

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ”**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ελαστογραφία: Βασικές αρχές. Συμβολή στη διάκριση του καλοήθους από τον κακοήθη θυρεοειδικό όζο. Νεότερα δεδομένα και προοπτικές.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: Ζωή Α. Αντωνίου

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ: Χατζημιχαήλ Αικατερίνη

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Χατζημιχαήλ Αικατερίνη

Μαλαγάρη Αικατερίνη

Οικονόμου Γεωργία

Αθήνα, 2014

Ευχαριστίες:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερωσ την ιατρό, κυρία Α. Χατζημιχαήλ για την ανάθεση του θέματος της παρούσας διπλωματικής εργασίας και την πολύτιμη καθοδήγηση καθ'όλη τη διάρκεια της ολοκλήρωσής της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Ακτινολογίας, κύριο Δημήτριο Κελέκη, καθώς και όσους με επέλεξαν να παρακολουθήσω αυτό το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κύριο Α.Χαλαζωνίτη, Συντονιστή Διευθυντή του Ακτινολογικού Εργαστηρίου του Γ.Ν.Αλεξάνδρα, στο τμήμα υπερήχων του οποίου εκπονήθηκε η μελέτη.

Περιεχόμενα

Μέρος 1 Βασικές Αρχές Ελαστογραφίας

- 1) Η έννοια της ελαστικότητας.....σελ.4
- 2) Υπερηχογραφική και Ελαστογραφική απεικόνιση..... σελ.9
- 3) Μέθοδοι Υπερηχογραφικής Ελαστογραφίας.....σελ.12
- 4) Magnetic Resonance Elastography..... σελ.21
- 5) Κλινικές Εφαρμογές Ελαστογραφίας.....σελ.22

Μέρος 2 Θυρεοειδής Αδένας

- 1) Ανατομία και Φυσιολογία Θυρεοειδούς Αδένα..... σελ.27
- 2) Παθολογία Θυρεοειδούς Αδένα..... σελ.37
- 3) Υπερηχογραφική Ανατομία Θυρεοειδούς Αδένα.....σελ.58
- 4) Ο ρόλος της συμβατικής υπερηχογραφίας στην εκτίμηση θυρεοειδικών όζων.....σελ.61
- 5) F.N.A Θυρεοειδικών Όζων..... σελ.67

Μέρος 3 Ελαστογραφία Θυρεοειδούς Αδένα

- 1) Εισαγωγή.....σελ.71
- 2) Η συμβολή της ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους από κακοήθη θυρεοειδικό όζο.....σελ.72
 - A. Strain Elastographyσελ.72
 - B. Δυναμικές μέθοδοι ελαστογραφίας.....σελ.79
 - Γ. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ελαστογραφίας σε όζους του θυρεοειδούς.....σελ.84

Μέρος 4 Υπερηχογραφική διερεύνηση θυρεοειδικών όζων με strain ελαστογραφία και ARFI imaging.....σελ.87

Βιβλιογραφία.....σελ.102

ΜΕΡΟΣ 1

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ

1. Η έννοια της ελαστικότητας

- ο Ορισμοί- Βασικές φυσικές έννοιες

Τάση (stress): Το μέγεθος που ορίζει τη δύναμη που προκαλεί την παραμόρφωση (δηλ. την επιμήκυνση, τη συμπίεση ή τη στρέψη) ενός υλικού, συνήθως με την έκφραση 'δύναμη ανά μοναδα επιφάνειας'.

Παραμόρφωση (strain): Το μέγεθος που περιγράφει την παραμόρφωση (δηλ. τη μεταβολή στο μέγεθος και το σχήμα) που προκαλεί η αντίστοιχη τάση.

Ελαστικότητα (elasticity): Η τάση ενός υλικού να επανακτά το αρχικό του σχήμα και μέγεθος μετά την υποβολή του σε παραμορφωτική δύναμη ή τάση. Τα υγρά αντιστέκονται στη μεταβολή του όγκου τους (volume elasticity), ενώ τα στερεά αντιστέκονται στη μεταβολή τόσο του σχήματος όσο και του όγκου τους (shear and volume elasticity).

Πλαστικότητα (plasticity): Όταν αυξηθεί η τάση πάνω από το όριο ελαστικότητας, η παραμόρφωση εξακολουθεί να αυξάνει και όταν αφαιρεθεί τελείως η τάση το υλικό δεν επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση και θεωρούμε ότι έχει υποστεί μόνιμη, μη αναστρέψιμη παραμόρφωση που ονομάζεται πλαστική παραμόρφωση.

Φυσικοί νόμοι: Οι νόμοι που διέπουν την ελαστικότητα των υλικών συνοψίζονται παρακάτω:

- Για μικρές τιμές τάσης και παραμόρφωσης διαπιστώνεται ότι το ένα
- ορίζεται ως μέτρο ελαστικότητας.
Νόμος του Hooke: Μέτρο ελαστικότητας= Τάση/Παραμόρφωση
- Για ένα ομοιογενές ισότροπο στερεό υλικό, ο λόγος Τάση/Παραμόρφωση είναι μια σταθερά που καλείται Μέτρο Ελαστικότητας. Τρία μέτρα χρησιμοποιούνται για να ορίσουν την ελαστικότητα του υλικού:
 - *Μέτρο του Young (διαμήκης ελαστικότητα):*
 $E = \text{stress/strain}$
 - *Μέτρο στρέψης ή διάτμησης: G*
 - *Μέτρο ελαστικότητας όγκου: K*

- Όταν ένα υλικό εντείνεται, το πλάτος του μπορεί να συμπιέζεται όσο το μήκος του εκτείνεται. Αυτό ορίζεται από μια σταθερά που καλείται λόγος *Poisson* :

σ = πλευρική συστολή ανά μονάδα πλάτους/διαμήκης επιμήκυνση ανά μονάδα μήκους

- Τρεις γραμμικές εξισώσεις ορίζουν τη σχέση των ανωτέρω σταθερών: $G = E/2(1 + \sigma)$
 $\sigma = E/2G - 1$ και $K = E/3(1 - 2\sigma)$

Μηχανικά κύματα: Υπάρχουν δύο τύποι μηχανικών κυμάτων, τα διαμήκη και τα εγκάρσια.

Εγκάρσιο ονομάζεται το κύμα εκείνο που κατά τη διάδοσή του σε ένα υλικό μέσο τα σωμάτια που απαρτίζουν το μέσο υφίστανται μετατοπίσεις κάθετες προς τη διεύθυνση διάδοσης του κύματος. (Εικ.Α)

Διαμήκες ονομάζεται το κύμα εκείνο που κατά τη διάδοσή του σε ένα υλικό μέσο τα σωμάτια που απαρτίζουν το μέσο υφίστανται μετατοπίσεις κατά την ίδια διεύθυνση με τη διεύθυνση διάδοσης του κύματος.(Εικ. Β)

Η *ταχύτητα διάδοσης* ενός μηχανικού κύματος σε ένα στερεό μέσο δίδεται από τις παρακάτω εξισώσεις: $c_l = (K/\rho)^{1/2}$ και $c_s = (G/\rho)^{1/2}$ όπου c_l η ταχύτητα διάδοσης διαμήκους κύματος και c_s η ταχύτητα διάδοσης εγκάρσιου κύματος και ρ η πυκνότητα του υλικού.

Εικόνα Α. Εγκάρσιο κύμα

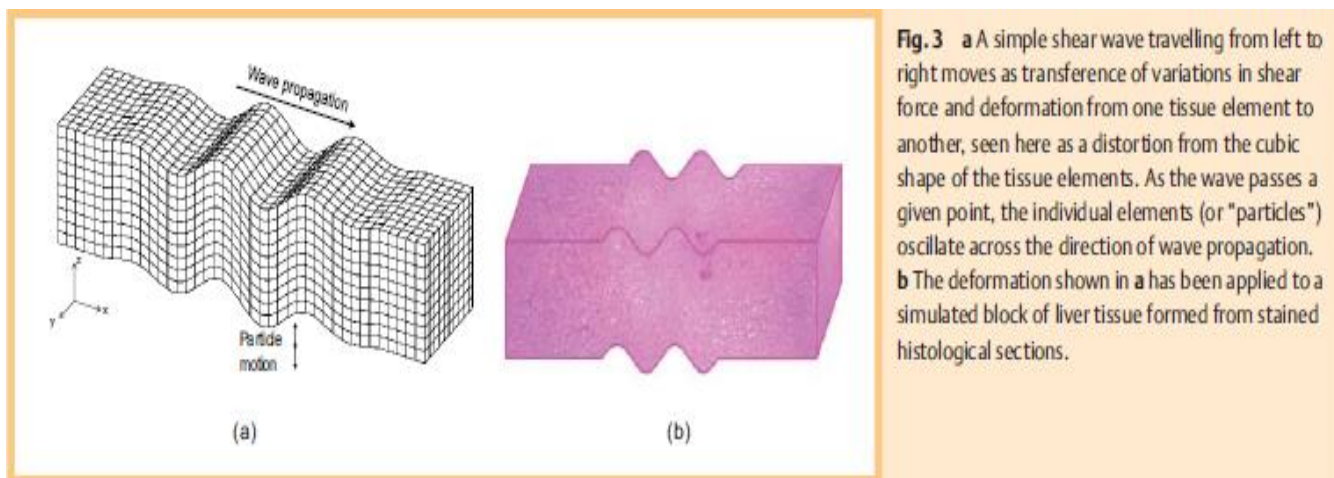
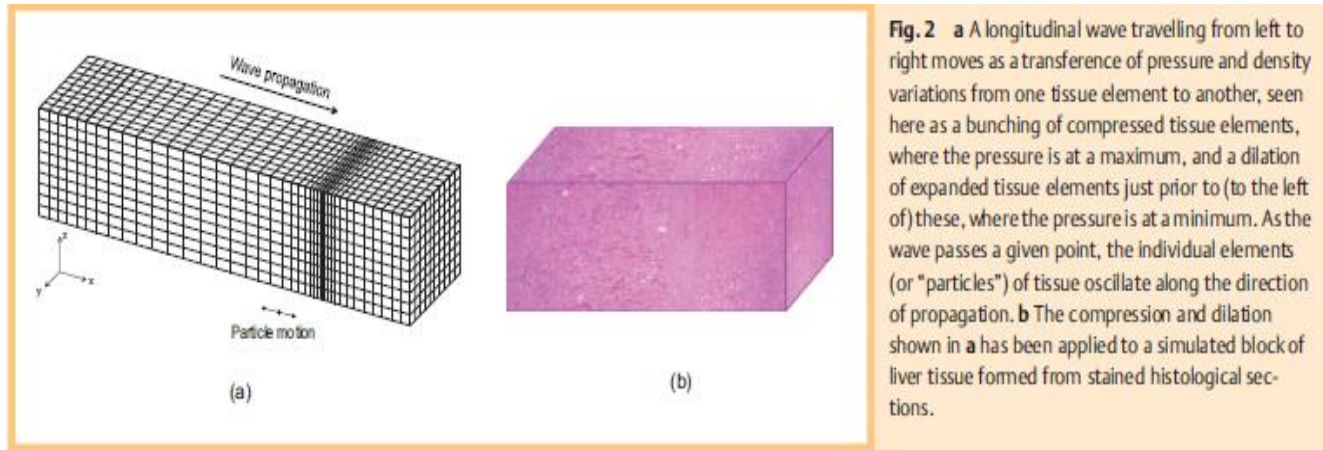


Fig. 3 a A simple shear wave travelling from left to right moves as transference of variations in shear force and deformation from one tissue element to another, seen here as a distortion from the cubic shape of the tissue elements. As the wave passes a given point, the individual elements (or "particles") oscillate across the direction of wave propagation. b The deformation shown in a has been applied to a simulated block of liver tissue formed from stained histological sections.

Εικόνα Β. Διαμήκες κύμα



ο Ελαστικότητα των βιολογικών ιστών

Ο βιολογικός ιστός είναι ένα σύνολο κυττάρων με παρόμοια δομή και φυσιολογία. Υπάρχουν συνολικά τέσσερις βασικοί τύποι ιστών, ο επιθηλιακός, ο ερειστικός, ο νευρικός και ο μυϊκός. Ο επιθηλιακός ιστός αποτελείται από κύτταρα στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους που σχηματίζουν επιφάνειες, οι οποίες καλύπτουν εξωτερικά το σώμα ή επενδύουν εσωτερικά διάφορες κοιλότητες. Ο ερειστικός ιστός αποτελείται από κύτταρα που βρίσκονται σε άφθονη μεσοκυττάρια ουσία και περιέχει 2 τύπους πρωτεϊνικών ινιδίων, τα ινίδια κολλαγόνου και ελαστίνης. Ο νευρικός ιστός αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα που ονομάζονται νευρώνες και μεταφέρουν την πληροφορία μέσα στον οργανισμό. Τέλος ο μυϊκός ιστός αποτελείται από κύτταρα με σχετικά μεγάλο μήκος, που ονομάζονται μυϊκές ίνες και είναι εξειδικευμένος για συσπάσεις και παραγωγή δύναμης. Η συνεργασία δύο ή περισσότερων ιστών με σκοπό μια κοινή λειτουργία σχηματίζει τα όργανα.

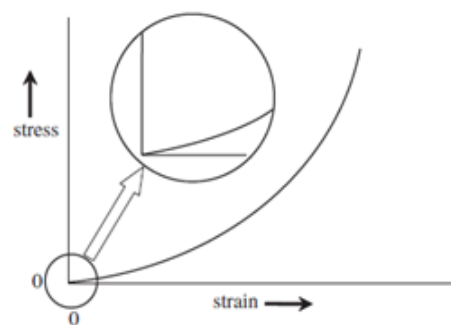
Η μελέτη της ελαστικότητας των ιστών με τη μέθοδο της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας αφορά μαλακούς ιστούς. Οι σκληροί ιστοί, όπως ο οστίτης ιστός, λόγω της αυξημένης πυκνότητάς τους και της εξασθένισης των υπερήχων δεν δύναται να μελετηθούν με την τεχνική αυτή.

Στην εικόνα 1 απεικονίζεται εξιδανικευμένη η σχέση τάσης-παραμόρφωσης για τους μαλακούς ιστούς. Παρατηρούμε ότι με την αύξηση της τάσης από το μηδέν, η παραμόρφωση αρχικά αυξάνεται ταχέως καθώς το ελεύθερο υγρό

εκχύνεται και στη συνέχεια ο λόγος τάσης/παραμόρφωσης αποκτά γραμμική σχέση για μικρές αλλαγές τάσης (Young's modulus). Επομένως οι συνθήκες κάτω από τις οποίες έχει μετρηθεί κάθε τιμή πρέπει να προσδιορίζονται και να λαμβάνονται υπόψιν και άλλοι παράγοντες που την επηρεάζουν όπως η θερμοκρασία, η ηλικία του ιστού καθώς και αν οι μετρήσεις έγιναν *in vivo* ή *in vitro*.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας αφορούν κυρίως τη σταθερά E (μέτρο Young- διαμήκης ελαστικότητα) των βιολογικών ιστών και είναι αρκετά περιορισμένα σχετικά με τις σταθερές G (μέτρο στρέψης ή διάτμησης) και K (μέτρο ελαστικότητας όγκου). Στον πίνακα 1 έχουμε ενδεικτικές τιμές της σταθεράς E των διαφόρων βιολογικών ιστών ωστόσο η χρησιμότητά τους είναι περιορισμένη καθώς οι αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων είναι μεγάλες.

tissue	type	E (kPa)
breast	unspecified	29
		21–23
	adipose	19
		1.9
	ductal Ca	25
	<i>in situ</i>	12
	glandular	33
	fibrous	110
		1.8
		invasive Ca
cervix	unspecified	30–90
kidney	unspecified	10
		6
liver	unspecified	13
		10–17
		7–10
		1–3
		0.4–1.7
	normal	10
		0.6–1.1
	focal nodular hyperplasia	1.1–2.5
	chronic hepatitis	35
	cirrhosis	52
	1.1–4.9	
	VX2 Ca	0.3–0.9
	cholangiocarcinoma	3–12
muscle	unspecified	14–16
		10–40
		7–57
		1.2–1.8
		100
	intercostal	100
	cardiac (systole)	100
	cardiac (diastole)	10
	along fibres	13
	across fibres	5.3
	VX2 Ca	2–8
prostate	unspecified	0.8–4.0
		62–69
		17
	benign prostatic hypertrophy	36
	carcinoma	100
	24	
thrombus	unspecified	8–38
uterus	unspecified	30–90
	leiomyoma	60–220
rubber	soft	990–3000
agar 3% + gelatin 3%		70–100



Πίνακας 1. Δημοσιευμένες τιμές σταθεράς E βιολογικών ιστών.

Εικόνα 1. Ιδανική σχέση Τάσης – Παραμόρφωσης για τους βιολογικούς ιστούς.

2. Υπερηχογραφική και ελαστογραφική απεικόνιση

- Βασικές φυσικές αρχές υπερηχογραφίας και Doppler υπερηχογραφίας.

Τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή υπερήχων στην Ιατρική λειτουργούν με βάση το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, δηλ. κρύσταλλοι τοποθετούνται υπό εναλλασσόμενη τάση και προκαλούνται ταλαντώσεις των κρυστάλλων, οι οποίες δημιουργούν τα υπερηχητικά κύματα. Βασίζονται στις εξής ιδιότητες των ηχητικών κυμάτων: την ανάκλαση και τη διάθλαση. Όταν ένα ηχητικό κύμα προσπέσει πάνω σε μια διαχωριστική επιφάνεια η οποία χωρίζει σώματα διαφορετικής πυκνότητας, τότε ένα μέρος των ηχητικών κυμάτων ανακλάται. Το υπόλοιπο μέρος διέρχεται από την επιφάνεια αυτή και είναι δυνατόν να διαθλαστεί ή να μη διαθλαστεί. Μέρος αυτών των κυμάτων το οποίο διήλθε από την επιφάνεια αυτή, όταν προσκρούσει στην επόμενη διαχωριστική επιφάνεια θα κάνει το ίδιο και αυτό συμβαίνει έως ότου το ηχητικό κύμα με την τριβή χάσει όλη του την ενέργεια. Το ποσοστό των κυμάτων που θα διαθλαστούν εξαρτάται από τη διαφορά πυκνότητας των δύο σωμάτων, τα οποία χωρίζονται με τη διαχωριστική επιφάνεια. Όσο μεγαλύτερη η διαφορά, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό που ανακλάται. Η αντανάκλαση μπορεί να γίνει σε πολλές κατευθύνσεις, ορισμένα όμως από αυτά τα κύματα αντανακλώνονται και επιστρέφουν πίσω στον κρύσταλλο την λεγόμενη κεφαλή του μηχανήματος των υπερήχων. Τότε οι κρύσταλλοι ταλαντώνονται και οι παλμοί μετατρέπονται σε ηλεκτρική τάση, η οποία μεταδίδεται σε έναν υπολογιστή, ο οποίος για κάθε σημείο χωριστά υπολογίζει την κατεύθυνση από την οποία ήρθε ο ήχος και το χρόνο που χρειάστηκε για να διανύσει την απόσταση επιφάνειας-κεφαλή. Κάθε πληροφορία σημειώνεται πάνω σε ένα οθόνη σαν σημείο. Το σύνολο των σημείων αυτών μας δίνει μια καμπύλη ή μια εικόνα. Τα κύματα των υπερήχων ταξιδεύουν με μια ταχύτητα περίπου 1500ms^{-1} στους μαλακούς ιστούς. Αυτό σημαίνει ότι η συχνότητά τους θα πρέπει να είναι αρκετά χαμηλή στην κλίμακα των MHz επειδή το μήκος κύματος, που είναι ένας από τους παράγοντες που καθορίζει τη χωρική διακριτική ικανότητα, είναι αντιστρόφως ανάλογο της συχνότητας. Πρακτικά συχνότητες της τάξεως των 3MHz είναι ιδανικές για την μελέτη των οργάνων της κοιλιάς.

Για την εξέταση των αγγείων χρησιμοποιείται το φαινόμενο Doppler. δηλ η παρατήρηση ότι ένα ηχητικό κύμα έχει μεγαλύτερη συχνότητα όταν

πλησιάζει προς τον ακροατή και μικρότερη όταν απομακρύνεται από αυτόν. Οι υπέρηχοι του μηχανήματος συγκεντρώνονται πάνω σε ένα αγγείο που ρέει αίμα. Τα αιμοσφαίρια αντανακλούν τον ήχο και οι αντανακλώμενοι υπέρηχοι επιστρέφουν πάλι στην κεφαλή σαν να απομακρύνονται από αυτή. Από τη διαφορά συχνότητας του υπερήχου που αντανακλάται μπορεί να υπολογιστεί η ταχύτητα ροής του αίματος μέσα στο αγγείο.

Και στις δύο προαναφερθείσες τεχνικές η ταχύτητα του ήχου $c_i=(K/\rho)^{1/2}$ εξαρτάται από τη σταθερά K (μέτρο ελαστικότητας όγκου) και όχι από τη σταθερά G (μέτρο διάτμησης).

ο Βασικές φυσικές αρχές ελαστογραφικής υπερηχογραφικής απεικόνισης

Καμμία από τις υπάρχουσες μεθόδους ελαστογραφίας δε μπορεί να απεικονίσει άμεσα τις ελαστικές ιδιότητες των ιστών. Μια ήδη υπάρχουσα τεχνική, κυρίως η υπερηχογραφία, χρησιμοποιείται για να παρατηρήσει τις εσωτερικές παραμορφώσεις του ιστού που συμβαίνουν ως απάντηση σε μια ασκούμενη δύναμη και να μετατρέψει τις πληροφορίες που αποκτώνται σε κατάλληλη εικόνα. Πολλές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί όσον αφορά τόσο το είδος της ασκούμενης δύναμης όσο και τον τρόπο απεικόνισης της ιστικής παραμόρφωσης.

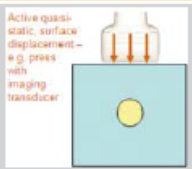
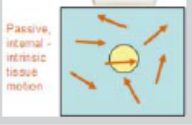
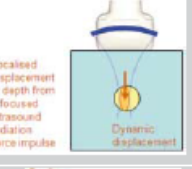
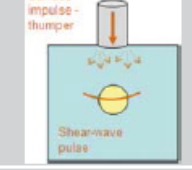
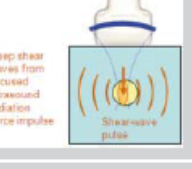


Στην απλή υπερηχογραφία οι παραγόμενοι από την κεφαλή (ηχοβολέα) παλμοί ταξιδεύουν στους ιστούς ως επιμήκη κύματα και η ταχύτητά τους καθορίζεται κατ'αποκλειστικότητα από την πυκνότητα ρ και τη σταθερά K του ιστού (εικ.β). Η υπερηχογραφική εικόνα απεικονίζει ακριβώς αυτές τις τοπικές διαφορές της ρ και της K του μελετούμενου ιστού. Στην ελαστογραφία μια διατμητική τάση-δύναμη ασκείται στον ιστό και προκαλεί διατμητική παραμόρφωση η οποία διαδίδεται σαν εγκάρσιο κύμα μέσα στον ιστό (εικ.α). Σε μια ιδανική κατάσταση η ταχύτητα διάδοσης του εγκάρσιου κύματος καθορίζεται από τις σταθερές ρ και G του ιστού. Επειδή στους μαλακούς ιστούς η σταθερά G είναι σημαντικά μικρότερη από την K , το εγκάρσιο κύμα διαδίδεται στον ιστό 1000 φορές πιο αργά από το επιμήκες κύμα. Επιπρόσθετα σε αντίθεση με τα επιμήκη κύματα, τα εγκάρσια στις συχνότητες των υπερήχων εξασθενούν ταχύτερα μέσα στους ιστούς. Ακριβώς αυτές οι διαφορές στη διάδοση των επιμήκων και εγκάρσιων κυμάτων στους ιστούς κάνουν την τεχνική της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας εφικτή.

Η κεφαλή του ηχοβολέα των υπερήχων θα χρησιμοποιηθεί τόσο για να παράξει την υπερηχογραφική και την ελαστογραφική εικόνα (δηλαδή να απεικονίσει την ιστική παραμόρφωση), όσο και για να αποτελέσει την πηγή της ιστικής παραμόρφωσης (είτε με ασκούμενη μηχανική πίεση από τον χειριστή, είτε με δυναμικές μεθόδους όπως στην ARFI ελαστογραφία). Η υπερηχογραφική εικόνα η οποία στην ουσία απεικονίζει διαφορές του ιστού όσον αφορά τις σταθερές K και ρ παρέχει στην ουσία μια εικόνα αναφοράς πριν τη μελέτη των παραμορφώσεων. Η μικρή εξασθένιση των υπερήχων επιτρέπει την υψηλής συχνότητας και άρα ευκρίνειας υπερηχογραφική απεικόνιση που μπορεί να ανιχνεύσει εξαιρετικά μικρές παραμορφώσεις και να αναδείξει διαφορές στην κινητικότητα γειτονικών μορίων του ιστού. Η υψηλή ταχύτητα διάδοσης των υπερήχων επιτρέπει την ταχεία πρόσκτηση υπερηχογραφικών δεδομένων και καθιστά με τον τρόπο αυτό εφικτή την παρατήρηση της ιστικής μετατόπισης σε σαφώς καθορισμένες φάσεις της εγκάρσιας παραμόρφωσης.

Η σταθερά K των ιστών διαφέρει σε ποσοστό λίγο μεγαλύτερο από 12% σε όλο το εύρος των βιολογικών ιστών, ενώ η σταθερά G μπορεί να διαφέρει έως και κατά 10^5 μεταξύ των διάφορων βιολογικών ιστών, κάτι που μας δίνει τη δυνατότητα να απεικονίσουμε τη διαφορετική ελαστικότητα των ιστών με εικόνες υψηλού contrast (υψηλής αντίθεσης) τις οποίες αποκαλούμε ελαστογράμματα (elastograms).

3. Μέθοδοι υπερηχογραφικής ελαστογραφίας

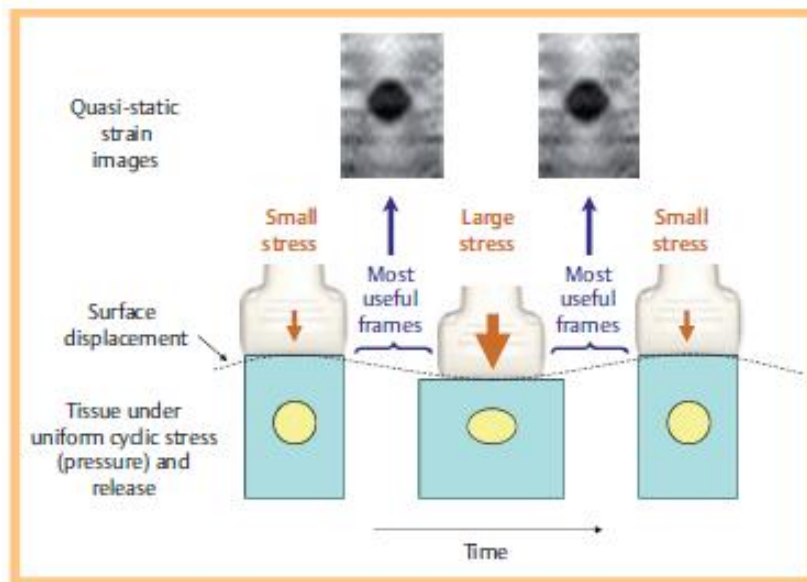
Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι υπερηχογραφικής ελαστογραφίας στοχεύουν στην μέτρηση της ιστικής παραμόρφωσης. Διαφέρουν όμως ως προς τον τρόπο που προκαλείται, καταμετράται και απεικονίζεται η ιστική παραμόρφωση. Οι κυριότερες μέθοδοι ελαστογραφίας που έχουν καθιερωθεί και είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση και οι αρχές λειτουργίας τους περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

method	type of force	applied force	property displayed	qualitative/ quantitative	imaging/ measurement	commercial implementation	illustration
displacement or strain imaging	quasi static	mechanically induced – either active external displacement of tissue surface ¹	strain or strain rate	qualitative, although tools often provided to analyse image characteristics	full area image, refreshed at up to the ultrasound frame rate ³	Esaote GE Hitachi Aloka Philips Samsung Medison Siemens Toshiba Ultrasonix Zonare	Active quasi-static, surface displacement – e.g. press with imaging transducer 
		or passive internal physiologically induced ²					Passive internal - intrinsic tissue motion 
acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging		ultrasound induced – focused radiation force impulse at depth	displacement	qualitative	single image within a box	Siemens	Localized displacement at depth from a focused ultrasound radiation force impulse 
shear-wave speed MEASUREMENT	dynamic	mechanically induced – impulse ("thump") at tissue surface	shear-wave speed ⁵	quantitative	single measurement, beam-line average	Echosens	Surface impulse - thumper 
		ultrasound induced – focused radiation force impulse at depth	shear-wave speed ⁵	quantitative	single measurement, ROI average	Siemens Philips	Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse 
shear-wave speed IMAGING		ultrasound induced – radiation force impulses focused at various depths	shear-wave speed ⁵	quantitative	single image within a colour box	Siemens	Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse 
		ultrasound induced – radiation force focus swept over depth faster than shear-wave speed to create a Mach cone	shear-wave speed ⁵	quantitative	image with in a colour box, refreshed at up to several per second ³	SuperSonic Imagine	Deep shear waves from swept-focus ultrasound radiation force 

- Quasi-static methods

1. Strain ελαστογραφία (SE): quasi-static strain imaging

Η strain ελαστογραφία αποτελεί μια ποιοτική απεικόνιση της ελαστικότητας ενός ιστού. Στη strain ελαστογραφία μετράται σε πραγματικό χρόνο (real time) η αξονική παραμόρφωση ενός ιστού που προκαλείται από μηχανική πίεση. Η μηχανική πίεση ασκείται επί του μελετούμενου ιστού, είτε εξωτερικά με τη χρήση του ηχοβολέα από τον χειριστή, είτε από εσωτερικούς φυσιολογικούς παλμούς όπως π.χ. από την καρωτίδα, τις αναπνευστικές κινήσεις και μυικές συσπάσεις.

