



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Ογκολογία «από την Ογκογένεση έως τη Θεραπεία»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**SPECT/CT ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ¹³¹Ιώδιο στην
εκτίμηση της υποτροπής ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο
θυρεοειδούς.**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΥΚΟΥΡΑΚΗ ΣΟΦΙΑ,
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΣΑΓΚΑΛΙΔΟΥ ΑΘΗΝΑ
Α.Μ. 1140065
Ηράκλειο, Ιούλιος 2024



UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERINSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN ONCOLOGY**



MASTER THESIS

**SPECT/CT whole-body scintigraphy with ¹³¹iodine in the
assessment of recurrence of patients with differentiated thyroid
cancer.**

**SUPERVISOR: KOUKOURAKI SOFIA, PROFESSOR OF NUCLEAR MEDICINE, DEPARTMENT
OF MEDICINE, UNIVERSITY OF CRETE**

**TSAGKALIDOU ATHINA
A.M. 1140065
Heraklion, July 2024**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών του Διιδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Ογκολογία : από την ογκογένεση έως την θεραπεία» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από την κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

Τριμελής Επιτροπή

- Κουκουράκη Σοφία – Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής
- Κάχρης Στέφανος – Διευθυντής ΕΣΥ Τμήμα Ακτινοθεραπείας ΠΑΓΝΗ
- Μαζωνάκης Μιχάλης – Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Ευχαριστίες

Εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Κουκουράκη Σοφία, διευθύντρια του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τις πολύτιμες γνώσεις, την συνεχή καθοδήγηση και την εμπειρία που μου προσέφερε για την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου.

Επίσης οφείλω ευχαριστίες στον καθηγητή κ. Κάχρη Στέφανο, διευθυντή του τμήματος Ακτινοθεραπείας, για την υποστήριξη και την καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος καθώς και τον καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ. Μιχάλη Μαζωνάκη, για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή της διπλωματικής μου.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου, στην οποία οφείλω την διαδρομή των σπουδών μου μέχρι και σήμερα.

Ηράκλειο , Ιούλιος 2024

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος : SPECT/CT ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ^{131}I ιώδιο στην εκτίμηση της υποτροπής ασθενών με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς

Της : Τσαγκαλίδου Αθηνά

Υπό την επίβλεψη των :

- Σ. Κουκουράκη, Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Μ. Μαζωνάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Σ. Κάχρης, Διευθυντής ΕΣΥ Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Π.Α.Γ.Ν.Η.

Σκοπός: Η επίπεδη (planar) ολόσωμη σπινθηρογραφική απεικόνιση με ραδιενεργό ^{131}I (planar WBS) θεωρείται η gold standard απεικονιστική μέθοδος στην ανίχνευση υπολειμματικού ιστού και στην διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών με καλώς διαφοροποιημένο ca θυρεοειδούς (DTC) μετά την χειρουργική επέμβαση. Η ερμηνεία της πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου στο planar WBS παραμένει δύσκολη κυρίως λόγω των ψευδώς θετικών αλλά και ψευδώς αρνητικών ευρημάτων. Επιπλέον, η πρόσληψη ραδιενεργού ^{131}I σε φυσιολογικές δομές και ιστούς, καθιστά ακόμη δυσκολότερη την διάκριση της φυσιολογικής πρόσληψης από τη μεταστατική νόσο. Τα υβριδικά συστήματα τομογραφικής σπινθηρογραφικής απεικόνισης με ενσωματωμένη αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης (SPECT/CT WBS), παρέχουν επιπλέον των λειτουργικών πληροφοριών και ανατομικές πληροφορίες προσδίδοντας υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια στην σταδιοποίηση της νόσου και τον θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποσκοπεί στην ανάδειξη της πρόσθετης διαγνωστικής αξίας του μεταθεραπευτικού SPECT/CT WBS, ως προς στην εκτίμηση της υποτροπής ασθενών με DTC. Αρχικά αξιολογούμε την χρήση του SPECT/CT στην εντόπιση υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού, λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η διαγνωστική αξία (θετική προγνωστική αξία) της υβριδικής απεικόνισης στην εμφάνιση υποτροπής των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς.

Αποδεικνύεται ότι η υβριδική μέθοδος υπερτερεί της στατικής επίπεδης απεικόνισης ως προς την ερμηνεία των παθολογικών ευρημάτων καθώς και ως προς την διάκριση των κακοήθων βλαβών από τις εστίες φυσιολογικής πρόσληψης. Τέλος αξιολογείται η συνολική επίδραση της υβριδικής απεικόνισης στην διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με DTC.

Υλικό και μέθοδος: Η έρευνα αφορά μια αναδρομική μελέτη αναζήτησης δεδομένων ασθενών με DTC που υποβλήθηκαν σε SPECT/CT ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο ^{131}I στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ). Οι εξετάσεις που μελετήθηκαν ήταν εκείνες της μεταθεραπευτικής υβριδικής απεικόνισης SPECT/CT με ^{131}I . Το δείγμα αποτελείται από 205 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στατική σπινθηρογραφική απεικόνιση ακολουθούμενη από SPECT/CT στις περιοχές που ανιχνεύτηκαν ευρήματα. Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των ευρημάτων των δύο μεθόδων και ακολούθησε στατιστική ανάλυση για την σύγκριση των ευρημάτων των δύο μεθόδων.

Αποτελέσματα: Η μελέτη έδειξε ότι για το σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ιώδιο 131, το SPECT/CT ανίχνευσε όλες τις εστίες (N=261, 100%) πρόσληψης ιωδίου που εντοπίστηκαν κατά την επίπεδη σπινθηρογραφική σάρωση, ενώ ανέδειξε 82 (23,9%) περισσότερες εστίες πρόσληψης του 131I. Τα υβριδικά αυτά συστήματα εμφανίζουν προστιθέμενη διαγνωστική αξία ως προς την σωστή ερμηνεία των ευρημάτων, καθώς ταξινόμησε 94 ύποπτα ευρήματα της επίπεδης planar απεικόνισης σε αρνητικά για κακοήθεια μειώνοντας έτσι την ανάγκη διεξαγωγής πρόσθετων ακριβών ιατρικών μεθόδων απεικόνισης και τροποποιώντας την εκτίμηση κινδύνου υποτροπών. Αδιαμφισβήτητη είναι και η αύξηση της διαγνωστικής αξίας των απομακρυσμένων εστιών πρόσληψης ιωδίου, καθώς ταυτοποιήθηκαν και ταξινομήθηκαν 29 ύποπτες απομακρυσμένες εστίες που ανιχνεύθηκαν με το planar, ενώ επιβεβαιώθηκε η πρόσληψη σε πολλαπλές εντοπίσεις σε όλο το σώμα για έναν ασθενή. Συνολικά το SPECT/CT WBS ταξινόμησε την 1 αβέβαιη σάρωση planar, επιβεβαίωσε 3 αρνητικές σπινθηρογραφικές μελέτες, ανίχνευσε και επιβεβαίωσε τα ευρήματα της επίπεδης απεικόνισης βελτιώνοντας τον ανατομικό εντοπισμό των εστιών πρόσληψης που ανευρέθηκαν κατά την επίπεδη σάρωση σε 98 ασθενείς, επαναταξινόμησε παθολογικά ευρήματα της επίπεδης απεικόνισης αποδίδοντας τα σε φυσιολογική πρόσληψη σε 44 ασθενείς, ενώ σε 11 ασθενείς με θετική επίπεδη σπινθηρογραφική μελέτη Planar WBS, η SPECT/CT WBS ήταν αρνητική. Τέλος σε 27 σαρώσεις η υβριδική μέθοδος εντόπισε περισσότερες εστίες παθολογικής πρόσληψης, ενώ σε 21 ασθενείς εντόπισε περισσότερες εστίες στο σύνολο της σάρωσης, ανιχνεύοντας εστίες παθολογικής αλλά και καλοήθους ή φυσιολογικής πρόσληψης.

Συμπεράσματα: Το σύστημα υβριδικής απεικόνισης SPECT/CT WBS βελτίωσε την διαγνωστική ακρίβεια καθώς ανέδειξε περισσότερες παθολογικές εστίες, ενώ ταυτόχρονα μείωσε τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η προστιθέμενη διαγνωστική αξία αποδεικνύεται καθώς ταξινόμησε περιπτώσεις πρόσληψης ιωδίου που θεωρήθηκαν ύποπτες ή απροσδιόριστες κατά την επίπεδη απεικόνιση, χαρακτήρισε με ακρίβεια ευρήματα με αμφίβολη πρόσληψη σε απομακρυσμένες περιοχές που δεν αποδίδονται με βεβαιότητα σε φυσιολογική ή παθολογική πρόσληψη λόγω έλλειψης ανατομικών πληροφοριών κατά το WBS. Τέλος με την υβριδική απεικόνιση αποσαφηνίζεται η ύπαρξη υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού, θυρεογλωσσικού πόρου και ύπαρξης θύμου αδένος. Συμπερασματικά στον DTC, το ολόσωμο σπινθηρογράφημα ραδιοϊωδίου σε συνδυασμό με SPECT/CT WBS αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για τον εντοπισμό και την ταξινόμηση περιφερειακών και απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς παρέχει ακριβέστερη αναγνώριση, ανατομική εντόπιση και ερμηνεία των εστιών πρόσληψης του ραδιοϊχνηθέντη.

Λέξεις κλειδιά: καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς, θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, I-131, ολόσωμο σπινθηρογράφημα, WBS, SPECT/CT.

Abstract

Purpose: Planar scintigraphic imaging (PS) with radioactive I^{131} remains the gold standard in monitoring patients after initial surgery. After total thyroidectomy, diagnostic and post therapeutic I^{131} scan is performed to detect residual thyroid tissue, lymph node and distant metastases. Interpretation of radioiodine uptake on planar imaging remains difficult, as it shows findings that can be misinterpreted leading to false positive results. Furthermore, radioiodine uptake in normal structures and tissues makes it even more difficult to distinguish normal uptake from metastatic disease. Hybrid scintigraphic imaging systems (SPECT/CT) with integrated low-dose CT, provide additionally to functional also anatomical information with higher diagnostic value compared to planar imaging. It improves the accuracy of disease staging and subsequent patient diagnostic and therapeutic management.

This postgraduate thesis aims to highlight the additional diagnostic value of post-treatment SPECT/CT WBS in terms of assessing recurrence in patients with well differentiated thyroid cancer. We first evaluate the use of SPECT/CT WBS in the detection of residual thyroid tissue, lymph node and distant metastases. Specifically, we studied the incremental diagnostic value (positive predictive value) of SPECT/CT WBS in the recurrence of patients with well differentiated thyroid cancer. It is shown that SPECT/CT WBS is superior to PS in terms of improved interpretation of radiopharmaceutical uptake lesions as well as in distinguishing malignant lesions from normal findings. Finally, the overall impact of SPECT/CT WBS on the diagnosis and follow-up of patients with DTC is evaluated.

Material and Methods: This study is a retrospective data search study of patients with well differentiated thyroid cancer who underwent SPECT/CT WBS with radioactive iodine I^{131} at the Nuclear Medicine department of the University General Hospital of Heraklion. The examinations studied were those of post-treatment hybrid SPECT/CT imaging with ^{131}I . The sample consisted of 205 patients who underwent PS imaging followed by SPECT/CT in the areas where findings were detected. The findings of the two methods were recorded and followed by statistical analysis to compare the findings of the two methods.

Results: The study showed that for all patients undergoing, SPECT/CT WBS detected all foci (N=261, 100%) of iodine uptake which were detected during the PS, while it revealed 82 and identified 82 (23.9%) more foci of radioiodine uptake. SPECT/CT WBS shows higher diagnostic value in terms of interpretation of findings, as they classified 94 suspicious findings on PS, that through better anatomical localization were attributed to normal iodine uptake and identified as

foci of normal or benign uptake on SPECT/CT WBS, thus avoiding additional procedures to clarify doubtful images and led to a change in the risk stratification. The incremental diagnostic value of metastases is also undisputed, as 29 suspected distant foci detected by planar were identified and classified. Overall, SPECT/CT WBS classified 1 equivocal PS, confirmed 3 negative scintigraphic studies, detected and confirmed PS findings by improving anatomic localization of sites of radioiodine uptake observed on planar WBS in 98 patients, reclassified abnormal findings on planar imaging by attributing them to normal uptake in 44 patients, while in 11 patients with positive planar scintigraphy, SPECT/CT was negative. Finally, in 27 scans the hybrid method detected more foci of abnormal uptake, while in 21 patients it detected more foci of abnormal and benign uptake.

Conclusions: SPECT/CT WBS improved the diagnostic performance as it highlighted more pathological foci, while at the same time reducing false-positive results. In post-ablation scans, SPECT–CT WBS has demonstrated incremental value over PS WBS, as it correctly characterized all of equivocal sites of radioiodine uptake observed on planar WBS as normal or metastatic. Moreover, SPECT/CT detected unexpected sites of either neck lymph node or distant metastases. Finally, SPECT/CT WBS clarified the presence of residual thyroid tissue, thyroglossal duct remnants and the existence of a thymus gland. In conclusion, for patients with DTC, PS in combination with SPECT/CT is a powerful diagnostic tool for detection and classification of regional and distant metastases as it provides more accurate identification, anatomical localization and interpretation of radioiodine uptake foci.

Key Words: well differentiated thyroid cancer, radioactive iodine therapy, I-131, whole body scintigraphy, WBS, SPECT/CT.

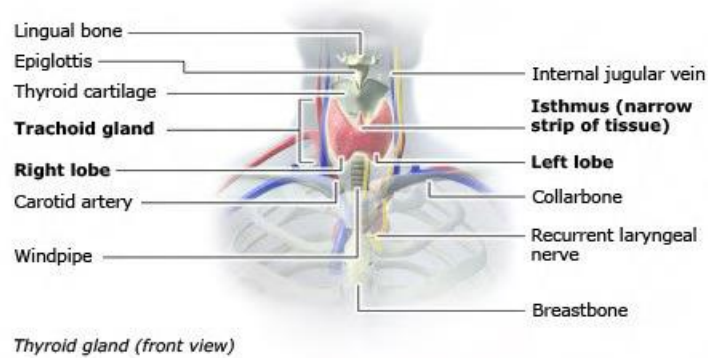
Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	- 2 -
2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	- 6 -
2.1 Καρκίνος θυρεοειδούς.....	- 6 -
2.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	- 6 -
2.1.2 Παράγοντες κινδύνου.....	- 7 -
2.1.3 Ιστολογική ταξινόμηση.....	- 9 -
2.1.4 Σταδιοποίηση του θυρεοειδικού καρκινώματος.....	- 10 -
2.1.5 Θεραπευτικές επιλογές	- 12 -
Θεραπεία πρωτοπαθούς όγκου	- 12 -
Μετεγχειρητική αντιμετώπιση.....	- 12 -
Υποτροπή καρκίνου θυρεοειδούς.....	- 15 -
Ραδιοϊχνηθέντες- ραδιοφάρμακα.....	- 15 -
2.2 Απεικόνιση.....	- 16 -
2.2.1 Η γ κάμερα στην δισδιάστατη επίπεδη-planar σπινθηρογραφική απεικόνιση.....	- 16 -
2.2.2 Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής SPECT (single photon emission computed tomography)	- 18 -
2.2.3 SPECT/CT	- 19 -
3. Σκοπός της μελέτης	- 25 -
4. Μεθοδολογία	- 26 -
4.1 Υλικό και μέθοδος.....	- 26 -
4.2 Ασθενείς και κριτήρια.....	- 27 -
4.3 Συλλογή στοιχείων	- 28 -
4.4 Καταγραφή δεδομένων	- 28 -
5. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων	- 29 -
5.1 Φύλο.....	- 30 -
5.2 Δόση ακτινοβολίας.....	- 30 -
5.3 PLANAR.....	- 31 -
5.3.1 Ανιχνεύσιμος αριθμός εστιών στην planar και SPECT/CT	- 32 -
5.3.2 Ανατομική περιοχή αυξημένης πρόσληψης.....	- 33 -
5.3.3 Απομακρυσμένες εστίες πρόσληψης.....	- 34 -
5.3.4 Ευρήματα planar – περιοχές πρόσληψης	- 35 -
5.4 SPECT.....	- 37 -
5.4.1 Θετική ή αρνητική σάρωση.....	- 37 -

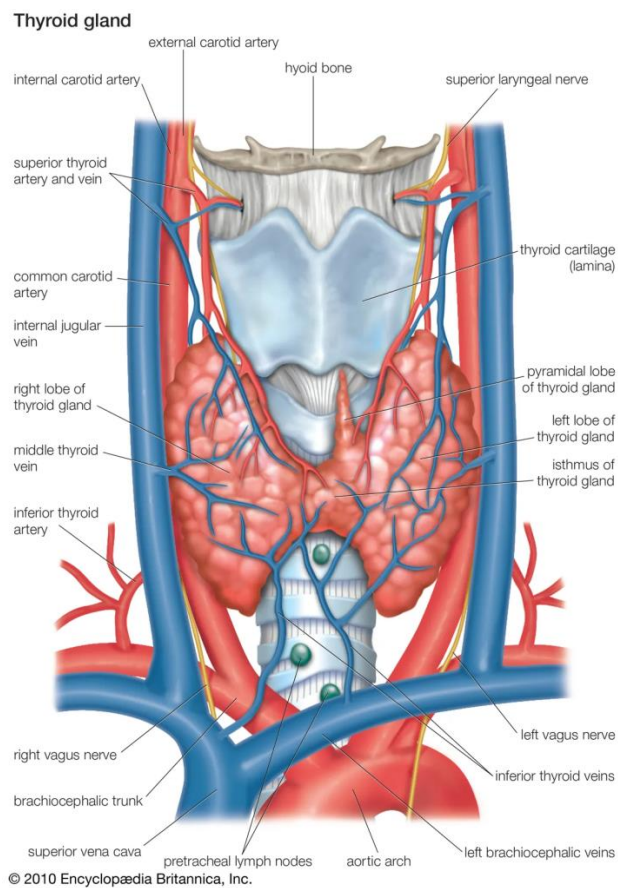
5.4.2 Πλήθος εστιών ανά ασθενή/σάρωση.....	- 38 -
5.4.3 Περιοχή πρόσληψης (Τραχηλική περιοχή/απομακρυσμένη πρόσληψη)	- 39 -
5.4.4 Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης.....	- 40 -
5.4.5 Ευρήματα SPECT/CT – Περιοχές πρόσληψης και χαρακτηρισμός ευρημάτων	- 42 -
5.5 Σύγκριση SPECT/CT και Planar	- 45 -
5.5.1 Σύγκριση αποτελέσματος σαρώσεων	- 45 -
5.5.2 Σύγκριση SPECT/CT και Planar ως προς το πλήθος των ευρημάτων που εντοπίστηκαν στην περιοχή του τραχήλου και σε απομακρυσμένες περιοχές.....	- 45 -
5.5.3 Εστίες πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου που εντοπίστηκαν με Planar και η πρόσληψη επιβεβαιώθηκε με την SPECT/CT.....	- 46 -
5.5.4 Ψευδώς θετικά ευρήματα κατά το planar WBS.....	- 47 -
5.5.5 Πρόσθετες εστίες που εντοπίστηκαν με SPECT/CT	- 48 -
5.5.6 Σύγκριση αποτελεσμάτων Planar και SPECT/CT	- 49 -
6. Αποτελέσματα	- 51 -
7. Συζήτηση	- 52 -
8. Συμπεράσματα	- 53 -
9. Παράρτημα	- 55 -
Κατάλογος εικόνων	- 55 -
Κατάλογος Πινάκων.....	- 55 -
Κατάλογος Γραφημάτων.....	- 56 -
Ακρωνύμια.....	- 56 -
10. Βιβλιογραφία	- 57 -

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί τον μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένά, έχει σχήμα πεταλούδας και εντοπίζεται στον τράχηλο, προσθίως της τραχείας. Αποτελείται από δύο λοβούς (αριστερό και δεξιό) οι οποίοι ενώνονται με τον ισθμό (λεπτό τμήμα ιστού) και περιβάλλονται από μια λεπτή κάψα.



Εικόνα 1: Θυρεοειδής αδένας (*National Cancer Institute*)



Εικόνα 2: Ανατομία θυρεοειδή αδένα (*Encyclopædia Britannica, 2010*)

Αποτελείται από θυρεοειδικά θυλακιώδη επιθηλιακά κύτταρα (thyroid follicular cells) και παραθυλακιώδη (parafollicular cells) ή κύτταρα C. Τα θυλακιώδη κύτταρα αποθηκεύουν την θυρεοσφαιρίνη (Tg) και απελευθερώνουν ορμόνες, την θυροξίνη T4 και την τριιωδοθυρονίνη T3, ενώ τα παραθυλακιώδη κύτταρα παράγουν καλσιτονίνη CT. Η υπόφυση ρυθμίζει την συνθήση και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών, μέσω της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH, η οποία ελέγχεται από την θυρεοεκλυτική ορμόνη που συντίθεται στον υποθάλαμο (Mullur, R. et al 2014).

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων. Οφείλεται σε πολλαπλές μεταλλάξεις στην έκφραση των γονιδίων. Προκαλεί την απορρύθμιση της ισορροπίας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του κυτταρικού θανάτου. Η υποτροπή της νόσου οφείλεται στη διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από τον πρωτοπαθή όγκο μέσω του λεμφικού και αιμοφόρου αγγειακού συστήματος, εγκαθίστανται και πολλαπλασιάζονται σχηματίζοντας μεταστάσεις σε νέους ιστούς.

Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια του ενδοκρινικού συστήματος ενώ παρουσιάζει την μεγαλύτερη ετήσια αύξηση της επίπτωσης. Αντιστοιχεί στο 1,5-3% των νεοδιαγνωσθέντων κακοηθειών στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ.

Ο καρκίνος θυρεοειδούς ταξινομείται με βάση την προέλευση των κυττάρων που εντοπίζονται στον όγκο σε κακοήθεις παθήσεις που προέρχονται από θυλακιώδη κύτταρα και από τα μη θυλακιώδη. Με βάση τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά ο καρκίνος θυρεοειδούς κατατάσσεται σε τέσσερις βασικούς τύπους, θηλώδη, θυλακιώδη, μυελοειδή και αναπλαστικό. Διακρίνεται σε καλώς διαφοροποιημένο και αδιαφοροποίητο. Οι τύποι καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς είναι το θηλώδες, το θυλακιώδες, το μικτό και το καρκίνωμα από κύτταρα Hurthle. Ενώ στον αδιαφοροποίητο καρκίνο θυρεοειδούς ανήκει το μυελοειδές, το αναπλαστικό, το λέμφωμα, το ακανθοκυτταρικό, το σάρκωμα και οι μεταστατικοί όγκοι του θυρεοειδούς αδένα από κακοήθεις παθήσεις άλλων οργάνων.

