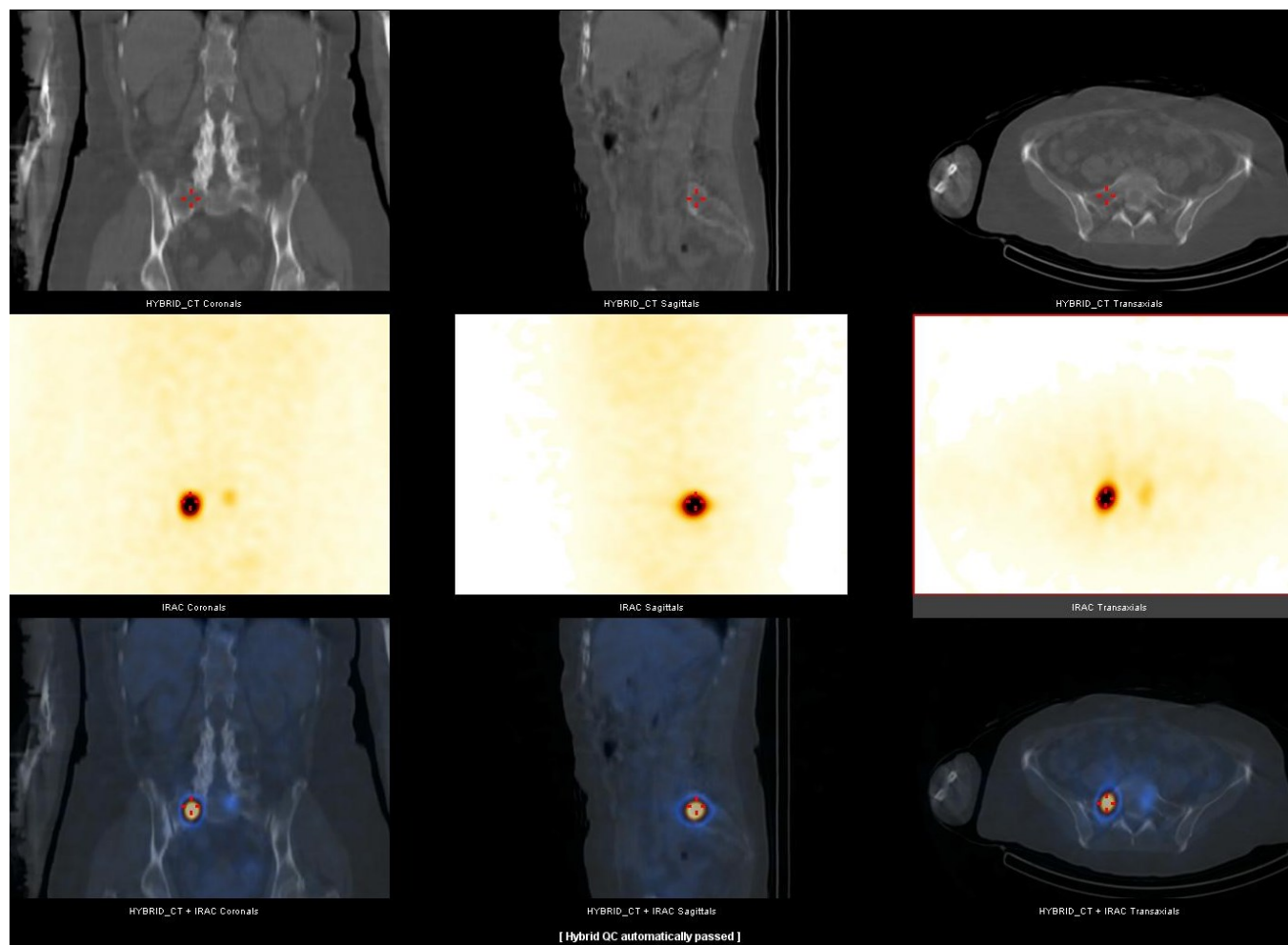
Zobrazena čtyři ložiska akumulace ^{99m}Tc -pertechnetátu na krku, diferenciálně diagnosticky může jít nejen o rezidua štítné žlázy, ale i o uzlinové metastázy. Zdroj: *archiv autorky*.

Obrázek 6b. Celotělový post-terapeutický scan po podání 5,55 GBq ^{131}I -NaI.



Scan odhaluje nejen rezidua nádoru v lůžku štítné žlázy, ale i další skeletální metastázy FTC (T1bN1M1 – skelet), který se primomanifestoval spastickou paraparézou při útlaku míchy metastázou vycházející z obratlového těla Th2 (vertebroplastika provedena před podáním RAI). Zdroj: *archiv autorky*.

Obrázek 6c. SPECT/CT těžé pacientky zobrazuje metastázy sacra.



Horní řada CT, prostřední SPECT a dolní řada fúze obou modalit. Zdroj: archiv autorky.

4 FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ PO PODÁNÍ RADIOJODU

4.1 Funkce slinných žláz a význam slin pro udržení intraorální homeostázy a celkového zdraví

Sekrece slin je u člověka zajišťována třemi páry velkých slinných žláz (příušní, podčelistní a podjazykové) a velkým množstvím žlázek rozestých v dutině ústní.

Velké slinné žlázy mají tuboalveolární strukturu (84). Aciny příušních žláz jsou serózní, v podčelistních žlázách můžeme nalézt jak serózní aciny, tak serózní srpky (lunuly) nasedající na terminální mucinózní tubuly (85). Naopak v acinech podjazykových žláz převládají mucinózní buňky (84,85).

Slina vytvořená v popsanych acinech odtéká vmezeřenými a posléze žíhanými vývody. V oblasti žíhaných vývodů dochází k modifikacím iontového složení primární sliny. Právě v buňkách duktálních vývodů jsou totiž při bazolaterální membráně četné mitochondrie, které zajišťují energii Na^+/K^+ -ATPáze (84,86). Díky vysokému počtu mitochondrií a následně typickému mikroskopickému obrazu získaly žíhané vývody svůj název (84). Dále již slina odtéká exkrecními vývody do dutiny ústní.

Zatímco velké slinné žlázy se podílejí na tvorbě téměř tři čtvrtin objemu slin, produkce menších žlázek je zanedbatelná (86). Z velkých slinných žláz zajišťují produkci více než dvou třetin objemu slin podčelistní žlázy (87), 25 % sliny vytvoří příušní žlázy a jen 5% podíl na tvorbě slin mají žlázy podjazykové (88).

Sliny jsou hypotonickým vodným roztokem o neutrálním pH obsahujícím nejen anorganické ionty, ale i mucin, různé glykoproteiny, α -amylázu, lysozym, IgA, a také peroxid vodíku (86,88). Sekret parotid je převážně serózní, submandibulární žlázy secernují seromucinózní slinu. Podjazykové žlázy a drobné žlázy dutiny ústní tvoří mucinózní sekret. Díky svému složení umožňují sliny nejen percepci chuťových vjemů a hladký průběh polykání a trávení, ale také zajišťují rovnováhu orální mikroflóry, hojení drobných slizničních poranění, remineralizaci zubní skloviny a podílí se i na udržení celkového tělesného zdraví (86,88).

Pocit sucha v ústech přitom nastává až při ztrátě 50 % sekrece slinných žláz (89).

4.2 Exprese NIS ve slinných žlázách

NIS je integrální membránový glykoprotein, který je exprimován nejen ve štítné žláze, laktující mléčné žláze, žaludeční sliznici, ledvinách, ale i ve slinných žlázách (90). NIS je exprimován na bazolaterální membráně duktálních buněk a to zejména žíhaných vývodů (84). Jod je do buněk slinných žláz transportován proti elektrochemickému gradientu pomocí NIS (90). Právě pro schopnost duktálních buněk slinných žláz akumulovat jod je poškození slinných žláz jedním z nejdiskutovanějších nežádoucích účinků léčby RAI (5,57,58,91–104). Vzhledem k široké škále funkcí, kterou sliny zajišťují, může poškození slinných žláz významně ovlivnit kvalitu života pacientů. Riziko poškození slinných žláz je také jedním z argumentů používaných v diskuzích o snížení ablační aktivity RAI či přímo vynechání RRA (60,71,72).

4.3 Mechanismus působení RAI

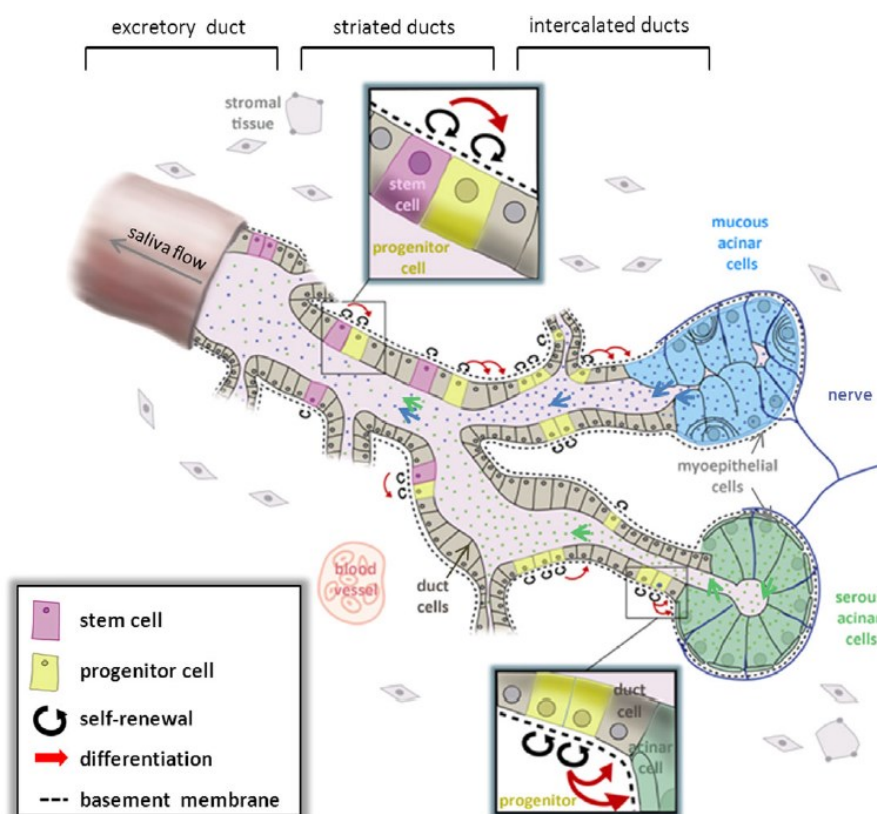
Dle sialoendoskopických nálezů se předpokládá, že β záření emitované RAI akumulovaným v duktálních buňkách slinných žláz může způsobit odumření okolních buněk, ucpat vývody slinných žláz odumřelými buňkami či hlenovými zátkami a vést ke zúžení vývodů slinných žláz (5,105). Dle studií na tkáňových kulturách (s využitím značených bazí nukleových kyselin) se předpokládá, že mezi duktálními buňkami jsou vmezeřeny také kmenové a progenitorové buňky, které jsou schopny obnovit svoji populaci, ale také se diferencovat v duktální či acinární buňky, jak ilustruje obrázek 7 (106). Dojde-li k jejich zničení, epitel slinných žláz ztrácí svou reparační schopnost a následně dochází k fibrotizaci žlázy (50). Vzhledem k 60 -120 dní trvající obnově epitelu slinných žlázy by se tyto změny měly začít projevovat již za 60 dní po podání RAI (107).

4.4 Prevence a léčba RAI-indukovaného poškození slinných žláz

Výsledky stran prevence poradiačního poškození slinných žláz jsou dosud velmi rozporuplné. Nadějně se jeví možnost využití aminopropylaminoethylthiofosfátu (amifostinu), který působí jako scavenger volných radikálů a dle in vitro studie se zdá, že by neměl snižovat účinnost terapie RAI na buňky karcinomů štítné žlázy (108).

Účinnou metodou léčby stenóz vývodného systému slinných žláz se zdá být sialoendoskopie s případnou možností stentáže vývodů (109).

Obrázek 7. Schematické znázornění lokalizace kmenových a progenitorových buněk ve vývodném systému slinných žláz.



Převzato z: Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: Adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells* 2013; 31(4): 613–9. doi: 10.1002/stem.1327.

4.5 Výsledky dosavadních studií sledujících poškození funkce slinných žláz po podání radiojodu

4.5.1 Dotazníková šetření

Podle dotazníkových šetření zaměřených na subjektivní symptomy nemocných může krátkodobými až střednědobými příznaky poškození slinných žláz (jejich otokem či bolestí, pocitu sucha v ústech a změnou chuti) trpět 33–60 % pacientů. Velmi variabilní je podle dotazníkových šetření prevalence příznaků poškození slinných žláz v dlouhodobém horizontu (5–47 %), podrobnosti uvádí tabulka 1. Velká variabilita závěrů dotazníkových šetření je dána využitím rozličných nevalidovaných dotazníků, které jsou sestaveny z odlišných otázek a hodnoceny odlišnou metodikou. Různé bylo i načasování dotazníkového šetření od podání radiojodu. Zvláště u průřezové studie Alexandera et al. je nápadný dlouhý interval od podání radiojodu k zodpovídání dotazníku – plných 21 let (91).

Tabulka 1. Přehled studií hodnotících nežádoucí účinky radiojodu na slinné žlázy – subjektivní hodnocení nežádoucích účinků pacienty

Autor	Rok publikace	Počet pacientů (n)	Design studie	Podané aktivity (GBq)	Časné komplikace (< 1 roku od podání RAI)	Pozdní komplikace (> 1rok od podání RAI)	Poznámka
					Četnost (%)	Četnost (%)	
Alexander	1998	203	průřezová	4,4–69	60	47,4	jakýkoli z příznaků
Solans*	2000	79	prospektivní	0,9–18,5	32,9	20,3 (2. rok) 15,2 (3. rok)	xerostomie
Caglar*	2002	39	průřezová	3,7–33,3	nehodnoceno	54	xerostomie
Grewal	2009	262	retrospektivní	5,6 ± 2,6	39	5	jakýkoli z příznaků
Almeida*	2010	159	průřezová	1,1–16,65	nehodnoceno	18,4	jakýkoli z příznaků
Jeong*	2013	213	prospektivní	3,7–5,5	nehodnoceno	16,4	xerostomie
Jo*	2014	90	prospektivní	5,0 ± 1,3	50	nehodnoceno	xerostomie
Wu*	2015	128	prospektivní	nespecifikováno	44,7	nehodnoceno	jakýkoli z příznaků
Hollingsworth	2016	216	průřezová	0,93–31,4	nehodnoceno	26	sialadenitida či xerostomie
Maruoka*	2017	279	retrospektivní	3,7–33,9	nehodnoceno	15,4	jakýkoli z příznaků

* U označených studií bylo subjektivní hodnocení symptomů doplňkem objektivního hodnocení funkce slinných žláz. Hodnoceny byly i příznaky jako otok či bolest slinných žláz, změny chuti, pocit sucha v ústech či žízně v noci. Bohužel výsledky pro jednotlivé symptomy nebyly vždy explicitně uvedeny.

