

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

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

Eva Krčálová

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program Vnitřní nemoci**

**Hradec Králové
2019**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Eva Krčálová, Oddělení nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc., IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Katedra interních oborů, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti: doc. MUDr. Zdena Límanová, CSc., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Otakar Kraft, Ph.D., Klinika nukleární medicíny Fakultní nemocnice Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Vnitřní nemoci dne: 26.9.2019 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, budova č. 23, učebna 3.212 od 11:00 hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci
Garant studijního programu

OBSAH

1	SOUHRN	4
2	SUMMARY	5
3	ÚVOD	6
4	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	7
5	POUŽITÉ METODY A SOUBORY NEMOCNÝCH	7
5.1	PACIENTI	7
5.1.1	Radiojod naivní pacienti před RRA.....	7
5.1.2	Pacienti s anamnézou léčby RAI	7
5.1.3	Souhlas etické komise	8
5.2	METODY	8
5.2.1	Dynamická scintigrafie slinných žláz	8
5.2.2	Dotazník RM-UWHNSS	10
5.2.3	Statistická analýza	10
6	VÝSLEDKY	10
6.1	POROVNÁNÍ FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ U RAI-NAIVNÍCH PACIENTŮ PŘED A PO RRA	10
6.2	POROVNÁNÍ FUNKCE SLINNÝCH ŽLÁZ U PACIENTŮ JIŽ LÉČENÝCH RAI S RAI-NAIVNÍMI PACIENTY STEJNÉHO VĚKU A POHLAVÍ	11
6.3	ORIENTAČNÍ VYHODNOCENÍ SUBJEKTIVNÍCH SYMPTOMŮ PACIENTŮ PO ABLACI ZBYTKŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY RADIOJODEM.....	16
7	DISKUSE	17
8	ZÁVĚRY	19
9	DOPORUČENÍ PRO PRAXI	20
10	LITERATURA	20
11	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORKY	22

1 SOUHRN

Úvod:

I přes 70letou úspěšnou historii léčby diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC) radioaktivním izotopem jodu ^{131}I (RAI) jsou publikovaná data o vlivu RAI na slinné žlázy nejednoznačná. Tyto nežádoucí účinky jsou nyní diskutovány vzhledem k trendům omezování indikací pooperační ablace zbytků štítné žlázy radiojodem (RRA) a snižování podávaných aktivit.

Cíl:

Kvantifikovat změny akumulární a exkreční funkce slinných žláz pomocí dynamické scintigrafie slinných žláz (dSGS), a to jak u nemocných podstupujících RRA aktivitou 3,7 GBq, tak u pacientů po předchozím podání aktivity RAI $\geq 5,5$ GBq, ve srovnání s jejich věkem a pohlavím shodnými protějšky a dále orientačně zhodnotit závažnost subjektivních symptomů pacientů podstupujících RRA.

Pacienti a metody:

Pomocí dSGS jsme prospektivně hodnotili funkci slinných žláz u 31 RAI-naivních pacientů (6 mužů, 25 žen, medián věku 52 let) před a 4,6 měsíců po RRA. Závažnost subjektivních symptomů jsme hodnotili dotazníkem University of Washington Head and Neck Symptom Scale modifikovaným Radiation Therapy Oncology Group. Za významnou změnu v intenzitě symptomů byla považována změna v průměrném rozdílovém skóre ≥ 5 bodů. Funkci slinných žláz jsme kvantifikovali i u 23 pacientů s anamnézou podání RAI (7 mužů, 16 žen medián věku 60 let, medián aplikované aktivity 9,25 GBq, Q1-Q3: 5,55 – 16,65) a výsledky porovnali s jejich 23 RAI-naivními protějšky stejného pohlaví a věku. Protože data neměla normální rozdělení, použili jsme ke statistickému hodnocení neparametrické testy (Wilcoxonův pro párové a Mann-Whitneyův pro nepárové srovnání). Hladina významnosti byla 0,05.

Výsledky:

U pacientů po RRA s aktivitou 3,7 GBq jsme nedetekovali statisticky významné změny v akumulární či exkreční funkci slinných žláz. Při minimální klinicky relevantní odchylce 25 % a při počtu 31 pacientů se síla testu pro jednotlivé parametry pohybovala mezi 89 % a 96 %. Po RRA nedošlo k významnému zhoršení žádného ze symptomů, hranici 5 bodů atakovalo pouze průměrné rozdílové skóre změn chuti.

Při porovnání s RAI-naivními nemocnými došlo k významnému poklesu exkreční funkce parotid již u nemocných léčených aktivitami $> 5,55$ GBq ($p = 0,031$), k poklesu jejich akumulární funkce až u nemocných léčených aktivitami $> 9,25$ GBq ($p = 0,034$). K významným změnám v akumulární či exkreční funkci podčelistních žláz nedošlo ani u pacientů léčených aktivitami $> 9,25$ GBq.

Závěry:

Naše data ukazují, že obavy z radiačního poškození slinných žláz po podání aktivit $\leq 5,55$ GBq nejsou opodstatněné. Po RRA mohou pacienti nepříjemně vnímat změny chuti.

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.

Klíčová slova:

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

2 SUMMARY

Impact of differentiated thyroid cancer therapy using radioactive iodine 131 on salivary gland functional performance

Background:

Although radioactive iodine 131 (RAI) has been successfully used in differentiated thyroid cancer (DTC) patients therapy 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:

To evaluate and quantify 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 using salivary gland scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechnetate. 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 % a 96 %. Statistically significant decrease in parotid glands excretion was observed in those treated with activities > 5.55 GBq ($p = 0.031$) but in parotid accumulation only in those previously treated with activities > 9.25 GBq ($p = 0.034$). 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 except for taste disturbances almost reaching 5 points border.

Conclusions:

Our data suggest that concerns about putative salivary gland functional deterioration after RAI administration of activities ≤ 5.5 GBq is probably unjustified. Patients may suffer from taste disturbances after RRA.

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.

Keywords:

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

3 ÚVOD

Disertační práce představuje příspěvek k probíhající diskusi o nežádoucích účincích léčby DTC pomocí 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 Mazzaferrioho prospektivní studie sledující výsledky léčby u 1 355 pacientů v průběhu 30 let (2).

Pooperační podání RAI umožňuje nejenom ablacii zbytků tyreoidální tkáně (radioiodine remnant ablation, RRA) a následné využití tyreoglobulinu (Tg) jako specifického nádorového markeru, ale i adjuvantní léčbu destrující 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 (3).

Vzhledem k prudce rostoucí incidenci DTC (4,5) 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 v podstatě na klinickém úsudku endokrinologa a přání pacienta (6). 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 (7, 8,9).