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και την απεικόνιση. η τελική διάγνωση βασίζεται στο παρασκεύασμα μετά την ολική θυρεοειδεκτομή. Η gold standard απεικονιστική μέθοδο για την μετεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς είναι το σπινθηρογράφημα με ιώδιο I-123 (χρόνος ημιζωής 13h, ακτινοβολία γ 159keV) και το ιώδιο I^{131} (χρόνος ημιζωής 8,05d, ακτινοβολία γ 606keV Το ιώδιο I^{131} χρησιμοποιείται για την διάγνωση αλλά και την θεραπεία του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς. Το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με ιώδιο 131

χρησιμοποιείται για την σταδιοποίηση της νόσου μετά την χειρουργική αφαίρεση. Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο 131 εφαρμόζεται μόνο στον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς καθώς το ραδιενεργό ιώδιο προσλαμβάνεται εκλεκτικά από τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδικού αδένου που ενσωματώνονται στις θυρεοειδικές ορμόνες. Το ραδιενεργό ιώδιο εκπέμπει ακτινοβολία, η οποία προσλαμβάνεται από τα καρκινικά κύτταρα και τα καταστρέφει χωρίς να επηρεάζει τους γειτονικούς ιστούς και θεωρείται στοχευμένη θεραπεία.

Η αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση, ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό εάν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες του τραχήλου, ακολουθούμενη από επικουρική θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (131 I). Στην συνέχεια με το μεταθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα με 131 I-WBS (3-7 ημέρες μετά την θεραπεία με 131 I) εκτιμάται η θυρεοειδική κοίτη και το υπόλοιπο σώμα. Χορηγείται θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη (T4). Η παρακολούθηση της νόσου είναι απαραίτητη λόγω του κινδύνου υποτροπής αλλά και τυχόν περιοχικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς υποβάλλονται κάθε έτος σε ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ιώδιο 131 I και προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης (thyroglobulin-Tg) κατά την διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης για την 1^η πενταετία. Η θυρεοσφαιρίνη είναι μη ανιχνεύσιμη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδική εκτομή, καθώς είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που έχει την ιδιότητα να παράγεται μόνο από τα φυσιολογικά ή παθολογικά νεοπλασματικά θυρεοειδικά θυλακικά κύτταρα. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης κατά την διάρκεια της παρακολούθησης αποτελεί υποψία για υποτροπή, γεγονός το οποίο βελτιώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα για ανίχνευση εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου (Chiovato et al., 2003).

Η μέθοδος SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), είναι μια τρισδιάστατη απεικονιστική μέθοδος, τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου. Οι εξετάσεις της κλασσικής πυρηνικής ιατρικής, όπως το σπινθηρογράφημα, παρέχουν λειτουργικές πληροφορίες, ενώ οι εξετάσεις της ακτινολογίας παρέχουν ανατομικές πληροφορίες. Το υβριδικό σύστημα απεικόνισης της Πυρηνικής Ιατρικής SPECT/CT, τομογραφικής γ κάμερας με ενσωματωμένο αξονικό τομογράφο, παρέχει ταυτόχρονα λειτουργικές αλλά και ανατομικές πληροφορίες για την ακριβέστερη εκτίμηση και εντόπιση παθολογικών ιστών του οργανισμού. Συγκεκριμένα συμβάλλει στην αναβάθμιση της ποιότητας της απεικόνισης, καθώς επιτυγχάνει ακριβέστερη διάγνωση, εκτίμηση της εντόπισης και του χαρακτηρισμού της βλάβης, ανίχνευση μικρών βλαβών, ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου, υψηλότερη ειδικότητα, πληροφορίες για την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση και εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία.

Οι εξετάσεις της πυρηνικής ιατρικής χρησιμοποιούνται κυρίως για την αρχική σταδιοποίηση (λεμφαδενικές, σπλαχνικές και οστικές μεταστάσεις), την επανασταδιοποίηση μετά την θεραπεία καθώς δείχνουν πολύ πρωιμότερα την ανταπόκριση στην θεραπεία σε σχέση με τις συμβατικές ακτινολογικές εξετάσεις. Επιπλέον καθοδηγεί τον μετέπειτα θεραπευτικό χειρισμό παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την δυνατότητα χορήγησης ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας. Η gold standard διαγνωστική μέθοδος της Πυρηνικής Ιατρικής για την εκτίμηση ασθενών με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς (DTC) είναι το ολόσωμο μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα με Ιώδιο 131 (¹³¹I WBS). στο οποίο βασίζεται η παρακολούθηση των ασθενών , η επανασταδιοποίηση της νόσου (8-12 μήνες μετά την θεραπεία και ετησίως για τα πρώτα 5 έτη μετά το χειρουργείο). Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2015 τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT ενσωματώνονται στην κάθε μέρα κλινική πράξη για την εκτίμηση και σταδιοποίηση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς σύμφωνα με το American Thyroid Association (ATA).

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην ανάδειξη του SPECT/CT WBS με ¹³¹I ως προς την εκτίμηση της υποτροπής ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα σκοπός είναι η διερεύνηση της προστιθέμενης αξίας ¹³¹I SPECT/CT WBS σε ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς (DTC). Η μελέτη συμπεριλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι μεταθεραπευτικά υποβλήθηκαν σε PS στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης. Συγκεκριμένα 204 ασθενείς με DTC υποβλήθηκαν μεταθεραπευτικά σε συμβατικό επίπεδο είτε υβριδικό σύστημα σπινθηρογραφικής απεικόνισης το χρονικό διάστημα 2019-2022.

2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2.1 Καρκίνος θυρεοειδούς

2.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί τον μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένά του σώματος. Εντοπίζεται στο πρόσθιο τραχηλικό τρίγωνο, αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς (δεξιό και αριστερό) που συνδέονται μεταξύ τους μέσω ενός ισθμού, με διαστάσεις περίπου 5x3x1,5 cm ενώ το βάρος του φυσιολογικού αδένά στους ενήλικες είναι περίπου 20gr (Παπαδημητρίου,2001).

Η θυλακική κοιλότητα αποτελεί την βασικότερη ενδοκρινολογική μονάδα του αδένά καθώς περιέχεται το κολλοειδές, όπου αποθηκεύονται το σύμπλεγμα των παραγόμενων θυρεοειδικών ορμονών, τετραιωδοθυρονίνη/θυροξίνη (T4) και τριϊωδοθυρονίνη (T3), ως συστατικά της θυρεοσφαιρίνης.

Ο καρκίνος θυρεοειδούς είναι η συχνότερη κακοήθεια (90%) του ενδοκρινικού συστήματος ενώ ευθύνεται για το 0,5% των θανάτων από καρκίνο. Αντιστοιχεί στο 1,5% των νεοδιαγνωσθέντων κακοηθειών στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα τελευταία 40 έτη η επίπτωση του ανήλθε σε 6.7 ανά 100.000 (World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region et al., n.d.) παρουσιάζοντας συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα (Pellegriti et al., 2013). Στο διάστημα 1990 έως το 2013, καταγράφεται αύξηση της επίπτωσης κατά 20%. Η δυνατότητα διάγνωσης με κατάλληλες εξετάσεις και παράγοντες όπως η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία επηρεάζουν την γεωγραφική κατανομή. (Kim et al., 2020; Prokorkakis et al., 2018).

Ο συχνότερος τύπος καρκίνου του θυρεοειδή αδένά είναι ο καλώς διαφοροποιημένος (θηλώδης και θυλακιώδης) ενώ σπανιότεροι τύποι είναι το αναπλαστικό και το μυελοειδές καρκίνωμα.

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται ως υπεύθυνοι για την αύξηση της επίπτωσης τα τελευταία έτη, όμως τα αίτια σε παγκόσμιο επίπεδο δεν είναι ακόμα σαφή. Οι νέες τεχνικές και οι αυξημένες δυνατότητες της απεικόνιση, η τυχαία ανίχνευση των μικροκαρκινωμάτων από τις χειρουργικές επεμβάσεις καλοήθων όγκων και η νέες ιστολογικές μέθοδοι συμβάλλουν στην ανίχνευση επιθετικών όγκων αλλά ταυτόχρονα αυξάνουν και τα

ποσοστά υπερδιάγνωσης. Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου θυρεοειδούς αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου αυξάνοντας τις πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου (Schneider, D.F. & Chen, H. 2013).

2.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος θυρεοειδούς αποτελεί την συνηθέστερη μορφή καρκίνου ενδοκρινών αδένων. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η προηγηθείσα έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, το οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικών όζων ή καρκίνου, γενετικά σύνδρομα, οι υποκείμενες καλοήθειες παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος (όπως αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες), οι ορμονικοί παράγοντες και η διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο. Τέλος η ηλικία και το φύλο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου.

Η ακτινοβολία αποτελούν καρκινογόνο παράγοντα σύμφωνα με Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ). Η ακτινολογική επιβάρυνση των ασθενών κατά τις ακτινολογικές εξετάσεις-θεραπείες δεν είναι αμελητέα. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία διαπερνά τους ιστούς αλλάζοντας την δομή των ατόμων, προκαλεί ρήξη των χημικών δεσμών με αποτέλεσμα την καταστροφή των μορίων και την παραγωγή δραστικών ελεύθερων ριζών. Ακολουθεί η καταστροφή των βιολογικών μακρομορίων και δομών όπως το DNA με αποτέλεσμα να δημιουργούνται διάφορες κυτταρικές βλάβες οι οποίες δεν διορθώνονται πάντα από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς κατά την αναπαραγωγή του DNA. Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είτε περιβαλλοντική, είτε σε πλαίσια απεικονιστικού ελέγχου ή ακτινοθεραπείας, ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς (Ron et al., 1995). Ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR) ανάπτυξης καρκίνου θυρεοειδούς σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία φαίνεται να σχετίζεται με την δόση, για δόσεις 2-4 Gy αυξάνεται γραμμικά, για δόσεις ακτινοβολίας 10-30 Gy που αφορούν ακτινοθεραπείες παρουσιάζει επιπέδωση, ενώ σε δόσεις 50Gy δεν παρουσιάζει αύξηση. Ο θυρεοειδής αδένος των παιδιών κάτω των 15ετών αποτελεί το πιο ακτινοευαίσθητο όργανο, ενώ η γραμμική συσχέτιση παρατηρείται από δόσεις των 0,1Gy (Veiga et al., 2016).

Το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς αποτελεί το πιο επιθετικό καρκίνο θυρεοειδούς, σε ποσοστό 25%, είναι κληρονομικά μεταδιδόμενο, ως οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (FMTC) (10-20%) ενώ σχετίζεται με το γενετικό σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινής νεοπλασίας MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) τύπου IIA και IIB (65-75%). Οι σωματικές σημειακές μεταλλάξεις του πρωτοογκογονίδιο RET (Rearranged during Transfection) στα κύτταρα του όγκου σχετίζονται με την εμφάνιση των συνδρόμων MEN IIA, IIB και το οικογενές μυελοειδές

καρκίνωμα. Η αυξημένη έκφραση συγκεκριμένων miRNA (miR-21, miR-183 και miR-375) αποτελεί προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και μεταστατική νόσο (Accardo et al., 2017).

Γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη οικογενή μη μυελικού καρκίνου θυρεοειδούς FNMTC (Familial non-medullary thyroid carcinomas) αποτελούν οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF, RAS, RET και NTRK1/3 (Moses et al., 2011) καθώς προάγουν την ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών κινασών MAPK και των φωσφατιδυλινοσιτολ-3 κινάσης (PI3K) (Srivastava et al., 2019).

Οι γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της νόσου άλλα και στην εξέλιξη των καρκινωμάτων θυρεοειδούς. Ορισμένες από τις συχνότερες γενετικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στις πρωτεϊνικές κινάσες MAPK και AKT, στην φωσφατιδυλινοσιτολ-3 κινάση (PI3K), στον πυρηνικό παράγοντα -κΒ (NF-κΒ), στην πρωτεΐνη RASSF1, στα STE20, MST1, FOXO3, WNT-β-κατενίνη, στον παράγοντα HIF1α και στα μονοπάτια του υποδοχέα της TSH. Θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς συνδέονται συχνά με μεταλλάξεις στο γονίδιο RET οδηγούν στην υπερ-ενεργοποίηση της οδού MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) (Schubert et al., 2023). Αντίθετα η ενεργοποίηση της PI3K/AKT οδού σχετίζεται με τον θυλακιδώδη καρκίνο θυρεοειδούς. Ενεργοποίηση των παραπάνω μονοπατιών μπορεί να οδηγήσει σε επιθετικότερους τύπους καρκίνου, χαμηλότερης διαφοροποίησης ενώ σχετίζεται με την εμφάνιση αναπλαστικού καρκινώματος (Nozhat & Hedayati, 2016).

Οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF και RAS καθώς και RET-PTC fusions έχουν συσχετιστεί με PTC και FCT. Οι μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο γονίδιο BRAF αποτελούν τις συχνότερες στον θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς. Η μετάλλαξη BRAF V600E είναι η συνηθέστερη, εκτιμάται ότι το 60% των περιπτώσεων φέρουν την συγκεκριμένη μετάλλαξη (Luzón-Toro et al., 2019). Προκαλεί την υπερ-ενεργοποίηση της BRAF πρωτεΐνης αλλάζοντας την δομή στην θέση 600. Αποτέλεσμα η ενεργοποίηση της MAPK οδού και η δημιουργία όγκου.

Μεταλλάξεις στα γονίδια RAS (H-RAS, N-RAS, K-RAS) σχετίζονται με το θυλακιδώδες αδένωμα, το θυλακιδώδες καρκίνωμα (40-53%), πιο σπάνια με το θηλώδες καρκίνωμα (0-20%) και τον θυλακιδώδη τύπο του θηλώδους καρκινώματος (17-25%) , καθώς επίσης με το φτωχά διαφοροποιημένο και αναπλαστικό καρκίνωμα (20-60%) (Luzón-Toro et al., 2019),(Acquanina et al., 2018).

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, κυρίως τύπου Hashimoto αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου καθώς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου θυρεοειδούς (Liu et al., 2014). Ορμονικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες, καθώς και τα επίπεδα TSH αποτελούν παράγοντες κινδύνου καθώς επηρεάζουν την καρκινογένεση (Haymart et al., 2008). Η διατροφή αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα που σχετίζεται με την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου θυρεοειδούς (Dal Maso et al., 2009). Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αρκετούς τύπους καρκίνου συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς. Η έκθεση σε ορισμένους ατμοσφαιρικούς ρύπους (Hg, Benzo k Fluoranthene, HexaChlorocycloHexane) φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αλλά αποτελεί ακόμα αντικείμενο έρευνας (Giannoula et al., 2021).

2.1.3 Ιστολογική ταξινόμηση

Ο πρωτοπαθής καρκίνος θυρεοειδούς ταξινομείται με βάση τον ιστολογικό του υπότυπο σε καλώς διαφοροποιημένο (θηλώδες, θυλακιώδες) και φτωχά διαφοροποιημένο (αναπλαστικό και μυελοειδές καρκίνωμα). Το μεγαλύτερο ποσοστό των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς έχει θυλακιοκυτταρική προέλευση εκτός από το μυελοειδές καρκίνωμα (MTC) το οποίο προέρχεται από τα παραθυλακίωδη κύτταρα C (Chmielik et al.,2018).

Το 95% των καρκίνων θυρεοειδούς είναι καλώς διαφοροποιημένοι. Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένα (papillary thyroid cancer-PTC) αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια των ενδοκρινών αδένων και αντιστοιχεί στο 85% των περιπτώσεων. Ανήκει στα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδούς. Χαρακτηρίζεται από καλή πρόγνωση με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ~95%. Το θυλακιώδες καρκίνωμα (follicular thyroid carcinoma, FTC) αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο τύπο καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς, αντιστοιχεί στο 10-15% των περιπτώσεων και έχει καλή πρόγνωση. Υπότυπος του θυλακιδώδους καρκινώματος είναι το οξύφιλο ή ογκοκυτταρικό καρκίνωμα εκ των κυττάρων Hurthle , αντιστοιχεί στο 3% των περιπτώσεων συνολικά ενώ χαρακτηρίζεται και αυτό από καλή πρόγνωση. Το μυελοειδές καρκίνωμα, είναι ένα σπάνιο και επιθετικό καρκίνωμα, αφορά το 4% των περιπτώσεων. Εκδηλώνεται κληρονομικά στο πλαίσιο συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινής νεοπλασίας MEN-2 ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται σποραδικά-μεμονωμένα familial MTC. Το αναπλαστικό καρκίνωμα ανήκει στο αδιαφοροποίητο καρκίνο θυρεοειδούς, χαρακτηρίζεται από φτωχή πρόγνωση και αντιστοιχεί στο 2-5% των περιπτώσεων.

Τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδή συνήθως χαρακτηρίζονται από καλή πρόγνωση λόγω καλής βιολογικής συμπεριφοράς που προσομοιάζει με το φυσιολογικό κύτταρο. Εμφανίζουν ποσοστά 10ετής επιβίωσης 97% και 94% στο θηλώδες και το θυλακιώδες καρκίνωμα, αντίστοιχα. Ωστόσο συγκεκριμένοι ιστολογικοί τύποι εμφανίζουν επιθετικά χαρακτηριστικά όπως υψηλά κύτταρα (Tall cell variant) κυλινδρικά κύτταρα (Columnar cell variant) κλπ. (Baloch & LiVolsi, 2018). Τα ποσοστά υποτροπής και επιβίωσης των ασθενών με μυελοειδές ή Hürthle cell καρκίνωμα είναι χαμηλότερα, με 10ετή επιβίωση 75%-85% και 45%-80%, αντίστοιχα. Ενώ το αναπλαστικό καρκίνωμα έχει πολύ φτωχά ποσοστά ίασης, με μονοετή επιβίωση <20%

2.1.4 Σταδιοποίηση του θυρεοειδικού καρκινώματος

Ο καρκίνος θυρεοειδούς εμφανίζει πολύ υψηλά ποσοστά επιβίωσης και σπάνια υποτροπιάζει. Ο χρόνος εμφάνισης υποτροπών συνήθως είναι η πρώιμη μετεγχειριστική περίοδος (Durante et al., 2013). Οι όγκοι σταδιοποιούνται με βάση διάφορα διεθνή συστήματα ταξινόμησης. Το σύστημα TNM (Tumor-Node-Metastasis system) που προτάθηκε από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την Union for International Cancer Control (UICC), έχει εφαρμογή σε όλους τους τύπους καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του θυρεοειδικού καρκίνου (Edge, 2010 ; Beahrs, 1992). Η 8^η αναθεωρημένη έκδοση του συστήματος TNM (2015) είναι αποδεκτή από την Αμερικανική και την Ευρωπαϊκή Θυρεοειδική Εταιρεία (ATA- American Thyroid Association και ETA-European Thyroid Association) .([Πηγή](#))

Στάδιο I	T1 ή T2, N0, M0
Στάδιο II	T3 ή T4, N0, M0
Στάδιο III	οποιοδήποτε T, N1, M0
Στάδιο IV	οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση DTC

Το σύστημα TNM καθορίζει το στάδιο της νόσου με βάση τις πληροφορίες που αφορούν το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, την απουσία ή την παρουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων και την ύπαρξη ή την απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Έτσι με βάση το σύστημα TNM γίνεται ακριβής περιγραφή και καταγραφή της ανατομικής έκτασης της νόσου. Η

ταξινόμηση γίνεται είτε πριν είτε μετά την χειρουργική αφαίρεση. Η κλινική ταξινόμηση cTNM πραγματοποιείται πριν την θεραπεία και βασίζεται σε ευρήματα από την βιοψία δια λεπτής βελόνης FNA. Η παθολογοανατομική ταξινόμηση pTNM πραγματοποιείται μετά το χειρουργείο και την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος, βασίζεται στο μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, τον ιστολογικό τύπο και την ύπαρξη ή απουσία της εξωθυρεοειδικής διήθησης (Edge, 2010).

Οι ασθενείς ταξινομούνται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thyroid Association (Haugen et al., 2016). Συγκεκριμένα στην ομάδα χαμηλού κινδύνου δεν υπάρχουν περιοχικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, έχουν αφαιρεθεί όλες οι ύποπτες βλάβες μακροσκοπικά, δεν διηθούνται περιοχικοί ιστοί και δομές, τα κύτταρα του όγκου δεν χαρακτηρίζονται από επιθετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά και δεν υπάρχει αγγειακή διήθηση. Ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών κατατάσσονται στο στάδιο I εφόσον δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις είτε στο στάδιο II όταν υπάρχουν ανεξαρτήτως των υπολοίπων χαρακτηριστικών. Ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατατάσσονται στο στάδιο IVB.

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς χωρίζεται σε τέσσερα βασικά στάδια. Στο στάδιο I, ο πρωτοπαθής θυρεοειδικός όγκος έχει διάμετρο <4cm και εντοπίζεται μέσα στον θυρεοειδή αδένα, ενώ δεν υπάρχουν λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Κατά το στάδιο II ο όγκος έχει διάμετρο έως 4cm με λεμφαδενικές εντοπίσεις είτε όγκοι άνω των 4cm, οι οποίοι περιορίζονται εντός του αδένα ενώ δεν εντοπίζονται μεταστάσεις. Θυρεοειδικές βλάβες που επεκτείνονται εκτός του αδένα μόνο στους strap muscles ταξινομούνται στο στάδιο II ανεξαρτήτως των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Όταν η βλάβη επεκτείνεται στον υποδόριο ιστό, την τραχεία, τον οισοφάγο ή λαρυγγικό νεύρο ταξινομούνται στο στάδιο III. Βλάβες που επηρεάζουν την προσπονδυλική περιτονία, την καρωτιδική αρτηρία ή την έσω σφαγίτιδα φλέβα χαρακτηρίζονται σταδίου IVA. Τα αναπλαστικά καρκινώματα ταξινομούνται στο στάδιο IV ανεξάρτητα από την ηλικία και την επέκταση του όγκου (Perrier et al., 2018).

Οι παραπάνω κλινικοί παράγοντες όπως η ηλικία, οι εξωθυρεοειδικές μεταστάσεις, οι θέσεις και το μέγεθος των λεμφαδενικών μεταστάσεων, η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και οι θέσεις που επεκτείνονται οι βλάβες, χρησιμεύουν στον καθορισμό του κινδύνου υποτροπής, της ανταπόκρισης στην θεραπεία ενώ βοηθούν στην υποσταδιοποίηση ορισμένων περιπτώσεων. Η 8^η έκδοση του συστήματος ταξινόμησης της AJCC επιβεβαιώνει τα πολύ υψηλά ποσοστά επιβίωσης των ασθενών χαμηλού κινδύνου (Perrier et al., 2018).

2.1.5 Θεραπευτικές επιλογές

Θεραπεία πρωτοπαθούς όγκου

Θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους τύπους κακοήθειας του θυρεοειδούς αποτελεί η χειρουργική αφαίρεση. Η ολική θυρεοειδεκτομή είναι η πρωταρχική θεραπευτική επιλογή, περιλαμβάνει την εξαίρεση ολόκληρου του αδένου. Ακολουθεί η απομάκρυνση των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Ενώ στην συνέχεια πραγματοποιείται συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} .