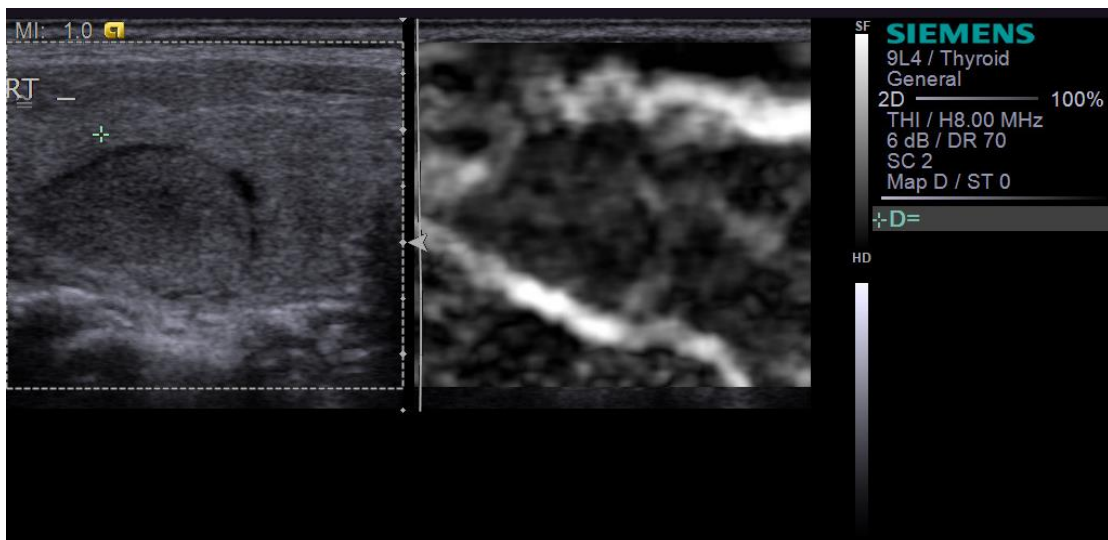


Εικόνα. Σχηματική απεικόνιση strain ελαστογραφίας με άσκηση μηχανικής πίεσης από τον ηχοβολέα.

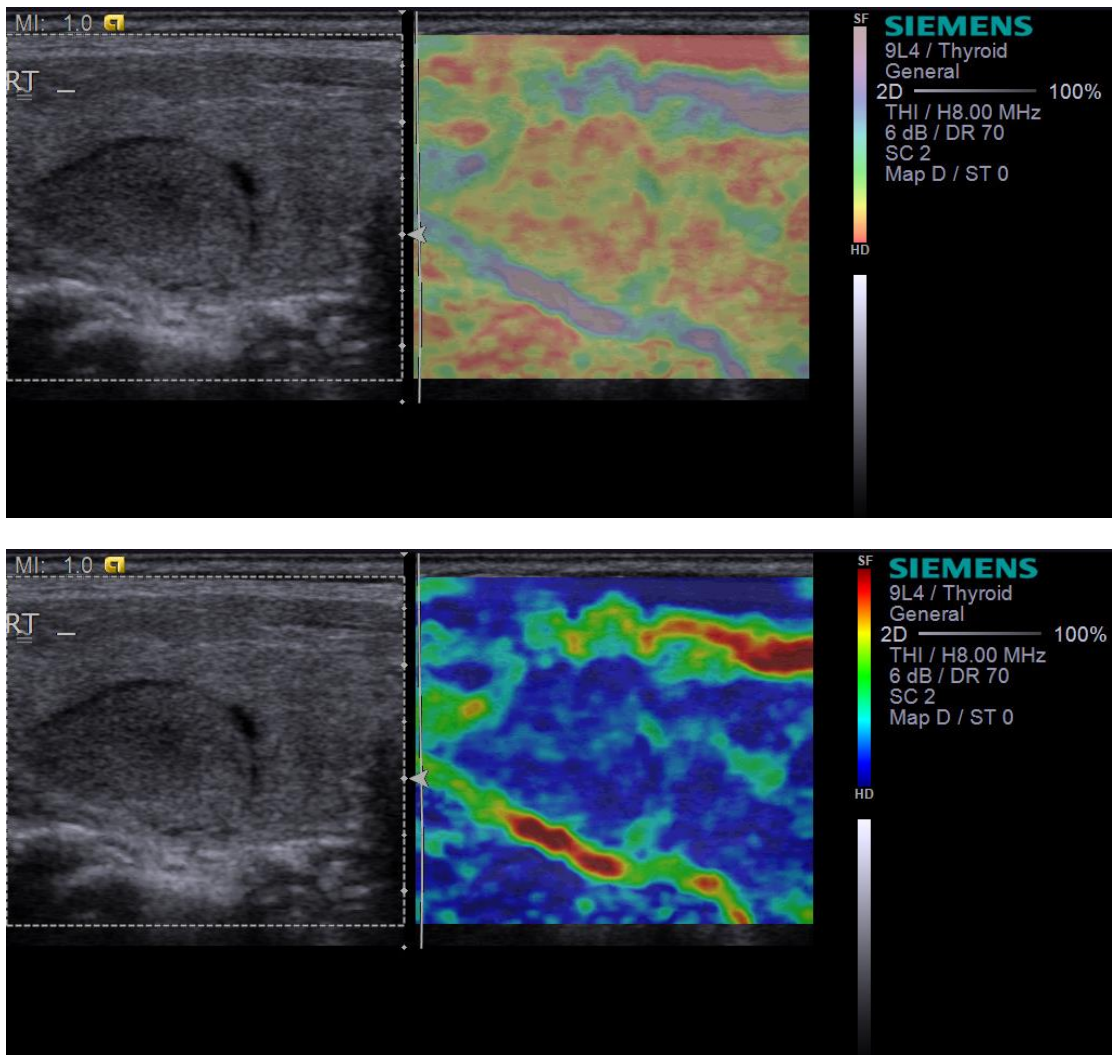
Η μηχανική πίεση επί του μελετούμενου ιστού, στην πρώτη περίπτωση, ασκείται από τη συνεχή συμπίεση και αποσυμπίεση της επιφάνειας του δέρματος του ασθενούς με την κεφαλή των υπερήχων. Μια μετατόπιση-συμπίεση των ιστών της τάξεως των λίγων χιλιοστών είναι συνήθως αρκετή. Το ελαστογράμμα στη συνέχεια προκύπτει από την επεξεργασία, με κατάλληλο λογισμικό, των δεδομένων από τη μεταβολή των συχνοτήτων των ηχητικών κυμάτων πριν και μετά τη συμπίεση του ιστού. Μια “σκληρή” αλλοίωση-μάζα εντός του ιστού εντείνεται λιγότερο από τον περιβάλλοντα φυσιολογικό μαλακό ιστό και απεικονίζεται σκουρόχρωμη στο ελαστογράμμα σε σχέση με τον φυσιολογικό ανοιχτόχρωμο ιστό.

Προκειμένου τα ελαστογράμματα που προκύπτουν να είναι αξιοποιήσιμα διαγνωστικά και να έχουν ικανοποιητικό λόγο σήματος-θορύβου, θα πρέπει η μηχανική πίεση να ασκείται από τον εξεταστή με σταθερό ρυθμό και ένταση. Στην περίπτωση που ως πηγή μηχανικής πίεσης χρησιμοποιείται ένας φυσιολογικός παλμός, όπως ο σφυγμός της καρωτίδας και όχι εξωτερική πίεση από τον εξεταστή, ο προκύπτων θόρυβος είναι μεγαλύτερος. Για το λόγω αυτό τεχνικές που προσδιορίζουν την ποιότητα του ελαστογράμματος έχουν ανακαλυφθεί και εφαρμόζονται ήδη στα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα ελαστογραφίας.

Το ελαστογράμμα εκτίθενται στο monitor του υπερήχου ως ασπρόμαυρη εικόνα σε split-screen mode μαζί με μια συμβατική B-mode εικόνα (εικόνα 1). Μπορεί να απεικονιστούν και ως έγχρωμη εικόνα με μια συνεχόμενη γκάμα χρωμάτων από το κόκκινο, στο πράσινο και στο μπλε με τα αντίστοιχα χρώματα να αντικατοπτρίζουν μαλακές μάζες (high strain), τις ενδιάμεσης σκληρότητας μάζες (equal strain) και τις σκληρές μάζες (low strain). Ωστόσο δεν υπάρχουν αυστηρά καθιερωμένοι χρωματικοί χάρτες αναλόγως της σκληρότητας και ορισμένα συστήματα χρησιμοποιούν ανεστραμμένο τον παραπάνω περιγραφόμενο χάρτη (Εικόνα 2) .



Εικόνα 1. Ελαστογράμμα θυρεοειδικού όζου με Quasi-static strain imaging.



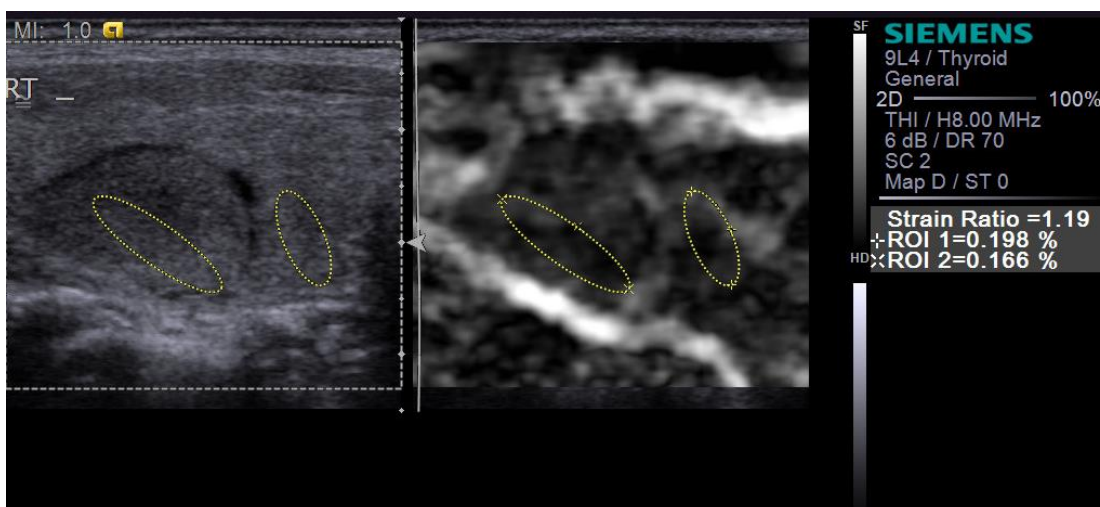
Εικόνα 2. Έγχρωμα ελαστογράμματα του ίδιου θυρεοειδικού όζου με Quasi-static strain imaging και χρήση δύο διαφορετικών χρωματικών χαρτών.

2. Strain-rate imaging (SRI)

Η SRI αποτελεί υποκατηγορία της strain ελαστογραφίας (SE). Χρησιμοποιεί ταυτόσημη τεχνολογία με την SE, ελαφρώς διαφοροποιημένη και συνδυασμένη με τεχνική Doppler, κατά τρόπο τέτοιο που έχει τη δυνατότητα να απεικονίσει σε πραγματικό χρόνο (real time) μυϊκές συσπάσεις. Μπορεί να διακρίνει μια ενεργό σύσπαση από μια παθητική κίνηση ενός ιστού. Η μοναδική κλινική της εφαρμογή είναι στη μελέτη του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα.

3. Ημιποσοτική ανάλυση strain εικόνων (semi-quantitative analysis)

Το γεγονός ότι η strain ελαστογραφία (SE) αποτελεί μια ποιοτική μέθοδο απεικόνισης της ελαστικότητας των ιστών συνιστά και το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου. Ωστόσο, θεωρώντας ιδανικά ότι η μηχανική πίεση ασκείται και διαδίδεται με την ίδια ένταση σε όλο το πάχος του μελετούμενου ιστού, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι λόγοι (strain ratios) που μας δίνουν μια ημιποσοτική εκτίμηση της ελαστικότητας. Τα strain ratios συγκρίνουν, χρησιμοποιώντας τα ελαστογράμματα (τη φωτεινότητα ή το χρώμα), την ελαστικότητα μιας αλλοίωσης συγκριτικά με την ελαστικότητα του γειτονικού φυσιολογικού ιστού, δίνοντάς μας με αυτό τον τρόπο ένα αριθμητικό αποτέλεσμα. Στην πραγματικότητα η μηχανική πίεση είναι αδύνατο να ασκηθεί με την ίδια ένταση στον ιστό και ο μελετούμενος ιστός δεν είναι απόλυτα ομοιογενής, επομένως και τα αντίστοιχα strain ratios αποτελούν αδρή και ορισμένες φορές αναξιόπιστη εκτίμηση της ελαστικότητας μιας αλλοίωσης σε έναν ιστό.



Εικόνα 3. Υπολογισμός strain ratio. Το ROI1 μετρά την ελαστικότητα του φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος και το ROI2 μετρά την ελαστικότητα του όζου. Το strain ratio είναι ο λόγος ROI1/ROI2.

4. Ποιότητα strain ελαστογραφίας

Οι παράγοντες και οι συνθήκες που συμβάλλουν στην απόκτηση υψηλής ποιότητας εικόνων strain ελαστογραφίας περιλαμβάνουν τα εξής: Απόσταση στόχου-ηχοβολέα <3-4εκ, ομοιογένεια ιστού, κάποια απόσταση της αλλοίωσης από τα όρια του ιστού, μη παρουσία δομών όπως μεγάλων αγγείων που θα επηρεάσουν τη διάδοση της μηχανικής πίεσης, γνώση της

φοράς της ασκούμενης δύναμης σε σχέση με τον ιστό, περιορισμένος αριθμός διαγνωστικών στόχων και καλή λίπανση της επιφάνειας του δέρματος για περιορισμό της τριβής.

- ο Δυναμικές μέθοδοι ελαστογραφίας (Dynamic Methods)

Οι δυναμικές μέθοδοι ελαστογραφίας χρησιμοποιούν τεχνικές εκτίμησης της ιστικής παραμόρφωσης κοινές με την strain ελαστογραφία, διαφέρουν όμως ως προς την ασκούμενη δύναμη που προκαλεί την παραμόρφωση.

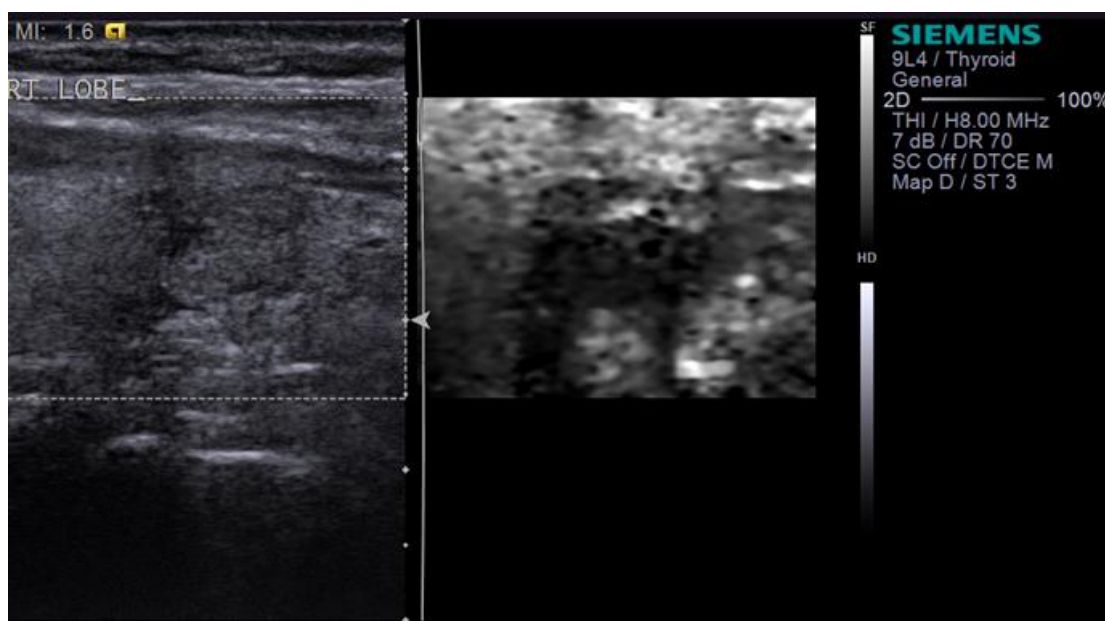
1. A.R.F.I. ελαστογραφία (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging)

Στην A.R.F.I. ελαστογραφία ο ηχοβολέας των υπερήχων τοποθετείται με ελαφρά πίεση στην επιφάνεια του σώματος του εξεταζομένου. Ο ηχοβολέας παράγει ένα κύμα εντοπισμένων παλμών, της τάξεως των μs , οι οποίοι επάγουν μια δύναμη γνωστή και ως acoustic radiation force. Η δύναμη αυτή μπορεί να προκαλέσει μια εντοπισμένη παραμόρφωση, της τάξεως των ολίγων μικρών, στον ιστό, η οποία φθίνει σε λίγα ms . Η παραμόρφωση καταμετράται σε συγκεκριμένο, γνωστό χρόνο, μετά την παύση του παλμού και με κατάλληλο λογισμικό γίνεται επεξεργασία των μετρήσεων και απεικόνιση αυτών ως ελαστογράμματα. Τα ελαστογράμματα αυτά αναφέρονται συχνά και ως VTI (Virtual Touch Imaging).

Καθώς η ιστική παραμόρφωση στην A.R.F.I. ελαστογραφία προκαλείται από παλμούς που παράγονται από τον ηχοβολέα, είναι λιγότερο εξαρτώμενη από τον εξεταστή. Σε σύγκριση με τα SE ελαστογράμματα, τα A.R.F.I. ελαστογράμματα έχουν καλύτερη ανάλυση, απεικονίζουν με καλύτερη αντίθεση τη διαφορετική ελαστικότητα των διαφόρων περιοχών του μελετούμενου ιστού και επηρεάζονται λιγότερο από κινητικά artifacts και από το βάθος (Εικόνα 4). Ωστόσο αποτελεί και αυτή μια ποιοτική εκτίμηση της ελαστικότητας των ιστών.

Στα νέα, εμπορικά διαθέσιμα, μηχανήματα υπερήχων υπάρχει η δυνατότητα να μετρηθεί αριθμητικά η ταχύτητα με την οποία τα shear-waves που δημιουργούνται στους ιστούς. Η δημιουργία των shear-waves επάγεται από την ιστική παραμόρφωση, η οποία προκαλείται από την άσκηση της acoustic radiation force στην επιφάνεια του ιστού. Αναφέρεται συχνά και ως

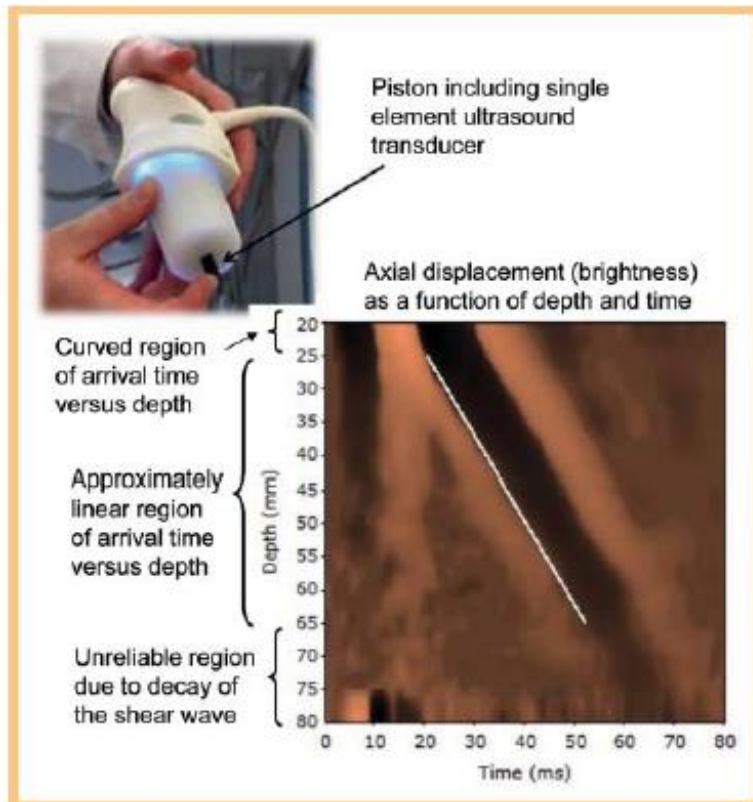
VTQ (Virtual Touch Quantification) και ταυτίζεται με το point SWE που θα αναφερθεί στη συνέχεια.



Εικόνα 4. Ελαστογράμμα θυρεοειδικού όζου με A.R.F.I. ελαστογραφία.

2. Transient elastography (TE)

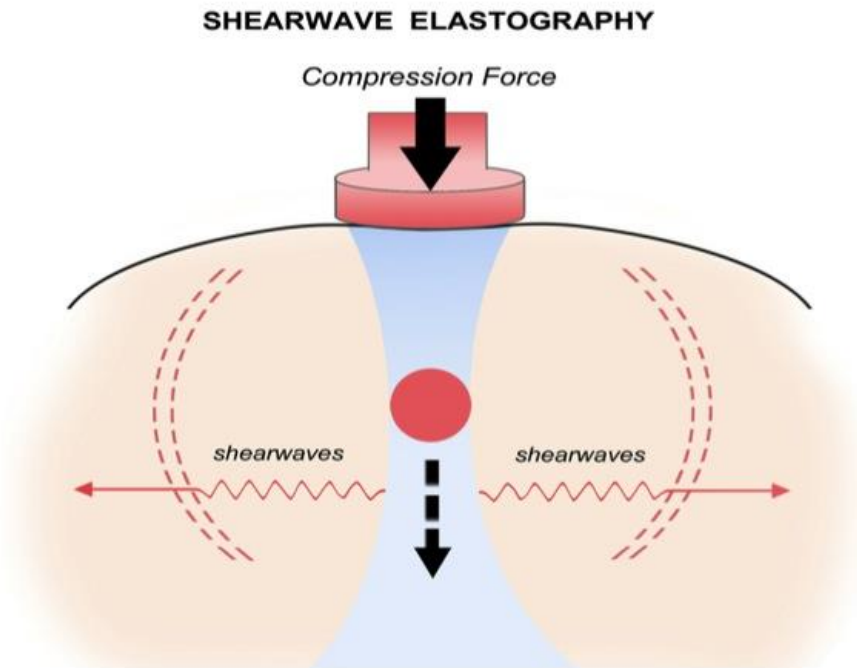
Στην Transient ελαστογραφία (T.E.) ένα πιστόνι είναι τοποθετημένο στον ηχοβολέα του μηχανήματος των υπερήχων. Το πιστόνι αυτό ασκεί αυτόματα μια ώθηση, ένα «χτύπο», στην επιφάνεια του δέρματος και παράγει με τον τρόπο αυτό ένα εγκάρσιο κύμα (shear-wave) που διαδίδεται στον ιστό. Καταμετράται με κατάλληλο λογισμικό η ταχύτητα με την οποία διαδίδεται το εγκάρσιο αυτό κύμα στα διάφορα βάθη του ιστού. Στην περίπτωση της T.E. οι μετρήσεις δεν μεταφράζονται σε εικόνα, σε ελαστογράμμα, αλλά σε μια αριθμητική μέτρηση που αντανακλά τη μέση ελαστικότητα του ιστού κατά την ακτίνα διάδοσης του εγκάρσιου κύματος (Εικόνα 5). Η TE έχει κατά κύριο λόγο εφαρμοστεί στη μελέτη του ηπατικού παρεγχύματος ασθενών που πάσχουν από ηπατική κίρρωση.



Εικόνα 5. Transient elastography

3. Shear-wave ελαστογραφία (SWE)

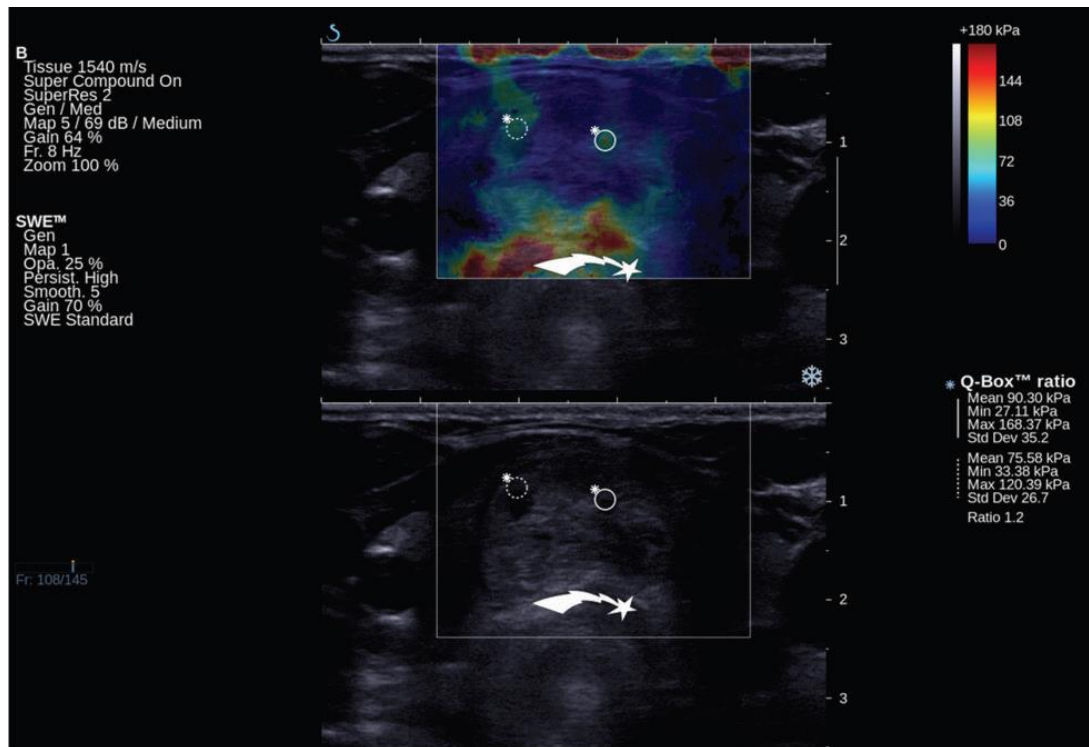
Στην shear-wave ελαστογραφία ο ηχοβολέας του μηχανήματος των υπερήχων τοποθετείται με ελαφρά πίεση στην επιφάνεια του δέρματος του εξεταζομένου. Ο ηχοβολέας παράγει ένα κύμα ακουστικών παλμών οι οποίοι επάγουν τη δημιουργία μιας δύναμης γνωστής και ως acoustic radiation force. Η δύναμη αυτή διαταράσσει τους υποκείμενους ιστούς οι οποίοι αντιδρούν ως ελαστικά μέσα με μια δύναμη επαναφοράς. Η δύναμη επαναφοράς επάγει τη δημιουργία shear-waves τα οποία διαδίδονται εγκάρσιως στον ιστό (Εικόνα 6). Τα εγκάρσια κύματα (shear-waves) διαδίδονται γρηγορότερα στους σκληρούς σε σχέση με τους μαλακούς ιστούς. Η SWE μας δίνει τη δυνατότητα μετρώντας την ταχύτητα με την οποία διαδίδονται τα κύματα αυτά στους ιστούς να πάρουμε πληροφορίες σχετικά με την ελαστικότητα των ιστών.



Εικόνα 6. Shear Wave Elastography

Στη συνέχεια έχουν αναπτυχθεί τεχνολογικά δύο μέθοδοι επεξεργασίας των αποκτούμενων δεδομένων. Στην point SWE (p-SWE) τοποθετώντας το ROI στην περιοχή ενδιαφέροντος μετράται η ταχύτητα διάδοσης των εγκάρσιων κυμάτων και έχουμε μια αριθμητική ποσοτική εκτίμηση της ελαστικότητας της μελετώμενης περιοχής. Η τεχνική αυτή συμπίπτει με την προαναφερθείσα VTQ (Virtual Touch Quantification) της A.R.F.I. ελαστογραφίας.

Στην shear-wave speed imaging έχουμε επεξεργασία των μετρήσεων της ταχύτητας διάδοσης των shear waves με κατάλληλο λογισμικό από την οποία προκύπτουν ελαστογράμματα. Τα ελαστογράμματα όμως αυτά διαφέρουν από αυτά τα οποία έχουμε ήδη αναφέρει διότι αποτελούν ποσοτική και όχι ποιοτική απεικόνιση της ελαστικότητας του μελετώμενου ιστού (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Point Shear Wave elastography

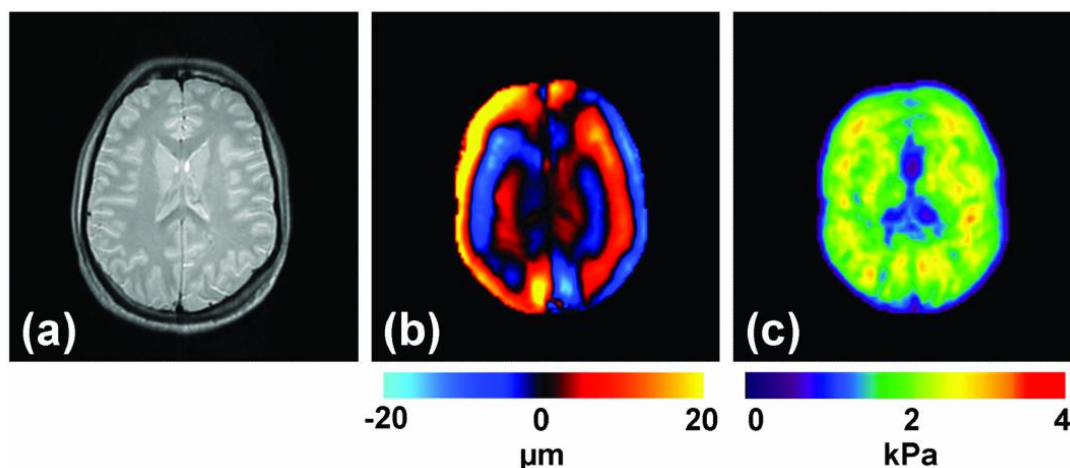
4. Magnetic Resonance Elastography (MRE)

Η MRE είναι μια πρωτοπόρος και εξελισσόμενη τεχνική που στοχεύει στην ποσοτική εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών. Η τεχνική περιλαμβάνει τρία βήματα: 1) την παραγωγή εγκαρσίων κυμάτων εντός του ιστού, 2) την απόκτηση εικόνων μαγνητικής τομογραφίας απεικονίζοντας τη διάδοση των εγκαρσίων κυμάτων εντός του ιστού, 3) την κατάλληλη επεξεργασία των εικόνων για δημιουργία “χαρτών” ελαστικότητας των ιστών, τα αποκαλούμενα ελαστογράμματα.