Problematikou poškození slinných žláz, které jsou při terapii RAI ohroženy pro schopnost vychytávat RAI z krve (10), se zabývalo mnoho prací zaměřených jak na subjektivní příznaky nemocných, tak na objektivizaci těchto příznaků (11-22). Ale jen překvapivě málo studií zkoumalo funkční změny u nejpočetnější skupiny pacientů podstupujících RRA s aktivitami 3,7 GBq. Dosud publikované studie přinesly také nejednoznačné výsledky stran četnosti, závažnosti a rozsahu poškození slinných žláz ve vztahu k podaným kumulativním aktivitám. Ačkoli recentní dozimetrické studie ukazují, že průměrná dávka absorbovaná slinnými žlázami při RRA je o řád nižší než dávky nutné k poškození slinných žláz známé ze zevní radioterapie (23), ukázalo se, že akumulace ^{131}I -NaI ve slinných žlázách u pacientů podstupujících opakované podání radiojodu postupně klesá (24). Poslední zpráva dozimetrické skupiny Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) zabývající se plánováním molekulární radioterapie, jejím potenciálem a perspektivami tyto výsledky shrnuje se závěrem, že hranice pro poškození slinných žláz není známa (25). Také endokrinology nepoužívanější guidelines uvádí, že dosud nejsou shromážděny dostatečné důkazy, které by dovolily navrhnout opatření k prevenci RAI indukovaného poškození slinných žláz a že neexistuje úplně bezpečná aktivita RAI (6).

4 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

1. Prospektivně objektivizovat a kvantifikovat funkční změny slinných žláz u RAI-naivních pacientů před a po RRA pomocí dynamické scintigrafie slinných žláz (dSGS).
2. Objektivizovat a kvantifikovat funkční změny slinných žláz u pacientů již léčených RAI v porovnání s RAI-naivními pacienty stejného věku a pohlaví s využitím dSGS (průřezová studie).
3. Orientačně zhodnotit subjektivní symptomy pacientů podstupujících RRA pomocí nevalidovaného českého překladu dotazníku University of Washington Head and Neck Symptom Scale modifikovaného dle Radiation Therapy Oncology Group (RM-UWHNSS). Dotazník 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 nejučinnější systémové léčby DTC na funkci slinných žláz.

5 POUŽITÉ METODY A SOUBORY NEMOCNÝCH

5.1 Pacienti

5.1.1 Radiojod naivní pacienti před RRA

U 31 pacientů s diferencovanými karcinomy štítné žlázy (ve 28 případech papilárními, ve 2 folikulárními a v 1 případě onkocytárním karcinomem) jsme provedli dSGS k posouzení změn akumulární a exkreční funkce příušních a podčelistních žláz před a za 4–5 měsíců (medián 4,6 měsíce) 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. Současně jsme pacientům nedoporučovali užívání sialagog (kyselé bonbony, citrónová šťáva) v prvních hodinách po podání RAI, neboť stimulace slinných žláz sialagogy vede k jejich vyššímu prokrvení a následně vyšší akumulaci RAI (26). Změny funkce slinných žláz před a po RRA byly hodnoceny v párovém uspořádání.

Tito 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).

5.1.2 Pacienti s anamnézou léčby RAI

Změny akumulární 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 (medián 9,25 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. Pro bližší analýzu dat byl soubor 23 párů pacientů (s anamnézou podání RAI a RAI-naivní) rozdělen vždy na dvě podskupiny podle výše kumulativní aktivity. Jednou z mezí byl medián kumulativních aktivit a další aktivita 5,55 GBq, která představovala nejčastěji podávanou aktivitu v našem souboru.

5.1.3 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.

5.2 Metody

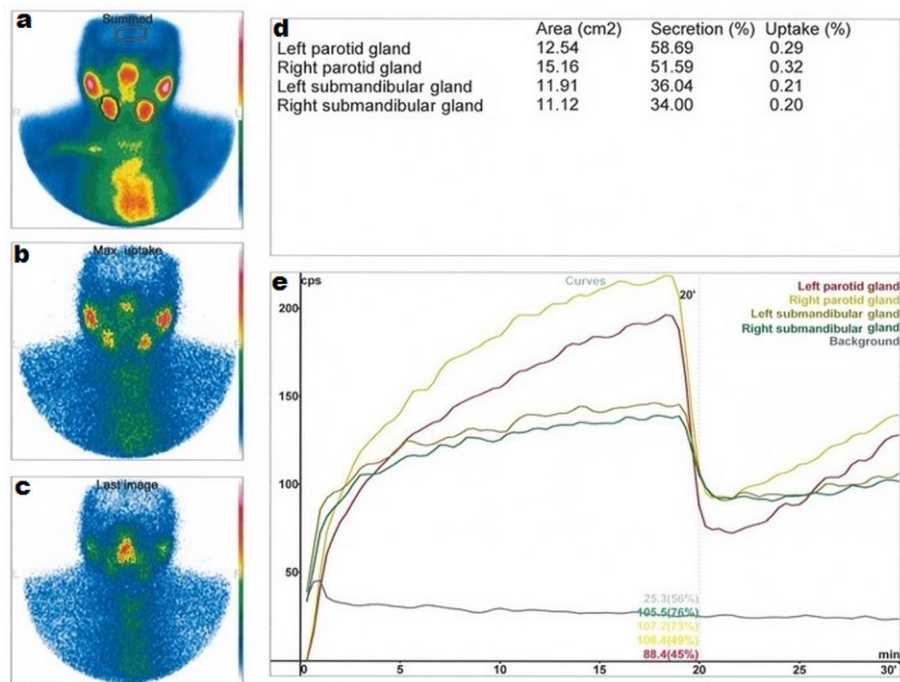
5.2.1 Dynamická scintigrafie slinných žláz

Scintigrafii slinných žláz jsme prováděli podle protokolu validovaného Susanne Klutmann et al. (27). Vyšetření byla prováděna na jednohlavé gamakameře MB 9200 (Gamma Müvek, 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 1 a 2).