Η ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της νόσου, αυξάνει την επιβίωση και τον χρόνο ελεύθερου νόσου. Επίσης αυξάνει την ευαισθησία της μέτρησης της Tg ορού, που αποτελεί δείκτη υποτροπής. Η American Thyroid Association (ATA) προτείνει ολική θυρεοειδεκτομή σε περίπτωση που εφαρμοστεί μετεγχειρητικά ακτινοβολήση με ραδιενεργό ιώδιο, όταν υπάρχουν λεμφαδενικές εντοπίσεις, όταν έχει προηγηθεί ακτινοβολήση στην περιοχή του τραχήλου αλλά και σε περίπτωση ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού (Haugen et al., 2016).

Μετεγχειρητική αντιμετώπιση

Η μετεγχειρητική αντιμετώπιση διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της πρωτοπαθούς βλάβης. Λαμβάνεται υπόψη η ηλικία του ασθενούς, η έκταση της νόσου, ο ιστολογικός τύπος και η διαφοροποίηση του όγκου. Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} (RAI) θεωρείται συμπληρωματική θεραπεία εκλογής για ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς με σκοπό την καταστροφή τυχόν υπολειμματικού ιστού και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων αποτελεί σχετική αντένδειξη θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο. Μετεγχειρητικά, το ραδιενεργό ιώδιο καταστρέφει τον υπολειμματικό φυσιολογικό ή μη θυρεοειδικό ιστό, ενώ θεωρείται θεραπεία εκρίζωσης καθώς φαίνεται πως μειώνει τις πιθανότητες υποτροπών.

Το ιώδιο 131 είναι ένα ραδιενεργό ισότοπο, που λόγω της φαρμακοκινητικής του δράσης και της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας, χρησιμοποιείται διαγνωστικά αλλά και θεραπευτικά. Το δραστικό αυτό ισότοπο χαρακτηρίζεται από την εκλεκτική ακτινοβολήση του θυρεοειδικού ιστού παρουσιάζοντας ελάχιστη διάχυση σε άλλα όργανα του σώματος. Η δόση της ακτινοβολίας προκύπτει από την αναλογία της ιστικής πρόσληψης και του όγκου του λειτουργικού ιστού, ενώ επηρεάζεται και από τον χρόνο ημιζωής του ισότοπου στον ιστό (Maxon et al., 1983 ;

Schlumberger et al., 2007). Το ραδιοφάρμακο παρασκευάζεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα, εκπέμπει β- και γ ακτινοβολία ενέργειας 364 keV, ενώ ο χρόνος ημιζωής του είναι 8,05 ημέρες. Χορηγείται σε κάψουλα από το στόμα (per os) 1-2 ημέρες πριν την απεικόνιση, η χορηγούμενη δόση είναι από 50 έως 100 μCi (1,8 -3,7MBq) ενώ η απορροφούμενη δόση από τον θυρεοειδή αδένα είναι 400-800 mGy, με την ενεργό δόση να μην ξεπερνάει τα 40mSv.

Η ακτινοβόληση με I^{131} χρησιμοποιείται ως θεραπεία εκρίζωσης είτε ως θεραπεία υπολειμματικής νόσου και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Στόχος της θεραπείας είναι η αύξηση του PFS αλλά και η βελτίωση της ευαισθησίας κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Ως θεραπεία εκρίζωσης καταστρέφει τα υπολείμματα του φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού. Ενώ ως θεραπεία υπολειμματικής νόσου καταστρέφει μικροσκοπικά εμφανή ή μη καρκινώματα, μειώνοντας τη συχνότητα υποτροπών και θανάτων μακροχρόνια. Τέλος το ολόσωμο μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα με ιώδιο 131 χρησιμοποιείται κατά την παρακολούθηση των ασθενών για την ανίχνευση υποτροπών .

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της National Comprehensive Cancer Network (NCCN) σχετικά με την χορήγηση I^{131} μετεγχειρητικά συστήνεται όταν η διάμετρος του όγκου είναι μεγαλύτερη από 4cm, όταν διηθείται η κάψα του θυρεοειδή ή αιμοφόρα αγγεία, όταν υπάρχουν λεμφαδενικές εντοπίσεις, είτε όταν μετεγχειρητικά η τιμή της Tg στον ορό είναι υψηλή. Η ATA προτείνει για την απόφαση της θεραπείας με ραδιενεργό I^{131} την εκτίμηση παραγόντων όπως ο κίνδυνος υποτροπής και θνησιμότητας, η παρουσία αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων μετά το χειρουργείο, οι παρενέργειες της θεραπείας αλλά και η επιθυμία του ασθενούς. Επίσης προτείνει να αξιολογείται η ποιότητα του υπερήχου αλλά και η εμπειρία του χειρουργού. Τέλος προτείνει ως θεραπεία εκρίζωσης, χορήγηση 30mCi σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς, ως επικουρική θεραπεία συστήνει υψηλότερες δόσεις ραδιενεργού ιωδίου, ενώ για υποτροπιάζουσα ή εμμένουσα νόσο δόσεις 100-150 mCi.

Οι ασθενείς κατατάσσονται σε ομάδες χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τα κριτήρια AMES (age at diagnosis, metastasis, extent of tumor, size of tumor) . Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την αναγκαιότητα λήψης ραδιενεργού ιωδίου μετεγχειρητικά. Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου ανήκουν οι νέοι ασθενείς ηλικίας έως 55 ετών με ενδοθυρεοειδικό όγκο διαμέτρου έως 5cm χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (Cady et al., 1988). Αντιθέτως στην ομάδα υψηλού κινδύνου ανήκουν ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών με εξωθυρεοειδικής επέκταση αλλά και ασθενείς άνω των 55 ετών με διάμετρο όγκου τουλάχιστον 5cm, ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας που εμφανίζουν εξωθυρεοειδικής επέκταση είτε

απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς και ασθενείς με ενδοθυρεοειδική θυλακίωδες καρκίνο που διηθεί την κάψα (Cady et al., 1988).

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου χωρίς ενδείξεις υπολειπόμενης νόσου συστήνεται να παρακολουθούνται μετεγχειρητικά, ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (Haugen et al., 2016). Ασθενείς μέσου κινδύνου χρήζουν στενής παρακολούθησης και αξιολόγησης της αναγκαιότητας ραδιοισοτοπικής θεραπείας καθώς το ποσοστό υποτροπής εκτιμάται χαμηλό στο 5% (Tuttle, 2018). Σε περιπτώσεις εντόπισης υπολειμματικής νόσου, οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για ραδιοισοτοπική θεραπεία.(Haugen et al., 2016).

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί παρενέργειες. Οι πιθανές παρενέργειες εξαρτώνται από τη χορηγούμενη δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο ασθενής κατά την θεραπεία αλλά και συνολικά. Οι βραχυπρόθεσμες παρενέργειες της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο εμφανίζονται κατά την θεραπεία είτε κατά την διάρκεια των πρώτων 3ημερών μετά την θεραπεία ενώ υποχωρούν σε μερικές ημέρες. Συχνότερες πρώιμες παρενέργειες αποτελούν η ναυτία ή/και ο εμετός, οι γαστρεντερικές διαταραχές με συχνότερη την γαστρίτιδα, η ξηροφθαλμία, οι παροδικές αλλαγές στη γεύση και την όσφρηση, ο πόνος και η διόγκωση των σιελογόνων αδένων, πόνος κατά την κατάποση, ο πονοκέφαλος και η κόπωση. Σε περιπτώσεις μερικής θυρεοειδεκτομής μπορεί να προκληθεί διόγκωση του υπολειπόμενου θυρεοειδικού ιστού ή των μεταστάσεων. Στις μακροπρόθεσμες (απώτερες) παρενέργειες, που εμφανίζονται μετά από μήνες και έτη, περιλαμβάνονται η απλασία του μυελού των οστών και η λευχαιμία. Επίσης ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις μπορεί να εμφανίσουν πνευμονική ίνωση.

Ακολουθεί η μεταθεραπευτική απεικόνιση με ένα ολόσωμο σπινθηρογράφημα, 7 έως 10 μέρες μετά την θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και 8-12 μήνες αργότερα για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Στα πλαίσια της παρακολούθησης των ασθενών (follow up) 6 μήνες μετά την θεραπεία συστήνονται εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος που περιλαμβάνει την μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης ορού Tg, υπέρηχος του θυρεοειδή αδένου και ολόσωμο σπινθηρογράφημα. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται στους 12μήνες μετά την θεραπεία και στην συνέχεια οι ασθενείς παρακολουθούνται και εξετάζονται ανά έτος. Σε περίπτωση ευρημάτων στο σπινθηρογράφημα εξετάζεται η χορήγηση επαναληπτικής δόσης θεραπευτικού ραδιενεργού ιωδίου. Ενώ απουσία ευρημάτων στο σπινθηρογράφημα αλλά υψηλές τιμές θυρεοσφαιρίνης χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με ολόσωμη απεικόνιση PET/CT με F¹⁸-FDG.

Υποτροπή καρκίνου θυρεοειδούς

Η υποτροπή μπορεί να είναι τοπική ή/και απομακρυσμένη. Υποτροπές συνηθέστερα εντοπίζονται στον τράχηλο και αφορούν την θυρεοειδική κοίτη, τους τραχηλικούς λεμφαδένες αλλά και συνδυασμό των παραπάνω. Αντιμετωπίζονται με ριζική εκτομή των υποτροπών, ενώ διαφυλάσσεται η ακεραιότητα του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Ακολουθεί η μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, η οποία μειώνει τον κίνδυνο νέας υποτροπής.

Ραδιοϊχνηθέτες- ραδιοφάρμακα

Τα ραδιοφάρμακα- ραδιοϊχνηθέτες είναι οργανικές ή ανόργανες ουσίες, επισημασμένες με άτομα που εκπέμπουν ραδιενέργεια (ραδιονουκλίδια ή ραδιοϊσότοπα) που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς και διαγνωστικούς σκοπούς αντίστοιχα. Στην κλασική πυρηνική ιατρική χρησιμοποιούνται ραδιονουκλίδια που έχουν την ιδιότητα να εκπέμπουν β ή γ ακτινοβολία, αλλά και συνδυασμό αυτών, ενώ για τις τεχνικές PET χρησιμοποιούνται ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ποζιτρόνια με το πιο ευρέως διαδεδομένο το ^{18}F (φθόριο 18) . Γνωστοί ραδιοϊχνηθέτες που χρησιμοποιούνται στην κλασική πυρηνική ιατρική για διαγνωστικούς σκοπούς είναι το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (τεχνητίο-99m), το ^{123}I (ιώδιο-123) κ.α. και για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς το ^{131}I (ιώδιο-131). Οι ραδιοϊχνηθέτες/ραδιοφάρμακα επιλέγονται με βάση τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, την ικανότητα τους να συγκεντρώνονται στο όργανο στόχο αλλά και την σύνδεση τους με το ραδιονουκλίδιο. Χαρακτηρίζεται ιδανικό όταν δεν προκαλεί παρενέργειες και δεν είναι τοξικό, ενώ ταυτόχρονα είναι εύκολα διαθέσιμο και να έχει χαμηλό κόστος παραγωγής.

Οι ραδιοϊχνηθέτες που χρησιμοποιούνται στην κλασική Πυρηνική Ιατρική για την σπινθογραφική απεικόνιση εκπέμπουν ακτινοβολία γ ενέργειας ~ 150 keV. Η χορήγηση τους γίνεται συνήθως ενδοφλεβίως, ενώ κάποια ραδιοφάρμακα χορηγούνται από το στόμα, εισπνεόμενα, ενδομυϊκά, ενδοαρτηριακά, υποδόρια, ενδοδερμικά, μέσω τοπικής χορήγησης, με χορήγησης σε κοιλότητες όπως ενδοαρθρικά. Κατά τις in vivo διαγνώστικές ή θεραπευτικές εξετάσεις η ακτινική επιβάρυνση των ασθενών είναι ελάχιστη.

2.2 Απεικόνιση

Η ραδιενέργεια η οποία χρησιμοποιείται στην Πυρηνική Ιατρική εκπέμπεται κατά την ραδιενεργό διάσπαση ραδιονουκλιδίων. Κατά την μετάπτωση των ραδιοϊσοτόπων πυρήνων σε χαμηλότερες ενεργειακές στάθμες εκπέμπεται ηλεκτρομαγνητική ή σωματιδιακή ακτινοβολία. Τα εκπεμπόμενα σωματίδια είναι σωματίδια α , β^- ή β^+ σωματίδια ή φωτόνια.

Η Πυρηνική ιατρική χρησιμοποιεί ακτίνες γ στην απεικόνιση, σωματίδια α και β στις θεραπευτικές εφαρμογές. Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση που χρησιμοποιείται κατά στην διαγνωστική πυρηνική ιατρική περιλαμβάνει τις τεχνικές της επίπεδης-δισδιάστατης σπινθηρογραφικής μελέτης (planar scintigraphy), της τρισδιάστατης τομογραφίας μονοφωτονιακής εκπομπής (single-photon emission computed tomography – SPECT), της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET) και τα υβριδικά συστήματα απεικόνισης (hybrid imaging modalities), όπως το SPECT-CT και PET/CT, τα οποία συνδυάζουν την γ κάμερα και τον ποζιτρονικό τομογράφο με αξονικό τομογράφο (CT). σε όλες τις εξετάσεις της Πυρηνικής Ιατρικής χρησιμοποιούνται ραδιοϊχνηθέτες οι οποίοι εισάγονται στον ασθενή και μέσω της απορρόφησης της ακτινοβολίας από όργανα ενδιαφέροντος και της χωρικής κατανομής της ενέργειας λαμβάνουμε μορφολογικές αλλά και λειτουργικές πληροφορίες της περιοχής ενδιαφέροντος.

2.2.1 Η γ κάμερα στην δισδιάστατη επίπεδη-planar σπινθηρογραφική απεικόνιση

Το σπινθηρογράφημα (scintigraphy) βασίζεται στη χρήση της γ κάμερας, παλαιότερα γνωστή ως Anger κάμερα (Καρακατσάνης, 2003). Η λειτουργία της βασίζεται στην ανίχνευση της ακτινοβολίας γ που εκπέμπεται από τους ραδιοϊχνηθέτες που χορηγούνται στον ασθενή, στην ανασύνθεση των σημάτων και στην παραγωγή της εικόνας. Στην συνέχεια τα ανιχνευτικά συστήματα βελτιώθηκαν και δημιουργήθηκε η τομογραφική γ κάμερα SPECT με τη δυνατότητα τρισδιάστατων εικόνων (Single Photon Emission Computed Tomography).

Σήμερα υπάρχουν δύο ειδών γ κάμερες, η Anger Camera με κρύσταλλο NaI (T1) και με ψηφιακούς ανιχνευτές. Η Anger camera χρησιμοποιεί κατευθυντήρες οι οποίοι εστιάζουν στο όργανο απεικόνισης και λαμβάνουν λήψεις περιστρεφόμενοι γύρω από το όργανο, τέλος ακολουθεί η ανακατασκευή εικόνας μέσω επαναληπτικών αλγορίθμων (Shi et al., 2020).

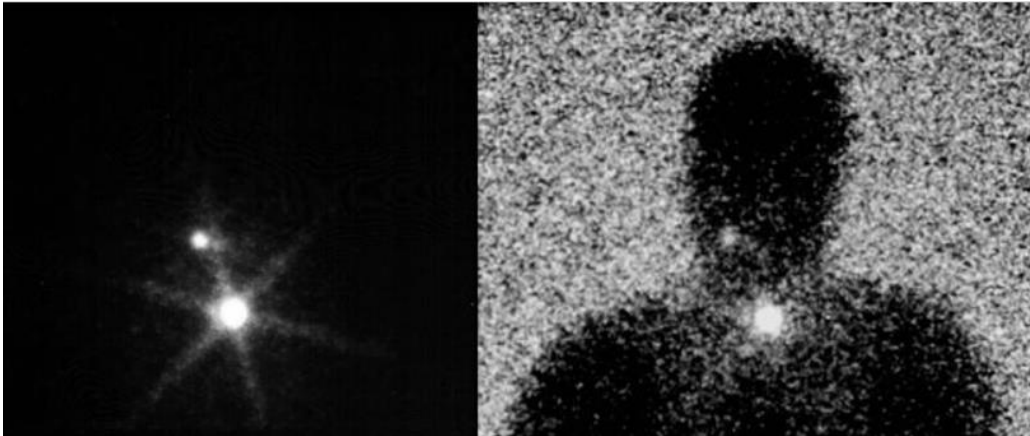
Αποτελείται από τον κατευθυντήρα, τον κρύσταλλο ανιχνευτή, την διάταξη που ανιχνεύει την ακτινοβολία, κυκλώματα προσδιορισμού θέσης και έναν σταθμό επεξεργασίας της απεικόνισης (Zaidi, 2006).

Η επίπεδη απεικόνιση (planar) είναι μια στατική δισδιάστατη απεικόνιση της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο όργανο ενδιαφέροντος. Μπορούν να ληφθούν πολλαπλές εικόνες από διάφορες γωνίες απεικόνισης (πρόσθια, οπίσθια, πλάγια και λοξά). Παραδείγματα στατικών απεικονίσεων αποτελεί το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς, νεφρών, πνευμόνων αλλά και το ολόσωμο σπινθηρογράφημα (Καρακατσάνης, 2003).

Μια τυπική εξέταση στον τομέα της πυρηνικής ιατρικής απαιτεί την ενδοφλέβια είτε με κατάποση χορήγηση κατάλληλου ραδιοϊχνηθέτη στον ασθενή. Οι ραδιοϊχνηθέτες είναι βιομόρια επισημασμένα με ραδιονουκλίδια.. Επιλέγονται με βάση το όργανο στόχο που θα διερευνηθεί. Ο ραδιοϊχνηθέτης, εισέρχεται στο σώμα του ασθενούς και συγκεντρώνεται στις πάσχουσες περιοχές εκπέμποντας ακτινοβολία, η οποία στην συνέχεια ανιχνεύεται από τα κατάλληλα συστήματα όπως γ κάμερα, SPECT/CT και PET/CT. Η ακτινοβολία συλλέγεται από τους ανιχνευτές και παράγεται η εικόνα της υπό εξέταση περιοχής. Οι εικόνες αξιολογούνται από τους πυρηνικούς ιατρούς. Ο ασθενής εξακολουθεί να εκπέμπει ακτινοβολία για κάποιο χρονικό διάστημα ανάλογα με τον ραδιοϊχνηθέτη που του χορηγήθηκε και την βιοκινητική του.

Τα κύρια μέρη της γ κάμερας είναι η κεφαλή probe, η οποία αποτελείται από τον απαριθμητή σπινθηρισμών από Ιωδιούχο Νάτριο με ενεργοποιητή Θάλλιο NaI(Tl) (scanner) που προσαρμόζεται αναλόγως την σάρωση και το σύστημα καταγραφής και επεξεργασίας των σημάτων που συλλέγει η κεφαλή. Ο απαριθμητής σπινθηρισμών περιέχει τον κρύσταλλο-σπινθηριστή και τον φωτοπολλαπλασιαστή. Συνολικά το σύστημα φασματοσκοπίας, το οποίο ανιχνεύει την ακτινοβολία, αποτελείται από τον απαριθμητή σπινθηρισμών, την μονάδα υψηλής τάσης, τον προενισχυτή, τον γραμμικό ενισχυτή, τον αναλυτή ύψους παλμών και τέλος τον καταμετρητή. Συνοπτικά η λειτουργία του απαριθμητή σπινθηρισμών στηρίζεται στην παραγωγή φωτός φθορισμού (σπινθήρας) κατά την αποδιέγερση του κρυστάλλου, ο οποίος στην συνέχεια στην συστοιχία φωτοπολλαπλασιαστών (photomultiplier tubes- PMT's), μέσω της διαφοράς δυναμικού που επικρατεί στις δυνόδους, μετατρέπεται σε ηλεκτρόνια και ενισχύεται αναλογικά. Το σύνολο των παλμών καταγράφεται υπό την μορφή μελανών κηλίδων. Η πυκνότητα των κηλίδων καθορίζεται από την ένταση της ακτινοβολίας που ανιχνεύει ο απαριθμητής σπινθηρισμών. Ακολουθεί η ανασύσταση της προσλαμβανόμενης ακτινοβολίας και ανασχηματίζεται το είδωλο της υπό εξέτασης περιοχής. (Παπαστεφάνου,2001)

Η επίπεδη απεικόνιση planar δημιουργεί διδιάστατες εικόνες της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο σώμα του ασθενή.



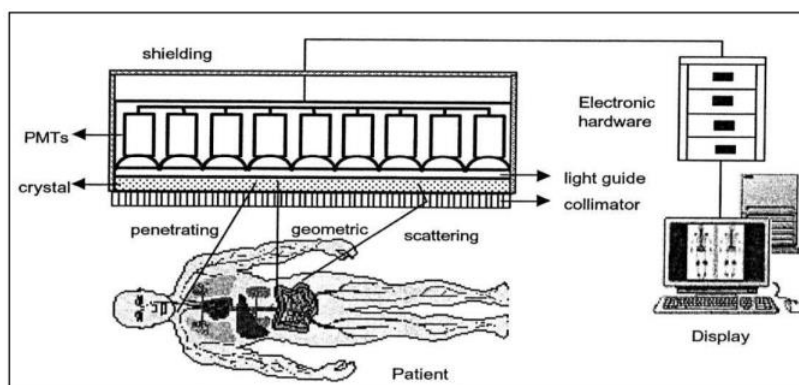
Εικόνα 3: Στατική απεικόνιση κεφαλής-τραχήλου σε WBS με I^{131} . α) Στην αριστερή εικόνα εντοπίζονται δύο εστίες πρόσληψης. β) Στην δεξιά εικόνα με τοποθέτηση πηγής $Co-57$ πίσω από τον ασθενή επιτυγχάνεται η απεικόνιση των ορίων του σώματος .

2.2.2 Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής SPECT (single photon emission computed tomography)

Η εξέλιξη της τεχνολογίας επέφερε την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής SPECT (τομογραφική γ κάμερα) που έχει την δυνατότητα λήψης διαφόρων τομών του ιστού σε βάθος και δημιουργία τρισδιάστατων εικόνων. Αποτελείται από μία γ -camera με έναν έως και τέσσερις ανιχνευτές NaI (TI) προσαρμοσμένους σε ένα βραχίονα που κινούνται γύρω από το εξεταζόμενο όργανο με μεσοδιαστήματα $3^\circ - 10^\circ$ για $180^\circ - 360^\circ$. Το σύστημα υπολογιστικής τομογραφίας φωτονίου (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) χρησιμοποιεί σπινθηριστές που περιστρέφονται γύρω από την εξεταζόμενη περιοχή στο σώμα του ασθενή και απεικονίζεται η τρισδιάστατη χωρική κατανομή της ραδιενέργειας στο σώμα του ασθενούς. Ακολουθεί η ποσοτικοποίηση της in vivo πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου, η ανασύνθεση των δεδομένων που συλλέγονται από τις κεφαλές (backprojection-οπισθοπροβολή και iterative methods-μέθοδοι επαναλαμβανόμενων προσεγγίσεων), ο ποιοτικός έλεγχος (διορθώσεις μικρομετατοπίσεων του άξονα ή του κέντρου περιστροφής και ανομοιογένειες) και σχηματίζεται η εικόνα. Η καταγραφόμενη εικόνα αντικατοπτρίζει τον τρόπο πρόσληψης και μεταβολισμού του

ραδιοφαρμάκου, απεικονίζοντας έτσι τη λειτουργική κατάσταση του υπό εξέταση ιστού και οργάνου.

