

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ**

**КЛИНИКА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА**

**Д-р Кирил Благоев Младенов, асистент**

Възможности на статичната сцинтиграфия и хибридните образни  
техники (SPECT/CT и PET/CT) при диагностиката на някои  
заболявания на щитовидната жлеза.

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за придобиване на  
образователна и научна степен „ДОКТОР”  
Научна специалност „Нуклеарна медицина”

**Научен ръководител:**

**Проф. Д-р Дойчин Николаев Минчев, д.м.н.**

**Дисертационният труд се състои от 171 стандартни машинописни страници и е онагледен 73 фигури, 14 таблици и 3 графики.**

Библиографията включва 421 литературни източници, от които 385 на латински.

Дисертационния труд е обсъден на заседания на Катедрения съвет на Клиничен център по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология към МУ-София на 24.06.2015г. и е насочен за публична защита.

### **Научно жури:**

Доц. Тошко Златев Петров, д.м. – вътрешен член

Проф. Д-р Дойчин Николаев Минчев, д.м.н. – вътрешен член

Проф. Д-р Николай Иванов Пешев, д.м.н - външен член

Проф. Д-р Донка Петкова Василева, д.м. - външен член

Доц. Д-р Павел Христов Бочев, д.м. – външен член

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.01.2015г. от ... часа в Клиника по Неврология, УМБАЛ”Александровска” ЕАД.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на КЦНМЛМО- и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

Забележка: Номерацията на фигурите в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

## СЪДЪРЖАНИЕ:

<b>I. Увод</b> .....	5
<b>II. Цел и задачи</b> .....	6
<b>III. Материали методи:</b>	
A. Статична сцинтиграфия на щитовидната жлеза с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат с определяне каптацията му на 20-та минута.....	7
B. Модифициран (съкратен) метод на статичната тиреоидна сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат с определяне каптацията му на 20-та минута.....	11
3. Мултимодален нуклеарно медицински метод за изследване на щитовидната жлеза на еднофотонната емисионна компютърна томография, комбинирана с компютър томограф ( SPECT/CT) с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат.....	13
4. Мултимодален нуклеарно медицински метод за посттерапевтично проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята, включващ целотелесна сцинтиграфия с $^{131}\text{I}$ и последваща SPECT/C .....	14
5. Проучване и прилагане на PET/CT с $^{18}\text{F-FDG}$ в клиничния алгоритъм при проследяване, стадиране и рестадиране на някои заболявания на щитовидната жлеза.....	16
<b>IV. Резултати и обсъждане</b>	
A. Пълният протокол на статична сцинтиграфия на щитовидната жлеза с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат с определяне каптацията на радиофармацевтика на 20-та минута.....	17
B. Модифициран (съкратен) методи на статичната тиреоидна сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат с определяне каптацията му .....	22
2. Мултимодален нуклеарно-медицински метод за изследване на щитовидната жлеза на SPECT/CT с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат.....	27
3. Мултимодален нуклеарно-медицински метод за посттерапевтично проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята, включващо целотелесна сцинтиграфия с $^{131}\text{I}$ и SPECT/CT.....	53
4. Проучване и прилагане на PET/CT с $^{18}\text{F-FDG}$ в клиничния алгоритъм при проследяване, стадиране и рестадиране на някои заболявания на щитовидната жлеза:	
A. За стадиране и проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята в стадии на диференциация.....	62
B. Случайно открита тиреоидна патология при изследване на PET/КТ.....	72
C. PET/КТ при медуларен тиреоиден карцином.....	75
<b>V. Изводи</b> .....	79
<b>VI. Приноси</b> .....	81
<b>VII. Научни публикации и съобщения по дисертационни труд</b> .....	82

**Използвани съкращения:**

**Съкращения на кирилица:**

нуклеарна медицина- НМ  
радиойодкаптацията – РЙК  
радиоимунологичен анализ – РИА  
антитяло – АТ  
тиреоглобулинови антитела - ТАТ  
микрозомални антителима – МАТ  
модифицирана статична сцинтиграфия – МСС

**съкращения на латиница:**

магнитно–резонансна томография - MRI  
компютърна томография - СТ  
антитяло –Ab  
тиреостимулиращия хормон – TSH  
свободен трийодтиронин - FT3  
свободния тироксина - FT4  
тиреоглобулин – Tg  
антитиреоглобулинови антитела – anti –Tg-Ab  
антитела срещу тиреоидна микрозомална пероксидаза - anti-TPO  
целотелесна сцинтиграфия - whole body scan-WBS  
позитрон емисионна томография, комбинирана с компютър томограф –PET/CT  
еднофотонната емисионна компютърна томография, комбинирана с компютърна томография -SPECT/CT  
[fluorine - 18] 2–fluoro2–deoxy –D- glucose - <sup>18</sup>F-FDG  
карциноембрионален антиген - CEA  
медуларен тиреоиден карцином -MTC

## I. Увод

Диагностицирането на болестите на щитовидната жлеза представлява сложен клиничен проблем. Важно място в този комплекс заемат *in vivo* нуклеарно-медицинските изследвания. В комбинация с *in vitro* методите (радиоимунология) те са едни от водещите методи при откриване на заболявания на тиреоидеята и спомагат за вземане решение относно провежданата терапия и проследяване на ефект и. Съвременните мултимодални образни методи дадоха нов тласък в развитието на нуклеарната медицина, като разшириха възможността на образната диагностика да диференцира патологичния процес от тъканно на молекулярно ниво. Хибридни методи: Еднофотонната емисионна томография- компютърна томография (SPECT-CT), позитрон емисионна томография, комбинирана с компютър томограф или магнитно ядрен томограф (PET-CT, PET-MRI), чрез техните хибридни образи, отварят нова ера в диагностицирането на болестите на щитовидната жлеза. Съвременните мултимодални образни методи дадоха нов тласък в развитието на нуклеарната медицина, като разшириха възможността на образната диагностика да диференцира патологичния процес от тъканно на молекулярно ниво. Хибридни методи: еднофотонната емисионна томография- компютърна томография (SPECT/CT), позитрон емисионна томография, комбинирана с компютър томограф или магнитно ядрен томограф (PET/CT, PET/MRI), чрез техните хибридни образи, отварят нова ера в диагностицирането на болестите на щитовидната жлеза.

Със сцинтиграфското изследване на щитовидната жлеза може да се определи големината, топографията, структурата, както и нейната функция. Патологичната находка се изразява в промененото топографско разположение и форма на органа. Следи се за промяна в разпределението и огнищни изменения в натрупването на радиофармацевтика в паренхима на двата лоба.

Като изхождаме от някои непроучени и недостатъчно разработени проблеми във връзка с нуклеарно-медицинските изследвания на щитовидната жлеза със съвременна техника и методики, ние разработихме настоящия дисертационен труд без да считаме, че окончателно са решени всички аспекти на разглежданите проблеми.

## II. Цел и задачи

Цел на настоящото проучване е да се определят възможностите на статичната сцинтиграфия и на хибридните образни техники (SPECT/CT и PET/CT) при диагностиката на някои заболявания на щитовидната жлеза.

1. Да се проучат клиничните възможности на конвенционалната сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с цел оценка на функционалното и състояние, чрез прилагане на каптационен тест и определяне на стойностите му при еутиреоидно и хипертиреоидно състояние.

2. Да се въведе в клиничната практика комбиниран нуклеарно-медицински тест за функционално-морфологична диагностика на някои заболявания на щитовидната жлеза с прилагане на хибридна техника SPECT/CT и каптационен тест с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

3. Извеждане на алгоритъм за стадиране и проследяване на пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза, включващ целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  и при необходимост изследване на SPECT/CT, както и PET/CT при съответните индикации.

4. Проучване диагностичната стойност на PET/CT при проследяване на злокачествени заболявания на щитовидната жлеза, както следва:

A. За стадиране и проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята в стадии на диференциация.

B. При определяне на стадия на пациенти с медуларен карцином на жлезата.

C. При случайно открити заболявания на щитовидната жлеза (инциденталомии) при онкологично болни, изследвани по повод на друга туморна локализация.

### **III. Материал и метод**

Общият брой пациенти, изследвани и описани в темата е **1137**. Според задачите, които сме си поставили и съответните методи, тези пациенти бяха разпределени както следва:

**За нуждите на задача 1** бяха изследвани общо **631** пациента, като:

**А. По пълния протокол** за сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат и определяне каптацията на радиофармацевтика на 20-та минута са изследвани са **182** пациента с различни заболявания на щитовидната жлеза:

159 са жени от 20г. до 80 г. и 23 мъже от 19г. до. 73 г.

От общия брой пациенти:

- 102 бяха с клинична картина или съмнение за нодозна-полинодозна струма.
- 39 пациенти бяха със съмнение или клинична картина на тиреотоксикоза.
- 11 бях със съмнение за тиреоидит.
- 18 пациента бяха с проведено изследване с цел проследяване ефекта от извършената радиойод терапия по повод тиреотоксична клиника.
- 11 пациента бяха изследвани след проведено оперативно лечение по повод нодозни нетоксични бенигнени формации на щитовидната жлеза.
- 1 пациент беше изследван с цел верифициране на ретростернална функционираща тиреоидна тъкан (абераантна струма).

**За диагностично уточняване на функционално морфологичното състояние на щитовидната жлеза бяха проследени:**

- серумните нива на тиреостимулиращият хормон (TSH)
- свободния трийодтиронин (FT3)
- антитиреоглобулиновите антитела (anti-Tg-Ab)
- микрозомалните антитела (MAT)
- ехографските изследвания
- други общи лабораторни изследвания и такива, извършени с други, несцинтиграфски визуализиращи методи и изследвания (ако пациента разполага с тях).

**Индикации:**

- Аномалии в развитието на жлезата
- Тиреотоксикоза

- Тиреоидити
- Дифузни и възлести струми
- Оценка на палпиращи се възли на шията: бенигнени и малигнени
- Пространство заемащи процеси на щитовидната жлеза
- Съмнения за ретростернална струма
- Контрол след проведено хирургическо или консервативно лечение на щитовидната жлеза.

Контра индикации: Бременни и кърмачки, фебрилни състояния.

Странични ефекти: Няма

**Подготовка на пациента:**

- Минимум 30 дни преди изследването да не са прилагани йод-съдържащи рентген-контрастни материи или третиране с йод.
- Спиране на тиреоидна субституираща или тиреостатична терапия.
- Изключване на седативни и сънотворни или съдържащи йод медикаменти.
- Да се изключат йод-съдържащи храни.
- Изследването се провежда сутрин на гладно.

Радиофармацевтик:  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат.

Активност: 74 MBq / 70 кг

Време на сканиране: 20 минути след i.v. инжектиране на РФ.

**Процедура на изследването:** Статична програма на гама-камера. Определяне функционалната активност на тиреоидния паренхим чрез полуколичествени методи за оценка на процента на каптация на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат във всеки лоб поотделно и за щитовидната жлеза като цяло, както площта и масата ѝ.

Отчитане на резултатите: Описание на находката – качествена характеристика на образите, количествени показатели и интерпретация.

За добрата практика се изисква ехографски и други визуализиращи изследвания, лабораторни параклинични изследвани.

**Радиохимични изисквания:** Предварително химикът е изпълнил изискването за съдържание в 1 ml – приблизително 74 MBq на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат в елюационния контейнер.

**Методика на нуклеарно медицинското изследване:**

1. Изтегля се от елюационния контейнер 1 милилитър с приблизителна активност 74 MBq в двукубикова спринцовка (2 ml).

2. Радиоактивността (в MBq) на пълната спринцовка се измерва в активиметъра при настройка за енергийния пик за  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.
3. Регистрира се статичен образ на пълната спринцовка на 10 см от центъра на детектора на гама камерата за 10 секунди при матрица 128x128x16 и регистрационно поле center 25,4.
4. Интравенозно въвеждане на радиофармацевтика в пациента.
5. Радиоактивността (в MBq) на празната спринцовка се измерва в активиметъра при настройка за енергийния пик за  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.
6. Регистрира се статичен образ на празната спринцовка на 10 см от центъра на детектора на гама камерата за 10 секунди при матрица 128x128x16 и регистрационно поле center 25,4.
7. На 19-та минута след интравенозното въвеждане на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетата се регистрира статичен образ в зоната на мястото на инжектиране на 10 см от центъра на детектора на гама камерата за 10 секунди при матрица 128x128x16 и регистрационно поле center 25,4.
8. На 20-та минута след интравенозното въвеждане на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетата се регистрира статичен образ на щитовидната жлеза за 300 секунди при матрица 128x128x16 и регистрационно поле - center 25,4.

Детекторът на гама камерата обхваща шийната област, долната част на лицето, паротидни слюнчени жлези и стерно–клавикуларната област. При необходимост допълнително се регистрират лява и дясна коси проекции. Разстоянието от шийната област и центъра на детектора е 10 см.

**Компютърна обработка на регистрираната нуклеарно медицинска информация:**

Изчисляването на калибрационният фактор се осъществява по следната формула:

$$\text{Пълна спринцовка. (имп./10 сек.)} - [\text{Празна спринцовка (имп./10 сек.)} + \text{Място на инжектиране (имп./10 сек.)}] \times 6$$

$$\text{Калибрационен фактор} = \frac{\text{Пълна спринцовка ( MBq) - Празна спринцовка (MBq)}}{\text{...}} \times 1000$$

\*(Измерва се в импулси за минута/ килобекерели (KBq))

**Калибрационният фактор** представлява съотношението между разликата от импулсите измерени в пълната, празната спринцовка и мястото на инжектиране

за една минута, и разликата между активността в килобекерели (KBq) на първата и празната спринцовка.

Всички **зони на интерес** съдържат данни за повърхността в кв. см. и брой импулси в процент спрямо процентното натрупване на радионуклида в щитовидната жлеза.

Определят се и **допълнителни зони на интерес** от статичния образ:

1. Пространствено заемащи процеси, съответно нодозни структури в паренхима на щитовидната жлеза:

- “Горещи” възли
- “Студени” възли

2. Други зони, избрани от изследващия лекаря по интерес за случая.

**Б. По модифицирания (съкратен) метод** на статичната тиреоидна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с определяне каптацията му на 20-та минута бяха изследвани общо **449** пациента (306 жени и 143 мъже на възраст от 18 до 80 години)

Методика на нуклеарно медицинското изследване:

1. Изтегля се от елюационния контейнер 1 милилитър с приблизителна активност 74 MBq в двукубикова спринцовка (2 ml).
2. Интравенозно въвеждане на радиофармацевтика в пациента.
3. На 20-та минута след интравенозното въвеждане на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетата се регистрира статичен образ на щитовидната жлеза за 300 секунди при матрица 128x128x16 и регистрационно поле - center 25,4.

**За целите на задача 2** бяха изследвани **178** пациента. Това са част от общо 449 болни, изследвани чрез модифицирания методи на статичната тиреоидна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ .

**Бяха изследвани** TSH, FT3, FT4, anti-Tg-Ab, МАТ, ехографските изследвания, общи лабораторни изследвания и такива, извършени с други, несцинтиграфски визуализиращи методи и изследвания (ако пациента разполага с тях).

**Индикации:**

- Аномалии в развитието на жлезата и съмнения за ретростернална струма
- Дифузни и възлести струми с оценка на палпиращи се възли на шията
- Контрол след проведено хирургическо или консервативно лечение на щитовидната жлеза.
- Тиреотоксикоза

•Тиреоидити

Радиофармацевтик:  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат

Активност: 74 MBq / 70 кг

Време на сканиране: 20 минути след и.в. инжектиране на РФ.

Методика на нуклеарно медицинското изследване:

1. Първоначално се извършва статична сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с определяне каптацията на радиофармацевтика на 20-та минута от инжектирането му.
2. Извършва се еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) с изследване на шийната област, а при необходимост и горния медиастинум. Скенират се 32 позиции (азимути) с продължителност на всяка позицията 20 секунди, при ротация на двата колиматора на 180 градуса.
3. Нискодозна или клинична компютърна томография, особено при съмнение за следоперативен остатък или метастази.

**За целите на задача 3**бяха изследвани **241 пациента**, като на всички се направи целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  и се проследихасерумните нива на тиреоглобулина, TSH, FT3, FT4, anti-Tg-Ab.

Методика на нуклеарно медицинското изследване:

1. Пер ос се въвежда 74 до 185 MBq  $^{131}\text{I}$ .
2. Изследването се провежда сутрин на 24 или 48-мия час от приема на на РФ.
3. Използва се двуглава еднофотонна емисионна компютър томографска гама камера “Siemens” окомплектована с компютър томограф (SPECT/CT), със софтуер Symbia- T2.
4. Извършва се целотелесна сцинтиграфия, вкл. предно-задна (AP) и задно – предна (PA) позиция.
5. Статична сцинтиграфия на шийна област, гръден кош и скелета за 10 минути.
6. Извършва се еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) с изследване на шийната област и част от медиастинума. Избирателно се изследват и топографски области представляващи интерес за изследването, например наличие на вторична лезия. Обработват се 32 позиции (азимути) с продължителност на всяка позицията 20 секунди, при ротация на двата колиматора на 180 градуса.
7. Нискодозна или клинична компютърна томография, особено при съмнение за следоперативен остатък или метастази(**фигура 1**).

<b>Проследяване на пациентите, лекувани за диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза</b>
<b>НИВО НА СЕРУМЕН ТИРЕОГЛОБУЛИН /Tg/ TSH, Tg антитела</b>
Целотелесна сцинтиграфия с $^{131}\text{I}$ със статична сцинтиграфия на щитовидната жлеза( Whole body scan)
Еднофотонна емисиона компютърна томография, съчетана с компютърна томография с $^{131}\text{I}$ (SPECT/ CT)
Позитронно емисионна томография, съчетана с компютърна томография( PET/CT)

**Фигура 1.**Етапи на нуклеарно медицински изследвания за проследяване при пациентите с диференциран карцином на щитовидната жлеза.

**За нуждите на задача 4** са изследвани **87 пациента**, като 30 от тях са с диагноза диференциран карцином на щитовидната жлеза, 18 пациента с медуларен тиреоиден карцином. При **39 болни**, изследвани по повод нетиреоидно онкологично заболяване имаме случайно открити бенигнени или малигнени заболявания на жлезата.

**Предварително са извършени:**

- хистологично изследване на суспектната находката от PET/CTизследването
- предварително извършени целотелесна сцинтиграфия и евентуално SPECT/CT с  $^{131}\text{I}$ -йод при пациенти с диференциран тиреоиден карцином.
- предварително направена соматостатин рецепторна сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид при пациенти с медуларен тиреоиден карцином.

Бяха проследени серумните нива на тиреоглобулина (Tg), калцитонин, други изследвания от образната диагностика: CT, МРТ, други: TSH, FT3, FT4, anti-Tg-Ab, МАТ.

### Подготовка на пациента:

-период на глад минимум 6 часа, без прием на алкалоидни напитки и такива, съдържащи захар или производни в деня на изследването. Тютюнопушенето е забранено за същият период.

-изследват се нивата на кръвната захар и креатинина.

-изследването се провежда сутрин на гладно.

Радиофармацевтик: на  $^{18}\text{F}$ -FDG

Активност: в зависимост от тегло/кр. захар

Време на сканиране: 60 минути след и.в. инжектиране на РФ.

### Методика на нуклеарно медицинското изследване:

1. Предварително се поставя венозен източник (абокат).
2. Въвежда се 0,14 mCi/кг тегло  $^{18}\text{F}$ -FDG.
3. Постинжекционният период (60-70 минути) пациентът прекарва в легнало положение в тихо и затъмнено помещение.
4. На 60-та минута след интравенозното въвеждане на  $^{18}\text{F}$ -FDG болният се позиционира на PET/CT апарата и изследването започва.
5. Провежда се цялостно PET/CT включващо: нискодозно CT с последващо PET изследване от вертекса до коляното. Реконструиранияте образи се показват в три сета, некоригиран NAC (3D), коригиран PREVIEW (3D) и коригиран STAT(3D) с възможност за наслагване (fusion) с образите от компютър томографското изследвания.

Общият брой пациенти, изследвани и описани в темата е **1137.**(таблица 1)

	апаратура	протокол	радиофармацевтик	брой пациенти
задача 1	ADAC Phillips „Pegasys” Siemens “Symbian T2”	модифицирана статична сцинтиграфия (MCC)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ пертехнетат	631
задача 2	Siemens “Symbian T2”	MCC & SPECT/CT	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ пертехнетат	178
задача 3	Siemens “Symbian T2”(при нужда PET/CT- GE)	WBS & SPECT/CT & PET/CT	$^{131}\text{I}$ (при нужда $^{18}\text{F}$ -FDG)	241
задача 4	PET/CT - GE	PET/CT	$^{18}\text{F}$ -FDG	87

Таблица 1. Разпределение на пациентите по групи според задачите, апаратурата и радиофармацевтика.

За целите на проучването беше използвана следната **апаратура**:SPECT гама камера ADAC - Phillips със софтуер „Pegasys”, SPECT/CT - Siemens със софтуер „Symbian T2” на базата на операционна система Windows XP и Discovery PET/CT 600, General Electric Healthcare със софтуер Advanced Workstation 4.5, viewer – Centricity DICOM Viewer на базата на операционна система LINUX 2.5.15-2.5.

Статистическата обработка на резултатите е извършена с Microsoft Office Excel Professional Plus 2014 - Analysis ToolPak и SPSS Statistics v19. Графичната обработка и оформянето на снимковия материал е извършено от автора на темата с помощта на фотообработваща програма PhotoScape V3.6.3 и на Microsoft Office Professional Plus 2014.

#### **IV.Резултати и обсъждане:**

**По задача 1:** проучване клиничните възможности на конвенционалната сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с цел оценка на функционалното състояние, чрез прилагане на каптационен тест и определяне на стойностите му при еутиреоидно и хипертиреоидно състояние.

**A. Пълен протокол на статична сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с определяне каптацията на радиофармацевтика на 20-та минута.**

Проследяването на функционалното състояние на щитовидната жлеза представлява сложен клиничен проблем, в които тясно се преплитат данните от клиничното и параклинично изследване на пациента, като важно място заемат и нуклеарно медицинските методи.