4.5.2 Vliv RAI na stav chrupu

Vlivem RAI-indukované sialadenitidy a xerostomie na změnu četnosti zubního kazu a extrakcí zubů po podání radiojodu se zabývala retrospektivní švýcarská studie (94).

Do studie bylo zařazeno 176 pacientů, kteří podstoupili RRA či adjuvantní terapii RAI v rozpětí let 1972–2004. Z celé kohorty 176 pacientů obdrželo 118 pacientů aktivitu do 7,4 GBq, 58 nemocných pak blíže nespecifikované aktivity nad 7,4 GBq. Walter et al. ve své analýze sledoval, zda je některý z parametrů (věk, pohlaví nemocných, výše podané aktivity RAI či akumulace RAI ve slinných žlázách na postterapeutických scanech) asociován s rozvojem sialadenitidy či xerostomie a zda je i sialadenitida či xerostomie (ale také četnost kazů před podáním RAI nebo frekvence čištění zubů) asociována s vyšším výskytem zubního kazu či vyšší četností extrakcí zubů po RAI (94).

Akumulace RAI ve slinných žlázách byla identifikována jako rizikový faktor pro rozvoj sialadenitidy. Rizikovými faktory pro xerostomii byly jak kumulativní aktivita RAI, akumulace RAI ve slinných žlázách tak i sialadenitida. Nicméně rizikovým faktorem pro vyšší výskyt zubního kazu po podání RAI byl nejen rozvoj xerostomie, ale i četnost zubních kazů před podáním radiojodu (94). To ukazuje na významný vliv (ne)dodržování zubní hygieny. Rizikovými faktory pro zvýšenou frekvenci zubních extrakcí po RAI pak překvapivě nebyly ani sialadenitida ani xerostomie, ale pouze vyšší kumulativní aktivita RAI – patofyziologický mechanismus této souvislosti však v práci nebyl vysvětlen. I přesto jsou závěry této analýzy prezentovány jako důkaz poškození chrupu po radiojodu jak v ATA 2009, ATA 2015 i EANM guidelines (4,45,46,73).

4.5.3 Studie s využitím scintigrafie slinných žláz

Scinigrafie slinných žláz je validovaná, levná, neinvazivní a pacienty výborně tolerovaná metoda poskytující informace nejen o integritě parenchymu slinných žláz (měřením akumulace radiofarmaka v jejich parenchymu), ale také o jejich exkretční funkci (výpočtem podílu radiofarmaka vyloučeného ze žláz po salivačním podnětu při dynamické akvizici dat – tedy stanovením exkretční frakce) (110). Mnohé dosud publikované studie se vzájemně liší jak zvolenou metodikou akvizice dat tak jejich interpretací. Stejně variabilní a místy protichůdné jsou proto i jejich závěry. Zatímco některé studie neprokazují zjevnou závislost poškození slinných žláz na podané aktivitě (95,100), u jiných je tato závislost zjevná (96,97,99). Z dosud publikovaných dat je nepochybné,

že léčba vysokými kumulativními aktivitami je spojena se statisticky významnými funkčními změnami slinných žláz (95-97). Avšak jen překvapivě málo studií zkoumalo funkční změny u nejpočetnější skupiny pacientů podstupujících RRA s aktivitami 3,7 GBq. Navíc dosud publikované studie přinesly nejednoznačné výsledky stran četnosti, závažnosti a rozsahu poškození slinných žláz i u pacientů léčených kumulativními aktivitami do 9,25 GBq (často užívanými u nemocných s nekompletní terapeutickou odpovědí) (95–98, 100).

4.5.4 Dozimetrie slinných žláz

Recentní dozimetrické studie využívající PET/CT s pozitronovým zářičem $^{124}\text{I-NaI}$ ukazují, že průměrná dávka absorbovaná slinnými žlázami při RRA je o řád nižší než dávky nutné k poškození slinných žláz známé ze zevní radioterapie (111). Na druhou stranu dozimetrická studie mapující akumulaci $^{131}\text{I-NaI}$ ve slinných žlázách u 78 pacientů podstupujících opakované podání radiojodu potvrdila nízké dávky na slinné žlázy, ale odhalila postupně klesající záchyt radiofarmaka ve slinných žlázách v závislosti na počtu podání RAI a na jeho kumulativní aktivitě (112). V poslední zprávě dozimetrické skupiny EANM zabývající se plánováním molekulární radioterapie, jejím potenciálem a perspektivami se uvádí, že hranice pro poškození slinných žláz není známa (113).

4.5.5 Doporučení ke sledování funkce slinných žláz

Endokrinology nejčastěji používané guidelines ATA 2015 uvádí, že dosud nejsou shromážděny dostatečné důkazy, které by dovolily navrhnout opatření k prevenci RAI indukovaného poškození slinných žláz a že neexistuje bezpečná aktivita RAI (4).

5 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Prospektivní objektivizace funkčních změn u RAI-naivních pacientů před a po RRA pomocí dynamické scintigrafie slinných žláz (dSGS).

Objektivizace funkčních změn u pacientů již léčených RAI v porovnání s RAI-naivními pacienty stejného věku a pohlaví s využitím dSGS.

Pouze orientační zhodnocení subjektivních symptomů pacientů podstupujících RRA pomocí nevalidovaného českého překladu dotazníku University of Washington Head and Neck Symptom Scale modifikovaného dle Radiation Therapy Oncology Group (RM-UWHNSS). Tento je v originále validován.

Cílem práce je poskytnout klinikům i pacientům konzultujícím rizika a přínosy RRA a adjuvantního podání RAI validní kvantitativní informace o vlivu této nejúčinnější systémové léčby DTC na funkci slinných žláz.

Pracovní (nulové) hypotézy:

1. RRA aktivitou 3,7 GBq u RAI-naivních pacientů nevede k závažnému poškození parenchymu slinných žláz či ke snížení jejich exkreční funkce.
2. Pacienti již dříve léčení RAI se statisticky významně neliší v akumulaci ^{99m}Tc -pertechnetátu (jako markeru integrity parenchymu) či hodnotě exkreční frakce (tedy měřítku exkreční funkce slinných žláz) od RAI-naivních pacientů.
3. Po RRA aktivitou 3,7 GBq nedochází k výraznějším subjektivním příznakům poškození funkce slinných žláz.

6 POUŽITÉ METODY A SOUBORY NEMOCNÝCH

6.1 Pacienti

6.1.1 Radiojod naivní pacienti před RRA

U 31 pacientů před a za 4–5 měsíců (medián 4,6 měsíce) jsme provedli dSGS k posouzení změn akumulční a exkreční funkce příušních a podčelistních žláz po RRA. Nikdo z nemocných v minulosti nepodstoupil zevní radioterapii hlavy a krku a netrpěl žádnou chorobou slinných žláz. U všech nemocných šlo o první podání RAI v životě. RRA byla provedena s aktivitou 3,7 GBq. Po podání RAI byli pacienti poučeni o nutnosti zvýšit příjem tekutin a to až na 2,5–3 litry denně. Pacientům jsme nedoporučovali užívání sialagog (kyselé bonbony, citrónová šťáva) v prvních hodinách po podání RAI. Stimulace slinných žláz sialagogy totiž vede k jejich vyššímu prokrvení a následně vyšší akumulaci RAI (114). Změny funkce slinných žlázy před a po RRA byly hodnoceny v párovém uspořádání. Charakteristiky pacientů ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2. Charakteristiky RAI-naivních pacientů (n = 31)

Parametr	Hodnota	
Pohlaví, n		
muži	6	
ženy	25	
Věk (roky)		
medián (Q1–Q3)	52	(42–60)
Histologie, n		
PTC	28	
FTC	2	
Onkocytární karcinom štítné žlázy	1	
Riziková stratifikace podle 2015 ATA guidelines, n		
Low-risk	19	
Intermediate-risk	12	
High-risk	0	
TSH před RAI (mIU/l)		
medián (Q1–Q3)	89,8	(65,7–112,0)

Q1: první kvartil, Q3: třetí kvartil

Titíž nemocní také před RRA a v době provedení kontrolní dSGS vyplnili subjektivní dotazník zaměřený na závažnost symptomů z oblasti hlavy a krku a vnímání vybraných aspektů kvality života (RM-UWHNSS).

6.1.2 Pacienti s anamnézou léčby RAI

Změny akumulační i exkreční funkce slinných žláz jsme pomocí dSGS hodnotili také u 23 pacientů s anamnézou léčby RAI aktivitami od 5,5 do 27,75 GBq a v nepárovém uspořádání porovnali s výsledky dSGS jejich protějšků stejného věku a pohlaví, kteří dosud nepodstoupili terapii RAI. Experimentální a kontrolní skupina se nelišily věkem ($p = 0,468$; Mann-Whitneyho test) a poměr pohlaví byl v obou skupinách stejný. Jak pacienti v experimentální tak pacienti v kontrolní skupině byli ve stavu hluboké hypotyreózy – následující den měli podstoupit RRA nebo opakovanou terapii RAI. Žádný z vyšetřovaných pacientů neprodělal v minulosti zevní ozáření hlavy či krku a ani netrpěl žádnou poruchou slinných žláz. Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 3. Kohorta 23 párů pacientů (s anamnézou podání RAI a RAI-naivní) byla následně rozdělena vždy na dvě podskupiny podle výše kumulativní aktivity RAI podané již dříve léčenému nemocnému. Medián kumulativních aktivit podaných dříve léčeným pacientům byl 9,25 GBq, ale vzhledem k vysokému zastoupení pacientů léčených aktivitou 5,55 GBq jsme se rozhodli provést celkem 3 porovnání s využitím obou mezí. Hranice 5,55 GBq nám vymezila skupinu 10 párů pacientů, kde dříve léčení pacienti podstoupili RRA právě s touto aktivitou, a skupinu 13 párů, kde dříve léčení měli kumulativní aktivity vyšší. V případě meze 9,25 GBq (tedy mediánu podaných aktivit) jsme do skupiny porovnávací pacienty léčené nižšími aktivitami ($< 9,25$ GBq) a jejich RAI-naivní protějšky zařadili 11 párů pacientů a do skupiny s pacienty léčenými aktivitami $\geq 9,25$ GBq 12 patientských párů. Při třetím porovnání byly do skupiny léčených nižšími aktivitami zařazeny i dvojice s pacienty léčenými aktivitou 9,25 GBq (tedy celkem 14 párů pacientů) a ve skupině s aktivitami nad 9,25 GBq bylo zařazeno 9 patientských dvojic. Charakteristiky dříve léčených pacientů jsou uvedeny v tabulce 3 a četnost jednotlivých podaných aktivit shrnuje tabulka 4.

Tabulka 3. Charakteristiky pacientů dříve léčených a RAI-naivních

Parametr	Dříve léčení pacienti (n = 23)		RAI-naivní pacienti (n = 23)	
Pohlaví, n				
muži	7		7	
ženy	16		16	
Věk (roky)				
medián (Q1–Q3)	60	(44–76)	60	(44–70)
Histologie, n				
PTC	19		20 + 2*	
FTC	1		3	
Oncocytic	3		0	
Stadium (AJCC 2009), n				
Stadium I	8		13	
Stadium II	1		1	
Stadium III	3		7	
Stadium IVa	8		2	
Stadium IVb	0		0	
Stadium IVc	3		0	
Kumulativní RAI aktivita (GBq)				
medián (Q1–Q3)	9,25	(5,55–16,65)	-	-

Q1: první kvartil, Q3: třetí kvartil, * duplicita DTC

Tabulka 4. Přehled podaných aktivit dříve léčených pacientů

Přehled podaných aktivit	
Aktivita (GBq)	Počet pacientů
5,55	10
7,4	1
9,25	3
11,1	1
12,95	1
16,65	2
18,389	1
18,5	1
20,35	1
25,9	1
27,75	1

6.1.3 Souhlas etické komise

Všichni nemocní, kterým byla provedena scintigrafie slinných žláz, podepsali po poučení informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové.