Τα βασικότερα πλεονεκτήματα της SPECT είναι η ικανότητα εντοπισμού βλαβών μικρότερων διαστάσεων και η σύνθεση καθέτων τομών που παρέχει πληροφορίες σχετικά με το βάθος του οργάνου. Επομένως παρέχει εικόνες με καλύτερη διακριτική ικανότητα στην ανίχνευση και τον εντοπισμό εστιών. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της τομογραφικής απεικόνισης είναι οι ανατομικές πληροφορίες που καθιστούν ακριβέστερη την χαρτογράφηση του σώματος. Ενώ στα μειονεκτήματα της τεχνικής συμπεριλαμβάνεται ο χρόνος που απαιτείται για την εξέταση, περίπου 15-20 λεπτά. Η διακριτική ικανότητα των συστημάτων αυτών είναι 8-15 mm (full width half maximum) ανάλογα με την εξέταση. (Zaidi, 2006)



Εικόνα 4: Βασικά μέρη και λειτουργία της γ κάμερας (Zaidi,2006)

2.2.3 SPECT/CT

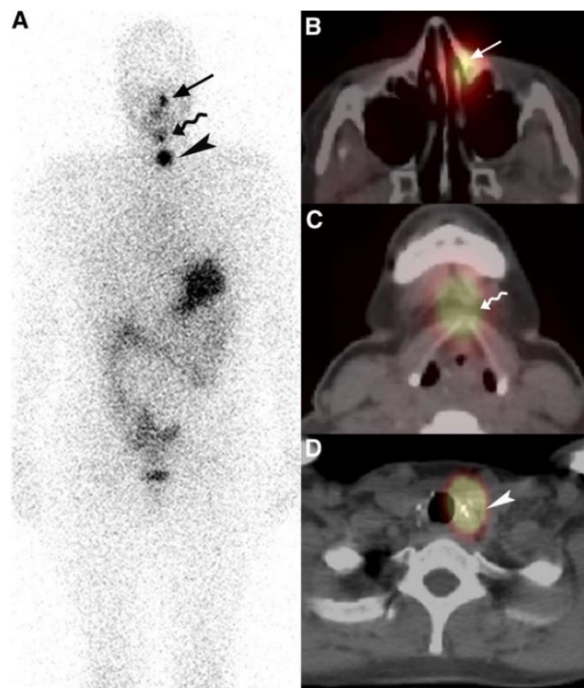
Οι πρώτες προσπάθειες δημιουργίας υβριδικών συστημάτων έγιναν στις αρχές της δεκαετίας 1990 από τον Hasegawa και τους συνεργάτες του, οι οποίοι ενσωμάτωσαν την αξονική τομογραφία CT για την διόρθωση εξασθένησης των απεικονίσεων SPECT (Patton et al., 2009). Τα πρώτα κλινικά συστήματα αναπτύχθηκαν το 1999, ενώ συστήματα δεύτερης γενιάς εμπορικά διαθέσιμα έγιναν το 2004 (Patton et al., 2009)

Τα υβριδικά συστήματα που συνδυάζουν τομογραφική σπινθηρογραφική απεικόνιση SPECT και αξονική CT παράγουν εικόνες υψηλής ανάλυσης και λεπτομέρειας, ενώ παρέχουν λειτουργικές και ανατομικές πληροφορίες αυξάνοντας έτσι τις διαγνωστικές ικανότητες. Η λήψη της SPECT και της CT απεικόνισης είναι διαδοχική, καθώς τα δύο απεικονιστικά συστήματα

αποτελούν μέρη μιας διάταξης και παρέχουν την δυνατότητα διαδοχικής απεικόνισης του εξεταζόμενου χωρίς την μετακίνηση του. Η αξονική απεικόνιση χαμηλής δόσης εντοπίζει τα ευρήματα και χρησιμοποιείται για την διόρθωση εξασθένησης ακτινοβολίας. Το SPECT/CT είναι ένα ισχυρό διαγνωστικό σύστημα που επιτρέπει τον ακριβή ανατομικό εντοπισμό αλλά ταυτόχρονα και χαρακτηρισμό των εστιών πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. βελτιώνοντας σημαντικά την διαγνωστική αξία σε σχέση με την επίπεδη (planar) απεικόνιση. Συγκεκριμένα παρέχουν λειτουργικές αλλά και ανατομικές πληροφορίες που συνδυάζονται σε μια εικόνα, ενώ μέσω της διόρθωσης της εξασθένησης βελτιώνεται η ποιότητα της απεικόνισης και η εκτίμηση των εν τω βάθει ιστών. Η διόρθωση της απορροφούμενης γ ακτινοβολίας, η οποία υφίσταται απορρόφηση και σκέδαση, μέσω των συστημάτων της υπολογιστικής τομογραφίας αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα του SPECT. Οι απεικονιστικές τεχνικές ενεργοποιούνται διαδοχικά (sequential scanning) και ακολουθεί η σύντηξη των διαφορετικών απεικονίσεων (registration).

Τα σύγχρονα υβριδικά συστήματα, κατά τον μεταθεραπευτικό έλεγχο για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς (DTC), αναδεικνύουν περιοχές συγκέντρωσης ραδιενεργού ιωδίου και παρέχουν ταυτόχρονα ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες. Μειονεκτήματα των υβριδικών αυτών συστημάτων αποτελούν το υψηλότερο κόστος, ο μεγαλύτερος χρόνος παραμονής στο μηχάνημα (μια εξέταση διαρκεί περίπου 20 λεπτά ενώ ο ασθενής πρέπει να είναι ακίνητος σε σταθερή θέση), αλλά και η χαμηλή αλλά όχι αμελητέα πρόσθετη έκθεση σε ακτινοβολία 1-4mSv/CT (Avram et al.,2012). Με τα συστήματα αυτά επιτυγχάνεται η ακριβής ανατομική εντόπιση αλλά και ο χαρακτηρισμός των περιοχών που προσλαμβάνουν και επανεκπέμπουν ραδιενεργό ιώδιο ως καλοήθεις υπολειπόμενος θυρεοειδικός ιστός είτε δομές με φυσιολογική δραστηριότητα, ή κακοήθεις σε περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων. Με τη βοήθεια των υβριδικών συστημάτων μειώνονται τα ποσοστά των ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων όπως φαίνεται στην εικόνα 5 και διαχωρίζουν τις εστίες πρόσληψης ιωδίου ^{131}I σε εστίες καλοήθους και κακοήθους δραστηριότητας (Avram et al.,2012). Συγκεκριμένα παρουσιάζεται μια περίπτωση από την κλινική πράξη, αφορά γυναίκα ασθενή που υποβλήθηκε σε μεταθεραπευτικό SPECT/CT καθώς εμφάνισε επίπεδο θυρεοσφαιρίνης μικρότερο από 0,5 ng/mL και ύπαρξη αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα αριστερά φαίνεται η επίπεδη πρόσθια ολόσωμη απεικόνιση στην οποία αναδεικνύονται 3 διακριτές εστίες (εικόνα A), μια στο πρόσωπο και δύο στην περιοχή του τραχήλου. Το υβριδικό σύστημα SPECT/CT ανέδειξε μια εστία στον ρινοδακρυϊκό πόρο (εικόνα B), με καλοήθη συσσώρευση ραδιενεργού ιωδίου εντός των δακρυϊκών εκκρίσεων που παροχετεύονται στη ρινική κοιλότητα και μια μεταστατική εστία στην άνω γνάθο. Η μεσαία εστία εμφανίζεται στην άκρη του υοειδούς οστού και αποτελεί υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού

πόρου, που σχηματίστηκε από υπολείμματα θυρεοειδικών κυττάρων που βρίσκονται κατά μήκος του θυρεογλωσσικού πόρου κατά την εμβρυολογική μετακίνηση του θυρεοειδούς από τη βάση της γλώσσας στην τελική του θέση στον κάτω λαιμό. Τέλος η κατώτερη εστία αποτελεί πιθανό κατάλοιπο θυρεοειδούς ιστού καθώς εντοπίζεται παρατραχειακά στο αριστερό τμήμα του θυρεοειδούς κοντά στα χειρουργικά κλιπ. Οι εστίες στην περιοχή του κεντρικού παρατραχειακού αυχένα χαρακτηρίζονται καλοήθης κατάλοιπο όταν δεν υπάρχουν στοιχεία εξωθυρεοειδικής επέκτασης στην ανασκόπηση της χειρουργικής παθολογίας και τα όρια χειρουργικής εκτομής είναι αρνητικά (Avram et al.,2012).



Εικόνα 5: Η ασθενής είναι γυναίκα 37 ετών, μετά από ολική θυρεοειδεκτομή για θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς με διεγερμένο επίπεδο θυρεοσφαιρίνης μικρότερο από 0,5 ng/mL και ύπαρξη αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης. Διαγνωστική σάρωση που ελήφθη 24 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα 37 MBq (1 mCi) I^{131} Αριστερά (A) planar σάρωση: 1 εστία στο πρόσωπο και 2 την τραχηλική περιοχή, δεξιά SPECT/CT σάρωση: (B) 1 καλοήθης εστία στον ρινοδακρυϊκό πόρο και 1 μεταστατική εστία στην περιοχή της άνω γνάθου, (C) υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου και (D) υπολειμματικός θυρεοειδικός ιστός ([Πηγή](#))

Οι πληροφορίες που παρέχει το υβριδικό σύστημα SPECT/CT επηρεάζουν την κλινική διαχείριση πολλών ασθενών με DTC. Αρχικά παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την σταδιοποίηση της νόσου ενώ στα πλαίσια της παρακολούθησης follow up παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση στην θεραπεία μέσω της ειδικής εξατομικευμένης τρισδιάστατης

δοσιμετρίας, εκτιμώντας την απορροφούμενη δόση στον όγκο αλλά και στα όργανα ενδιαφέροντος (Prideaux et al., 2007).

Τέλος από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί φαίνεται πως η χρήση του SPECT/CT έχει αλλάξει την θεραπευτική προσέγγιση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Το SPECT/CT, σε ασθενείς με DTC βελτίωσε τον εντοπισμό των μεταστάσεων σε ποσοστό 21% (20 στους 94 ασθενείς), ανέδειξε μεταστάσεις που δεν ανιχνεύθηκαν με την επίπεδη μέθοδο σε ποσοστό 12,8% (12 από τους 94 ασθενείς που εξετάστηκαν) και τέλος παρείχε πληροφορίες που οδήγησαν στην τροποποίηση του θεραπευτικού πλάνου σε 22 από τους 94 ασθενείς (23%), όπως αποδεικνύεται από την μελέτη των Wang et al. (Wang et al., 2008). Σχετικά με την σταδιοποίηση, η μελέτη των Mustafa et al. ανέδειξε ότι το SPECT/CT συγκριτικά με το planar παρείχε πιο ακριβείς πληροφορίες για το στάδιο στο 24,5% των 151 ασθενών με θηλώδες καρκινώμα θυρεοειδούς (PTC) (Mustafa et al., 2010). Στην προοπτική μελέτη των Kohlfuerst et al. συμμετείχαν ασθενείς με ασαφή ευρήματα στο επίπεδο μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα (ptWBS). Συνολικά σε ποσοστό 24,4% οι μεταθεραπευτικές σαρώσεις SPECT/CT με ¹³¹I οδήγησαν σε αλλαγή της θεραπευτικής αντιμετώπισης (10 από τους 41 ασθενείς). Επανασταδιοποίησε ασθενείς ως προς τους προσβεβλημένους λεμφαδένες και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστά 36,4% και 21,1% αντίστοιχα, ενώ οδήγησε σε αλλαγή θεραπείας σε 8 από τους 33 ασθενείς με εστίες στον αυχένα και 2 από τους 19 ασθενείς με απομακρυσμένες από τον αυχένα εστίες. (Kohlfuerst et al., 2009). Τέλος οι Aide et al. αναφέρουν ότι το μεταθεραπευτικό SPECT/CT με ¹³¹I εμφανίζει μόλις 7% ασαφή αποτελέσματα, έναντι 29% για το επίπεδο σπινθηρογράφημα. Συνολικά σε 16 ασθενείς με απροσδιόριστες εστίες από το WBS, το SPECT/CT ήταν αρνητικό για 9 από τους 9 ασθενείς που δεν είχαν υποτροπιάσει, ενώ επιβεβαίωσε υπολειπόμενη νόσο ή υποτροπή σε 4 από τους 5 ασθενείς (Aide et al., 2009). Αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει και η ομάδα Chen et al., το SPECT/CT χαρακτηρίζεται από υψηλότερη διαγνωστική αξία στην διαχείριση του DTC καθώς εμφάνισε 85% ακρίβεια χαρακτηρισμού εστιών πρόσληψης ραδιοφαρμάκου που χαρακτηρίστηκαν ασαφείς κατά την επίπεδη απεικόνιση (Chen et al., 2008).

Συμπερασματικά η ποιότητα των εικόνων SPECT/CT υπερτερεί έναντι της επίπεδης απεικόνισης τόσο στην σταδιοποίηση και την κλινική διαχείριση των ασθενών. Η κλινική χρησιμότητα των απεικονίσεων με τα υβριδικά αυτά συστήματα διαφέρει ανάλογα με τον χρονικό διάστημα κατά το οποίο γίνεται η σάρωση. Απεικονίσεις πριν την χειρουργική αφαίρεση μειώνουν τον αριθμό των αμφίβολων εστιών, βοηθάνε στην ερμηνεία τους και σε συνδυασμό με τα επίπεδα Tg στον ορό συμβάλουν στην μετεγχειρητική επανασταδιοποίηση της νόσου. (Wong et al., 2010). Με την μεταθεραπευτική ολόσωμη σάρωση με SPECT/CT ολοκληρώνεται η

σταδιοποίηση και η διαχείριση των ασθενών, ενώ συμβάλει στην πρόγνωση της νόσου. Τέλος κατά την περίοδο παρακολούθησης το SPECT/CT εμφανίζει υψηλότερη ειδικότητα, ενώ η ευαισθησία των υβριδικών συστημάτων δεν διαφέρει από τα επίπεδα συστήματα απεικόνισης (Menges et al., 2012) . Σε μελέτες ασθενών με DTC αναδεικνύεται η διαγνωστική αξία του SPECT/CT έναντι της συμβατικής επίπεδης απεικόνισης, με τον ακριβή εντοπισμό των εστιών πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου στις λεμφαδενικές μεταστάσεις έναντι του υπολειπόμενου θυρεοειδικού ιστού, στους πνεύμονες έναντι των μεταστάσεων του μεσοθωρακίου και στον σκελετό. Ακόμη παρέχει κλινικές πληροφορίες που θα παραπέμψουν σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο 131 ή πρόληψη περιττής θεραπείας, θα προσαρμόσουν στην δόση του ραδιοϊωδίου και θα αναδείξουν την ανάγκη για χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία πιθανών εστιών (Tharp et al., 2004). Η παρακολούθηση με απεικόνιση SPECT/CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο ανταπόκρισης στην θεραπευτική αντιμετώπιση καθώς παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις διαστάσεις του όγκου αξιολογώντας την συρρίκνωση του όγκου. Εφαρμογές ραδιοβιολογικής μοντελοποίησης χρησιμοποιούν εικόνες SPECT/CT και προσδιορίζουν τις βιολογικές παρενέργειες της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο υπολογίζοντας την δόση απορρόφησης στον όγκο αλλά και των περιοχών ενδιαφέροντος μέσω της χωρική κατανομή της ενέργειας της ακτινοβολίας στις ανατομικές εικόνες CT του κάθε ασθενούς. (Prideaux et al., 2007).

Η μέθοδος υβριδικής απεικόνισης χαρακτηρίζεται ως μια πολύ ευαίσθητη διαγνωστική διαδικασία που πρέπει να περιλαμβάνεται στην κλινική πρακτική κατά την διαχείριση ασθενών με DTC μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Η χρήση των υβριδικών συστημάτων έχει ξεπεράσει πολλούς περιορισμούς της επίπεδης απεικόνισης (Shinto et al., 2015). Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει το κλινικό όφελος των υβριδικών τεχνολογιών SPECT/CT με ραδιενεργό ιώδιο. Η ομάδα του Alkhybari συμπεριέλαβαν κοορτή 98 ασθενών με πιθανότητα υποτροπής DTC (95% θηλώδεις και 5% θυλακιώδεις), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολόσωμο σπινθηρογράφημα WBS και στην συνέχεια σε απεικόνιση με SPECT/CT. Η επίπεδη απεικόνιση planar ανίχνευσε μόνο 338 (81,2%) συγκεκριμένα 139 στην περιοχή του αυχένα και 197 απομακρυσμένες. Το υβριδικό σύστημα προσδιόρισε με ακρίβεια όλες τις εστίες πρόσληψης, 358 εστίες (100%), 141 στην περιοχή του αυχένα και 217 απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς ταξινόμησε και ταυτοποίησε 139 από τις 141 βλάβες που χαρακτηρίστηκαν απροσδιόριστες στις επίπεδες εικόνες (Alkhybari et al., 2021). Χαρακτηριστικό πλεονέκτημα της υβριδικής μεθόδου SPECT/CT αποτελεί η ικανότητα να ελαχιστοποιεί τον αριθμό των διαγνωστικά απροσδιόριστων εστιών πρόσληψης ιωδίου. Η προστιθέμενη διαγνωστική αξία του SPETC/CT στην ταξινόμηση εστιών που χαρακτηρίστηκαν απροδιόριστες σε

επίπεδη απεικόνιση επιβεβαιώνεται και από τις μελέτες των Maruoka, Spanu και Grewal . Συγκεκριμένα οι 40 διαφορούμενες εστίες (27,2%) πρόσληψης ιωδίου χαρακτηρίστηκαν με την βοήθεια του SPECT/CT ως θετικές μεταστάσεις σε περιφερικούς λεμφαδένες είτε θυρεοειδικό ιστό καθώς και υπολείμματα καλόηθους πρόσληψης (Spanu et al., 2018). Οι συνδυασμένες εικόνες μειώνουν την ανάγκη διαφορετικών περαιτέρω απεικονίσεων σε 29 ασθενείς (20%) ενώ άλλαξαν τις αρχικές εκτιμήσεις κινδύνου υποτροπής αλλά και θεραπευτικής προσέγγισης σε 7 από τους 109 ασθενείς (6,4%) (Grewal et al., 2010). Ακόμη στην μελέτη των Chen et al., το SPECT/CT ταξινόμησε με ακρίβεια το 85% των απροσδιόριστων εστίων πρόσληψης ραδιοφαρμάκου, μεταβάλλοντας έτσι την θεραπευτική προσέγγιση για το 47% των ασθενών. Οι Tharp et al. απέδειξαν την αυξητική διαγνωστική αξία του SPECT/CT έναντι της επίπεδης απεικόνισης μεταβάλλοντας την θεραπευτική προσέγγιση σε 41 από τους 71 ασθενείς. Μείωσε το ποσοστό αβέβαιων ευρημάτων κατά 22% στην μελέτη των Aide et al., καθώς επίσης βοήθησε στην καλύτερη εκτίμηση ανταπόκρισης στην θεραπεία με το ραδιενεργό ιώδιο και ανέδειξε περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις (Ahmed et al.,2018).

Μελέτες για το μεταθεραπευτικό SPECT/CT έχουν αποδείξει ότι προσδιορίζει με ακρίβεια τις λεμφαδενικές εντοπίσεις στην περιοχή του τραχήλου σε σχέση με την Planar απεικόνιση. Στην έρευνα των Schmidt et al. 11 από τις 15 απροσδιόριστες εστίες πρόσληψης ραδιοφαρμάκου χαρακτηρίστηκαν μεταστατικές εστίες, ενώ 6 από τις 11 μεταστατικές εστίες που εντοπίστηκαν σύμφωνα με την επίπεδη απεικόνιση επαναταξινομήθηκαν ως καλοήθεις εστίες.

Η χρησιμότητα του SPECT/CT κατά την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών είναι αδιαμφισβήτητη, επηρεάζοντας τόσο την σταδιοποίηση και την διαστρωμάτωση κινδύνου αλλά και την θεραπευτική προσέγγιση. Μελέτες απέδειξαν την πρόσθετη διαγνωστική αξία της υβριδικής απεικόνισης συγκριτικά με την επίπεδη απεικόνιση, εντοπίζοντας 42 περισσότερες εστίες παθολογικής πρόσληψης. Συγκεκριμένα οι Spanu et al , συμπεριέλαβαν 108 ασθενείς, με το SPECT/CT να καταγράφει 158 εστίες, ενώ η επίπεδη απεικόνιση εντόπισε μόλις 116 εστίες. Μεταβάλλοντας έτσι την θεραπευτική αντιμετώπιση στους 35,6% των ασθενών που εντοπίστηκαν με παθολογικές εστίες και στο 20% των ασθενών που επαναταξινομήθηκαν χωρίς ενεργή νόσο. Συμπερασματικά, οι συγγραφείς προτείνουν την χρήση του SPECT/CT στην παρακολούθηση των ασθενών με DTC και θυρεοεκτομή, καθώς εντόπισαν μεταστατικά ευρήματα σε ασθενείς που είχαν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης και αντίστοιχα επιβεβαίωσαν μεταστατικές εντοπίσεις σε όλους τους ασθενείς που είχαν υψηλά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης.

Συμπερασματικά οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν την προστιθέμενη αξία των υβριδικών συστημάτων ως προς την ταξινόμηση των απροσδιόριστων εστιών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Το SPECT/CT αυξάνει τα διαγνωστικά ευρήματα σε σχέση με την επίπεδη planar απεικόνιση, προσδιορίζει περισσότερες εστίες με ακρίβεια ενώ βελτιώνει την διάκριση μεταξύ κακοήθων βλαβών από τις εστίες φυσιολογικής πρόσληψης. Βοηθάει στην επαναταξινόμηση του ασθενούς με αναβάθμιση ή υποβάθμιση του κινδύνου υποτροπής της νόσου, προσδιορίζει την ανταπόκρισή στην θεραπεία και αναδεικνύει την ανάγκη για αλλαγή στην θεραπευτική προσέγγιση. Η υβριδική απεικόνιση SPECT/CT αποτελεί ισχυρό εργαλείο τόσο στην βραχυπρόθεσμη απεικόνιση ασθενών με DTC κατά την σταδιοποίηση και διαστρωμάτωση κινδύνου όσο και κατά την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών. Ωστόσο η χρήση του δεν αποτελεί διαδεδομένη κλινική ρουτίνα, καθώς εκτελείται μόνο για ασθενείς με απροσδιόριστα ευρήματα είτε στην περιοχή του τραχήλου είτε απομακρυσμένα.