В периода преди навлизането на модерната гама камерна апаратура сцинтиграфията, определянето на натрупването на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетата на 20-та минута, както и изчисляването на масата и повърхността на жлезата са били извършвани разделно. Използвана е и различна апаратура (гама камери, едноканални автоматични броячи) и методики (сцинтиграфия с

подвижен детектор, таблица на Деринг) за изчисляване на описаните параметри. Този процес е бил трудоемък, продължителен и с неколkokратно въвеждане на активност в изследвания пациент и по-скоро е бил с лабораторен характер, като реално не е използван в ежедневната рутинна клинична практика. Различните автори определят различни гранични стойности ( Н. Пешев: 2-4,68% ,средно 3,2%, Harvey Zeisman: 0,3 – 4,5%, Намунела-Kotze: 0,04 - 2.40%, Van't Hoff W: 1,8+/- 1,1 – 2,4 +/-2,2% и т.н.

Целта на настоящото изследване е създаване на нуклеарно-медициски протокол, свързан с ежедневното прилагане в клиничната практика. При разработеният от нас протокол времето на изследване е сведено до времетраенето на една стандартна планарна тиреоидна скintiграфия. Ще представим и съкратеният модифициран вариант на методиката. Същиятвече се прилага в практиката на нашата клиника, както самостоятелно, така и като част от мултимодалния нуклеарно медицински метод за изследване на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат. След проведеното изследване се получиха следните резултати, представени на **таблица 2**, а процентното им разпределение е представено на **фигура 2**.

клинични случаи	брой пациенти
1 Нодозна/полинодозна струма - "студени възли"	98
2 Състояние след операция на жлезата по повод бенигни състояния	9
3 Тиреоидит на Хашимото	9
4 Частично ретростернално разположени тиреоидни жлези	7
5 Струма микста: горещи и студени възли	23
6 Базедова болест	13
7 Горещи възли в компенсаторен стадии	8
8 Горещи възли в субкомпенсаторен стадии	2
9 Горещи възли в декомпенсаторен стадии	6
10 следрадийодлечение	7
<b>общо</b>	<b>182</b>

**Таблица 2.** Получен резултати от мултимодалния нуклеарно медицински метод за изследване на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.



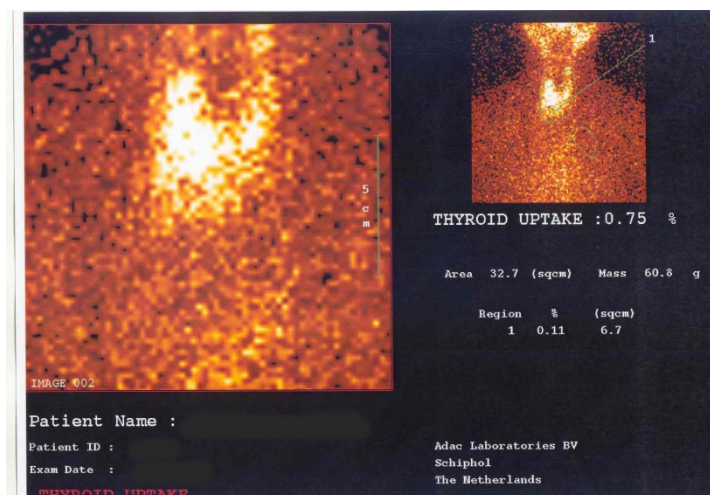
**Фигура 2.** Представено е процентното разпределение на клиничните случаи спрямо общия брой изследвани пациенти.

### **I група.**

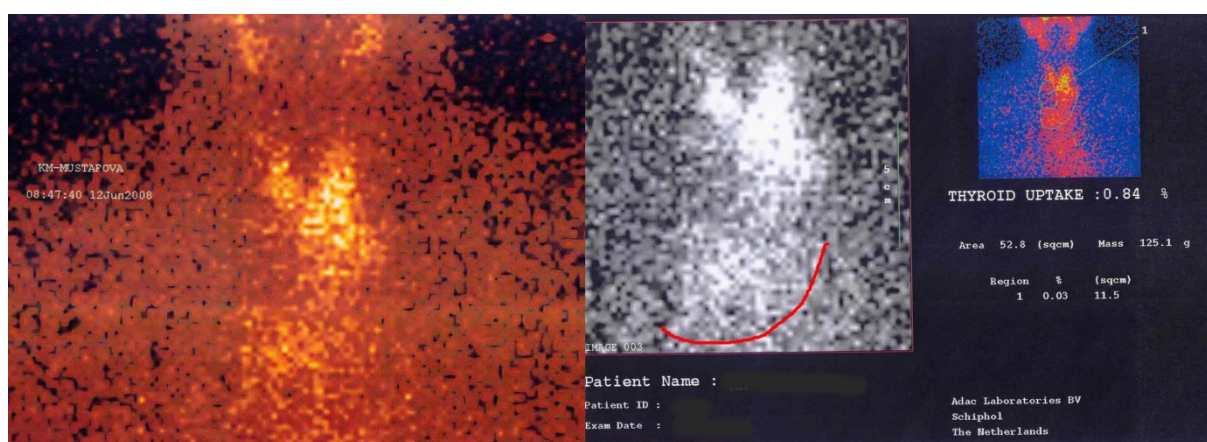
Общо 117 пациенти бяха с еутиреоиден тип каптация на технеция в паренхима на щитовидната жлеза на 20-та минута със стойности от 0,36 до 2,48 (1,42% +/- 1,06). Стойностите на TSH, FT3 и FT4 бяха в норма.

Водеща сцинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

- 90 пациента бях с един или повече студени възела (**фигура 3**)
- 2 с ретростернално разположен функциониращ тиреоиден паренхим (**фигура 4**)
- 9 пациента бяха с тиреоидит на Хашимото
- 7 болни с нормална тиреоидна функция след прилагане на лечерна доза радиоактивен йод по повод тиреотоксична клиника
- 6 болни с нормализиран тиреоиден статус след прилагане на оперативно лечение
- 3 пациента бяха с токсичен аденом - декомпенсиран стадии



Фигура 3. Студен възел в ляв лоб: базално-латерално.



Фигура 4. Ретростернално разположен функциониращ тиреоиден паренхим.

## II група.

54 пациента бяха с хипертиреоиден тип каптация на технеция в паренхима на щитовидната жлеза на 20-та минута със стойности **2,55% +/- 0,03**, като липсва припокриване със стойностите при еутиреоидната функция.

Стойностите на TSH бяха понижени, а тези на FT3 и FT4 бяха повишени или в норма. Водеща скинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

-7 пациента бях с интензивно натрупване на радиофармацевтика в паренхима на двата лоба на жлезата, без оформяне на нодозни структури (**фигура 5**)

-13 болни бяха с „горещи“ възли в различни стадии: компенсирани, субкомпенсирани и декомпенсирани (**фигура 6**)

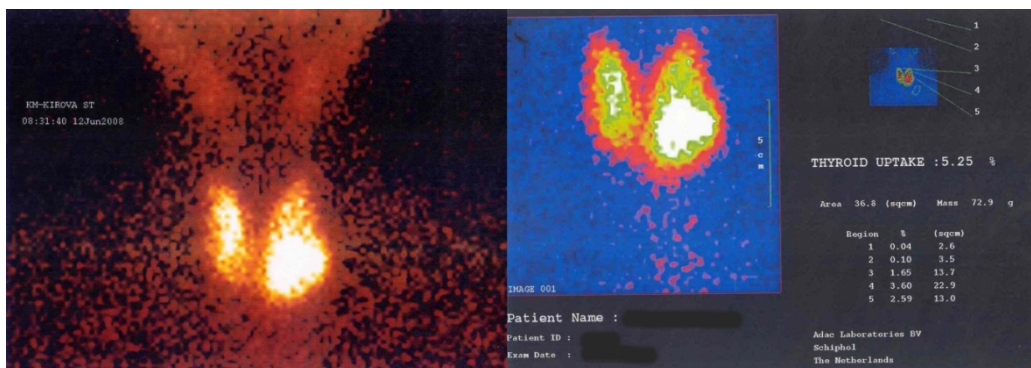
-23 пациента бяха със смесени студени и горещи нодозни формации

-при 6 пациента се визуализираха студени възли в паренхима на щитовидната жлеза на фона на повишено натрупване на радиофармацевтика в тиреоидеята.

- при 5 пациента се визуализира и екстратиреоидно разположен функциониращ тиреоиден паренхим.



**Фигура 5.** Интензивно натрупване на радиофармацевтика в паренхима на двата лоба на жлезата, без оформяне на нодозни структури-базедова болест.



**Фигура 6.** Горещ възел в десен лоб-базално, компенсирани стадии.

### III група.

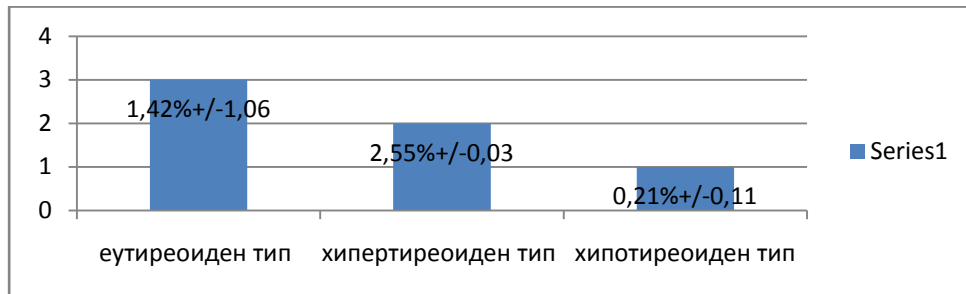
11 пациента бяха с хипотиреоиден тип каптация на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат в паренхима на щитовидната жлеза на 20-та минута със стойности **0,21% +/- 0,11**. Стойностите на TSH, FT3 и FT4 бяха в норма. Водеща скинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

- 3 пациента бяха в състояние с редуциран тиреоиден паренхим след проведено оперативно лечение на щитовидната жлеза по повод струма нодоза

- 8 пациента бяха с полинодозна струма, с множество „студени“ възли и в двата тиреоидни лоба

\*Забележка: Представените групи сме събрали по водещата клинична диагноза.

На **графика 1** сме представили резултатите от проведения анализ за нормиране на стойностите на видовете каптация на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат на 20-та минута в щитовидната жлеза. В заключение може да добавим, че най-често срещаната клинична патология при заболяванията на тиреоидеята са нодозните образувания. Тъй като повечето от тях се считат за преканцероза, по-нататък в темата ще обърнем специално внимание на този вид патология.



**Графика 1.**

### **Б. По модифицираният (съкратен) протокол на статичната тиреоидна сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетат с определяне каптацията му на 20-та минута**

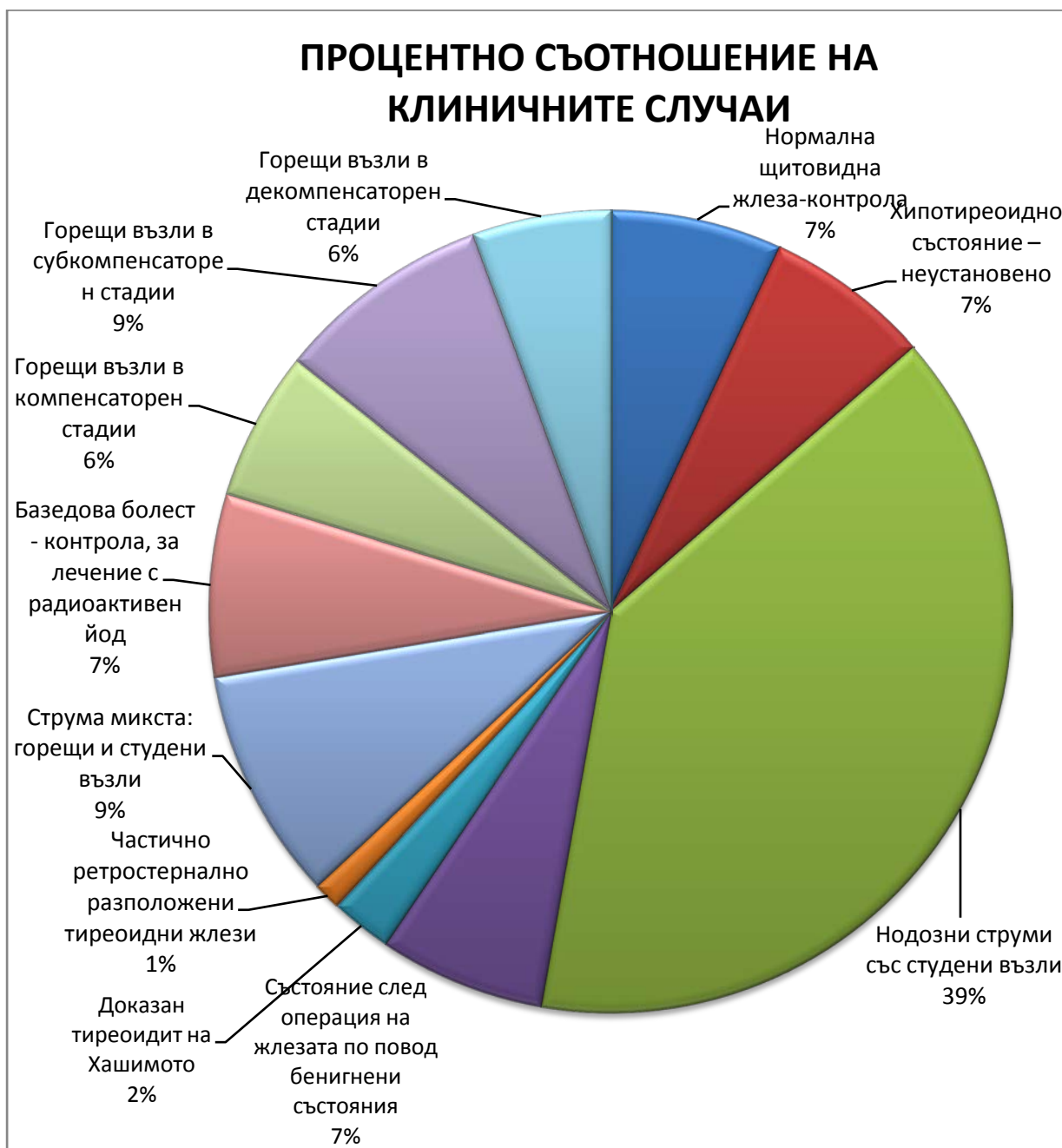
Съвременните нуклеарно медицински гама камери са снабдени с модерен софтуер, като начинът на изчисление на процентното натрупване на радиофармацевтика в щитовидната жлеза е още по-опростен. Компютърната обработка, последователността и изходните данни като софтуерен резултат са съставени специално за темата от автора. Фирмата производител предоставя множество варианти за изследване (вкл. за щитовидна жлеза) но програмата трябва да се оформи от работещия екип.

За целта на настоящото проучване са изследвани 449 пациента.

На **таблица 3** пациентите са подредени по вида на клиничната картина, а на **фигура 7е** изобразено процентното им разпределение.

клинични случаи	брой пациенти
1 Нормална щитовидна жлеза-контрола	31
2 Хипотиреодно състояние – неустановено	30
3 студени възли	176
4 Състояние след операция на жлезата по повод бенигнени състояния	30
5 Доказан тиреоидит на Хашимото	11
6 Частично ретростернално разположени тиреоидни жлези	5
7 Струма микста: горещи и студени възли	42
8 Базедова болест - контрола, за лечение с радиоактивен йод	33
9 Горещи възли в компенсаторен стадии	27
10 Горещи възли в субкомпенсаторен стадии	39
11 Горещи възли в декомпенсаторен стадии	25
общ брой	449

Таблица 3. Брой изследвани пациенти и видове клинични случаи.



Фигура 7. Процентно съотношение на клиничните случаи.

След обработка на получените данни се получиха следните резултати:

### **I група.**

242 пациента бяха с **еутиреоидна клинична и параклинична картина**

С нормални стойности на TSH, FT3 и FT4. Водещата сцинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

-31 пациента бях с нормално функционираща щитовидна жлеза и нормален сцинтиграфски образ на същата. Тази група беше **контролна**.

-176 пациента бях с един или повече студени възела (фигура 1)

-5 с ретростернално разположен функциониращ тиреоиден паренхим

-30 с редуциран тиреоиден паренхим след проведено оперативно лечение на щитовидната жлеза.

### **II група.**

166 пациенти бяха с **хипертиреоидна клинична и параклинична картина** с ниски стойности на TSH и с високи или нормални стойности на FT3, FT4. Водещата сцинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

-33 пациента бях с интензивно натрупване на радиофармацевтика в паренхима на двата лоба на жлезата, без оформяне на нодозни структури,

-91 болни бяха с „горещи“ възли в различни стадии: компенсиран, субкомпенсиран и декомпенсиран,

-42 пациента бяха със смесени студени и горещи нодозни формации.

### **III група.**

41 пациенти бяха с **хипертиреоидна клинична и параклинична картина**, с нормални или високи стойности на TSH, и с нормални или високи стойности на FT3 и FT4. Водещата сцинтиграфска находка при тези пациенти беше следната:

-11 пациента с клиника и параклиника за тиреоидит,

-30 пациента бяха с полинодозна струма, с множество „студени“ възли и в двата тиреоидни лоба, състояние след оперативна или лечение с радиоактивен йод с малки дози, както и неизяснено хипотиреоидно състояние.

**\*Забележка:** При групирането е избрана водещата клинична диагноза.

След обработка на данните от съкратения метод получихме следните референтни стойности:

Стойностите за еутиреоидна функция на жлезата са: **1,05% +/-1,4 ( $\sigma = 0,55$  при  $2\sigma = 1,1$ ).**

Стойностите над горната граница **1,05% +1,4 ( 2,43%)** считаме за хипертиреоидни състояния.

Стойностите под долната граница от **1,5% -1,4 ( ~0,1%)** съответстват на тиреоидна хипофункция.

На **таблица 4** са дадени статистическите данни, използвани при цифровото (процентно) изчисляване на функционалното състояние на щитовидната жлеза според каптацията на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетата в тиреоидния паренхима на 20-та минута от инжектирането му. **На графика 2** е представено честотното разпределение на клиничните случаи при заболявания на щитовидната жлеза с нормална, непроменена функция, с нормални стойности на TSH, FT3 и FT4. След изследването на тези пациенти чрез модифицирания методи на статичната тиреоидна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с определяне каптацията му на 20-та минута от инжектирането му се установи еутиреоиден тип каптация и процент на натрупване в рамките на нормата.

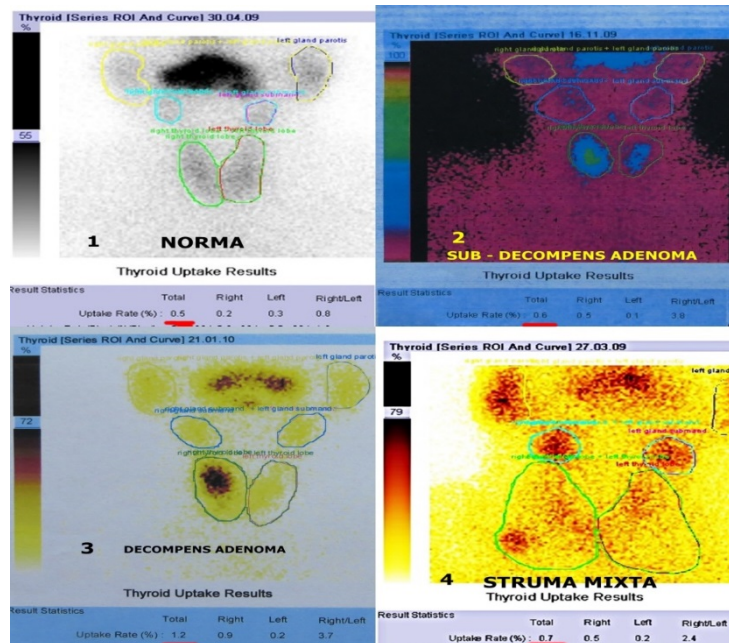
	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance	Skewness	Kurtosis			
	брой случаи	размах	мин	максим. стойно	средна аритметична	Стандарт. отклонение		коэффициент на	коэффициент на			
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Statistic	Statistic			
нормал	32	16	4	2,2	1,081	0,056	,4842	,234	,674	,414	-,383	,809
hypo	31	9	0	9	,220	0,298	,1661	,028	2,316	,421	0,637	,821
cold UP	17	2,1	3	2,4	,957	0,338	,1498	,202	8,00	,183	8,07	,383
SPRGT	31	4,7	2	4,9	1,247	0,741	,9891	,939	2,308	,421	6,558	,821
thyroiditis	12	14	2	1,6	,873	0,81	,3744	,140	,132	,637	,461	1,232
retro	6	10	6	1,6	1,100	0,26	,4472	,200	0,000	,845	-1,875	1,741
cold+hot	43	10,5	2	10,7	2,487	3,144	20,616	4,250	1,880	,361	4,925	,709
TT-based	34	40	0	40	7,21	15,1	8,813	77,874	2,497	,403	6,408	,788
КОМП.ХОТ	28	11,0	5	11,5	2,774	4,919	26,028	6,775	1,934	,441	4,013	,858
СУБ.ХОТ	40	25,5	1	25,8	3,213	7,788	48,118	24,127	3,418	,374	12,758	,733
ДЕКОМ.ХОТ	26	21,5	2	21,7	2,577	8,060	41,098	16,891	4,341	,456	20,488	,887

Таблица 4.



Графика 2.