6.2 Metody

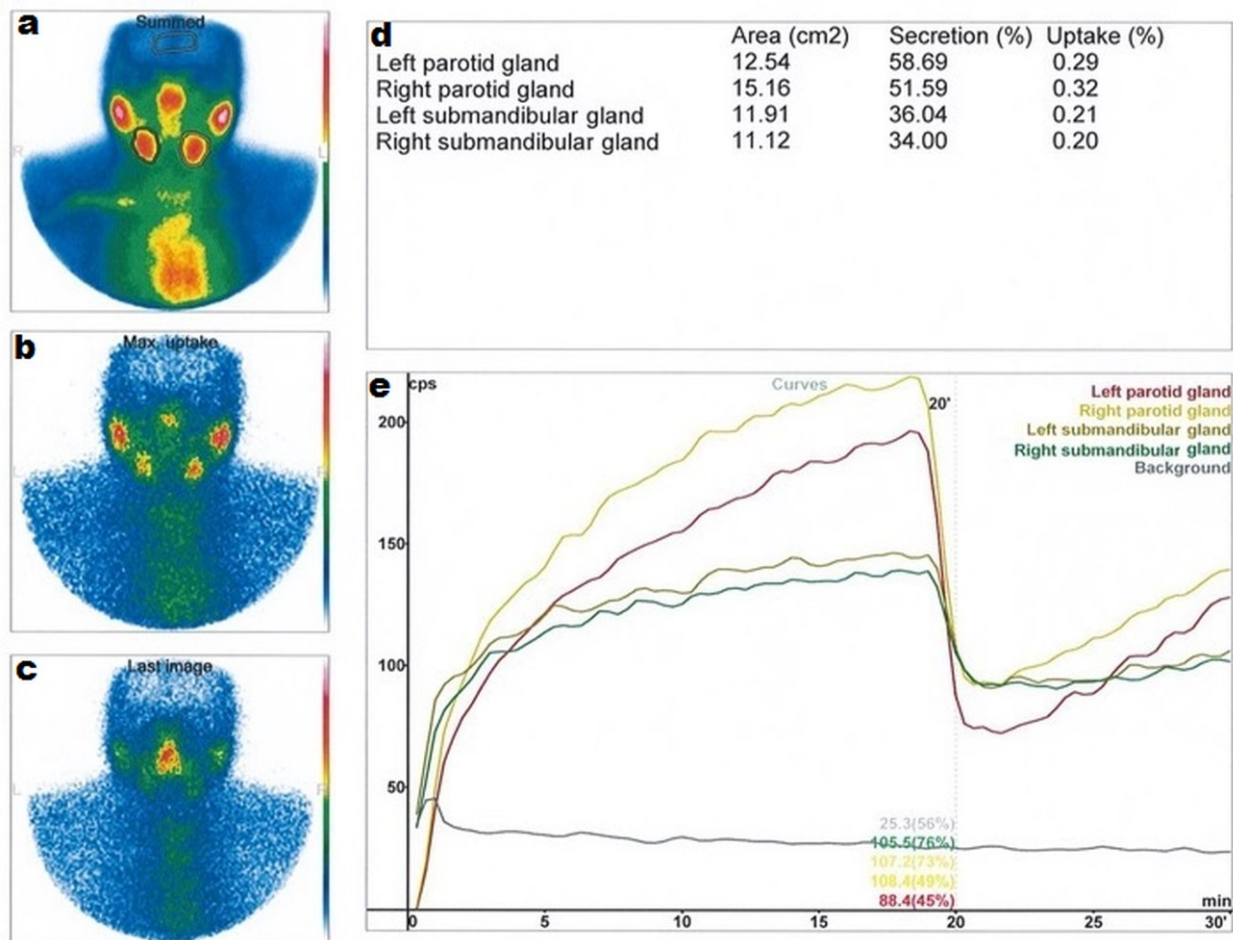
6.2.1 Dynamická scintigrafie slinných žláz

Scintigrafii slinných žláz jsme prováděli podle protokolu validovaného Susanne Klutmann et al. (110). Vyšetření byla prováděna na jednohlavé gamakameře MB 9200 (Gamma Muvek, Budapest, Maďarsko) s paralelním kolimátorem pro nízké energie. Dynamická akvizice dat (na matici 128x128x16, 90 snímků po 20 sekundách a s fotopíkem nastaveným na 140 keV s 10% symetrickým energetickým oknem) byla zahájena současně s intravenózním podáním 185 MBq ^{99m}Tc -pertechnetátu. Pacienti leželi při vyšetření na zádech s hlavou fixovanou polštářem ve tvaru písmene U. Ve 20. minutě vyšetření byl pacientům perorálně podán salivační stimul – 3 ml citrónové šťávy (Realemon, Meroso Food N.V., Ramsdonk, Belgie). Při počítačovém zpracování získaných dat byla nad každou podčelistní a každou příušní žlázou zakreslena oblast zájmu (region of interest, ROI), stejně jako nad mozkem (tato oblast sloužila ke korekci na pozadí). Nad podjazykovými slinnými žlázami nebyly ROI zakreslovány, protože tyto žlázy se pro jejich malou velikost obvykle nedaří zobrazit. Z dat jednotlivých ROI byly zkonstruovány křivky závislosti aktivity na čase (obrázky 8 a 9).

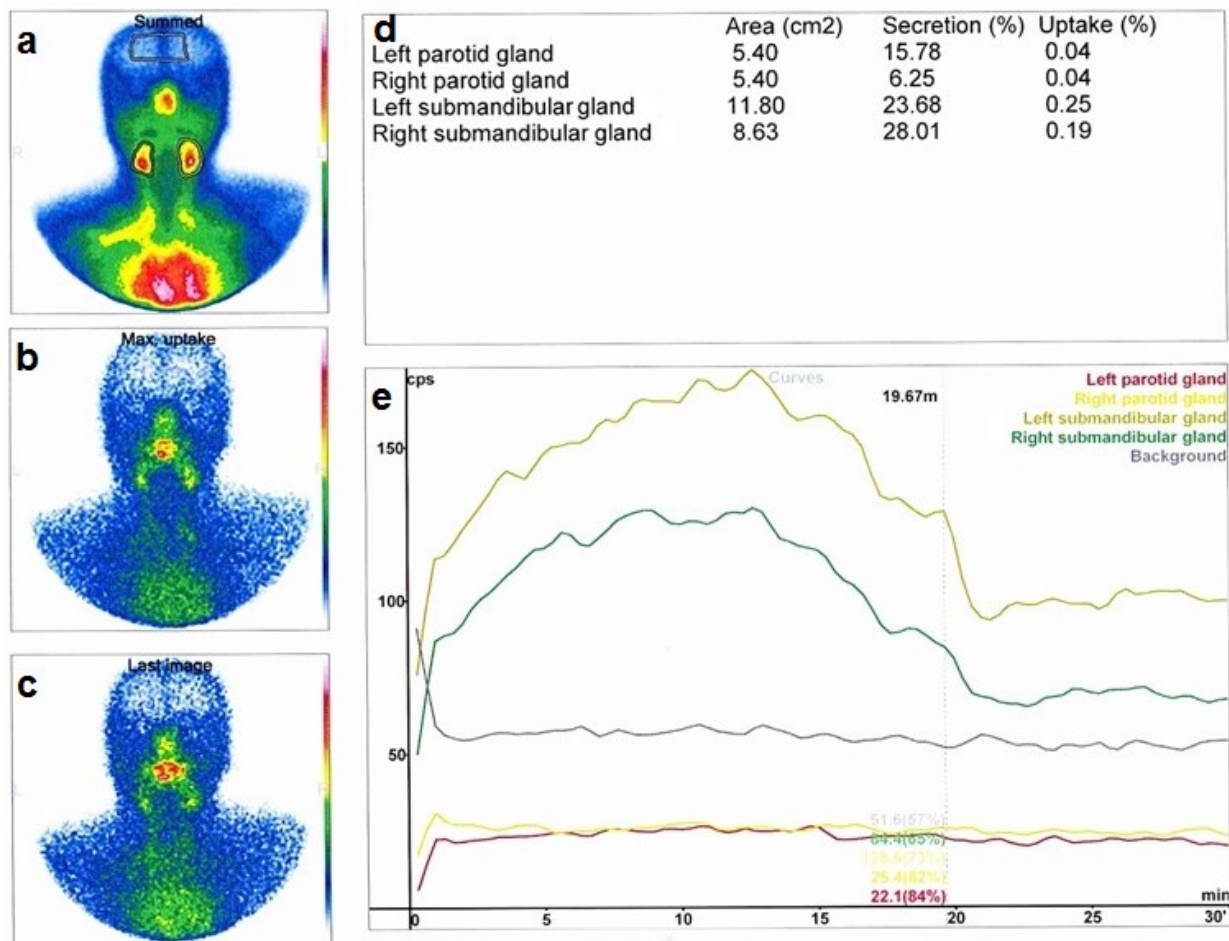
Hodnota akumulace radiofarmaka v jednotlivých slinných žlázách byla vypočtena jako procentuální podíl maximální aktivity detekované ve slinných žlázách v průběhu dynamického záznamu z celkově aplikované aktivity ^{99m}Tc -pertechnetátu (korigované na pozadí). Exkrece frakce jednotlivých slinných žláz byla vypočtena jako procentuální rozdíl mezi akumulací radiofarmaka v dané slinné žláze před podáním salivačního stimulu a po jeho podání (110).

U každého pacienta byla vypočtena akumulace i exkrece frakce jednotlivých příušních i podčelistních žláz a poté byla spočtena průměrná hodnota pro pravou a levou příušní a pravou a levou submandibulární žlázu. Teprve tyto hodnoty byly použity pro následnou analýzu.

Obrázek 8. Fyziologický nález na dynamické scintigrafii slinných žláz. Sumační obrázek ze všech snímků (a) zobrazuje příušní a podčelistní žlázy a vyznačení všech ROI. Obrázek (b) ukazuje maximální uptake a obrázek (c) minimální akumulaci radiofarmaka ve slinných žlázách po podání salivačního podnětu. Sekce (d) ukazuje vypočtené hodnoty a sekce (e) křivky závislosti aktivity na čase. *Zdroj: archiv autorky*



Obrázek 9. Patologický nález na dynamické scintigrafii slinných žláz. Sumační obrázek ze všech snímků (a) zobrazuje příušní a podčelistní žlázy a vyznačení všech ROI. Obrázek (b) ukazuje maximální uptake a obrázek (c) minimální akumulaci radiofarmaka ve slinách žlázách po podání salivačního podnětu. Sekce (d) ukazuje vypočtené hodnoty a sekce (e) křivky závislosti aktivity na čase. *Zdroj: archiv autorky.*



6.2.2 Dotazník RM-UWHNSS

Dotazník RM-UWHNSS zaměřený na subjektivní hodnocení intenzity příznaků v oblasti hlavy a krku a vybraných aspektů kvality života je tvořen 15 otázkami dotazujícími se na jednotlivé symptomy (115). Otázky jsou seskupeny do celkem 10 domén – doména týkající se zaměstnanosti byla irelevantní, tuto jsme nehodnotili. Intenzitu každého symptomu pacient hodnotil pomocí 5stupňové škály. Podle publikované metodiky jsme skóre jednotlivých otázek převedli na stupnici 20 až 100 bodů, kde skóre 20 bodů značilo nepřítomnost symptomu a skóre 100 bodů závažný, omezující symptom (115). Skóre jednotlivých domén bylo stanoveno zprůměrováním skóre jednotlivých otázek v doméně. Odečtením skóre jednotlivých domén z follow-up dotazníku od skóre ve vstupním dotazníku jsme získali rozdílové skóre (díky této metodice znamenalo záporné rozdílové skóre zlepšení symptomu a kladné zhoršení symptomu). Za relevantní změnu byl považován rozdíl vyšší než 5 bodů (115,116). Originální dotazník i jeho český překlad jsou uvedeny v příloze 1 a 2 této práce.

6.2.3 Statistická analýza

Ke statistické analýze byl využit software SigmaStat (Jandel corporation, San Rafael, CA, USA), verze 3.1. Vzhledem k tomu, že data nebyla zpravidla normálně rozdělena, byl k vyjádření střední hodnoty souboru použit medián a pro charakteristiku rozptylu uvádíme v závorce 1. a 3. kvartil (Q1-Q3). Pro porovnání funkce slinných žláz byly použity neparametrické testy:

- a) pro párové srovnání před a po první léčbě RAI Wilcoxonův test
- b) pro nepárové porovnání nemocných s anamnézou podání RAI a jejich RAI-naivních protějšků Mann-Whitneyův test.

Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

7 VÝSLEDKY

7.1 Porovnání funkce slinných žláz u RAI-naivních pacientů před a po ablaci zbytků štítné žlázy radiojodem

31 nemocných (6 mužů, 25 žen; s mediánem věku 52 let, Q1–Q3: 42–58 let) podstoupilo dSGS před a za několik měsíců (medián 4,6 měsíce, Q1–Q3: 4,3–5,1) po RRA aktivitou 3,7 GBq. Hodnoty akumulací (reflektující integritu parenchymu) a také exkrecních frakcí (hodnotící adekvátní odpověď na salivační podnět) se po RRA v příušních ani v podčelistních žlázách významně nelišily od hodnot před RRA. Tyto negativní výsledky považujeme za spolehlivé, protože síla testu kalkulovaná pro minimální klinicky relevantní rozdíl 25 % a velikost souboru 31 pacientů se pohybovala mezi 86 % a 96 % pro jednotlivé parametry. Výsledky shrnuje tabulka 5.

Tabulka 5. Porovnání akumulace a exkrecní frakce ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách před a po RRA.

Sledovaný parametr	Před RRA	Po RRA	<i>p</i>
<i>Příušní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,14 (0,10–0,20)	0,13 (0,11–0,20)	0,268
Exkrecní frakce (%)	49,7 (37,1–60,0)	51,4 (42,8–57,5)	0,899
<i>Podčelistní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,15 (0,11–0,18)	0,15 (0,11–0,17)	0,855
Exkrecní frakce (%)	28,3 (21,9–41,1)	35,7 (22,2–42,4)	0,124

Uvedené hodnoty jsou mediány (Q1–Q3), *p* hodnoty jsou vypočteny pomocí Wilcoxonova testu.

7.2 Porovnání funkce slinných žláz u pacientů již léčených RAI s RAI-naivními pacienty stejného věku a pohlaví

Funkci slinných žláz pomocí dSGS jsme hodnotili celkem u 23 nemocných (7 mužů a 16 žen, s mediánem věku 60 let; Q1–Q3: 44–76) s anamnézou předchozího podání RAI. Mezi jejich poslední terapií RAI a dSGS uplynuly nejméně 4 měsíce (medián: 11,9 měsíce; Q1–Q3: 7,8–25,6). Kumulativní aktivity se u těchto nemocných pohybovaly v rozpětí 5,55–27,75 GBq s mediánem 9,25 GBq; Q1–Q3: 5,55–16,65 (Tab4). Hodnoty

změřené při dSGS již léčených pacientů byly porovnány s výsledky dSGS jejich RAI-naivních protějšků stejného pohlaví a podobného věku (medián: 60 let; Q1–Q3: 44–70).

Při porovnání všech 23 párů léčených a RAI-naivních pacientů byl záchyt ^{99m}Tc -pertechnetátu v submandibulárních žlázách již léčených pacientů lehce vyšší, ale akumulace v příušních žlázách byla lehce nižší. Nicméně tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Exkrece obou typů slinných žláz však byly u již léčených pacientů lehce sníženy. V případě parotických žláz bylo snížení exkreční frakce dokonce na hranici statistické významnosti ($p = 0,051$). Výsledky ukazuje tabulka 6.

Tabulka 6. Porovnání akumulace a exkrečních frakcí ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách mezi pacienty po předchozí léčbě RAI (všechny aktivity, $n = 23$) a jejich protějšky stejného pohlaví a věku ($n = 23$).