Μειονεκτήματα της επίπεδης απεικόνισης WBS αποτελούν η κακή ποιότητα εικόνας, χαμηλή ανάλυση και έλλειψη ανατομικών πληροφοριών και η δυσκολία διαφοροποίησης ευρημάτων φυσιολογικής πρόσληψης και μεταστάσεων (Haugen et al., 2016; Ahmed et al., 2018; Wong et al., 2008). Τα υβριδικά συστήματα παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση και προσδιορισμό των εστιών πρόσληψης ιωδίου και έχουν ξεπεράσει τους περισσότερους περιορισμούς της planar απεικόνισης (Shinto et al., 2015), καθώς προσδιορίζουν την ανατομική εντόπιση και το μέγεθος του όγκου, χαρακτηρίζουν τις εστίες πρόσληψης ως καλοήθεις ή κακοήθεις (Oh&Ahn, 2012 ; Wong et al., 2008) και θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνονται στην κλινική πράξη μετεγχειρητικά σε ασθενείς με DTC.

3. Σκοπός της μελέτης

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας των υβριδικών συστημάτων ¹³¹I SPECT/CT WBS έναντι του planar WBS I¹³¹, κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με DTC που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή. Μέχρι σήμερα η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο θυρεοειδής αποτελεί το planar ¹³¹I WBS. Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των σπινθηρογραφικών εικόνων του planar WBS είναι η αδυναμία ακριβούς ανατομικής εντόπισης και χαρακτηρισμός των ευρημάτων. Η τομογραφική απεικόνιση με SPECT στερείται επίσης ανατομικών πληροφοριών. Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της προστιθέμενης

διαγνωστικής αξίας των υβριδικών μεθόδων έναντι της επίπεδης απεικόνισης βασίστηκε στην εξής διαδικασία:

1. Αναζήτηση και καταγραφή των γνωματεύσεων των σπινθηρογραφημάτων με ένδειξη μεταθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ιστορικό καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή.
2. Καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών και της χορηγούμενης δόσης του ραδιοφαρμάκου.
3. Για να αξιολογήσουμε την σκοπιμότητα πρόσθετων σαρώσεων SPECT/CT πραγματοποιήθηκε σύγκριση του πλήθους ευρημάτων μεταξύ του planar WBS μόνο και SPECT/CT WBS στις περιοχές ενδιαφέροντος.
4. Η συσχέτιση των δύο μεθόδων βασίστηκε στα ευρήματα που καταγράφηκαν στις γνωματεύσεις. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δύο μεθόδων ως προς τις εστίες πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου, την ανατομική εντόπιση τους είτε στην περιοχή του τραχήλου είτε απομακρυσμένα και την διάκριση μεταξύ κακοήθων βλαβών από τις εστίες φυσιολογικής πρόσληψης.
5. Τα ευρήματα του WBS είτε επαληθεύονται από το SPECT/CT ως παθολογικές εστίες, καλοήθεις βλάβες καθώς και εστίες φυσιολογικής πρόσληψης, είτε επαναταξινομούνται .
6. Ακολουθεί η σύγκριση των δύο μεθόδων σπινθηρογραφικής απεικόνισης σχετικά με τα ευρήματα τους.

4. Μεθοδολογία

4.1 Υλικό και μέθοδος

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 205 ασθενείς με ιστορικό καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ολική θυρεοειδεκτομή και θεραπεία με χορήγηση ραδιενεργού Ιωδίου I^{131} . Ο μεταθεραπευτικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2019-2022. Οι ασθενείς στα πλαίσια του μεταθεραπευτικού ελέγχου υποβλήθηκαν σε PS WBS και SPECT/CT WBS. Στο ΠΑΓΝΗ χρησιμοποιείται το μοντέλο SPECT/CT - Discovery NM/CT, της εταιρείας GE Medical System. Αποτελείται από γ camera NaI/PMT με ενσωματωμένο CT χαμηλής δόσης 16 τομών Optima CT540. Αρχικά πραγματοποιήθηκε

αναζήτηση φακέλων ασθενών από τη data base του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπινθηρογραφική ολόσωμη planar WBS και SPECT/CT επιλεκτικών περιοχών ενδιαφέροντος με βάση τα ευρήματα του WBS. Οι σαρώσεις πραγματοποιήθηκαν την ίδια ημέρα.



Εικόνα 6: Το υβριδικό σύστημα απεικόνισης SPECT/CT, NM/CT 670 DR της GE Discovery

4.2 Ασθενείς και κριτήρια

Οι ασθενείς έχουν ιστορικό καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή και έχουν υποστεί ολική θυρεοειδεκτομή. Οι εξεταζόμενοι ακολούθησαν κατάλληλη προετοιμασία, δίαιτα χαμηλή σε ιώδιο, διακοπή φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν ιώδιο και θεραπείας υποκατάστασης. Σκοπός της εξέτασης είναι ο εντοπισμός εναπομείναντος θυρεοειδικού ιστού, υπολειμματικής νόσου, λεμφαδενικών διηθήσεων και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Στους εξεταζόμενους χορηγείται κάψουλα ραδιενεργού ιωδίου ¹³¹I, και οι λήψεις λαμβάνονται 24-72 ώρες αργότερα. Στους ασθενείς παρέχονται οδηγίες ακτινοπροστασίας (αποφυγή επαφής με μικρά παιδιά και εγκύους για 7-10 ημέρες, κατανάλωση υγρών ώστε να αποβάλουν συντομότερα το ραδιοφάρμακο) για τη μείωση της ακτινικής επιβάρυνσης τόσο των ιδίων όσο και των οικείων τους.

4.3 Συλλογή στοιχείων

Αντίγραφο από την ιατρική γνωμάτευση της σπινθηρογραφικής απεικόνισης με ιώδιο 131 κρατήθηκε στο αρχείο του νοσοκομείου και αναζητήθηκε στην βάση δεδομένων. Αρχικά συλλέχθηκαν περιγραφικά δεδομένα από τις αναφορές-γνωματεύσεις των ασθενών και ακολούθησε η καταγραφή των σχετικών πληροφοριών. Τα δεδομένα εξήχθησαν χειροκίνητα και επικυρώθηκαν για να εξασφαλιστεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία της ανάλυσης.

4.4 Καταγραφή δεδομένων

Το ολόσωμο σπινθηρογράφημα planar WBS αποτελεί εξέταση με χαμηλής ποιότητας εικόνες, χαμηλής ανάλυσης, ενώ η έλλειψη ανατομικών πληροφοριών καθιστά δύσκολη την ερμηνεία φυσιολογικής πρόσληψης ιωδίου. Ερευνήσαμε εάν τα υβριδικά συστήματα SPECT με ενσωματωμένη CT χαμηλής δόσης έχουν πρόσθετη αξία συγκριτικά με την επίπεδη απεικόνιση ως προς την ανίχνευση υπολείμματος, τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Η πρόσληψη και συγκέντρωση ιωδίου σε σιελογόνους αδένες, στην ρινική και στοματική κοιλότητα αλλά και στο γαστρεντερικό και ουροποιητικό θεωρείται φυσιολογική και αποτελεί αιτίες ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Το ιώδιο μεταβολίζεται στο ήπαρ και στην συνέχεια αποβάλλεται μέσω του ουροποιητικού συστήματος, επομένως η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ, την χοληδόχο κύστη, τα νεφρά, το ουροποιητικό και γενικότερα το γαστρεντερικό σύστημα θεωρείται φυσιολογική. Επίσης πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη παρατηρείται και σε φλεγμονές. Οι αιτίες ψευδώς θετικών ευρημάτων ποικίλουν και παρακάτω αναλύονται μερικές περιπτώσεις που αφορούν τους δικούς μας ασθενείς. Συνολικά οι ερμηνευτικές παγίδες παρουσιάζονται και αναλύονται στον παρακάτω Πίνακα 2.

Παθολογικές εστίες θεωρούνται όσες εστίες προσλαμβάνουν ιώδιο και δεν συμπεριλαμβάνονται στις προαναφερθείσες περιοχές αναμενόμενης φυσιολογικής πρόσληψης, συνήθως αφορούν υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό είτε μεταστάσεις.

Συμπερασματικά το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο εμφανίζει φυσιολογική δραστηριότητα στους σιελογόνους αδένες, στο σάλιο, στο βλεννογόνο, στο γαστρεντερικό, στα νεφρά, στην ουροδόχο κύστη και στον θύμο αδέν. Το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή συνήθως δίνει απομακρυσμένες πνευμονικές μεταστάσεις, καθώς επίσης στον εγκέφαλο και τα οστά.

Ερμηνευτικές παγίδες
- Παρατηρείται συχνά η παρουσία μικρού εμβρυϊκού υπολείμματος στην πορεία του θυρεογλωσσικού πόρου , το οποίο μετά την θυρεοειδεκτομή υπερπλάσσεται και ανιχνεύεται στην απεικόνιση. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με θυρεοειδικό υπόλειμμα στην περιοχή της θυρεοειδικής κοίτης και με λεμφαδενική τραχηλική μετάσταση.
- Η συγκέντρωση ιωδίου στους σιελογόνους αδένες είναι στα πλαίσια της φυσιολογικής έκκρισης στο σίελο.
- Η έκκριση του ραδιοϊχνηθέτη στην στοματική κοιλότητα και το ρινικό βλεννογόνο αποδίδεται σε φυσιολογική πρόσληψη.
- Η συγκέντρωση ραδιοϊσοτόπου στο γαστρεντερικό και το ουροποιητικό θεωρείται φυσιολογική απέκκριση ραδιοϊσοτόπου.
- Η συγκέντρωση στο ήπαρ δικαιολογείται λόγω της διάσπασης ραδιενεργών θυρεοειδικών ορμονών – πρωτεϊνών από υπολειπόμενο ή μεταστατικό θυρεοειδικό ιστό.
- Παρατηρούνται επίσης συχνά ευρήματα στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής ή την κροταφική χώρα που οφείλονται στην αποβολή του ραδιοφαρμάκου μέσω του ιδρώτα και αποδίδονται σε ραδιομόλυνση λόγω εφίδρωσης .

***Πίνακας 2:** Ερμηνευτικές παραδοχές-παγίδες*

5. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Οι συνεχείς μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, περιγράφονται μέσω των μέτρων κεντρικής θέσης (μέση τιμή και διάμεσος) καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ελάχιστη και μέγιστη τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος και ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία της μεταβλητής.

Για να αξιολογήσουμε τη διαφορά στη δόση της ακτινοβολίας σύμφωνα με την σύγκριση των ευρημάτων των δύο μεθόδων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kruskal-Wallis.

Η στατιστική ανάλυση στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 25.0. Επιπλέον, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το $p < 0.05$.

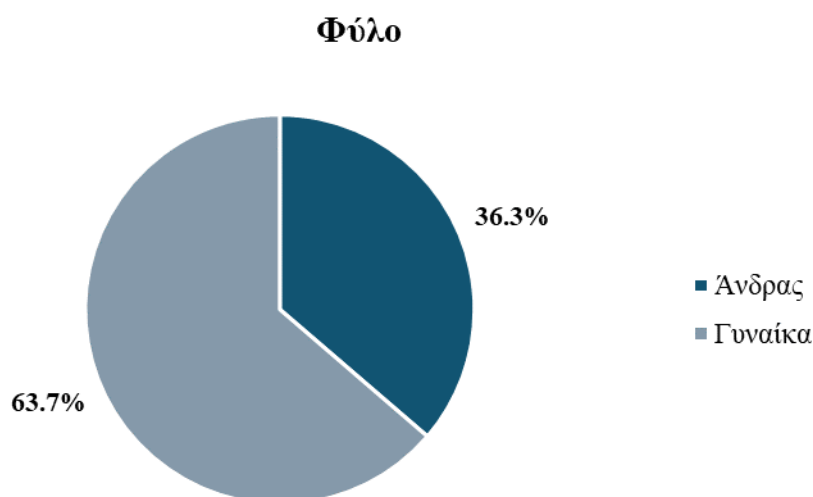
Συγκεκριμένα αξιολογήθηκε η συμφωνία των δύο μεθόδων σπινθηρογραφικής απεικόνισης. Ακολουθεί σύγκριση ως προς τον αριθμό των εστιών που εντόπισε η κάθε μέθοδος, τον αριθμό των φυσιολογικών και παθολογικών ευρημάτων, καθώς και την ανατομική εντόπιση τους.

5.1 Φύλο

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή του φύλου των ασθενών με DTC. Παρατηρείται ότι η πλειοψηφία ήταν γυναίκες (63.7%, N=131) (Γράφημα 1).

Πίνακας 3: Κατανομή φύλου

	N	%
Φύλο		
Άνδρας	74	36.3
Γυναίκα	131	63.7



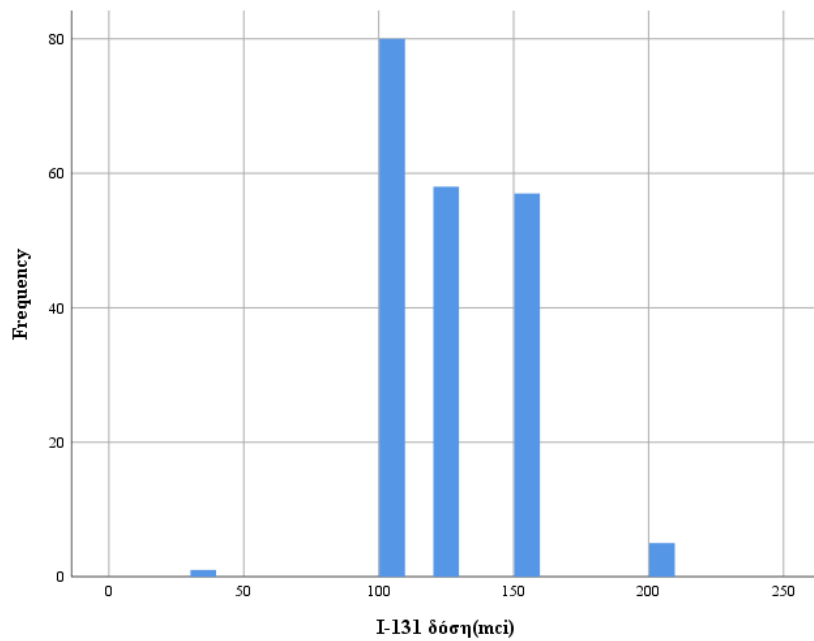
Γράφημα 1: Κατανομή του φύλου

5.2 Δόση ακτινοβολίας

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται η μέση δόση ακτινοβολίας που έλαβαν οι ασθενείς Η μέση δόση ήταν 122.09 mCi, με τυπική απόκλιση 24.751, ελάχιστη και μέγιστη τιμή από 30 mCi έως 200 mCi (Γράφημα 2).

Πίνακας 4: Μέση δόση ακτινοβολίας

	M.O.	T.A.	Ελάχιστη	Μέγιστη
I^{131} δόση(mCi)	122.09	24.751	30	200



Γράφημα 2: Κατανομή της δόσης ακτινοβολίας

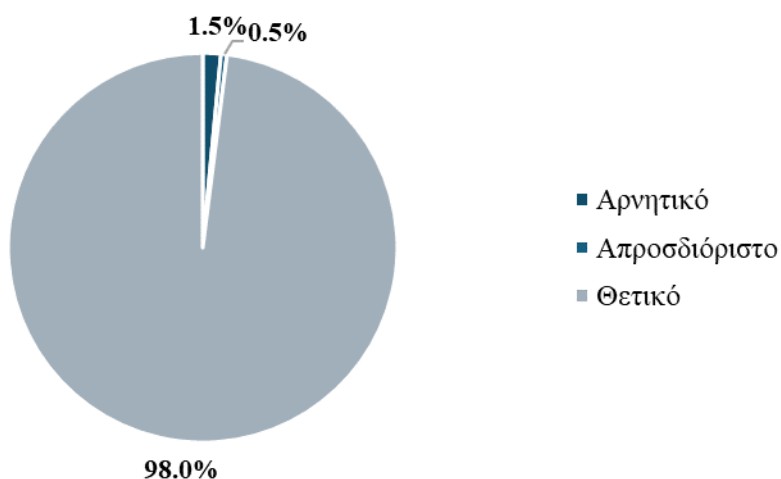
5.3 PLANAR WBS

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της planar WBS ¹³¹I. Το 98% (N=201) των αποτελεσμάτων του σπινθηρογραφήματος ήταν θετικά με παθολογικά ευρήματα που αφορούσαν είτε υπολειπόμενο θυρεοειδικό ιστό είτε λεμφαδενικές διηθήσεις και απομακρυσμένες μεταστάσεις, το 1.5% (N=3) αρνητικά και αφορούσαν ευρήματα που αποδόθηκαν σε φυσιολογική πρόσληψη ραδιοφαρμάκου, απροσδιόριστα αποτελέσματα βρέθηκαν σε 1 ασθενή σε ποσοστό 0.5%, (N=1) (Γράφημα 3).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα μεθόδου WBS Rx- planar

	N	%
Αποτέλεσμα		
Αρνητικό	3	1.5
Απροσδιόριστο	1	0.5
Θετικό	201	98.0

Αποτέλεσμα WBS Rx- planar



Γράφημα 3: Αποτελέσματα μεθόδου WBS Rx- planar

5.3.1 Ανιχνεύσιμος αριθμός εστιών στην planar

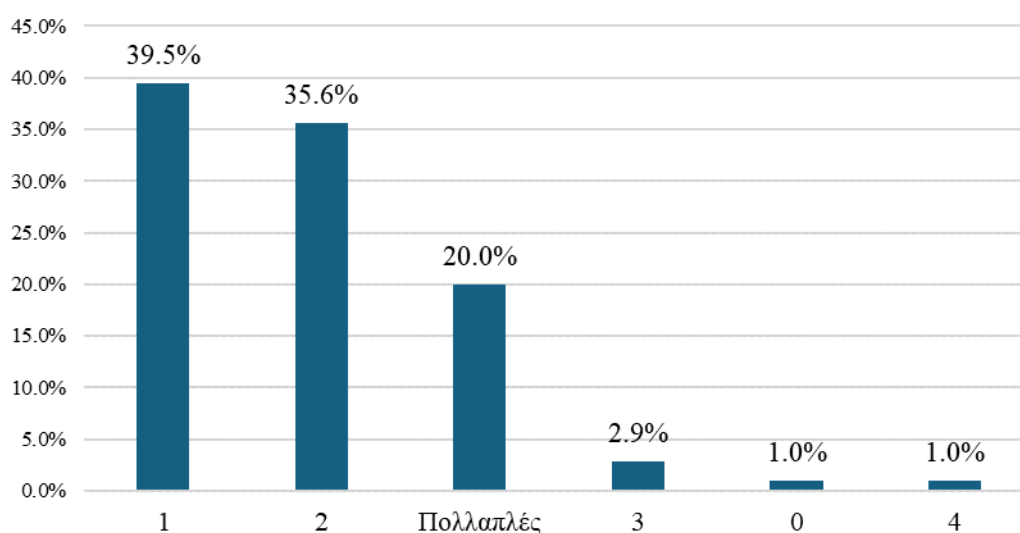
Στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται ο αριθμός εστιών πρόσληψης ανά σπινθηρογράφημα με τη μέθοδο planar ¹³¹I WBS. Στο 39.5% (N=81) των ασθενών εντοπίστηκε 1 εστία, στο 35.6% (N=73) 2 εστίες, στο 20% (N=41) εντοπίστηκαν πολλαπλές εστίες, στο 2.9% (N=6) 3 εστίες, στο 1% (N=2) 4 εστίες και στο υπόλοιπο 1% (N=2) καμία εστία (Γράφημα 4).

Στους ασθενείς που εντοπίστηκαν 1 ή 2 εστίες, παρατηρείται κυρίως πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη στην περιοχή της θυρεοειδικής κοίτης που αφορούσαν υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό ή/και υπόλειμμα θυρεογλωσσικού πόρου.

Πίνακας 6: Αριθμός εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar

	N	%
Αριθμός εστιών		
0	2	1.0
1	81	39.5
2	73	35.6
3	6	2.9
4	2	1.0
Πολλαπλές	41	20.0

Αριθμός εστιών



Γράφημα 4: Κατανομή του αριθμού εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar

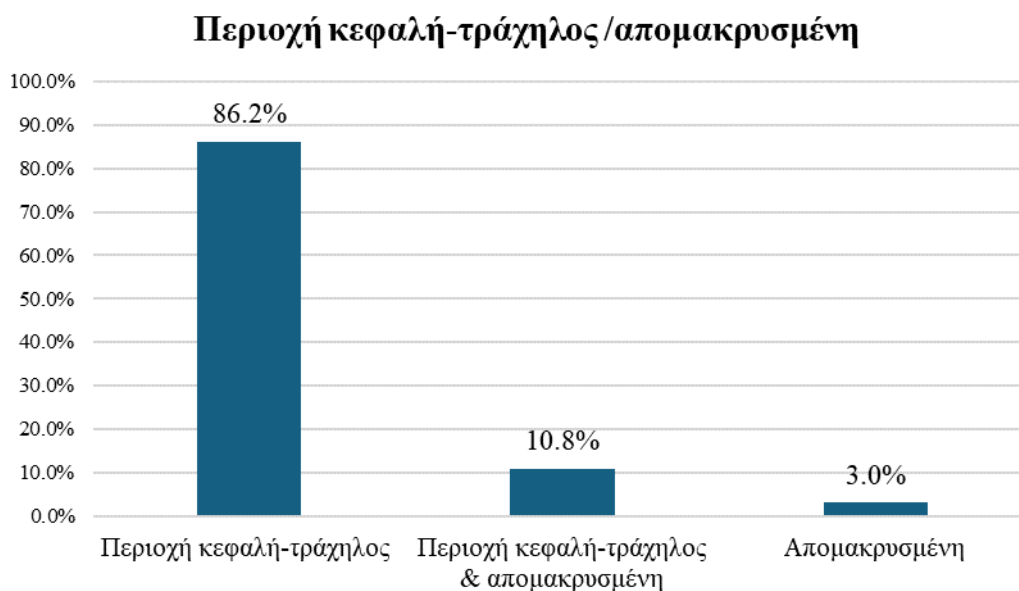
5.3.2 Ανατομική περιοχή αυξημένης πρόσληψης

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η ανατομική περιοχή πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο planar ¹³¹I WBS Rx-planar. Για το 86.2% (N=175) των ασθενών εντοπίστηκαν εστίες στην περιοχή του κεφαλής- τραχήλου, για το 10.8% (N=22) στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου καθώς και σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές και τέλος στο 3% (N=6) εντοπίστηκαν μόνο σε απομακρυσμένες περιοχές (Γράφημα 5).

Συγκεκριμένα οι ασθενείς εμφάνισαν πρόσληψη στην περιοχή της κεφαλής και τραχήλου του θώρακα στους πνεύμονες, και την κοιλιακή χώρα.