Една от задачите на темата е да изясни полезността на каптационата сцинтиграфия. След направените проучвания стигнахме до заключението, че методът няма клинична значимост при токсичен аденом в субкомпенсиран стадии, в декомпенсиран стадии и рядко при струма микста. В тези случаи, от една страна количеството натрупван  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат се концентрира изключително в зоната на аденома. От друга страна, софтуерна обработка изчислява количеството каптиран радиофармацевтик в площта на цялата жлеза. Така че, при случаи с малък по обемен „горещ“ възел софтуерната изходна процентна стойност на каптацията за един горещ възел е почти еднаква с тази при нормална щитовидна жлеза. Пример за такава находка е даден на **фигура 8**. Представени са пациентис клинична картина на тиреотоксикоза, както следва: 2-горещ възел в суб към декомпенсиран стадии; 3- горещ възел в декомпенсиран стадии; 4- струма микста; 1- нормален сцинтиграфски образ на щитовидна жлеза-контрола. След провеждане на модифицирания методи на статичната тиреоидна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат се установи, че всички стойности са в рамките на нормата, т.е. имаме данни за еутиреоидната функция на жлезата – фалшиво позитивни резултати.



**Фигура 8.**Случаи с тиреотоксична клиника и фалшиво позитивни резултати от приложената каптационна сцинтиграфия.С червено е подчертано процентното натрупване на  $^{99m}\text{Tc}$  в паренхима на жлезата на 20-та минута.

**По задача 2:** Въвеждане в клиничната практика комбиниран нуклеарно-медицински тест за функционално-морфологична диагностика на някои заболявания на щитовидната жлеза с прилагане на хибридна техника SPECT/CT и каптационентест с <sup>99m</sup>Tc пертехнетат.

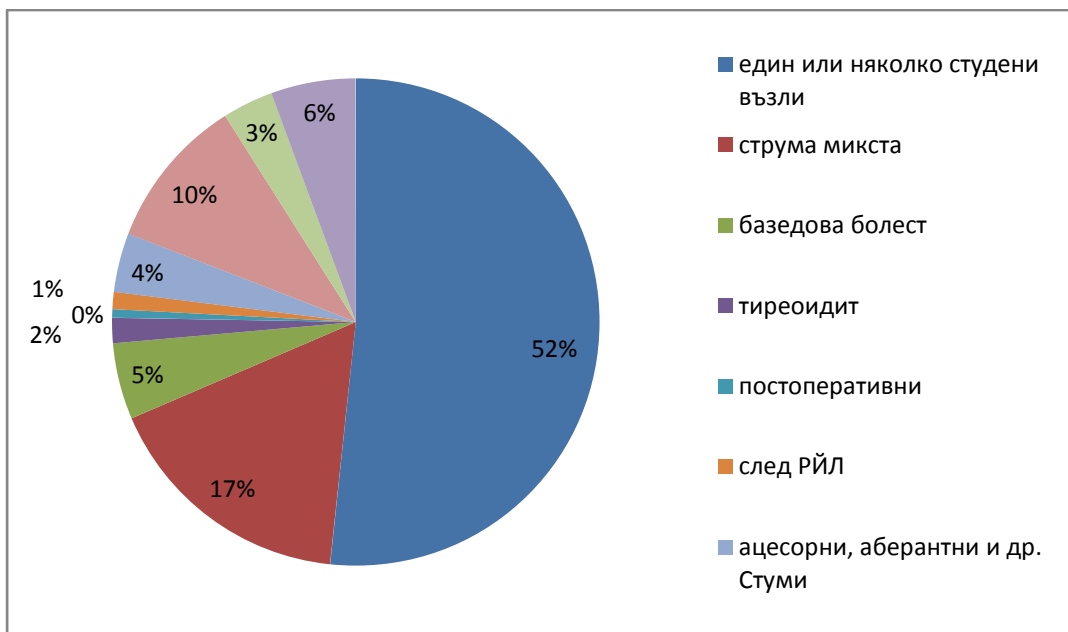
Съвременните мултимодални образни методи дадоха нов тласък в развитието на нуклеарната медицина, като разшириха възможността на образната диагностика да диференцира патологичния процес от тъканно на молекулярно ниво. Полученият синтезиран образ (fusion image) между функционалните (SPECT) и анатомичните изображения (CT) води до прецизно топографиране на патологичния процес.

Повече от 90% от публикациите в чуждестранния печат и в интернет пространството са свързани с онкологичното клинично приложение на хибридните методи при патология от тиреоиден произход с цел проследяване на пред- и посттерапевтичното поведение на пациенти с тиреоидни карциноми. Предложения от нас алгоритъм на изследване сумира множество методики в една като дава обективна информация за формата, големината, структурата, топографското разположение и функционалното състояние на жлезата. Следи се за промяна в разпределението и огнищни изменения в натрупването на радиофармацевтика в паренхима на двата тиреоидни лоба.

Цел на настоящата част от нашето проучване е определяне на диагностичната стойност на SPECT/CT в диагностицирането на бенигнените заболявания на щитовидната жлеза. Общият брой изследвани пациенти е 178, като на **фигура 9** са подредени по вида на клиничната картина, а на **фигура 10** е изобразено процентното им разпределение по клиничните случаи.

клиника	брой
един или няколко студени възли	92
струма микста	30
базедова болест	9
тиреоидит	3
постоперативни	1
след РЙЛ	2
ацесорни, аберантни и др.	7
горещ възел-комп. ст.	18
горещ възел-субкомп. ст.	6
горещ възел-декомп. ст.	10

**Фигура 9.** Броя изследвани пациентите по клинична картина.

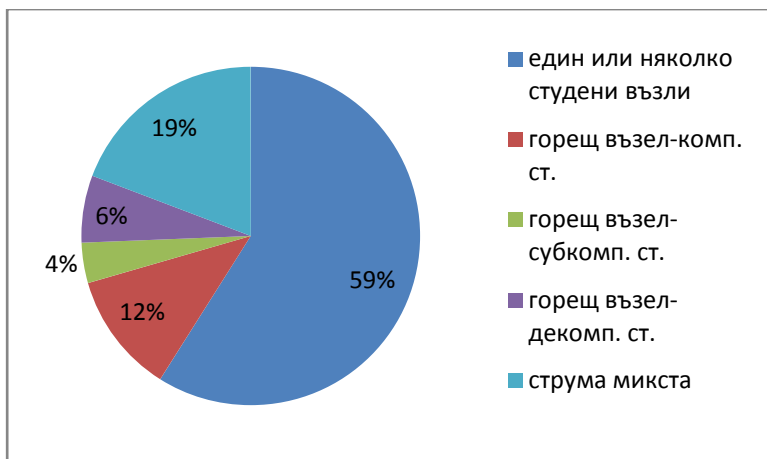


**Фигура 10.** Процентното съотношение на клиничните случаи.

### Диагностициране на нодозни структури.

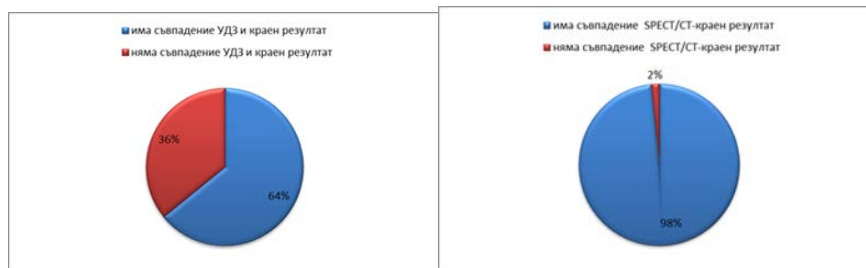
Лечението на нодозните лезии на щитовидната жлеза е сложна и поликлинична задача, поради което диагностицирането и верифицирането им е от голяма важност за терапевтичният успех. Мултимодалните нуклеарно медицински изследвания заемат важно място в общия процес.

На **фигура 11** са дадени видовете нодозни находки, открити при изследването на нашите пациенти. Най-голям дял заемат „студените“ възли - 59%, след тях по честота са смесените струми-19%. От „горещите“ възли най-често срещаните са тези в компенсирани стадии-12%, следвани от тези в декомпенсирани стадии-6%. Най-малък процент заемат горещите възли в субкомпенсирани стадии-4%.



**Фигура 11.** Процентно разпределение на нодозните находки спрямо общия брой нодозна патология.

Сцинтиграфията на щитовидната жлеза не е първоначален диагностичен избор, а такъв в клиничната практика се явява ехографският. Съпоставихме резултатите от УЗД с тези от SPECT /CT. От общия брой 178 изследвани пациенти с SPECT/CT, само 131 пациента разполагаха с ехографско изследване. Сравнихме SPECT/CT резултатите на нашите пациенти с крайно поставените клинични диагнози и констатирахме, че има много силно статистическо съвпадение на резултатите от SPECT/CT изследването с крайната диагноза ( $0,9 < r$ ). Сравнихме и резултатите от ехографските изследвания с крайно поставените клинични диагнози и установихме, че те са в рамките на умереното статистическо съвпадение ( $0,3 < r < 0,5$ ). Видно е, че SPECT/CT е по-точния метод в сравнение с УЗД при определяне на окончателната клинична диагноза. (фигура 12, 13 и 14)



**Фигура 12.** Графично представяне на съвпаденията (в %) от ехографските резултати на изследваните от нас пациенти с крайната диагноза.

**Фигура13.**Графично представяне на съвпаденията (в %) от SPECT/CT резултатите на изследваните от нас пациенти с крайната диагноза.

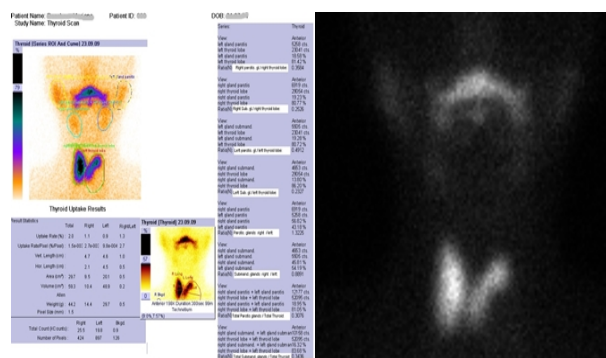
брой нодозни лезии:	корелационен фактор
от УЗД спрямо окончателната диагноза	0.399
от SPECT/CT спрямо окончателната диагноза	0.967
корелация	зависимост
$0 < r < 0,3$	слаба
$0,3 < r < 0,5$	умерена
$0,5 < r < 0,7$	значима
$0,7 < r < 0,9$	силна
$0,9 < r$	много силна

**Фигура 14.** Зависимостите при положителна корелация.

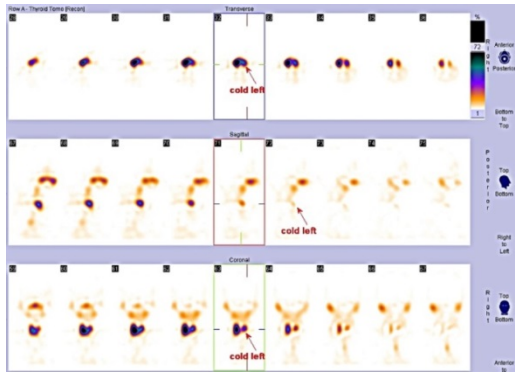
Чрез скинтиграфското изследване може да се определи размера, топографското разположение, функционалното състояние и морфологичните промени на формацията. Възлите могат да бъдат единични, множествени, смесени, понякога наслоени върху друго патологично състояние на жлезата, като напр. тиреотоксикоза, тиреоидит. В други случаи нодозните формации трябва да се отиференцират от ацесорна тиреоидна тъкан или паратиреоидни лимфни възли. При тези случаи верифицирането на диагнозата е силно затруднена, като за по-точното интерпретиране и комплексна информация спомага представения от нас мултимодален метод.

Като недостатък на метода се счита ниската резолюция на използваната рентгенова техника, като при силно усложнена диагноза е желателно да бъде приложено и последващо клинично КТ или МРТ.

На **фигура 15, 16, 17, 18** е представен въведеният от нас стандартен начин на изследване на пациентите. Касае се за пациента със нодозна формация в ляво, с неясни размери и топография. Първоначално се извършва статична скинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат с определяне каптацията на радиофармацевтика на 20-та минута от инжектирането му на гамакамера камера с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат (**фигура 15**). Следва провеждане на SPECT/CT се визуализира пространствено дефект в областта на ляв тиреоиден лоб, без ясни граници и топография. (**фигура 16**) След кратко обсъждане се пристъпва към третата част на изследването с прилагане на компютър томограф с нискодозова активност. Образите се комбинират с тези от SPECT/CT като в краен резултат се получават т.н. фюзън изображения, представени на **фигура 17 и 18**. В определени клинични случаи се прилага и клинично КТ с цел максимална точност на изследването.



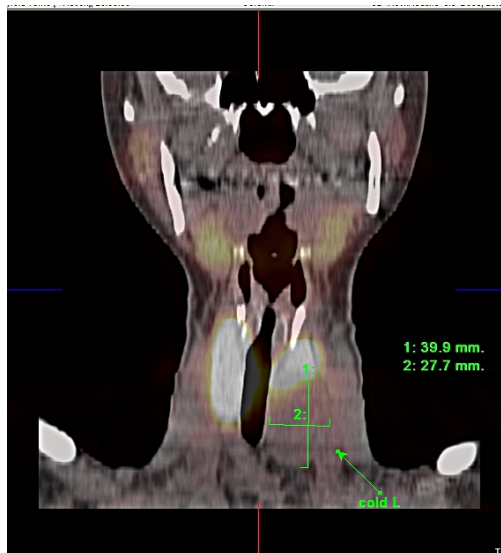
**Фигура 15.** Обикновена скинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат спрямо предложеният от нас метод.



**Фигура 16.** SPECT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат .



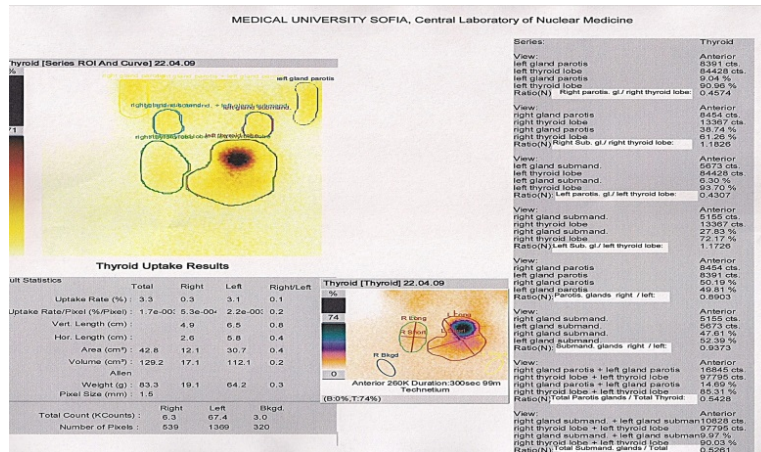
**Фигура 17.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат и визуализиране на щитовидната жлеза в 3D комбиниран – фюзън образ. На него жлезата и лезията са добре отдиференцирани топографски, с ясни граници и размери.



**Фигура 18.** Следва обработка на образа с анатомично топографиране на щитовидната жлеза, определяне вида на лезията, нейната площ, вид и морфология

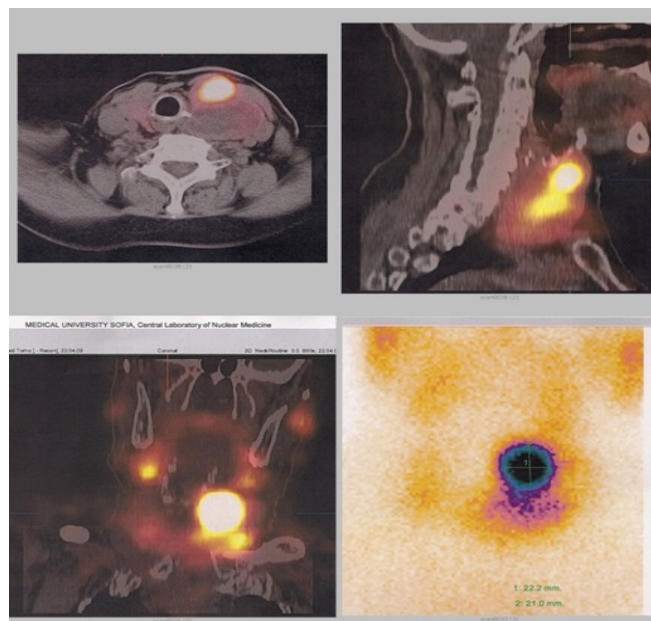
Мултимодалната методика е изключително полезна при по-комплицирани случаи, кавито са презентирани по-долу: На **фигура 19** е представен пациент с данни от УЗД за

полинодозна струма. При направената сцинтиграфия се открива горещ възел в ляв тиреоиден лоб, като в този случаи се обмисли прилагането на радиоiodлечение. След направеното SPECT/CT се стигна до заключение, различно от първоначалното: струма микста с частично ретростернално разположение на жлезата. Пациентът се насочи за оперативно лечение.



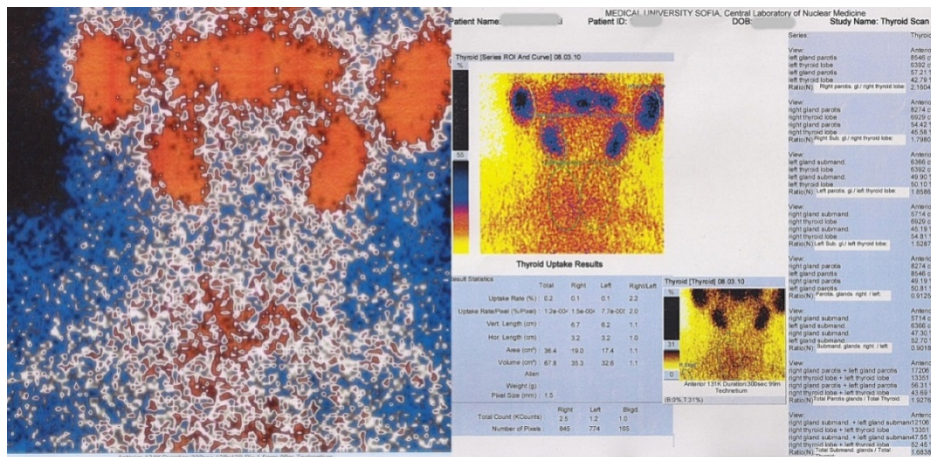
**Фигура 19.** Струма микста с частично ретростернално разположение.

Подобен е случай, представен на **фигура 20**. След направеното SPECT/CT се визуализират освен горещия възел и студен възел с частичноретростернално разположение на тиреоидната тъкан. Визуализирането на студения възел е затруднено поради неговото дорзалното разположение зад горещия нодул. Крайно заключение: струма микста с частично ретростернално разположение на тиреоидеята.

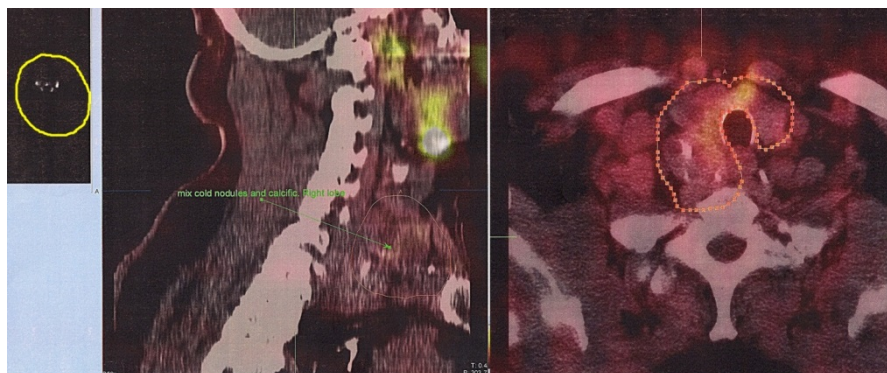


**Фигура 20.** Струма микста с частично ретростернално разположение.

На **фигура 21** е представен пациент, приет по повод затруднено дишане и силно зачервяване на лицето. Съпругата му представя зачервяването като „постоянна работа в градината“. В търсене причината за трудното дишане направихме SPECT/CT (**фигура 22**). На него се установи увеличен десен тироиден лоб с дорзално разрастване и обхващане на трахеята “като примка“. Стигна се до извода, че обикновеният скintiграфски образ по никакъв начин не определи тежестта на заболяването. Именно с мултимодалния метод диагнозата се верифицира.



**Фигура 21.** Конвенционална скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.



**Фигура 22.** SPECT/CT на същия пациент.

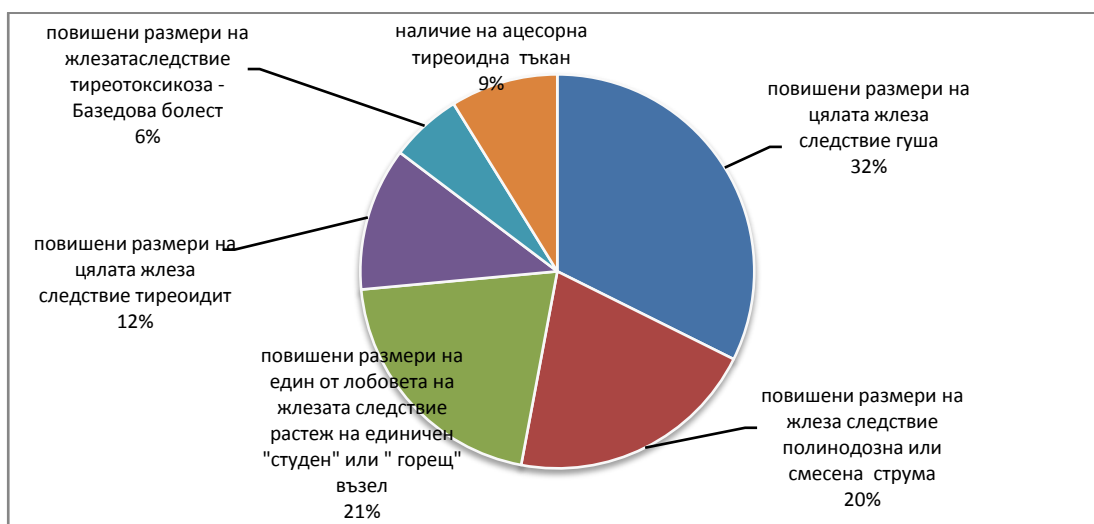
### Диагностициране на ретростернално или медиастинално разположен тироиден паренхим.