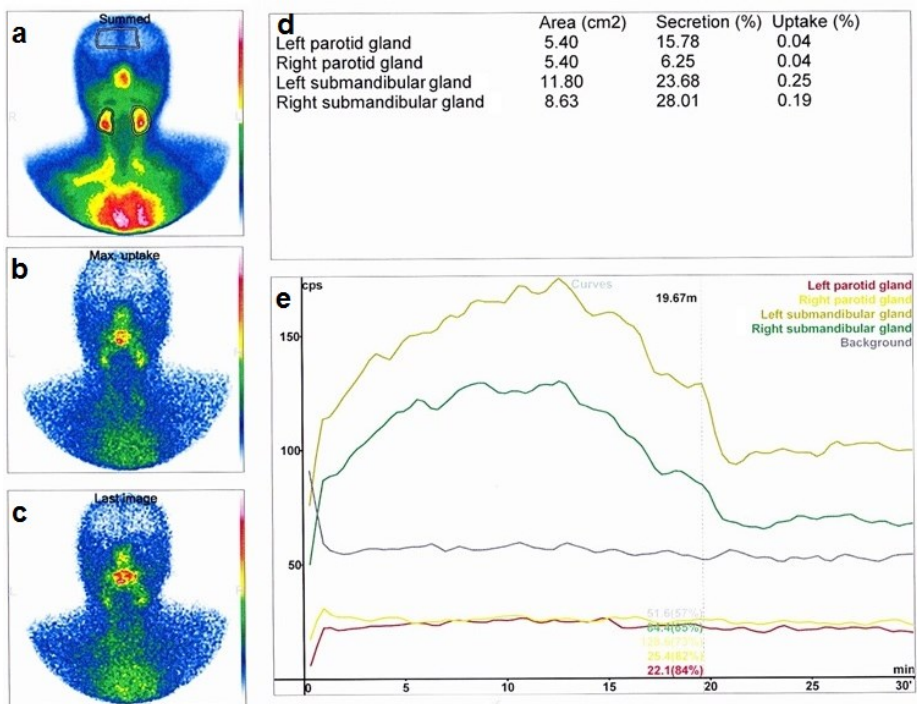
Hodnota akumulace radiofarmaka v jednotlivých slinných žlázách byla vypočtena jako procentuální podíl maximální aktivity detekované ve slinných žlázách v průběhu dynamického záznamu z celkově aplikované aktivity ^{99m}Tc -pertechnetátu (korigované na pozadí). Exkrecní frakce jednotlivých slinných žláz byla vypočtena jako procentuální rozdíl mezi akumulací radiofarmaka v dané slinné žláze před podáním salivačního stimulu a po jeho podání (27).

U každého pacienta byla vypočtena akumulace i exkrecní 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 1. 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 2. 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 slinných žlázách po podání salivačního podnětu. Sekce (d) ukazuje vypočtené hodnoty a sekce (e) křivky závislosti aktivity na čase. Zdroj: archiv autorky.



5.2.2 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 (28). 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 (28). 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 (28,29)

5.2.3 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: pro párové srovnání před a po první léčbě RAI byl použit Wilcoxonův a pro nepárové porovnání nemocných s anamnézou podání RAI a jejich RAI-naivních protějšků Mann-Whitneyův test. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

6 VÝSLEDKY

6.1 Porovnání funkce slinných žláz u RAI-naivních pacientů před a po RRA

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 exkrecečních 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 1.

Tabulka 1. Porovnání akumulace a exkreční frakce ^{99m}Tc -pertechnetátu ve slinných žlázách před a po RRA. Uvádíme mediány a (Q1–Q3), p hodnoty jsou vypočteny pomocí Wilcoxonova testu.

Sledovaný parametr	Před RRA	Po RRA	p
<i>Příušní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,14 (0,10–0,20)	0,13 (0,11–0,20)	0,268
Exkreční 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
Exkreční frakce (%)	28,3 (21,9–41,1)	35,7 (22,2–42,4)	0,124

6.2 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. 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 bylo patrné statisticky nevýznamné snížení akumulace ^{99m}Tc -pertechnetátu v průšních žlázách a snížena byla i exkrecní frakce obou typů slinných žláz. V případě parotid bylo snížení exkrecní frakce dokonce na hranici statistické významnosti ($p = 0,051$). Výsledky ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2. Porovnání akumulace a exkrecních 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>Průšní žlázy</i>			
Akumulace (%)	0,16 (0,10–0,19)	0,13 (0,07–0,19)	0,147
Exkrecní 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
Exkrecní frakce (%)	34,3 (22,5–41,1)	32,5 (24,1–42,5)	1,000

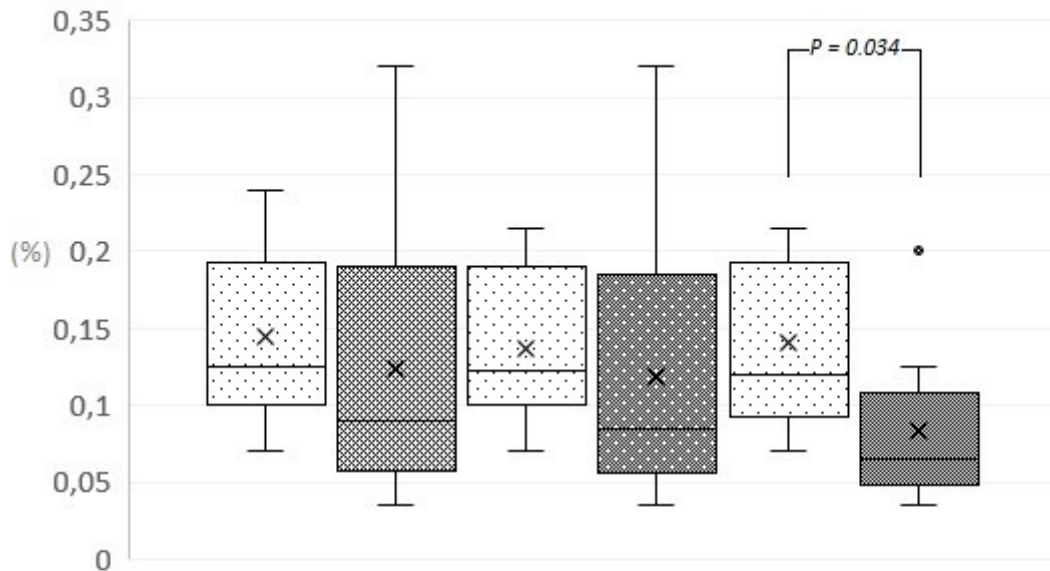
Uvedené hodnoty jsou mediány (Q1–Q3), *p* hodnoty získány pomocí Mann-Whitneyho testu.

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 (přičemž 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).

Zatímco ke statisticky významnému poklesu akumulací funkce parotid ($p = 0,034$) došlo teprve u pacientů léčených nejvyššími kumulativní aktivitami $> 9,25$ GBq (graf 1), statisticky signifikantní pokles v exkrecní frakci parotid byl při porovnání s jejich RAI-naivními protějšky patrný ve všech podskupinách léčených vyšší aktivitou (tj. $>5,55$ GBq, $\geq 9,25$ GBq a $>9,25$ GBq) ($p = 0,031$, $p = 0,023$ a $p = 0,01$) jak je patrné z grafu 2. Avšak ani u jedné ze skupin pacientů léčených aktivitami 5,55 GBq až 9,25 GBq (včetně) jsme nedetekovali statisticky významné změny v exkrecní funkci parotid oproti jejich kontrolním skupinám, což je nejspíše dáno tím, že jde o málo početné a asymetrické skupiny s výraznou převahou aktivity 5,55 GBq. Přesnější stanovení cut-off pro poškození exkrece parotid by však vyžadovalo větší soubor a rovnoměrněji rozložené aktivity.