Τα εγκάρσια κύματα είναι της τάξεως των 50-500 MHz και στην πράξη παράγονται από αυτόματη ηλεκτρομαγνητική εξωτερική πηγή. Κατά τη διάρκεια της διάδοσης των κυμάτων αυτών στον ιστό πραγματοποιείται συμβατική μαγνητική τομογραφία και οι εικόνες που αποκτώνται καλούνται wave images. Στη συνέχεια με ποικίλες τεχνικές οι MR εικόνες υφίστανται επεξεργασία και προκύπτει το MR ελαστογράμμα που έχει το 1/3 με 1/5 της ανάλυσης της συμβατικής MR εικόνας και απεικονίζει την ελαστικότητα του ιστού.

Η κυριότερη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη κλινική εφαρμογή της MRE αφορά τη μελέτη της ελαστικότητας του ηπατικού παρεγχύματος. Παθήσεις όπως η κίρρωση προκαλούν αύξηση της σκληρότητας του ηπατικού

παρεγχύματος και η MRE αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση και τον έλεγχο της προόδου της νόσου. Με τη συνεχή βελτίωση της τεχνικής της MRE προκύπτουν συνεχώς νέες κλινικές εφαρμογές όπως η μελέτη των σκελετικών μυών καθώς και η μελέτη μαζών στο μαστό και τον εγκέφαλο (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. MR elastography εγκεφάλου.

5. Κλινικές εφαρμογές ελαστογραφίας

Τόσο η τεχνολογία όσο και οι εφαρμογές της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας εξελίσσονται ραγδαία. Αν και πρόκειται για μια σχετικά καινούργια τεχνική, πολλές μελέτες που αφορούν και τις δύο τεχνικές ελαστογραφίας έχουν δημοσιευτεί και οι περισσότερες σε αριθμό αφορούν τη χρήση της στη μελέτη της ηπατικής κίρρωσης. Παρακάτω θα αναφερθούν επιγραμματικά οι κυριότερες κλινικές εφαρμογές της ελαστογραφίας οι οποίες στηρίζονται σε πολυάριθμες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες.

- Μαστός

Η χρήση της ελαστογραφίας στη μελέτη των παθήσεων του μαστού βασίζεται στην επί χρόνια παραδοχή ότι οι κακοήθεις μάζες του μαστού είναι σημαντικά σκληρότερες από το φυσιολογικό μαζικό αδένιο αλλά και από τις καλοήθεις μάζες αυτού. Για τον λόγο αυτό η λεπτομερής ψηλάφηση του μαζικού αδένιο αποτελεί επί χρόνια σημαντικό κομμάτι της κλινικής εξέτασης για πιθανή ανεύρεση και για χαρακτηρισμό εστιακών βλαβών στον μαστό. Η ελαστογραφία στη μελέτη των εστιακών βλαβών του μαστού αποτελεί στην πραγματικότητα μια μέθοδο που συμπληρώνει και δεν αντικαθιστά την απλή υπερηχογραφία για το χαρακτηρισμό των βλαβών.

Τόσο η strain όσο και η shearwave ελαστογραφία χρησιμοποιούνται και έχουν βιβλιογραφικά αποδεδειγμένη χρησιμότητα στη μελέτη εστιακών μαζών στο μαστό. Η κυριότερη εφαρμογή τους αφορά την αξιολόγηση βλαβών που χαρακτηρίζονται με τις υπόλοιπες μεθόδους ως BI-RADS 3 και λιγότερο, ευρεία εφαρμογή στην επανακατηγοριοποίηση βλαβών που χαρακτηρίζονται με τις κλασσικές μεθόδους ως BI-RADS 4a σε BI-RADS 4b ή BIRADS 3.

Ωστόσο η μέθοδος έχει τους περιορισμούς της κατά την εφαρμογή της στον μαστό. Δεν είναι όλοι οι καρκίνοι του μαστού σκληροί ούτε όλες οι καλοήθειες μαλακές. Υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις που ινώδης ιστός δίνει εικόνα πολύ αυξημένης σκληρότητας στην ελαστογραφία. Επιπρόσθετα κυστικές αλλοιώσεις, οι οποίες είναι πολύ συχνές στον μαζικό ιστό προκαλούν σημαντικά artifact κατά την ελαστογραφική μελέτη τους. Για τους λόγους αυτούς τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας πρέπει να αξιολογούνται με βάση το κλινικό υπόβαθρο και πάντα σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μαστογραφίας και της συμβατικής υπερηχογραφίας.

- Ήπαρ

Η εκτίμηση της ηπατικής κίρρωσης αποτελεί την κυριότερη εφαρμογή της ελαστογραφίας στο ήπαρ. Ο υπολογισμός του βαθμού της ηπατικής κίρρωσης είναι ζωτικής σημασίας για την πρόγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με κίρρωση και η ηπατική βιοψία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Ωστόσο η βιοψία ήπατος είναι μια επεμβατική μέθοδος, με πιθανότητα επιπλοκών και αντενδείκνυται σε ομάδες ασθενών. Για το λόγο αποτελεί ένα ευρύ πεδίο έρευνας η ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης του βαθμού της ηπατικής κίρρωσης.

Η transient ελαστογραφία (TE) αποτελεί την κυρίαρχη ελαστογραφική μέθοδο που χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό και τη μέθοδο με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ειδικοί ηχοβολείς για διαμεσοπλεύρια προσπέλαση. Η TE αξιολογεί τη σοβαρότητα της ηπατικής κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, αλκοολική κίρρωση, συνδυασμό λοίμωξης από HIV και ηπατίτιδα C καθώς μεταμοσχευθέντες ασθενείς με υποτροπή ηπατίτιδας C.

Και άλλες μέθοδοι, όπως η strain ελαστογραφία και η A.R.F.I. imaging, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ίδιο σκοπό με προς το παρόν πολύ λιγότερες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες καθώς και αρκετές έρευνες διεξάγονται για τη χρησιμότητα της ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών με περιορισμένα αποτελέσματα.

- **Γαστρεντερικός Σωλήνας**

Η ελαστογραφία στο γαστρεντερικό σωλήνα χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση παθολογίας στο τοίχωμα αυτού.

Η strain ελαστογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για να διαφοροδιαγνώσει αν μια στένωση αυλού σε ασθενείς με νόσο του Crohn οφείλεται σε ίνωση ή φλεγμονή. Επίσης διακρίνει αν οι φλεγμονώδεις βλάβες του εντερικού τοιχώματος οφείλονται σε ενεργή ελκώδη κολίτιδα ή σε ενεργή νόσο του Crohn. Γίνονται επίσης προσπάθειες για τη μελέτη της κινητικότητας και των μυικών συσπάσεων του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με δυσπεψία, χρησιμοποιώντας Strain Rate Imaging.

- **Προστάτης**

Τόσο η strain όσο και η shearwave ελαστογραφία έχουν θέση στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, καθώς οι κακοήθεις βλάβες του αδένου είναι σημαντικά σκληρότερες από τον φυσιολογικό προστατικό ιστό.

Φυσικά η δακτυλική εξέταση από το ορθό και η μέτρηση του PSA στον ορό αποτελούν τα βασικά εργαλεία του screening για τον καρκίνο του προστάτη. Αρκετές από τις βιοψίες προστάτη που γίνονται με βάση υψηλές τιμές PSA θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί. Προς αυτή την κατεύθυνση πραγματοποιούνται και οι περισσότερες μελέτες οι οποίες προσπαθούν, με βάση τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας, να περιορίσουν τις μη απαραίτητες βιοψίες, μιας και αποτελούν μια επεμβατική μέθοδο με ανάλογους κινδύνους και επιπλοκές για τον ασθενή.

- **Μυοσκελετικό Σύστημα**

Παθήσεις των μυών και των τενόντων φαίνεται να επηρεάζουν τις μηχανικές ιδιότητες αυτών. Τόσο η strain όσο και η shearwave ελαστογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των δομών αυτών, ωστόσο η strain ελαστογραφία είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη με τα περισσότερα δημοσιευμένα κλινικά αποτελέσματα.

Ο Αχίλλειος τένοντας είναι η δομή που μελετάται συχνότερα με strain ελαστογραφία. Ο φυσιολογικός Αχίλλειος τένοντας ασυμπτωτικών ασθενών έχει "σκληρή" εμφάνιση στο ελαστόγραμμα. Ορισμένες μαλακές περιοχές, παράλληλες προς την επιμήκη διάμετρο του τένοντα, ανευρίσκονται φυσιολογικά. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια τενοντίτιδα στο ελαστόγραμμα αναδεικνύονται σαφώς περιγεγραμμένες "μαλακές" περιοχές

που αντιστοιχούν σε περιοχές κυστικής εκφύλισης και σε εστιακές ρήξεις. Σε ασθενείς με χειρουργική αποκατάσταση του Αχιλλείου τένοντα αναδεικνύονται περιοχές εστιακής σκλήρυνσης που αντιστοιχούν στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού. Έρευνες διεξάγονται και για τη χρήση της ελαστογραφίας στην εκτίμηση της σπαστικότητας των μυών σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη που βρίσκονται σε θεραπεία αποκατάστασης.

Φυσικά και στην περίπτωση του μυοσκελετικού συστήματος η ελαστογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε συνδυασμό και συμπληρωματικά της απλής υπερηχογραφίας.

- **Ενδοσκοπική υπερηχογραφική (EUS) ελαστογραφία**

Η ενδοσκοπική υπερηχογραφική ελαστογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση εστιακών παγκρεατικών αλλοιώσεων και λεμφαδένων. Προς το παρόν μόνο η strain ελαστογραφία είναι διαθέσιμη σε συστήματα ενδοσκοπικής υπερηχογραφίας.

Ως προς τις εστιακές παγκρεατικές βλάβες, η ενδοσκοπική υπερηχογραφική ελαστογραφία δε δύναται να χρησιμοποιηθεί για να διαφοροδιαγνώσει εστιακή χρόνια παγκρεατίτιδα από παγκρεατικό καρκίνωμα διότι έχει αποδειχθεί ότι πρόκειται για αλλοιώσεις με παρόμοια σκληρότητα. Ωστόσο ιδιαίτερα χρήσιμη είναι σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλή κλινική υποψία παγκρεατικού καρκίνου και αρνητική βιοψία. Στις περιπτώσεις αυτές όταν η ύποπτη βλάβη αναδεικνύεται “σκληρή” στην ελαστογραφία χρήσιμη κρίνεται η επανάληψη της βιοψίας ή και η χειρουργική εκτίμηση.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την πρόγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση διαφόρων καρκίνων όπως οισοφάγου, στομάχου και παγκρέατος, να εντοπίζουμε την παρουσία ή μη κακοήθων λεμφαδένων. Η ελαστογραφία στην περίπτωση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά της B-Mode υπερηχογραφίας κυρίως για τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων λεμφαδένων αλλά και για τη στοχευμένη λήψη βιοψιών από τα “σκληρότερα” τμήματα ενός ύποπτου λεμφαδένα.

- **Μήτρα**

Η κλινική εφαρμογή της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας για τον έλεγχο των έσω γεννητικών οργάνων είναι προς παρόν περιορισμένη και αφορά κυρίως τη μελέτη των ινομυωμάτων της μήτρας. Τα ινομυώματα έχουν παρόμοια σύσταση με το φυσιολογικό μυομήτριο και για το λόγο αυτό συχνά δεν αναδεικνύονται ή υποεκτιμώνται σε μέγεθος με την απλή υπερηχογραφία. Η

ελαστογραφία έχει τη δυνατότητα να αναδείξει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη θέση και το μέγεθος των ινομυωμάτων κάτι που είναι ιδιαίτερα χρήσιμο κατά την αναζήτηση της αιτίας μητρορραγιών. Λιγότερο ευρέως έχει χρησιμοποιηθεί η ελαστογραφία και για την εκτίμηση της σκληρότητας του τραχήλου της μήτρας. Σε εγκυμονούσες γυναίκες ο τράχηλος μαλακώνει λίγο πριν αρχίσει η διαστολή και εκμεταλλευόμενη αυτό το γεγονός η ελαστογραφία μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη πρόωρου τοκετού.

- **Λοιπές κλινικές εφαρμογές**

Υπάρχει ευρύ πεδίο έρευνας σχετικά με την ελαστογραφία, ωστόσο η κλινική αξία ορισμένων εφαρμογών της δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Η ελαστογραφία επιφανειακών λεμφαδένων όπως στον τράχηλο και στη βουβωνική χώρα είναι μια πολλά υποσχόμενη εφαρμογή. Η ελαστογραφία εστιακών μαζών των όρχεων θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μαζών, στηριζόμενη στο γεγονός ότι οι κακοήθεις βλάβες είναι αυξημένης σκληρότητας, ωστόσο τα πειραματικά αποτελέσματα που έχουμε στη διάθεσή μας είναι ακόμα περιορισμένα. Η μελέτη της σκληρότητας μιας αθηρωματικής πλάκας με ελαστογραφία μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών.

ΜΕΡΟΣ 2

ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

1) Ανατομία και Φυσιολογία Θυρεοειδούς αδένου

ο Εμβρυολογία θυρεοειδούς αδένου

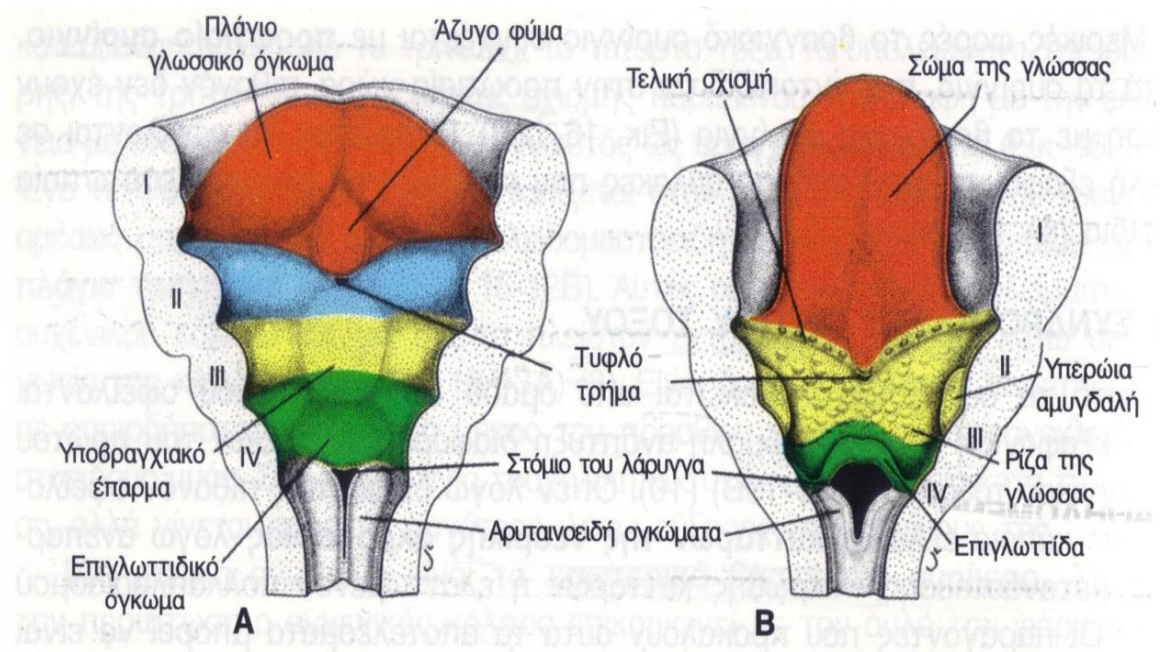
Ο θυρεοειδής αδένος αναπτύσσεται με τη μορφή ενδοδερμικής εκβλάστησης από το έδαφος του φάρυγγα, μεταξύ του αζύγου φύματος και του υποβραγχιακού επάρματος, σε ένα σημείο το οποίο υποδηλώνεται αργότερα από το τυφλό τρήμα (εικ.1). Στη συνέχεια ο θυρεοειδής κατέρχεται μπροστά από το φαρυγγικό έντερο με τη μορφή δίλοβου εκκολπώματος (εικ.2). Κατά τη διάρκεια αυτής της καθόδου ο θυρεοειδής αδένος παραμένει συνδεδεμένος με τη γλώσσα διαμέσου στενού πόρου που λέγεται θυρεογλωσσικός πόρος. Αυτός ο πόρος γίνεται αργότερα συμπαγής και τελικά εξαφανίζεται.

Με περαιτέρω ανάπτυξη ο θυρεοειδής αδένος κατέρχεται μπροστά από το υοειδές οστό και τους χόνδρους του λάρυγγα και φτάνει στην τελική του θέση μπροστά από την τραχεία γύρω στην έβδομη εβδομάδα (εικ.2). Εν τω μεταξύ έχει αποκτήσει ένα μικρό μέσο ισθμό και δύο πλάγιους λοβούς.

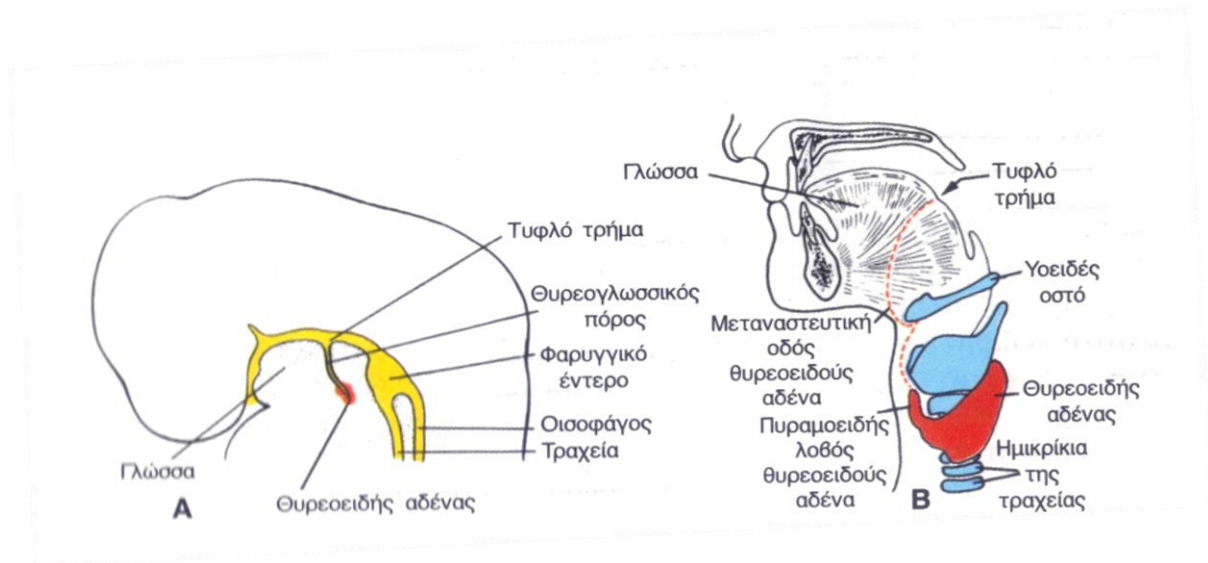
Ο θυρεοειδής αδένος αρχίζει να λειτουργεί περίπου στο τέλος του τρίτου μήνα, οπότε γίνονται ορατά τα πρώτα θυλάκια που περιέχουν κολλοειδές. Τα θυλακιώδη κύτταρα παράγουν το κολλοειδές, το οποίο χρησιμεύει ως πηγή θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης. Τα παραθυλακιώδη κύτταρα προέρχονται από το οπισθοβρογχικό σωματίο και παράγουν καλσιτονίνη.

Αγενεσία του θυρεοειδούς αδένου μπορεί να συμβεί και είναι η συχνότερη αιτία κρετινισμού. Θυρεογλωσσική κύστη είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε σημείο της μεταναστευτικής οδού του αδένου, πάντοτε όμως κοντά ή πάνω στη μέση γραμμή του τραχήλου. Όπως φανερώνει το όνομά της, πρόκειται για κυστικό υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου. Αν και 50% περίπου αυτών των κύστεων εντοπίζονται κοντά ή αμέσως κάτωθεν του σώματος του υοειδούς οστού, τέτοιες κύστεις μπορεί να παρατηρηθούν στη βάση της γλώσσας ή κοντά στον θυρεοειδή χόνδρο. Μερικές φορές η θυρεογλωσσική κύστη επικοινωνεί με το περιβάλλον με συριγγώδη πόρο που λέγεται θυρεογλωσσικό συρίγγιο. Ένα τέτοιο

συρίγγιο συνήθως εμφανίζεται δευτερογενώς μετά τη ρήξη μιας τέτοιας κύστης, αλλά μπορεί να είναι παρόν και κατά τη γέννηση. Έκτοπος θυρεοειδικός ιστός μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε σημείο της μεταναστευτικής οδού του θυρεοειδούς αδένα. Πιο συχνά παρατηρείται στη βάση της γλώσσας, αμέσως πίσω από το τυφλό τρήμα και μπορεί να εμφανίσει τα ίδια νοσήματα με τον κυρίως αδένα.



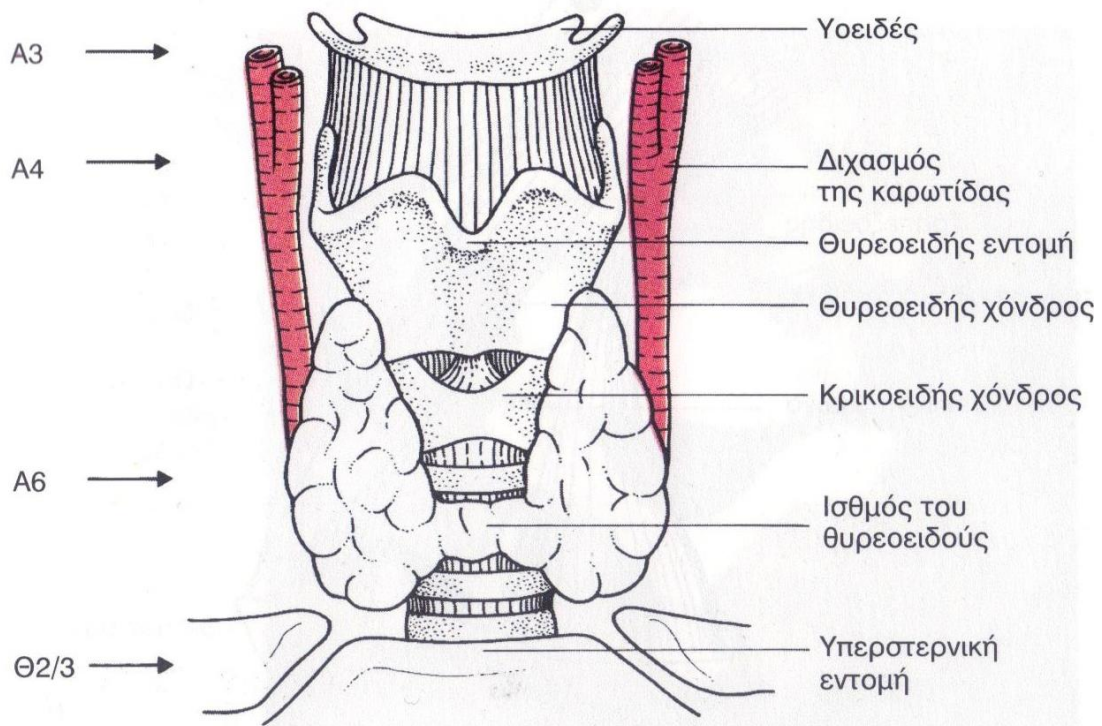
Εικ.1 Τα κοιλιακά τμήματα των φαρυγγικών τόξων όπως φαίνονται από πάνω, για να δειχθεί η ανάπτυξη της γλώσσας. Τα κομμένα φαρυγγικά τόξα φέρουν τους αντίστοιχους αριθμούς από το I έως το IV. A. Την 5^η εβδομάδα. B. Τον 5^ο μήνα . Απεικονίζεται το τυφλό τρήμα, σημείο καταβολής του θυρεοειδούς αδένα.



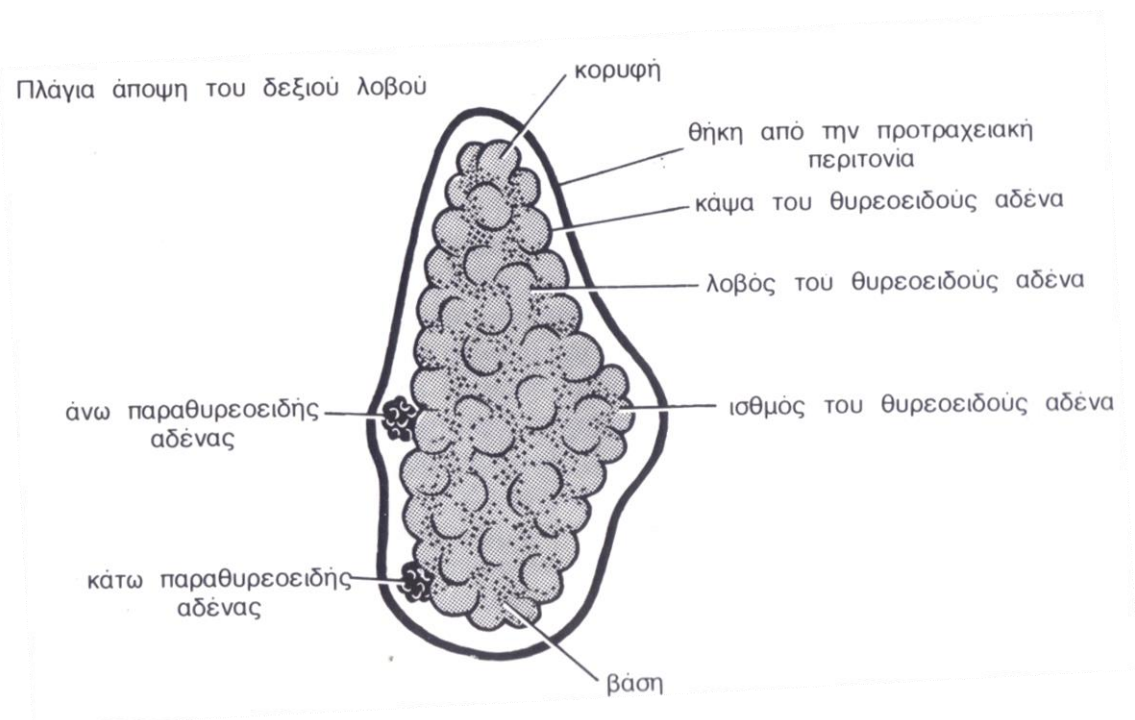
Εικ. 2. Α. Η καταβολή του θυρεοειδούς αδένος κάνει την εμφάνισή της με τη μορφή επιθηλιακού εκκολπώματος, στη μέση γραμμή του φάρυγγα, σε αμέσως ουραία θέση ως προς το άζυγο φύμα. Β. Η θέση του θυρεοειδούς αδένος στον ενήλικα. Η διακεκομμένη γραμμή παριστάνει τη μεταναστευτική οδό του αδένος.

ο Ανατομία θυρεοειδούς αδένος

Ο θυρεοειδής μαζί με τους παραθυρεοειδείς αδένες αποτελούν μέρος του ενδοκρινικού συστήματος του σώματος και εντοπίζονται στον τράχηλο. Ο θυρεοειδής αδένος σχηματίζεται από δύο λοβούς, τον αριστερό και τον δεξιό, οι οποίοι βρίσκονται εμπρός και πλάγια από την τραχεία και το λάρυγγα, στο επίπεδο μεταξύ 5^{ου} και 7^{ου} αυχενικού σπονδύλου. Ο κάθε λοβός έχει σχήμα αχλαδιού. Η κορυφή του στρέφεται προς τα άνω, έως περίπου το ύψος της λοξής γραμμής του πετάλου του θυρεοειδούς χόνδρου. Η βάση του στρέφεται προς τα κάτω και φτάνει στο ύψος του 4^{ου} ή 5^{ου} ημικρικού της τραχείας. Οι δύο λοβοί συνδέονται με ένα στενό ισθμό, ο οποίος καλύπτει το 2^ο και 3^ο τραχειακό ημικρίκιο (εικ.3,4.)