Тъй като УЗД е силно затруднена относно верифицирането на ретростернално или медиастинално разположена тироидна тъкан, SPECT/CT е един от основните методи за доказване на тези състояния. Тук се включват и случаите с гуша или аберантни структури. Чрез определяне степента на разрастване, морфологията на лезията и точната топографска верификация методът дава **важна** информация относно подхода за лечение на

болния. Определя се обема на предстоящата хирургична интервенция или дозата на <sup>131</sup>I при радиойодтерапия. Повечето **ретростернални струми** са разположени в предния медиастинум. При справка в наличната литература се съобщава за 10-15% случаи със задно медиастинално разположение. На **фигура 23, 24** сме представили различните варианти: частично ретростернално, ретроклавикуларно или медиастинално.

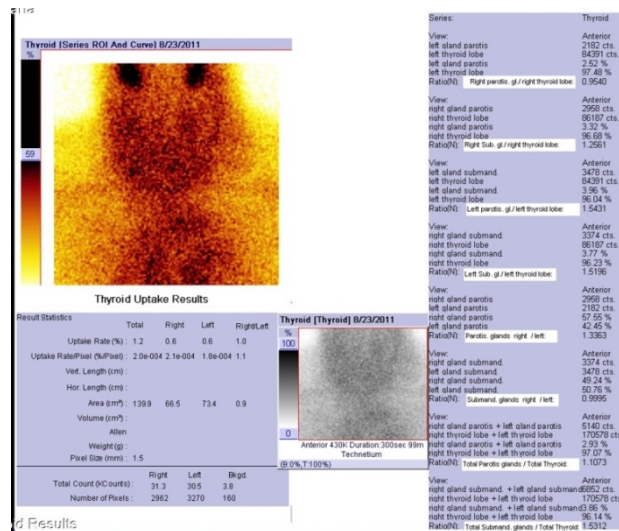
Видове атипично-ретростернално или медиастинално разположение на щитовидната жлеза или тиреоиден паренхим според клиничната картина
Повишени размери на цялата жлеза вследствие гуша
Повишени размери на един от лобовете вследствие полинодозна струма или струма микста
Повишени размери на един от лобовете вследствие развитие и нарастване на единична нодозна лезия: "студен"; „горещ“ възел в различни те му стадии-копенсиран, суб-и декомпенсиран
Повишени размери на цялата жлеза вследствие тиреоидит
Повишени размери на цялата жлеза вследствие Базедова болест
Наличие на ацесорна или аберантна тиреоидна тъкан
Ектопии

**Фигура 23.** Видове ретростернално разположен тиреоиден паренхим от нашата клинична практика, приложени в темата.

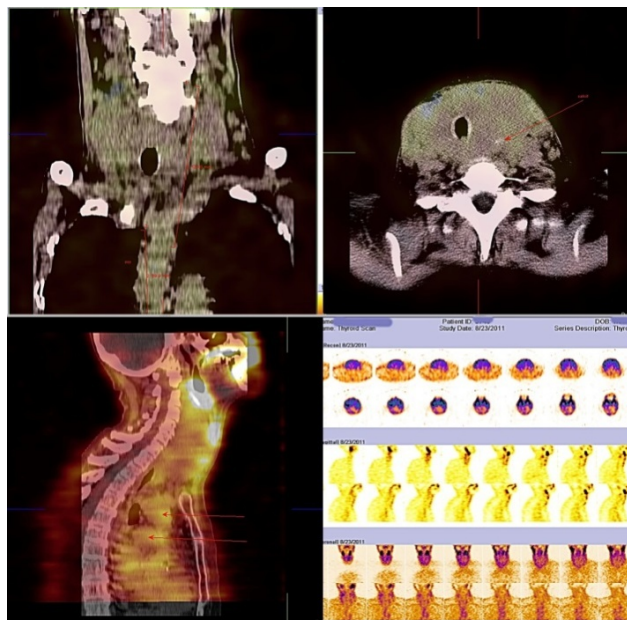


**Фигура 24.** Процентното съотношение на клиничните случаи с ретростернално разположените тиреоиден паренхим от темата. Най-често срещаното ретростернално разположение се открива при пациенти, страдащи от ендемична или спорадична гушавост. Честотата е свързана регионалната йод недоимъчност на страната ни.

На **фигура 25** и **26** е представен пациент, приет в клиниката със съмнение за ретростернално разположение на тиреоиден паренхим след УЗД. От сцинтиграфията се установява повишен размер на жлезата, вероятно с атипично разположение на част от паренхима. Интензивното натрупване на радиофармацевтика каудално от жлезата може да се интерпретира и като съдова активност. За доуточнение приложихме SPECT/CT, като от резултата се потвърди частично ретростерналното разположение на жлезата.



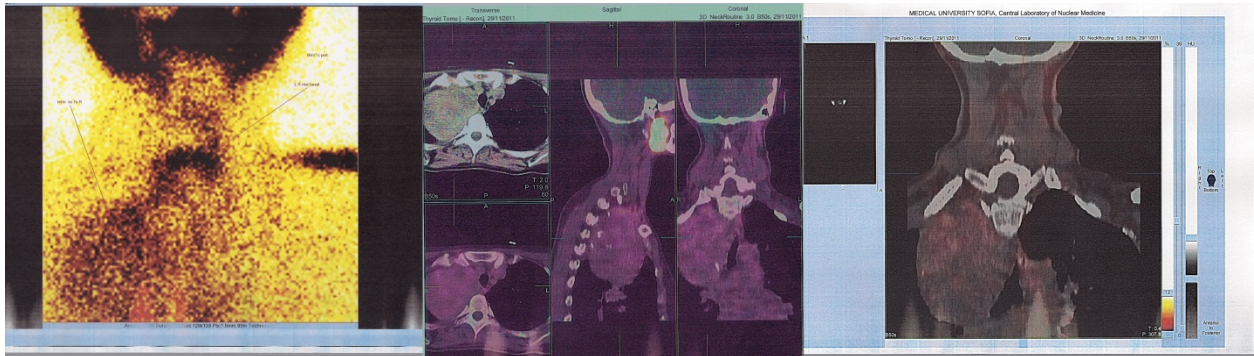
**Фигура 25.** Каптация сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.



**Фигура 26.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

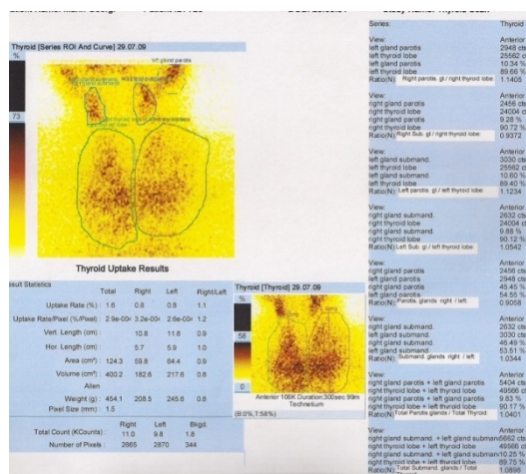
На **фигура 27** е представен пациент със затруднено дишане и дисфагия. Неизяснен статус от УЗД. От сцинтиграфията се установява повишени размери на жлезата, вероятно с атипично разположение на част от паренхима. За доуточнение приложихме SPECT/CT и достигнахме

до крайното заключение- медиастинално разположение на тироиден паренхим с диспозиция на трахеята в ляво.

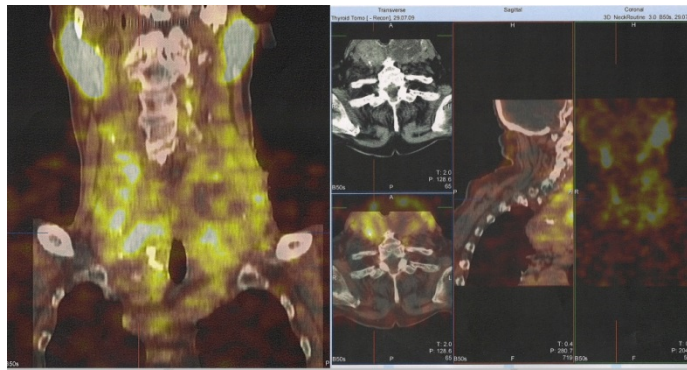


**Фигура27.** Пациент с медиастинално разположение на тироиден паренхим с диспозиция на трахеята в ляво.

Ретростернално разположение се открива при полинодозна струма, вследствие уголемения обем на тироиден паренхим. По-често възлите са няколко от един вид (студени) - полинодозна струма или от смесен тип - струма микста (студени и горещи), като в тези случаи се визуализира разрастване на цялата жлеза. На **фигура 28, 29** е представен пациент с ретростернално разположение на базалната част на тироидния паренхим, увеличени размери на шията, с дисфагия и дихателен дискомфорт. Приет е в клиниката с цел доизясняване на състоянието след приложена УЗД. На скитинграфията се открива нехомогенно и намалено натрупване на радиофармацевтика в паренхимите на двата лоба с неясни граници. От SPECT/CT се прецизира топографското разположение на жлезата - частично ретростернално. Откриват се и множество зони с изофиксация на РФ. От КТ изследване се визуализираха лезии са с течноеквивалентно съдържимо (кисти).

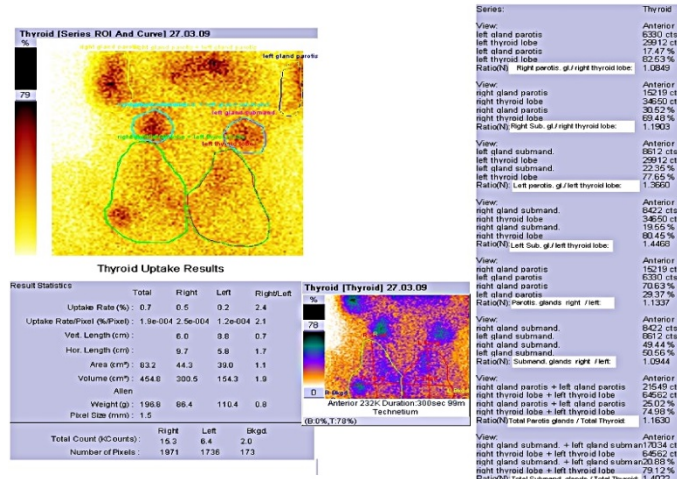


**Фигура 28.** Пациент с увеличени размери на шията, с дисфагия и дихателен дискомфорт. На скитинграфията се открива нехомогенно и намалено натрупване на радиофармацевтика в паренхимите на двата лоба и неясни граници.



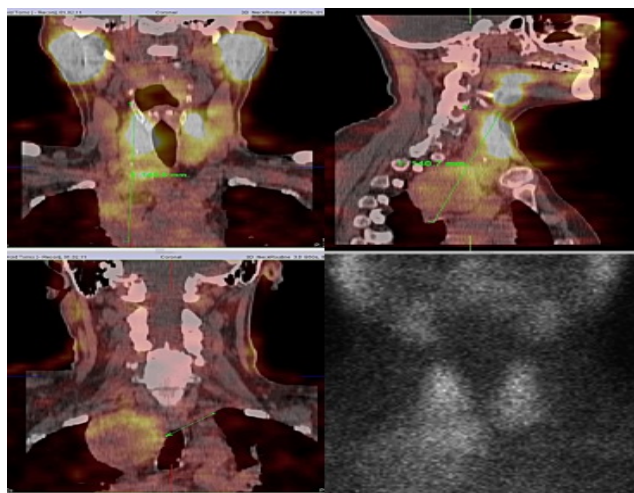
**Фигура 29.** От SPECT/CT топографското разположение на жлезата се прецизира като частично ретростернално.

Случаи с ретростернално разположена полинодозна струма са представени на **фигура 30 и 31**. Касае се за пациент, постъпващ в клиниката с оплаквания от дисфагия и дихателен дискомфорт, за доизясняване след УЗД. На скintiграфията се открива нехомогенно, на места повишено, а на други намалено натрупване на радиофармацевтика в паренхимата на двата лоба и неясни граници на жлезата. След SPECT/CT се установи частично ретростернално разположение на жлезата. Визуализирха се зони с хиперфиксация на радиофармацевтика, интерпретиран като горещ възел няколко зони с хипофиксация на РФ и точноеквивалентно съдържимо от компютър томографията. Най-големият студен възел е разположен в каудалната част на левия тиреоиден лоб, с наличие на калцификати, разположени циркулярно по границата на лезията.

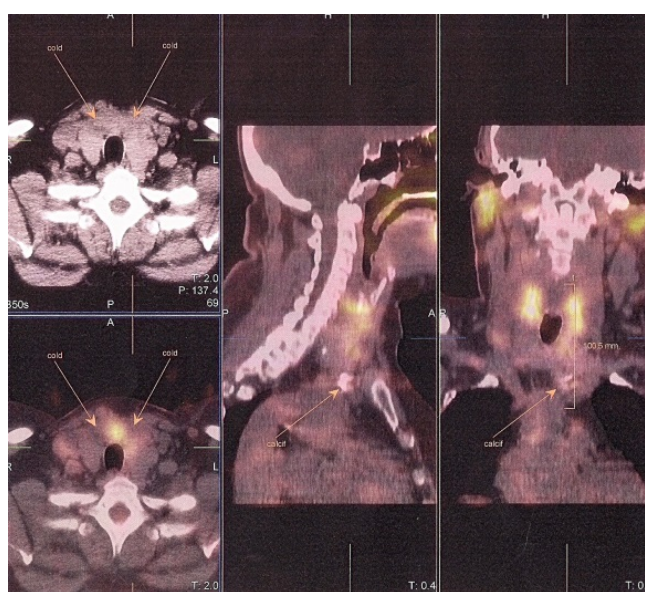


**Фигура 30.** Каптацияна скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.



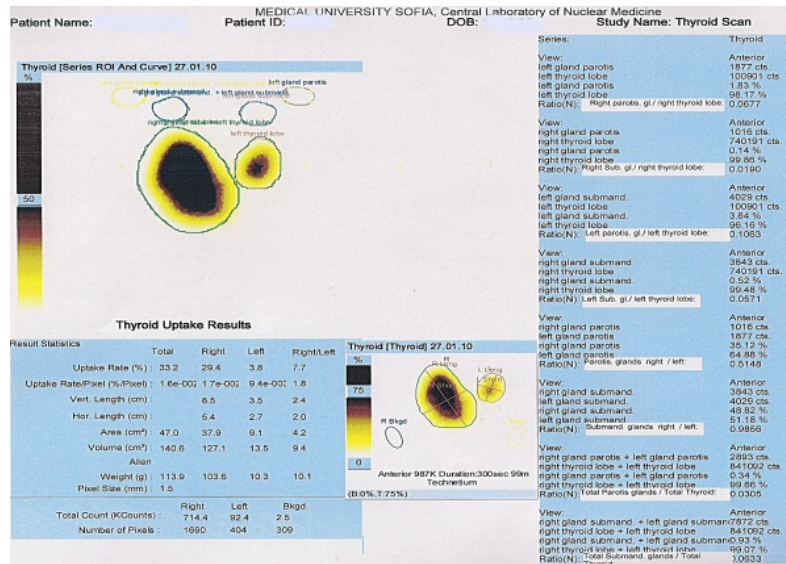


**Фигура 33.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

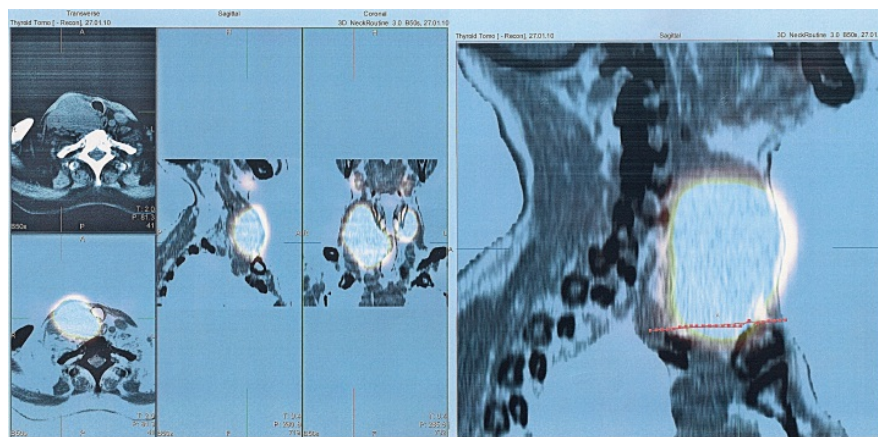


**Фигура 34.** Подобен случаи със студен възел в ляво ретростернално-медиастинално и калцификати, разположени циркулярно по границата на лезията

Наличието на тиреоидна тъкан в ретростерналното или медиастиналното пространство може да се дължи и на уголемяването на горещ, в различни клинични стадии – компенсирани, субкомпенсирани и декомпенсирани. На **фигура 35 и 36** представяме пациент с тиреотоксична клиника, приет за радиойодлечение. На сцинтиграфията се установи горещ възел в субкомпенсирани стадии и хипертиреоидна каптация на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат на 20-та минута – 33%. Поради неизясненото местонахождение на каудалния край на „горещия“ възел от УЗД и конвенционалната сцинтиграфия се направи SPECT/CT и се установи частично ретростернално разположение на лезията.

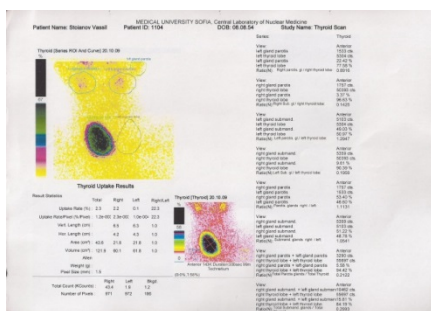


**Фигура 35.** Представяме пациент с тиреотоксична клиника приет за радиойодлечение с ниски дози. На скintiграфията се установи горещ възел в субкомпенсиран стадии и хипертиреоидна каптация на <sup>99m</sup>Tc пертехнетат на 20-та минута – 33%.



**Фигура 36.** Поради неизясненото местонахождение на каудалния край на „горещия“ възел се продължи с SPECT /CT и се установи частично ретростернално разположение на лезията.

На **фигура 37 и 38** представяме пациент с тиреотоксична клиника и затруднена УЗД. При направеното от нас скintiграфия се установява горещ възел в дясно –декомпенсиран стадии. Направено е SPECT/CT,при която се визуализира навлизане на горещия възел ретростернално. В същият се откриват множество калцификати и некротични зони. Находката се счита за лош прогностичен белег.



**Фигура 37.**Каптациянна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.



**Фигура 38.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

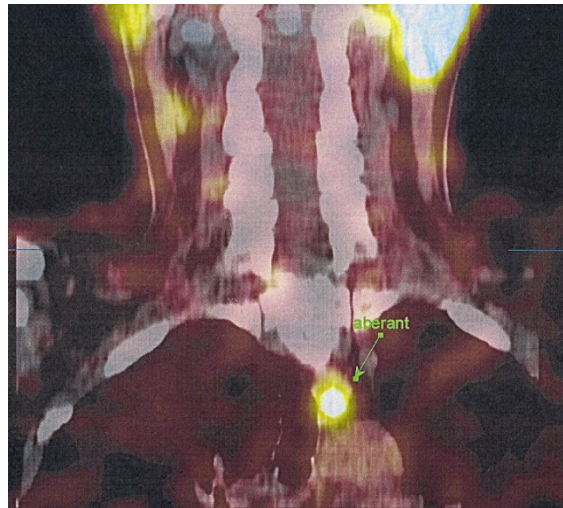
Мултимодалната нуклеарно медицинска диагностика е изключително ценна за откриване и топографиране на **аберантна** и особено **ектопична** тиреоидна тъкан. От литературния обзор става ясно, че тези структури могат да се разполагат в близост до тиреоидното ложе, в шийната област или с далечна локализация: в медиастинума, в торакса, в абдомена.

Пример за прилагането на мултимоделната диагностика при откриване на ектопични структури е представен на **фигура 39**. Касае се за пациент с тиреотоксична клиника и негативна УЗД находка. При направената сцинтиграфия и SPECT/CT се установи горещ възел в медиастинума, вероятно ацесорен жлезен паренхим. Откриха се и множество разпръснати калцификати в лезията.- лош прогностичен белег.



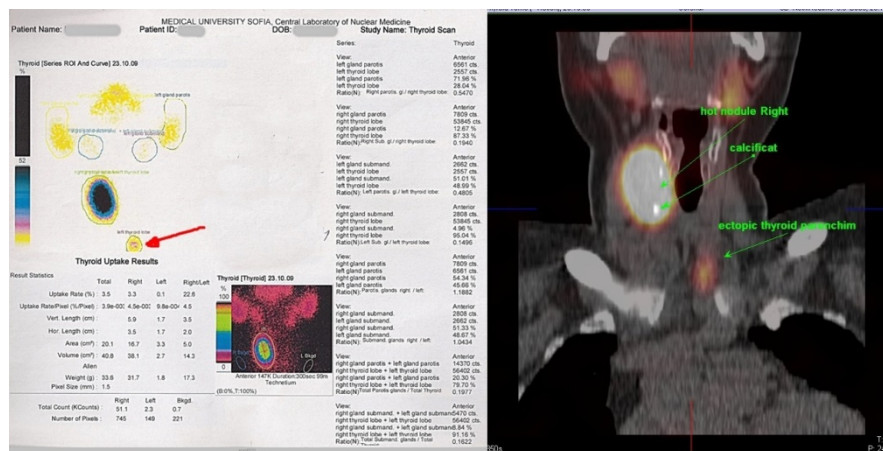
**Фигура 39.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

На **фигура 40** е представен пациент с полинодозна струма, нехомогенно и силно редуцирано натрупване на радиофармацевтика в паренхима на жлезата, с наличие на втори фокус в дясно под левия лоб. За по-точно ориентиране приложихме SPECT/CT. След проведеното изследване се установи ретростернална ектопия на тиреоиден тъкан, като лезията е разположена и по-вентрално от жлезата.