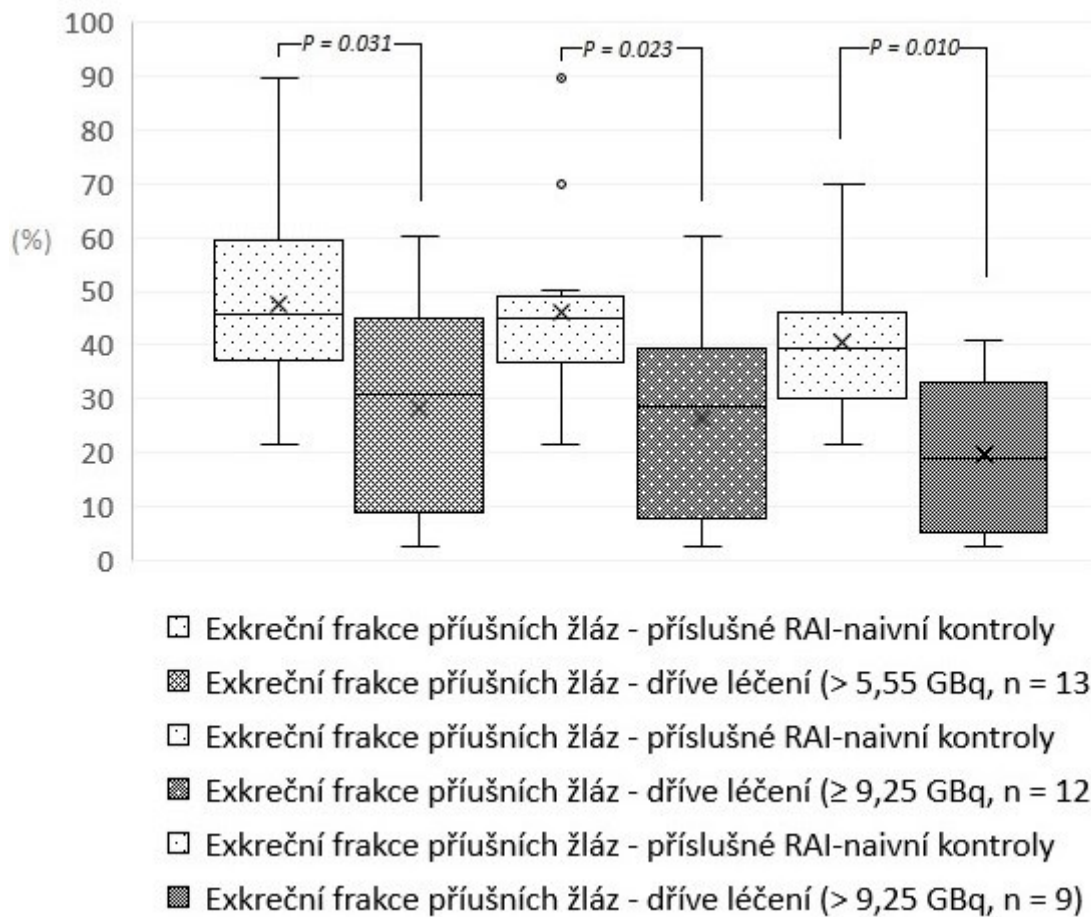
Akumulační a exkrecní funkce submandibulárních žláz se u pacientů léčených vyššími aktivitami významně nelišily od RAI-naivních kontrol bez ohledu na rozdělení souboru, jak ukazují grafy 3 a 4.

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.

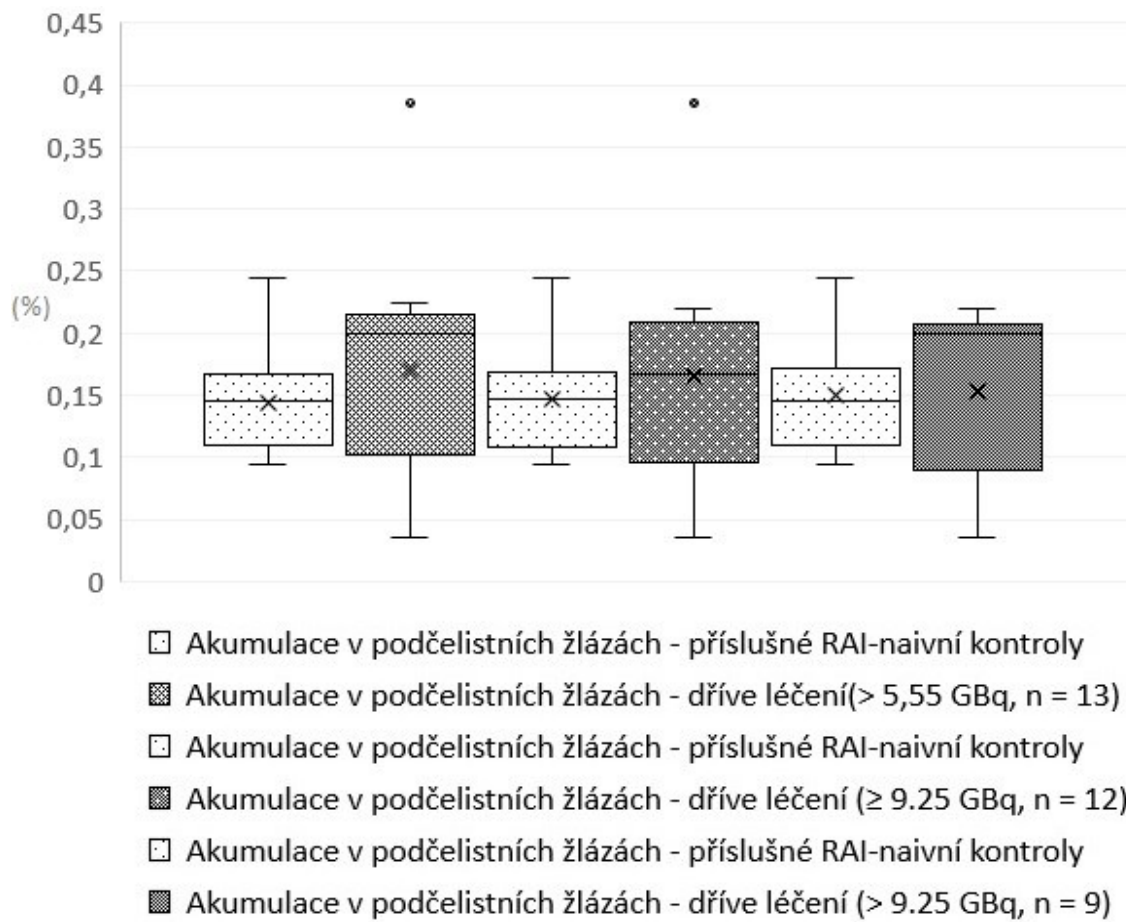


- Akumulace v příušních žlázách - příslušné RAI-naivní kontroly
- ▨ Akumulace v příušních žlázách - dříve léčení (> 5,55 GBq, n = 13)
- Akumulace v příušních žlázách - příslušné RAI-naivní kontroly
- ▨ Akumulace v příušních žlázách - dříve léčení (≥ 9,25 GBq, n = 12)
- Akumulace v příušních žlázách - příslušné RAI-naivní kontroly
- ▨ Akumulace v příušních žlázách - dříve léčení (> 9.25 GBq, n = 9)