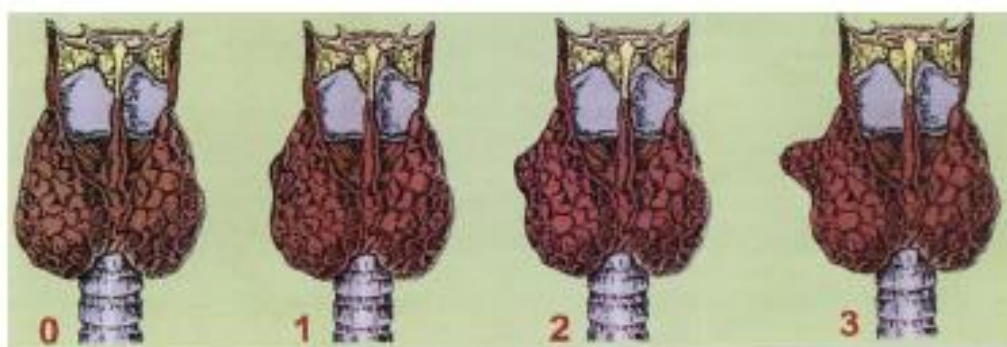


Εικ.3. Πρόσθια τραχηλική επιφάνεια και τραχηλικά επίπεδα



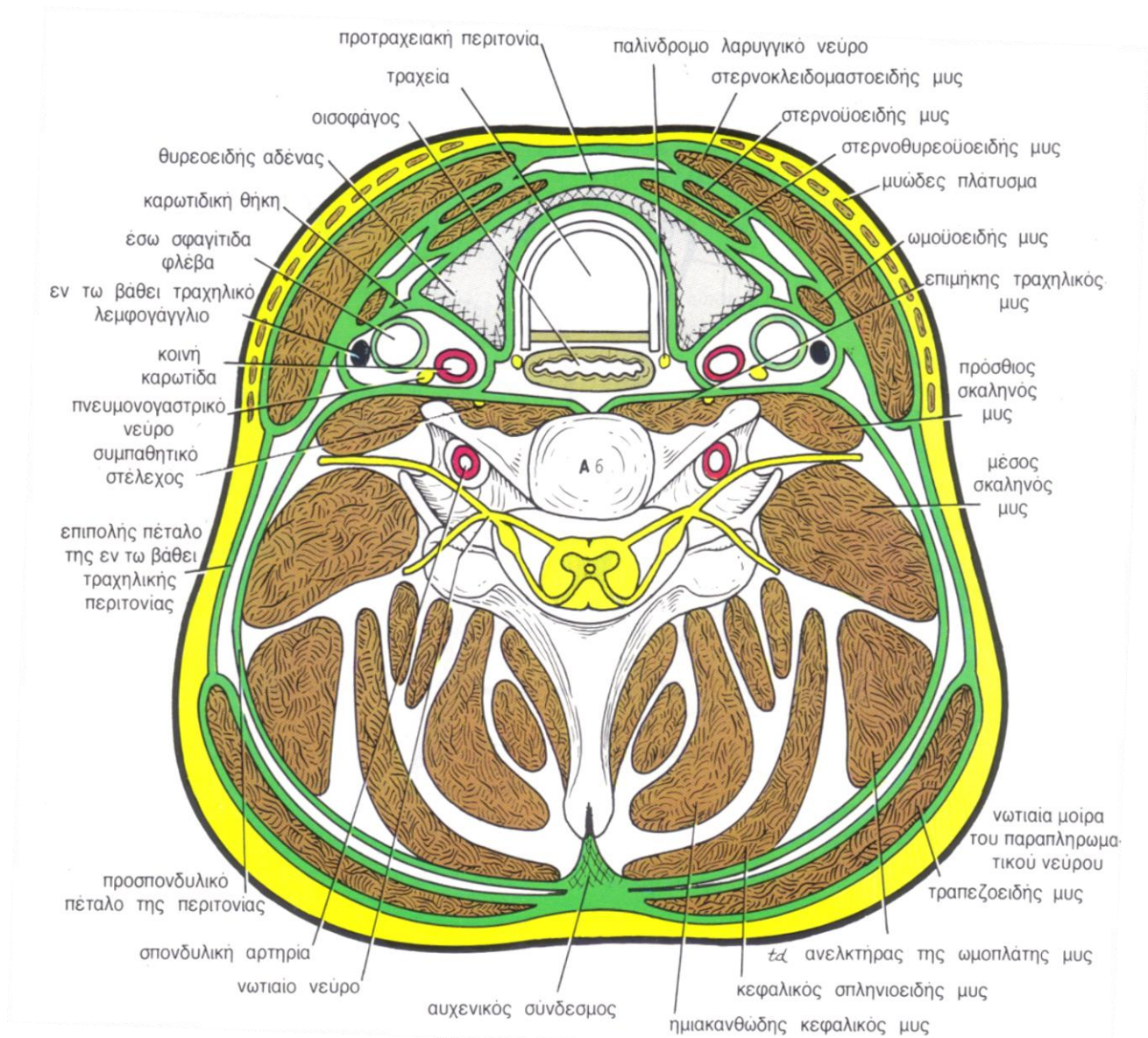
Εικ.4. Σχηματική αναπαράσταση πλάγιας άποψης δεξιού λοβού

Συχνά υπάρχει και ένας πυραμοειδής λοβός που προβάλλει από τον ισθμό προς τα άνω, συνήθως προς τα αριστερά της μέσης γραμμής. Αυτός παριστά εμβρυολογικό υπόλειμμα του κατερχόμενου θυρεοειδούς. Μια ταινία από συνδετικό ή μυικό ιστό συνδέει συχνά τον πυραμοειδή λοβό με το υοειδές οστό. Αν η ταινία αυτή είναι μυώδης, τότε αναφέρεται ως ανεκτύρας του θυρεοειδούς αδένος. Ορισμένες φορές από τους πλάγιους λοβούς (στο οπίσθιο χείλος) στο επίπεδο του συνδέσμου του Berry αναδεικνύεται προσεκβολή γνωστή σαν όγκωμα του Zuckerkandl (εικ.5). Το όγκωμα χρησιμεύει όταν υπάρχει, διότι δεν είναι σταθερό εύρημα, σαν οδηγό σημείο για το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο που πορεύεται επί τα εντός του ογκώματος.



Εικ.5. Εκκόλπωμα του Zuckerkandl. Ταξινόμηση με βάση το μέγεθος.

Ο θυρεοειδής αδένος περιβάλλεται από μια κάψα που προέρχεται από το προτραχειακό πέταλο της εν τω βάθει τραχηλικής περιτονίας. Με την κάψα αυτή ο αδένος προσφύεται στο λάρυγγα και την τραχεία. Ο αδένος καλύπτεται από τους κάτωθεν του υοειδούς μύες και επικαλύπτεται από τους στερνοκλειδομαστοειδείς μύες. Οι πρόσθιες σφαγίτιδες φλέβες πορεύονται μπροστά από τον ισθμό (εικ. 6).

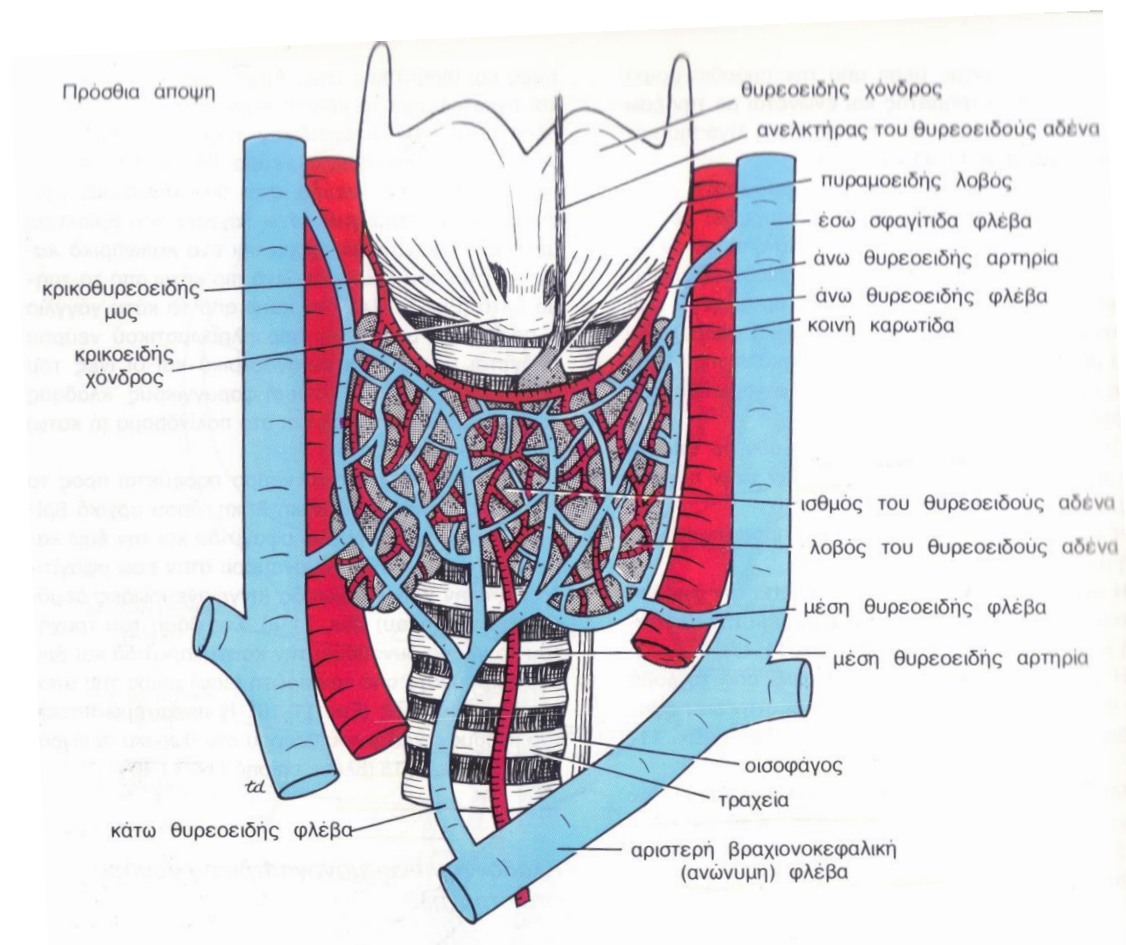


Εικ.6. Εγκάρσια διατομή του τραχήλου στο ύψος του έκτου αυχενικού σπονδύλου.

Το εν τω βάθει τμήμα του θυρεοειδούς αδένος έρχεται στη μέση του λάρυγγα και της τραχείας, με τον φάρυγγα και τον οισοφάγο προς τα πίσω και την καρωτιδική θήκη (αγγειονευρώδες δεμάτιο του τραχήλου) στα πλάγια. Δύο νεύρα βρίσκονται σε στενή σχέση με τον αδένος, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο που βρίσκεται στην αύλακα μεταξύ της τραχείας και του οισοφάγου και ο έξω κλάδος του άνω λαρυγγικού νεύρου που φέρεται στον κρικοθυρεοειδή μυ και βρίσκεται εν τω βάθει στον άνω πόλο του θυρεοειδούς αδένος.

Ο θυρεοειδής ζυγίζει φυσιολογικά 15-30γρ. Είναι δύσκολο να ψηλαφηθεί φυσιολογικά, παρά μόνο στην εφηβεία ή την εγκυμοσύνη, όπου φυσιολογικά παρατηρείται διόγκωση.

Οι αρτηρίες του θυρεοειδούς αδένος είναι η άνω, η κάτω και μερικές φορές η μέση θυρεοειδική αρτηρία. Οι αρτηρίες αυτές εμφανίζουν εκτεταμένες αναστομώσεις στην επιφάνεια του αδένος. (εικ.7)



Εικ.7. Οι αρτηρίες και οι φλέβες του θυρεοειδούς αδένος

Η άνω θυρεοειδική αρτηρία είναι κλάδος της έξω καρωτίδας και κατάρχεται προς τον άνω πόλο του λοβού συνοδευόμενη από το έξω λαρυγγικό νεύρο.

Η κάτω θυρεοειδική αρτηρία είναι κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους και φέρεται προς τα άνω, πίσω από τον αδένος, ως το ύψος του κρικοειδούς χόνδρου. Στη συνέχεια στρέφεται προς τα έσω και κάτω και φτάνει στο οπίσθιο χείλος του αδένος. Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο χιάζεται με την αρτηρία, περνώντας είτε μπροστά, είτε πίσω από αυτή. Το νεύρο αυτό μπορεί επίσης να περνά ανάμεσα από τους κλάδους της αρτηρίας.

Η μέση θυρεοειδής αρτηρία, όταν υπάρχει, μπορεί να εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία ή από το αορτικό τόξο και ανέρχεται μπροστά από την τραχεία προς τον ισθμό.

Οι φλέβες που ξεκινούν από τον θυρεοειδή αδένα είναι η άνω θυρεοειδής που εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα, η μέση θυρεοειδής που εκβάλλει επίσης στην έσω σφαγίτιδα και η κάτω θυρεοειδής. Η τελευταία δέχεται συμβάλλουσες φλέβες από τον ισθμό και τους κάτω πόλους του αδένα. Οι κάτω θυρεοειδείς φλέβες των δύο πλευρών αναστομώνονται μεταξύ τους καθώς φέρονται μπροστά από την τραχεία και εκβάλλουν στην αριστερή ανώνυμη φλέβα μέσα στον θώρακα.

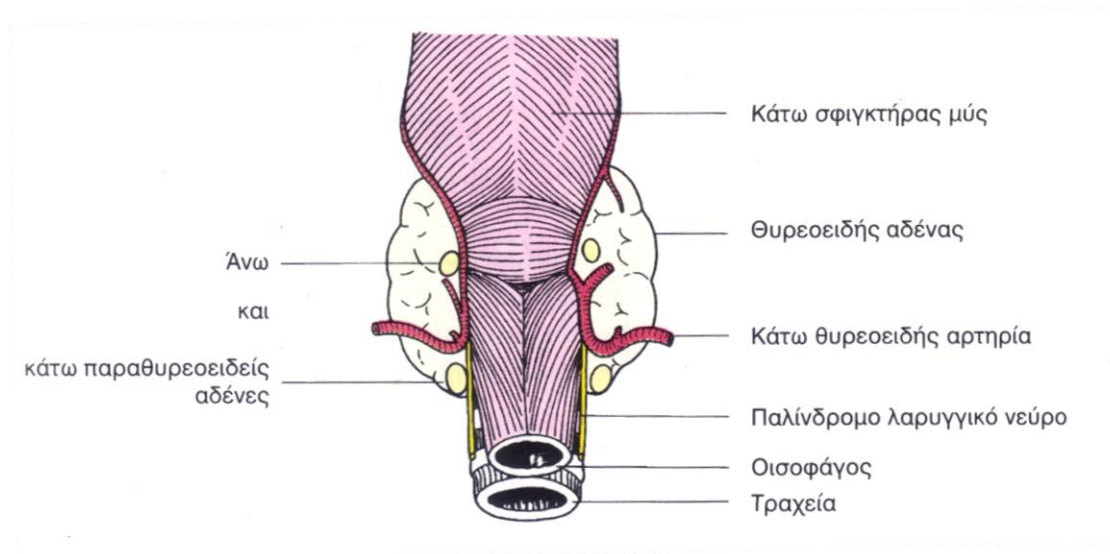
Η λέμφος από τον θυρεοειδή αδένα αποχετεύεται κυρίως προς τα πλάγια, στην εν τω βάθει αυχενική αλυσίδα και στους προτραχειακούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες προς τα κάτω.

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο είναι κλάδος του πνευμονογαστρικού και πορεύεται προς τα άνω στην αύλακα μεταξύ τραχείας και οισοφάγου για να εισέλθει στο λάρυγγα και να δώσει νεύρωση σε όλους τους ιδίους μύες του, εκτός από τον κρικοθυρεοειδή. Το άνω λαρυγγικό νεύρο, επίσης κλάδος του πνευμονογαστρικού, πορεύεται μαζί με τα άνω θυρεοειδικά αγγεία και νευρώνει τους κρικοθυρεοειδείς μύες (εξωτερικοί κλάδοι), οι οποίοι ελέγχουν τις φωνητικές χορδές. Το παλίνδρομο νεύρο παρέχει αισθητική νεύρωση στο λάρυγγα κάτω από το επίπεδο των χορδών. Ο έσω κλάδος του άνω λαρυγγικού χορηγεί αισθητικούς κλάδους πάνω από τις φωνητικές χορδές.

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι καστανοκίτρινα ωοειδή σωμάτια, η μέγιστη διάμετρος των οποίων έχει μήκος περίπου 6 χιλιοστών. Υπάρχουν συνήθως 4 παραθυρεοειδείς αδένες, οι οποίοι σχετίζονται στενά με το οπίσθιο χείλος του θυρεοειδούς αδένα. Βρίσκονται μέσα στη θήκη που σχηματίζει γύρω από τον αδένα η προτραχειακή περιτονία.

Οι δύο άνω παραθυρεοειδείς αδένες είναι αυτοί που εμφανίζουν σταθερή σχέση και βρίσκονται στο μέσο του οπισθίου χείλους του θυρεοειδούς αδένα. Οι δύο κάτω παραθυρεοειδείς βρίσκονται συνήθως κοντά στους κάτω πόλους του θυρεοειδούς αδένα. Μπορεί να βρίσκονται μέσα στην κάψα του θυρεοειδούς ή έξω από αυτή και μπορεί επίσης να βρίσκονται μέσα στο παρέγχυμα του θυρεοειδούς αδένα. Μερικές φορές βρίσκονται σε κάποια απόσταση από το θυρεοειδή αδένα, χαμηλότερα από αυτόν και και σχετίζονται με τις κάτω θυρεοειδείς φλέβες. Τέλος μπορεί να βρίσκονται ακόμα και στο μεσοθωράκιο.

Οι παραθυρεοειδείς αδένες αδρεύονται από την άνω και κάτω θυρεοειδή αρτηρία (εικ.8).



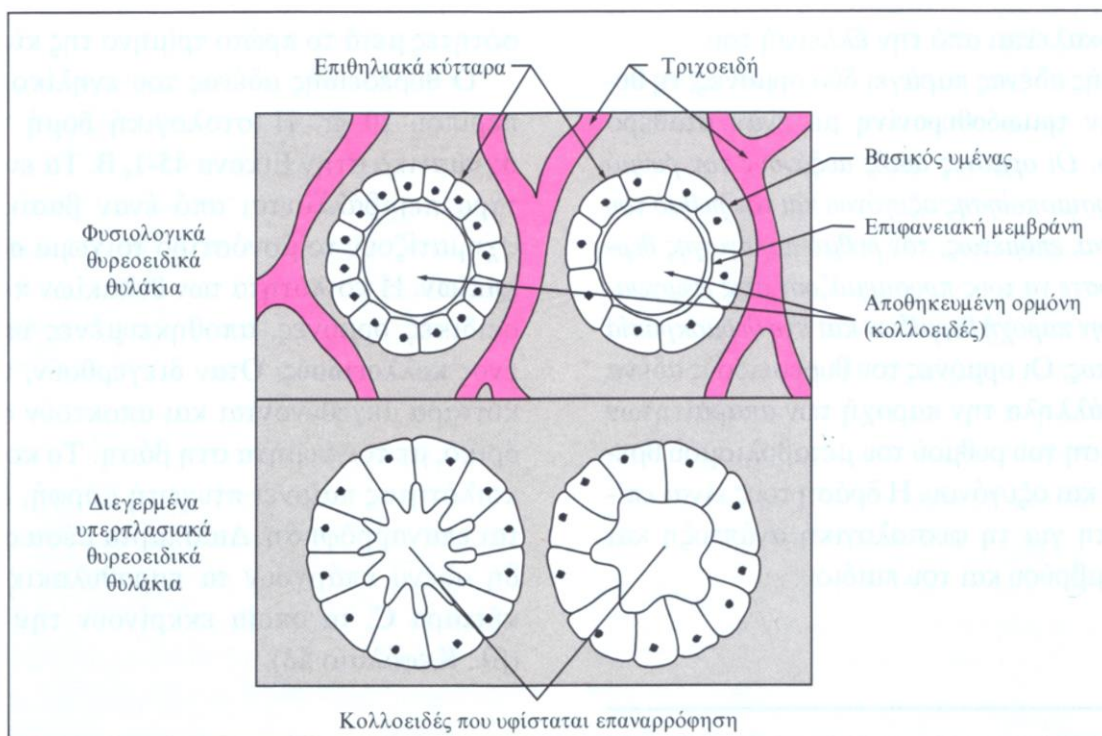
Εικ.8. Οι φυσιολογικές θέσεις των παραθυρεοειδών αδένων (οπίσθια επιφάνεια).

ο Φυσιολογία θυρεοειδούς αδένος

Ο θυρεοειδής αδένος είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένος που αναγνωρίστηκε. Παράγει δύο ορμόνες, τη θυροξίνη και την τριιωδοθυρονίνη με έναν σταθερό σχετικά ρυθμό. Οι ορμόνες αυτές αυξάνουν τον ρυθμό της βασικής χρησιμοποίησης οξυγόνου και τον ρυθμό του μεταβολισμού και επομένως, τον ρυθμό παραγωγής θερμότητας, έτσι ώστε να τους προσαρμόζουν στις ενεργειακές ανάγκες, στην παροχή θερμίδων και στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένος ρυθμίζουν παράλληλα την παροχή των απαραίτητων για τη διατήρηση του ρυθμού του μεταβολισμού θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου. Η δράση τους είναι επίσης απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμανση του εμβρύου και του παιδιού. Από τη δωδέκατη εβδομάδα της κύησης συνθέτει και εκκρίνει τις θυρεοειδικές ορμόνες, μετά από διέγερση από τον εμβρυικό υποθάλαμο και την υπόφυση. Ο άξονας αυτός στο σύνολό του είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και του σκελετού, διότι ούτε οι μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες ούτε οι διεγείρουσες την υπόφυση

υποθαλαμικές ορμόνες μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα σε ικανοποιητικές ποσότητες μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Ιστολογικά ο αδένας αποτελείται από θυλάκια που περιέχουν κολλοειδές. Τα θυλάκια είναι σφαιρικά και επενδύονται από κυβοειδές επιθήλιο (θυρεοειδοκύτταρα). Τα παραθυλακικά ή κύτταρα C διακρίνονται μεταξύ των θυλακίων. Ο αδένας έχει εξαιρετικά πλούσια αιμάτωση (εικ.1).



Εικ.1. Σχηματική αναπαράσταση της βασική θυροειδικής μονάδας. Ένα φυσιολογικό θυλάκιο αποτελείται από μια κεντρική κοιλότητα που περιέχει κολλοειδές υλικό και η οποία περιβάλλεται από μια στιβάδα κυβοειδών κυττάρων. Όταν διεγείρονται από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη, τα κύτταρα επιμηκύνονται και η κοιλότητα παίρνει πτυχωτή μορφή, εξαιτίας της επαναρρόφησης του κολλοειδούς.

Τα θυρεοειδικά κύτταρα εκκρίνουν τριιωδοθυρονίνη (T_3) και θυροξίνη (T_4). Η T_3 είναι η ενεργός ορμόνη και η T_4 μετατρέπεται σε T_3 στην περιφέρεια. Η σύνθεση περιλαμβάνει τη σύζευξη ιωδίου με τυροσινομάδες για να σχηματιστεί μονο και δι-ιωδοτυροσίνη, οι οποίες συνδυάζονται για να δημιουργήσουν T_3 και T_4 . Οι ορμόνες αποθηκεύονται στα θυλάκια συνδεδεμένες με τη θυρεοσφαιρίνη και όταν απελευθερώνονται, κυκλοφορούν ελεύθερες ή συζευγμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος

Η έκκριση των T_3 και T_4 ελέγχεται από τη θυροειδοτρόπο ορμόνη (TSH), η οποία παράγεται από την πρόσθια υπόφυση. Η απελευθέρωση TSH με τη σειρά της

ελέγχεται από την εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτροπίνης (TRH) του υποθαλάμου. Τα επίπεδα T_3 και T_4 στην κυκλοφορία ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (feedback) στον υποθάλαμο και στην πρόσθια υπόφυση. Τα παραθυλακικά κύτταρα εκκρίνουν καλσιτονίνη. Αυτή μπορεί να μετρηθεί στο αίμα και συνήθως απελευθερώνεται σε μικρά ποσά. Η έκκρισή της αυξάνεται μετά τη λήψη τροφής. Η καλσιτονίνη ελαττώνει το ασβέστιο του ορού αλλά δεν είναι αναγκαία ορμόνη οπότε και δεν απαιτείται υποκατάσταση αυτής μετά από ολική θυρεοειδεκτομή.

Η μέτρηση των T_3 , T_4 και TSH στο αίμα δίνει μια βιοχημική εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η TSH καταστέλλεται πλήρως στη θυρεοτοξίκωση και αυξάνεται στον υποθυρεοειδισμό. Η εγκυμοσύνη ή η χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει τα επίπεδα των σφαιρινών που δεσμεύουν θυρεοειδικές ορμόνες με αποτέλεσμα να απαιτείται υπολογισμός της αναλογίας ελεύθερων και συνδεδεμένων ορμονών. Οι δοκιμασίες διέγερσης των TRH και TSH ενδέχεται να απαιτηθούν ώστε να εντοπιστεί η βλάβη που προκαλεί την ανεπάρκεια της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών.

2) Παθολογία θυρεοειδούς αδένου

Διάχυτη Νόσος

1) Βρογχοκήλη

Με τον όρο βρογχοκήλη ορίζουμε κάθε ορατή ή ψηλαφητή διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Ο ασθενής μπορεί να είναι ευθυρεοειδικός, υποθυρεοειδικός ή υπερθυρεοειδικός. Ειδικότερα αναγνωρίζουμε τις παρακάτω κατηγορίες:

A) Απλή και πολυοζώδης μη τοξική βρογχοκήλη

Αυτή η συχνή κατάσταση εμφανίζεται ενδημικά σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου, μπορεί όμως να παρουσιαστεί σποραδικά ή στα πλαίσια αντίδρασης σε φαρμακευτική αγωγή. Είναι πολύ πιο συχνή στις γυναίκες σε αναλογία 9:1.

Επί ανεπάρκειας ιωδίου ο αδένου αρχικά μεγεθύνεται διάχυτα καθώς τα θυλάκια γεμίζουν με κολλοειδές (εικ.1). Στη συνέχεια, αναπτύσσονται πολλαπλοί όζοι, ορισμένοι από τους οποίους περιέχουν άφθονο κολλοειδές, ενώ κάποιοι άλλοι εμφανίζουν εκφυλιστικές μεταβολές, με σχηματισμό

κύστεων, περιοχών παλαιάς ή νέας αιμορραγίας, ακόμα και ασβεστώσεις. Το μέγεθος της βρογχοκήλης κυμαίνεται και μπορεί να είναι λίγο μεγαλύτερο από το φυσιολογικό και να φτάσει να ζυγίζει αρκετές εκατοντάδες γραμμάρια. Ενδέχεται να επηρεάζεται ολόκληρος ο αδένας ή να περιορίζεται σε ένα λοβό.

Κλινικά οι περισσότερες πολυοζώδεις βρογχοκήλες είναι ασυμπτωματικές. Κάποιες προκαλούν συμπίεση της τραχείας και δύσπνοια, ειδικά όταν επεκτείνονται οπισθοστερνικά. Η πίεση στον οισοφάγο προκαλεί δυσφαγία. Πολύ σπάνια, η αιμορραγία σε κάποιον όζο εκδηλώνεται με πόνο, ραγδαία αύξηση του μεγέθους και, σε περιπτώσεις οπισθοστερνικής βρογχοκήλης και αναπνευστική δυσχέρεια. Ο θυρεοειδής αδένας διακρίνεται επισκοπικά διογκωμένος και συνήθως ψηλαφώνται πολλοί όζοι. Κάποιες φορές ψηλαφάται μόνο ένας όζος, δίνοντας λανθασμένη εντύπωση μονήρους όζου.

Θεραπευτικά η χορήγηση θυροξίνης ενδέχεται να εμποδίσει την περαιτέρω διόγκωση μέσω καταστολής της έκκρισης TSH, όμως η υποστροφή της βρογχοκήλης είναι σπάνια. Οι ευμεγέθεις βρογχοκήλες και αυτές που προκαλούν πιεστικά φαινόμενα απαιτούν ολική ή υπολική θυρεοειδεκτομή.

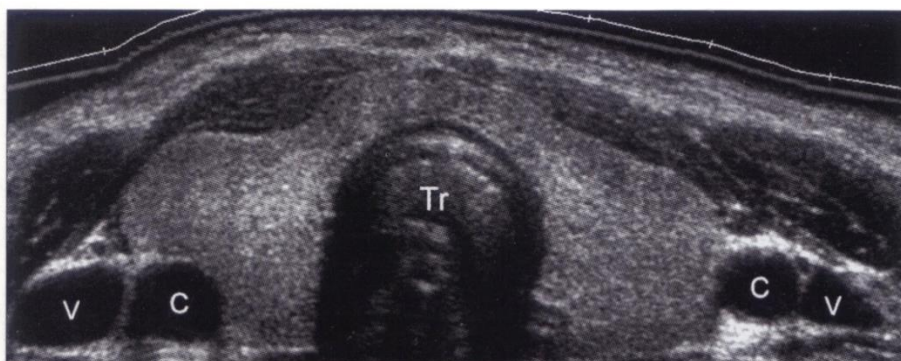
B) Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη και Τοξικό αδένωμα

Η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη ευθύνεται για το 25% των περιπτώσεων υπερθυρεοειδισμού. Συνήθως προϋπάρχει για μεγάλο διάστημα μία μη-τοξική βρογχοκήλη, στην οποία ένας ή περισσότεροι όζοι γίνονται υπερδραστήριοι και αρχίζουν να λειτουργούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της TSH. Ένα μονήρες λειτουργικό αδένωμα είναι σπάνια αιτία θυρεοτοξίκωσης (1-2%). Το αδένωμα εκκρίνει θυρεοειδικές ορμόνες αυτόνομα, η έκκριση της TSH καταστέλλεται πλήρως και ο υπόλοιπος αδένας είναι μη λειτουργικός.

Η τοξική βρογχοκήλη είναι συχνότερη σε ηλικιωμένες γυναίκες. Κλινικά οι καρδιακές επιπλοκές όπως οι αρρυθμίες, η μαρμαρυγή και η αύξηση καρδιακής παροχής είναι ιδιαίτερα συχνές. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως απώλεια βάρους, αυξημένη όρεξη και αυξημένη εντερική κινητικότητα είναι επίσης συχνά. Μυϊκή αδυναμία, μείωση των τενόντιων αντανακλαστικών και προκνημιαίο μυξοίδημα επίσης εμφανίζονται, ενώ ο εξόφθαλμος είναι σπάνιος. Οι ασθενείς με τοξικό αδένωμα δεν εμφανίζουν σχεδόν ποτέ εξόφθαλμο, οφθαλμοπληγία ή μυοπάθεια.

Η θεραπεία συνίσταται σε χειρουργική εξαίρεση του υπερλειτουργικού θυρεοειδικού ιστού.

Υπερηχογραφικά ευρήματα βρογχοκήλης: Στην διάχυτη μη τοξική (απλή) βρογχοκήλη υπερηχογραφικά αναδεικνύεται αύξηση του όγκου του αδένος και αποστρωγγυλοποίηση των πόλων του. Η ηχοδομή του παρεγχύματος είναι είτε ομοιογενής, είτε ήπια ανομοιογενής. Σε απλές βρογχοκήλες που έχουν σχετικά μεγάλη χρονική πορεία η ηχοδομή είναι πιο ανομοιογενής και ήπια υπερηχογενής, χωρίς να έχουμε ανάδειξη όζων στο παρέγχυμα.



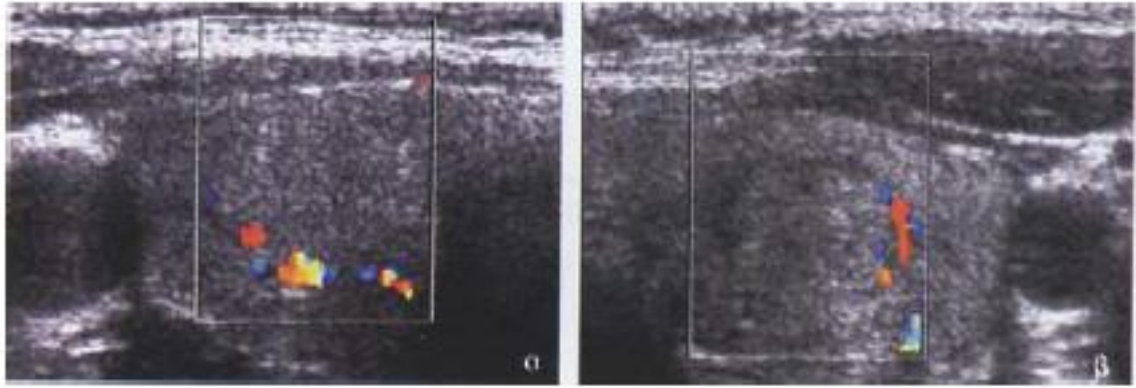
Εικόνα 10-2 Θυρεομεγαλία. Εγκάρσια τομή με εκτεταμένο πεδίο δείχνει ότι ο δεξιός λοβός του θυρεοειδούς έχει διογκωθεί και επεκταθεί εμπροσθεν της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (C). Οι σφαγίτιδες φλέβες (V) και η τραχεία απεικονίζονται επίσης.

