

## **Posudek na disertační práci MUDr. Evy Krčálové:**

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

Disertační práce má přiměřený rozsah (72 stran textu, 10 obrázků, 119 citací, zahrnujících starší i současnou literaturu včetně tuzemských studií), 2 přílohy. V autoreferátu je uveden seznam autorčiných publikací a přednášek z let 2012-2019.

**Téma** je zajímavé, přínosné, má praktický výstup, na základě vlastního sledování vybraného souboru nemocných upřesňuje dopady léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojódem na slinné žlázy, a vyvrací některé tradované obavy. V současné době se množí publikace, dokládající či vyvracející přínos či negativní dopad podání radiojódu při léčbě onemocnění štítné žlázy. Tato studie jednoznačně bude sloužit jako kamínek v mozaice potřebných studií.

Text se kriticky vyjadřuje k recentním všeobecně přijímaným doporučením přístupu k diagnostice a léčbě karcinomu štítné žlázy (ATA 2015) - tohoto nejčastějšího endokrinního onkologického onemocnění. Je známo, že diferencovaný karcinom štítné žlázy -především papilárního (PTC) je heterogenní skupinou. Z toho vycházejí recentní změny názorů a vývoj diskuse i snaha minimalizovat a individualizovat indikace k léčbě radiojódem. V r. 2015 vydala ATA doporučení, která rozvolňují dříve více striktní postupy. Autorka k ATA doporučení 2015 má velmi pěkný a zasvěcený komentář včetně rozboru indikací. Na obrázku č.1 a b. dokumentuje, jak se v ČR mezi lety 1977-2016 zvýšil záchyt karcinomů tyreoidy, a to především PTC, ve stadiu 1. Díky širšímu využití a zkvalitnění diagnostických metod (ultrazvuk, FNAB) je zachyceno více asymptomatických a malých karcinomů, často (zdánlivě) ve stadiu N0,MO, u kterých nemusí být v léčbě aplikován radikální postup. Autorka však na základě literárních prací, i vlastních pozorování dokládá, že tyto konservativnější přístupy mohou být kontroverzní a mají své riziko- ve včas neodhalených mikrometastázách. I tento kritický přehled je velice přínosný, doporučení k volnějšímu přístupu a tudíž vynechání léčby radiojódem autorka zasvěceně komentuje. Připomínka, že rozhodování zvláště pro indikující endokrinology není snadné, je podstatná. V textu však postrádám současnou jasnou definici mikrokarcinomu.

Přehledná a informativní je kapitola, věnující se etiopatogenezi malignity včetně rizikových faktorů karcinomu štítné žlázy, a stručně též diagnostickým postupům. Rizikové faktory tvoří základ při individualizaci léčebného přístupu: z dosud známých a jednoznačných rizikových faktorů se uvádí expozice ionizujícímu záření, vyšší koncentrace nebo chybění některých stopových prvků ve vodě, vyšší TSH, protrahovaná hypotyreóza, a/nebo vybrané familiární syndromy. Do rizikových faktorů je zahrnut estrogen a estrogenové receptory ve tkáních. V diagnostice se stále více využívá metodik molekulární biologie a zjišťování přítomnosti mutací vybraných genů, což autorka kvalitně a přehledně nejen uvádí, ale i hodnotí jejich spolehlivost. V široké endokrinologické praxi jsou však tyto postupy (molekulární biologie či stanovení bodových mutací) dosud problematické s ohledem na metodické a ekonomické limity. Má autorka vlastní zkušenosti s využitím těchto postupů? Z tradičních a dlouhodobě využívaných metod připomíná scintigrafii štítné žlázy pomocí Tc 99m. Podle názoru oponenta není toto vyšetření příliš přínosné a spíše zatěžuje ekonomicky, i pacienta - byť minimální - radiací. Zajímavá je však zmínka o 99Tcm-MIBI a výpočet wash-out indexu - odpovídá cena přínosu? Má autorka osobní zkušenost s touto metodou a jejím přínosem pro diagnostiku? Je však skutečností, že se od radikálních výkonů u osob bez zvýšeného rizika upouští, argumentem je m.j. i nárůst „zbytečných“ operací. V některých recentních studiích u vybraných skupin osob s malými PTC karcinomy byl dokonce zvolen zcela konservativní přístupem - pouze sledování klinického stavu a UZ. Zde je důležitá autorčina informace, že po totálních výkonech se podrobným vyšetřením zdokumentují původně nediodagnostikované metastázy až u 30% vyšetření. Autorka správně připomíná, že u neoperovaných nebo jen po částečném výkonu na štítné žláze odpadá možnost sledování důležitého markeru - hladiny tyreoglobulinu.

### **Souhrn:**

MUDr. Krčálová se věnuje důsledkům léčby radiojódem na slinné žlázy. Na základě výsledků své studie dokládá, že do určité dávky radiojodu je negativní dopad na slinné žlázy minimální a částečně i přechodný. Vychází z vyšetření 31 osob před podáním léčebné dávky radiojodu a v odstupu času po obdobném vyšetření. Zaměřila se na akumulární a exkretční činnost slinných žláz využitím dynamické scintigrafie. Další skupinu tvoří 23 osob s anamnézou RAI. Výsledky byly doplněny o zpracování dotazníku, zaměřeného na

specifické obtíže. Kvalitní jsou obrázky, dokumentující metastázy pomocí SPECT. Zajímavá je úvaha o tom, že určité typy zubních výplní mohou vyvolat změny chutě v důsledku podání radiojodu. Celá teoretická část je zpracována přehledně, fundovaně uvádí pro i proti některým nově voleným přístupům léčby

**Přípomínka:** bylo by přínosné alespoň rámcově zmínit anamnézu vyšetřovaných osob, u polymorbidních či osob s autoimunitou by výsledky mohly být chorobami ovlivněny .

**Dotazy:** Probíhá živá diskuse stran vztahu chronické lymfocytární autoimunitní tyreoiditidy (CLT) a vzniku karcinomu štítné žlázy, a někteří autoři považují CLT za další rizikový faktor . Osoby s CLT by mohly být na radiojód vnímavější. Má autorka na tuto hypotézu názor? Ví, kolik osob ze souboru mělo karcinom v terénu CLT ?

**Dotaz:** jaký názor má MUDr Krčálová na podávání T3 k překlenutí hypotyreózy před plánovanou léčbou radiojodem?

**Dotaz:** estrogeny a přítomnost estrogenových receptorů juvádí mezi rizikové faktory vzniku karcinomu štítné žlázy. Opírá kandidátka své tvrzení o práce experimentální nebo klinické?

**Závěr:**

**Výsledky** disertační práce jsou jednoznačné, dokládají dopady léčby radiojodem pouze dose-dependentní , tedy pouze při vysokých dávkách je prokazován negativní dopad na činnost slinné žlázy. Obrazová dokumentace a statistické zpracování odpovídá moderním požadavkům. Práce je nesporně přínosem k diskusi o rizicích podání radiojodu u osob s karcinomem štítné žlázy. Závěry formuluje jasně s doporučením pro praxi. Mohla by se jasněji vyjádřit k podávání kortikoidů a sialogod . Teoretické kapitoly doporučuji k publikaci . Přínos pro praxi je jednoznačný.

14.8.2019