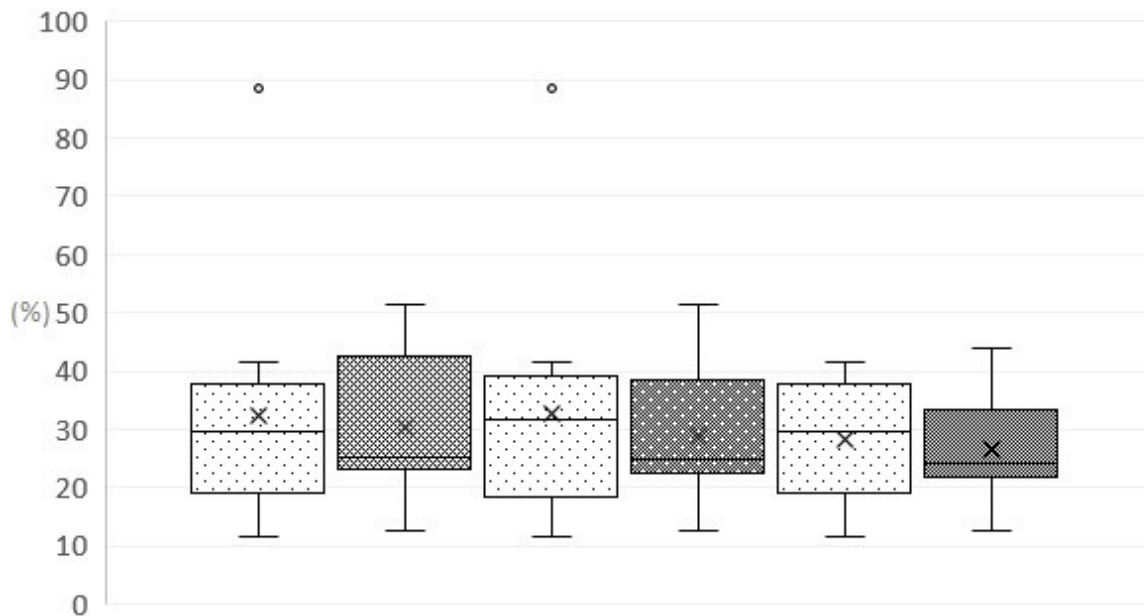
Graf 2. Porovnání exkrečních frakcí ^{99m}Tc -pertechnetátu v příušních žlázách u pacientů léčených uvedenými aktivitami RAI s jejich protějšky stejného pohlaví a věku. S rostoucí kumulativní aktivitou jsou změny oproti RAI-naivním protějškům výraznější. Uvedené p hodnoty jsou získány z Mann-Whitneyho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



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

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

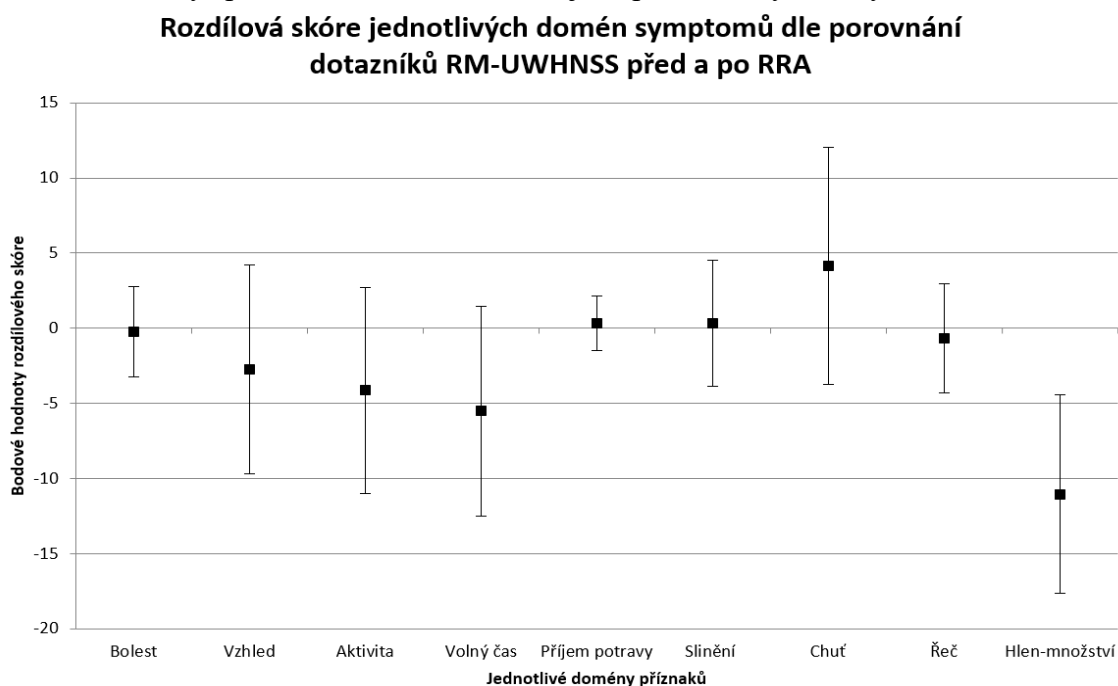
Dle naší orientační analýzy dotazníků zaměřených na subjektivní vnímání intenzity jednotlivých příznaků nedošlo u pacientů po RRA k významnému zhoršení průměrného rozdílového skóre v analyzovaných skupinách příznaků.

Záporná rozdílová skóre naznačují vyšší aktivitu pacientů i využívání volného času bez limitací onemocnění 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.

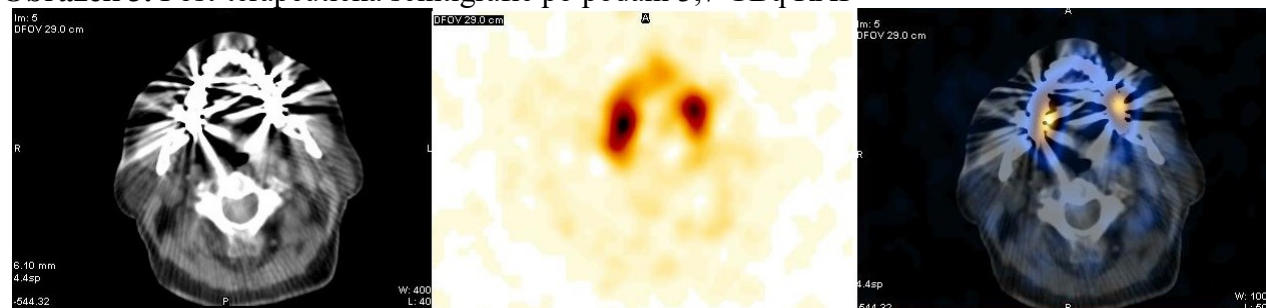
Ačkoli jsme výraznější zhoršení nepozorovali v otázkách množství a konzistence slin, lehce nápadnější a závažnější se pacientům jevíly změny v chuťových vjemech. Toto zjištění by mohlo souviset s výraznou chemiadsorpčí RAI na kovové a amalgámové zubní výplně (obrázek 3), ze kterých se RAI jen částečně a velmi pozvolna vymývá a tedy dlouho ozařuje přilehlé tkáně (30). 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 3. 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.