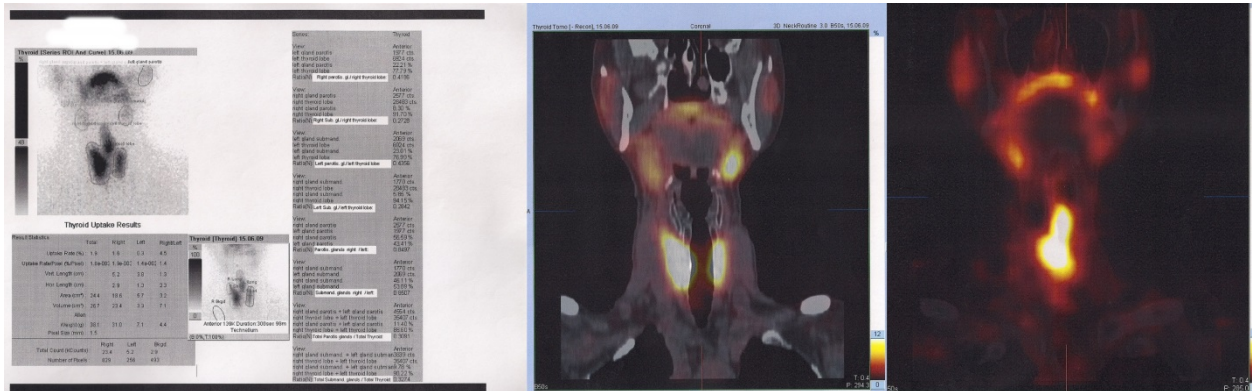
**Фигура 40.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат

На **фигура 41** е представен случаи с наличие на аберантен тиреоиден паренхим в шийната област. Касае се за пациент с „горещ“ възел вдясно – декомпенсиран стадий и втори фокус на активност в ляво. За по-точно ориентиране приложихме SPECT/CT. След проведеното изследване се установи аберантна тъкан в анатомичната област на базалната част на левия лоб.



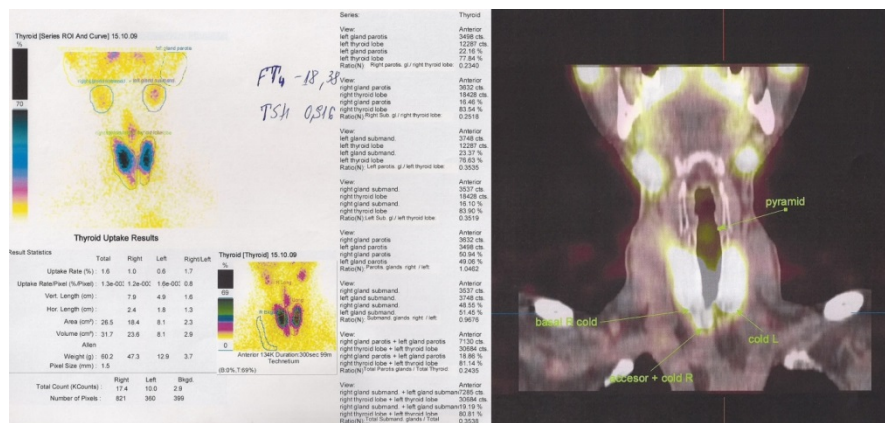
**Фигура 41.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат.

Неуспешното диагностициране на добавъчна тъкан представлява сериозен проблем от гледна точка на обема на оперативното лечение и постоперативното проследяване на пациентите, като впоследствие се стига до излишни повторни терапевтични намеси. На **фигура 42** е даден пример за наличие на пирамиден лоб: касае се за пациент с базедова болест. На сцинтиграфията се откри интензивно натрупване на радиофармацевтика в паренхима на ляв и десен тироиден лоб с наличието и на пирамиден лоб, също с повишена фиксация на радиофармацевтика.



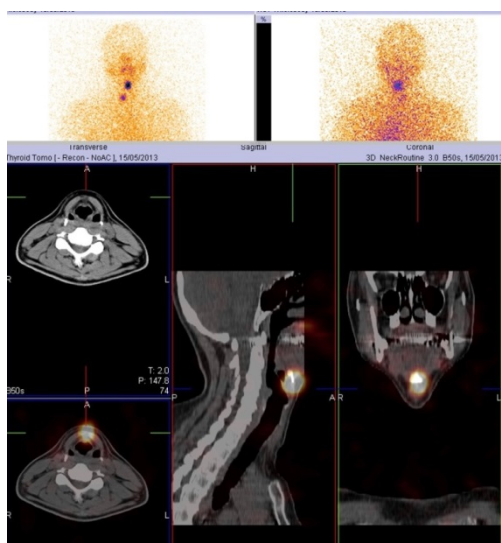
**Фигура 42.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат- Базедова болест , вкл. пирамиден лоб.

На **фигура 43** отново е даден пример за наличие на пирамиден лоб. Касае се за пациент с данни от УЗД за полинодозна струма. Постъпва при нас с цел доизясняване на находката. На каптационната сцинтиграфия установихме еутироиден тип каптация и наличието на студени възли, разположени „като огърлица” в базалния паренхим на десен лоб, истмус и ляв лоб. Наличие и на пирамиден лоб.



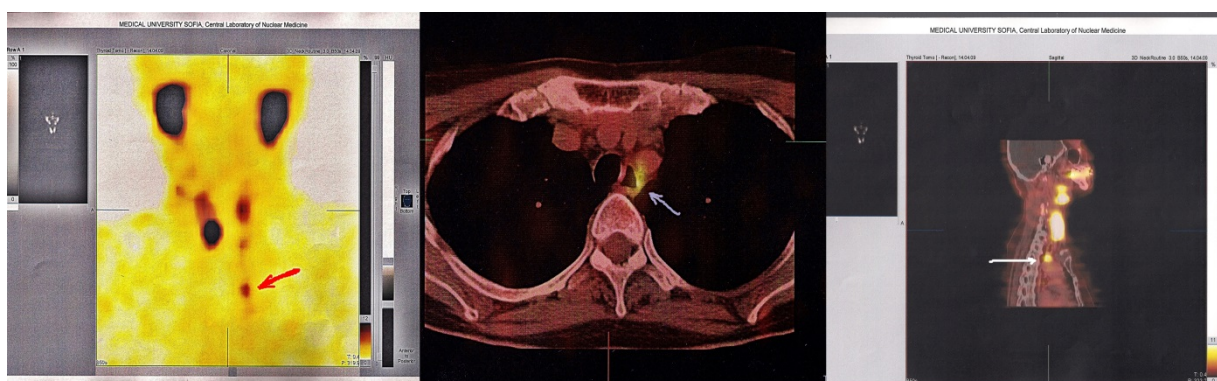
**Фигура 43.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат- струма полинодоза, вкл. пирамиден лоб.

На **фигура 44**е представен пациент с наличие на сублингвална ектопия на функциониращ тиреоиден паренхим.



**Фигура 44.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат – сублингвална находка.

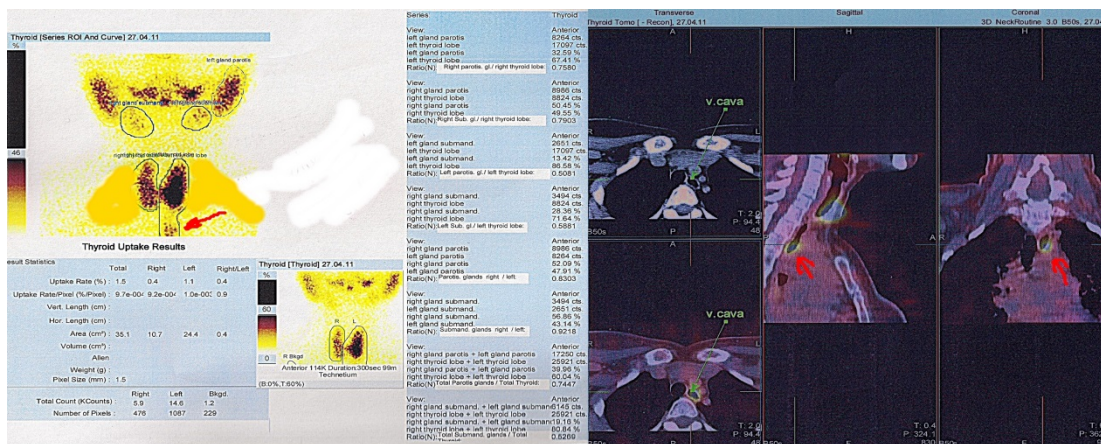
Откриването на дистопични тиреоидни лезии понякога се затруднява от артефактни зони на повишена фиксация на радиофармацевтика - фалшиво позитивна находка. SPECT/CT методиката спомага за избягване диверсирането на резултата и верифициране на истинската диагноза. Пример за това е даден на **фигура 45**. Касае се за пациент с тиреотоксична клиника при които след направена сцинтиграфия се откри горещ възел в десен лоб - субкомпенсиран стадии. Визуализира се и ретростернална фиксация на радиофармацевтика. От SPECT/CT - съдова активност, която лесно би могла да се интерпретира като ектопична струма на конвенционално 2D сцинтиграфско изследване.



**Фигура 45.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат - ретростернална ектопия.

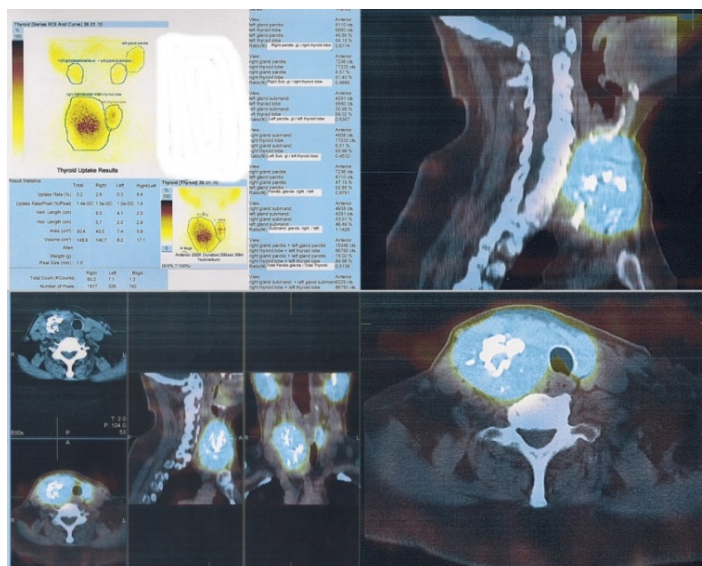
На **фигура 46**е представен пациент с тиреотоксична клиника. Наконвенционалната сцинтиграфия се откри горещвъзел-субкомпенсиран стадии в ляв лоб и ретростернална

фиксация на радиофармацевтика със съмнение за ектопия. На SPECT/CT се констатира съдова активност.



Фигура 46. Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с <sup>99m</sup>Tc пертехнетат- ретростернална ектопия.

Откриването на **калцификати** в структурите на щитовидната жлеза от някои автори се определя като прогностичен белег с оглед възможността за малигнизация на лезията. Циркулярно разположените калцификати имат добър прогностичен белег. Хаотичното разположение на калцификатите се считат за лоша прогноза, което налага проследяване на болния. На **фигура 47** представен е пациент с увеличена щитовидна жлеза за сметка на горещ възел в десен тироиден лоб. Визуализират се хаотично разположени в лезията интранодуларни калцификати. Случаят подлежи на проследяване поради високия риск от малигненост на процеса.



Фигура 47. SPECT/CT с <sup>99m</sup>Tc пертехнетат- ретростернална ектопия, вкл. наличие на калцификати.

SPECT/CT има своето място и допълнително спомага за образно верифициране и на други заболявания на щитовидната жлеза. Методът допринася за установяване степента на заболяването чрез определяне размера, разположението и морфологичните особености на жлезата при сходни в своят клиничен статус диагнози, като например ендемичните и спорадични гуши, различни видове тиреоидити. На **фигура 48** е представен пациент с оплаква от „уголемяване на шията“ и дисфагия. Образът от статична сцинтиграфия имитира тиреоидит или медикаментозен/хранителен блокаж, като се установи нехомогенно и силно редуцирано натрупване на радиофармацевтика в двата лоба. Нивото на TSH е завишено, FT3 и FT4 са ниски, TAT и MAT в норма, от ПКК няма данни за възпалителен процес. На SPECT/CT се визуализира тотално нарастване на щитовидната жлеза със сравнително хомогенна структура, без наличие на нодозни лезии.



**Фигура 48.** Конвенционална сцинтиграфия и SPECT/CT с <sup>99m</sup>Tc пертехнетат- струма пермагма.

**По задача 3: Мултимодален нуклеарно медицински метод за пост-терапевтичното проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята, включващо целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT с <sup>131</sup>I-йод.**

Една от задачите на настоящата тема е да се демонстрира клиничната полезност на хибридният метод при пациенти с диференциран тиреоиден карцином. Изследването се извършва за наблюдение и проследяване на отговор към лечението, за ранно откриване на рецидиви и метастази.

Карцином на щитовидната жлеза се лекува оперативно с последваща радиойодаблация. Провежданата посттерапевтична целотелесна сцинтиграфия с <sup>131</sup>I на 5-7

ден, в комбинация със статичната планарна сцинтиграфия, е основен нуклеарно-медицински метод за стадиране на заболяването – откриване на огнища на натрупване на  $^{131}\text{I}$ , както и радиодкаптиращи лимфогенни и хематогенни метастази. Гама-камерното изследване се комбинира с проследяване нивата на серумния тиреоглобулин (Tg) и на антителата към него (Tg-AB). За добрата визуализация на находката се разчита на предварителна TSH стимулацията - условие за радиолечението чрез инжектирането на rhTSH.

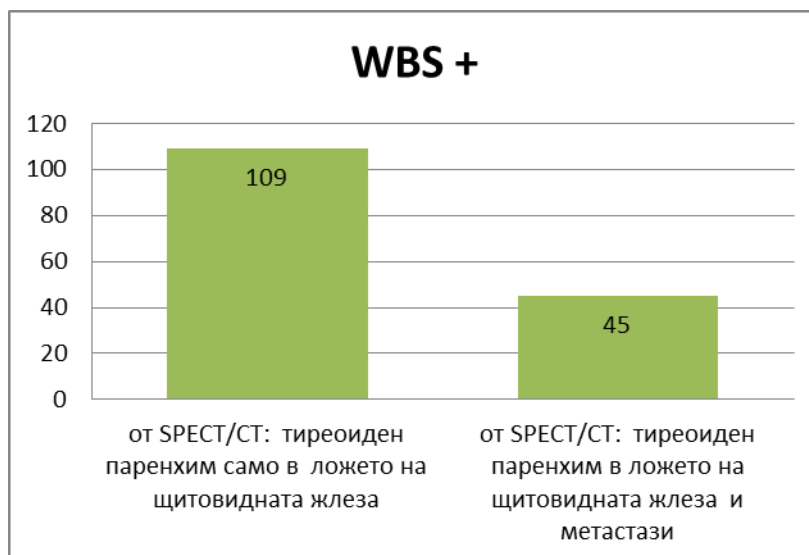
Изследвани са **241** болни (195 жени и 46 мъже) на възраст от 14 до 80 години, средно 47 години. При **87** болни (66 жени и 21 мъже) проследихме ефекта на радиойодаблацията на 8-12 м. след проведеното лечение. Не се визуализира натрупване на  $^{131}\text{I}$  в ложето на щитовидната жлеза, както и в останалата част от тялото. Нивото на серумния тиреоглобулин беше с нулеви стойности при 85 пациента (**фигура 49**).

\*При двама от пациента серумните стойности на тиреоглобулина бяха завишени.

От **154** пациента с позитивна целотелесна сцинтиграфия и повишен в различна степен тиреоглобулин, **109** се установи натрупване на  $^{131}\text{I}$  в ложето на щитовидната жлеза, без наличието на други локализации. (**фигура 50**).



**Фигура49.** Процентно съотношение на WBS+ /WBS -



**Фигура 50.** Брой случаи с наличие на тиреоиден паренхим само в анатомичното ложе на щитовидната жлеза срещу тези с наличието и на метастази.

При останалите **45** пациента със суспектни данни от WBS за вторични лезии се извърши и SPECT-CT. Визуализират се: остатък от тиреоидна тъкан в ложето на жлезата, метастази в шийни лимфни възли, в гръбначен стълб (**фигура57**), в бял дроб (**фигура58**).

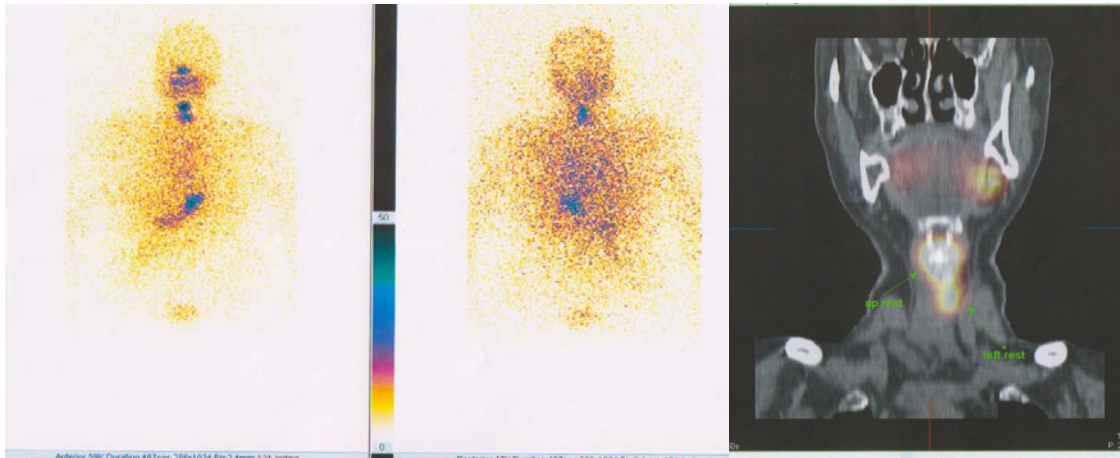
На **двамата пациенти с WBS-,Tg +** също се проведе SPECT/CT. Не се визуализира огнища на натрупване на  $^{131}\text{I}$  в шийната област, белите дробове и костите, като стойностите на тиреоглобулина останаха завишени. За доуточняване се проведе PET/CT.

При **7 пациента** с направената целотелесна сцинтиграфия се визуализира находка, първоначално интерпретирана като вторична лезия. След провеждане на SPECT/CT се установи, че се касае за физиологична фиксация на радионуклида.

#### **Интерпретиране на резултатите:**

Интерпретацията на сцинтиграфското изследване при пациенти, претърпели оперативно лечение е затруднена поради нарушената нормална топографска анатомия в шийната област, включително на щитовидната жлеза. Фиксацията на радиофармацевтика може да бъде следствие наличието на остатъчен тиреоиден паренхим, на рецидив или на вторични лезии. Затруднено е и пространственото идентифициране на ляв и десен лоб. Пример за това е даден на **фигура 51**. Касае се за посттерапевтично проследяване на пациент с диференциран карцином на щитовидната жлеза. При изследването с WBS се установи наличие на тиреоидна тъкан в ложето на щитовидната жлеза с трудна интерпретация за произход – ляво/дясно. В ляво каудално се откри и лезия, която първоначално се интерпретира като тиреоиден остатък от ляв лоб. След провеждане на

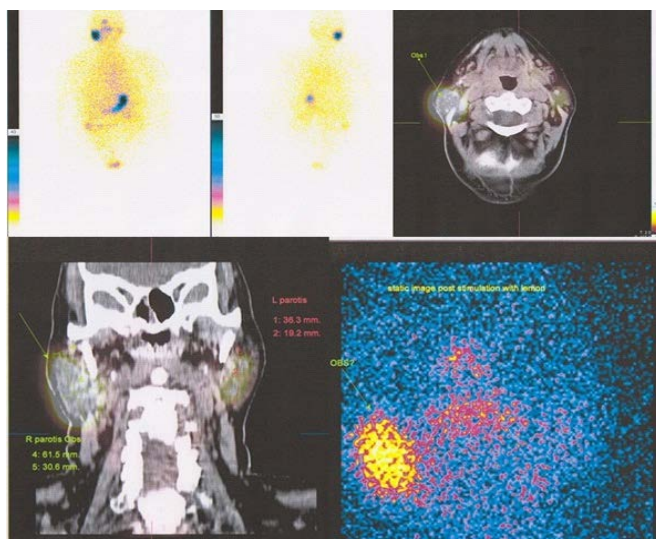
SPECT /CT се установи, че се касае за десен лоб и съмнение за метастаза в паратиреоиден лимфен възел. Постоперативно и след хистологична верификация съмнението за метастаза се потвърди.



**Фигура 51.**WBS и SPECT/CT с  $^{131}\text{I}$ .

Чрез SPECT/CT се преценява дали фокуса на повишено натрупване на  $^{131}\text{I}$  е физиологичен, дали се касае за вторична лезия или е причинен от патология, различна от основното онкозаболяване, като например:

- извънматочни огнища на нормалната нетиреоидна тъкан;
- физиологично натрупване на РФ в устната кухина и слюнчените жлези,
- усвояване поради замърсяване,
- ектопична стомашна лигавица в стомашно-чревния тракт или пикочните пътища
- натрупването на  $^{131}\text{I}$  може да се дължи на възпаление, напр. сиалоденит и затруднена екскреторна функция. На **фигура 52** е представен пациент, при който след направена целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  се открива повишено натрупване на радиофармацевтика в анатомичната област на дясна паротидна жлеза. След прилагане на лимонета киселина с цел засилване на саливарната функция се направи повторна сцинтиграфия. Отново се констатира повишена натрупване на РФ в жлезата. След консултация със специалист по лицево-челюстна хирургия се диагностицира сиалоденит на дясна паротидна жлеза.