Sledovaný parametr	RAI-naivní	Dříve léčení	<i>p</i>
<i>Příušní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,16 (0,10–0,19)	0,13 (0,07–0,19)	0,147
Exkreční frakce (%)	46,0 (37,2–56,9)	35,5 (22,6–50,8)	0,051
<i>Podčelistní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,15 (0,13–0,20)	0,20 (0,12–0,21)	0,956
Exkreční frakce (%)	34,3 (22,5–41,1)	32,5 (24,1–42,5)	1,000

Uvedené hodnoty jsou mediány (Q1–Q3), *p* hodnoty byly vypočteny pomocí Mann-Whitneyho testu.

K objasnění vztahu hraničně snížené exkrece parotických žláz a kumulativní aktivity jsme soubor rozdělili podle aplikovaných aktivit 5,55 GBq a mediánu podaných aktivit 9,25 GBq (příčemž dvojice nemocných, kde dříve léčený pacient obdržel kumulativní aktivitu 9,25 GBq, jsme zařadili jednou do skupiny nižších a poté do skupiny vyšších podaných aktivit).

V žádné z podskupin pacientů léčených nižšími aktivitami (aktivity 5,55 GBq, < 9,25 GBq a ≤ 9,25 GBq), se dříve léčení nemocní nelišili od svých RAI-naivních protějšků, jak ukazuje tabulka 7.

Tabulka 7. Porovnání akumulace a exkrekčních frakcí ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách mezi pacienty po předchozí léčbě RAI a jejich RAI-naivními protějšky. Soubor je rozdělen na podskupiny dle aplikovaných aktivit 5,55 GBq, n = 10; < 9,25 GBq, n = 11 a $\leq 9,25$ GBq, n = 14).

Sledovaný parametr	RAI-naivní	Dříve léčení	<i>p</i>
<i>Příušní žlázy</i>			
5,55 GBq, n = 10			
Akumulace (%)	0,17 (0,17–0,19)	0,14 (0,11–0,19)	0,306
Exkrekční frakce (%)	50,9 (37,2–57,6)	47,7 (35,1–59,0)	0,623
< 9,25 GBq, n = 11			
Akumulace (%)	0,18 (0,17–0,22)	0,15 (0,11–0,19)	0,223
Exkrekční frakce (%)	51,0 (40,1–60,2)	50,4 (37,1–56,7)	0,470
$\leq 9,25$ GBq, n = 14			
Akumulace (%)	0,17 (0,13–0,19)	0,16 (0,11–0,20)	0,765
Exkrekční frakce (%)	50,9 (46,1–61,2)	49,8 (35,1–58,2)	0,346
<i>Podčelistní žlázy</i>			
5,55 GBq, n = 10			
Akumulace (%)	0,19 (0,14–0,23)	0,17 (0,12–0,20)	0,449
Exkrekční frakce (%)	35,9 (28,9–50,0)	34,8 (32,6–42,9)	0,970
< 9,25 GBq, n = 11			
Akumulace (%)	0,16 (0,14–0,23)	0,20 (0,12–0,215)	0,767
Exkrekční frakce (%)	35,2 (26,7–47,4)	35,9 (32,6–45,2)	0,793
$\leq 9,25$ GBq, n = 14			
Akumulace (%)	0,15 (0,14–0,22)	0,17 (0,12–0,22)	0,982
Exkrekční frakce (%)	35,1 (26,5–50,0)	34,8 (30,8–45,6)	0,945

Uvedené hodnoty jsou mediány (Q1–Q3), *p* hodnoty byly vypočteny pomocí Mann-Whitneyho testu.

Odlišná byla situace při porovnání pacientů zařazených do skupin s vyšší podanou aktivitou a jejich RAI-naivních protějšků.

Již při rozdělení podle hranice 5,55 GBq byl patrný signifikantní rozdíl ($p = 0,031$) v exkreční frakci parotid u pacientů léčených vyššími aktivitami ($> 5,55$ GBq) oproti RAI-naivním kontrolám (Graf 2). V ostatních parametrech nebyl signifikantní rozdíl mezi těmito pacienty a kontrolami (Grafy 1, 3, 4).

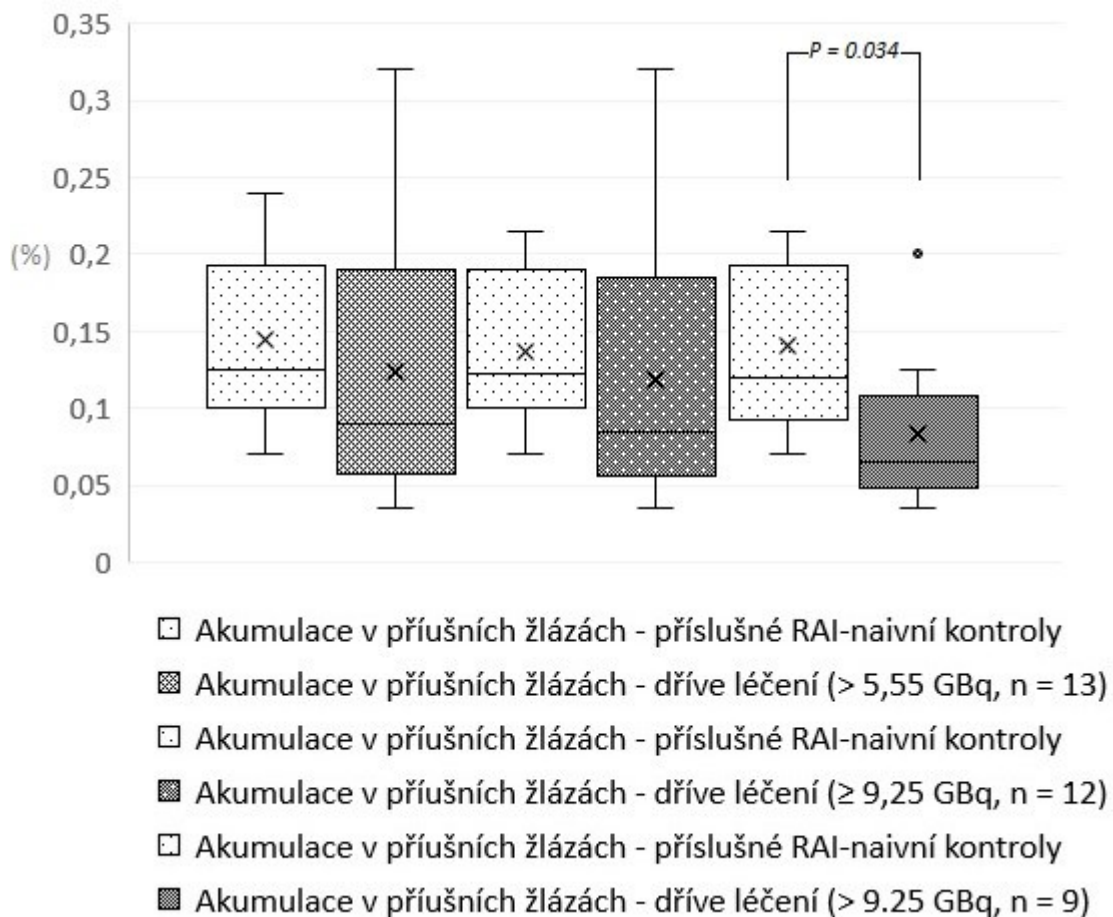
Při rozdělení podle hranice 9,25 GBq (se zařazením nemocných s kumulativní aktivitou $\geq 9,25$ GBq do skupiny vyšších aktivit) byl stále patrný pouze statisticky významný rozdíl ($p = 0,023$) v exkreční frakci parotid oproti jejich kontrolní skupině (Graf 2), zatímco v ostatních parametrech signifikantní rozdíl nebyl (Grafy 1, 3, 4).

Teprve po zařazení pacientů léčených aktivitou 9,25 GBq do nižší skupiny byl ve skupině nemocných léčených vyššími aktivitami ($> 9,25$ GBq) patrný statisticky signifikantní rozdíl nejen v exkreční frakci parotid ($p = 0,010$, Graf 2), ale i v akumulaci ^{99m}Tc -pertechnetátu v parotidách ($p = 0,034$, Graf 1) oproti kontrolní skupině.

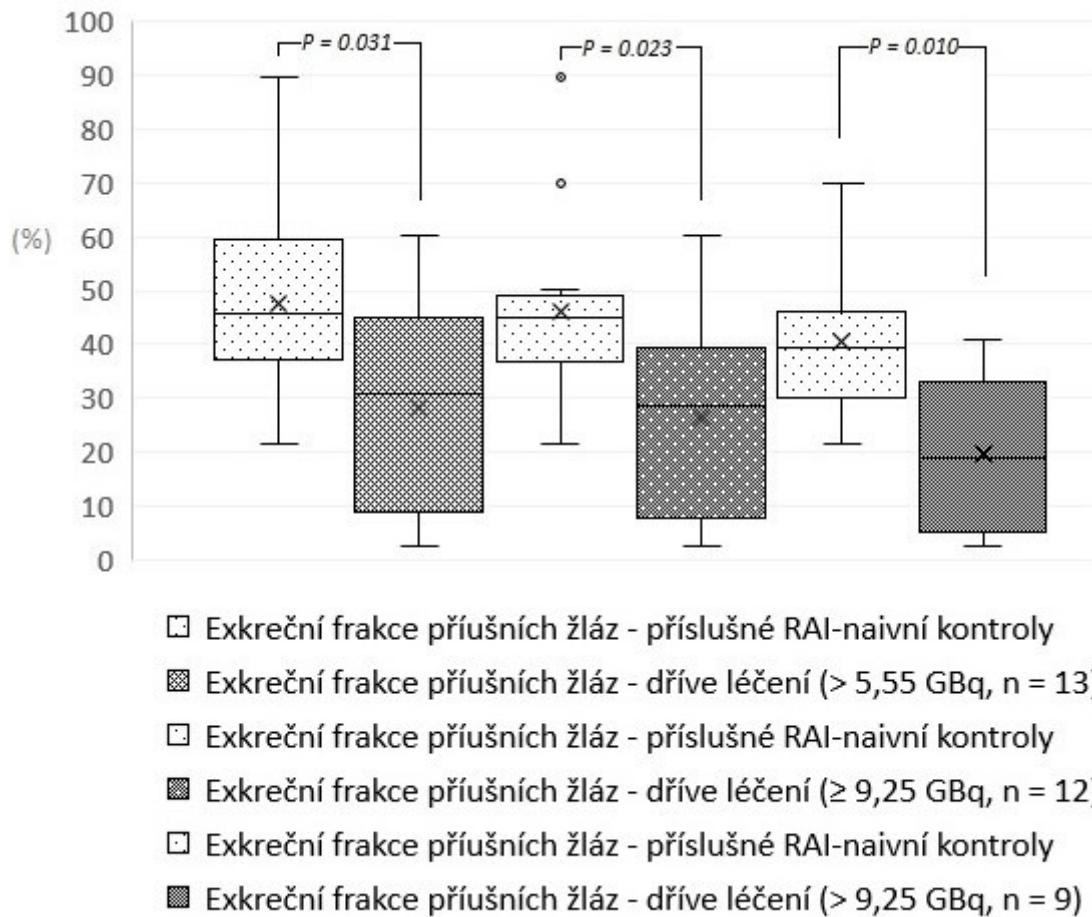
Akumulační a exkreční funkce submandibulárních žláz se u pacientů léčených vyššími aktivitami významně nelišily od RAI-naivních kontrol bez ohledu na rozdělení souboru (Grafy 3, 4).

Tyto výsledky ukazují, že na podání vyšších kumulativních aktivit RAI citlivěji reagují příušní žlázy a že jejich exkreční funkce je postižena již při nižších aktivitách (odhadem mezi 5,55 GBq a 9,25 GBq) než jejich schopnost akumulace. Ta se zdá být ovlivněna až při aktivitách nad 9,25 GBq. Naproti tomu submandibulární žlázy se jeví jako poměrně rezistentní i vůči podání vyšších aktivit. Přesnější stanovení cut-off pro poškození jednotlivých funkcí by vyžadovalo větší soubor a rovnoměrněji rozložené aktivity.

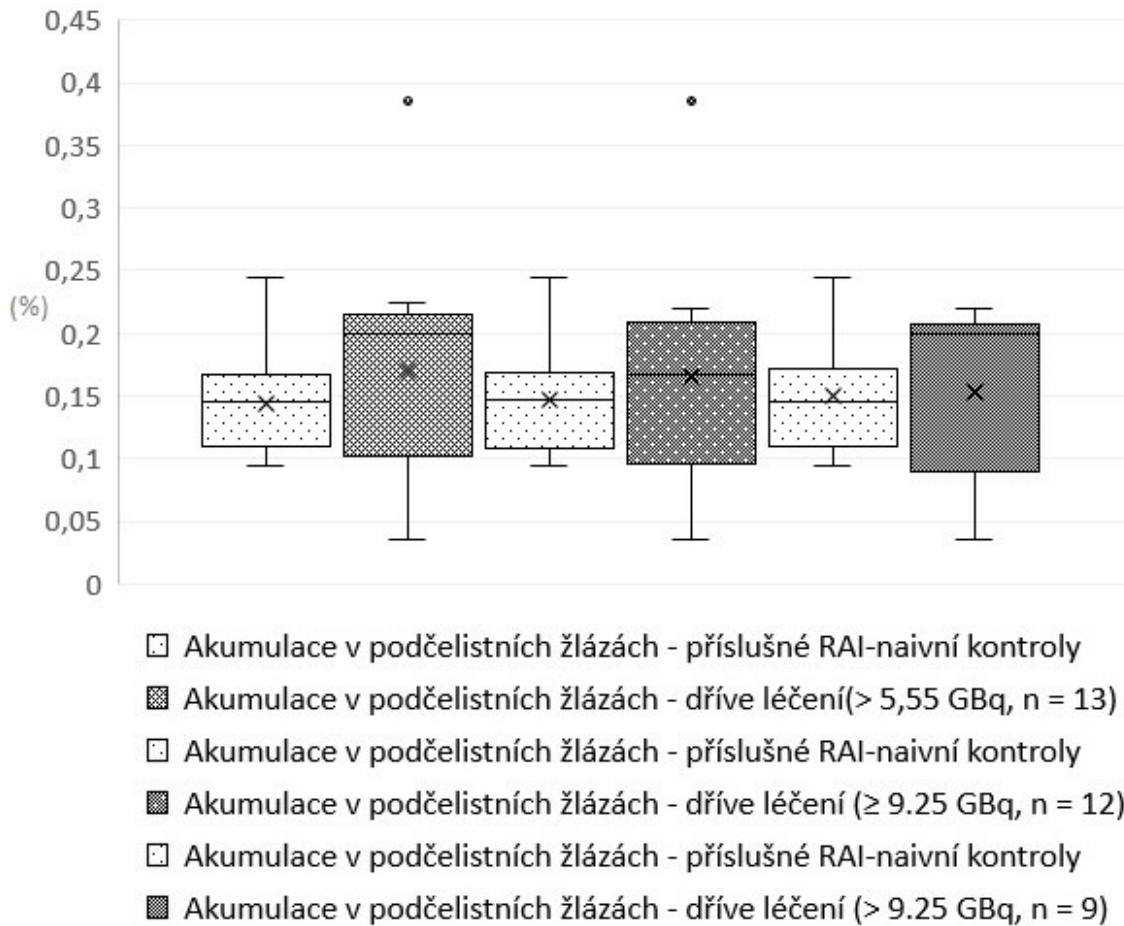
Graf 1. Porovnání akumulací ^{99m}Tc -pertechnetátu v příušních žlázách u pacientů léčených uvedenými aktivitami RAI s jejich protějšky stejného pohlaví a věku. Statisticky významná změna v akumulaci radiofarmaka v příušních žlázách je patrná až při porovnání pacientů léčených nejvyššími aktivitami a jejich RAI-naivních protějšků. Uvedená p hodnota je získána z Mann-Whitneyho testu.



