

Oponentský posudek na práci: Léčba Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy radiojodem (optimalizace dávkování) autorky MUDr. Jitky Čepkové z LF UK Hradec Králové

Vlastní práce má 80 stran textu, 30 grafů a 36 tabulek, 19 stran citací, obsahujících 188 studií.

Zvolené téma, týkající se léčby imunogenní hyperfunkce štítné žlázy radiojodem, je aktuální stále. Léčba je moderní přesto, že je využívána již od konce 40. let minulého století a v podstatě nedoznala výraznější modifikace, hledá se pouze optimalizace dávky ve vztahu k okolnostem, týkajícím se Gravesovy-Basedowovy choroby. V indikovaných případech má nesporně přednost před operačním řešením choroby. Využití radiojodu ať pro hyperfunkci štítné žlázy, tak pro léčbu karcinomu tyreoidy, má určité specifikum: odvíjí se od zvyklostí kontinentu, a při léčbě hyperfunkce i od zásobení populace jodem. Proto je s ohledem na specifickou tyreoopatii nutné upravovat léčebné postupy na podkladě regionálních a vlastních zkušeností a zvyklostí. Česká republika jako jedna z prvních evropských zemí zahájila plošnou jodaci jedlé soli, takže výskyt určitých onemocnění tyreoidy je odlišný na př. od Německa, kde se plošně joduje sůl až od konce 90. let minulého století. V České republice se velká pozornost tématu nevěnuje, jak zjistíme i z citací - obsahuje pouze 3 tuzemské autory, a skutečně českých publikací není mnoho. Je tedy zřejmé, že téma si v České republice důkladné zpracování zaslouží. Vlastní soubor 603 léčených osob poskytuje autorce výborné možnosti ke zpracování a studiu. Zahraniční práce dokládají, že hledání optimální léčebné dávky je téměř rozpačité - na tabulce 2 až 4 jsou uvedeny různé aktivity a dávky radiojodu na různých světových pracovištích v průběhu zhruba posledních 15 let a je patrné, že jde o dávky velmi rozdílné.

V České republice byla dříve léčba štítné žlázy radiojodem z několika důvodů soustředěna jen do nemnoha center. Nedávné uvolnění hygienických zákonů umožnilo větší rozšíření léčby. Léčba radiojodem nemá pro pacienta rizika, jak dokumentovala rozsáhlá studie Franklyna a spolupracovníků z r. 1998. Z jeho studie vyplynulo, že pacienti spíše trpí následky nedostatečné nebo dlouhodobě léčené tyreotoxikózy a pozdního řešení choroby..

V USA je u imunogenní tyreotoxikózy zvolena léčba radiojodem včasné a podstatně častěji než operace, v České republice se dosud převážně volí operace nebo dlouhodobé podávání tyreostatika. Jsem přesvědčená, že propagace léčby radiojodem je v rámci lepší informovanosti lékařů potřebná, a práce autorky k tomu přispěje.

Zvolená metodika: soubor 603 léčených osob s tyreotoxikózou Gravesovy-Basedowovy je rozsáhlý. Je dobře roztríděn a zpracován z řady aspektů. Je posuzován s hlediska aktivity choroby, objemu žlázy, vztahu k laboratorním nálezům, výsledkům léčby za 6 a 12 měsíců. Modelace je zpracována přehledně a dokumentována na hojném počtu grafů a tabulek. Statistické zpracování je moderní a umožňuje dobře pochopit téma, záměr i výsledky. S výhodou pro dané téma autorka využila neparametrické statistické metody, ve kterých jednotlivá atypická hodnota nebo ukazatel neovlivní kalkulaci signifikance rozdílů mezi skupinami. S ohledem na negaussovské rozložení hodnot mnohých sledovaných veličin považuji za přínosné, že autorka k popisu dat i k analýze použila statistické metody nezávislé na rozložení jednotlivých dat (median, interkvartilové rozpětí, chi-kvadrát test). Tyto neparametrické metody jsou v této situaci vhodné, protože přinášejí spolehlivá souborná data, nezávislá na rozložení a eventuelních jednotlivých vybočujících (atypických) hodnotách.

Výsledky disertační práce jsou přínosné pro klinické využití, autorka je jasně formuluje. Definuje skupiny pacientů, situace a okolnosti jak pro výběr pacientů k léčbě, tak léčebnou dávku, a výsledky léčby v různém časovém období po aplikaci radiojodu. Upozorňuje na horní limit cílové dávky i na skutečnost, že u malých štítných žláz lze podat dávku zhruba o třetinu nižší.