**Фигура 52.** Сиалоденит в дясна паротидна жлеза.

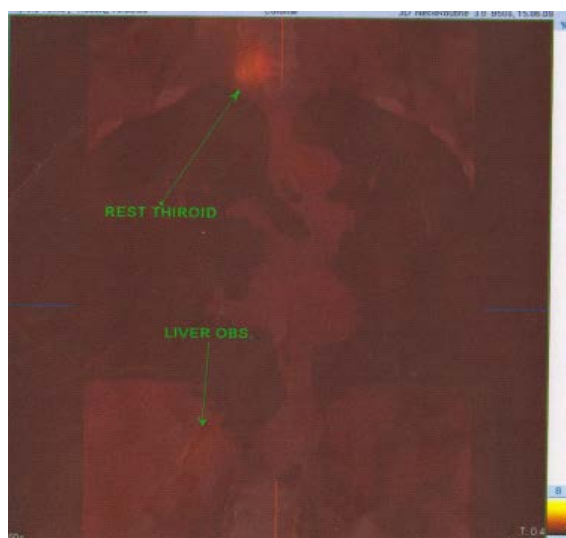
Други причини за наличие на физиологично натрупване на радиоактивния йод са:

-физиологични серозни кухини и кисти.

-аномалии на млечните жлези

-натрупване в черния дроб вследствие разпадането на повишеното ниво на тиреоглобулина.

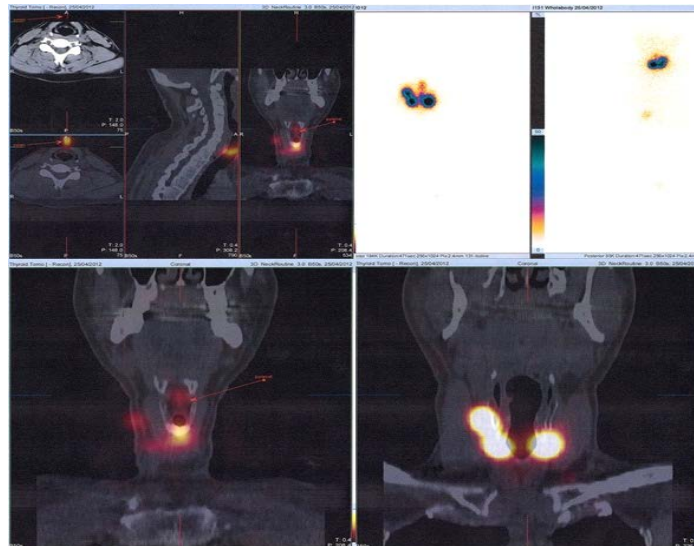
На фигура **фигура 53** е представен пациент с посттерапевтично проследяване по повод диференциран тиреоиден карцином. На целотелесната скintiграфияосвем натрупването на радиофармацевтика в ложето на щитовидната жлеза се визуализира и фокално натрупване на  $^{131}\text{I}$  в чернодробния паренхим. След повторна скintiграфия на 48-я час такава липсваше. Хепаталната находка се интерпретира като физиологична, в резултат на разпадане на тиреоглобулина.



**Фигура53.** WBS с натрупване на  $^{131}\text{I}$  в ложето на щитовидната жлеза и в черния дроб вследствие разпадането на повишеното ниво на тиреоглобулина.

Затруднение при интерпретиране на резултатите представлява и ниското качество на СТ изображенията, свързани с ниската резолюция на рентгеновия образ поради нискодозно облъчване. Например, при откриване с SPECT/CT на фини костни метастази в сфеноидалната или други черепни кости, желателно е находката да бъде доуточнена с последващо клиничноСТ изследване.

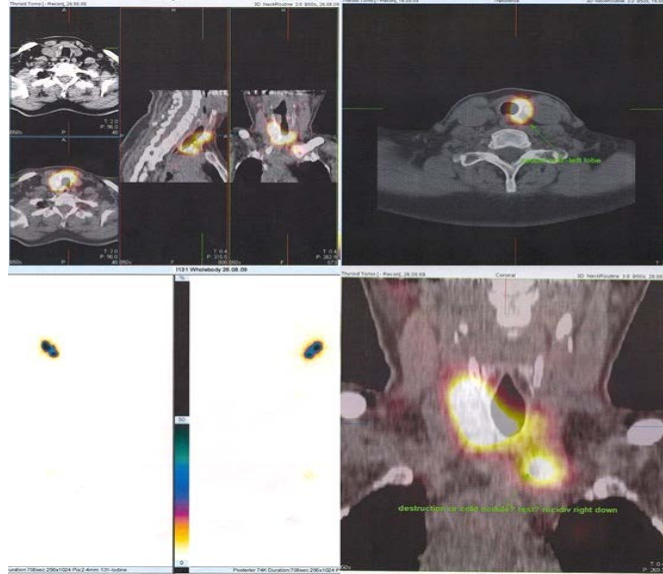
В нашата клинична практика имаме 7 случая на болни в състояние след тиреоидектомия по повод карцином на щитовидната жлеза, при които предоперативно не е диагностицирано наличието на екстратиреоиден паренхим(пирамиден лоб, ретростернална или аберантна струма). На **фигура 54** е представен такъв случай: Касае се за пациент със състояние след тотална тиреоидектомия и поддържано високо ниво на тиреоглобулин. На целотелесна сцинтиграфия се визуализира остатък в ложето на щитовидната жлеза. Открива се натрупване на радиофармацевтика над анатомичната област на жлезата, като възможностите за интерпретация са: съдова активност, остатък от погълнатия р.о. диагностичен йод в хранопровода, аберантна тъкан, вторична лезия. След направата на SPECT/CT се констатира наличието на пирамиден лоб. Понякога тази екстратиреоидна тъкан не се открива предоперативно, което е повод за последващи ненужни реоперации.



**Фигура 54.** Целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT с  $^{131}\text{I}$ .

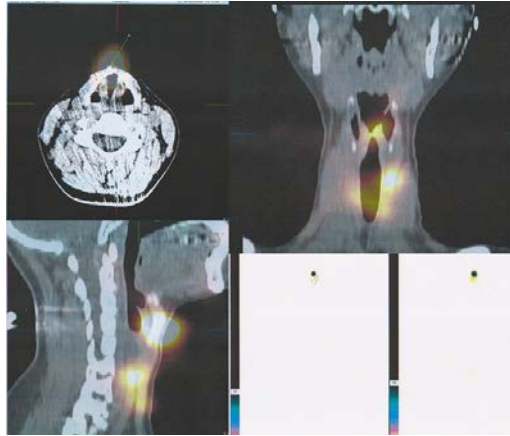
В друг случай е трудно да се предцени наличието и местонахождението на находката, като пример за това е даден на **фигура 55**. Касае се за пациент в състояние след тиреоидектомия. При извършването на WBS и SPECT се визуализира остатък от тиреоиден функциониращ паренхим в ложето на щитовидната жлеза. От WBS не може топографски да се определи местоположението на тази мекотъканна формация. Направи се компютърна

томография и чрез фюжън техниката се установи в ляво частично ретростернално/ретроклавикуларно разположен тиреоидния паренхим (рецидив или постоперативен остатък от ляв лоб). От самото КТ изследване се визуализира наличие на множество калцификати, разположени в неправилна форма в тъканта- лош прогностичен белег.



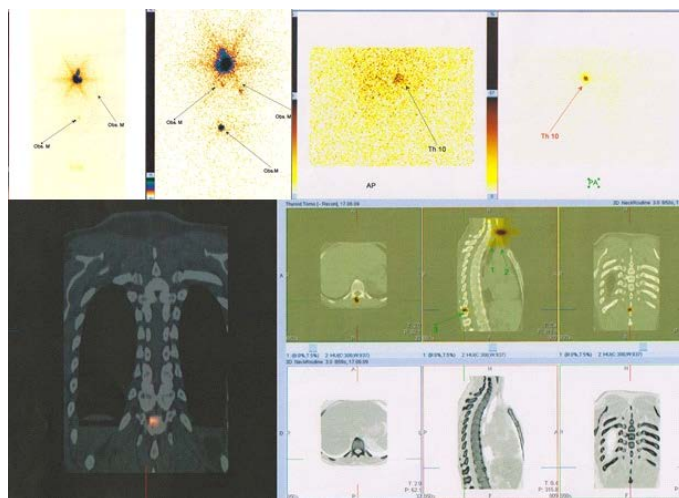
**Фигура55.** Целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT със  $^{131}\text{I}$ .

Чрез SPECT/CT можем да доуточним дали фиксацията на радиофармацевтика е физиологична, дали се касае за вторична лезия или е вследствие на заболяване, различно от онкологичното. Интерпретацията не винаги е лесна поради нарушената анатомия на шийната област и самата жлеза, както се вижда от **фигура 56**. След целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  се визуализира постоперативен остатък от тиреоиден паренхим в ложето на щитовидната жлеза: по-голяма част от ляв лоб и минимален остатъчен паренхим от десен лоб. Открива се и интензивно натрупване на  $^{131}\text{I}$  в областта на пирамидния лоб. След консултация с КТ специалист се стигна до заключението, че визуализиращата се активност в областта на пирамидния лоб е преларингеална лимфна метастаза. В този случай методът допринася и за изясняване наличието на вторични близки и далечни лезии с топографска точност.



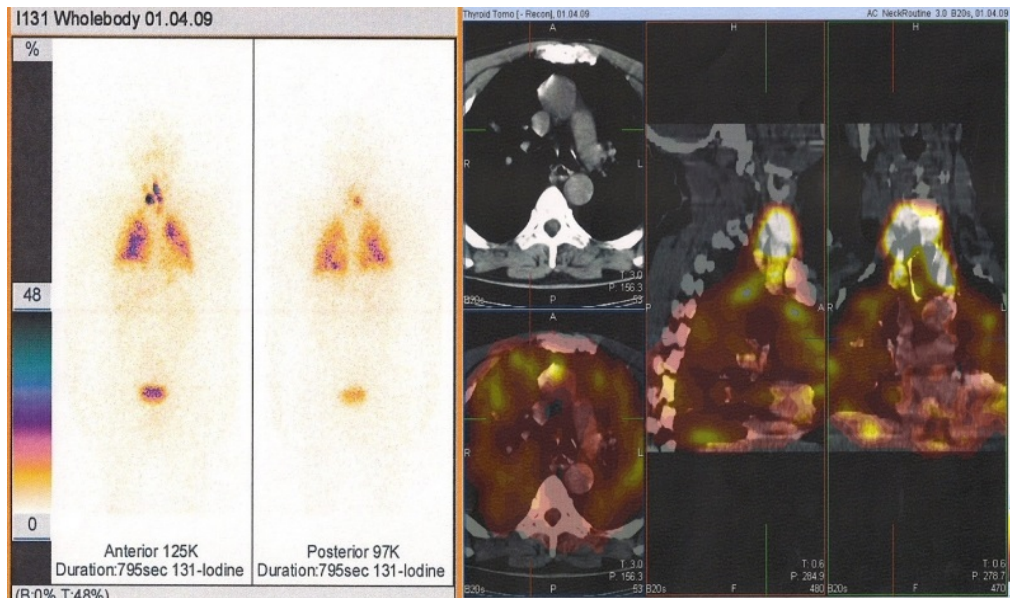
**Фигура 56.** Целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT със  $^{131}\text{I}$ .

Откриването на близко и далечно разпространение на малигнения процес е основна цел при нуклеарно-медицинското изследване на пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза. Синтезираните (fusion) изображения във висока степен улесняват интерпретирането на стадия на заболяването спрямо целотелесната сцинтиграфия, SPECT изображението или компютър томографския резултат взети поотделно. Такива примери са представени на **фигура 57**. Касае се за пациентка с открита тиреоидна тъкан в ложето на жлезата и неясен фокус на повишено натрупване на радойактивния йод в коремна област/гръб. От WBS: откри се повишено натрупване на  $^{131}\text{I}$  в областта на щитовидната жлеза, торакса и абдомена. С SPECT/CT доуточнихме, че се касае за дисеминация на основния процес в медиастинални структури и лимфни възли, а абдоминалната находка се визуализира като дискретна деструкция на спонгиозата в дясна ламина на Th10, без транскортикална пенетрация.



**Фигура 57.** Целотелесна сцинтиграфия и SPECT/CT със  $^{131}\text{I}$ . Остатък от тиреоиден паренхим в ложето на жлезата и хематогенна дисеминация на основния процес в дадената кост.

Друг пример е даден на **фигура 58**. Касае се за пациент, лекуван с  $^{131}\text{I}$  от диференциран папиларен карцином. След терапията е постигната пълна ремисия. На 12-тата година след лечението се извършва целотелесна скintiграфия с  $^{131}\text{I}$  и се визуализира повишено натрупване на радиофармацевтика в ложето на щитовидната жлеза и белите дробове. От този образ не става ясно дали са заангажирани и костите, по конкретно гръбначни прешлени. При SPECT/CT, комбинирано с нискодозова компютърна томография се визуализира голяма неправилна мекотъканна формация в областта на щитовидната жлеза-скintiграфски данни за рецидив. Интензивно натрупване на радиофармацевтика в ляв и десен бел дроб-данни за солидно обхващане на органа от метастазен процес. В областта на седми цервикален и трети торакален прешлен се визуализираха паравертебрални мекотъканни лезии, без засягане на прешлените. В този случай е подходящо провеждането на клинично СТ. При установяване на **остеолитични** лезии, PET/CT се приема за по-добър от костната скintiграфия, като има ограничено приложение в случаите на остеобластни костни метастази.



**Фигура 58.** Целотелесна скintiграфия и SPECT/CT със  $^{131}\text{I}$ . Рецидив в ложето на щитовидната жлеза, белодробни и мекотъканни паравертебрални метастази, без засягане на костната структура.

По задача 4:Проучване диагностичната стойност на PET/CT при проследяване на злокачествени заболявания на щитовидната жлеза.

**А. За стадиране и проследяване на пациенти с диференциран карцином на тиреоидеята в стадии на диференциация.**

Проследяването на нивото на серумния тиреоглобулин, ехография на щитовидната жлеза и  $^{131}\text{I}$  WBS са етапи в хода на диагностицирането на тиреоидния карцином, неговото посттерапевтичното проследяване, както и за откриването на рецидив или метастази. Повишеният серумен тиреоглобулин предполага наличието на локален рецидив или вторични лезии. Обратното, нулевите стойности на тиреоглобулина би трябвало да означава липса на рецидив или вторични лезии. Въпреки това, понякога има несъответствие между сцинтиграфското изследване и серумните нива на Tg. При около 15 до 20% от пациентите с високи стойности на Tg се получава фалшиво негативен WBS. Това може да се дължи на:

- йодно замърсяване
- недостатъчна TSH стимулация,
- приложена ниската диагностична доза  $^{131}\text{I}$
- наличие на твърде малък туморен депозит, за да бъдат открит чрез гама камера
- загуба на концентрация на йод в тумор
- диференциране, с нарушена натриев-йод симпортна (NIS) система
- йод отрицателни метастази

PET/CT се използва за локализиране, стадиране на вече известни малигнени процеси и тяхното наблюдение. В някои страни, като нормална практика, методът се използва за предварителен скрининг на злокачествени заболявания, включително и такива на тиреоидеята. Въпреки всичко, няма окончателно становище относно диагностицирането на рака на щитовидната жлеза и друга тиреоидна патология.

PET/CT техниката е още „млада“ и търси място в претерапевтичната диагностика. Протоколът за изследване на карцинома на щитовидната жлеза все още се дебатира, като не е напълно определена ролята на ранното, претерапевтично PET/CT изследване.

Изследвани са **30** пациента на възраст от 31 до 67 години. Всички са с верифицирана диагноза диференциран карцином на щитовидната жлеза, състояние след тиреоидектомия или частична резекция на жлезата и последваща радиойодаблация. При всички целотелесната сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  е негативна. Серумното ниво на тиреоглобулина при изследваните пациенти беше с повишени стойности: от 41 ng/ml до 278 ng/ml, средно 148,7 ng/ml. При тях се проведе PET/CT с  $^{18}\text{F}$ -FDG за изясняване на причините за високия Tg.

При **9** пациента се получи отново отрицателни резултати: не се визуализира патологично повишена метаболитна активност в шийната област и останалата част от тялото (**фигура 59**). Положителни резултати при PET/CT се установиха при **21** пациента, като се откриха близки и далечни метастази.

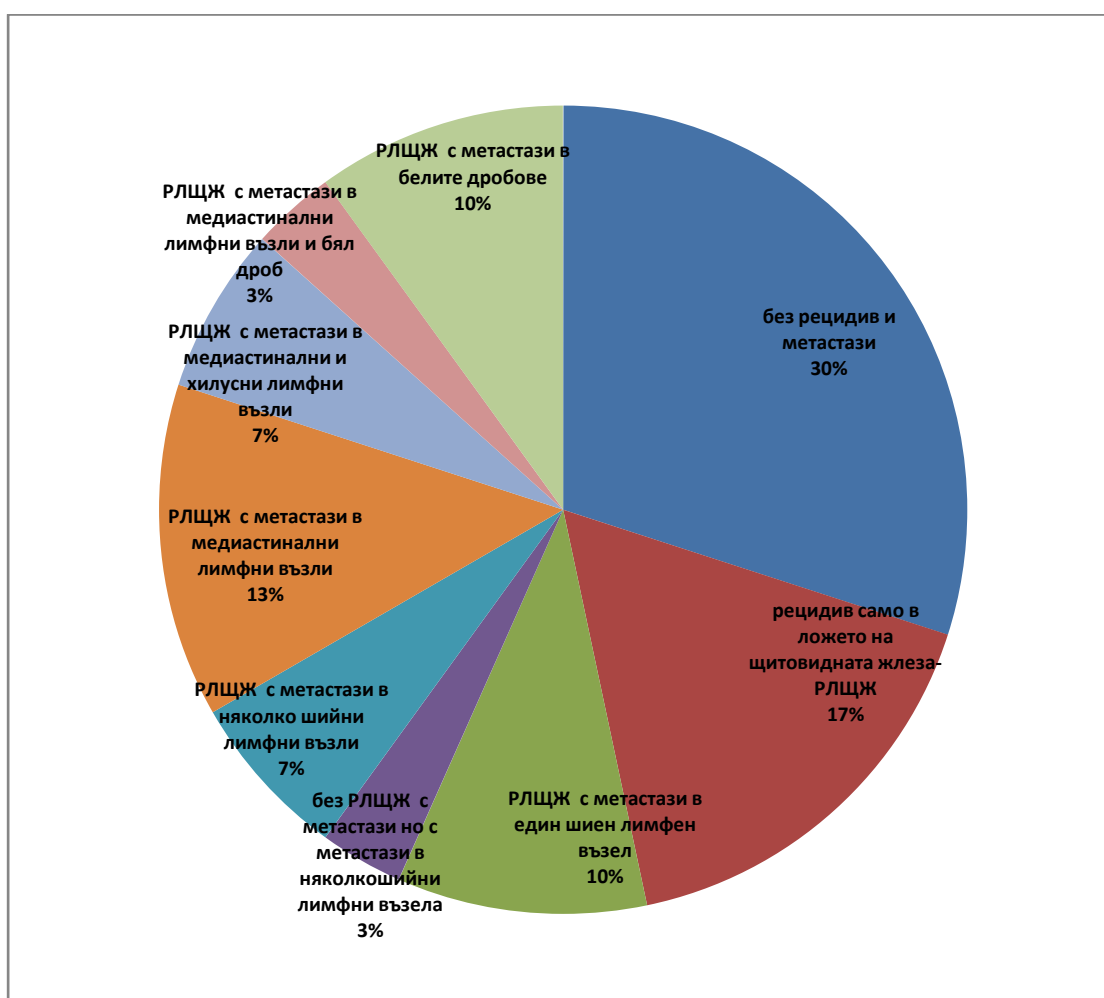


**Фигура 59.** PET/CT без патологични находки при пациент с висок Tg след тиреоидектомия и радиойодаблация по повод диференциран карцином на щитовидната жлеза.

Основното приложение на PET/CT спрямо заболяванията на щитовидната жлеза е откриването на рецидив, резидуална тъкан или метастази. Повод за това изследване са случаите с негативна находка при целотелесната сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  и повишеното серумно ниво на тиреоглобулина след TSH стимулация (WBS -/ Tg+). Видовете находки от изследвани от нас пациенти са представени на **таблица 8** и **фигура 60**.

клинични случаи	брой
1 без рецидив и метастази	9
2 рецидив само в ложето на щитовидната жлеза ( РЛЦЖ )	5
3 РЛЦЖ с метастази в един шиен лимфен възел	3
4 без РЛЦЖ, но с метастази в шийни лимфни възли	1
5 РЛЦЖ с метастази в няколко шийни лимфни възли	2
6 РЛЦЖ с метастази в медиастинални лимфни възли	4
7 РЛЦЖ с метастази в медиастинални и хилусни лимфни възли	2
8 РЛЦЖ с метастази медиастинални лимфни възли и бял дроб	1
9 РЛЦЖ с метастази в белите дробове	5

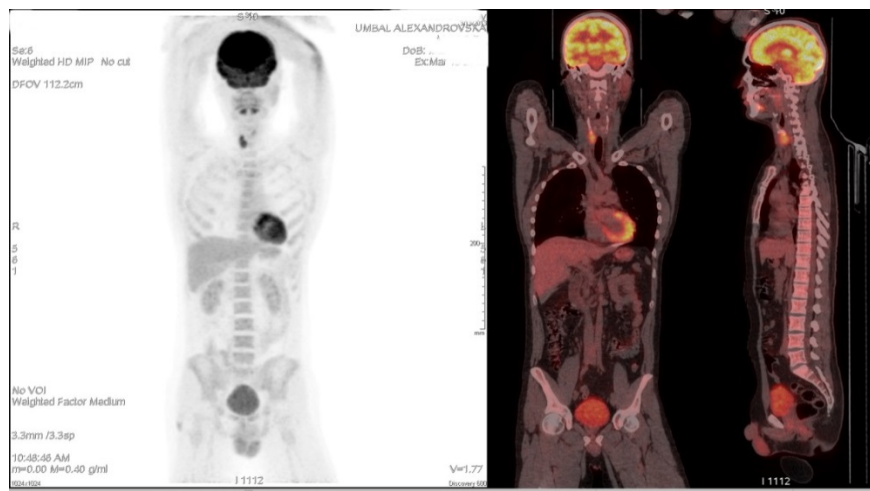
Таблица 8.Брой клинични случаи и вид на диагнозата.