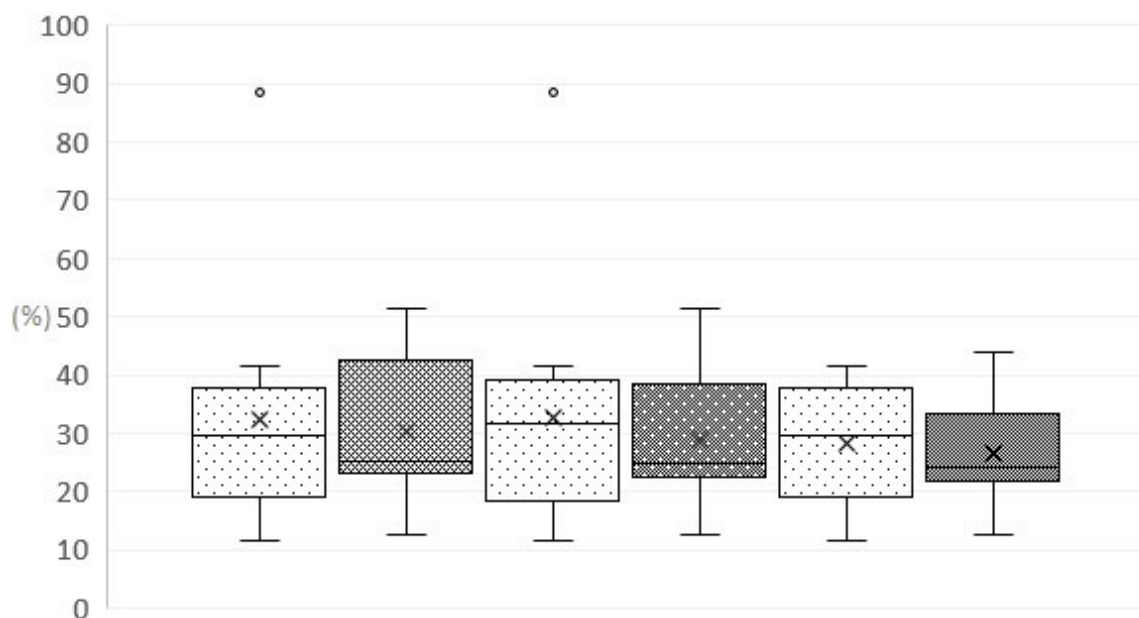
Graf 2. Porovnání exkrecních frakcí ^{99m}Tc -pertechnetátu v příušních žlázách u pacientů léčených uvedenými aktivitami RAI s jejich protějšky stejného pohlaví a věku. S rostoucí kumulativní aktivitou jsou změny oproti RAI-naivním protějškům výraznější. Uvedené p hodnoty jsou získány z Mann-Whitneyho testu.



Graf 3. Porovnání akumulací ^{99m}Tc -pertechnetátu v podčelistních žlázách u pacientů léčených uvedenými aktivitami RAI s jejich protějšky stejného pohlaví a věku. Ani jedna z podskupin pacientů léčených vyššími aktivitami se statisticky významně nelišila v akumulaci radiofarmaka v podčelistních žlázách od RAI-naivních pacientů.



Graf 4. Porovnání exkrecečních frakcí ^{99m}Tc -pertechnetátu v podčelistních žlázách u pacientů léčených uvedenými aktivitami RAI s jejich protějšky stejného pohlaví a věku. Ani jedna z podskupin pacientů léčených vyššími aktivitami se statisticky významně nelišila v exkrecečních frakcích podčelistních žláz od RAI-naivních pacientů.



- Exkreceční frakce podčelistních žláz - příslušné RAI-naivní kontroly
- ▨ Exkreceční frakce podčelistních žláz - dříve léčení (> 5,55 GBq, n = 13)
- Exkreceční frakce podčelistních žláz - příslušné RAI-naivní kontroly
- Exkreceční frakce podčelistních žláz - dříve léčení (≥ 9,25 GBq, n = 12)
- Exkreceční frakce podčelistních žláz - příslušné RAI-naivní kontroly
- Exkreceční frakce podčelistních žláz - dříve léčení (> 9,25 GBq, n = 9)

7.3 Orientační vyhodnocení subjektivních symptomů pacientů po ablaci zbytků štítné žlázy radiojodem

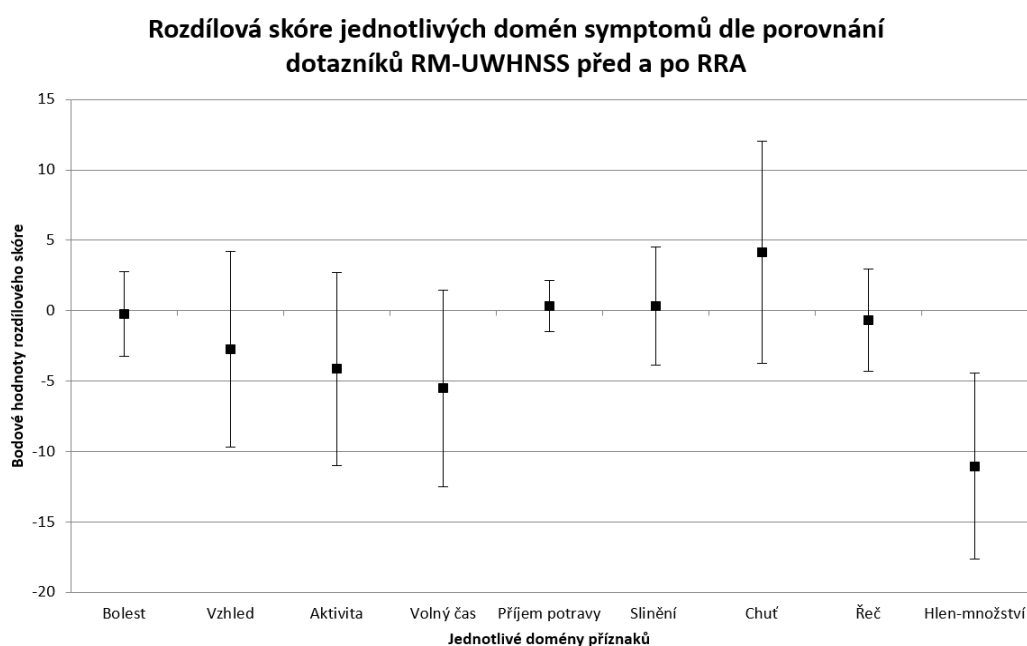
Dle naší orientační analýzy dotazníků zaměřených na subjektivní vnímání intenzity jednotlivých příznaků nedošlo u pacientů po RRA k významnému zhoršení průměrného rozdílového skóre v analyzovaných skupinách příznaků.

Záporná rozdílová skóre naznačují vyšší aktivitu pacientů i využívání volného času bez limitací onemocněním a ústup pocitu zahlenění za přibližně 4,6 měsíce po RRA. Tyto změny však, dle vlastní klinické zkušenosti souvisí nejspíše s nasazením supresní terapie levothyroxinem.

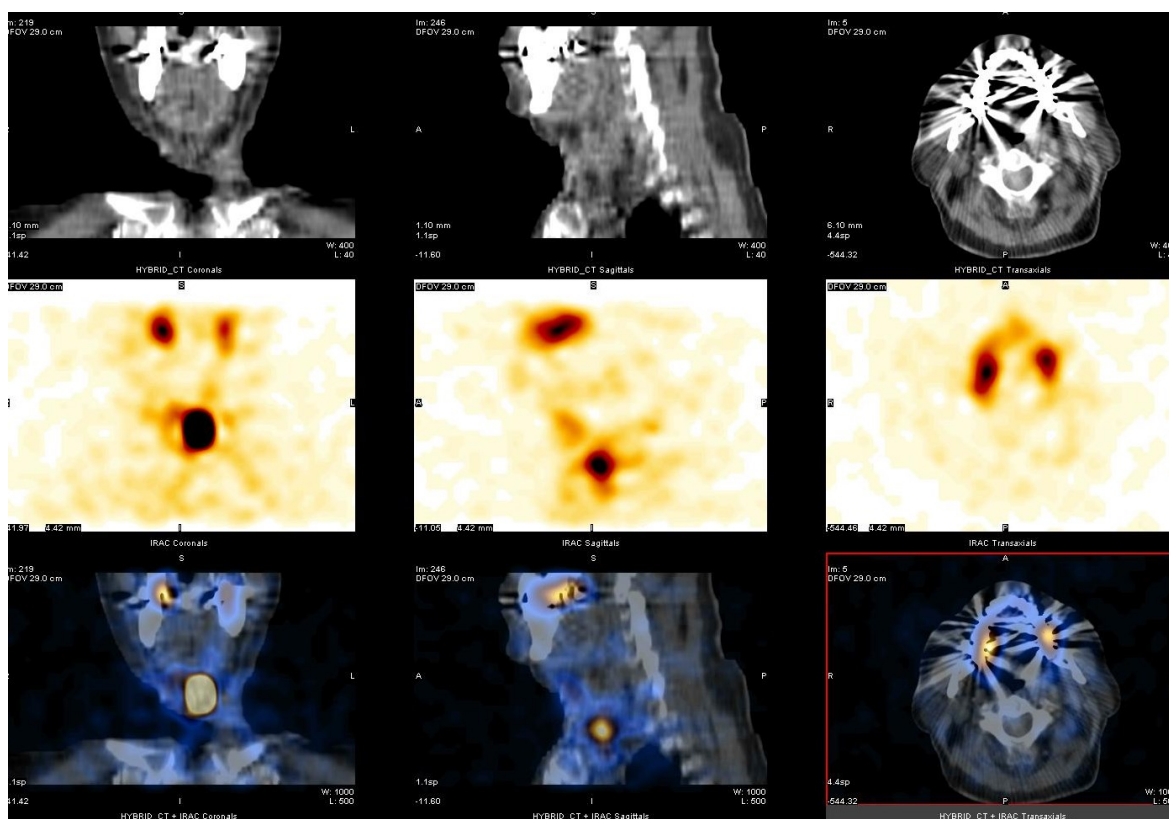
Ačkoli jsme výraznější zhoršení nepozorovali v otázkách množství a konzistence slin, lehce nápadnější a závažnější se pacientům jevíly změny v chuťových vjemech. Toto zjištění by mohlo souviset s výraznou chemiadsorpcí RAI na kovové a amalgámové zubní výplně (obrázek 10), ze kterých se RAI jen částečně a velmi pozvolna vymývá a tedy dlouho ozařuje přilehlé tkáně (117). Uvážíme-li, že jazyk na tyto výplně těsně naléhá, lze vyslovit hypotézu, že chuťové vjemy nemusí být ovlivněny RAI-indukovaným poškozením slinných žláz, ale radiací indukovaným poškozením chuťových pohárků a drobných jazykových žlázek.

Výsledky orientačního dotazníkového šetření shrnuje graf 5.

Graf 5. Výsledky orientačního dotazníkového šetření. Zakreslena jsou průměrná rozdílová skóre a jejich 95% intervaly spolehlivosti. Za relevantní jsou považovány rozdíly > 5 bodů.



Obrázek 10. Post-terapeutická scintigrafie po podání 3,7 GBq RAI



Na fúzovaných SPECT/CT obrazech je jasně vidět vysoká akumulace RAI v kovových zubních výplních (tyto jsou nápadné pro typický beam-hardening artefakt).

Zdroj: archiv autorky.

8 DISKUSE

Naše data neprokázala významnější snížení akumulární či exkrece funkce slinných žláz po RRA s běžně užívanou aktivitou 3,7 GBq.

Na druhou stranu, u pacientů s anamnézou podání RAI o aktivitách $> 9,25$ GBq jsme prokázali statisticky významné snížení jak exkreční tak i akumulární funkce příušních žláz. Při bližší analýze dat se ukázalo, že snížení exkreční frakce parotid bylo patrné už při porovnání skupiny 13 pacientů léčených aktivitami $> 5,55$ GBq oproti jejich kontrolní skupině. Tato data naznačují, že cut-off hodnota pro statisticky významný pokles sekreční funkce parotid leží v intervalu $> 5,55$ GBq a $\leq 9,25$ GBq.

Ani u jedné ze skupin pacientů léčených aktivitami 5,55 GBq, 5,55 GBq + 7,4 GBq a také 5,55 GBq + 7,4 GBq + 9,25 GBq jsme nedetekovali statisticky významné změny v exkreční frakci parotid oproti jejich kontrolním skupinám, což je nejspíše dáno tím, že jde o asymetrické skupiny s výraznou převahou aktivity 5,55 GBq.