7 DISKUSE

Naše data neprokázala významnější snížení akumulární funkce či exkrece frakce slinných žláz po RRA s běžně užívanou aktivitou 3,7 GBq. Naopak, u pacientů s anamnézou podání RAI o aktivitách > 9,25 GBq jsme prokázali statisticky významné snížení jak exkreční frakce, tak 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. Avšak ani u jedné ze skupin pacientů léčených aktivitami 5,55 GBq až 9,25 GBq (včetně) jsme nedetekovali statisticky významné změny v exkreční frakci parotid oproti jejich kontrolním skupinám, což je nejspíše dáno tím, že jde o málo početné a asymetrické skupiny s výraznou převahou aktivity 5,55 GBq. Bohužel, vzhledem k velikosti námi sledovaného souboru nelze cut-off hodnotu pro deterioraci exkreční frakce parotid přesněji stanovit, nicméně dle našich výsledků leží v intervalu > 5,55 GBq a ≤ 9,25 GBq. Překvapivě jsme však nezaznamenali poškození exkrece či akumulární funkce podčelistních žláz ani u pacientů léčených aktivitami > 9,25 GBq.

Porovnání našich výsledků s dosud publikovanými studii využívajícími k objektivizaci poškození slinných žláz scintigrafii s ^{99m}Tc -pertechneťem není pro vysokou variabilitu způsobů akvizice dat a různé způsoby jejich interpretace jednoduché. Dosud publikované studie se liší jednak způsobem akvizice dat a jednak jejich interpretací. Bohuslavizki et al. publikoval jednu z prvních prací zabývajících se poškozením slinných žláz u pacientů po podání RAI publikoval v roce 1996. Studie porovnávala změny v akumulární funkci slinných žláz (reflektující integritu jejich parenchymu) u 106 pacientů léčených pro benigní i maligní onemocnění štítné žlázy před a za 3 měsíce po podání aktivit 0,4–24 GBq ^{131}I -NaI (16). V této studii bylo u 6 pacientů léčených nejvyšší kumulativní aktivitou 24 GBq pozorováno 90% snížení akumulace ^{99m}Tc -pertechneťu v příušních i podčelistních žlázách, avšak u pacientů léčených nižšími aktivitami byl záchyt radiofarmaka do slinných žláz snížen téměř o třetinu. Ačkoli tato práce ukazuje na jistou závislost poškození slinných žláz na podané aktivitě, paradoxním výsledkem byl nižší pokles akumulární funkce slinných žláz u celkem 12 pacientů léčených aktivitou 3 GBq, než u 83 nemocných léčených nižšími aktivitami 0,4 -1,5 GBq (16). V našem souboru pacientů dříve léčených jsme pozorovali pokles v akumulární funkci parotid (nikoli submandibulárních žláz) a to jen u nemocných léčených aktivitami > 9,25 GBq. U pacientů po RRA s aktivitou 3,7 GBq jsme nepozorovali statisticky významné změny ani v akumulaci parotid ani submandibulárních žláz. Stejně tak nebyl pokles akumulární funkce submandibulárních žláz po podání aktivit do 7,6 GBq pozorován ve studii Maruoky et al. na 279 pacientech a akumulární funkce jak příušních, tak podčelistních žláz zůstala zachována i v případě 113 pacientů léčených aktivitami do 11,1 GBq ve studii Wu et al (17,18).

Práce Almeida et al. hodnotila kvantitativně nejen akumulární, ale i exkreční funkce příušních i podčelistních žláz u 76 pacientů léčených RAI o aktivitách 1,11–16,65 GBq. Autoři pomocí univariální analýzy a mnohočetné lineární regrese prokázali asociaci terapie RAI s nižší exkreční funkcí parotid v porovnání s kontrolní skupinou 106 pacientů (19). Almeida et al. však poněkud překvapivě a v rozporu s recentními studii (17,18), neprokázali závislost poškození slinných žláz na podané aktivitě (19). 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 exkreční i akumulární funkce podčelistních žláz zůstala u nemocných po předchozí léčbě RAI intaktní (19). 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 (20). Autoři zjistili statisticky signifikantní pokles akumulace ^{99m}Tc -pertechneťu 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 exkreční 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 (nejen) v našich pozorováních pacientů po RRA i po předchozím podání RAI jeví sekreční funkce parotid.

Jo et al. zkoumal prognostický význam akumulace RAI ve slinných žlázách na post-terapeutických scanech s ohledem na rozvoj dysfunkce slinných žláz u 90 pacientů po podání aktivit 3,7 – 9,3 GBq RAI (21). U sledovaných pacientů zjistil statisticky významný pokles exkreční funkce parotid i submandibulárních žláz a také nižší akumulaci ^{99m}Tc -pretechnetátu v parotidách. Bohužel závislosti míry poškození slinných žláz na podané aktivitě nebyla zkoumána. Studie však odhalila, že u pacientů s akumulací RAI v parotidách na post-terapeutickém scanu je jak jejich akumulace, tak exkreční funkce poškozena mnohem výrazněji než u nemocných, jejichž parotidy akumulaci RAI na post-terapeutickém scanu nevykazovaly (21). 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 vidíme pouze ojediněle.

Jednu z nejrozsáhlejších studií zabývající se vlivem RAI na slinné žlázy včetně analýzy závislosti funkce slinných žláz na podaných aktivitách, publikoval r. 2015 Wu et al. (18). 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 akumulaci funkci příušních či submandibulárních žláz u pacientů léčených aktivitami do 5,55 GBq. Pokles exkreční funkce parotid byl patrný teprve u pacientů po podání aktivit 5,5 – 11,1 GBq a až podání aktivit $> 11,1$ GBq vedlo ke statisticky signifikantnímu poklesu akumulaci funkce parotid (18). Tyto výsledky odpovídají našim zjištěním jak u pacientů po RRA tak i u nemocných s anamnestickým podáním RAI. Shodně s našimi daty se i v této studii jeví submandibulární žlázy jako odolnější vůči působení RAI. Limitací práce Wu et al. je však současné rutinní podávání sialagog a kortikosteroidů všem nemocným (18).

