

## Posudek

### disertační práce „Tyreoidální autoimunita a elasticita tyreoidálních uzlů – vztah k jejich biologické povaze“

MUDr. Jan Krátký

Rok 2019

Předložená disertační práce je koncipována jako soubor 2 původních prací autora, publikovaných ve vědeckých časopisech s impact faktorem, doplněný o teoretický úvod, souhrnný popis metodiky, stručný souhrn výsledků, diskuzi, závěr a přehled citované literatury. Téma práce aktuální a velmi dobře zpracované. Úvod přináší výstižný přehled dosavadních poznatků v problematice. Cíle i hypotézy jsou dobře formulované. Metodika a výsledky jsou uvedeny v jednotlivých publikacích a jsou v práci také výstižně a přiměřeně stručně shrnuty. Diskuze je logicky vedena a přináší rekapitulaci a vysvětlení dosažených výsledků v kontextu literárních dat, včetně uvedení limitací a kontroverzí některých výsledky a literárních údajů. V závěru jsou dobře formulovány hlavní výsledky práce.

Cíle práce byly:

- 1) s využitím přístroje vybaveného elastografickým modulem pro vyšetřování „strain elastografie“ ověřit, zda u tyreoidálních karcinomů dochází ke změnám mechanických vlastností nádorové tkáně a tím ke změně jejich elasticity;
- 2) formou průřezové retrospektivní studie zjistit, zda je biologická povaha tyreoidálních uzlů asociována s markery autoimunitní tyreoiditidy (protilátky antiTg, antiTPO) a tyreoidální funkce (TSH v krvi) a/nebo sonografickými známkami autoimunitní tyreoiditidy.

První publikovaná práce se zabývá hodnocením vztahu elasticity tyreoidálních uzlů k jejich biologické povaze. Autor v průřezové případové studii potvrdil předchozí pozorování, a to, že maligní uzly jsou tužší, a tudíž méně elastické než benigní, což lze objektivizovat elastografickým vyšetřením kvalitativně a semikvantitativně. Zcela novým dosud nepublikovaným přínosem této práce, je zjištění, že pro semikvantitativní hodnocení elasticity tyreoidálních uzlů pomocí „strain ratio“ lze jako referenční oblast použít okolní tkáň na krku, zejména krční svaly. Kombinací tohoto vyšetření s hodnocením přítomnosti konvenčních ultrazvukových rizikových faktorů malignity bylo ve sledované skupině dosaženo 100 % negativní prediktivní hodnoty. Je však třeba konstatovat, že tyto výsledky nelze z důvodu selektovaného a poměrně malého vyšetřovaného souboru (22 karcinomů a 39 kontrol) generalizovat a je třeba je vnímat jako pilotní a je vhodné realizovat další prospektivní studie na neselektované populaci.

V druhé práci autor na celkem rozsáhlé skupině pacientů (z původního souboru více než 2500 pacientů bylo analyzováno 91 karcinomů a 182 kontrol) prokázal, že pozitivita tyreoidálních autoprotilátek (anti-TPO nebo anti-Tg) byla asociována s vyšším rizikem maligní povahy uzlu. Autor správně upozorňuje, že tento výsledek nelze na základě průřezové studie interpretovat kauzálně a autoimunitní tyreoiditidu nelze považovat za příčinu vzniku karcinomu, jak je někdy mylně interpretováno. Dalším významným zjištěním je, že suprese TSH  $<0,5$  IU/l byla spojena s nižším rizikem karcinomu pouze u pacientů, kteří nebyli na terapii levotyroxinem (a měli tedy spontánní supresi), což potvrzuje, že supresi levotyroxinem velmi pravděpodobně nelze efektivně a bezpečně použít jako „prevenci“ rozvoje karcinomu u eutyroidních pacientů s autoimunitní tyreoiditidou, což je v souladu i s recentními literárními daty.

Při obhajobě před komisí oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka by na první pohled bylo možné za určitou limitaci práce považovat klinickou orientaci dvou původních studií. Tu však autor adekvátně vyvažuje v poměrně rozsáhlé teoretické části, kde se podrobně věnuje patofyziologickým mechanismům změn morfologického (ultrazvukového) obrazu maligních tyreoidálních uzlů, patofyziologickým mechanismům změn elasticity nádorové tkáně a také vztahu autoimunity k signalizačním kaskádám ovlivňujícím růst buněk a kancerogenezi včetně genetických faktorů, což také publikoval v několika přehledných článcích (Krátký J, Vítková H, Bartáková J, Telička Z, Antošová M, Límanová Z, Jiskra J. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiol Res.* 2014;63 Suppl 2:S263-75, Krátký J, Jiskra J. Chronická lymfocytární tyreoiditida a karcinom štítné žlázy. *Vnitr Lek.* 2015 Oct;61(10):878-81).

**Závěr:**

Výsledky práce nejen potvrzují dosavadní poznatky, ale přinášejí i některé nové informace důležité jak při směřování dalšího výzkumu tyreoidální onkogeneze, tak pro každodenní medicínské praxi.

Protože předložená práce nepochybně splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci, doporučuji, aby po obhajobě před komisí byl MUDr. Janu Krátkému udělen titul Ph.D.

Praha, 16. 4. 2019

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.