Πίνακας 7: Περιοχή πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx-planar

	N	%
Περιοχή λαιμός/απομακρυσμένη		
Απομακρυσμένη	6	3.0
Περιοχή κεφαλής -τραχήλου & απομακρυσμένη	22	10.8
Περιοχή κεφαλής-τραχήλου	175	86.2



Γράφημα 5: Κατανομή της περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο planar WBS

5.3.3 Απομακρυσμένες εστίες πρόσληψης

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου κατά την σπινθηρογραφική απεικόνιση με τη μέθοδο planar WBS. Από το σύνολο των 205 ασθενών, 28 ασθενείς παρουσίασαν ευρήματα σε περιοχή πέραν της θυρεοειδικής κοίτης. Συγκεκριμένα 30 εστίες απομακρυσμένης πρόσληψης καταγράφονται σε ποσοστό 36.7% των ασθενών παρουσιάστηκε πρόσληψη στο ΓΕΣ (N=11), σε ποσοστό 13.3% (N=4) στην κεφαλή, στο 10% (N=3) στο μεσοθωράκιο, και ακολουθούν με χαμηλότερα ποσοστά οι περιοχές: κοιλία (6.7%, N=2) και αμφότεροι πνεύμονες (6.7%, N=2), στο κρανίο (βρεγματικό οστό) (3.3%, N=1), στον θόλο του κρανίου (3.3%, N=1), στο κατώτερο ημιθωράκιο (3.3%, N=1), στον θώρακα (3.3%, N=1), στην κροταφική περιοχή (3.3%, N=1), στο πνευμονικό παρέγχυμα (3.3%, N=1) και στην ρινική περιοχή (3.3%, N=1). Τέλος σε 1 ασθενή (3.3%) βρέθηκαν πολλαπλές εντοπίσεις σε όλο το σώμα (Γράφημα 6).

Πίνακας 8: Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar

	N	%
Απομακρυσμένη περιοχή πρόσληψης		
ΓΕΣ	11	36.7
Κεφαλή	4	13.3
Μεσοθωράκιο	3	10.0

Κοιλία	2	6.7
Πνεύμονες άμφω	2	6.7
Βρεγματικό οστό (κρανίο)	1	3.3
Θόλος κρανίου	1	3.3
Κατώτερο ημιθωράκιο	1	3.3
Θώρακας	1	3.3
Κροταφική περιοχή	1	3.3
Πνευμονικό παρέγχυμα	1	3.3
Πολλαπλές εντοπίσεις σε όλο το σώμα	1	3.3
Ρινική περιοχή	1	3.3



Γράφημα 6: Κατανομή της απομακρυσμένης περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS
Rx- planar

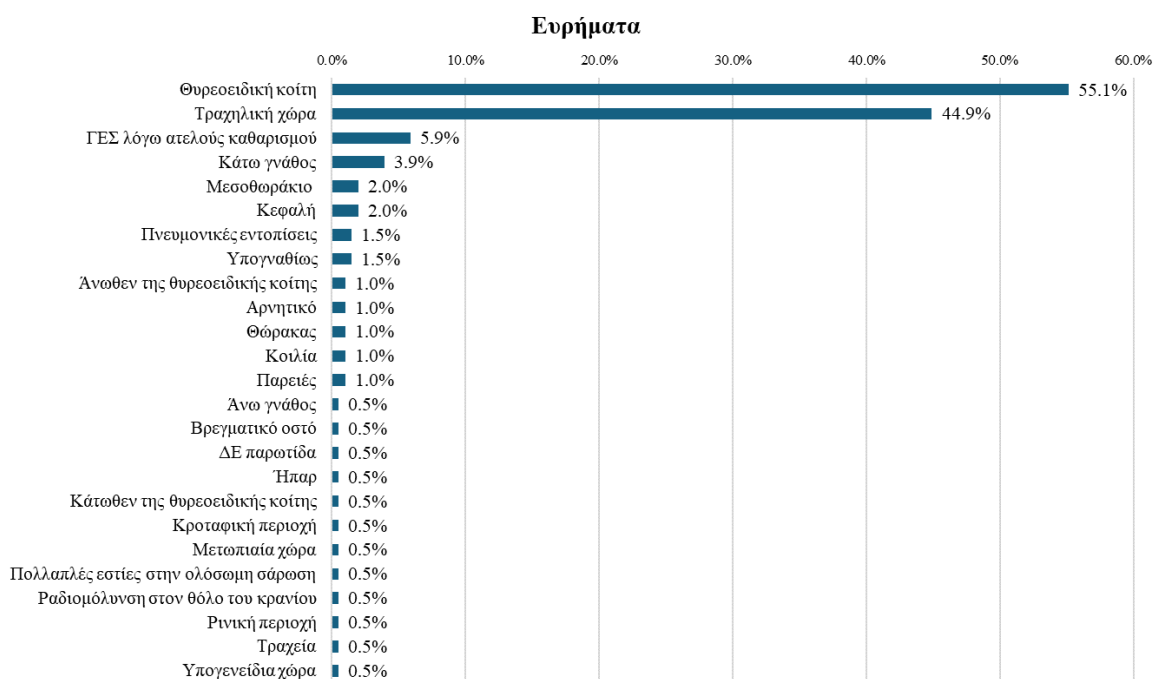
5.3.4 Ευρήματα planar – περιοχές πρόσληψης

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται οι περιοχές πρόσληψης ραδιοφαρμάκου κατά την σπινθηρογραφική απεικόνιση-planar για το σύνολο των σαρώσεων. Για τις 205 σαρώσεις που εκτελέστηκαν οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ευρήματα στην περιοχή της θυρεοειδικής κοίτης (55.1%, N=113) και στην ευρύτερη τραχηλική χώρα (44.9%, N=92). Ακολουθούν με χαμηλότερα ποσοστά οι περιοχές: ΓΕΣ λόγω ατελούς καθαρισμού (5.9%, N=12), κάτω γνάθος (3.9%, N=8), μεσοθωράκιο (2%, N=4), κεφαλή (2%, N=4), πνευμονικές εντοπίσεις (1.5%, N=3), υπογναθίως

(1.5%, N=3), άνωθεν της θυρεοειδικής κοίτης (1%, N=2), θώρακας (1%, N=2), κοιλία (1%, N=2), παρειές (1%, N=2), άνω γνάθος (0.5%, N=1), βρεγματικό οστό (0.5%, N=1), παρωτίδα (0.5%, N=1), ήπαρ (0.5%, N=1), κάτωθεν της θυρεοειδικής κοίτης (0.5%, N=1), κροταφική περιοχή (0.5%, N=1), μετωπιαία χώρα (0.5%, N=1), ραδιομόλυνση στον θόλο του κρανίου (0.5%, N=1), ρινική περιοχή (0.5%, N=1), τραχεία (0.5%, N=1) και υπογενεΐδια χώρα (0.5%, N=1). Βρέθηκαν 2 (1%) ασθενείς με αρνητική σπινθηρογραφική μελέτη Planar και 1 (0.5%) ασθενής με πολλαπλές εστίες στην ολόσωμη σάρωση (Γράφημα 7).

Πίνακας 9: Ευρήματα σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar

	N	% σαρώσεων
Ευρήματα Planar		
Θυρεοειδική κοίτη	113	55.1
Τραχηλική χώρα	92	44.9
ΓΕΣ λόγω ατελούς καθαρισμού	12	5.9
Κάτω γνάθος	8	3.9
Μεσοθωράκιο	4	2.0
Κεφαλή	4	2.0
Πνευμονικές εντοπίσεις	3	1.5
Υπογναθίως	3	1.5
Άνωθεν της θυρεοειδικής κοίτης	2	1.0
Αρνητικό	2	1.0
Θώρακας	2	1.0
Κοιλία	2	1.0
Παρειές	2	1.0
Άνω γνάθος	1	0.5
Βρεγματικό οστό	1	0.5
ΔΕ παρωτίδα	1	0.5
Ήπαρ	1	0.5
Κάτωθεν της θυρεοειδικής κοίτης	1	0.5
Κροταφική περιοχή	1	0.5
Μετωπιαία χώρα	1	0.5
Ραδιομόλυνση στον θόλο του κρανίου	1	0.5
Ρινική περιοχή	1	0.5
Τραχεία	1	0.5
Υπογενεΐδια χώρα	1	0.5
Πολλαπλές εστίες στην ολόσωμη σάρωση	1	0.5



Γράφημα 7: Κατανομή των ευρημάτων σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar

5.4 SPECT/CT WBS

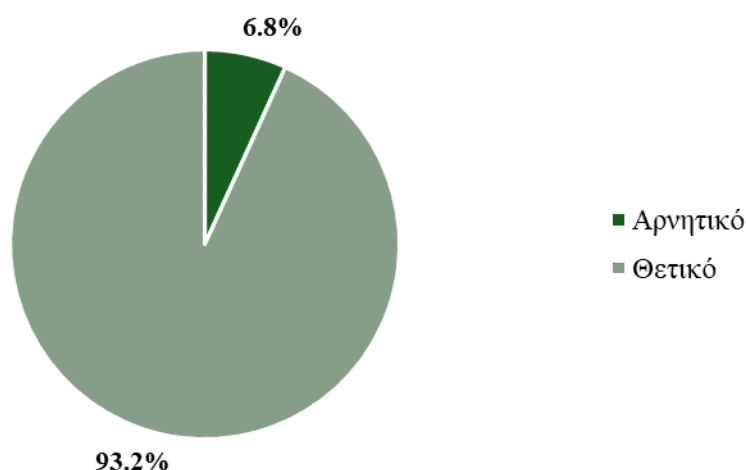
5.4.1 Θετική ή αρνητική σάρωση

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της υβριδικής σάρωσης SPECT/CT για το σύνολο των 205 ασθενών. Το 93.2% (N=191) των σαρώσεων ήταν θετικές, ενώ το 6.8% (N=14) αρνητικές (Γράφημα 8). Αξίζει να σημειωθεί πως δεν υπήρχαν αβέβαια αποτελέσματα κατά τις σαρώσεις με SPECT/CT καθώς η μια απροσδιόριστη σάρωση Planar κατά την οποία παρατηρήθηκε αυξημένη πρόσληψη στην περιοχή της γνάθου, κατά την σάρωση με SPECT/CT αποδόθηκε με βεβαιότητα σε έκκριση από σιελογόνο αδένα και ταξινομήθηκε ως αρνητικός έλεγχος.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα μεθόδου SPECT/CT

	N	%
Αποτέλεσμα spect/ct		
Αρνητικό	14	6.8
Θετικό	191	93.2

Αποτέλεσμα SPECT/CT



Γράφημα 8: Κατανομή των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

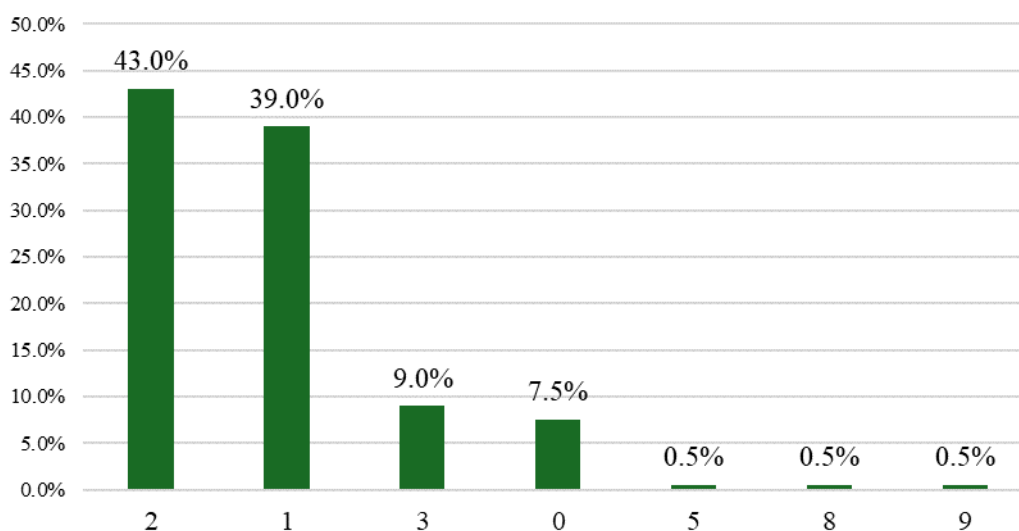
5.4.2 Πλήθος εστιών ανά ασθενή/σάρωση

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζεται το πλήθος των παθολογικών εστιών ανά ασθενή κατά την σάρωση SPECT/CT. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν 1 (43%, N=86) με 2 εστίες παθολογικής πρόσληψης (39%, N=78). Ακολουθούν όσοι έχουν 3 εστίες (9%, N=18), καμία εστία (7.5%, N=15), 5 εστίες (0.5%, N=1), 8 εστίες (0.5%, N=1) και 9 εστίες (0.5%, N=1) (Γράφημα 9). Στα παραπάνω εστιακά ευρήματα δεν προσμετρώνται όσες εστίες αποδίδονται σε φυσιολογική/αναμενόμενη πρόσληψη όπως η κατακράτηση στο ΓΕΣ, στους σιελογόνους αδένες, ευρήματα που αποδίδονται σε στάση σιέλου, ραδιομόλυνση και πρόσληψη σε καλοήθειες βλάβες.

Πίνακας 11: Αριθμός εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

	N	%
Αριθμός εστιών		
0	15	7.5
1	78	39.0
2	86	43.0
3	18	9.0
5	1	0.5
8	1	0.5
9	1	0.5

Αριθμός εστιών



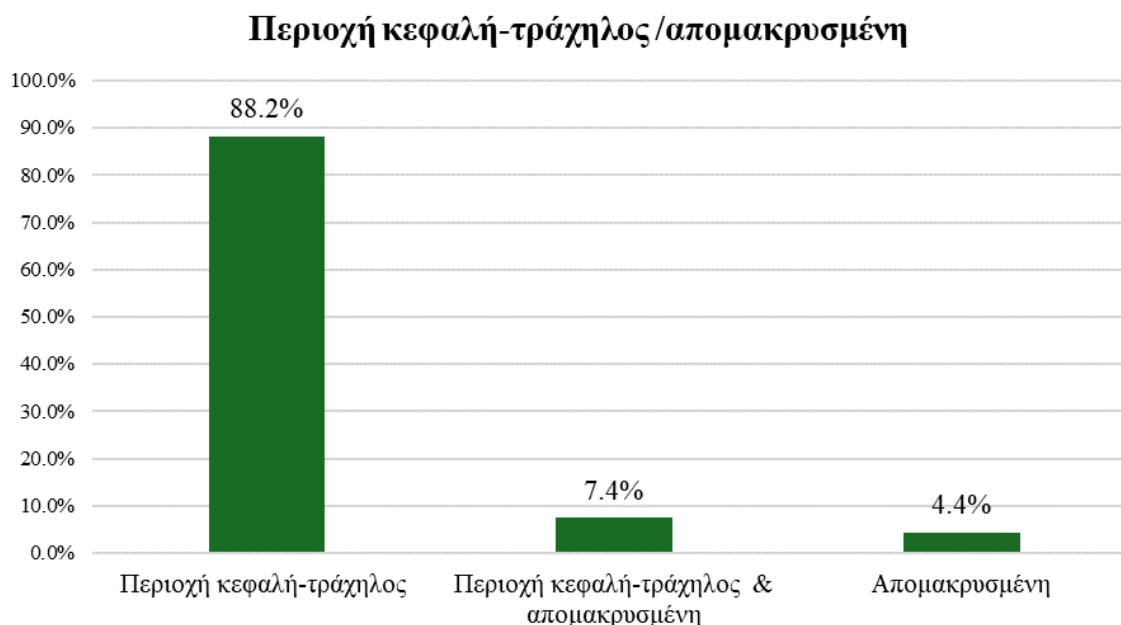
Γράφημα 9: Κατανομή του αριθμού εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

5.4.3 Περιοχή πρόσληψης (Τραχηλική περιοχή/απομακρυσμένη πρόσληψη)

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζεται η ανατομική περιοχή των ευρημάτων που προέκυψαν με το SPECT/CT. Για το 88.2% (N=179) των ασθενών εντοπίστηκαν εστίες στην περιοχή του τραχήλου, για το 7.4% (N=15) στην περιοχή του τραχήλου καθώς και σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές, για το 4.4% (N=9) εντοπίστηκαν μόνο σε απομακρυσμένες περιοχές, 1 (0.5%) ασθενής δεν είχε ευρήματα κατά την σάρωση και τέλος υπήρχε 1 (0.5%) ασθενής με ευρήματα εκτός των ορίων σώματος που αποδόθηκαν σε ραδιομόλυνση. (Γράφημα 10).

Πίνακας 12: Περιοχή πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

	N	%
Περιοχή τραχήλου/απομακρυσμένη		
Απομακρυσμένη	9	4.4
Περιοχή λαιμού & απομακρυσμένη	15	7.4
Περιοχή λαιμού	179	88.2



Γράφημα 10: Κατανομή της περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

5.4.4 Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζονται οι απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT. Συνολικά 24 ασθενείς είχαν απομακρυσμένες εντοπίσεις, με 29 περιοχές πρόσληψης συνολικά εκτός της περιοχής του τραχήλου. Αναλυτικότερα, για τις 29 απομακρυσμένες περιοχές που καταγράφηκαν από την ανάλυση των γνωματεύσεων, το 20.7% (N=6) εντοπίστηκε σε κάποιο σημείο του ΓΕΣ, το 20.7% (N=6) αποδόθηκε σε ραδιομόλυνση εκ των οποίων 4 εστίες εντοπίστηκαν λόγω εφίδρωσης στο τριχωτό της κεφαλής και 2 εκτός ορίων σώματος, το 13.8% (N=4) αντιστοιχεί σε πρόσληψη ιωδίου από τον θύμο αδένα, το 12.5% (N=3) αφορούν πνευμονικές εντοπίσεις, και ακολουθούν με χαμηλότερα ποσοστά οι απομακρυσμένες περιοχές: κροταφική περιοχή (8.3%, N=2), πνευμονικό παρέγχυμα (8.3%, N=2), ρινική κοιλότητα (8.3%, N=2), μαστός (4.2%, N=1), σπόνδυλοι Θ12, Ι1 (4.2%, N=1) και ηπατικό παρέγχυμα (4.2%, N=1). Τέλος ένας ασθενής εμφάνισε οστικές μεταστάσεις καθ' όλο τον σκελετό (4.2%, N=1) (Γράφημα 11).

Πίνακας 13: Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

	N	%
Απομακρυσμένη περιοχή πρόσληψης		
ΓΕΣ	6	20.7
Ραδιομόλυνση	6	20.7
Θύμος αδένας	4	13.8
Πνευμονικές εντοπίσεις	3	10.3
Κροταφική περιοχή	2	6.9
Πνευμονικό παρέγχυμα	2	6.9
Ρινική κοιλότητα	2	6.9
Μαστός	1	3.4
Σπόνδυλοι Θ12, Ι1	1	3.4
Οστικές μεταστάσεις καθ' όλο τον σκελετό	1	3.4
Ηπατικό παρέγχυμα	1	3.4



Γράφημα 11: Κατανομή των απομακρυσμένων περιοχών πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

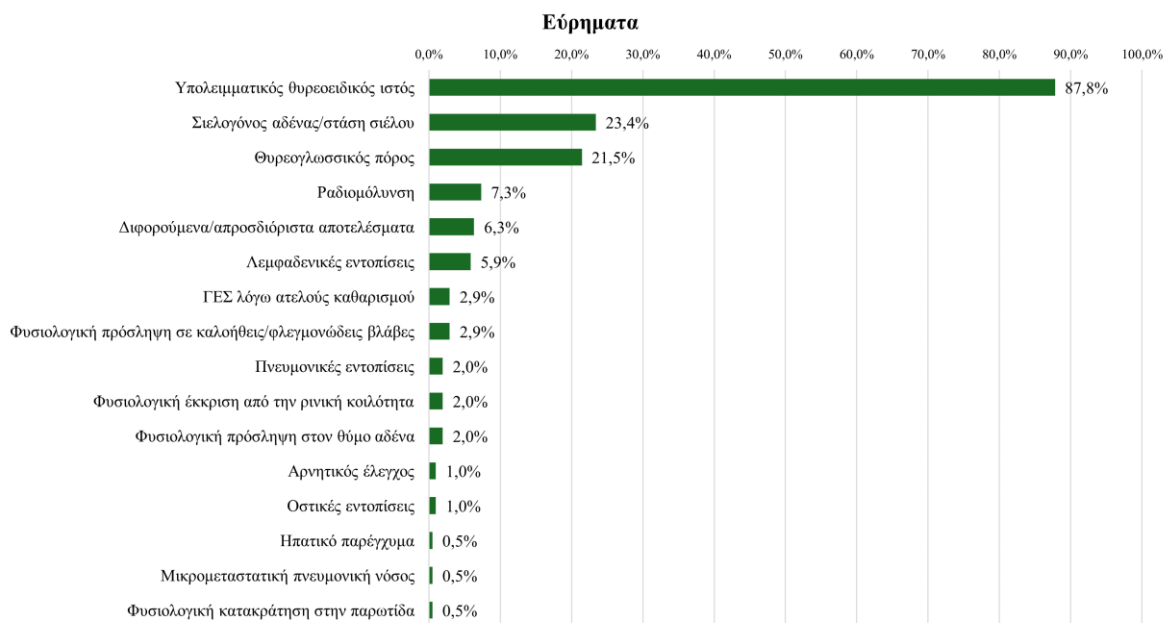
5.4.5 Ευρήματα SPECT/CT – Περιοχές πρόσληψης και χαρακτηρισμός ευρημάτων

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται οι περιοχές πρόσληψης ραδιοφαρμάκου κατά το SPECT/CT για το σύνολο των ασθενών. Για το σύνολο των 205 σαρώσεων, οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν ευρήματα που αποδόθηκαν σε υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό (87.8%, N=180), έκκριση από σιελογόνους αδένες (23.4%, N=48) και υπολειμματικό θυρεογλωσσικό πόρο (21%, N=43). Ακολουθούν με χαμηλότερα ποσοστά ευρήματα που αποδόθηκαν σε ραδιομόλυνση (7.3%, N=15) εκ των οποίων παρατηρήθηκαν 4 λόγω εφίδρωσης στο τριχωτό της κεφαλής, 3 ευρήματα λόγω ραδιομόλυνσης εκτός ορίων σώματος, 4 εστίες λόγω εφίδρωσης υπογναθίως, 1 εστία λόγω εφίδρωσης πλαγίως στον τράχηλο, 1 εύρημα λόγω εφίδρωσης στην κροταφική χώρα, 1 εστία λόγω στάσης σιέλου στην κάτω γνάθο και 1 στις παρειές. Ακολουθούν ευρήματα που αποδόθηκαν σε λεμφαδενικές εντοπίσεις (5.9%, N=12), σε φυσιολογική απέκκριση ραδιοφαρμάκου από το ΓΕΣ/ατελής καθαρισμός (2.9%, N=6), σε πρόσληψη σε καλοήθεις/φλεγμονώδεις βλάβες (2.9%, N=6), σε πνευμονικές εντοπίσεις (2%, N=4), σε φυσιολογική έκκριση από την ρινική κοιλότητα (2%, N=4), σε φυσιολογική πρόσληψη στον θύμο αδένα (2%, N=4), σε οστικές εντοπίσεις (1%, N=2), σε πρόσληψη από το ηπατικό παρέγχυμα (0.5%, N=1), σε μικρομεταστατική πνευμονική νόσο (0.5%, N=1) και σε φυσιολογική κατακράτηση στην παρωτίδα (0.5%, N=1). Βρέθηκαν επίσης 2 (1%) ασθενείς με αρνητική σάρωση (Πίνακας 14-Γράφημα 12).