Další velkou studii sledující vliv RAI na funkci slinných žláz publikoval Maruoka et al. r. 2017 (17). 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 žláz 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. Obdobně 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 (17). 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 akumulaci ani exkreční skóre u podčelistních žláz (17). Tyto výsledky jsou opět 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 (31), má vyšší odolnost podčelistních žláz důležitý klinický dopad. Podčelistní slinné žlázy jsou navíc producenty seromucinózní sliny, která obsahuje jak viskózní tak řídké, tekuté složky (32,33). 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 (17). 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 exkreční 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 (22). 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 (26). 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 (26). 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 (34,35). Ačkoli jsou tyto poznatky reflektovány v guidelines EANM, nejsou implementovány do klinicky nejvyužívanějších doporučení ATA 2015 (6,36).

8 ZÁVĚRY

- 8.1. 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.
- 8.2. 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 příušních žláz.
- 8.3. 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.
- 8.4. 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.

9 DOPORUČENÍ PRO PRAXI

- 9.1. 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.
- 9.2. Poučení pacientů, kterým je podáván RAI, že tradičně doporučovaná sialagoga (cucání kyselých bonbonů) není vhodné užívat prvních 24 hodin po podání radiojodu.

10 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. Horáček J. Radiojod u nízkorizikového karcinomu štítné žlázy – editorial. *Vnitř Lék* 2015;61(9):755-7.
4. 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>.)
5. 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.
6. 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.
7. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-271.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1551-4.
13. 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.

14. Hollingsworth B, Senter L, Zhang X, et al. Risk Factors of ¹³¹I-Induced Salivary Gland Damage in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4085-93.
15. Walter MA, Turtzsch 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. 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)
26. 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.
27. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27(1): 20-6.
28. 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

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Základy histologie*. 1. vyd. Jinočany: H&H, 1997:502.
33. Trojan S, Langmeier M. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha: Grada publishing, 2003:771.
34. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12): 2298-306.
35. 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.
36. 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.

11 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORKY

Původní vědecké práce v časopise s IF

Krcalova E, Horacek J, Gabalec F, Zak P, Dolezal J. Salivary gland function in thyroid cancer patients with radioiodine administration history. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc –* článek byl přijat k publikaci 20.5.2019 **IF 1,141**

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Krčálová E, Horáček J, Nováková E, Cvejn M, Lazaráková D, Mikulecký R, Jiří Máslo, Jitka Čepková, Jan Tilšer, Jiří Doležal. Dual Tracer ^{99m}Tc-Perchnetate/^{99m}Tc-MIBI Dual-Time-Point SPECT/CT Parathyroid Gland Assessment Regarding to Parathyroid Gland Size and Biochemical Parameters - Two Years Single Imaging Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2019;62(1):1-5. doi: 10.14712/18059694.2019.38

Krčálová E, Slanina M, Kalousová D, Poulová Z, Jansa J, Doležal J. Restaging pacientů s biochemickým relapsem po léčbě karcinomu prostaty pomocí PET/CT s ¹⁸F-fluorocholinem – naše první zkušenosti. *Ces radiol* 2019;73(2): článek byl přijat k publikaci dne 26.3.2019

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:

Krčálová E, Horáček J, Kudlej L, Rousková V, Michlová B, Vyhnánková I, Doležal J, Malý J, Žák P. Is radioiodine administration in patients with papillary thyroid multifocal microcarcinoma unnecessary? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:150138. doi: 10.1530/EDM-15-0138.

Krčálová E, Horáček J, Sulková S, Sviliás I, Hovorková E, Nová M, Miroslav Ryba, Turková L, Dvořák P, Repák R, Doležal J. Nečekaný nález generalizované malignity nejasného origa při scintigrafickém vyšetření příštítných tělísek u hemodialyzované pacientky s kalcifylaxií. *Ces Radiol* 2018; 72(1), 34-39.

Krčálová E, Kvasnička T, Havel E, Baštecká D, Brtková J, Bradna P, Doležal J. Úskalí 18F-FDG PET/CT v diagnostice zánětlivých stavů nejasné etiologie. *Nukl Med* 2016;5(2):33-36.

Doležal J, **Krčálová E**, Horáček J. SPECT/ CT detekce neobvyklé akumulace radiojodu v aktivovaném thymu po opakované léčbě radiojodem u mladé pacientky s karcinomem štítné žlázy na základě rebound fenoménu. *Ces Radiol* 2018; 72(4), 263-267.

Doležal J., Pleskačová Z., Jandura J., **Krčálová E**. Detekce recidivy epiteloidního hemangioendoteliomu jater pomocí dvoufázového hybridního 18F-FDG PET/CT. *Ces Radiol* 2018; 2(1), 46-50.

Doležal J, Kalousová D, **Krčálová E**, Pokorný K, Vondráčková K. Detekce diseminace maligního schwannomu nervus facialis pomocí hybridního 18F-FDG PET/CT. *Ces Radiol* 2017;71(1): 65-69.

Doležal J, Koutníková M, **Krčálová E**. Náhodná detekce metastázy maligního melanomu pomocí 99mTc-MIBI SPECT/CT při follow-up pacientky s diferencovaným karcinomem štítné žlázy. *Ces Radiol* 2016; 70(1): 23–26.

Doležal J, Bradna P, Motyčková I, **Krčálová E**. Nález vaskulitidy velkých cév při hybridním 18F-FDG PET/CT zobrazení u 57leté pacientky vyšetřované pro váhový úbytek a únavu. *Interní Med* 2015;17(4):208-210.

Doležal J, Slanina M, Kriegler T, **Krčálová E**. Neobvyklá detekce izolované sarkoidózy tracheobronchiálního kmene u pacientky s teplotami nejasného původu pomocí 18F – FDG PET/CT. *Ces Radiol* 2015;69 (4):266-269.

Abstrakta v mezinárodních sbornících:

Procházka P, Henzlová L, Lukášová M, Hanáčková V, Krieglová E, Mikulkova Z, Gabčova G, Minařík J, Sýkorová A, **Krčálová E**, Doležal J, Koranda P, Papajík T. Metabolic Tumor Volume and Soluble Cytokines Levels in Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma: What It Brings into the Staging Precision? *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1):2933; doi: 10.1182/blood-2018-99-115150

IF 15,132

Cepkova J, Sviliás I, **Krcalova E**, Horacek J. Radioiodine treatment of Graves disease - dose/response analysis. *Endocrine Abstracts* (2015) 37 EP 950. Dublin 16-20. May 2015 doi:10.1530/endoabs.37.EP950

Sviliás I, Zelinka T, **Krčálová E**, Čáp J. Malignant sympathetic paraganglioma – case report. *Endocrine Abstracts* (2018) 56 EP 20. Barcelona 19-22. May 2018. doi: 10.1530/endoabs.56.EP20

Krčálová E, Ceeová V, Sviliás I, Štěpánková P, Ryška A, Kalfeřt D, Horáček J. Hashimotova thyroiditida komplikovaná primárním extranodálním lymfomem marginální zóny transformovaným do difuzního velkobuněčného lymfomu. DMEV (2012) 15(3 suppl.), 17. XXXV. Endokrinologické Dni S Mezinárodní Účastí, 4.-6. 10. 2012 Bratislava, Slovensko.