Úvodní přehled o Gravesově-Basedowově chorobě je velmi pěkný, obšírně se věnuje léčbě včetně postupů léčby konservativní, vedlejším účinkům konservativní léčby, a indikacích k radikálním postupům, i možným komplikacím chirurgického řešení. Logicky pak zpřesňuje indikace k podání radiojodu. Autorka se zabývá i léčbou velmi objemných strum, ty jsou v České republice spíše výjimkou, nicméně - jak ve vlastní práci uvádí, i objemné strumy u choroby Gravesovy-Basedowovy lze k léčbě s úspěchem odesílat. Velmi pěkná je kapitola 2.6., věnující se štítné žláze a graviditě, což je velmi důležitá oblast zájmu.

V dokumentaci teoretické části -patrně s ohledem na citované autory - převzala obrázky scintigrafií štítné žlázy. Domnívám se, že by ze své praxe našla obdobně pěknou dokumentaci vlastní (str.12).

Zpracování vlastní práce je důkladné. Systematicky klade otázky a hledá vztahy různých okolností, výsledky dokumentuje přehledně. Je překvapivé, že některé rozdíly ve výsledcích (např. aktivita TRAK a úspěšnost léčby) po 6 měsících se stírají při hodnocení po 12 měsících (tabulka 23 a 24).

Připomínky a dotazy:

Na str. 13 u jména autora chybí číslo citace.

V kapitola 2.4.2, str. 14 -týkající se operace štítné žlázy, je vyjmenování specifických indikací oproti léčbě radiojodem dosti stručné. Kapitola mohla být obšírnější - obecně by se měla zmínit i zdůraznit přednostní indikace k léčbě radiojodem u profesionálů (zpěváci, herci), k definitivnímu řešení je nutné odeslat diabetiky, kardiaky, sportovce, manažery, osoby ve stresu. Nebylo by na škodu jmenovat alespoň jednu publikaci českých chirurgů.

Podávání amiodaronu a rozvoj tyreopatií je stále „horké téma“. Autorka uvádí možnost podání radiojodu až za rok. Obvykle závisí možnost podání radiojodu na akumulaci radiojodu a typu amiodaronové toxikózy. Může to autorka komentovat a má nějaké osobní zkušenosti?

Na straně 22 je zajímavá zmínka o výpočtu léčebné dávky radiojodu dle skóre (Chen citace 105)- lze prakticky využít a je využití přínosné?

Přehledné tabulky 2 a 3 na str.23-24 uvádějí minimální dávku 185MBq a maximální 740-1100, což je značné rozpětí- lze z této tabulky něco odvodit? S postupným zvyšováním podané aktivity a tím i zvyšované cílové dávky narůstala úspěšnost léčby- ale tabulka není jednoznačně přesvědčivá..

Cytokiny hrají v rozvoji i v průběhu Gravesovy – Basedowovy choroby významnou roli. Dalo by se jejich vyšetření využívat před aplikací? Zkoušel to někdo?

Přesto, že se autorka otázce hodnoty TRAK a výsledků věnuje, není jasně řečeno, zda je přínosné se řídit hodnotou TRAKu při indikaci k odeslání na léčbu radiojodem.?. Má nějaký klinický význam poiradiační vzestup TRAK?.

Dříve se doporučovalo podat radiojod až po dosažení eufunkce. V jakých situacích je možné aplikovat radiojod u aktivní tyreotoxikózy a jaká jsou rizika? Má autorka zkušenosti s projevy endokrinní oftalmopatie po podání radiojodu?

Je nějaká optimální doba předléčení tyreostatiky před podáním radiojodu?

Jaké je riziko stridoru a komplikací u velmi objemných strum?

Zajímá mne názor na využití léčby radiojodem u žen mladších, plánujících graviditu, a u dětí- obě skupiny se v ČR na tuto léčbu (pokud jsem informovaná) neposílají.

Důležitá je kapitola 3.8- vedlejší účinky terapie radiojodem. Významná je citace Franklyn J z r.1998 (31) i dalších autorů- citace (143-152). Toto téma by si zasloužilo přehledný článek, který by autorka mohla samostatně pro lékařskou veřejnost zpracovat.

A poslední otázka: proč v ČR léčba radiojodem není více rozšířena ?

Nedostatky: cituje hojně USA literaturu, kde je přístup k léčbě tyreotoxikózy GB typu poněkud odlišný od českého, jak např. dokládá recentní práce Hershmana JM 2013. Další nedostatky nenacházím, k řadě mých dotazů se autorka vyjádří při obhajobě.

Na závěr|:

Téma je významné pro klinickou medicinu, disertace je kvalitně zpracovaná, výsledky jsou hodnoceny na rozsáhlém souboru a závěry jsou jasně formulované. Disertace splnila sledovaný cíl a doporučuji ji k obhajobě.

**Doc. MUDr. Zeňka Límanová, CSc.
III. int. klinika a 1. LF UK, Praha
liman@vfn.cz**

Praha 4.9.2014