Τέλος υπήρχαν 13 διφορούμενα ευρήματα καθώς δεν ταξινομήθηκαν με ακρίβεια (6.3%, N=13), εκ των οποίων 6 αποδόθηκαν σε στάση σιέλου ή θυρεογλωσσικό πόρο, 2 σε πιθανό λεμφαδένα, 1 σε θυρεογλωσσικό πόρο ή λεμφαδένα, 1 εύρημα ταξινομήθηκε ως πιθανό υπόλειμμα θυρεογλωσσικού πόρου, 1 ως πυραμοειδής λοβός ή θυρεογλωσσικός πόρος, 1 εύρημα σε υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό ή λεμφαδένα και 1 εστία χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική υπογλώσσια έκκριση του ραδιοϊχνηθέτη ή υπογεννηίδιος λεμφαδένας (Πίνακας 15-Γράφημα 13).

Πίνακας 14: Ευρήματα σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

	N	% σαρώσεων
Ευρήματα spect/ct		
Υπολειμματικός θυρεοειδικός ιστός	180	87.8
Σιελογόνος αδένας/στάση σιέλου	48	23.4
Θυρεογλωσσικός πόρος	44	21.5
Ραδιομόλυνση	15	7.3
Απροσδιόριστα/Διφορούμενα αποτελέσματα	13	6.3
Λεμφαδενικές εντοπίσεις	12	5.9
ΓΕΣ λόγω ατελούς καθαρισμού	6	2.9
Φυσιολογική πρόσληψη σε καλοήθειες/φλεγμονώδεις βλάβες	6	2.9
Πνευμονικές εντοπίσεις	4	2.0
Φυσιολογική έκκριση από την ρινική κοιλότητα	4	2.0
Φυσιολογική πρόσληψη στον θύμο αδέν	4	2.0
Αρνητικός έλεγχος	2	1.0
Οστικές εντοπίσεις	2	1.0
Ηπατικό παρέγχυμα	1	0.5
Μικρομεταστατική πνευμονική νόσος	1	0.5
Φυσιολογική κατακράτηση στην παρωτίδα	1	0.5



Γράφημα 12: Κατανομή των ευρημάτων σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

Πίνακας 15: Διφορούμενα/Απροσδιόριστα αποτελέσματα με τη μέθοδο SPECT/CT

Απροσδιόριστα αποτελέσματα	N	%
Στάση σιέλου ή θυρεογλωσσικός πόρος	6	46.2
Πιθανός λεμφαδένας	2	15.4
Θυρεογλωσσικός πόρος ή λεμφαδένας	1	7.7
Πιθανό υπόλειμμα θυρεογλωσσικού πόρου	1	7.7
Πυραμοειδής λοβός ή θυρεογλωσσικός πόρος	1	7.7
Υπολειμματικός θυρεοειδικός ιστός ή λεμφαδένας	1	7.7
Φυσιολογική υπογλώσσια έκκριση ραδιοφαρμάκου ή υπογεννηίδιος λεμφαδένας	1	7.7



Γράφημα 13: Απροσδιόριστα αποτελέσματα με τη μέθοδο SPECT/CT

5.5 Σύγκριση SPECT/CT και Planar

5.5.1 Σύγκριση αποτελέσματος σαρώσεων

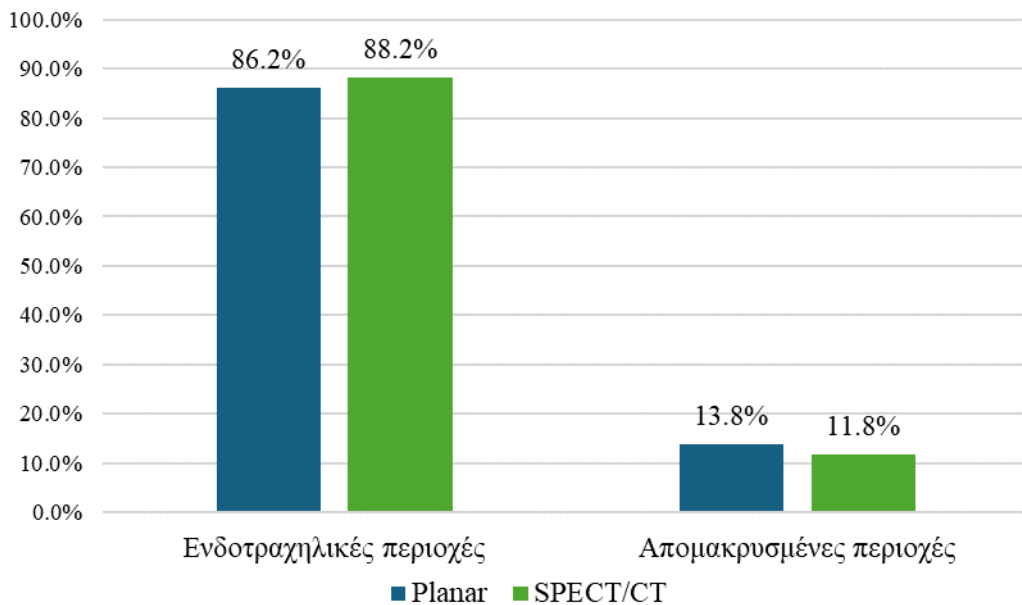
Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των μελετών SPECT/CT και PS παρατηρούμε ότι τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT επαναταξινομήσαν 10 ασθενείς (5%) από τους 201 που είχαν θετική σάρωση planar αποδίδοντας τα ευρήματα σε φυσιολογική/αναμενόμενη πρόσληψη λόγω καλύτερης ανατομικής εντόπισης. Καθώς επίσης ταξινομήσε με βεβαιότητα την αβέβαιη σάρωση αποδίδοντας την εστία πρόσληψης σε φυσιολογική έκκριση από σιελογόνους αδένες. Σχετικά με τις αρνητικές σαρώσεις, η υβριδική απεικόνιση ταξινομήσε 14 σαρώσεις χωρίς παθολογικά ευρήματα που αντιστοιχούν στο 6.8% του συνόλου των σαρώσεων, ενώ η επίπεδη απεικόνιση Planar μόλις 3 σαρώσεις (1.5% του συνόλου των 205 σαρώσεων) που δεν είχαν παθολογικά ευρήματα. Συνολικά επαναταξινομήθηκαν 11 σαρώσεις.

5.5.2 Σύγκριση SPECT/CT και Planar ως προς το πλήθος των ευρημάτων που εντοπίστηκαν στην περιοχή του τραχήλου και σε απομακρυσμένες περιοχές

Στον Πίνακα 16 παρουσιάζονται τα ευρήματα κάθε μεθόδου ως σαρώσεις κατά τις οποίες βρέθηκαν ευρήματα μόνο ενδοτραχηλικά και σαρώσεις στις οποίες εντοπίστηκαν και απομακρυσμένες εστίες. Για την επίπεδη σπινθηρογραφική απεικόνιση το 86.2% (N=175) των σαρώσεων είχαν ευρήματα που εντοπίζονται στην περιοχή του τραχήλου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό με τη μέθοδο SPECT/CT ήταν ελαφρώς υψηλότερο (88.2%, N=179) καθώς η υβριδική απεικόνιση σε 4 ασθενείς απέρριψε όλες τις απομακρυσμένες εστίες αποδίδοντας τις σε φυσιολογική πρόσληψη καθώς παρέχει καλύτερη ανατομική εντόπιση των εστιών. Σχετικά με τις σαρώσεις στις οποίες εντοπίστηκαν απομακρυσμένες εστίες το SPECT/CT είχε 24 σαρώσεις με πρόσληψη και σε απομακρυσμένες περιοχές, ενώ για την επίπεδη μέθοδο planar συνολικά 28 σαρώσεις βρέθηκαν με πρόσληψη σε απομακρυσμένες περιοχές (Γράφημα 14). Συνολικά φαίνεται πως η υβριδική απεικόνιση κατάφερε να επαναταξινομήσει 4 ασθενείς με εστίες που εντοπίστηκαν σε απομακρυσμένες περιοχές.

Πίνακας 16: Σύγκριση τραχηλικών και μη περιοχών στις δύο μεθόδους

	N	%
Planar		
Ενδοτραχηλικές περιοχές	175	86.2
Απομακρυσμένες περιοχές	28	13.8
SPECT/CT		
Ενδοτραχηλικές περιοχές	179	88.2
Απομακρυσμένες περιοχές	24	11.8



Γράφημα 14: Σύγκριση τραχηλικών και απομακρυσμένων περιοχών πρόσληψης για τις δύο μεθόδους

5.5.3 Εστίες πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου που εντοπίστηκαν με Planar και η πρόσληψη επιβεβαιώθηκε με την SPECT/CT

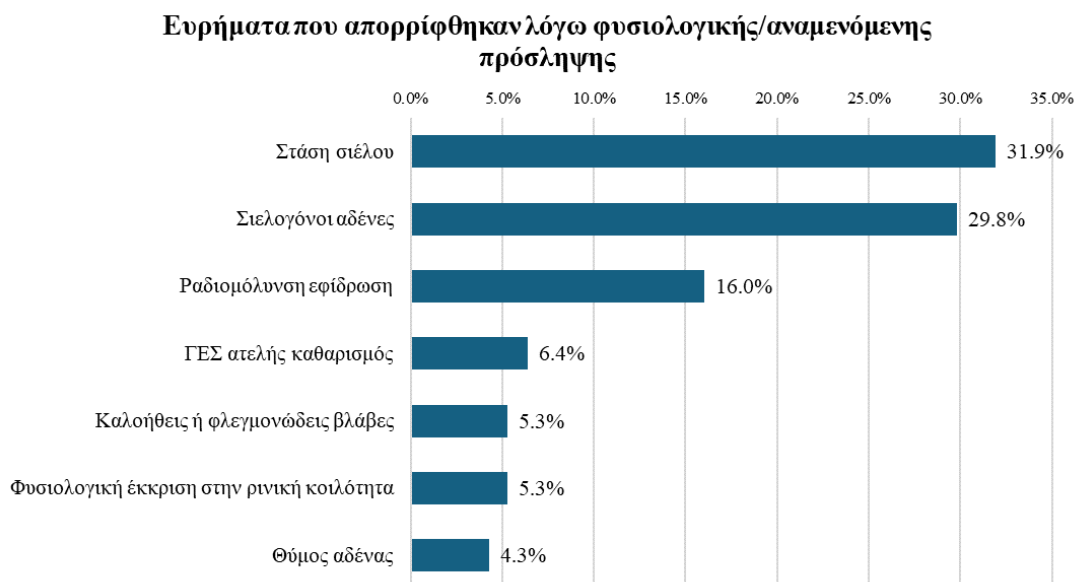
Η υβριδική απεικόνιση SPECT/CT επιβεβαίωσε την πρόσληψη ρ/ι σε 205 ασθενείς (100%) με 261 εστίες συνολικά που εντοπίστηκαν με το στατικό σπινθηρογράφημα. Συγκεκριμένα η υβριδική μέθοδος σπινθηρογραφικής απεικόνισης επιβεβαίωσε την πρόσληψη ιωδίου σε όλες τις περιοχές που βρέθηκαν με την επίπεδη απεικόνιση. Οι επιπρόσθετες περιοχές ενδιαφέροντος που εντοπίστηκαν με την υβριδική απεικόνιση μελετώνται σε παρακάτω ενότητα.

5.5.4 Ψευδώς θετικά ευρήματα κατά το planar WBS

Συνολικά σε 80 ασθενείς τα ψευδώς θετικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά την planar απεικόνιση ήταν 94 (39%) και αποδόθηκαν σε φυσιολογική πρόσληψη ιωδίου κατά την SPECT/CT απεικόνιση. Συγκεκριμένα τα αίτια ψευδώς θετικών ήταν λόγω στάσης σιέλου (31.9%, N=30) και έκκριση από σιελογόνους αδένες (29.8%, N=28). Ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά ευρήματα που αποδόθηκαν σε ραδιομόλυνση λόγω εφίδρωσης (16%, N=15), κατακράτηση στο ΓΕΣ - ατελής καθαρισμός (6.4%, N=6), πρόσληψη σε καλοήθεις ή φλεγμονώδεις βλάβες (5.3%, N=5), φυσιολογική πρόσληψη σε εναπομείναντα θύμο αδένες (4.3%, N=4), φυσιολογική έκκριση στην ρινική κοιλότητα (1.5%, N=3) και τέλος σε ιστορικό άτυπης πρόσληψης (0.5%, N=1) (Πίνακας 17, Γράφημα 15).

Πίνακας 17: Ευρήματα που απορρίφθηκαν λόγω φυσιολογικής/αναμενόμενης πρόσληψης

	N	%
Ευρήματα του planar που μέσω καλύτερης εντόπισης με SPECT/CT αποδοθήκαν σε φυσιολογική πρόσληψη ιωδίου		
Στάση σιέλου	30	31.9
Σιελογόνοι αδένες	28	29.8
Ραδιομόλυνση εφίδρωση	15	16.0
ΓΕΣ ατελής καθαρισμός	6	6.4
Καλοήθεις ή φλεγμονώδεις βλάβες	5	5.3
Φυσιολογική έκκριση στην ρινική κοιλότητα	5	5.3
Θύμος αδένες	4	4.3
Ιστορικό άτυπης πρόσληψης	1	1.1



Γράφημα 15: Ευρήματα που απορρίφθηκαν λόγω φυσιολογικής/αναμενόμενης πρόσληψης

5.5.5 Πρόσθετες εστίες που εντοπίστηκαν με SPECT/CT

Συνολικά εντοπίστηκαν 34 περιοχές πρόσληψης ραδιοφαρμάκου που δεν είχαν ανιχνευτεί στην στατική μέθοδο Planar. Συγκεκριμένα σε 24 ασθενείς από τους 205 (11.7%) που υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα εντοπίστηκαν πρόσθετα ευρήματα κατά την απεικόνιση με SPECT/CT που ακολούθησε. Καθώς επίσης στο σύνολο των σαρώσεων ανιχνευτήκαν 82 περισσότερα ευρήματα σε σχέση με την επίπεδη απεικόνιση (planar: 261 εστίες πρόσληψης ραδιοφαρμάκου, SPECT/CT: 343 εστίες πρόσληψης).

5.5.6 Σύγκριση αποτελεσμάτων Planar και SPECT/CT

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζεται η σύγκριση των δύο μεθόδων. Η σάρωση SPECT/CT παρείχε καλύτερη εντόπιση εστιών πρόσληψης ραδιοϊχνηθέτη σχεδόν στους μισούς ασθενείς (47.8%, N=98). Για το 21.5% (N=44) των ασθενών οι εστίες παθολογικής πρόσληψης μειώθηκαν μέσω της σάρωσης SPECT/CT καθώς αποδόθηκαν σε φυσιολογική πρόσληψη, για το 13.2% (N=27) βρέθηκαν περισσότερες εστίες λόγω καλύτερης εντόπισης των ευρημάτων της επίπεδης απεικόνισης, όπως επίσης και για το 10.2% (N=21) βρέθηκαν περισσότερες εστίες με την υβριδική απεικόνιση εκ των οποίων κάποιες αποδόθηκαν σε φυσιολογική πρόσληψη. Με χαμηλότερα ποσοστά ακολουθούν οι κατηγορίες των ασθενών οι οποίοι είχαν ύποπτα ευρήματα στην επίπεδη απεικόνιση όμως το SPECT/CT αποδόθηκαν σε φυσιολογική πρόσληψη με αποτέλεσμα να έχουν αρνητική σπινθηρογραφική σάρωση (5.4%, N=11), ενώ ακολουθούν 3 ασθενείς οι οποίοι επιβεβαίωσαν τον αρνητικό έλεγχο (1.5%, N=3) και τέλος υπήρχε 1 (0.5%) ασθενής με απροσδιόριστο εύρημα στο planar το οποίο όμως αποδόθηκε σε φυσιολογική/αναμενόμενη πρόσληψη και αρνητικό SPECT/CT (Γράφημα 16).

Πίνακας 18: Σύγκριση μεθόδων

	N	%
Σύγκριση μεθόδων		
Καλύτερη εντόπιση εστιών	98	47.8
Λιγότερες εστίες λόγω φυσιολογικής πρόσληψης	44	21.5
Περισσότερες εστίες εκ των οποίων κάποια αποδόθηκε σε φυσιολογική πρόσληψη	21	10.2
Περισσότερες εστίες λόγω καλύτερης εντόπισης	27	13.2
Φυσιολογική πρόσληψη PS+ vs SPECT/CT-	11	5.4
Επιβεβαίωση αρνητικού ελέγχου	3	1.5
Απροσδιόριστο αποτέλεσμα planar και spect/ct	1	0.5



Γράφημα 16: Σύγκριση αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων

Στον Πίνακα 19 παρουσιάζεται η κατανομή της σύγκρισης των ευρημάτων των δύο μεθόδων σε σχέση με το φύλο. Το απροσδιόριστο αποτέλεσμα βρέθηκε σε άνδρα ασθενή. Από τους 3 ασθενείς με επιβεβαίωση αρνητικού ελέγχου, 2 ήταν άνδρες και 1 γυναίκα. Από τους 98 ασθενείς με καλύτερη εντόπιση εστιών, 61 ήταν γυναίκες και 37 άνδρες. Από τους 44 ασθενείς με λιγότερες εστίες λόγω φυσιολογικής πρόσληψης, 33 ήταν γυναίκες και 11 άνδρες. Από τους 21 ασθενείς με περισσότερες εστίες εκ των οποίων κάποια αποδόθηκε σε φυσιολογική πρόσληψη, 15 ήταν γυναίκες και 6 άνδρες. Από τους 27 ασθενείς με περισσότερες εστίες λόγω καλύτερης εντόπισης, 14 ήταν γυναίκες και 13 άνδρες. Τέλος, από τους 10 ασθενείς με θετική σάρωση planar και αρνητική spect/ct, 6 ήταν γυναίκες και 4 άνδρες.

Πίνακας 19: Σύγκριση των μεθόδων σε σχέση με το φύλο

Σύγκριση μεθόδων	Φύλο	
	Άνδρας	Γυναίκα
Απροσδιόριστο αποτέλεσμα planar και spect/ct-	1 (1.4%)	0 (0%)
Επιβεβαίωση αρνητικού ελέγχου	2 (2.7%)	1 (0.8%)
Καλύτερη εντόπιση εστιών	37 (50%)	61 (46.9%)
Λιγότερες εστίες λόγω φυσιολογικής πρόσληψης	11 (14.9%)	33 (25.4%)
Περισσότερες εκ των οποίων κάποια αποδόθηκε σε φυσιολογική πρόσληψη	6 (8.1%)	15 (11.5%)
Περισσότερες εστίες λόγω καλύτερης εντόπισης	13 (17.6%)	14 (10.8%)
Φυσιολογική πρόσληψη p1+ vs spect/ct-	4 (5.4%)	6 (4.6%)

Στον Πίνακα 21 παρουσιάζεται ο έλεγχος Kruskal-Wallis, για την αξιολόγηση πιθανών διαφορών στη δόση σε σχέση με τη σύγκριση των ευρημάτων των δύο μεθόδων. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($K-S=8.155$, $p=0.227$), καθώς παρατηρήθηκαν παρόμοια επίπεδα δόσεων ανεξαρτήτως ευρημάτων. Ο ασθενής με το απροσδιόριστο αποτέλεσμα έλαβε δόση 200 mCi, ενώ όλοι οι υπόλοιποι έλαβαν χαμηλότερη διάμεση δόση στα 120 mCi. Επιπλέον, η διάμεση δόση όσων είχαν περισσότερες εστίες εκ των οποίων κάποια αποδόθηκε σε φυσιολογική πρόσληψη μέσω της ανατομικής εντόπισης που παρέχουν τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT είχαν μικρότερη δόση ακόμη στα 100 mCi.

Πίνακας 20: Αποτελέσματα ελέγχου Kruskal-Wallis για τη σύγκριση των μεθόδων σε σχέση με τη δόση

Σύγκριση μεθόδων	Διάμεσος	Q1-Q3	K-S	P
Απροσδιόριστο αποτέλεσμα planar και spect/ct-	200	-	8.155	0.227
Επιβεβαίωση αρνητικού ελέγχου	120	100		
Καλύτερη εντόπιση εστιών	120	100-150		
Λιγότερες εστίες λόγω φυσιολογικής πρόσληψης	120	100-150		
Περισσότερες εκ των οποίων κάποια αποδόθηκε σε φυσιολογική πρόσληψη	100	100-120		
Περισσότερες εστίες λόγω καλύτερης εντόπισης	120	100-150		
Φυσιολογική πρόσληψη pl+ vs spect/ct-	120	100-150		

6. Αποτελέσματα

Από την στατιστική μελέτη που πραγματοποιήθηκε αποδεικνύεται ότι το SPECT/CT εντόπισε και αναγνώρισε όλες τις εστίες πρόσληψης ιωδίου, εντοπίζοντας 343 εστίες ενώ κατά το επίπεδο ολόσωμο σπινθηρογράφημα ανιχνεύτηκαν μόνο 261 βλάβες. Το SPECT/CT έχει την ικανότητα να ανιχνεύει περισσότερες εστίες παθολογικής δραστηριότητας λόγω της διόρθωσης εξασθένησης που πραγματοποιείται κατά την CT. Η προστιθέμενη διαγνωστική αξία ως προς την ερμηνεία των ευρημάτων των συστημάτων υβριδικής απεικόνισης αποδεικνύεται καθώς ταξινομήσε 94 ύποπτα ευρήματα της επίπεδης planar απεικόνισης που μέσω καλύτερης εντόπισης με SPECT/CT αποδοθήκαν σε φυσιολογική πρόσληψη ιωδίου και χαρακτηρίστηκαν μη παθολογικές βλάβες, μειώνοντας έτσι την ανάγκη διεξαγωγής πρόσθετων ιατρικών απεικονίσεων είτε τροποποιώντας την εκτίμηση κινδύνου υποτροπών. Αδιαμφισβήτητη είναι και η αυξητική διαγνωστική αξία των απομακρυσμένων εστιών πρόσληψης ιωδίου, μέσω SPECT/CT ταυτοποιήθηκαν και

ταξινομήθηκαν 29 απομακρυσμένες εστίες που ανιχνευτήκαν με το planar , ενώ επιβεβαιώθηκε ένας ασθενής με πολλαπλές απομακρυσμένες εντοπίσεις σε όλο το σώμα.