Abstrakta ve sbornících

Krčálová E, Vaňásek J, Slanina M, Kalousová D, Beránková M, Tilšer J, Gebouský P, Podhola M, Doležal J. 18F-FDG PET/CT follow-up pacientů léčených pro echinokokózu. Nukl Med 2018; 55. Dny Nukleární Medicíny, Mikulov, 19.-21.9.2018, 7(3 Suppl.), 6.

Krčálová E, Pecinová D, Horáček J, Dusilová - Sulková S, Šafránek R, Čepková J, Moučka P, Doležal J. Terapie karcinomu štítné žlázy radiojodem u dialyzovaného pacienta s chronickým renálním selháním. In Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii 2018; (Vol. 8 p. 22).

Krčálová E, Doležal J. Možnosti nukleární medicíny v diagnostice funkčních dyspepsií. Bulletin Prakt Lek 2018;28(3):22-24

Krčálová E, Doležal J, Poulová Z, Tilšer J, Paclíková M, Novotná I, et al. Komplementarita 18F-FDG PET/CT a scintigrafie s 99mTc-HMPAO značenými autologními leukocyty při vyšetřování septického pacienta s revmatoidní artritidou. Nukl Med 2016; 53. Dny Nukleární Medicíny, Luhačovice, 21.-23.9. 2016, 5(3 Suppl.), 18.

Krčálová E, Dusilová-Sulková S, Sviliás I, Hovorková E, Nová M, Ryba M, Tilšer J, Doležal J. Nečekaný nález generalizovaného karcinomu ledviny při scintigrafii příštítných tělísek u hemodialyzované pacientky s kalcifylaxí. In Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii 2016; (Vol.7, p. 40).

Krčálová E, Urbanová E, Michlová B, Kvasnička T, Al Korbani N, Slanina M, Doležal J. Zobrazení transformujícího a relabujícího lymfomu pomocí 18F-FDG PET/CT Nukl Med 2015; 52. Dny Nukleární Medicíny. Hradec Králové, 23. - 25. 9. 2015, 4(3 Suppl.), 19.

Krčálová E, Vižďa J, Doležal J, Horáček J. Metastáza papilárního karcinomu štítné žlázy do parotidy a žádoucí i nežádoucí účinky její léčby radiojodem. In Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii 2014; (Vol. 6 p.40).

Krčálová E, Kvasnička T, Slanina M., Havel E, Tošovský M, Doležal J. Přednosti a limitace PET/CT v diagnostice zánětlivých stavů nejasné etiologie. Nukl Med. 52. Dny Nukleární Medicíny. Hradec Králové, 23. - 25. 9. 2015, 4(3 Suppl.), 19.

Krčálová E, Horáček J, Kudlej J, Michlová B. Opravdu není potřeba pacientům s diferencovaným multifokálním mikrokarcinomem štítné žlázy podat radiojod? DMEV (2013) 16 (4 suppl.), 21. XXXVI Endokrinologické Dny. 10. - 12. 10. 2013, Plzeň

Krčálová E, Řehořková P, Vaňásková Z, Ryška A, Horáček J. Primární hyperparatyreóza u pacientky s dystrofickou myotonií typu 1. In: Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii 2012; (Vol. 5, p. 35).

Doležal J, **Krčálová E**, Beladová G. 99mTc-HYNIC-Tyr-tektrotyd - nově registrované radiofarmakum pro zobrazení neuroendokrinních nádorů. In: XXII. Hradecké gastroenterologické a hepatologické dny, sborníku abstrakt ISBN 978-80-905477-6-6, 15.-16.3.2018 Hradec Králové

Michlová B, **Krčálová E**, Tilšer J, Urbanová E, Brožík J, Plodrová E, et al. Diseminovaný maligní melanom vulvy - monitorování efektu léčby pomocí 18F-FDG PET/CT - kazuistika. Nukl Med 2017; 54. Dny Nukleární Medicíny. Špindlerův Mlýn, 20. - 22. 9. 2017, 6(3 Suppl.), 12.

Doležal J, **Krčálová E**. Staging a hodnocení efektu léčby cholangiogenního karcinomu pomocí hybridního PET/CT. XXI. Hradecké gastroenterologické a hepatologické dny, sborník abstrakt, ISBN 978-80-905477-5-9, 13.-17.3.2017 Hradec Králové

Doležal J, **Krčálová E**. Co čekat od vyšetření nukleární medicíny v primární péči? Bulletin Prakt Lek 2018;28(3):19-21

Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních:

Krčálová E, Doležal J. Diagnostické možnosti nukleární medicíny – kazuistiky. Kongres primární péče, Praha, 23.-24.2 2018.

Doležal J., **Krčálová E**. Co čekat od vyšetření nukleární medicíny v primární péči. Kongres primární péče, Praha, 23.-24.2 2018

Krčálová E, Doležal J, Tilšer J, Urbanová E, Michlová B, Beladová G, Beránková M, a Vižďa J. Neobvyklé nálezy na scintigramech s 99mTc MIBI na scanech při follow-up pacientů s karcinomy štítné žlázy 10. Workshop nukleární endokrinologie, Praha, 16.-17.3.2017

Krčálová E, Doležal J, Tilšer J, Urbanová E, Michlová B, Beladová G, Beránková M, a Vižďa J. Možnosti a limitace metod nukleární medicíny v detekci metastáz do páteře. Seminář " Metastázy v páteři" Neurochirurgické kliniky LF a FN Hradec Králové, 8.3.2017

Krčálová E, Urbanová E, Vižďa J, Tilšer J, Vodička J, Čepková J, Svilias I, Doležal J. Recidivující metastazující diferencované karcinomy štítné žlázy - otázky v interdisciplinární péči. 9. Workshop nukleární endokrinologie, Humpolec, 2016

Krčálová E, Boldyšová J, Tilšer J, Doležal J. Léčba radiojodem. ORL konference Pardubického a Královéhradeckého kraje, Milovy, 22.5.2015

Krčálová E, Boldyšová J, Tilšer J, Doležal J, Horáček J, Ryška A. Příštítné tělísko, nebo recidiva tumoru? 8. Workshop nukleární endokrinologie, Černá Hora, 26.2.2015

Krčálová E, Boldyšová J, Michlová B, Tilšer J, Urbanová E, Vižďa J, Vyhnánková I, Doležal J. Možnosti a limitace PET/CT u pacientů s rekurentním diferencovaným karcinomem štítné žlázy – soubor kazuistik. 8. Workshop nukleární endokrinologie, Černá Hora, 26.2.2015

Krčálová E, Horáček J. Použití a dávkování radioaktivního jódu 131 u pacientů s karcinomy štítné žlázy. Cyklus odborných seminářů (v rámci postgraduálního studia), Hradec Králové květen 2012