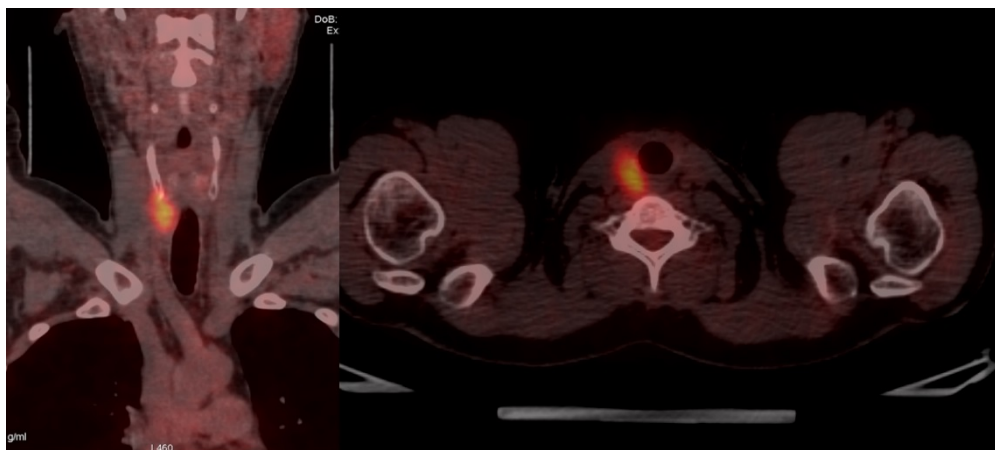
Фигура 60. Процентно разпределение на клиничните резултати при изследваните на PET/CT пациенти по повод диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза с вариант WBS -/ Tg+.

Най-често срещаният вид патология (17%) е рецидивираща тиреоидна тъкан в анатомичната област на щитовидната жлеза. На **фигура 61 и 62**е представен пациент,

приет в клиниката за PET/CT изследване с цел рестадиране, в състояние след тиреоидектомия по повод папиларен карцином на щитовидната жлеза 2002г. Състояние след екстирпация на три броя метастатични шийни лимфни възли 2006г. Трикратно е провеждана радиоiodаблация с редуциране на натрупването в шията видно на целотелесната скintiграфия, но персистира високият тиреоглобулин - 220,3 ng/ml. На проведеното PET/CT се визуализира повишена метаболитна активност в областта на десен тиреоиден лоб с SUVmax 5.2: данни за персистиране на малигнен процес, ненатрупващ <sup>131</sup>I



**Фигура 61.** Пациентът с малигнен процес, ненатрупващ <sup>131</sup>I в ложето на щитовидната жлеза. Представени са PET образ, PET/CT фюзън образи в AP и сагитална проекция, като на тези образи се визуализира фокално повишена метаболитна активност в ложето на жлезата.



**Фигура 62.** Същият пациентът с PET/CT фюзън образи на шийната област в AP и аксиална проекция. Пациентът е насочен за преценка- операция или лъчелечение.

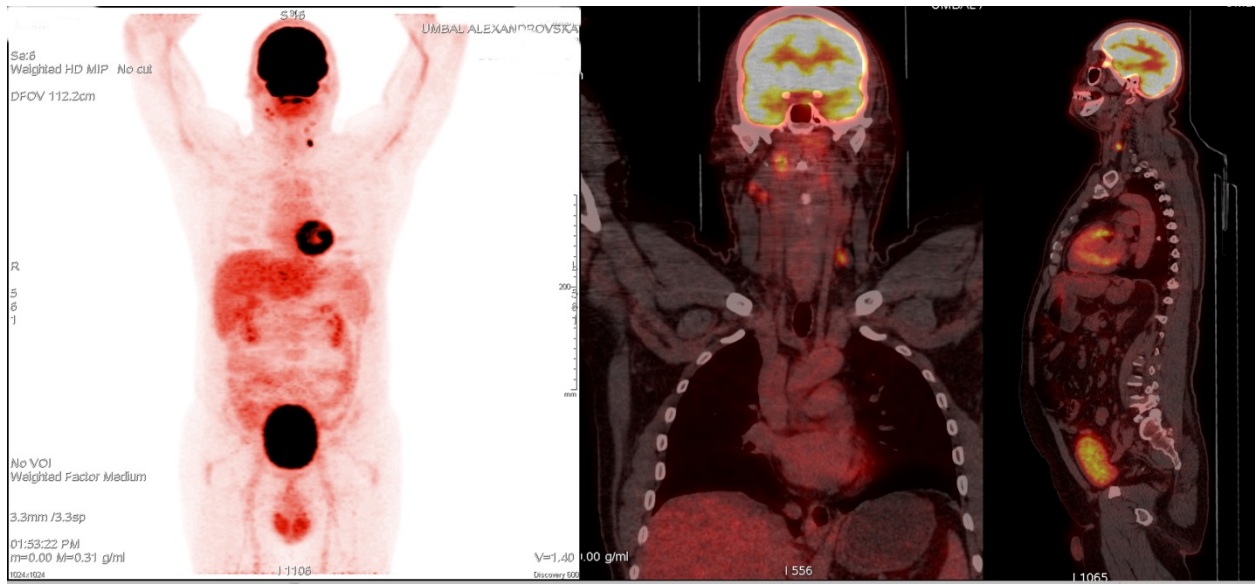
В други случаи имаме пациенти с персистираща тиреоидна тъкан в ложето на щитовидната жлеза и метастазиране на процеса в регионалните лимфни възли, като по-често е засегнат един възел (10%). На **фигура 63** е представен болен, приет в клиниката за ПЕТ/СТ изследване с цел рестадиране, в състояние след неколнократни резекции 2004/2006г. и последваща тиреоидектомия през 2008г. по повод диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза, открит 2003г. Резултатът при последно проведената целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  е негативен, но има повишени стойности на тиреоглобулина -197,1 ng/ml. На проведеното ПЕТ/СТ се визуализира повишена метаболитна активност в областта на ляв тиреоиден лобс SUVmax 9.3. Визуализира се и единичен, метаболитно активен паратиреоиденлимфен възел в ляво с SUVmax 3.1: данни за малигнения процес и наличие на единичен метастатичен лимфен възел.



**Фигура 63.** Пациентът с персистенция в ложето на щитовидната жлеза с наличието на един паратиреоиден метастатичен лимфен възел в ляво. Представени са ПЕТ образ, ПЕТ/СТ фюзън образи в АР и сагитална проекции.

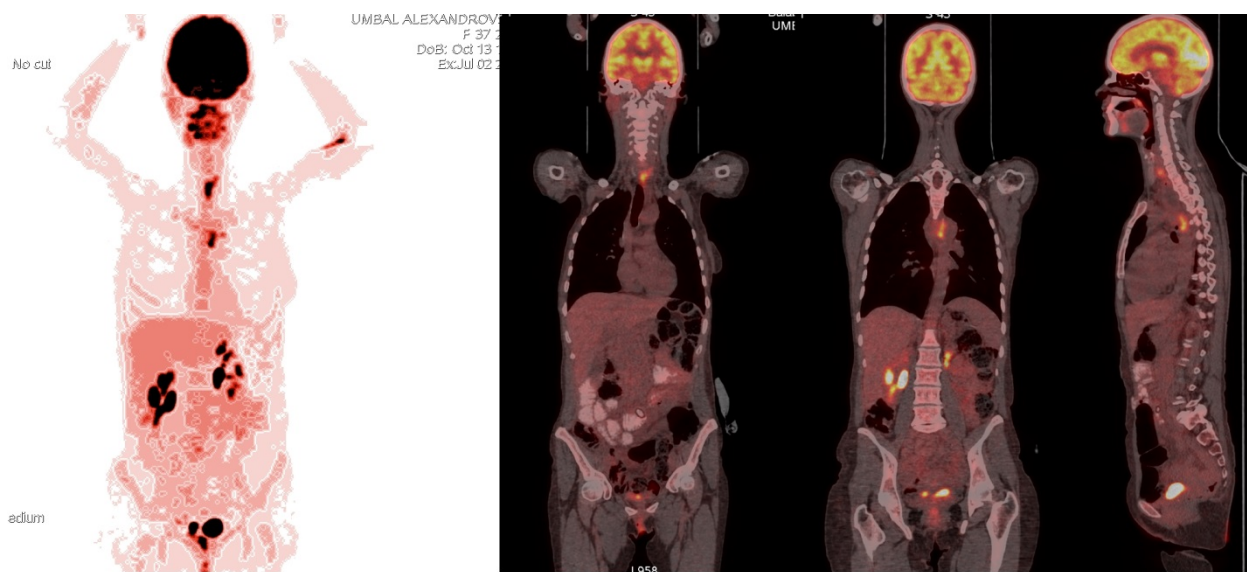
При 7% от случаите с персистираща находка в ложето на жлезата откриваме и множество регионални лимфни метастази. На **фигура 64** е представен пациент, приет в клиниката за ПЕТ/СТ изследване с цел рестадиране, в състояние след неколнократни резекции 2004/2006г. и последваща тиреоидектомия 2008г. по повод диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза, открит 2003г. Резултата от последно проведената целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  е негативен, но серумния тиреоглобулин е с повишени стойности - 278 ng/ml. На проведеното ПЕТ/СТ се визуализира двустранно метаболитно

активни ретромандибуларни и зад м. стерноклейдомастоидеус шийни лимфни възли с SUVmax до 7.7. За да се отхвърли вероятността находката да е следствие възпалителен процес или лимфом, се направи хистологично верифициране. Установи се, че лимфните метастази са с произход от диференциран папиларен карцином. Интересното в този единичен случай е, че нямахме PET/CT данни за наличие на патологично повишена метаболитна активност (рецидив) в ложето на жлезата.

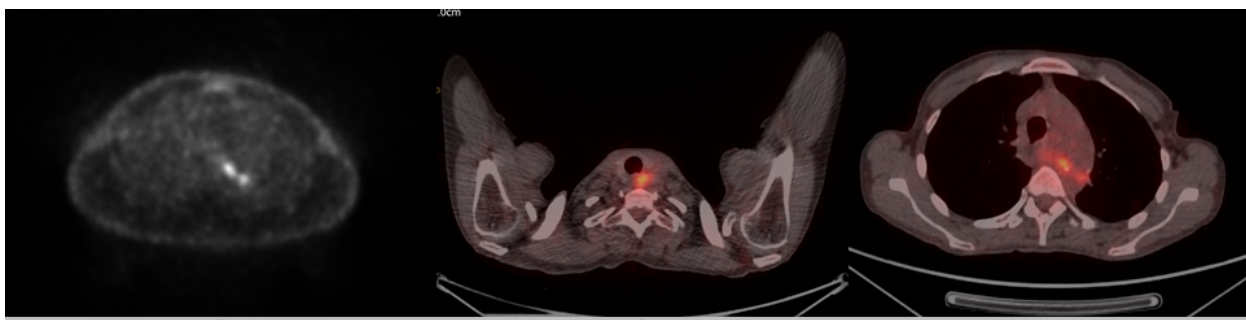


**Фигура 64.** Пациентът без рецидив в ложето на щитовидната жлеза и с двустранно шийно лимфно метастазиране. Представени са PET образ, PET/CT фюжън образи в AP и сагитална проекция.

При 7 пациента с персистеираща находка в анатомичната област на щитовидната жлеза се откриха и далечни лимфни метастази: в медиастинални лимфни възли (13%), като пример за такава находка е даден на **фигура 65 и 66**. Касае се за пациент в състояние след тиреоидектомия по повод папиларен карцином на щитовидната жлеза през септември 2003г., състояние след неколккратно провеждана радиойдтерапия, приет в клиниката за PET/CT изследване с цел рестадиране. При последната целотелесна скintiграфия с  $^{131}\text{I}$  има негативен резултат, но с повишени стойности на тиреоглобулин - 243,8 ng/ml. На проведеното PET/CT се визуализира повишена метаболитна активност в ложето на тиреоидеята, с SUV max 6.8. Откриват се единични и в пакети, метаболитно активни паратрахеални лимфни възли, разположени един под друг, с начало на ниво Th1 и достигащи до бифуркацията на трахеята, с SUVmax 8.1: PET/CT данни за персистеиране на малигнения процес със засягане на близките лимфни възли.



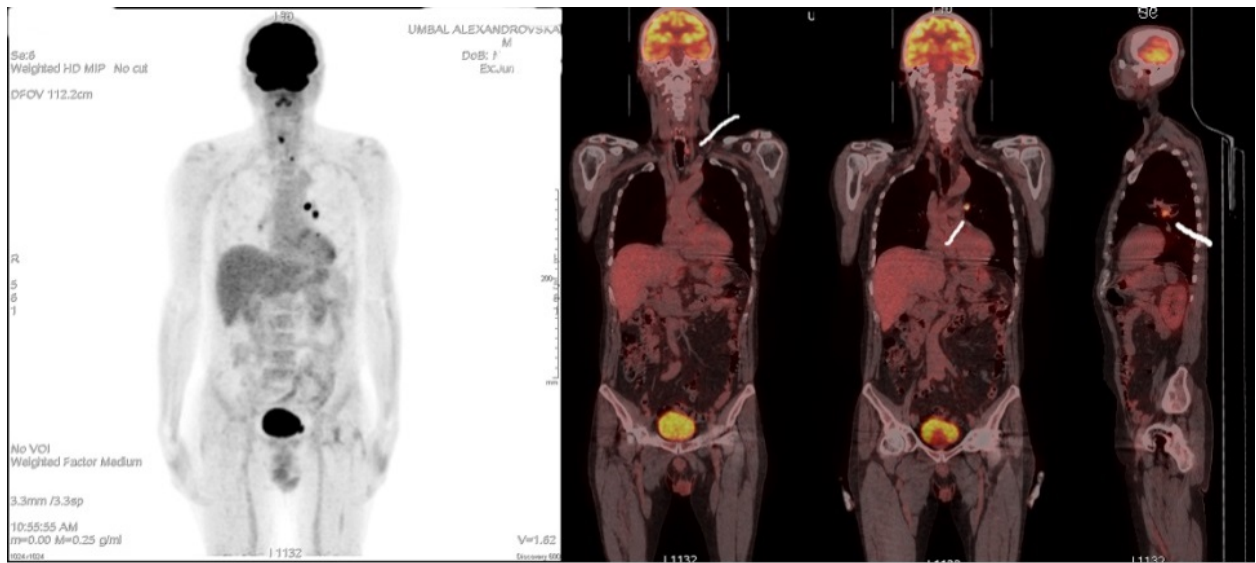
**Фигура 65.** Пациентът с персистиращ малигнен процес в ложето на щитовидната жлеза с негативен  $^{131}\text{I}$  WBS. От PET/CT - медиастинално лимфно метастазирание. Представени са PET образ, PET/CT фюжън образи в AP и сагитална проекции.



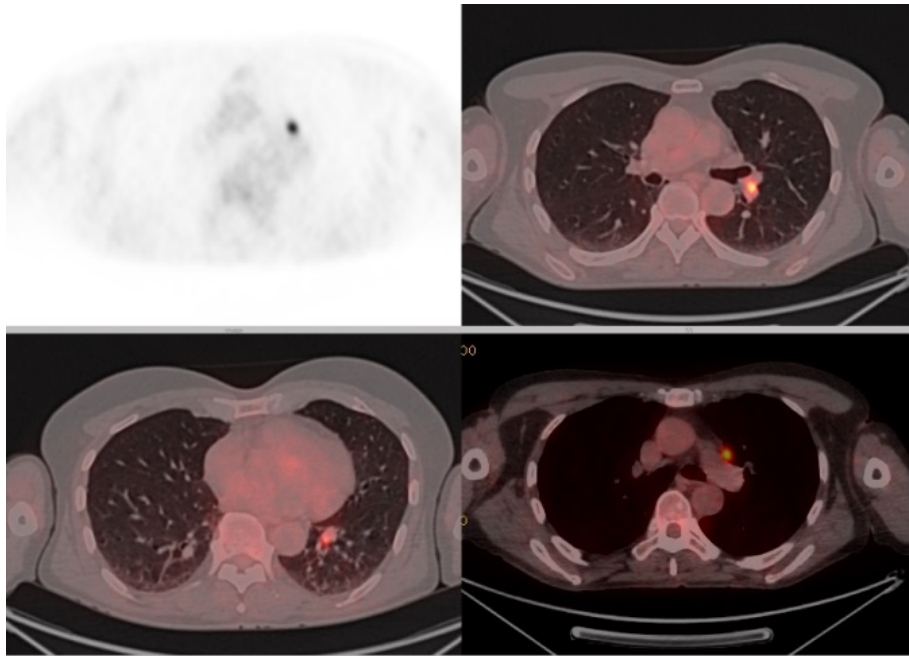
**Фигура 66.** Същият пациентът с представени PET образ в аксиален срез, PET/CT фюжън образи на шийната област и медиастинум в аксиални проекции.

В 7% от случаите установихме персистиране малигнения процес с вторично засягане на медиастинални и хилусни лимфни възли. Пример за такова състояние е представен на **фигура 67 и 68**. Касае се за пациент след тиреоидектомия и радиойодаблация по повод диференциран карцином на щитовидната жлеза през 2001г. При последната целотелесна скintiграфия с  $^{131}\text{I}$  има негативен резултат, но с прогресивно покачващи се стойности на тиреоглобулина до 147 ng/ml. На проведеното PET/CT се визуализира повишена метаболитна активност в областта на тиреоидеята с SUVmax 7.3: данни за персистиране на основното заболяване. Визуализират се и метаболитно активен паратрахеален лимфен възел в ляво с размери 12/8 мм и SUV max 14.4. В областта на ляв хилус се откриват два метаболитно активни лимфни възела: първият между двата главни бронха, с размери 15/22 мм и SUV max 8.3, а втория над горния главен бронх, с размери 10,5 мм и SUV max 15.3. Визуализира се и

метаболично активен нодул перибронхиално в дясно с размери 10 мм в диаметър и SUV max 9.6. В ляво перибронхиално се открива метаболично активен нодул с размери 14/18 мм и SUV max 4.3.

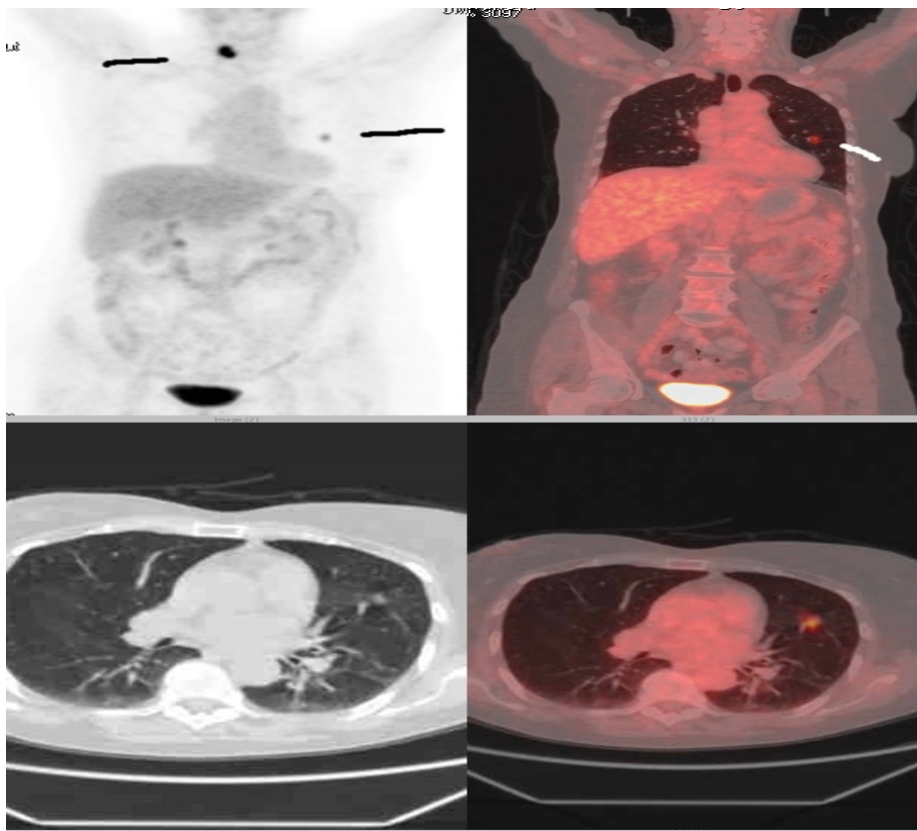


**Фигура 67.** Пациентът с персистиращ малигнен процес в ложето на щитовидната жлеза и медиастинално лимфно метастазиране. Представени са PET образ, PET/CT фюзън образи в AP и сагитална проекции.



**Фигура 68.** Пациентът с персистиращ малигнен процес в ложето на щитовидната жлеза, медиастинално и хилусно лимфно метастазиране. Представени са PET образ, PET/CT фюзън образи в аксиални проекции на ниво медиастинално и белодробен хилус.

При 10 % от нашите клинични случаи заедно с тиреоидната находка открихме и далечни органни метастази, като пример за това е представен на **фигура 69**. Касае се за пациент в състояние след тиреоидектомия и радиойодаблация по повод папиларен карцином на щитовидната жлеза през 2001г. Реоперирана по повод рецидиви 2005г. и 2011г. При последната целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  има негативен резултат, но с прогресивно покачващи се стойности на тиреоглобулина до 186 ng/ml. На проведеното PET/CT се визуализира повишена метаболитна активност в областта на ляв тиреоиден лоб с SUVmax 7.3: данни за персистиращ малигнен процес. Визуализират се и метаболитно активен мекотъканен нодул в 9-ти сегмент на ляв бял дроб с размери около 10 мм в диаметър и SUV max 8.2. Белодробна находка се отчете като вторична лезия.