Εικ. 1.

Η αγγείωση του θυρεοειδούς αυξάνεται, αποκλειστικά λόγω της αύξησης του όγκου του παρεγχύματος. Η ανάλυση του φάσματος δεν καταδεικνύει συνήθως κάποια αύξηση στις ταχύτητες ροής.

Στην πολυοζώδη βρογχοκήλη το υπερηχογραφικό πρότυπο εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία.

Ο τυπικός υπερπλαστικός όζος είναι ισόηχος με το φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα. Το μόνο στοιχείο που βοηθά στη διάκρισή του μέσα στον φυσιολογικό θυρεοειδή είναι η λεπτή υπόηχη άλως που έχει ομοιόμορφο πάχος (εικ.2). Η άλως αυτή οφείλεται στα λεπτά περιφερικά αιμοφόρα αγγεία και στο ήπιο οίδημα πέριξ του όζου. Καθώς αυξάνουν οι διαστάσεις των όζων εμφανίζουν υπερηχογένεια που οφείλεται στο γεγονός ότι καθώς τα θυλάκια μεγαλώνουν, γεμίζουν με άφθονο κολλοειδές.



Εικ.2. Υπερπλαστικός όζος βρογχοκήλης. (α,β) Εγκάρσια υπερηχογραφήματα και στους δυο λοβούς που δείχνουν έναν μόλις διακριτό όζο με ατελή περιφερική άλω.

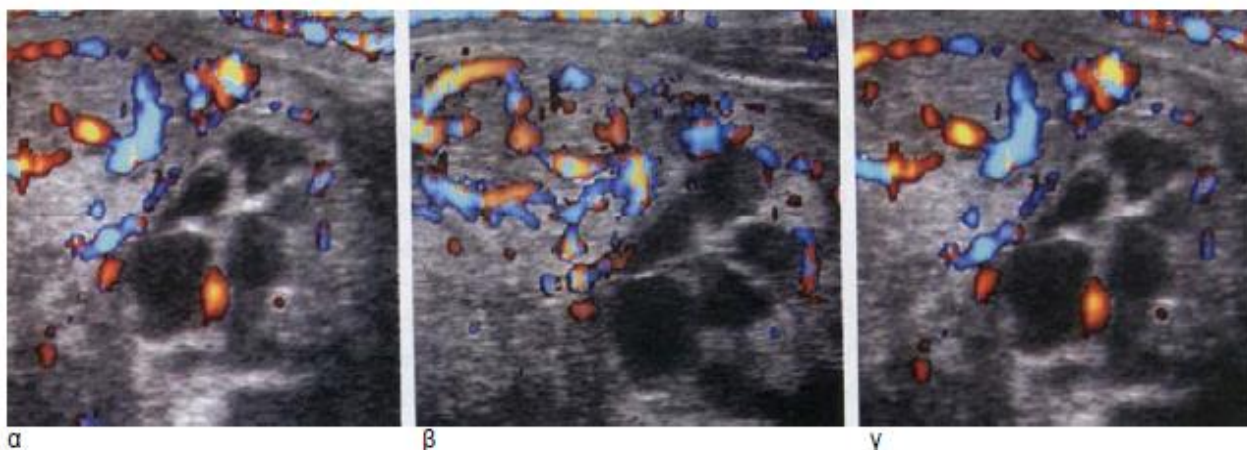
Με το έγχρωμο Doppler οι υπερπλαστικοί όζοι δεν εμφανίζουν ροή στο 10-15% των περιπτώσεων ή μόνο αρτηριακού τύπου ροή στην περιφέρεια του όζου. Το μέγιστο της συστολικής ταχύτητας ροής κυμαίνεται από 15-40 cm/sec και της διαστολικής από 5-20cm/sec. Οι υπερπλαστικοί όζοι μπορεί να έχουν μια ατελώς διαμορφωμένη κάψα. Όταν έχουν πλήρη κάψα τότε μοιάζουν με το αδένωμα, γι'αυτό και ονομάζονται αδενωματούδεις όζοι και η βρογχοκήλη πολυοζώδης αδενωματούδης βρογχοκήλη.

Οι υπερπλαστικοί όζοι της βρογχοκήλης είναι δυνατόν να εμφανίσουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις όπως:

α) Αιμορραγία και κυστική-κolloειδής εκφύλιση. Οι υπερπλαστικοί όζοι σε ποσοστό 25% μπορεί να έχουν περιεχόμενο υγρό τμηματικά ή σε όλο τον όζο, εξαιτίας κυστικής-κolloειδούς εκφύλισης ή αιμορραγίας. Το υγρό μπορεί να είναι άνηχο ή να περιέχει μικρά υπερηχογενή στοιχεία. Πολλαπλά διαφραγμάτια ανευρίσκονται συχνά και ορισμένες φορές είναι παχυσμένα, αλλά χωρίς αγγείωση. Η πλήρης απουσία αγγείωσης είναι σημαντική για τη διαφοροδιάγνωση από το κυστικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα.

β) δυστροφικές επασβεστώσεις. Εμφανίζονται με δύο μορφές: (1) με στικτές επασβεστώσεις σε όλο το θυρεοειδικό παρέγχυμα, (2) με περιφερικές επασβεστώσεις σαν κέλυφος αυγού στην περιφέρεια ενός όζου ή στην περιφέρεια συγκεντρωμένων όζων. Οι περιφερικές επασβεστώσεις ανιχνεύονται σπάνια (2-4% επί των περιπτώσεων) αλλά θεωρούνται διαγνωστικό σημείο καλοήθειας.

γ) Όζος μέσα σε όζο. Όταν ένας υπερπλαστικός όζος γίνει υπερλειειτουργικός (αυτόνομος ή τοξικός όζος), τότε η αγγείωση γύρω από τον όζο αυξάνει σε μέγεθος και εύρος (εικ.3). Η συστολική ταχύτητα ροής συχνά υπερβαίνει τα 30-40 cm/sec και η διαστολική ταχύτητα τα 15cm/sec.



Εικ.3 Αυτόνομος όζος μέσα σε βρογχοκήλη. Ο όζος εμφανίζει έντονη αγγείωση σε σχέση με το υπόλοιπο τμήμα της βρογχοκήλης.

Μολονότι η πολυοζώδης βρογχοκήλη έχει μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας από ότι ένας μονήρης όζος, μόνο με τους υπερήχους δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την παρουσία καρκίνου σε μια πολυοζώδη βρογχοκήλη εκτός αν συνυπάρχουν και άλλα στοιχεία, όπως επέκταση διήθησης επί τα εκτός και λεμφαδενοπάθεια.

2) Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Νόσος Hashimoto)

Η νόσος χαρακτηρίζεται από καταστροφή θυρεοειδικών θυλακίων με αυτοάνοσο μηχανισμό. Στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης, του κυτταροπλάσματος και των θυρεοειδικών κυττάρων. Ιστολογικά, παρατηρείται σημαντική λεμφοκυτταρική διήθηση γύρω από τα κατεστραμμένα θυλάκια.

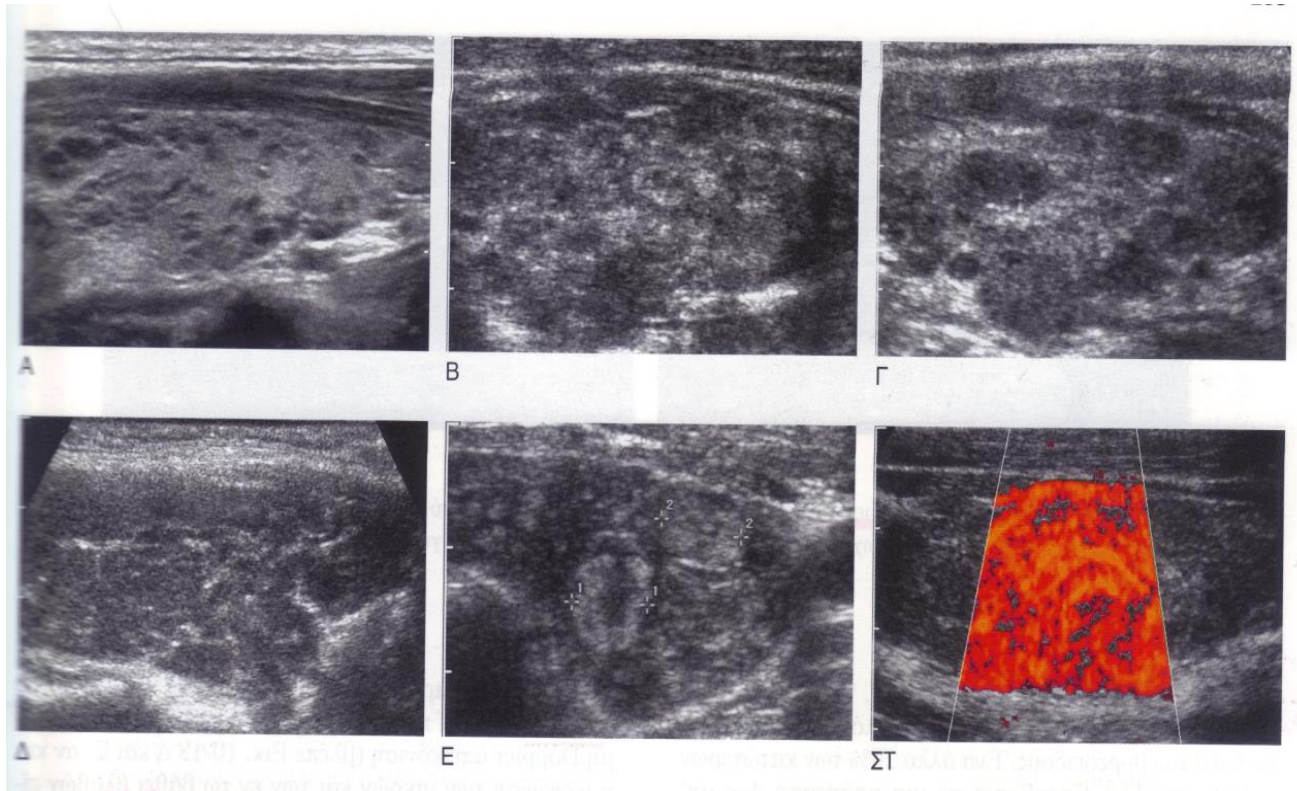
Κλινικά ο ασθενής είναι συνήθως ευθυρεοειδικός, ενδέχεται όμως να συμβεί θυρεοτοξίκωση. Μακροπρόθεσμα ο ασθενής καθίσταται υποθυρεοειδικός. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι αυτές που προσβάλλονται συχνότερα (αναλογία γυναικών-ανδρών 10:1). Ο αδένας είναι διάχυτα διογκωμένος και συμπαγής. Η παρουσία όζου μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση με πολυοζώδη βρογχοκήλη. Ένας θυρεοειδής που πάσχει από νόσο Hashimoto

για μακρό χρονικό διάστημα, μπορεί να επιπλακεί με την εμφάνιση λεμφώματος.

Θεραπευτικά η θυροξίνη οδηγεί σε υποστροφή των μικρών διογκώσεων ωστόσο η υφολική θυρεοειδεκτομή είναι αναγκαία όταν μια ευμεγέθους βρογχοκήλη προκαλεί πιεστικά φαινόμενα.

Υπερηχογραφικά ευρήματα θυρεοειδίτιδας Hashimoto: Στον υπερηχογραφικό έλεγχο ο αδένας είναι φυσιολογικός ή διογκωμένος και υπόηχος. Γενικά η φυσιολογική ομοιογενής ηχοδομή αντικαθίσταται από μια πιο ετερογενή ηχοδομή. Λεπτές ηχογενείς ινώδεις δεσμίδες μπορεί να προκαλέσουν μια πολυλοβωτή ή μικροοζώδη εμφάνιση. Συχνά ο αδένας είναι εξαιρετικά υπεραγγειούμενος. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό όζων, ενώ άλλοι καλοήθεις και κακοήθεις όζοι μπορεί να συνυπάρχουν με αυτή. Σε τελικό στάδιο ο αδένας καθίσταται ατροφικός (εικ.4.).

Εικ.4. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε διαφορετικούς ασθενείς. Α. Επιμήκης τομή του θυρεοειδούς δείχνει πολλαπλούς μικρούς υπόηχους όζους διάσπαρτους σ'έναν κατά τα άλλα φυσιολογικής εμφάνισης αδέν. Β. Επιμήκης τομή δείχνει έναν διογκωμένο θυρεοειδή που είναι διάχυτα ετερογενής και πιο υπόηχος από το φυσιολογικό. Γ. Επιμήκης τομή που δείχνει έναν θυρεοειδή που είναι υπόηχος και ετερογενής με ορισμένες περιοχές ελαττωμένης ηχογένειας. Δ. Επιμήκης τομή δείχνει έναν θυρεοειδή με ελαττωμένη ηχογένεια και με ορισμένες πιο υπερηχογενείς δεσμίδες ινώδους ιστού διεσπαρμένες με ανώμαλο τρόπο. Ε. Εγκάρσια τομή του θυρεοειδούς δείχνει διάχυτη ετερογένεια και ελαττωμένη ηχογένεια με δύο διακριτούς υπερηχογενείς όζους. ΣΤ. Εκσεσημασμένη υπεραγγείωση του θυρεοειδούς αδένου με Doppler ισχύος.

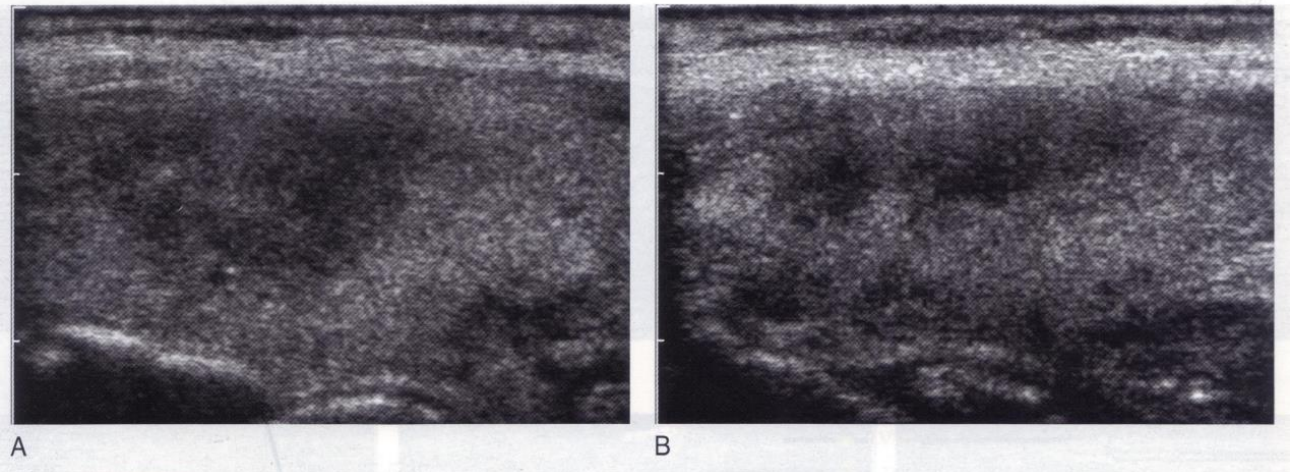


Εικ.4. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

3) Υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα (Νόσος De Quervain)

Η σπάνια αυτή κατάσταση, εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες. Συνδέεται με γριππώδη συνδρομή στη διάρκεια της οποίας εμφανίζεται επώδυνη, διάχυτη διόγκωση του αδένα και συχνά συνυπάρχει πυρετός. Σε αρκετές περιπτώσεις προηγείται μια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Μπορεί να προσβληθεί όλος ο αδένας ή η προσβολή να είναι εστιακή. Είναι πιθανό να ανιχνευθούν θυρεοειδικά αντισώματα στον ορό. Παροδικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί να παρατηρηθεί στα αρχικά στάδια της νόσου εξαιτίας της ρήξης θυλακίων. Τη φάση του υπερθυρεοειδισμού μπορεί να ακολουθήσει μια παροδική φάση υποθυρεοειδισμού. Η νόσος αποδίδεται σε ιογενή λοίμωξη και συνήθως αυτοιάται, αν και σπάνια ακολουθεί διαλείπουσα πορεία.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Τυπικά αναδεικνύεται μια περιοχή ασαφών ορίων ή περιοχές ελαττωμένης ηχογένειας στις νοσούσες περιοχές του θυρεοειδούς. Η αιματική ροή στην περιοχή μπορεί να είναι φυσιολογική ή μειωμένη.



Εικ. 5. Υποξεία θυρεοειδίτιδα. Α. και Β. Επιμήκεις τομές του δεξιού και του αριστερού λοβού του θυρεοειδούς δείχνουν φτωχά αφοριζόμενες περιοχές ελαττωμένης ηχογένειας.

4) Νόσος του Graves

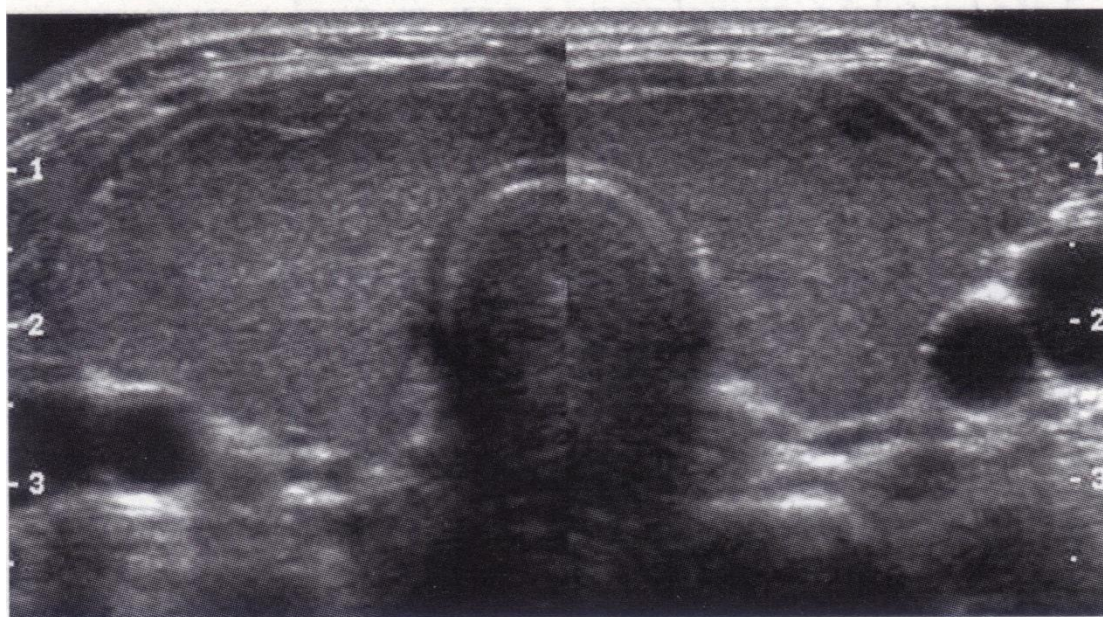
Η κατάσταση αυτή ευθύνεται για το 75% των περιπτώσεων υπερθυρεοειδισμού. Είναι μια αυτοάνοση νόσος όπου οι υποδοχείς της TSH στο θυρεοειδή διεγείρονται από κυκλοφορούσες θυρεοδιεγερτικές ανοσοσφαιρίνες (TSI). Ο αδένας είναι ομοιόμορφα υπερδραστήριο, πολύ αγγειοβριθής και συνήθως συμμετρικά διογκωμένος, αν και όχι σε μεγάλο βαθμό. Ιστολογικά παρατηρείται σημαντική επιθηλιακή υπερπλασία, με θηλοειδείς προσεκβολές σε θυλάκια χωρίς κολλοειδές. Οι TSI διέρχονται από τον πλακούντα και ενδέχεται να προκαλέσουν θυρεοτοξίκωση στο νεογνό.

Οι ασθενείς είναι συνήθως νεαρές γυναίκες (αναλογία γυναικών-ανδρών 8:1) και η νόσος μπορεί να είναι οικογενής. Ο θυρεοειδής είναι συνήθως μέτρια και διάχυτα διογκωμένος, μαλακός και λόγω της αγγειοβρίθειας μπορεί να ακούγεται φύσημα. Τα υψηλά επίπεδα T3 και T4 στην κυκλοφορία αυξάνουν το βασικό μεταβολισμό και προκαλούν συμπαθομιμητική δράση. Κλινικά μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς με νόσο Graves δυσανεξία στη θερμότητα, αυξημένη εφίδρωση, απώλεια βάρους και αυξημένη όρεξη. Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, μαρμαρυγή, λεπτός τρόμος των άκρων χεριών, αυξημένη κινητικότητα γαστρεντερικού σπλήνα και υπερκινητικότητα είναι ορισμένα από τα συμπτώματα που προκαλούνται από τη συμπαθητική δράση. Συχνά

εμφανίζεται εξόφθαλμος, οφθαλμοπληγία, προκνημιαίο μυξοίδημα και διαταραχές κύκλου.

Θεραπευτικά προτιμάται η συντηρητική αγωγή γιατί η νόσος παρουσιάζει τάση ύφεσης μετά 1-2 έτη. Αντιθυρεοειδικά φάρμακα όπως η καρβιμαζόλη, αποτελούν θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής, ενώ το ραδιενεργό ιώδιο και η υφολική θυρεοειδεκτομή θεωρούνται θεραπευτικές επιλογές δεύτερης γραμμής.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Η υπερηχοτομογραφία παίζει μικρό ρόλο στη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου Graves. Τα ευρήματά της περιλαμβάνουν διόγκωση του αδένα, ελαττωμένη ηχογένεια, περιστασιακή ετερογένεια και αυξημένη αιμάτωση.



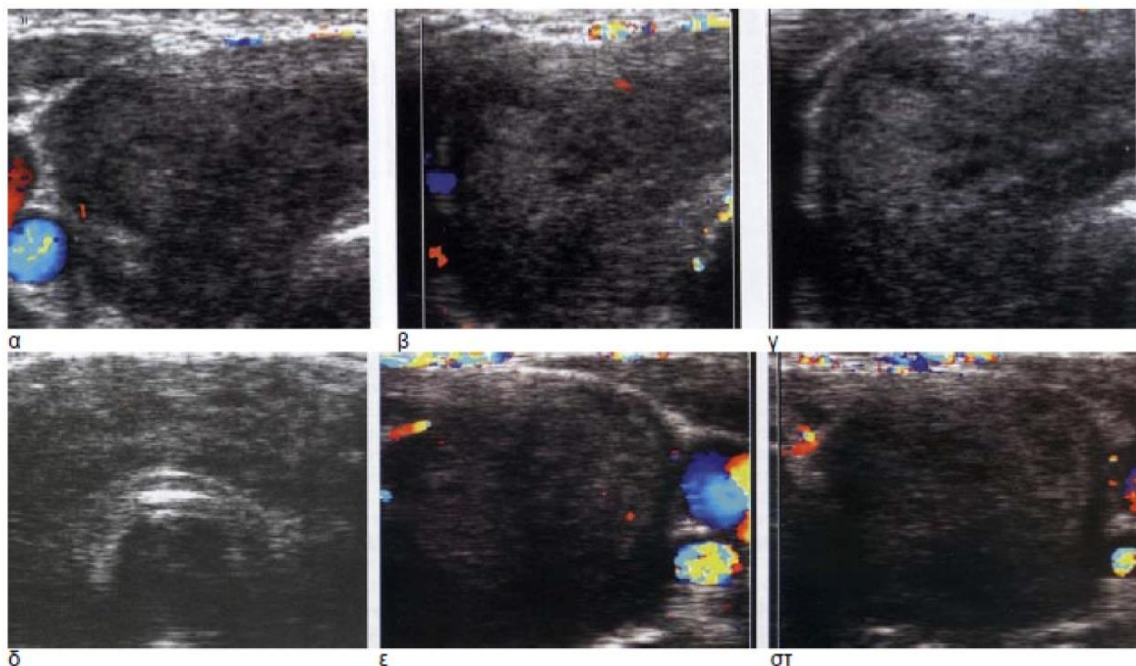
Εικ.6. Νόσος Graves. Διπλή εγκάρσια εικόνα του θυρεοειδούς δείχνει έναν διογκωμένο ομοιογενή αλλά υπόηχο αδένα χωρίς αναδείξιμους όζους.

4) ΟΞΕΙΑ ΠΥΩΔΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

Πρόκειται για οξεία φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος που συνοδεύεται από διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Η συχνότερη αιτία είναι οι gram (+) κόκκοι, όμως λιγότερο συχνά ευθύνονται και άλλοι μικροοργανισμοί, όπως μυκοβακτηρίδια, ιοί, ασπέργιλλος, ακτινομύκητες, κρυπτόκοκκος και πνευμονοκύστη. Συχνότερα έχουμε αιματογενή διασπορά του υπεύθυνου μικροοργανισμού και σπανιότερα από επέκταση κατά συνέχεια ιστού από γειτονικές φλεγμονές της περιοχής του τραχήλου. Πρόκειται για την πιο σπάνια θυρεοειδίτιδα, η οποία όμως εμφανίζει την πιο οξεία και έντονη κλινική συμπτωματολογία. Η σπανιότητα της φλεγμονής οφείλεται κυρίως σε τρεις παράγοντες: α) ο θυρεοειδής αδένας είναι καλά προστατευμένος από κάψα, β) έχει πολλά λεμφαγγεία και πλούσια αγγείωση και γ) έχει βιοχημική προστασία λόγω της παρουσίας του ιωδίου.

Κλινικά οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν ρίγος, πυρετό και ένα διογκωμένο τράχηλο επώδυνο και με πόνο επιδεινούμενο από τις κινήσεις. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν δυσφαγία και βράγχος φωνής. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών συνήθως βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Υπερηχοτομογραφικά αναγνωρίζεται διόγκωση του θυρεοειδούς αδένος με κατά τόπους υποηχογενείς περιοχές. Ενίοτε απεικονίζονται μικροαποστημάτια με υγροποιημένο νεκρωτικό υλικό. Το πυώδες περιεχόμενο είναι συνήθως ηχογενές.



Εικ.7. Εγκάρσια υπερηχογραφήματα που δείχνουν τον θυρεοειδή αδένος διογκωμένο, υποηχογεννητικό, με κατά τόπους πιο έντονη υποηχογένεια, λόγω των μικροαποστηματιών

5) Θυρεοειδίτιδα του Riedel

Σε αυτή την πολύ σπάνια οντότητα ο θυρεοειδικός ιστός αντικαθίσταται από πυκνό ινώδη ιστό, ο οποίος οδηγεί σε συμπαγή, ανώδυνη διόγκωση και σε συμπίεση της τραχείας. Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Είναι δυνατόν να απαιτηθεί χειρουργική αποσυμπίεση της τραχείας.

Νεοπλάσματα του θυρεοειδούς

A) Καλοήγη νεοπλάσματα

Θυλακιώδες αδένωμα

Τα θυλακιώδη αδενώματα αποτελούν το 10-15% των όζων του θυρεοειδούς αδένου. Πρόκειται για καλοήγη νεοπλάσματα με προέλευση από το επιθήλιο των θυλακίων και είναι συνήθως μονήρη. Μπορούν να αναπτυχθούν εντός φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος ή σε έκτοπο θυρεοειδικό ιστό, είτε σε έδαφος βρογχοκήλης. Είναι ιδιαίτερα δύσκολο να διακριθούν από τους υπερπλαστικούς και τους αδενωμάτωδους όζους μιας βρογχοκήλης καθώς και από το θυλακιώδες καρκίνωμα.

Τυπικά πρόκειται για μονήρη στρογγύλη αλλοίωση που παρεκτοπίζει το γειτονικό φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα. Περιβάλλεται πλήρως από ινώδη κάψα, εύρημα που βοηθά στη διάκρισή του από υπερπλαστικούς όζους οι οποίοι δεν έχουν ή έχουν ατελή κάψα, όταν αυτό αναπτύσσεται σε έδαφος πολυοζώδους βρογχοκήλης. Επιπρόσθετα οι υπερπλαστικοί όζοι είναι συνήθως πολλαπλοί και δεν παρεκτοπίζουν το φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα.

Κλινικά οι ασθενείς συνήθως είναι ασυμπτωματικοί ή σπανιότερα εμφανίζουν επώδυνη τραχηλική διόγκωση έπειτα από αιφνίδια αιμορραγία του θυλακιώδους αδενώματος.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Το 50% των θυλακιωδών αδενωμάτων είναι ισόηχα με το φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα το οποίο και παρεκτοπίζουν, ενώ το υπόλοιπο 50% είναι υπερηχογενή, υπόηχα ή μεικτής ηχωγένειας. Τα περισσότερα αδενώματα έχουν μια υπόηχη άλω η οποία

ιστολογικά μπορεί να αντιστοιχεί στην ινώδη κάψα, σε οίδημα του πέριξ παρεγχύματος ή σε περιφερικά αγγεία.

Με το έγχρωμο Doppler παρουσιάζουν κυρίως περιφερική αγγείωση ενώ μόνο ένα 10-20% αυτών παρουσιάζουν και εσωτερική αγγείωση.



Εικ.8. Θυλακιώδες αδένωμα. Σημειώνεται η παρουσία όζου με ομαλά όρια και λεπτή υπόηχη άλω.

Εκφυλιστικές αλλοιώσεις του θυλακιώδους αδενώματος, όπως κυστική εκφύλιση, αιμορραγία, ίνωση και δυστροφικές αποτιτανώσεις δύναται να απεικονιστούν υπερηχογραφικά. Ωστόσο είναι λιγότερο συχνές από τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις υπερπλαστικών όζων και η αγγείωση στο συμπαγές τμήμα του αδενώματος ελέγχεται αυξημένη.

B) Κακοήθη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς.