Bohužel, vzhledem k velikosti námi sledovaného souboru nelze cut-off hodnotu pro deterioraci exkreční funkce parotid přesněji stanovit.

Funkce podčelistních slinných žláz zůstala (překvapivě) i u frakce pacientů léčených nejvyššími aktivitami intaktní při porovnání s jejich kontrolní skupinou.

Porovnání našich výsledků s dosud publikovanými studii využívajícími k objektivizaci poškození slinných žláz scintigrafii s ^{99m}Tc -pertechnetátem není pro vysokou variabilitu způsobů akvizice dat a různé způsoby jejich interpretace jednoduché.

Prvních z prací zabývajících se poškozením slinných žláz u pacientů po podání RAI publikoval v roce 1996 Bohuslavizki et al. Studie porovnávala změny v akumulární funkci slinných žláz u 106 pacientů před podáním RAI (v rozpětí 0,4–24 GBq) a za 3 měsíce poté, a to v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců (95). Zatímco akumulární funkce všech slinných žláz byly před podáním RAI mezi kontrolní skupinou a sledovanými pacienty shodné, po podání RAI došlo u sledovaných pacientů k poklesu akumulární funkce jak příušních tak u submandibulárních žláz.

Skupina 106 sledovaných pacientů však byla značně heterogenní. Celkem 68 pacientů obdrželo aktivity $\leq 1,1$ Bq, 15 nemocných bylo léčeno aktivitami 1,4–1,5 GBq, aktivitou 3 GBq bylo léčeno jen 12 pacientů, léčbu 6–9 GBq mělo pouhých 5 pacientů

a 6 nemocných obdrželo kumulativní aktivitu 24 GBq. Zatímco u pacientů léčených nejvyšší kumulativní aktivitou 24 GBq byl pokles akumulční funkce evidentní (pokles až 90 %), u nižších aktivit se pohyboval jen kolem 30 % (dle statistické analýzy však vycházel jako statisticky významný). Paradoxně, pokles funkce slinných žláz byl u 12 pacientů léčených aktivitami 3 GBq nižší, než u nemocných léčených nižšími aktivitami (95). V našem souboru pacientů po RRA s aktivitou 3,7 GBq a ani u nemocných po podání aktivit $\leq 9,25$ GBq (ze souboru dříve léčených) jsme nepozorovali statisticky významné změny v akumulaci parotid ani submandibulárních žláz. Stejně tak nebyl pokles akumulční funkce submandibulárních žláz po podání aktivit do 7,6 GBq pozorován ve studii Maruoky et al. na 279 pacientech a akumulční funkce příušních i podčelistních žláz zůstala zachována i v případě 113 pacientů léčených aktivitami do 11,1 GBq ve studii Wu et al (96, 97).

Jednu z prvních prací využívající semikvantitativní hodnocení SGS publikoval roku 2001 Solans et al. (98). V této studii bylo prospektivně sledováno 79 pacientů a to po dobu 3 let od prvního či opakovaného podání RAI. V průběhu prvního roku po podání RAI autoři zaznamenali signifikantní pokles ve funkci slinných žláz až u 40 nemocných, ve druhém roce již jen u 3 a ve třetím až u 28 nemocných (98). Bohužel, jejich experimentální skupina byla značně nehomogenní. Sledováni byli nejen tyreoidektomovaní pacienti, ale i nemocní s Graves-Basedowovou chorobou (což mohlo ovlivnit uptake ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách). Ačkoli podávané aktivity ležely v širokém rozmezí 0,9–18,5 GBq, nebyl proveden pokus o zjištění závislosti míry poškození slinných žláz na podané aktivitě a nebylo ani provedeno zhodnocení vlivu podaných aktivit na jednotlivé typy slinných žláz. Takto je práce jen obtížně porovnatelná nejen s naším pozorováním, ale i s ostatními publikovanými pracemi. V práci také není vysvětlena metodika hodnocení exkreční funkce slinných žláz pouze na základě vizuálního hodnocení.

Obdobného semikvantitativního vizuálního hodnocení využila i Caglar et al. (99). Ve své průřezové studii hodnotí funkci slinných žláz za 5–250 měsíců po podání RAI. V této studii byla analyzována také závislost poškození slinných žláz na výši podané aktivity RAI. Pacienti léčení aktivitami v rozpětí 3,7–33,3 GBq byli rozděleni do 3 kategorií: pacienti po podání aktivity 3,7 GBq ($n = 18$); 5,5 GBq ($n = 16$) a $\geq 7,4$ GBq ($n = 11$). Scintigrafické nálezy byly zařazeny do 4 kategorií od grade 1 – normální nález až po grade 4 – tedy závažnou dysfunkci. Zatímco normální nález mělo po podání aktivity 3,7 či 5,5 GBq 6 nemocných, závažná dysfunkce byla zjištěna jen u 1, resp. 2 nemocných. Oproti tomu u pacientů léčených vyššími aktivitami měli normální scintigrafický nález jen

2 nemocní, 7 z 11 pacientů léčených vysokými aktivitami vykazovalo při scintigrafii slinných žláz závažnou dysfunkci (99). Bohužel, stejně jako v případě předešlé studie (98), není rozlišeno, jakou měrou byly postižené příušní a podčelistní žlázy.

Naopak práce Almeidy et al. jasnou závislost míry poškození slinných žláz na podané aktivitě neodhalila (100). V této práci byla kvantitativně hodnocena jak akumulární, tak exkretční funkce příušních i podčelistních žláz u 76 pacientů, kteří podstoupili léčbu RAI o aktivitách 1,11–16,65 GBq. Jejich výsledky byly porovnány s hodnotami zjištěnými u kontrolní skupiny 106 pacientů. Autoři odhalili významnou asociaci terapie RAI s nižší exkretční funkcí parotid u pacientů po terapii RAI pomocí univariální analýzy a mnohočetné lineární regrese. Avšak při rozdělení souboru na pacienty léčené aktivitou $\leq 5,55$ GBq a nemocné po terapii vyššími aktivitami se, poněkud překvapivě a v rozporu s recentními studii (96,97), nepodařilo závislost poškození slinných žláz na podané aktivitě prokázat (100). V práci bohužel není uvedeno, jaké aktivity byly podány pacientům ve skupině nemocných léčených vyššími aktivitami. Nicméně, na rozdíl od sekrece příušních žláz, akumulární funkce příušních žláz stejně jako exkretční i akumulární funkce podčelistních žláz zůstala u nemocných po předchozí léčbě RAI intaktní (100). Tyto výsledky jsou ve shodě s naším pozorováním u pacientů po předchozí terapii RAI a to až do výše 9,25 GBq.

Studii hodnotící semikvantitativně akumulární a kvantitativně sekreční funkci příušních a podčelistních žláz u 213 pacientů 5 let po RRA aktivitami 3,7 a 5,55 GBq publikoval Jeong et al. v časopise Thyroid roku 2013 (101). Autoři zjistili statisticky signifikantní pokles akumulace ^{99m}Tc -pertechnetátu při scintigrafii slinných žláz v obou příušních žlázách ($p = 0,01$ vpravo a $p = 0,02$ vlevo), ale nikoli ve žlázách podčelistních. Podčelistní žlázy naopak vykazovaly statisticky významně sníženou exkretční funkci ($p = 0,01$ vpravo a $p = 0,02$ vlevo) stejně jako levá parotida ($p = 0,02$). Tato data neodpovídají výsledkům recentních studií s obdobně velkými soubory pacientů (zvláště pozorovaná dysfunkce podčelistních žláz), a nekorelují ani s našimi daty, protože jako nejnáchylnější k RAI-indukovanému poškození se v našich pozorováních pacientů po RRA i po předchozím podání RAI jeví sekreční funkce parotid.

Jo et al. provedl SGS u 90 pacientů před a 5–14 měsíců po podání RAI o aktivitách 3,7–9,3 GBq (102). U sledovaných pacientů zjistil statisticky významný pokles exkretční frakce parotid i submandibulárních žláz a také nižší akumulaci ^{99m}Tc -pertechnetátu v parotidách. Bohužel opět nebyla provedena analýza závislosti míry poškození slinných žláz na podané aktivitě. Studie však odhalila, že u pacientů s akumulací RAI v parotidách

na post-terapeutickém scanu je jak jejich akumulací, tak exkreční funkce poškozena mnohem výrazněji než u nemocných, jejichž parotidy akumulaci RAI na post-terapeutickém scanu nevykazovaly (102). Ačkoli na našem pracovišti provádíme post-terapeutické scany za stejných podmínek jako v této studii, akumulaci RAI ve slinných žlázách jsme u pacientů podstupujících RRA aktivitou 3,7 GBq nepozorovali a u pacientů podstupujících opakované podání RAI ji vidáme pouze ojediněle.

Snad nejmenší z publikovaných prací porovnává akumulací a exkreční funkci jednotlivých slinných žláz pomocí SGS u 15 pacientů před a 3 a 12 měsíců po podání RAI (3,7–6,7 GBq) (103). Za 3 měsíce po podání RAI pozorovala Jonklaas et al. pokles akumulace a sekrece radiofarmaka pouze v pravostranných parotidách. Za 12 měsíců po terapii byla statisticky významná už jen nižší akumulace v pravostranných slinných žlázách. Bohužel, pro malý počet pacientů nebylo opět možno provést analýzu závislosti rozsahu poškození slinných žláz na podaných aktivitách.

Jednu z nejrozsáhlejších studií zabývající se vlivem RAI na slinné žlázy, která přináší i analýzu závislosti funkce slinných žláz na podaných aktivitách, publikoval r. 2015 Wu et al. (97). Do studie bylo zahrnuto 368 tyreoidektomizovaných pacientů, bez komorbidit ovlivňujících funkci slinných žláz či bez zevní radioterapie hlavy a krku v anamnéze. Z 368 nemocných byl RAI podán 194 pacientům, 174 jedinců pak tvořilo kontrolní skupinu. Žádný statisticky signifikantní rozdíl nebyl pozorován ani v exkreční ani v akumulací funkci příušních či submandibulárních žláz u pacientů léčených aktivitami do 5,55 GBq. Teprve u pacientů léčených aktivitami $> 5,5$ Gq a $\leq 11,1$ GBq byl pozorován statisticky významný pokles exkreční funkce parotid a až u pacientů léčených aktivitami $> 11,1$ GBq byl patrný i pokles akumulací funkce parotid (97). Tyto výsledky odpovídají našim zjištěním jak u pacientů po RRA tak i u nemocných s anamnestickým podáním RAI. Stejně jako Wu et al. i my jsme u pacientů dříve léčených RAI pozorovali pokles sekreční funkce parotid u aktivit vyšších než 5,5 GBq a pokles akumulací funkce parotid jsme detekovali až u nemocných s kumulativní aktivitou vyšší než 9,25 GBq. I v této studii se jeví funkce submandibulárních žláz jako více odolná vůči podání RAI, i když toto lze dovozovat pouze z uvedeného semikvantitativního hodnocení, protože výsledky Mann-Whitney testu nejsou pro akumulací a exkreční funkci submandibulárních žláz explicitně uvedeny. Limitací této studie však je současné rutinní podávání sialagog a kortikosteroidů všem nemocným (97).

Další velkou studii sledující vliv RAI na funkci slinných žláz publikoval Maruoka et al. r. 2017 (96). Do této studie bylo zahrnuto 279 nemocných, kterým byla provedena

scintigrafie slinných žláz před podáním radiojodu a za 12 ± 1 měsíc po poslední terapii radiojodem. Autoři současně sledovali také subjektivní pocity sucha v ústech. Výsledky scintigrafie slinných žlázy byly v této studii hodnoceny semikvantitativně, pomocí 3stupňové škály.

Pokud byla akumulace ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách normální, bylo skóre 2, pakliže snižená, byla ohodnocena 1 bodem a pokud akumulace radiofarmaka ve slinné žláze nepřekračovala jeho záchyt v pozadí, byla akumulace dané slinné žlázy hodnocena 0 body. Třístupňovou škálou byla hodnocena i exkreční funkce slinných žláz. Po stanovení exkreční frakce před a po podání RAI autoři odečetli pre-terapeutickou hodnotu od post-terapeutické. Pokles sekrece slinné žlázy menší než 10 % byl hodnocen 2 body, pokles $> 10\%$, ale $\leq 90\%$ byl ohodnocen 1 bodem a snížení sekreční funkce žlázy o více než 90 % bylo hodnoceno 0 body. Akumulační a sekreční skóre každé žlázy bylo sečteno a součtem skóre pravé i levé parotidy bylo stanoveno parotické funkční skóre. Stejným způsobem bylo stanoveno funkční skóre pro podčelistní žlázy (96).

U pacientů léčených vyššími kumulativními aktivitami ($n = 86$, medián podané aktivity: 13,6 GBq; rozpětí 10,0–33,9) a u nemocných se subjektivní xerostomií ($n = 43$, medián podané aktivity: 12,1 GBq; rozpětí 7,6–33,7), bylo funkční skóre příušních i podčelistních žláz statisticky významně sníženo. Nicméně u pacientů léčených nižšími kumulativními aktivitami ($n = 193$, medián podané aktivity: 4,0 GBq; rozpětí 3,7–9,5) a těch asymptomatických ($n = 236$, medián podané aktivity: 7,4 GBq; rozpětí 3,7–33,9 GBq) nedošlo ke snížení ani akumulacího ani exkrečního skóre u podčelistních žláz (96).

Tyto výsledky jsou v souladu s naším zjištěním, že podčelistní slinné žlázy jsou vůči RAI-indukovanému poškození odolnější. Uvážíme-li, že podčelistní žlázy produkují za klidových podmínek dvě třetiny objemu sliny, má vyšší odolnost podčelistních žláz důležitý klinický dopad. Podčelistní slinné žlázy jsou navíc producenty seromucinózní sliny, která obsahuje jak viskózní tak řídké, tekuté složky (84,86). Obrovský význam zachovalé funkce podčelistních slinných žláz pro rozvoj xerostomie potvrdila i analýza souvislosti měřených a kalkulovaných veličin s rozvojem xerostomie. Faktorem s nejvyšší prediktivní hodnotou pro rozvoj xerostomie bylo totiž právě funkční skóre podčelistních žláz (96).

Maruoka et al. pozoroval statisticky významně snížené exkreční skóre příušních žláz i u pacientů léčených aktivitami nižšími než 9,5 GBq. Toto zjištění je ve shodě

i s našimi výsledky, protože hranice pro pokles exkretční funkce příušních žláz ležela v intervalu 5,5–9,25 GBq.