Συνολικά το SPECT/CT ταξινόμησε την 1 αβέβαιη σάρωση planar (N=1, 0.5%), επιβεβαίωσε 3 αρνητικές σπινθηρογραφικές μελέτες (Επιβεβαίωση αρνητικού ελέγχου N=3, 1.5%), επιβεβαίωσε τα ευρήματα της επίπεδης απεικόνισης βελτιώνοντας τον ανατομικό εντοπισμό των εστιών πρόσληψης που ανευρέθηκαν κατά την επίπεδη σάρωση σε 98 ασθενείς (καλύτερη εντόπιση εστιών πρόσληψης ιωδίου: N=98, 47.8%), επιβεβαίωσε την πρόσληψη για τα ευρήματα της Planar ερμηνεύοντας την ως φυσιολογική μειώνοντας έτσι τα παθολογικά ευρήματα για 44 ασθενείς (λιγότερες εστίες N=44, 21.5%), ενώ επαναταξινόμησε 11 ασθενείς για τους οποίους η σπινθηρογραφική μελέτη SPECT/CT ήταν αρνητική ενώ η επίπεδη Planar θετική (N=11, 5.4%). Τέλος σε 27 σαρώσεις η υβριδική μέθοδος εντόπισε περισσότερες εστίες παθολογικής πρόσληψης εντοπίζοντας περισσότερες παθολογικές εστίες στις ίδιες ανατομικές περιοχές με την επίπεδη απεικόνιση (N=27, 13.2%) , ενώ σε 21 ασθενείς εντόπισε περισσότερες εστίες στο σύνολο της σάρωσης, ανιχνεύοντας εστίες καλοήθους ή φυσιολογικής πρόσληψης (N=21, 10.2%). Συμπερασματικά η αυξητική διαγνωστική αξία του SPECT/CT προκύπτει από την ακριβέστερη αναγνώριση, την ανατομική εντόπιση και ερμηνεία των εστιών πρόσληψης ραδιοϊχνηθέτη.

7. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση της προστιθέμενης διαγνωστικής αξίας των υβριδικών συστημάτων SPECT/CT κατά τα μεταθεραπευτικά σπινθηρογραφήματα σε ασθενείς με ιστορικό καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αποδεικνύουν ότι η προσθήκη της SPECT/CT βελτίωσε τις διαγνωστικές δυνατότητες του planar WBS. Με τη SPECT/CT επιτρέπεται η ακριβής ανατομική εντόπιση και χαρακτηρισμός των εστιών πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου, επιτρέποντας έτσι την διαφοροποίηση της παθολογικής vs φυσιολογικής πρόσληψης, επιτυγχάνοντας έτσι ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου και βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση. Το SPECT/CT αποτελεί απαραίτητο εργαλείο στην παρακολούθηση ασθενών με DTC στην αξιολόγηση των ευρημάτων. Χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Επομένως η μεταθεραπευτική παρακολούθηση με υβριδικά συστήματα θα μπορούσε να τροποποιήσει την διαχείριση ασθενών και την θεραπευτική προσέγγιση συμπεριλαμβανομένης της πρόσθετης ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας με ραδιενεργό 131 αλλά και της χειρουργικής επέμβασης.

Η έκθεση σε ακτινοβολία λόγω της αξονικής τομογραφίας του SPECT/CT διαφοροποιείται ανάλογα με το πρωτόκολλο της εκάστοτε εξέτασης, την περιοχή σάρωσης, το ιστορικό, την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Ο κίνδυνος έκθεση σε πρόσθετη ακτινοβολία είναι ελάχιστος εφόσον ακολουθούνται τα σωστά πρωτόκολλα, ωστόσο τα παρατηρούμενα οφέλη και πλεονεκτήματα της προσθήκης του SPECT/CT στο WBS κατά την παρακολούθηση ασθενών με DTC υπερτερούν.

Οι υβριδικές μέθοδοι απεικόνισης όπως το SPECT/CT καθιστούν δυνατή την σύντηξη λειτουργικών και ανατομικών εικόνων παρέχοντας έτσι διαγνωστικές πληροφορίες που μεταβάλλουν την διαχείριση των ασθενών, ολοκληρώνοντας την μετεγχειρητική σταδιοποίηση και την διαστρωμάτωση κινδύνου υποτροπής της νόσου, μεταβάλλοντας έτσι την διαχείριση των ασθενών.

8. Συμπεράσματα

Η παρούσα έρευνα μας ανέδειξε την πρόσθετη διαγνωστική αξία του SPECT/CT στον ακριβή εντοπισμό των εστιών πρόσληψης ραδιοφαρμάκου καθώς και την διάκριση τους μεταξύ παθολογικών ευρημάτων και εστιών καλοήθους ή φυσιολογικής πρόσληψης. Η επιπρόσθετη σάρωση SPECT/CT κατά το planar WBS βελτιώνει τον ανατομικό εντοπισμό και την ταξινόμηση των ευρημάτων, αυξάνοντας έτσι την διαγνωστική απόδοση των μεταθεραπευτικών ελέγχων για ασθενείς με ιστορικό DTC. Συγκεκριμένα αποδείχτηκε ότι η πρόσθετη σάρωση SPECT/CT επαναταξινόμησε αρκετά ευρήματα ως εστίες φυσιολογικής πρόσληψης καθώς τα υβριδικά αυτά συστήματα παρέχουν ακριβέστερη ανατομική εντόπιση. Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν την προστιθέμενη αξία των υβριδικών συστημάτων SPECT/CT ως προς την εντόπιση περισσότερων εστιών πρόσληψης καθώς και προς την ταξινόμηση των απροσδιόριστων εστιών και απομακρυσμένων μεταστάσεων στον ολόσωμο σπινθηρογραφικό έλεγχο ασθενών με ιστορικό καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αποδεικνύουν ότι η προσθήκη SPECT/CT σαρώσεων βελτίωσε τις διαγνωστικές δυνατότητες του WBS. Συγκεκριμένα εντόπισε περισσότερες εστίες πρόσληψης συγκριτικά με το WBS στην περιοχή του τραχήλου, ενώ παρείχε ακριβέστερη διάγνωση των απομακρυσμένων εστιών εκτός της περιοχής του τραχήλου. Τα υβριδικά συστήματα παρέχουν ακριβείς ανατομικές πληροφορίες για τις εστίες, επιτυγχάνοντας έτσι ακριβέστερη διαφοροποίηση μεταξύ της φυσιολογικής και της κακοήθους πρόσληψης ραδιοφαρμάκου. Το SPECT/CT μείωσε τα ψευδώς θετικά ευρήματα αποδίδοντας τα σε

φυσιολογική πρόσληψη, ταξινόμησε τα διαφορούμενα ευρήματα σε περιπτώσεις με αμφίβολη πρόσληψη όπως στην περιοχή του γαστρεντερικού και σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές που δεν αποδόθηκαν με βεβαιότητα σε φυσιολογική ή παθολογική πρόσληψη. Διαφοροποίησε με ακρίβεια την παρουσία υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού, υπολείμματα θυρεογλωσσικού πόρου και θύμου αδένου. Επίσης ανέδειξε περισσότερες παθολογικές εστίες σε σύγκριση με το WBS. Επομένως η μεταθεραπευτική παρακολούθηση με υβριδικά συστήματα θα μπορούσε να τροποποιήσει την διαχείριση ασθενών και την θεραπευτική προσέγγιση συμπεριλαμβανομένης της πρόσθετης ακτινοθεραπείας με ραδιενεργό ^{131}I αλλά και της χειρουργικής επέμβασης.

Συμπερασματικά, μελετώντας τα αποτελέσματα της μελέτης που πραγματοποιήθηκε η υβριδική σάρωση με SPECT/CT σε ασθενείς με DTC μετά από ολική θυρεοειδεκτομή υπερισχύει ως προς την πρόβλεψη υποτροπών, ωστόσο η χρήση του SPECT/CT δεν αποτελεί κλινική πρακτική ρουτίνας, καθώς εκτελείται μόνο σε περιπτώσεις ασυνήθιστης πρόσληψης που δεν μπορεί να ερμηνευτεί με ακρίβεια από τα συστήματα επίπεδης απεικόνισης. Η συστηματική χρήση του SPECT/CT σε συνδυασμό με το επίπεδο σπινθηρογράφημα όπως έχει αποδειχτεί και από πολλές μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία, βελτιώνει την διαχείριση των ασθενών με DTC τόσο βραχυπρόθεσμα κατά την εκτίμηση κινδύνου υποτροπής και τον σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης, όσο και μακροπρόθεσμα κατά την παρακολούθηση follow up των ασθενών και θα έπρεπε να εκτελείται για το σύνολο των ασθενών με DTC.

9. Παράρτημα

Κατάλογος εικόνων
Εικόνα 1: Θυρεοειδής αδέννας (National Cancer Institute)
Εικόνα 2: Ανατομία θυρεοειδή αδέννα (Encyclopædia Britannica, 2010)
Εικόνα 3: Στατική απεικόνιση κεφαλής-τραχήλου σε WBS με I^{131} . α) Στην αριστερή εικόνα εντοπίζονται δύο εστίες πρόσληψης. β) Στην δεξιά εικόνα με τοποθέτηση πηγής Co-57 πίσω από τον ασθενή επιτυγχάνεται η απεικόνιση των ορίων του σώματος
Εικόνα 4: Βασικά μέρη και λειτουργία της γ κάμερας (Zaidi,2006)
Εικόνα 5: Η ασθενής είναι γυναίκα 37 ετών, μετά από ολική θυρεοειδεκτομή για θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς με διεγερμένο επίπεδο θυρεοσφαιρίνης μικρότερο από 0,5 ng/mL και υπάρξη αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης. Διαγνωστική σάρωση που ελήφθη 24 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα 37 MBq (1 mCi) I^{131} Αριστερά (A) planar σάρωση: 1 εστία στο πρόσωπο και 2 την τραχηλική περιοχή, δεξιά SPECT/CT σάρωση: (B) 1 καλοήθης εστία στον ρινοδακρυϊκό πόρο και 1 μεταστατική εστία στην περιοχή της άνω γνάθου, (C) υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου και (D) υπολειμματικός θυρεοειδικός ιστός (Πηγή)
Εικόνα 6: Το υβριδικό σύστημα απεικόνισης SPECT/CT, NM/CT 670 DR της GE Discovery

Κατάλογος Πινάκων
Πίνακας 1: Σταδιοποίηση DTC
Πίνακας 2: Ερμηνευτικές παραδοχές-παγίδες
Πίνακας 3: Κατανομή φύλου
Πίνακας 4: Μέση δόση ακτινοβολίας
Πίνακας 5: Αποτελέσματα μεθόδου WBS Rx- planar
Πίνακας 6: Αριθμός εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Πίνακας 7: Περιοχή πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Πίνακας 8: Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Πίνακας 9: Ευρήματα σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Πίνακας 10: Αποτελέσματα μεθόδου SPECT/CT
Πίνακας 11: Αριθμός εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Πίνακας 12: Περιοχή πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Πίνακας 13: Απομακρυσμένες περιοχές πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Πίνακας 14: Ευρήματα σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT

Πίνακας 15: Διφορούμενα/Απροσδιόριστα αποτελέσματα με τη μέθοδο SPECT/CT
Πίνακας 16: Σύγκριση τραχηλικών και μη περιοχών στις δύο μεθόδους
Πίνακας 17: Ευρήματα που απορρίφθηκαν λόγω φυσιολογικής/αναμενόμενης πρόσληψης
Πίνακας 18: Σύγκριση μεθόδων
Πίνακας 19: Σύγκριση των μεθόδων σε σχέση με το φύλο
Πίνακας 20: Αποτελέσματα ελέγχου Kruskal-Wallis για τη σύγκριση των μεθόδων σε σχέση με τη δόση

Κατάλογος Γραφημάτων
Γράφημα 1: Κατανομή του φύλου
Γράφημα 2: Κατανομή της δόσης ακτινοβολίας
Γράφημα 3: Αποτελέσματα μεθόδου WBS Rx- planar
Γράφημα 4: Κατανομή του αριθμού εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Γράφημα 5: Κατανομή της περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Γράφημα 6: Κατανομή της απομακρυσμένης περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Γράφημα 7: Κατανομή των ευρημάτων σύμφωνα με τη μέθοδο WBS Rx- planar
Γράφημα 8: Κατανομή των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 9: Κατανομή του αριθμού εστιών σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 10: Κατανομή της περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 11: Κατανομή της απομακρυσμένης περιοχής πρόσληψης σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 12: Κατανομή των ευρημάτων σύμφωνα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 13: Απροσδιόριστα αποτελέσματα με τη μέθοδο SPECT/CT
Γράφημα 14: Σύγκριση τραχηλικών και μη περιοχών στις δύο μεθόδους
Γράφημα 15: Απόρριψη ευρημάτων planar
Γράφημα 16: Σύγκριση αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων

Ακρωνύμια

- DTC differential thyroid cancer
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
- SPECT/CT: Single Photon Emission Computed Tomography – Computed Tomography
- WBS: Whole Body Scan
- Rx-WBS: post-therapy whole-body scintigraphy
- Dx-WBS: diagnostic whole-body scan

10. Βιβλιογραφία

1. Παπαδημητρίου, Ι. (2001). Σύγχρονη Γενική Χειρουργική (2η έκδοση). Παρισιάνου ΑΕ.
2. Wiltshire, J. J., Drake, T. M., Uttley, L., & Balasubramanian, S. P. (2016). Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*, 26(11), 1541–1552.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0100>
3. Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology glossary. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4), 217–222.
4. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Nov-Dec;63(6):374-94. doi: 10.3322/caac.21195. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23797834; PMCID: PMC3800231.
5. Veiga, L. H. S., Holmberg, E., Anderson, H., Pottern, L., Sadetzki, S., Adams, M. J., Sakata, R., Schneider, A. B., Inskip, P., Bhatti, P., Johansson, R., Neta, G., Shore, R., De Vathaire, F., Damber, L., Kleinerman, R., Hawkins, M. M., Tucker, M., Lundell, M., & Lubin, J. H. (2016). Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: An updated pooled analysis of 12 studies. *Radiation Research*, 185(5), 473–484.
<https://doi.org/10.1667/RR14213.1>
6. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., Di Donna, C., Polistena, A., Avenia, N., Colantuoni, V., Giugliano, D., & Pasquali, D. (2017). Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International Journal of Surgery*, 41, S2–S6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.064>
7. Schubert L, Mariko ML, Clerc J, Huillard O, Groussin L. MAPK Pathway Inhibitors in Thyroid Cancer: Preclinical and Clinical Data. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 24;15(3):710. doi: 10.3390/cancers15030710. PMID: 36765665; PMCID: PMC9913385.
8. Nozhat, Z., Hedayati, M. PI3K/AKT Pathway and Its Mediators in Thyroid Carcinomas. *Mol Diagn Ther* **20**, 13–26 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40291-015-0175-y>
9. Luzón-Toro, B., Fernández, R. M., Villalba-Benito, L., Torroglosa, A., Antiñolo, G., & Borrego, S. (2019). Influencers on thyroid cancer onset: Molecular genetic basis. *Genes*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/genes10110913>
10. Acquaviva, G., Visani, M., Repaci, A., Rhoden, K. J., de Biase, D., Pession, A., & Giovanni, T. (2018). Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic

- alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*, 72(1), 6–31.
<https://doi.org/10.1111/his.13380>
11. Liu, C. L., Cheng, S. P., Lin, H. W., & Lai, Y. L. (2014). Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: A population-based cohort study. *Annals of Surgical Oncology*, 21(3), 843–849.
<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3363-1>
 12. Dal Maso, L., Bosetti, C., La Vecchia, C. et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 20, 75–86 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9219-5>
 13. Giannoula, E., Melidis, C., Frangos, S., Papadopoulos, N., Koutsouki, G., & Iakovou, I. (2021). Ecological Study on Thyroid Cancer Incidence and Mortality in Association with European Union Member States ' Air Pollution.
 14. Chmielik, E., Rusinek, D., Oczko-Wojciechowska, M., Jarzab, M., Krajewska, J., Czarniecka, A., & Jarzab, B. (2018). Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*, 85(1–2), 117–129.
<https://doi.org/10.1159/000486422>
 15. Baloch, Z. W., & LiVolsi, V. A. (2018). Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*, 72(1), 40–52. <https://doi.org/10.1111/his.13348>
 16. C., Montesano, T., Torlontano, M., Attard, M., Monzani, F., Tumino, S., Costante, G., Meringolo, D., Bruno, R., Trulli, F., Massa, M., Maniglia, A., Rosaria D’Apollo, Giacomelli, L., Ronga, G., & Filetti, S. (2013). Papillary thyroid cancer: Time course of recurrences during postsurgery surveillance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3401>
 17. Perrier, N. D., Brierley, J. D., & Tuttle, R. M. (2018). Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 55–63.
<https://doi.org/10.3322/caac.21439>
 18. Cady, B., & Rossi, R. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104(6), 947–953.
 19. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I.,

- Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 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*, 26(1), 1–133.
<https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
20. Tuttle, R. M. (2018). Controversial issues in thyroid cancer management. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(8), 1187–1194. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192559>
21. Καρακατσάνης Κ, Καρατζάς Ν, Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου Α, Άρσος Γ. Πυρηνική Ιατρική. 1η εκδ. Θεσσαλονίκη: ΖΗΤΗ, 2003: 1-9, 163-170, 205-220
22. Zaidi H, Koral KF. Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:761-782
23. Shi, L., Onofrey, J. A., Liu, H., Liu, Y. H., & Liu, C. (2020). Deep learning-based attenuation map generation for myocardial perfusion SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(10), 2383–2395. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04746-6>
24. Παπαστεφάνου, Κ. Φ. (2001). Φυσική Ακτινοβολιών και Εφαρμογές Ραδιοϊσοτόπων. Δ΄ Έκδοση (Βελτιωμένη) επιμ. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ζήτη.
25. Srivastava A, Kumar A, Giangioffe S, Bonora E, Hemminki K, Försti A, Bandapalli OR. Whole Genome Sequencing of Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Identifies Germline Alterations in MAPK/ERK and PI3K/AKT Signaling Pathways. *Biomolecules*. 2019; 9(10):605. <https://doi.org/10.3390/biom9100605>
26. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21(4):367-371. doi:10.1089/thy.2010.0256
27. Haymart, M. R., Repplinger, D. J., Levenson, G. E., Elson, D. F., Sippel, R. S., Jaume, J. C., & Chen, H. (2008). Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(3), 809–814.
<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>

28. Durante, C., Montesano, T., Torlontano, M., Attard, M., Monzani, F., Tumino, S., Costante, G., Meringolo, D., Bruno, R., Trulli, F., Massa, M., Maniglia, A., Rosaria D'Apollo, Giacomelli, L., Ronga, G., & Filetti, S. (2013). Papillary thyroid cancer: Time course of recurrences during postsurgery surveillance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3401>
29. Zaidi, H. (Ed.). (2006). *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*. Springer Science & Business Media.
30. Patton, J. A., Townsend, D. W., & Hutton, B. F. (2009, July). Hybrid imaging technology: from dreams and vision to clinical devices. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 39, No. 4, pp. 247-263). WB Saunders.
31. Avram, A. M. (2014). Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of nuclear medicine technology*, 42(3), 170-180.
32. Prideaux, A. R., Song, H., Hobbs, R. F., He, B., Frey, E. C., Ladenson, P. W., Wahl, R. L., & Sgouros, G. (2007). Three-dimensional radiobiologic dosimetry: Application of radiobiologic modeling to patient-specific 3-dimensional imaging-based internal dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6), 1008-1016.
33. Wang, H., Fu, H. L., Li, J. N., Zou, R. J., Gu, Z. H., & Wu, J. C. (2009). The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical imaging*, 33(1), 49-54.
34. Mustafa, M., Kuwert, T., Weber, K., Knesewitsch, P., Negele, T., Haug, A., ... & Schmidt, D. (2010). Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37, 1462-1466.
35. Kohlfuerst, S., Igerc, I., Lobnig, M., Gallowitsch, H. J., Gomez-Segovia, I., Matschnig, S., ... & Lind, P. (2009). Posttherapeutic ¹³¹I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36, 886-893.

36. Aide, N., Heutte, N., Rame, J. P., Rousseau, E., Loiseau, C., Henry-Amar, M., & Bardet, S. (2009). Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation ¹³¹I scintigraphy for thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 2075-2084.
37. Chen, L., Luo, Q., Shen, Y., Yu, Y., Yuan, Z., Lu, H., & Zhu, R. (2008). Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(12), 1952-1957.
38. Wong, K. K., Sisson, J. C., Koral, K. F., Frey, K. A., & Avram, A. M. (2010). Staging of differentiated thyroid carcinoma using diagnostic ¹³¹I SPECT/CT. *American Journal of Roentgenology*, 195(3), 730-736.
39. Menges, M., Uder, M., Kuwert, T., & Schmidt, D. (2012). ¹³¹I SPECT/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical nuclear medicine*, 37(6), 555-560.
40. Tharp, K., Israel, O., Hausmann, J., Bettman, L., Martin, W. H., Daitzchman, M. & Delbeke, D. (2004). Impact of ¹³¹I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31, 1435-1442.
41. Alkhybari, E. M., Albeshan, S. M., Alanazi, B. M., Alqahtani, D. M., Abokhater, H. K., Albakhiti, S. H., & Ghanem, I. E. (2021). The diagnostic incremental value of ¹³¹I SPECT-CT scan compared to planar ¹³¹I WBS for differentiated thyroid carcinoma: A single institutional experience. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 14(1), 440-448.
42. Shinto, A. S., Deepu, D. K., Kamaleshwaran, K. K., Rajan, F., Rajkumar, K. S., Velayutham, P., Govindaraju, G. , Venkatachalam, S. , & Kannan, M. V. (2015). Incremental value of ¹³¹I SPECT-CT versus planar whole body imaging in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Research and Practice*, 12(1), 8-13.
43. Spanu, A., Solinas, M. E., Chessa, F., Sanna, D., Nuvoli, S., & Madeddu, G. (2009). ¹³¹I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(2), 184-190.
44. Grewal, R. K., Tuttle, R. M., Fox, J., Borkar, S., Chou, J. F., Gonen, M., Strauss, H. W., Larson, S. M., & Schöder, H. (2010). The effect of posttherapy ¹³¹I SPECT/CT on risk

- classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(9), 1361-1367.
45. Ahmed, N., Niyaz, K., Borakati, A., Marafi, F., Birk, R., & Usmani, S. (2018). Hybrid SPECT/CT Imaging in the Management of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19(2), 303–308.
 46. Oh, J. R., & Ahn, B. C. (2012). False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2(3), 362.
 47. Wong, K. K., Zarzhevsky, N., Cahill, J. M., Frey, K. A., & Avram, A. M. (2008). Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *American journal of roentgenology*, 191(6), 1785-1794.
 48. Edge SB, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
 49. Beahrs OH, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. *Manual for staging of cancer*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1992.
 50. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2007;3:260-9.
 51. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 1983;309:937-41.
 52. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Annals of internal medicine* 2003;139:346-51
 53. Schmidt, D., Szikszai, A., Linke, R., Bautz, W., & Kuwert, T. (2009). Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(1), 18-23.

54. ANGER H. O. (1964). SCINTILLATION CAMERA WITH MULTICHANNEL COLLIMATORS. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 5, 515–531.
55. Dance, D. R., Christofides, S., Maidment, A. D. A., McLean, I. D., & Ng, K. H. (2014). *Diagnostic radiology physics: A handbook for teachers and students*. endorsed by: American association of physicists in medicine, asia-oceania federation of organizations for medical physics, european federation of organisations for medical physics.