Table 1

TNM Classification System for Differentiated Thyroid Cancer

Definition		
T1	Tumor diameter 2 cm or smaller	
T2	Primary tumor diameter > 2 to 4 cm	
T3	Primary tumor diameter > 4 cm	
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve	
T4b	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels	
TX	Primary tumor size unknown, but without extrathyroidal extension	
N0	No metastatic lymph nodes	
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)	
N1b	Metastases to unilateral, bilateral, contralateral cervical or superior mediastinal lymph node metastases	
NX	Lymph nodes not assessed at surgery	
M0	No distant metastases	
M1	Distant metastases	
MX	Distant metastases not assessed	
Stages	Patient age < 45 years	Patient age 45 years or older
Stage I	Any T, any N, M0	T1 N0, M0
Stage II	Any T, any N, M1	T2 N0, M0
Stage III		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N1a, M0
Stage IVA		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
Stage IVB		T4b, Any N, M0
Stage IVC		Any T, any N, M1

Ο θυρεοειδικός καρκίνος καλύπτει λιγότερο από το 1% όλων των μορφών κακοήθειας. Όπως συμβαίνει με όλες τις θυρεοειδοπάθειες, οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά, με αναλογία άνδρες προς γυναίκες ίση με 1:3. Οι δύο κύριοι τύποι θυρεοειδικού καρκίνου είναι το θηλώδες και το θυλακιώδες καρκίνωμα, ενώ λιγότερο συχνοί όγκοι είναι το μυελοειδές και το αναπλαστικό καρκίνωμα και το λέμφωμα. Όλοι οι τύποι προέρχονται από το επιθήλιο των θυλακίων εκτός από το μυελοειδές καρκίνωμα που προέρχεται από τα C παραθυλακικά κύτταρα και το λέμφωμα που προέρχεται από λεμφοδικοτυτώ ιστό. Η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου αυξάνεται μετά από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η ταξινόμηση κατά TNM μας δίνει πληροφορίες σχετικά με την έκταση και το στάδιο της νόσου.

1) Θηλώδες καρκίνωμα

Το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί το 75-80% των περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου και εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες μεταξύ 20 και 50 ετών.

Κλινικά παρουσιάζεται σαν μια βραδέως αυξανόμενη, ανώδυνη, μονήρη θυρεοειδική διόγκωση που δεν είναι ιδιαίτερα σκληρή. Στο 1/3 των ασθενών ψηλαφώνται διογκωμένοι λεμφαδένες και ίσως είναι το μόνο εύρημα σε κάποιους ασθενείς με μικροσκοπική νόσο (μικροκαρκίνωμα). Μπορεί να επεκταθεί κατά συνέχεια ιστού στο πέριξ λίπος, τους τραχηλικούς μύες, την τραχεία και τον οισοφάγο ενώ οι μακρινές μεταστάσεις σπανίζουν και συμβαίνουν σε ποσοστό μόλις 5-7%. Σποραδικά, το θηλώδες καρκίνωμα ανακαλύπτεται σαν τυχαίο εύρημα σε έναν αδένα που έχει εξαιρεθεί για άλλους λόγους. Ιστολογικά, παρατηρούνται θηλώδεις πτυχές που επενδύονται από αρκετες στοιβάδες κυβοειδών κυττάρων και προβάλλουν μέσα σε κυστικές δομές.

Η νόσος είναι συνήθως πολυεστιακή και ενδείκνυται η ολική θυρεοειδεκτομή. Οι διηθημένοι λεμφαδένες αφαιρούνται, αλλά δεν απαιτείται ριζική τραχηλική λεμφαδενεκτομή. Χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης η επάρκεια της οποίας ελέγχεται μέσω μετρήσεων των επιπέδων της TSH. Οι μακρινές μεταστάσεις σπανίζουν και μπορεί να είναι ευαίσθητες στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Η νόσος έχει εξαιρετική πρόγνωση με 10 ετή επιβίωση που φτάνει στο 90%. Οι ασθενείς που είναι <45 ετών έχουν καλύτερη πρόγνωση. Η παρουσία τραχηλικών λεμφαδένων αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής χωρίς ωστόσο να επηρεάζει τη συνολική πρόγνωση της νόσου.

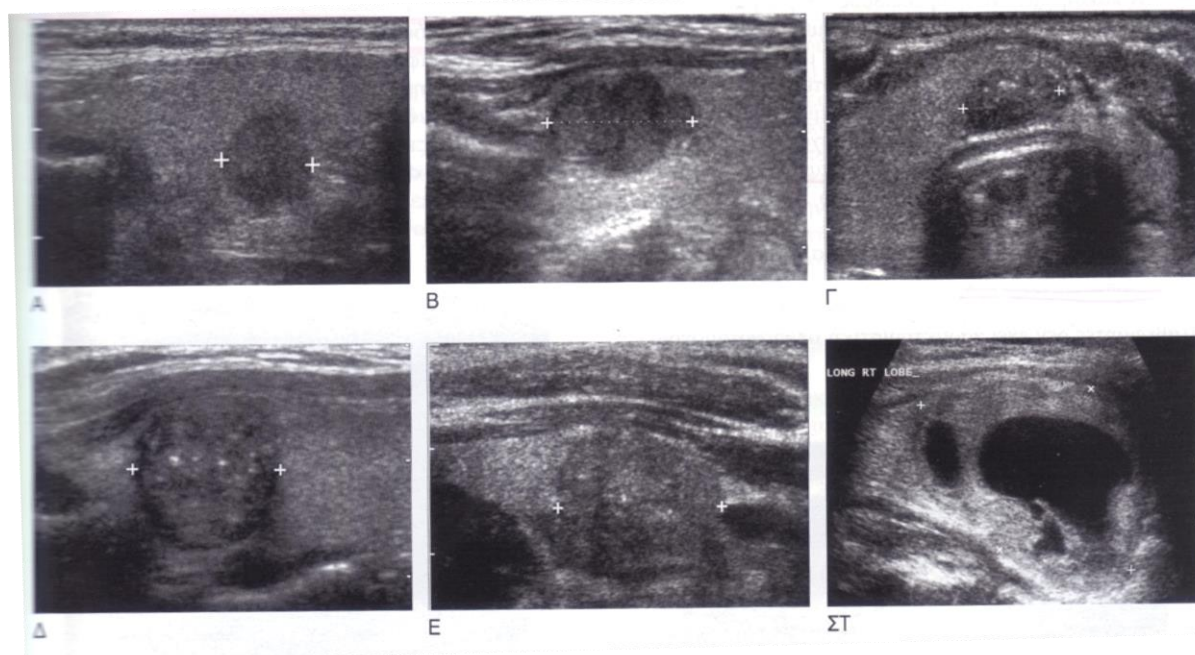
Υπερηχογραφικά ευρήματα: Οι θηλώδεις καρκίνοι είναι τυπικά υπόηχοι και ολοκληρωτικά συμπαγείς, λόγω της μικρής περιεκτικότητάς τους σε κολλοειδές. Σε ποσοστό <10% έχουν μεικτή ηχογένεια ή είναι ισόηχοι. Στα

θηλώδη καρκινώματα που έχουν τη μορφή όζου τα όρια της βλάβης είναι σαφή και ομαλά με παρουσία υπόηχης άλω. Στις διηθητικές μορφές τα όρια είναι ανώμαλα και ασαφή. Μικροαποτιτανώσεις υπάρχουν εξαιτίας της εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου σε ψαμμώδη σωματίδια και είναι συχνές σε θηλώδη καρκινώματα.

Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συνηθισμένες και μπορεί να περιέχουν μικροαποτιτανώσεις. Η ύπαρξη περιοχών κυστικής εκφύλισης στους λεμφαδένες είναι επίσης πολύ τυπική του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς.

Με το έγχρωμο Doppler το θηλώδες καρκίνωμα παρουσιάζει έντονη αγγείωση σε ποσοστό >90%.

Σπάνια στο θηλώδες καρκίνωμα μπορεί να παρατηρηθεί διήθηση των παρακείμενων ανατομικών δομών και ίδια των παρακείμενων μυών. Το θηλώδες καρκίνωμα μπορεί να υποστεί κυστική εκφύλιση. Στην περίπτωση αυτή υπερηχογραφικά αναδεικνύεται ένας μεικτός όζος με κυστικό, άνηχο και συμπαγές τμήμα. Το συμπαγές τμήμα μπορεί να προβάλλει ανώμαλα εντός του κυστικού, μπορεί να φέρει αποτιτανώσεις και να έχει έντονη αγγείωση.



Εικ.9. Θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς σε διαφορετικούς ασθενείς. Α. Υπόηχη, ομοιογενής, συμπαγής βλάβη. Β. Υπόηχη ελαφρά λοβωτή βλάβη. Γ. Υπόηχη συμπαγής βλάβη με μικροαποτιτανώσεις. Δ. Υπόηχη συμπαγής βλάβη με μικροαποτιτανώσεις και ανώμαλη άλω. Ε. Ελαφρά ετερογενής όζος με μικροαποτιτανώσεις. ΣΤ. Σύνθετη βλάβη που είναι συμπαγής αλλά περιέχει μεγάλα εσωτερικά κυστικά στοιχεία.

Ένας σπανιότερος τύπος θηλώδους καρκινώματος είναι το μικροκαρκίνωμα. Είναι συνήθως <1εκ, σκληρυντικός όζος που εντοπίζεται κάτω από την κάψα του θυρεοειδούς στην οποία συχνά προκαλεί έλξη ή πάχυνση. Είναι συνήθως υπερηχογενής με έντονη αγγείωση και έντονη τάση για λεμφαδενικές μεταστάσεις.

2) Θυλακιώδες καρκίνωμα

Το θυλακιώδες καρκίνωμα αποτελεί το 10-20% των περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου. Προσβάλλει άτομα μεταξύ 30-50 ετών και είναι συχνότερο στις γυναίκες σε αναλογία 3:1. Σπάνια προσβάλλει παιδιά. Ιστολογικά τα κακοήθη κύτταρα σχηματίζουν συμπαγείς μάζες με υποτυπωδώς θυλακιώδη διάταξη. Η διήθηση της κάψας και των αγγείων χαρακτηρίζει αυτό το νεόπλασμα.

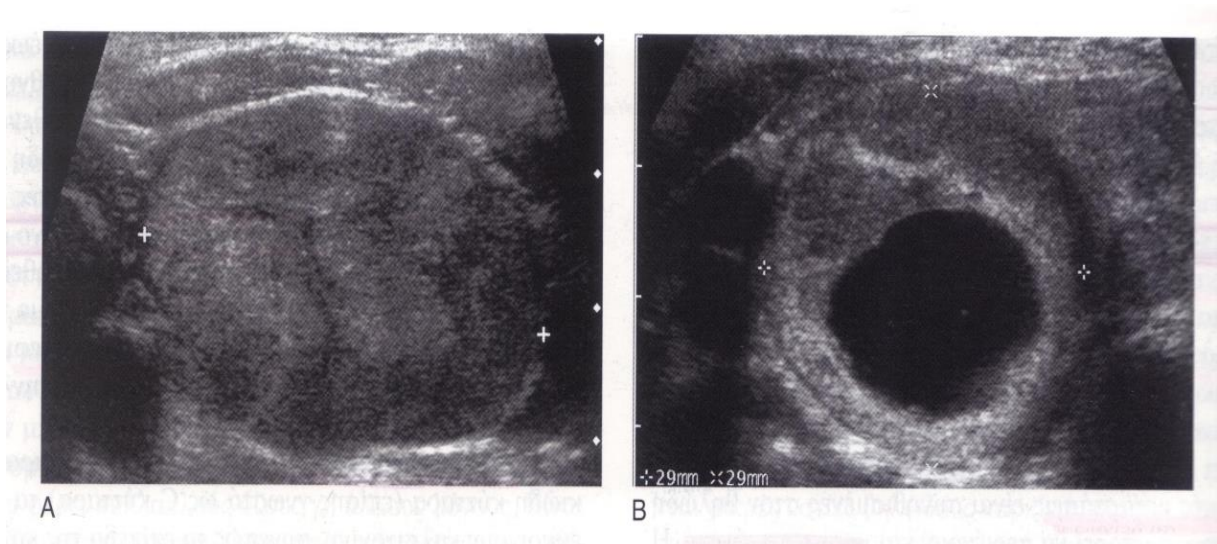
Κλινικά εμφανίζεται σαν μονήρης θυρεοειδικός όζος σε ευθυρεοειδικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σπανιότερα μπορεί να προκαλέσει υπερθυρεοειδισμό και πιεστικά φαινόμενα λόγω μεγέθους. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι πολύ λιγότερο συχνές από την αιματογενή διασπορά και το 20% των πασχόντων έχουν εστίες στους πνεύμονες, στα οστά και στο ήπαρ.

Διακρίνουμε δύο τύπους: α) Τον ελάχιστα διηθητικό τύπο, όπου έχουμε περιορισμένη καψική και αγγειακή διήθηση, εμφανίζεται σε νεότερους ασθενείς, έχει μικρή πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης και καλύτερη πρόγνωση, 70-100% 10ετή επιβίωση.

β) Τον ευρέως διηθητικό τύπο, όπου έχουμε εκτεταμένη καψική και αγγειακή διήθηση και χειρότερη πρόγνωση, 45-50% 10 ετή επιβίωση.

Η θεραπεία συνίσταται σε ολική θυρεοειδεκτομή με διατήρηση των παραθυρεοειδών. Όλοι οι ψηλαφητοί λεμφαδένες εξαιρούνται και τα υπολείμματα του όγκου στον τράχηλο ή στο σκελετό αντιμετωπίζονται με θεραπευτικές δόσεις ραδιενεργού ιωδίου. Η T4 χορηγείται μετεγχειρητικά για να καταστείλει την παραγωγή της TSH. Τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης στο πλάσμα μετά τη θεραπεία πρέπει να είναι μη ανιχνεύσιμα. Ανίχνευσή της είναι ενδεικτική υποτροπής της νόσου.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Το θυλακιώδες καρκίνωμα εμφανίζεται συνήθως σε έδαφος βρογχοκήλης και είναι πολύ δύσκολο να διαφοροδιαγμωστεί τόσο υπερηχογραφικά όσο και με την αναρρόφηση διαλεπτής βελόνης από τα θυλακιώδη αδενώματα.



Εικ.10 Θυλακιώδης καρκίνος σε διαφορετικούς ασθενείς. Α. Μέγανος συμπαγής ελαφρά ετερογενής υπόηχος όζος. Β. Κυρίως συμπαγής, υπόηχος όζος με εμφανές εσωτερικό κυστικό σπτοιχείο.

Είναι στο 60% των περιπτώσεων ισόηχα με το περιβάλλον θυρεοειδικό παρέγχυμα και στο 40% των περιπτώσεων ελαφρώς υπόηχα. Έχουν παχύτερη άλω η οποία οφείλεται στην παρουσία κάψας και στην έντονη περιφερική αγγείωση. Σε αντίθεση με το θηλώδες καρκίνωμα δεν παρατηρούνται μικροαποπιτανώσεις και λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Στο έγχρωμο Doppler εμφανίζει έντονη περιφερική και εσωτερική αγγείωση σε ποσοστό 90%.

3) Μυελοειδές καρκίνωμα

Ο μυελοειδής καρκίνος αποτελεί το 5% περίπου των θυρεοειδικών καρκίνων και προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα γνωστά και ως C κύτταρα. Τυπικά εντοπίζεται στη μεσότητα του θυρεοειδικού λοβού όπου και η συγκέντρωση των κυττάρων αυτών είναι η μεγαλύτερη.

Διακρίνουμε: Τον σποραδικό τύπο μυελοειδούς καρκίνου που προσβάλλει συχνότερα γυναίκες κατά την 5^η δεκαετία της ζωής τους και εμφανίζεται ως μονήρης ανώδυνος θυρεοειδικός όζος.

Την κληρονομική μορφή που αφορά το 10-20% των περιπτώσεων μυελοειδούς καρκινώματος και σχετίζεται με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2. Υπεύθυνο γονίδιο για τη μορφή αυτή είναι το πρωτο-ογκογονίδιο Ret και η εντόπιση αυτής της μετάλλαξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία.

Τα κύτταρα C του μυελοειδούς καρκινώματος παράγουν καλσιτονίνη, τα επίπεδα της οποίας στον ορό μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καρκινικός δείκτης. Παράγει επίσης έναν μεγάλο αριθμό αμινών και πεπτιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για πολλά παρανεοπλασματικά σύνδρομα που κάνουν την εμφάνισή τους σε ασθενείς με μυελοειδή καρκίνο, όπως διάρροιες και σύνδρομο Cushing.

Το μυελοειδές καρκίνωμα έχει την τάση να μεθίσταται στους τραχηλικούς λεμφαδένες, 50% των ασθενών έχει λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος. Επίσης ποσοστό 10-20% των ασθενών εμφανίζουν κατά τη διάγνωση απομακρυσμένες μεταστάσεις, κυρίως σε ήπαρ, πνεύμονες και οστά.

Η θεραπεία συνίσταται σε ολική θυρεοειδεκτομή και αφαίρεση όλων των λεμφαδένων του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος. Το μυελοειδές καρκίνωμα στο σύνδρομο MEN 2b είναι ιδιαίτερα επιθετικό και οι πάσχοντες σπανίως επηζούν πέρα από τα 30-40 έτη. Οι άλλες μορφές του είναι εξαιρετικά ηπιότερες.

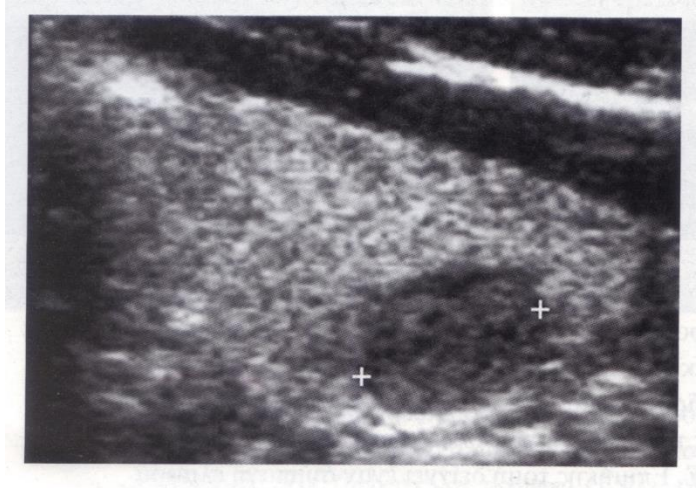
Υπερηχογραφικά ευρήματα: Το μυελοειδές καρκίνωμα απεικονίζεται ως υπόηχη συμπαγής μάζα. Έχει συνήθως ομαλά όρια και περιβάλλεται από υπόηχη άλω διαφορετικού πάχους κατά τόπους. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρουσία μικροαποτιτανώσεων τόσο στον πρωτοπαθή όγκο όσο και στις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Οι αποτιτανώσεις είναι ελαφρώς μεγαλύτερες από αυτές που εντοπίζονται στο θηλώδες καρκίνωμα και οφείλονται σε επασβεστωμένες συγκεντρώσεις αμυλοειδούς.

Στον έλεγχο με έγχρωμο Doppler εμφανίζει έντονη εσωτερική αγγείωση ακόμα και όταν το μέγεθός του είναι μικρό, <1εκ.



Εικ. 11. Μυελοειδής καρκίνος.

Υπόηχος ετερογενής όζος με κατά τόπους ασαφή όρια που φέρει αποτιτανώσεις.



Εικ.12. Μυελοειδής καρκίνος. Επιδμήκης τομή δείχνει έναν συμπαγή υπόηχο όζο. Η εμφάνιση αυτή είναι παρόμοια του θηλώδους καρκινώματος.

4) Αναπλαστικό καρκίνωμα

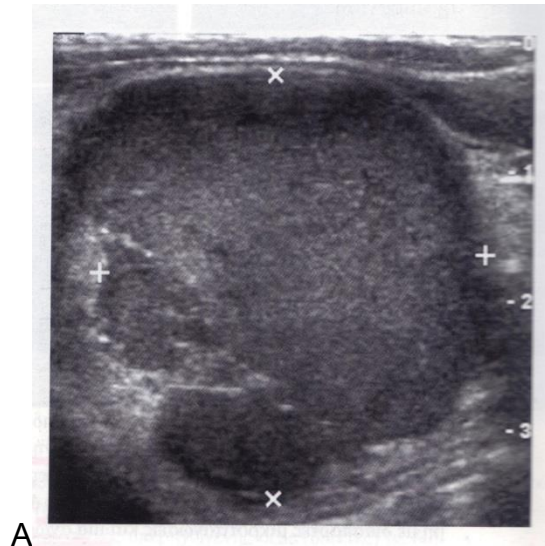
Ο τύπος αυτός θυρεοειδικού καρκίνου προσβάλλει συχνότερα ηλικιωμένους ασθενείς και αποτελεί λιγότερο από το 5% των κακοηθειών του θυρεοειδούς. Σπανίως απαντάται σε ασθενείς νεώτερου από 60 ετών, ενώ έχει δυσοίωνα πρόγνωση με 5 ετή θνησιμότητα μεγαλύτερη από 95%.

Κλινικά οι όγκοι αυτοί είναι ραγδαία αναπτυσσόμενοι και η τοπική διήθηση παρακείμενων δομών είναι συχνή κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η τοπική διήθηση μπορεί να περιλαμβάνει το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο και να προκαλεί βράγχος φωνής, να συμπιέζει την τραχεία και να προκαλεί δύσπνοια και συριγμό ή/και να πιέζει τον οισοφάγο προκαλώντας δυσφαγία. Η διήθηση των αυχενικών συμπαθητικών νεύρων εκδηλώνεται με σύνδρομο Horner (μύση κόρης, ενόφθαλμος, σμίκρυνση της βλεφαρικής σχισμής και ανιδρωσία στο πρόσωπο και το λαιμό). Οι πνευμονικές μεταστάσεις είναι συχνές.

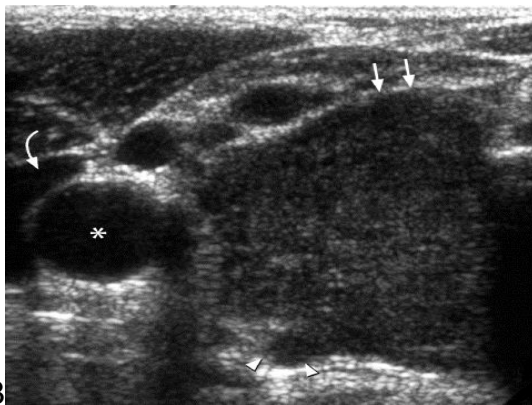
Θεραπευτικά η εκτομή του όγκου σπανίως είναι εφικτή, αλλά γίνεται ανακουφιστικά χειρουργική αποσυμπίεση της τραχείας. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία έχουν ελάχιστο όφελος.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Συνήθως εμφανίζεται σαν μια μεγάλη, υπόηχη, συμπαγή μάζα με ασαφή όρια. Συχνά επεκτείνεται εκτός του θυρεοειδούς στους παρακείμενους μύες και αγγεία.

Στο έγχρωμο Doppler εμφανίζει ποικίλη αγγείωση όμως σχετικά πτωχή συγκριτικά με το μέγεθός του.



A



B

Εικ.13. Αναπλαστικός καρκίνος. Α. Εγκάρσια τομή δείχνει μια μεγάλη λοβωτή υπόηχη συμπαγή μάζα που αντικαθιστά το σύνολο του θυρεοειδούς.

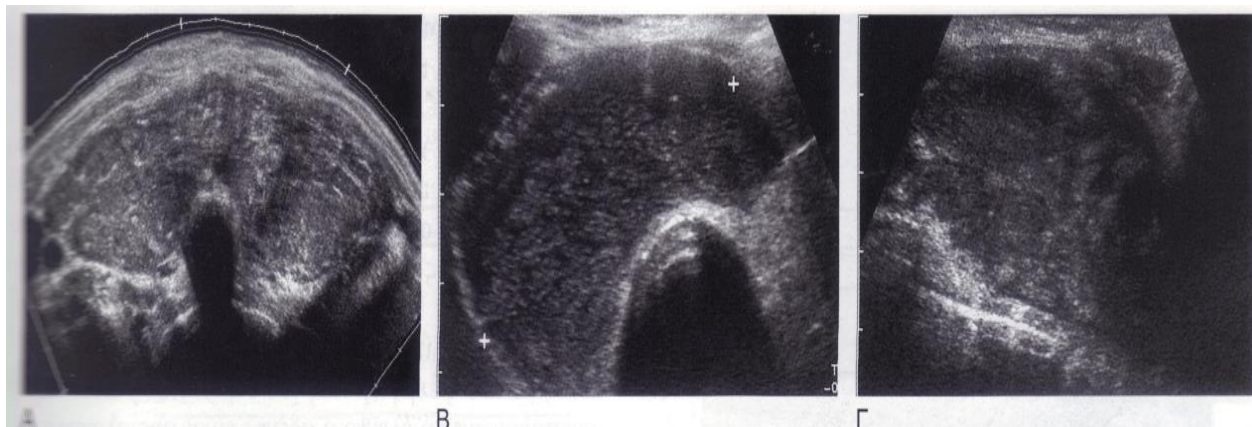
Β. Υπόηχη συμπαγής μάζα που καταλαμβάνει το σύνολο του θυρεοειδούς και φαίνεται να επεκτείνεται εκτός της κάψας του αδένα

Γ) Λέμφωμα του θυρεοειδούς

Το λέμφωμα του θυρεοειδούς παριστά λιγότερο από το 5% των κακοηθειών του θυρεοειδούς και μπορεί να συμβεί είτε ως εκδήλωση γενικευμένου λεμφώματος, είτε ως πρωτοπαθής ανωμαλία. Συνήθως είναι non Hodgkin λέμφωμα. Τα θήλεα προσβάλλονται συχνότερα και συνήθως αφορά άτομα μεγάλης ηλικίας. Το πρωτοπαθές λέμφωμα αποτελεί σπάνια επιπλοκή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Κλινικά εμφανίζεται σαν ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα. Είναι ευαίσθητο στη θεραπεία με με ακτινοβολία και χημειοθεραπευτικά, αλλά συχνά απαιτείται να υποβληθούν οι ασθενείς σε ανοιχτή βιοψία για τον καθορισμό του τύπου του λεμφώματος.

Υπερηχογραφικά ευρήματα: Συνήθως πρόκειται για μια μεγάλη, υπόηχη, πολυλοβωτή μάζα με εκτεταμένες άνηχες νεκρωτικές περιοχές που

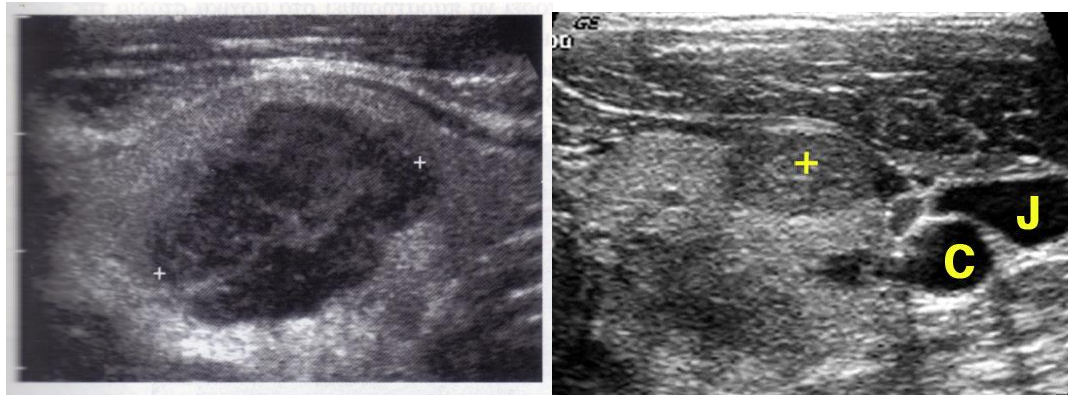
καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του αδένου. Σε ένα ποσοστό έως και 20% μπορεί να εμφανιστεί ως μικρές διάσπαρτες υπόηχες εστίες σε ολόκληρο το θυρεοειδικό παρέγχυμα. Το έγχρωμο Doppler δεν αναδεικνύει αξιόλογη αγγείωση και η αξονική τομογραφία κρίνεται απαραίτητη για τη σταδιοποίηση της νόσου.



Εικ. 14. Λέμφωμα του θυρεοειδούς σε διαφορετικούς ασθενείς. Α. Εγκάρσια εκτεταμένου πεδίου σάρωση δείχνει έναν σημαντικά διογκωμένο ελαφρά ετερογενή υπόηχο θυρεοειδή. Δεν απεικονίζονται διακριτές μάζες. Β. Εγκάρσια τομή δείχνει μία συμπαγή υπόηχη μάζα που αντικαθιστά ολόκληρο τον δεξιό λοβό και τον ισθμό αλλά δεν προσβάλλει τον αριστερό λοβό. Γ. Επιμήκης τομή κοντά στη μέση γραμμή δείχνει μια υπόηχη, ετερογενή, συμπαγή, μάζα που αντικαθιστά ολόκληρο τον ισθμό του θυρεοειδούς.

Δ) Μεταστάσεις στον θυρεοειδή

Οι μεταστάσεις στον θυρεοειδή αδένου είναι σπάνιες και μπορεί να προέρχονται από καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του νεφρού και το μελάνωμα. Καμμία από τις βλάβες αυτές δεν έχει χαρακτηριστική υπερηχοτομογραφική εμφάνιση, αλλά η μεταστατική νόσος πρέπει να θεωρείται ως πιθανή όταν σε έναν ασθενή με γνωστή κακοήθεια εκτός του θυρεοειδούς ανευρίσκεται συμπαγής όζος του θυρεοειδούς.



A.

B.

Εικ.15 Μεταστατική νόσος του θυρεοειδούς. Α. Επιμήκης τομή του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς που δείχνει έναν ελαφρά λοβωτό συμπαγή κυρίως υπόηχο όζο. Ο ασθενής αυτός είχε ιστορικό μελανώματος. Β. Υπόηχος όζος που η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης επιβεβαίωσε τον μεταστατικό καρκίνο νεφρού.