Jediná prospektivní studie, která na rozdíl od všech dosud uvedených nepozorovala u 36 pacientů za 6 měsíců po podání 3,7 GBq RAI pokles, ale naopak nárůst akumulace ^{99m}Tc -pertechnetátu ve všech velkých slinných žlázách, byla publikována Upadhyayou v roce 2017 (104). Tato prospektivní studie se od všech ostatních prospektivních studií liší jednak provedením obou vyšetření v hypotyreóze a jednak vynecháním sialagoga při RRA. Stejně tak jsme sialagoga vynechali i my.

Ačkoli jsou sialagoga v prezentovaných studiích rutinně používána, jejich podání může být kontraproduktivní, jak odhalila známá Nakadova studie (114). V této práci byla prokázána vyšší četnost pocitu sucha v ústech, ztráty či změny chuti případně vyšší výskyt sialadenitidy u nemocných po časně stimulaci slinných žláz citronovými bonbony (114). Také přesná dozimetrická šetření Jentzena et al. s využitím ^{124}I -NaI PET/CT prokázala, že po stimulaci slinných žláz záhy po podání RAI obdrží stimulované slinné žlázy vyšší dávku záření než žlázy nestimulované (118, 119). Ačkoli jsou tyto poznatky reflektovány v guidelines EANM, nejsou implementovány do klinicky nejvyužívanějších doporučení ATA 2015 (4, 46).

9 ZÁVĚRY

- 9.1. Díky novým ATA guidelines vzniká velká skupina tzv. low risk pacientů se spornou indikací k podání RAI. Mnozí (lékaři i pacienti) mají obavy z radiačního poškození slinných žláz. Naše data však ukazují, že v případě ablace zbytků štítné žlázy obvyklou aktivitou 3,7 GBq, jsou tyto obavy neopodstatněné.
- 9.2. Z našich pozorování vyplývá, že ani léčba aktivitami $\leq 5,55$ GBq neindukuje statisticky signifikantní poškození integrity parenchymu či exkreční funkce slinných žláz. Nicméně vyšší aktivity již mohou způsobovat pokles exkreční funkce parotid. Teprve aktivity vyšší než 9,25 GBq vedou i k poškození integrity parenchymu průušních žláz.
- 9.3. Z naší analýzy dále plyne, že i u pacientů léčených kumulativními aktivitami nad 9,25 GBq zůstává zachována integrita i exkreční funkce submandibulárních žláz. Vzhledem k tomu, že právě tyto žlázy jsou největším producentem slin za bazálních podmínek, má zachování jejich dobré funkce velký klinický dopad na zachování orálního i celkového zdraví pacientů.
- 9.4. Z čistě orientačního hodnocení symptomů se zdá, že pacienty po RRA mohou obtěžovat změny chuti. Vzhledem k výsledkům objektivního hodnocení funkce slinných žláz a vzhledem k vysoké akumulaci RAI v zubních výplních, obvykle těsně naléhajících na jazyk, může být dysgeusie vyvolána ovlivněním chuťových receptorů.

10 DOPORUČENÍ PRO PRAXI

- 10.1. Poučení pacientů indikovaných k RRA s využitím obvyklých aktivit 3,7 GBq, a případně i vyšších aktivit do 5,55 GBq, že riziko poškození slinných žláz je zanedbatelné a odmítání RRA z tohoto důvodu zbytečné.
- 10.2. Poučení pacientů, kterým je podáván RAI, že tradičně doporučovaná sialagoga (cucání kyselých bonbonů) není vhodné užívat prvních 24 hodin po podání radiojodu.

11 LITERATURA

1. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc* 1946;132(14):838-47.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Masaryk University 2005. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic. (Citováno duben 20, 2019, dostupné z <http://www.svod.cz>.)
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-271.
6. Vlček P. Diferencovaný karcinom štítné žlázy – nový pohled na jeho léčbu. *Onkologie* 2011;5(6):329-32.
7. Vlček P. Nádory štítné žlázy. In: Límanová Z, ed. *Štítná žláza*. Praha: Galén, 2006:301-14.
8. Lukas J, Drabek J, Lukas D, Dusek L, Gatek J. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157(3):266-75. doi: 10.5507/bp.2012.086.

9. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011;21(2):125-34. doi: 10.1089/thy.2010.0021.
10. Dušková J. Topografie a cytologická diagnostika. In: Límanová Z, ed. *Štítná žláza*. Praha: Galén, 2006:31-64.
11. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144(6):980-7. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.035.
12. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83(12):2638-48.
13. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E276-85. doi: 10.1210/jc.2013-2503.
14. Yu XM, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid* 2013;23(10):1263-8. doi: 10.1089/thy.2012.0453.
15. Bendlová B, Dvořáková Š, Sýkorová V, Hálková T, Václavíková E. Genetika nádorů štítné žlázy a jejich molekulárně cílená léčba. *Onkologie* 2011;5(6):325-8.
16. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T301-13. doi: 10.1530/ERC-14-0166.
17. Jakubíková I, Gabalec F, Beránek M, Žák P, Čáp J. Význam mutace BRAF^{V600E} v tyreoidální onkologii a možnosti léčebného ovlivnění – aktuální poznatky a výsledky studií. *Klin Onkol* 2018;31(5):339-44. doi: 10.14735/amko2018339.

18. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T273-83. doi: 10.1530/ERC-14-0053.
19. Di Vito M, De Santis E, Perrone GA, et al. Overexpression of estrogen receptor- α in human papillary thyroid carcinomas studied by laser- capture microdissection and molecular biology. *Cancer Sci* 2011;102(10):1921-7. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02017.x.
20. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect* 2018;7(1):78-90. doi: 10.1530/EC-17-0302.
21. Bastos AU, Oler G, Nozima BH, Moysés RA, Cerutti JM. BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015;173(4):525-40. doi:10.1530/EJE-15-0254.
22. Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1612-7. doi:10.1210/jc.2008-2390.
23. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(22):1575-83. doi:10.1093/jnci/djp354.
24. Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues. *Small GTPases* 2010;1(1):2-27. doi:10.4161/sgtp.1.1.12178.
25. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(5):569-77. doi: 10.1043/2010-0664-RAIR.1.
26. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(7):697-706. doi: 10.1089/thy.2010.1646.

27. Svačina Š, Haluzík M. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005:136.
28. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1065-72. doi: 10.1677/ERC-09-0150.
29. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295-301.
30. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1134-45. doi: 10.1210/jc.2011-2735.
31. Vries MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):343-9. doi: 10.1089/thy.2009.1607.
32. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627-34. doi: 10.1002/cncr.29038.
33. Ferrari SM, Fallahi P, Politti U, et al. Molecular Targeted Therapies of Aggressive Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;20(6):176. doi: 10.3389/fendo.2015.00176.
34. Nishino M. Molecular cytopathology for thyroid nodules: A review of methodology and test performance. *Cancer Cytopathol* 2016;124(1):14-27. doi: 10.1002/cncy.21612.

35. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):R163-R177. doi: 10.1530/ERC-17-0405.
36. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):119-25. doi: 10.1210/jc.2013-2482.
37. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(6):1001-5. doi: 10.1007/s00259-016-3327-3.
38. Chami R, Moreno-Reyes R, Corvilain B. TSH measurement is not an appropriate screening test for autonomous functioning thyroid nodules: a retrospective study of 368 patients. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):593-9.
39. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Nuclear Medicine: The Requisites*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:452.
40. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1253-63. doi: 10.1210/jc.2013-2928.
41. Krátký J, Vítková H, Bartáková J, et al. Thyroid Nodules: Pathophysiological Insight on Oncogenesis and Novel Diagnostic Techniques *Physiol Res* 2014;63 (Suppl. 2):S263-S275.
42. Čáp J. Uzel štítné žlázy. *Klin Farmakol Farm* 2011;25(1):28-32.

43. Ohori NP, Schoedel KE. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol* 2011;55(6):492-8. doi: 10.1159/000334218.
44. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, et al. (99m)Tc-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Cytology. *Thyroid* 2016;26(8):1101-9. doi: 10.1089/thy.2016.0135.
45. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
46. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1941-59. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1.
47. Clerc J, Verburg FA, Avram AM, Giovanella L, Hindié E, Taïeb D. Radioiodine treatment after surgery for differentiated thyroid cancer: a reasonable option. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):918-25. doi: 10.1007/s00259-017-3654-z.
48. Horáček J. Radiojod u nízkorizikového karcinomu štítné žlázy – editorial. *Vnitř Lék* 2015;61(9):755-7.
49. Krčálová E, Horáček J, Kudlej L, et al. Is radioiodine administration in patients with papillary thyroid multifocal microcarcinoma unnecessary? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 150138. doi: 10.1530/EDM-15-0138.
50. Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine Treatment and Thyroid Hormone Suppression Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Adverse Effects Support the Trend toward Less Aggressive Treatment for Low-Risk Patients. *Eur Thyroid J* 2015;4(2):82-92. doi: 10.1159/000432397.

51. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 2012;35(3):E152-6.
52. Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab* 2019;26(1):51-60. doi: 10.11005/jbm.2019.26.1.51.
53. Brucer M. A chronology of Nuclear Medicine, 1st ed. St. Louis: Heritage Publications, 1990:496
54. Frantz VK, Ball RP, Keston AS, Palmer WW. Thyroid Carcinoma With Metastases: Studied With Radioactive Iodine. *Ann Surg.* 1944;119(5):668-89.
55. Ullmann V. Jaderná fyzika, radiační fyzika, radioizotopy. (Citováno duben 22, 2019, dostupné z <http://astronuklfyzika.cz/strana2.htm>).
56. Ain KB. Radioiodine-remnant ablation in low-risk differentiated thyroid cancer: pros. *Endocrine* 2015;50(1):61-6. doi: 10.1007/s12020-015-0668-9.
57. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr Pract* 2010;16(6):1064-70. doi: 10.4158/EP10170.RA.
58. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986;27(10):1519-27.
59. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):479-90. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x.

60. Lamartina L, Cooper DS. Radioiodine remnant ablation in low-risk differentiated thyroid cancer: the "con" point of view. *Endocrine* 2015;50(1):67-71. doi: 10.1007/s12020-014-0523-4.
61. de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75(5):734-9.
62. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44.
63. Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, Robenshtok E, Shimon I, Benbassat C. Incidence of Nonthyroidal Primary Malignancy and the Association with ¹³¹I Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(8):1110-6. doi: 10.1089/thy.2016.0037.
64. Vlček P, Nováková D, Vejvalka J, et al. Návrh optimálního léčebného postupu při léčbě nízkorizikového karcinomu štítné žlázy. *Vnitř Lék* 2015;61(9):769-77.
65. Frangos S, Iakovou IP, Marlowe RJ, et al. Acknowledging gray areas: 2015 vs. 2009 American Thyroid Association differentiated thyroid cancer guidelines on ablating putatively low-intermediate-risk patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):185-9. doi: 10.1007/s00259-016-3495-1.
66. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? *Endocrine* 2013;44(2):426-33. doi: 10.1007/s12020-013-9935-9.
67. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1163-71. doi: 10.1210/jc.2012-3630.

68. Campenni A, Giovanella L, Pignata SA, et al. Undetectable or low (<1 ng/ml) postsurgical thyroglobulin values do not rule out metastases in early stage differentiated thyroid cancer patients. *Oncotarget* 2018;9(25):17491-17500. doi: 10.18632/oncotarget.24766.
69. Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Adjuvant post-operative I-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma: are the 2015 ATA guidelines an exact science or a dark art? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):183-4. doi: 10.1007/s00259-016-3526-y.
70. McCready VR. Radioiodine – the success story of Nuclear Medicine : 75th Anniversary of the first use of Iodine-131 in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):179-82. doi: 10.1007/s00259-016-3548-5.
71. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1674-85. doi: 10.1056/NEJMoa1109589.
72. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73. doi: 10.1056/NEJMoa1108586.
73. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocrine Related Cancer* 2014;21:R473-84.
74. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery* 2013;154(6):1436-46.
75. Amoako-Tuffour Y, Graham ME, Bullock M, et al. Papillary thyroid cancer recurrence 43 Years following Total Thyroidectomy and radioactive iodine ablation: a case report. *Thyroid Res* 2017;10(8). doi: 10.1186/s13044-017-0043-4.

76. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical ¹³¹I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4487-96.
77. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwińska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res* 2010; 3(1): 9. doi: 10.1186/1756-6614-3-9.
78. Jentzen W, Moldovan AS, Ruhlmann M, Görges R, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. Lowest effective ¹³¹I activity for thyroid remnant ablation of differentiated thyroid cancer patients. Dosimetry-based model for estimation. *Nuklearmedizin* 2015; 54(3): 137-43. doi: 10.3413/Nukmed-0711-14-12.
79. Verburg FA, Luster M, Giovanella L, et al. The "reset button" revisited: why high activity ¹³¹I therapy of advanced differentiated thyroid cancer after dosimetry is advantageous for patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(6): 915-7. doi: 10.1007/s00259-017-3649-9.
80. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M; EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1405-12. doi: 10.1007/s00259-008-0761-x.
81. Verburg FA, Stokkel MP, Düren C, et al. No survival difference after successful (¹³¹I) ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(2): 276-83. doi: 10.1007/s00259-009-1315-6.

82. Státní úřad pro jadernou bezpečnost. Požadavky SÚJB při provádění terapie onemocnění štítné žlázy radiojodem na pracovištích nukleární medicíny. (Citováno duben 26,2019, dostupné z https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/dokumenty/publikace/MP_terapie_stitne_zlazy.pdf)
83. Hofer M. CT Teaching Manual: A Systematic Approach to CT Reading. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010:232.
84. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Základy histologie. 1. vyd. Jinočany: H&H, 1997:502.
85. Kuehnel W. Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2003:534.
86. Trojan S, Langmeier M. Lékařská fyziologie. 4. vyd. Praha: Grada publishing, 2003:771.
87. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, Krumm RP, Mayrin V, Shore JB. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. J Nucl Med 1998; 39(7):1260-3.
88. Pink R, Simek J, Vondrakova J, et al. Saliva as a diagnostic medium. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009;153(2):103-10.
89. Durso SC. Oral manifestations of disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. New York: Mc Graw-Hill,2005:194-201.
90. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. Endocrine Reviews 2003;24:48-77.

91. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39:1551-4.
92. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med* 2009;50(10):1605-10. doi: 10.2967/jnumed.108.061382.
93. Hollingsworth B, Senter L, Zhang X, et al. Risk Factors of ¹³¹I-Induced Salivary Gland Damage in Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101:4085-93.
94. Walter MA, Turtzchi CP, Schindler C, Minnig P, Müller-Brand J, Müller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007;48(10):1620-5.
95. Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassmann S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy in the diagnosis of parenchymal damage after treatment with radioiodine. *Nucl Med Commun* 1996;17(8):681-6.
96. Maruoka Y, Baba S, Isoda T, et al. A Functional Scoring System Based on Salivary Gland Scintigraphy for Evaluating Salivary Gland Dysfunction Secondary to ¹³¹I therapy in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Diagn Res* 2017;11(8):TC23-8. doi: 10.7860/JCDR/2017/27340.10431.
97. Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up. *Nucl Med Commun* 2015;36(8):819-26. doi: 10.1097/MNM.0000000000000325.
98. Solans R, Bosch JA, Galofré P, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001;42(5):738-43.

99. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002;27(11):767-71.
100. Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck* 2011;33(5):686-90. doi: 10.1002/hed.21520.
101. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid* 2013;23(5):609-16. doi: 10.1089/thy.2012.0106.
102. Jo KS, An YS, Lee SJ, et al. Significance of Salivary Gland Radioiodine Retention on Post-ablation ¹³¹I Scintigraphy as a Predictor of Salivary Gland Dysfunction in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48(3):203-11. doi: 10.1007/s13139-014-0274-4
103. Jonklaas J, Wang H, Esposito G. Salivary Function after Radioiodine Therapy: Poor Correlation between Symptoms and Salivary Scintigraphy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:100. doi: 10.3389/fendo.2015.00100. eCollection 2015.
104. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine* 2017; 96. doi:10.1097/MD.00000000000007164
105. Meng Q, Fang W, Long X, Deng M, Li J, Ke J. Sialoendoscopy combined with an internal stent and postoperative massage as a comprehensive treatment of delayed I(131)-induced parotitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017;55(7):674-678. doi:10.1016/j.bjoms.2017.01.020

106. Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: Adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells* 2013; 31(4): 613-9. doi: 10.1002/stem.1327.
107. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4): 983-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.052.
108. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J Jr, Jensen K, et al. Amifostine does not protect thyroid cancer cells in DNA damaging in vitro models *Endocr Connect*. 2017; 6(7): 469-478. doi: 10.1530/EC-17-0138
109. De Luca R, Vicidomini A, Trodella M, Tartaro G, Colella G. Sialoendoscopy: a viable treatment for I(131) induced sialoadenitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(7): 641-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.025.
110. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27(1): 20-6.
111. Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, Knust J, Sgouros G, Bockisch A. Pre-therapeutic (124)I PET(/CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131)I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):884-95. doi:10.1007/s00259-009-1351-2.
112. Liu B, Huang R, Kuang A, et al. Iodine kinetics and dosimetry in the salivary glands during repeated courses of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Med Phys* 2011;38(10):5412-9. doi: 10.1118/1.3602459.
113. EANM. Internal Dosimetry Task force report on: Treatment planning for molecular radiotherapy: potential and prospects. (Citováno duben 20, 2019, dostupné z https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/documents/EANM_2017_iDTF-Report_online.pdf)

114. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.
115. Wyatt G, Pugh SL, Wong RK, et al. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537. *Qual Life Res* 2016;25(9):2323-33. doi: 10.1007/s11136-016-1255-0
116. Hoffman KE, Pugh SL, James JL, et al. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual Life Res* 2014;23(6):1841-58. doi: 10.1007/s11136-014-0628-5.
117. Burlison JS, Hartshorne MF, Voda AM, Cocks FH, Fair JR. SPECT/CT localization of oral radioiodine activity: a retrospective study and in-vitro assessment. *Nucl Med Commun* 2013;34(12):1216-22. doi: 10.1097/MNM.0000000000000004.
118. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ¹²⁴I PET(/CT) imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010; 37(12): 2298-306.
119. Jentzen W, Richter M, Nagarajah J, et al. Chewing-gum stimulation did not reduce the absorbed dose to salivary glands during radioiodine treatment of thyroid cancer as inferred from pre-therapy (124)I PET/CT imaging. *EJNMMI Physics* 2014; 1(1): 100. doi: 10.1186/s40658-014-0100-1.

12 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1. Originální znění dotazníku RM-UWHNSS

Příloha 2. Nevalidovaný český překlad dotazníku

Příloha 1. Originální znění dotazníku RM-UWHNSS

HP	AMENDED DATA <input type="checkbox"/> YES	RTOG Study No. 0537	Case #
PLACE LABEL HERE			
		Institution Name	Institution No.
		Patient Initials	RTOG Patient ID

**The Head and Neck Symptom Scale
of the University of Washington Quality of Life Questionnaire (UWHNSS)**

Each of the following items lists different numbered statements. Think about what each statement says, then place a circle around the one statement that most closely describes how you have been feeling during the past week, including today. Please circle only one statement for each item.

Example: In the past week and today, if you have not experienced any pain from your cancer or treatment, you would circle sentence 10 for Item I (I have no pain).

I PAIN (General)

A General

10 I have no pain.
20 There is mild pain not needing medication.
30 I have moderate pain - requires regular medication (codeine or non-narcotic).
40 I have severe pain controlled only by narcotics.
50 I have severe pain not controlled by narcotics.

B Mouth

10 I have no pain in my mouth.
20 I have mild pain but it is not affecting my eating.
30 I have moderate pain that is affecting my eating.
40 I have severe pain and need medication in order to eat.
50 I have severe pain and cannot eat even with the medication.

C Throat

10 I have no pain in my throat.
20 I have mild pain but it is not affecting my eating.
30 I have moderate pain that is affecting my eating.
40 I have severe pain and need medication in order to eat.
50 I have severe pain and cannot eat even with the medication.

II DISFIGUREMENT

10 There is no change in my appearance.
20 The change in my appearance is minor.
30 My appearance bothers me but I remain active.
40 I feel significantly disfigured and limit my activities due to my appearance.
50 I cannot be with people due to my appearance.

III ACTIVITY

10 I am as active as I have ever been.
20 There are times when I can't keep up with my old pace, but not often.
30 I am often tired and I have slowed down my activities although I still get out.
40 I don't go out because I don't have the strength.
50 I am usually in a bed or chair and don't leave home.

IV RECREATION / ENTERTAINMENT

10 There are no limitations to recreation at home and away from home.
20 There are a few things I can't do but I still get out and enjoy life.
30 There are many times when I wish I could get out more but I'm not up to it.
40 There are severe limitations to what I can do, mostly I stay home and watch TV.
50 I can't do anything enjoyable.

V EMPLOYMENT

- 10 I work full time.
- 20 I have a part time but permanent job.
- 30 I only have occasional employment.
- 40 I am unemployed.
- 50 I am retired (circle one below):
- 51 not related to cancer treatment
- 52 due to cancer treatment

VI EATING

A Chewing

- 10 I can chew as well as ever.
- 20 I have slight difficulty chewing solid foods.
- 30 I have moderate difficulty chewing solid foods.
- 40 I can only chew soft foods.
- 50 I cannot chew soft foods.

B Swallowing

- 10 I swallow normally.
- 20 I cannot swallow certain solid foods.
- 30 I can only swallow soft foods.
- 40 I can only swallow liquid foods.
- 50 I cannot swallow.

VII SALIVA

A Amount

- 10 I have a normal amount of saliva.
- 20 I have a mild loss of saliva.
- 30 I have a moderate loss of saliva.
- 40 I have a severe loss of saliva.
- 50 I have no saliva.

B Consistency

- 10 My saliva has normal consistency.
- 20 My saliva is slightly thicker.
- 30 My saliva is moderately thicker.
- 40 My saliva is extremely thicker.
- 50 I have saliva that dries in my mouth and/or on my lips.

VIII TASTE

- 10 I can taste food normally.
- 20 I can taste most foods normally.
- 30 I can taste some foods normally.
- 40 I can taste few foods normally.
- 50 I cannot taste any foods normally.

IX SPEECH

- 10 My speech is the same as always.
- 20 I have difficulty with saying some words, but can be understood over the phone.
- 30 I have moderate difficulty saying some words, and cannot use the phone.
- 40 Only my family and/or friends can understand me.
- 50 I cannot be understood.

X MUCUS OR PHLEGM

A Amount

- 10 I have a normal amount of mucus.
- 20 I have a mild amount of mucus.
- 30 I have a moderate amount of mucus.
- 40 I have a severe amount of mucus.
- 50 I have no mucus.

B Consistency

- 10 My mucus has normal consistency
- 20 My mucus is slightly thicker.
- 30 My mucus is moderately thicker.
- 40 My mucus is extremely thicker.
- 50 I have no mucus.

Comments: _____

Patient's Signature: _____ Date: ____/____/____

Jméno:
Datum:

Dotazník na kvalitu života podle University of Washington v modifikaci RTOG se zaměřením na symptomy v oblasti hlavy a krku

Tento dotazník se týká Vašeho zdraví a kvality Vašeho života v posledních sedmi dnech. U každé otázky prosím zaškrtněte (takto: ✓) právě jednu odpověď, která nejlépe vystihuje Vaše pocity v průběhu uplynulého týdne, včetně dneška.

Příklad: pokud jste v uplynulém týdnu nepocítili žádnou bolest způsobenou nádorem štítné žlázy či jeho léčbou, můžete v první otázce zaškrtnout první odpověď.

I. Bolesti

1. Bolest obecně (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Nemám bolesti.
- Mám slabé bolesti, ale nemusím kvůli nim užít léky.
- Mám střední bolesti vyžadující pravidelné užívání léků (ne opiátů).
- Mám silné bolesti, které lze zvládnout jen opiáty.
- Mám silné bolesti, které nelze zvládnout ani opiáty.

2. Ústa (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Nemám bolesti v dutině ústní.
- Maličko mě bolí v ústech, ale nijak mi to při jídle nevadí.
- Bolí mě v ústech a vadí mi to při jídle.
- Ústa mě dost bolí. Potřebuji léky, než začnu jíst.
- Ústa mě velmi bolí, bez léků bych se nenajedl/a.

3. Krk (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Nemám bolesti v krku.
- Maličko mě bolí v krku, ale nevadí mi to při jídle.
- Bolí mě v krku a vadí mi to při jídle.
- V krku mě dost bolí, potřebuji léky, než začnu jíst.
- V krku mě velmi bolí, bez léků bych se nenajedl/a.

II. Změny vzhledu

4. Vzhled (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Můj vzhled se nezměnil.
- Můj vzhled se změnil jen málo.
- Můj vzhled mě obtěžuje, ale nijak mne v aktivitách neomezuje.
- Můj vzhled se hodně změnil, což mě omezuje v mých aktivitách.
- Kvůli svému vzhledu nechci být s ostatními lidmi.

III. Aktivita

5. Aktivita (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Jsem aktivní tak jako dříve.
- Někdy nestihnu vše, co jsem stihl/a dříve, ale není to často.
- Jsem často unavený/á a musel/a jsem omezit své aktivity, ale chodím ven.
- Nechodím ven, protože na to nemám dost sil.
- Obvykle ležím nebo sedím a neopouštím byt/dům.

IV. Trávení volného času

6. Volný čas (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Volný čas mohu trávit doma i mimo domov bez jakýchkoli omezení.
- Je několik činností, které nezvládnou, ale stále mohu být i mimo domov a užívat si život.
- Už kolikrát jsem chtěl/a být venku častěji, ale prostě to nezvládnou.
- Jsem hodně omezený/a v tom co smím a zvládnou, a tak jsem nejčastěji doma a koukám na televizi.
- Nemohu dělat nic, co by mě těšilo.

V. Příjem potravy

7. Žvýkání (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Mohu žvýkat tak dobře jako dřív.
- Mám trochu problém se žvýkáním tuhých jídel.
- Mám problém užžvýkat tuhá jídla.
- Zvládnou žvýkat jen měkká až kašovitá jídla.
- Nezvládám žvýkat ani měkká jídla.

8. Polykání (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Polykám tak jako dřív.
- Trochu hůř se mi polykají některé tužší potraviny.
- Spolknu jen měkká až kašovitá jídla.
- Spolknu jen tekutinu.
- Nemohu polykat.

VI. Tvorba slin

9. Sliny – množství

- Mám normální množství slin, tak jako dřív.
- Mám jen trochu méně slin než dřív.
- Mám o dost méně slin.
- Mám opravdu málo slin.
- Netvoří se mi sliny.

10. Sliny – konzistence

- Mám sliny stejné jako dřív.
- Mé sliny jsou trochu víc vazké než dřív.
- Mé sliny jsou víc vazké než dřív.
- Mám nyní velmi vazké sliny.
- Mám sliny, co mi usychají v ústech a na rtech.

VII. Chut'

11. Chut' (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Vnímám chut' jídla jako dřív.
- Chut' většiny jídel vnímám stejně jako dřív
- Chut' jen některých jídel vnímám stejně jako dřív.
- Chut' vnímám stejně jen u několika málo jídel.
- Chut' žádného z jídel nevnímám tak jako dřív.

VIII. Řeč

12. Řeč (takto ✓ zaškrtněte právě jednu odpověď)

- Mluvím tak jako dřív.
- Mám malé problémy s výslovností některých slov, ale i po telefonu mi je rozumět.
- Mám problémy s výslovností, není mi rozumět po telefonu.
- Rozumí mi jen rodina a přátelé
- Není mi rozumět.

IX. Tvorba hleny

13. Hlen – množství

- Mám stejně hleny v krku jako dřív.
- Jsem trošku víc zahleněný/á.
- Jsem víc zahleněný/á.
- Mám hodně zahleněný/á.
- Netvoří se mi hlen.

14. Hlen – konzistence

- Mám stejný hlen jako dřív.
- Mám trošku vazčí hlen než dřív.
- Mám teď vazký hlen.
- Mám velmi vazký hlen.
- Netvoří se mi hlen.

Pozn. Oproti originální verzi byla vypuštěna doména zaměstnání, která byla pro naše potřeby irelevantní.