**Фигура 69.** Пациентът с персистиращ малигнен процес в ложето на щитовидната жлеза, медиастинално и хилусно лимфно метастазиране. Представени са PET образ, CT образ и PET/CT фюзъжн образи в AP и аксиални проекции.

PET/CT е особено полезен при търсенето на т.н. неизвестно първично огнище (НПО). В достъпната литературата са публикувани случаи с диагностициране на тиреоиден карцином след първоначално откриване и хистологично доказване на метастази от недиференциран карцином на щитовидната жлеза. Чрез методът се откриват огнища на висок глюкозен метаболизъм, т.е. патологичната лезия се визуализира на метаболитно ниво.

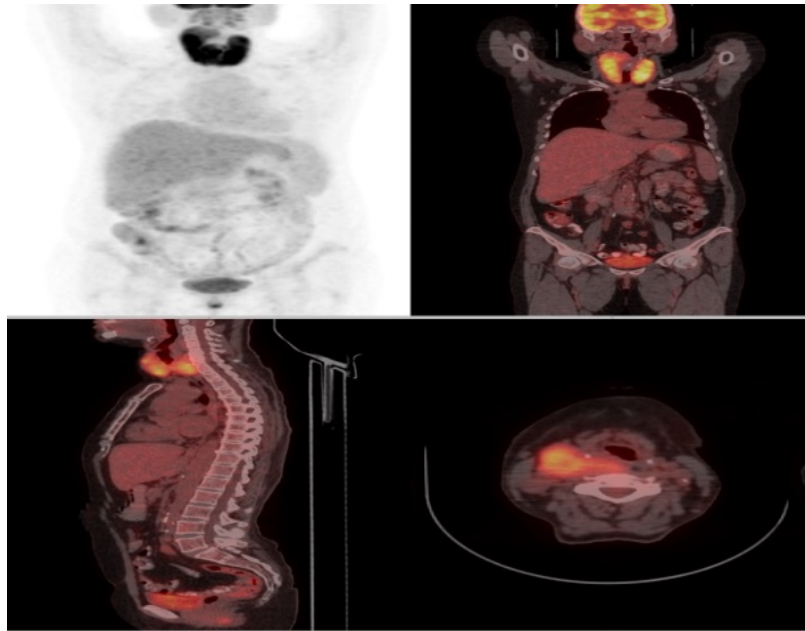
Поради тази причина изследването се счита за високо чувствително с оглед откриване на злокачествени процеси.

## **В. При случайно открити заболявания на щитовидната жлеза (инциденталомии) при онкологично болни, изследвани по повод на друга туморна локализация.**

От изследваните от нас пациентина РЕТ/СТ по повод онкологични заболявания с различна локализация от щитовидната жлеза, при 39 болни, открихме и допълнителна тиреоидна патология.

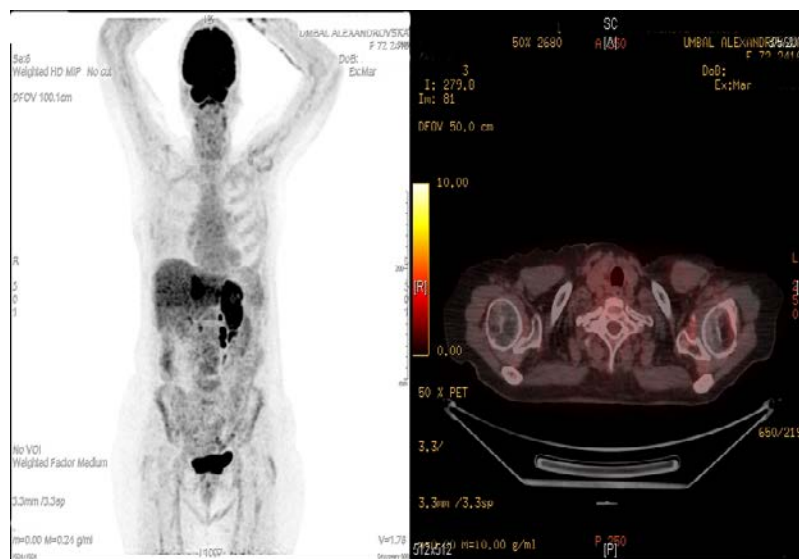
При 34 пациента се касаеше за бенигна патология: токсични аденоми, тиреоидити. При останалите 5 пациента, след хистологично верифициране, се констатира наличието на диференциран тиреоиден карцином. В темата ще презентираме някои от тях с цел описване на разликата в интерпретацията на различните видове нуклеарно медицински образи, както и полезността на РЕТ/СТ метода в откриването на заболявания на щитовидната жлеза, различни от основната клинична диагноза. За нуждите на изследването определихме два начина на изобразяване на повишената метаболитна активност - фокално или дифузно, като:

**\*Дифузното** FDG поглъщане в различна степен се открива при тиреоидит, ендемична/спорадична гуша, полинодозна струма, базедова болест. За тежестта на заболяването съдиме по стойностите на **SUV max** (Standardized Uptake Values), като колкото е по-висока метаболитната активност, толкова е по-голяма вероятността находката да е малигна. На **фигура 70** е представен пример с пациент, приет в клиниката с цел рестадиране, с диагноза карцином на десен яйчник, състояние след тотална хистеректомия и химиотерапия. Визуализира се повишена метаболитна активност в областта на щитовидната жлеза (инциденталом), след верификация се констатира тиреоидит на Хашимото.



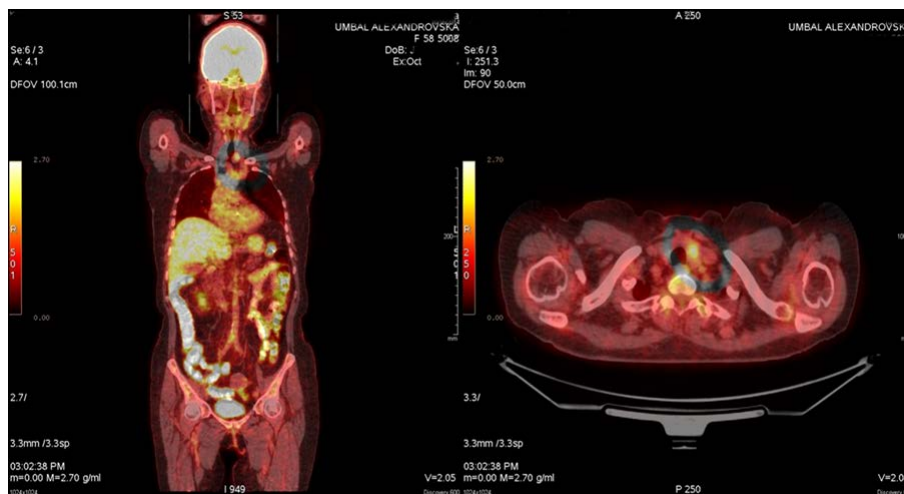
**Фигура 70.** Пациентс основна диагноза карцином на десен яйчник и тиреоидит на Хашимото.

На **фигура 71** е представен друг пример за инцидентно открита патология на щитовидната жлеза без изразена метаболитна активност на FDG (поликистозна гуша). Касае се за пациент с основна диагноза карцином на шийката на матката, състояние след тотална хистеректомия и химиотерапия. В момента с PET/CT данни за метастази в областта на черния дроб, слезката и абдоминални лимфни възли. На този фон се открива и щитовидна жлеза с леко увеличен глюкозен метаболизъм и гранични стойности на SUV max – 2.3, с повишени стойности на FT4и понижено TSH. От CT- визуализират се няколко нодозни лезии с течно еквивалентно съдържимо-колоид.



**Фигура 71.** Пациент с основна диагноза карцином на шийката на матката и поликистозна гуша.

**\*Фокалното** FDG поглъщане представлява метаболитно активна лезия в паренхимата на жлезата- токсичен аденом или карцином. Пример за фокално повишена активност е даден на **фигура 72.** Касае се за пациент, изследван на PET/CT по повод болест на Ходжкин, с инцидентно открит метаболитно активен фокус с SUV max 7.3 в ляв тироиден лоб. След препоръчаната хистологична верификация е поставена диагнозата диференциран тироиден карцином. Проведена е тиреоидектомия и радиойодаблация. От последно проведеното PET/CT няма данни за повишена метаболитна активност в шийната област, както и в останалата част от тялото.



**Фигура 72.** Пациент, изследван на PET/CT по повод болест на Ходжкин, с инцидентно открит диференциран тироиден карцином.

Поради разликата в степента на метаболитната активност за различните диагнози, стойностите на SUV max при доброкачествените и злокачествени заболявания също значително се отличават. При нормална метаболитна активност, съответно нормални стойности на SUV max (около 2.2-2.4) обикновено на PET изображенията няма находка. Същата се верифицира след създаването на хибридно изображение или от CT изображенията. Това са ендемична гуши, спорадични гуши, полинодозните струми, нодозни колоидни възли или кистозни лезии. Понякога мултинодуларните лезии може да имат леко завишена метаболитна активност, като стойностите на SUV max са гранични.

Стойността на SUV max при злокачествено лезии на щитовидната жлеза е значително по-висока от тази при доброкачествените. При прегледа на литературата се констатира, че визуалната преценка на образа и стойностите на SUV max не винаги са категоричен израз за малигненост при заболяванията на щитовидната жлеза. Стойности на SUV max до 10.0, а при някои автори и по-високи, понякога не кореспондират с малигнена

находка (Bartel и др.). Други автори използват този показател за отчитане тежестта на заболяването и размера на тумора (Вае и др.). Ние стигнахме до заключението, че SUV max до 20.0 е чувствителен показател за наличието на патология в щитовидната жлеза, но не е специфичен относно вида на процесазлокачествен или дорбокачествен, като хистологичното изследване в случая е крайно наложашо.

Също така бенигнените и малигнените заболявания на щитовидната жлеза подлежат на различна интерпретация при SPECT/CT и PET/CT, въпреки сходните образни характеристики. При тези методи използваните радиофармацевтици имат различна фармакокинетика.

### **С. За стадиране и проследяване на пациенти с медуларен тиреоиден карцином (МТС).**

PET / CT е чувствителен метод за проследяване на пациенти с доказан медуларен тиреоиден карцином (МТС). Методът е особено полезен при посттерапевтичното проследяване на болни с често рецидивирани и агресивни форми на карцинома. Хистологичният анализ е основен метод за потвърждение на резултатите от PET/CT.

Медуларният карцином на щитовидната жлеза е бавнорастящ невроендокринен тумор, произхождащ от парафоликуларните С клетки. МТС представлява приблизително 5% от тироидните карциноми, появяващ се спорадично (75% от случаите са със спорадична етиология, а при 25% от общия брой наблюдаваме фамилна обремененост). Туморът често е агресивен, като метастазира в шийните и медиастиналните лимфни възли, белите дробове, черния дроб и костите.

Изследвахме **18 пациента** с предварително поставена диагноза медуларен карцином на щитовидната жлеза, състояние след парциална резекция или тиреоидектомия. Проследиха се серумните нива на СЕА и особено на калцитонина, като при всичките пациенти последният беше със стойности, по-високи от нормалните до 100 pg/ml (от 127,3 – 184,2, средно 155,75 ). Според литературното проучване и от нашата практика считаме, че:

- стойностите на калцитонина са високо чувствителни относно наличието на медуларен тиреоиден карцином, спомагат при стадирането на заболяването и проследяването на терапевтичния ефект.

- от друга страна чувствителността на методиката не е висока, тъй като серумното ниво на хормона се влияе и от процеси, които не са свързани с МТС- белодробни или панкреасноендокринни тумори, бъбречна недостатъчност, аутоимунни заболявания на

щитовидната жлеза, хипергастинемия, консумация на алкохол, тютюнопушене, пол, възраст, тегло, прием на някои медикаменти и др.

На пациентите беше направена и соматостатин рецепторна скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротид.

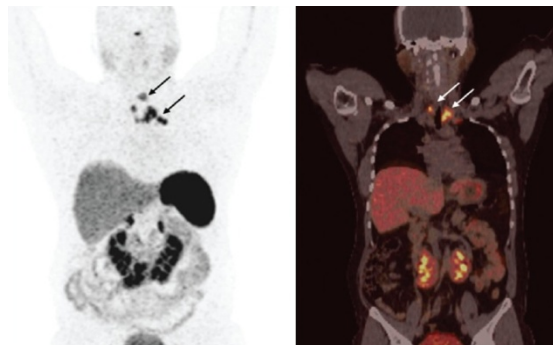
При **7 болни** имаше данни за рецидив или метастази.

Останалите **11 болни** бяха с различни метаболитно активни патологични находки: в областта на остатъчния тиреоиден паренхим, в шийните лимфни възли, в медиастиналните лимфни възли, в белите дробове (**фигура 73**).



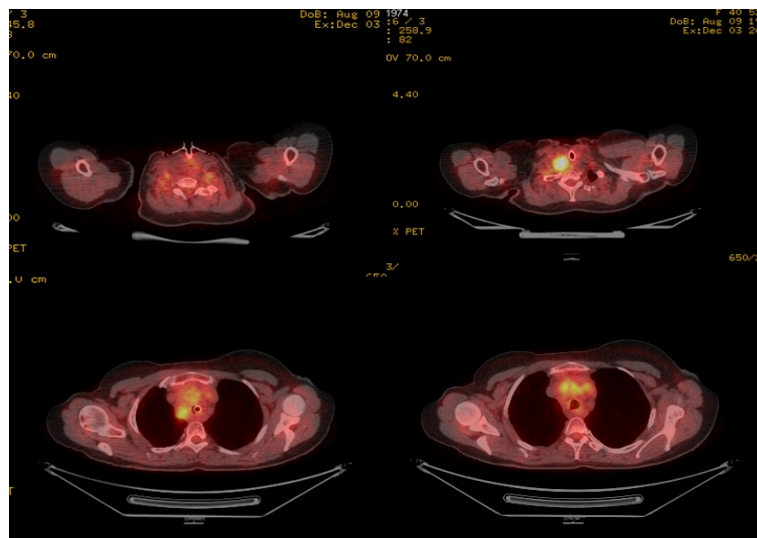
**Фигура 73.** Представено е процентното разпределение на МТС според PET/CT находките.

Пример от проведено посттерапевтично PET/CT изследване е даден на **фигура 74**. Касае се за пациент с верифициран МТС, състояние след тиреоидектомия, шийна лимфна дисекция, лъчетерапия и химиотерапия. В момента на изследването с високи стойности на калцитонина до 153,2 pg/ml. Визуализира се метаболитно активна лезия с SUV max до 3.1 в областта на щитовидната жлеза в областта на щитовидната жлеза (рецидив) Открива се и конгломерат от ретроклавикуларни метаболитно активни лимфни възли с SUV max до 4.3.



**Фигура 74.** PET/CT на пациент с диагноза медуларен тиреоиден карцином, с данни за рецидив, близки метастази.

На **фигура 75** е представен друг пример за посттерапевтично проследяване на пациенти с МТС. Касае се за болна в T4pN1M0-преди изследването, състояние след дясно хемитиреоидектомия и лява парциална резекция на лоба, с екстирпация на шийни лимфни възли, състояние след лъчетерапия и химиотерапия, с канюла по повод стеноза на трахеята. Неколкократно извършени соматостатин рецепторна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротид и  $^{18}\text{F}$ -FDG PET / CT. Стойността на калцитонина е 184,2 pg/ml, което е и повод за изследването. В момента с голяма мекотъканна, метаболитно активен конгломерат с SUV max до 3.1 в областта на щитовидната жлеза, обхващащ и паратиреоидните шийни структури и лимфни възли. Същият навлиза в горен преден медиастинум и стенозира циркулярно трахеята. Откриват се и метаболитно активни медиастинални лимфни възли в аортопулмоналния прозорец с размери до 20/14 мм и SUV max 3.6. На последния PET/CT се открива и костна вторична лезия в дясно 6-то ребро по предна аксиларна линия, с SUV max 2.7.



**Фигура 75.** PET/CT на пациент с диагноза медуларен тиреоиден карцином, с данни за рецидив, близки и далечни метастази.

## **V. Изводи:**

1. Чрез прилагания от нас метод: сцинтиграфия на тиреоидеята с еднократно инжектиране  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат получаваме бърза и комплексна информация за функцията и структурата на жлезата, като:

**а.** това позволява отдиференцирането на еутиреоидните състояния (със стойност  $1,4\% \pm 1,05$ ) и хипертиреоидните състояния (със стойности над  $2,45\%$ ), като стойности под  $2,45\%$  не са достоверни за хипотиреоидни състояния.

**б.** стойностите от  $0,35$  до  $2,43\%$  на процентното натрупване на  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат в паренхима на щитовидната жлеза на 20-та минута са съизмерими с тези, посочени от повечето автори, като се откриват статистически разлики между еутиреоидния и хипертиреоидния функционален тип ( $p < 0.05$ ). Методът няма диагностична значимост при пациенти с референтни стойности под долната граница, при блокаж на жлезата, както и при токсичен аденом в суб и декомпенсиран стадии.

**в.** методът е с ограничено приложение при токсични аденоми, където е възможно получаване на нормални стойности на каптация. При тези случаи се разчита на сцинтиграфското изображение за определяне на функционалното състояние на жлезата.

2. Предложеният от нас метод, съчетаващ сцинтиграфия на щитовидна жлеза с каптационен тест и последващо хибридно изследване с SPECT/CT, позволява функционално и морфологично характеризиране на находката с определяне на точната ѝ топографска локализация с оглед последващ терапевтичен подход при пациенти с нодозни формации, ретроклавикуларно или ретростернално разположен тиреоиден паренхим.

3. Комбинираният нуклеарно-медицински метод, включващ целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  и SPECT/CT позволява точно визуализиране, локализиране, стадиране и посттерапевтично проследяване на пациенти с

диференциран карцином на щитовидната жлеза, с насочване за подходящо лечение.

4. Хибридно образно изследване PET/CT се прилага при пациенти с отрицателна целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  и високи нива на серумния тиреоглобулин (WBS-, Tg+), като при 70% от пациентите се установява положителна находка с различна локализация. Това насочва взимането на решение за последващата терапия.

5. С помощта на PET/CT е възможно стадирането на медуларния и недиференцирания карцином на щитовидната жлеза.

6. Инцидентно откритите метаболитно активни огнищни находки в щитовидната жлеза при PET/CT, е необходимо да бъдат допълнително изяснени и биопсирани, с оглед ранното откриване на карцинома на щитовидната жлеза.

## **VI. Приноси:**

1. За първи път в рутинните нуклеарно медицински изследвания в България се въвежда комплексен метод за изследване на щитовидната жлеза, позволяващ получаване на морфологична и функционална информация и определяне на стойностите на каптацията на  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  пертехнетата при еутиреоидни и хипертиреоидни състояния.

2. За първи път при болни от доброкачествени заболявания на щитовидната жлеза се прилага хибриден образен метод – SPECT/CTс  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  пертехнетат, позволяващ визуализация, локализация и определяне естеството на нодозните образувания, както и откриване на ретроклавикуларни и ретростернални струми.

3. Изработен е диагностичен алгоритъм от нуклеарномедицински методи при пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза, включващ:

**а.** конвенционална и целотелесна сцинтиграфия на щитовидната жлеза с  $^{131}\text{I}$ .

б. при необходимост SPECT/CT за доизясняване на локализацията на находката.

4. За първи път в страната се прилага PET/CT при пациенти с:

а. диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза при ненатрупване на  $^{131}\text{I}$  (WBS-, Tg+) с оглед определяне на стадия на заболяването и последващия терапевтичен подход.

б. при стадиране и рестадиране на пациенти с медуларен и недиференциран карцином на щитовидната жлеза с цел определяне на терапевтичното поведение.

## VII. Научни публикации и съобщения по дисертационни труд

Пешев Н., К. Младенов, учебник "Нуклеарно медицинска диагностика на ендокринната система", „Учебник по нуклеарна медицина и лъчелечение- второ издание- под редакцията на Проф. И. Костадинова и Т. Хаджиева"14-21, „Медицина и физкултура"+ София 2011г.

И.Костадинов и К. Младенов, „Нуклеарна ендокринология. Изобразяване на щитовидна и паращитовидна жлеза", учебник „Методи на изобразяване на щитовидната жлеза, паращитовидната жлеза и слюнчените жлези, и шийните лимфни възли"под ред на проф. М. Боянов, София 2015

Pesshev N., K. Mladenov, book "Nuclear diagnostics in endocrinology ", Fundamentals of Nuclear medicine edited by I. Kostadinova MD, PhD,DSc", "Medizina & fizkultura", 128-133, Sofia, 2011

Младенов К., „Възможности на нуклеарната медицина в диагностиката на заболяванията на щитовидната жлеза", „Рентгенология и радиология",XLVIII, 3-4, 170-178, 2009

Младенов К., „Радионуклиден метод за изследване структурата и функционалното състояние на щитовидната жлеза с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  пертехнетат", „Рентгенология и радиология"XLIX, 59-62, 1-2010

Пешев Н., Гарчева М., Младенов К. - QUIZ- 311 – 313, „Рентгенология и радиология” - 4/2004

Младенов К., „Радионуклеиден метод за изследване на структурата и функционалното състояние на щитовидната жлеза”, XIII конгрес на БАР, Банско, 2009

Младенов К., „Клинично приложение на SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$  пертехнетат при заболявания на щитовидната жлеза”, XIII конгрес на БАР, Банско, 2009

Младенов К., „Нуклеарномедицинска констелация за диагностика при карциноми на щитовидната жлеза с  $^{131}\text{I}$ ”, XIII конгрес на БАР, Банско, 2009

Младенов К., „Приложение на PET/CT при посттерапевтична диагностика на пациенти с диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза”, XV конгрес на БАР, София 2013

Младенов К., „Ролята на PET/CT в пост-терапевтично проследяване на пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза“, XVI конгрес на БАР, Пловдив, 2015г.

Младенов К., „Ролята на PET/CT в пост-терапевтично проследяване на пациенти с медуларен карцином на щитовидната жлеза.“ XVI конгрес на БАР, Пловдив, 2015г.