3) Φυσιολογική Υπερηχογραφική Ανατομία του Θυρεοειδούς Αδένα

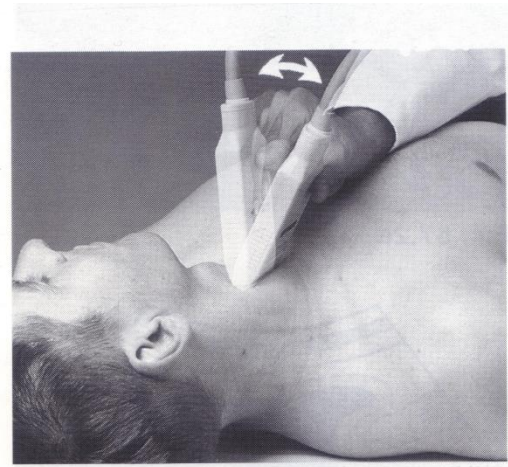
Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί να εξεταστεί με κεφαλή υπερήχων από 7,5MHz με ελαφριά υπερέκταση της κεφαλής του ασθενούς (εικ.1). Σε εγκάρσια τομή και ανάλογα με το εύρος της κεφαλής των υπερήχων φαίνεται ολόκληρος ο αδένας ή κάθε λοβός του εξετάζεται ξεχωριστά. Κατόπιν, κάθε λοβός εξετάζεται συστηματικά και σε επιμήκη τομή. Για πρώτο προσανατολισμό στην εγκάρσια τομή χρησιμεύουν οι ακουστικές σκιές της τραχείας και πιο έξω οι άνηχες εγκάρσιες τομές της καρωτίδας αρτηρίας και της σφαγίτιδας φλέβας. Μεταξύ τους βρίσκεται το παρέγχυμα του θυρεοειδούς. Εμπρός από την τραχεία μια λεπτή ταινία παρεγχύματος (ισθμός) συνδέει τους δύο λοβούς.

Το φυσιολογικό παρέγχυμα του θυρεοειδούς είναι ομοιογενές και ελαφρώς ηχοανακλαστικότερο από τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ που βρίσκεται επί τα εκτός. Στην εγκάρσια τομή, η καρωτίδα αρτηρία βρίσκεται προς τα πίσω και έξω, είναι κυκλική και ασυμπιεστή. Η σφαγίτιδα φλέβα αντιθέτως βρίσκεται προς τα εμπρός και έξω και μπορεί να συμπιεστεί μετά από την άσκηση πίεσης. Μέσα στο θυρεοειδή σπάνια φαίνονται μικρά και διασκορπισμένα

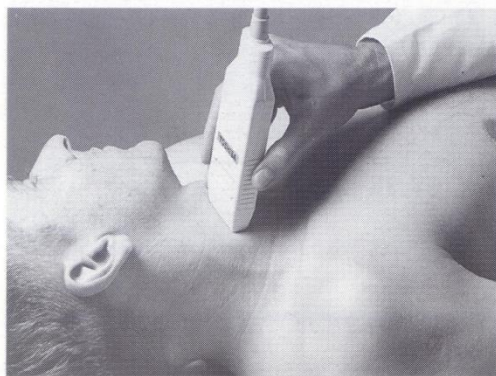
αγγεία. Ο φυσιολογικός λοβός του θυρεοειδούς έχει μέγιστη προσθιοπίσθια και εγκάρσια διάμετρο έως 2εκ και ο ισθμός μέγιστη διάμετρο έως 4 χιλ.



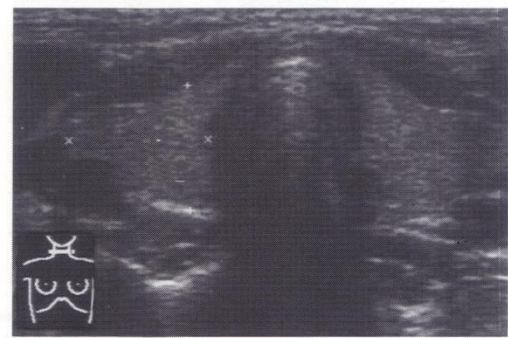
Εικ. 58.1α



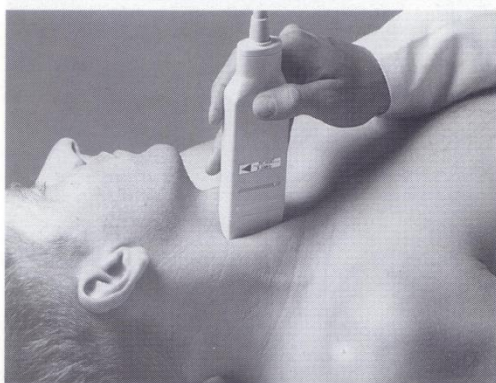
Εικ. 58.1β



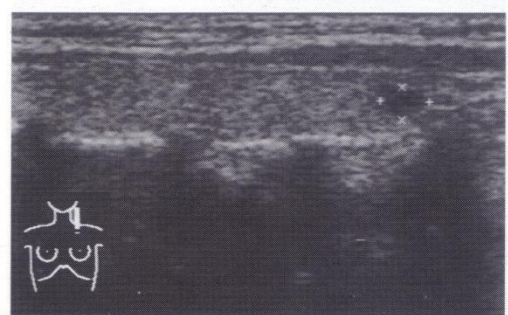
Εικ. 58.2α



Εικ. 58.2β

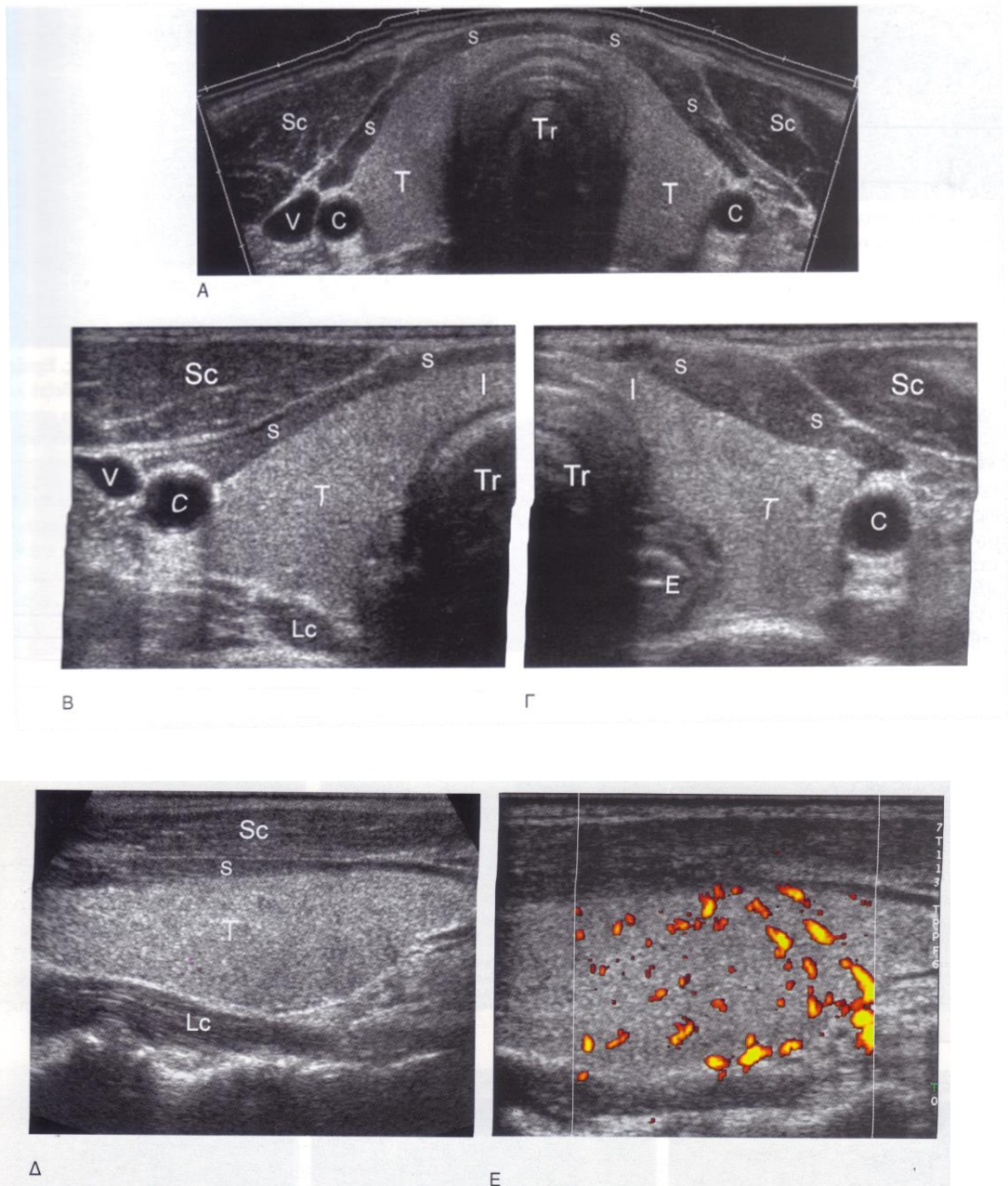


Εικ. 58.3α



Εικ. 58.3β

Εικ.1 Τεχνική υπερηχογραφικής εξέτασης θυρεοειδούς αδένος.



Εικ.1 Φυσιολογικός Θυρεοειδής. Α. Εγκάρσια σάρωση που δείχνει τον φυσιολογικό δεξιό και αριστερό λοβό του θυρεοειδούς (Τ) που εντοπίζονται στα πλάγια της σκιάς που παράγεται από την τραχεία (Tr). Οι κοινές καρωτίδες (C) και η δεξιά έσω σφαγιτιδα φλέβα (V) απεικονίζονται στα πλάγια του θυρεοειδούς. Η υπερκείμενη δέσμη μυών (S) εντοπίζεται ακριβώς εμπροσθεν του θυρεοειδούς και οι στερνοκλειδομαστοειδείς μύες (Sc) είναι ορατοί προσθιοπλαγίως του θυρεοειδή. Β. Συμβατική εγκάρσια τομή του δεξιού θυρεοειδικού λοβού δείχνει τον θυρεοειδή (Τ) και την τραχεία (Tr) . Ο ισθμός του θυρεοειδούς (I) είναι ορατός μπροστά από την τραχεία. Η δέσμη μυών και οι στερνοκλειδομαστοειδείς μύες είναι πάντα ορατοί προσθίως και επί τα εκτός. Ο επιμήκης τραχηλικός μυς (Lc) είναι ορατός οπισθίως. Η καρωτίδα αρτηρία και η σφαγιτιδα φλέβα είναι ορατές επί τα εκτός του θυρεοειδούς. Γ. Συμβατική εγκάρσια τομή του αριστερού θυρεοειδικού λοβού δείχνει τις ίδιες τομές όπως δεξιά. Επιπροσθέτως το αριστερό πλάγιο τμήμα του οισοφάγου (E) είναι ορατό

οπισθίως της τραχείας. Δ. Επιμήκης τομή του θυρεοειδούς δείχνει ακριβώς το φακοειδές σχήμα του θυρεοειδούς και την υπερηχογενή ηχογένεια του θυρεοειδούς συγκριτικά με την υπερκείμενη δέσμη μυών και τους στερνοκλειδομαστοειδείς μύες. Ο επιμήκης τραχηλικός μύς είναι ορατός οπισθίως. Ε. Επιμήκης τομή Doppler ισχύος του θυρεοειδούς δείχνει τον φυσιολογικό αναμενόμενο βαθμό ροής διάσπαρτο σε όλον τον αδένα.

4) Ο ρόλος της συμβατικής υπερηχογραφίας στην εκτίμηση των θυρεοειδικών όζων

Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αδένα είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική και αποτελεί τη μέθοδο πρώτης γραμμής για τη διαγνωστική προσέγγιση της θυρεοειδοπάθειας. Είναι ευρέως αποδεδειγμένη η χρησιμότητά του στον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό των θυρεοειδικών όζων. Με την εξέλιξη του τεχνολογικού εξοπλισμού είναι στις μέρες μας δυνατή η ανίχνευση εξαιρετικά μικρών σε μέγεθος θυρεοειδικών όζων, της τάξεως των 2-3 χιλιοστών. Σε ποσοστό ακόμη και >50% των γυναικών που εξετάζονται υπερηχογραφικά αναγνωρίζονται θυρεοειδικοί όζοι. Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία αυτών είναι καλοήθεις και ποσοστό <7% αφορά σε κακοήθεις όζους. Πολλοί από τους όζους αυτούς εκτιμώνται περαιτέρω με υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη F.N.A. Για να αποφευχθούν όμως άσκοπες βιοψίες σε μεγάλο τμήμα του γενικού πληθυσμού κρίνεται απαραίτητη η επιλογή των όζων που πρόκειται να παρακεντηθούν με βάση τα υπερηχογραφικά τους χαρακτηριστικά.

Από μόνα τους τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία, ωστόσο όταν αναγνωρίζονται πολλαπλά ύποπτα για κακοήθεια χαρακτηριστικά σε συνδυασμό, αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Τα χαρακτηριστικά που είναι ενδεικτικά κακοήθειας είναι: η πολύ χαμηλή ηχογένεια του όζου, η παρουσία μικροαποτιτανώσεων, η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και η τοπική διήθηση τραχηλικών δομών καθώς και ο κάθετος προσανατολισμός του όζου (taller than wider). Η διήθηση των γειτονικών τραχηλικών δομών αποτελεί παθολογικό ευρημα θυρεοειδικής κακοήθειας. Άλλα, λιγότερο ειδικά, χαρακτηριστικά είναι: η ολοκληρωτικά συμπαγής μορφολογία του όζου, η απουσία περιφερικής άλω, τα ασαφή και ανώμαλα όρια και η ανίχνευση αυξημένης αγγείωσης. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά καλοήθειας είναι: η παρουσία κυστικών στοιχείων

εντός του όζου, η ύπερ ή ίσο ηχογένεια του όζου και η παρουσία περιφερικής τιτάνωσης δίκην κελύφους αυγού.

Η παρουσία τουλάχιστον δύο ύποπτων υπερηχογραφικών κριτηρίων αποτελεί αξιόπιστη ένδειξη κακοήθειας (87-93%).

US patterns	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Microcalcifications ^(14,15,38-40)	6.1-59.1	85.8-95.0	24.3-70.7	41.8-94.2
Hypocogenicity ^(14,15,38-40)	26.5-87.1	43.4-94.3	11.4-68.4	73.5-93.8
Irregular margins or no halo sign ⁽⁴⁰⁾	17.4-77.5	38.9-85.0	15.6-27.0	88.0-92.1
Solid ⁽³⁹⁻⁴¹⁾	26.5-87.1	43.4-94.3	11.4-68.4	73-93.8
Intranodular vascularity ^(14,15,39-41)	54.3-74.2	78.6-80.8	24.0-41.9	85.7-97.4
Taller than wide ⁽³⁹⁾	32.7	92.5	66.7	74.8

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

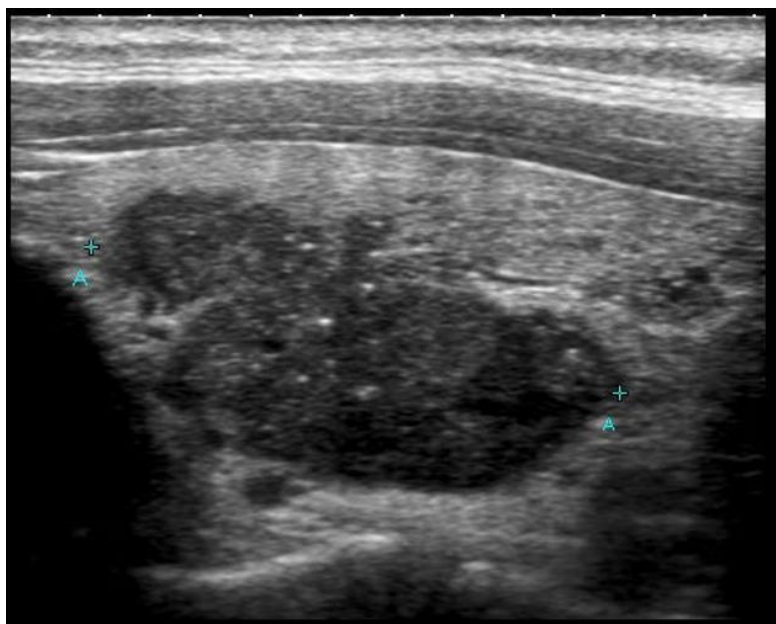
Υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά κακοήθειας:

1) Αποτιτανώσεις:

Οι αποτιτανώσεις ανευρίσκονται τόσο σε καλοήθεις όσο και σε κακοήθεις θυρεοειδικούς όζους. Διακρίνονται ανάλογα με τη μορφολογία και την εντοπισή τους σε μικροαποτιτανώσεις, αδρές αποτιτανώσεις και περιφερικές αποτιτανώσεις. Οι μικροαποτιτανώσεις έχουν στρογγύλο σχήμα και διαστάσεις από 10 έως 100μm. Αποτελούν ένα από τα πιο ειδικά ευρήματα θυρεοειδικής κακοήθειας (πίνακας). Ανευρίσκονται κυρίως στο θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα και με μικρότερη συχνότητα στο θυλακιδώδες και το αναπλαστικό, καθώς και στο καλόηθες θηλώδες αδένωμα και στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto (εικ.1). Υπερηχογραφικά οι μικροαποτιτανώσεις είναι στικτές και δεν έχουν ακουστική σκιά. Η αποτιτάνωση του κολλοειδούς διακρίνεται από τις μικροαποτιτανώσεις από την παρουσία “ring down” artifact.

Οι αδρές αποτιτανώσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μικροαποτιτανώσεις στο μυελοειδές καρκίνωμα ωστόσο συχνότερα ανευρίσκονται στο θηλώδες

καρκίνωμα. Υπερηχογραφικά οι αδρές αποτιτανώσεις προκαλούν οπίθια ακουστική σκιά. Οι περιφερικές αποτιτανώσεις είναι χαρακτηριστικές σε όζους καλοήθους βρογχοκήλης αν και σπανιότερα εντοπίζονται και σε κακοήθεις όζους.



Εικ. 1. Παρουσία διάσπαρτων μικροαποτιτανώσεων σε θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς.

2) Τοπική διήθηση και Λεμφαδενικές μεταστάσεις:

Η τοπική επέκταση σε γειτονικές τραχηλικές δομές θέτει με σχετική ασφάλεια τη διάγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου και είναι συχνότερη σε αναπλαστικό καρκίνωμα, λέμφωμα και σάρκωμα. Υπερηχογραφικά εμφανίζεται ως μόλις υποσημαινόμενη και δυσδιάκριτη επέκταση του όζου πέρα από τα όρια του θυρεοειδούς αδένα, είτε ως εξεσημασμένη επέκταση και διήθηση των γειτονικών δομών του θυρεοειδούς .

Μετάστασεις σε τραχηλικούς λεμφαδένες μπορούν να συμβούν σε όλους τους τύπους θυρεοειδικού καρκίνου και ιδιαίτερα στο θηλώδες καρκίνωμα. Έχουν ιδιαίτερα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που τους διακρίνουν από τους καλοήθεις τραχηλικούς λεμφαδένες και συγκεκριμένα έχουν στρογγύλο σχήμα, αυξημένο μέγεθος, ασαφή όρια, υπόπυκνη ή ανομοιογενή ηχομορφολογία, απουσία φυσιολογικής πύλης, αποτιτανώσεις ή κυστική εκφύλιση και αυξημένη αγγείωση στον έλεγχο με Doppler.

3) Σχήμα, Περίγραμμα και Όρια του Όζου:

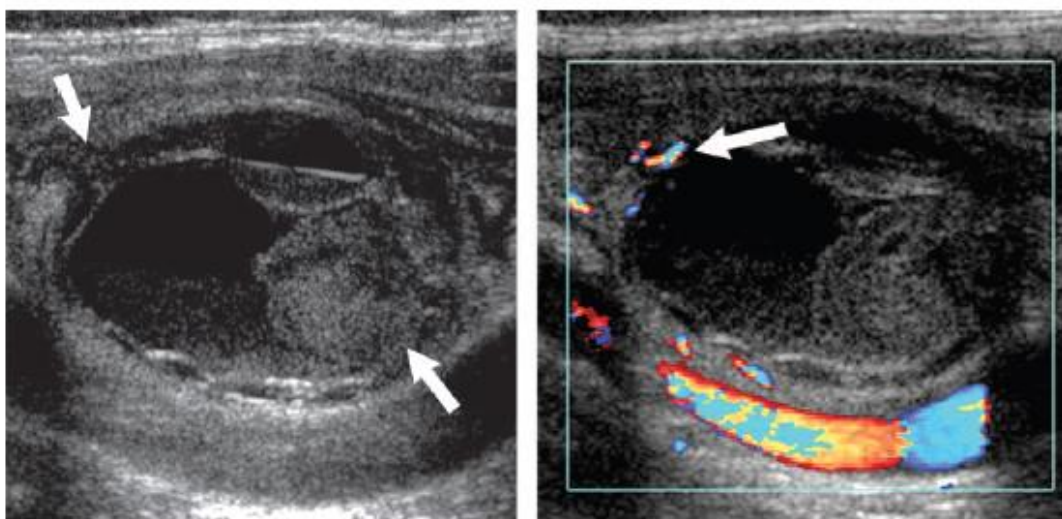
Μια πλήρης, ομοιόμορφη και σχετικά λεπτή άλως είναι ενδεικτική καλοήθειας. Ωστόσο, η άλως είναι απύσα στο υπερηχογράφημα σε περισσότερους από τους μισούς καλοήθεις όζους ενώ ένα ποσοστό των θηλωδών καρκινωμάτων έχουν είτε πλήρη ή ατελή άλω.

Ασαφές και ανώμαλο όριο σε έναν όζο του θυρεοειδούς υπαινίσσεται κακοήθεια. Θεωρούνται ασαφή τα όρια ενός όζου όταν δεν διακρίνεται τουλάχιστον το 50% του περιγράμματός του.

Όταν ένας συμπαγής όζος είναι 'ψηλότερος' από 'φαρδύτερος' (μεγαλύτερη προσθιοπίσθια από εγκάρσια διάμετρο) έχει σημαντική πιθανότητα να είναι κακοήθης. Αυτή η απεικόνιση θεωρείται ότι οφείλεται στην τάση του όγκου η ανάπτυξή του να μην επισυμβαίνει κατ' ανάγκη ομοιόμορφα αναλογικά, σε όλες τις διαστάσεις.

4) Αγγείωση:

Η πλήρης απουσία αγγείωσης ενός θυρεοειδικού όζου είναι ενδεικτική καλοήθειας αυτού. Οι κακοήθεις θυρεοειδικοί όζοι έχουν έντονη εσωτερική αγγείωση που είναι σαφώς μεγαλύτερη από την περιφερική αγγείωση. Ωστόσο σε ένα ποσοστό έως και 50% το πρότυπο αυτό αγγείωσης αναγνωρίζεται και σε καλοήθεις όζους, γεγονός που καθιστά το υπερηχογραφικό αυτό εύρημα μη ειδικό.



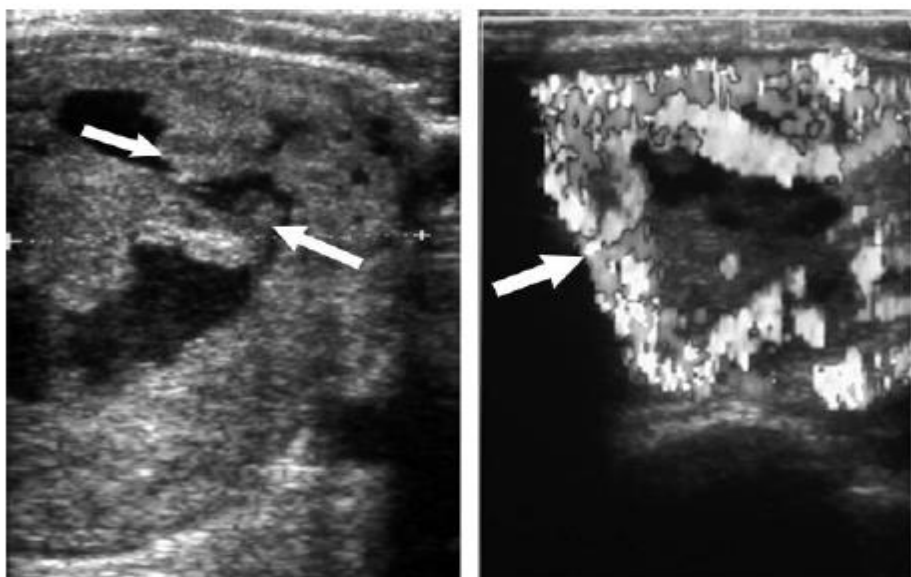
Εικ. 2. Σπάνια μορφή κυστικού θηλώδους καρκινώματος σε γυναίκα ηλικίας 55 ετών. Το έγχρωμο Doppler αναδεικνύει αγγείωση σε μικρό τμήμα της περιφέρειας αυτού (βέλος).

5) Ηχοδομή:

Όλοι οι κακοήθεις όζοι του θυρεοειδούς αδένος, συμπεριλαμβανομένων και των μεταστάσεων και του λεμφώματος, είναι υποηχογενέστεροι του πέριξ θυρεοειδικού παρεγχύματος. Εύρημα μη ειδικό αφού και το 50% των καλοήθων όζων του θυρεοειδούς είναι υπόηχοι. Ωστόσο εξεσημασμένη υποηχογένεια, όπου ο θυρεοειδικός όζος είναι πολύ υποηχογενέστερος των γειτονικών τραχηλικών μυών είναι ενδεικτική κακοήθειας του όζου.

6) Μεικτή σύσταση κυστικού όζου:

Κυστικό περιεχόμενο συναντάται σε ποσοστό έως και 25% όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς, αλλά ένας επί το πλείστον κυστικός κακοήθεις όζος είναι ασυνήθιστος. Ωστόσο, ένας προσεκτικός υπερηχογραφικός έλεγχος θα αναδείξει συμπαγές περιεχόμενο με αγγείωση, συμπαγείς προσεκβολές εντός της κύστης ή μικροαποτιτανώσεις που θα βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση ενός θηλώδους καρκινώματος από έναν καλοήθη υπερπλαστικό όζο.



A .

B.

Εικ.3. Θυλακιώδες καρκίνωμα σε γυναίκα 60 ετών. (Α) Εγκάρσιο US του ΑΡ λοβού δείχνει ένα μερικώς κυστικό όγκο με συμπαγές εσωτερικό περιεχόμενο (βέλη) και παχύ τοίχωμα. (Β) US Color Doppler (σε ασπρόμαυρη απεικόνιση) αναδεικνύει αυξημένη αγγείωση στα συμπαγή μέρη του όγκου (βέλος).

Μη ειδικά ευρήματα κακοήθειας:

1) Μέγεθος του όζου:

Το μέγεθος ενός όζου δεν βοηθά στη διάκριση ενός καλοήθους από έναν κακοήγη θυρεοειδικό όζο. Λανθασμένα σε μια πολυοζώδη βρογχοκήλη παρακεντάται συνήθως ο μεγαλύτερος όζος, ενώ στην ουσία ο όζος που συγκεντρώνει τα περισσότερα υπερηχογραφικά ευρήματα ύποπτα κακοήθειας είναι εκείνος που θα πρέπει να παρακεντάται. Ωστόσο παρόλο που και καλοήθεις όζοι μπορεί να αποκτήσουν πολύ μεγάλο μέγεθος, ένας όζος με μέγεθος που ξεπερνά τα 4 εκ είναι συνήθως κακοήθης.

Το μέγεθος ενός κακοήθους όζου επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου αφού αποδεδειγμένα οι μικρότεροι όζοι έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους μεγαλύτερους.

2) Μεταβολή του μεγέθους του όζου:

Η αύξηση του μεγέθους ενός όζου αποτελεί πτωχό δείκτη κακοήθειας. Οι συμπαγείς όζοι είναι πιθανότερο να αυξηθούν σε μέγεθος από τους κυστικούς όζους. Ταχέως αυξανόμενος σε μέγεθος κλινικά ανιχνεύσιμος όζος συχνότερα απαντάται στο αναπλαστικό καρκίνωμα, αλλά επίσης μπορεί να συμβεί σε λέμφωμα, σάρκωμα και περιστασιακά στο υψηλής κακοήθειας καρκίνωμα.

3) Ο αριθμός των όζων:

Η παρουσία πολλαπλών όζων στον θυρεοειδή δεν πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό καλοήθειας αυτών. Το συνολικό ενδεχόμενο κακοήθειας επί πολλαπλών όζων είναι ίδιο με την παρουσία μονήρους όζου. Το θυλακιώδες καρκίνωμα είναι συχνό σε πολυοζώδη βρογχοκήλη και το θηλώδες καρκίνωμα είναι πολυεστιακό στο 20% των περιπτώσεων.

5) F.N.A. (Fine Needle Aspiration) θυρεοειδικών όζων

Η FNA, (αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης), των θυρεοειδικών όζων είναι η πλέον ακριβής και ευρέως χρησιμοποιούμενη διαγνωστική μέθοδος για την αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την προεγχειρητική επιλογή των ασθενών για θυρεοειδεκτομή . Πραγματοποιείται είτε με ψηλάφηση (manual FNA), είτε με υπερηχογραφική καθοδήγηση (us guided FNA). Η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη FNA είναι ακριβέστερη, ασφαλής και έχει μικρή νοσηρότητα. Σε ποσοστό έως και 10% μπορεί να δώσει μη επαρκές δείγμα ωστόσο ως ελάχιστα επεμβατική μέθοδος μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές.

Ενδείξεις FNA : Όζοι που ανιχνεύθηκαν αρχικά ψηλαφητικά είναι συνήθως >1εκ σε μέγεθος και απαιτούν περαιτέρω έλεγχο που περιλαμβάνει πλήρες ιστορικό, κλινική εξέταση-ψηλάφηση και έλεγχο των επιπέδων της TSH στον ορό. Ασθενείς με φυσιολογική ή αυξημένη TSH πρέπει να υποβληθούν σε υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς αδένα, ενώ εκείνοι με ελαττωμένη TSH πρέπει να υποβληθούν σε σπινθηρογράφημα με ραδιοϊσότοπα. Μη λειτουργικοί όζοι στο σπινθηρογράφημα δεν απαιτούν περαιτέρω έλεγχο με FNA, ενώ λειτουργικοί όζοι απαιτούν υπερηχογραφικό έλεγχο.

Οι θυρεοειδικοί όζοι που ανιχνεύθηκαν αρχικά, τυχαία, σε υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτίδων αρτηριών ή των παραθυρεοειδών αδένων πρέπει κατ'αρχάς να υποβληθούν σε ειδικό υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς αδένα. Όζοι με διάμετρο >1 ή 1,5εκ πρέπει να υποβληθούν σε FNA, εκτός αν πρόκειται για απλές κύστεις ή κυστικούς όζους με διαφραγμάτια χωρίς συπαγή στοιχεία. Όζος με διάμετρο <1εκ θεωρείται υποψήφιος για FNA όταν έχει ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά όπως, μικροαποπιτανώσεις, χαμηλή ηχογένεια και πλήρη συμπαγή μορφολογία, ασαφή ή ανώμαλα όρια, κάθετο προσανατολισμό, εσωτερική αγγείωση και εξωκαψική επέκταση.

Τεχνική FNA: Πριν από τη διενέργεια της FNA απαιτείται η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς. Στη συνέχεια ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση στο εξεταστικό κρεβάτι, με τον αυχένα σε υπερέκταση, συνήθως με τη βοήθεια ενός μαξιλαριού που τοποθετείται κάτω από το κατώτερο τμήμα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης του ασθενούς. Ακολουθεί διενέργεια υπερηχογραφήματος, με κεφαλή συχνοτήτων 7-13MHz, για τον εντοπισμό του όζου που θα παρακεντηθεί. Όταν αυτό επιτευχθεί το δέρμα καθαρίζεται με

οινόπνευμα ή Betadine και στη συνέχεια χρησιμοποιείται αποστειρωμένο υπερηχογραφικό gel και η κεφαλή των υπερήχων καλύπτεται με αποστειρωμένο 'κάλυμμα'. Βελόνες 25-27 gauge θεωρούνται ιδανικές για τη διενέργεια της FNA. Μεγαλύτερες (21-23gauge) χρησιμοποιούνται για την κενωτική αναρρόφηση κυστικών όζων. Υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση ακολουθεί παρακέντηση του όζου και λήψη με αναρρόφηση του υλικού. Απαιτείται λήψη υλικού από 4 έως 6 διαφορετικά και κυρίως περιφερικά σημεία του όζου ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική δειγματοληψία. Το υλικό που λαμβάνεται απλώνεται σε πλακίδια που αποστέλλονται για κυτταρολογική μελέτη στο εργαστήριο.

Κυτταρολογική διάγνωση θυρεοειδικών όζων: Η προτεινόμενη σταδιοποίηση της F.N.A. όζων του θυρεοειδούς απεικονίζεται σχηματικά στον παρακάτω πίνακα:

SUGGESTED CATEGORY	ALTERNATE CATEGORY*	RISK OF MALIGNANCY†
Benign		<1%
Atypia of undetermined significance	Indeterminate follicular lesions	5-10%
	R/O neoplasm	
	Atypical follicular lesion	
	Cellular follicular lesion	
Neoplasm	Suspicious for neoplasm	20-30%
Suspicious for malignancy	—	50-75%
Malignant	—	100%
Nondiagnostic	Unsatisfactory	—

*These terms can be used instead of the suggested category terms (based on website response and National Cancer Institute meeting attendees).

†Data collected from literature. 1,9, 10,34,48,75,77,80-82

Πίνακας: Οδηγίες από το National Cancer Institute. Προτεινόμενη ταξινόμηση FNA θυρεοειδούς.

Αναλυτικότερα οι κατηγορίες έχουν ως εξής:

1) Καλοήθης

A) Κατηγορία με μικρή πιθανότητα κακοήθειας (<1%)

B) Η κατηγορία περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται, τις εξής οντότητες:

- Οζώδης βρογχοκήλη
- Χρόνια θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- Υπερπλαστικός/Αδενωματώδης όζος
- Κολλοειδής όζος

2) Άτυπη αλλοίωση απροσδιόριστης σημασίας

A) Πιθανότητα κακοήθειας από 5-10%

B) Ετερογενής κατηγορία η οποία περιλαμβάνει τις περιπτώσεις εκείνες που τα κυτταρολογικά ευρήματα δεν είναι ενδεικτικά καλοήθειας, ωστόσο ο βαθμός της κυτταρικής ή αρχιτεκτονικής ατυπίας δεν είναι επαρκής για την κατάταξή τους στα θυλακιώδη νεοπλάσματα, νεοπλάσματα από κύτταρα Hurthle ή ύποπτα για κακοήθεια νεοπλάσματα.

3) Θυλακιώδες νεόπλασμα

A) Μικρός έως μέτριος κίνδυνος κακοήθειας (20-30%)

B) Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τα θυλακιώδη νεοπλάσματα και τα νεοπλάσματα από κύτταρα Hurthle.

Γ) 20% των θυλακιωδών νεοπλασμάτων αποδείχτηκαν κακοήθη μετά από χειρουργική εξαίρεση. Ο κίνδυνος κακοήθειας στα νεοπλάσματα από κύτταρα Hurthle με διάμετρο >3,5εκ είναι μεγαλύτερος από 20%

4) Ύποπτη για κακοήθεια

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για :

- Υποψία θηλώδους καρκινώματος. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτής της ομάδας (50-75%) αφορούν θυλακιώδη παραλλαγή θηλώδους καρκινώματος.

- Υποψία μυελοειδούς καρκινώματος. (Ανεπαρκές όμως δείγμα για ανάδειξη με ανοσοιστοχημεία της καλσιτονίνης και επιβεβαίωση του μυελωειδούς καρκινώματος)
- Υποψία πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς λεμφώματος.
- Υποψία αναπλαστικού καρκινώματος. (Λόγω συνολικής νέκρωσης των κυττάρων της αλλοίωσης)

5) Κακοήθης

Το δείγμα είναι διαγνωστικό για θηλώδες, μυελοειδές, αναπλαστικό και μεταστατικό καρκίνωμα. Η πιθανότητα ψευδός θετικού αποτελέσματος είναι <1% στην κατηγορία αυτή.

6) Μη διαγνωστική

Το δείγμα εξετάστηκε αλλά είναι μη διαγνωστικό λόγω: περιορισμένου κυτταρικού περιεχομένου, απουσία θυλακιωδών κυττάρων, παρουσία πολλών στοιχείων αίματος, κακή σταθεροποίηση και κακή διατήρηση των κυτταρικών στοιχείων.

Συμπερασματικά: Η FNA μπορεί να ορίσει τη φύση μιας εστιακής αλλοίωσης με υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια στην περίπτωση μη θυλακιωδών αλλοιώσεων.

Ο κύριος περιορισμός της FNA είναι η αδυναμία διαχωρισμού μεταξύ θυλακιώδους αδενώματος και καρκίνου. Η διάκριση εξαρτάται κυρίως από την απόδειξη καψικής ή αγγειακής διήθησης στα ιστοτεμάχια το οποίο απαιτεί την εξέταση μεγάλου αριθμού τεμαχιδίων από την βλάβη.

Ο κίνδυνος θυλακιωδών νεοπλασμάτων είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς πάνω από 50 ετών παρά σε νεότερους. Σε πολλούς θυλακιώδους όζους η χειρουργική εκτομή παραμένει ο μοναδικός τρόπος για να εξασφαλιστεί η ακριβής διάγνωση.

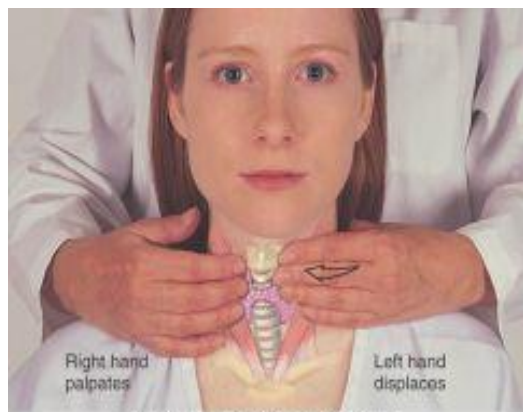
Μια κυτταρολογική διάγνωση κακοήθειας επιτρέπει στον ασθενή να ενημερωθεί ότι είναι πιθανό το χειρουργείο και αν είναι σίγουρος ο τύπος του όγκου, μπορεί να διεξαχθεί χειρουργική διαδικασία ενός σταδίου χωρίς να είναι αναγκαία η ιστολογική επιβεβαίωση.

ΜΕΡΟΣ 3

ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

1. Εισαγωγή

Οι όζοι του θυρεοειδούς είναι εξαιρετικά συχνοί και ανευρίσκονται σε αυτοψίες σε ποσοστό που αγγίζει το 50% του γενικού πλήθους. Η ψηλάφηση αποτελεί κλινικά την πιο σημαντική διαγνωστική προσέγγιση παθήσεων του θυρεοειδούς εξαιτίας της επιφανειακής εντόπισης του αδένα. Οι ψηλαφητοί όζοι του θυρεοειδούς είναι συχνοί, στις γυναίκες ανευρίσκονται σε ποσοστό περίπου 5,3% και στους άνδρες σε ποσοστό 0,8%. Οι τεχνολογικές εξελίξεις τα τελευταία χρόνια στον τομέα της υπερηχογραφίας και η χρήση υψηλής συχνότητας και ευκρίνειας υπερήχων έχουν καταστήσει εφικτή την εντόπιση όζων πολύ μικρού μεγέθους, οι οποίοι δεν είναι εφικτό να εντοπιστούν ψηλαφητικά. Επιπρόσθετα, συχνά οι όζοι αποτελούν τυχαία ευρήματα κατά τη διενέργεια άλλων απεικονιστικών εξετάσεων π.χ. αξονικής τομογραφίας τραχήλου και έγχρωμου Doppler καρωτίδων.



Εικόνα. Τεχνική ψηλάφησης θυρεοειδούς.

Ένας συμπαγής και σκληρός στην ψηλάφηση όζος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Ωστόσο η ψηλάφηση είναι υποκειμενική και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον εξεταστή, το μέγεθος και τη θέση του όζου. Η υπερηχογραφική ελαστογραφία πρόκειται για μια νέα υπερηχογραφική τεχνική, η οποία προσπαθεί να αναδείξει αντικειμενικότερα τη σκληρότητα των όζων, ψηλαφητών και μη και βασίζεται στην κοινώς αποδεκτή συνθήκη ότι ένας κακοήθης όζος είναι σκληρότερος από έναν καλοήγη και σκληρότερος σε σύγκριση με το υγιές θυρεοειδικό παρέγχυμα.

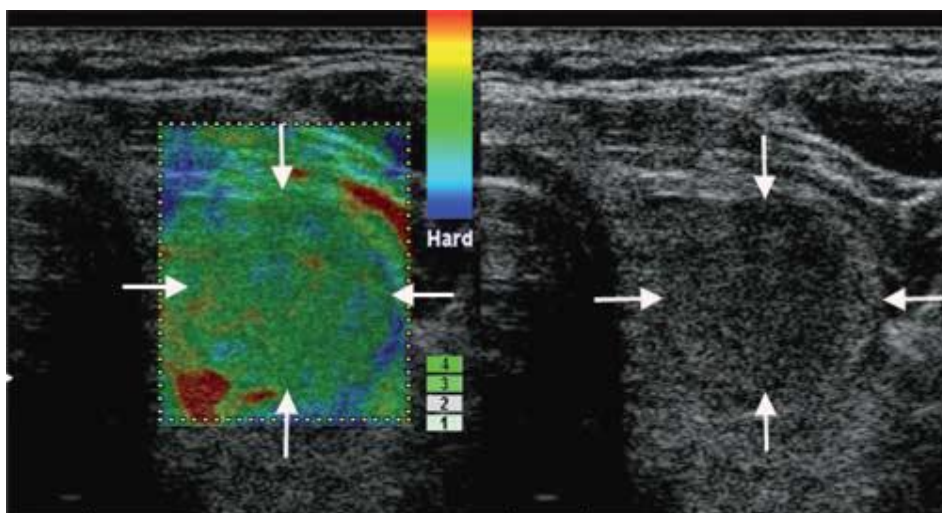
2) Η συμβολή της ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους από κακοήθη θυρεοειδικό όζο.

A. Strain elastography

Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την ελαστογραφία σε όζους του θυρεοειδή αφορούν τη strain ελαστογραφία. Πρόκειται για την πρώτη υπερηχογραφική ελαστογραφική μέθοδο που αναπτύχθηκε και η οποία απεικονίζει τις μηχανικές ιδιότητες δηλ. τη “σκληρότητα” των θυρεοειδικών όζων και του περιβάλλοντος θυρεοειδικού παρεγχύματος. Μετρά και απεικονίζει την αξονική παραμόρφωση ενός ιστού που προκαλείται από μηχανική πίεση. Στον θυρεοειδή ως πηγή μηχανικής πίεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο μηχανική πίεση που ασκείται μέσω του ηχοβολέα από τον εξεταστή καθώς επίσης και ο καρωτιδικός παλμός.

A.1) Πραγματικού χρόνου ελαστογραφία (RTE) με manual εξωτερική συμπίεση και off-line και on-line επεξεργασία των strain εικόνων.

Σε αυτή την τεχνική ο εξεταζόμενος ιστός υπόκειται σε σταδιακή εξωτερική συμπίεση με τη βοήθεια του ηχοβολέα. Αυτή η τεχνική είναι ιδανική για τον θυρεοειδή, ο οποίος λόγω της επιφανειακής του θέσης μπορεί εύκολα και αποτελεσματικά να συμπιεστεί κόντρα στις υποκείμενες ανατομικές δομές. Οι strain ελαστογραφικές εικόνες κατασκευάζονται από επεξεργασία των μετρήσεων των εστιακών παραμορφώσεων που προκαλούνται από τη συμπιεστική δύναμη που ασκείται στην επιφάνεια του αδένα. Τα ελαστογράμματα που προκύπτουν από τις μετρήσεις αυτές επιπροβάλλονται σε μία B-mode ελαστογραφική εικόνα (εικόνα 1).

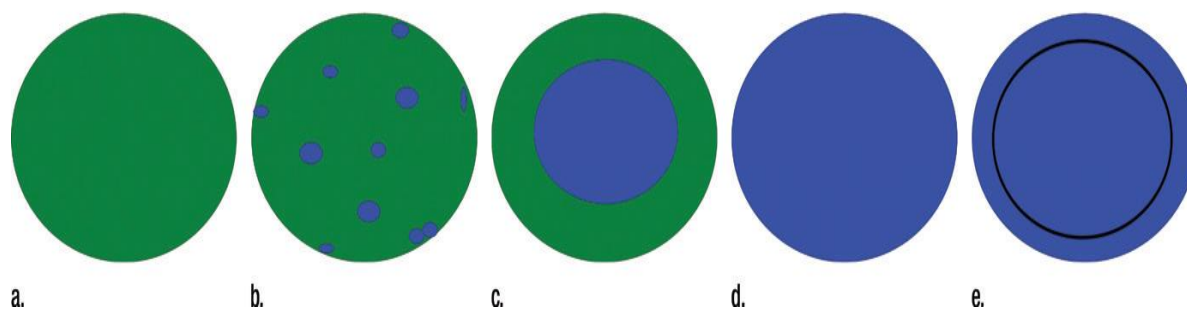


Εικόνα 1. RTE (Real Time Elastography) θυρεοειδικού όζου με άσκηση εξωτερικής μηχανικής συμπίεσης από τον εξεταστή. Ο όζος σηματοδοτείται από τα λευκά βέλη. Elasticity score 1. Αποδείχθηκε ότι αφορά σε καλοήγη υπερπλαστικό θυρεοειδικό όζο.

Τεχνική: Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με τον αυχένα σε έκταση. Πραγματοποιείται αρχικά B-mode υπερηχογραφική εξέταση και έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία του θυρεοειδούς. Στη συνέχεια και αφού έχει επιτευχθεί η εντόπιση του όζου διεξάγεται η ελαστογραφία. Ζητείται από τον ασθενή να μην αναπνέει και να μην καταπίνει για λίγα δευτερόλεπτα ώστε να περιοριστούν τα κινητικά σφάλματα. Ο εξεταστής ασκεί με τη βοήθεια του ηχοβολέα ελαφρές σταθερές συμπίεσεις στην επιφάνεια του τραχήλου ακριβώς πάνω από το εξεταζόμενο όζο ώστε να περιορίζονται οι πλάγιες κινήσεις. Κατά τη διάρκεια των συμπίεσεων η ελαστογραφική εικόνα και μια B-mode εικόνα προβάλλονται ταυτόχρονα στην οθόνη του υπερηχοτομογράφου. Στην ελαστογραφική εικόνα, (ελαστογράμμα), η ελαστικότητα των ιστών απεικονίζεται είτε ασπρόμαυρη, είτε με μια κλίμακα χρωμάτων από κόκκινο που αντιπροσωπεύει περιοχές μεγάλης ελαστικότητας και άρα "μαλακές", έως μπλε, που αντιπροσωπεύει περιοχές μικρής ελαστικότητας και άρα "σκληρές". Ωστόσο διαφορετικές εταιρείες χρησιμοποιούν διαφορετικούς χρωματικούς χάρτες για να απεικονίσουν το μαλακό και το σκληρό.

Η συνολική διάρκεια της ελαστογραφικής εξέτασης δεν ξεπερνά τα 8-10 λεπτά.

Ταξινόμηση των όζων: Τα ελαστογράμματα των όζων του θυρεοειδούς που προκύπτουν μετά τη διενέργεια strain ελαστογραφίας μελετώνται και οι όζοι ταξινομούνται με βάση τα κριτήρια Rago (Εικ. 2) και Asteria (Εικ.3). Τα κριτήρια Rago αποτελούν στην ουσία εξέλιξη της κλίμακας των Ueno et al και τα κριτήρια Asteria εξέλιξη της κλίμακας Ito et al. Οι όζοι ανάλογα της ελαστικότητάς τους, σύμφωνα με τα κριτήρια Rago, λαμβάνουν σκορ από 1 έως 5 και σύμφωνα με τα κριτήρια Asteria, λαμβάνουν σκορ από 1 έως 4.

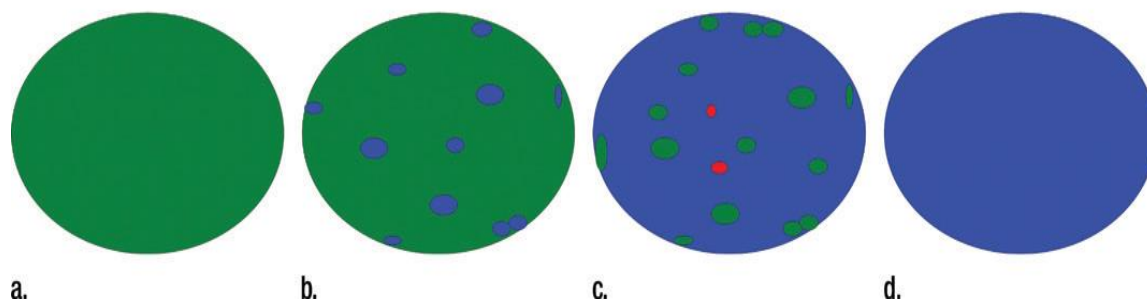


Εικόνα 2. Κριτήρια Rago. Elastography scores according to Rago criteria. (a) A score of 1 indicated even elasticity in the whole nodule. (b) A score of 2 indicated

elasticity in a large part of the nodule. (c) A score of 3 indicated elasticity only at the peripheral part of the nodule. (d) A score of 4 indicated no elasticity in the nodule. (e) A score of 5 indicated no elasticity in the nodule or in the area showing posterior shadowing.

Σύμφωνα με τα κριτήρια Rago (Εικ.2) ένας όζος λαμβάνει σκορ 1 αν εμφανίζει ίση ελαστικότητα όλος ο όζος, σκορ 2 αν εμφανίζει ελαστικότητα ένα μεγάλο τμήμα του όζου, σκορ 3 αν εμφανίζει ελαστικότητα μόνο στην περιφέρειά του, σκορ 4 αν δεν εμφανίζει ελαστικότητα ολόκληρος ο όζος και σκορ 5 αν δεν εμφανίζει ελαστικότητα ολόκληρος ο όζος και η περιοχή οπίσθιας σκιάς.

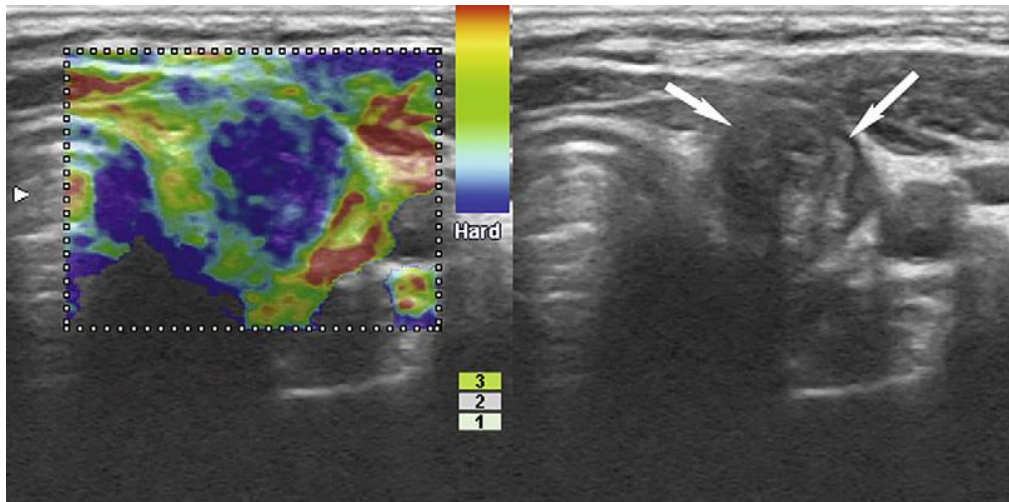
Σύμφωνα με τα κριτήρια Asteria (Εικ.3) ένας όζος βαθμολογείται με σκορ 1 αν εμφανίζει στο σύνολό του ελαστικότητα, με σκορ 2 αν εμφανίζει ελαστικότητα σε ένα μεγάλο τμήμα της εξεταζόμενης περιοχής, με σκορ 3 αν εμφανίζει ανελαστικότητα στο μεγαλύτερο μέρος της εξεταζόμενης περιοχής και με σκορ 4 αν εμφανίζεται στο σύνολό του ανελαστικός.



Εικ.3. Κριτήρια Asteria. Elastography scores according to Asteria criteria. (a) A score of 1 indicated elasticity in the whole examined area.(b) A score of 2 indicated elasticity in a large part of the examined area. (c) A score of 3 indicated stiffness in a large part of the examined area. (d) A score of 4 indicated a nodule without elasticity.

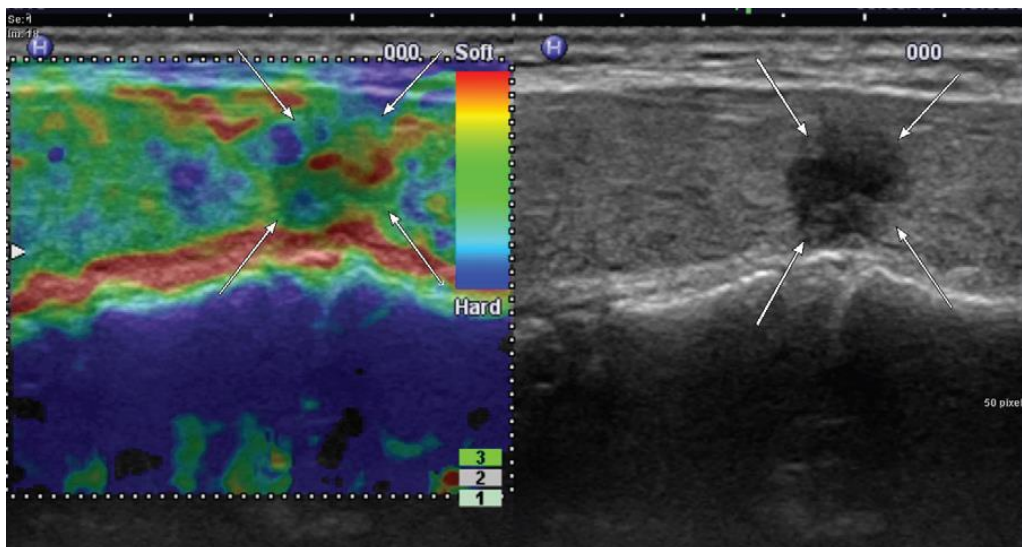
Βασιζόμενες στις αρχικές μελέτες των Lyshchik et al., Asteria et al. και Rago et al., οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες που μελετούν θυρεοειδικούς όζους χρησιμοποιώντας strain ελαστογραφία, κατά την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων τους, θεωρούν κατά σύμβαση ύποπτους για κακοήθεια τους όζους που έχουν σκορ 4 και 5 κατά Rago και 3 και 4 κατά

Asteria. Όζοι δηλαδή που είτε είναι πλήρως ανελαστικοί δηλ. σκληροί ή κατά το μεγαλύτερο τμήμα τους ανελαστικοί (Εικ.4).



Εικόνα 4. Υπόηχος όζος αριστερού λοβού που λαμβάνει σκορ 4 τόσο στα κριτήρια Rago όσο και στα κριτήρια Asteria και ο οποίος αποδείχθηκε χειρουργικά ότι αφορούσε σε θηλώδες καρκίνωμα.

Όζοι με σκορ μικρότερο από το 4, που είναι εξ'ολοκλήρου ή κατά το πλείστον ελαστικοί δηλ. μαλακοί εμφανίζουν πολύ μικρή πιθανότητα κακοήθειας (Εικ. 1, 5).



Εικόνα 5. Υπόηχος όζος με ασαφή όρια, κάθετο προσανατολισμό και elasticity score 2 κατά Rago και Asteria. Αποδείχθηκε χειρουργικά ότι αφορά σε θηλώδες καρκίνωμα

A.2) Strain ελαστογραφία με χρήση της παλμικότητας της καρωτίδας αρτηρίας ως πηγή μηχανικής πίεσης.

Τεχνική: Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με τον αυχένα σε έκταση. Προηγείται απλός υπερηχογραφικός έλεγχος του θυρεοειδούς και εντοπισμός του θυρεοειδικού όζου. Ο ηχοβολέας τοποθετείται με ελαφρά πίεση στην επιφάνεια του τραχήλου στο επίπεδο του όζου και ζητείται από τον ασθενή να μην αναπνέει. Ο εξεταστής δεν ασκεί πίεση και ως πηγή μηχανικής πίεσης χρησιμοποιείται ο καρωτιδικός παλμός.

Ο θόρυβος που προκύπτει με την συγκεκριμένη τεχνική είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με την άσκηση εξωτερικής πίεσης και για το λόγο αυτό ήδη στα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα ελαστογραφίας υπάρχουν εγκατεστημένες τεχνικές προσδιορισμού της ποιότητας και της αξιοπιστίας του ελαστογράμματος. Επιπρόσθετα, διαφοροποιήσεις στις μετρήσεις της ελαστικότητας του όζου και του φυσιολογικού παρεγχύματος μπορεί να προκύψουν από αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής strain ελαστογραφίας αποτελεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα επηρεάζονται σε μικρότερο βαθμό από τον εξεταστή. Επιπρόσθετα εξαλείφεται το σφάλμα που προκύπτει από την πλάγια μετακίνηση του αδένου κατά την άσκηση εξωτερικής πίεσης.

Οι όζοι ταξινομούνται και πάλι με βάση τα κριτήρια Rago και Asteria σε ύποπτους για κακοήθεια ή μη όζους.

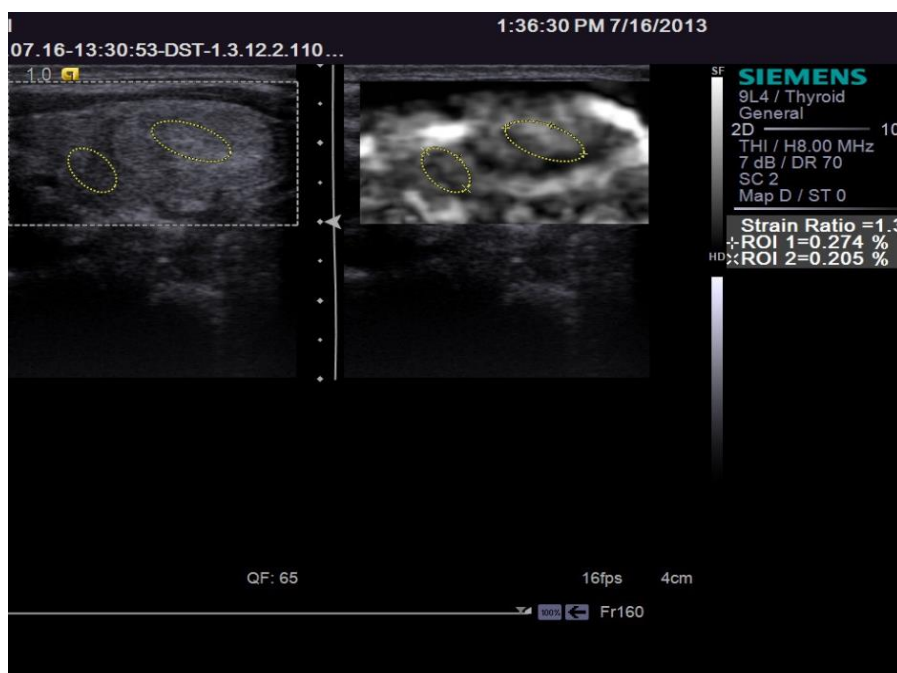
A.3) Semi-quantitative strain ελαστογραφία.

Η strain ελαστογραφία αποτελεί μία ποιοτική μέθοδο εκτίμησης της ελαστικότητας και συνεπώς της σκληρότητας ενός θυρεοειδικού όζου, γεγονός που αποτελεί και το βασικό της μειονέκτημα. Στη semi-quantitative (ημιποσοτική) strain ελαστογραφία χρησιμοποιούνται διάφοροι λόγοι (strain ratios), που μας δίνουν μια ημιποσοτική εκτίμηση της ελαστικότητας. Τα strain ratios συγκρίνουν, χρησιμοποιώντας τα ελαστογράμματα, την ελαστικότητα ενός όζου με την ελαστικότητα του γειτονικού φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος, δίνοντάς μας ένα αριθμητικό αποτέλεσμα.

Η semi-quantitative strain ελαστογραφία έχει φυσικά τα μειονεκτήματα της strain ελαστογραφίας, όπως λόγου χάρη τα κινητικά artifacts και τα σφάλματα από

τη φυσιολογική παλμικότητα της καρωτίδας, ωστόσο έχει το πλεονέκτημα να δίνει μια αριθμητική εκτίμηση της ελαστικότητας του όζου.

Για να είναι τα strain ratios πιο ακριβή, πρέπει να πραγματοποιούνται περισσότερες από μία μετρήσεις, από διαφορετικά σημεία του όζου. Επιπλέον περισσότερες από μία μετρήσεις πρέπει να γίνονται και στο περίξ φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα και σε απόσταση έως 1 εκ μακριά από τον εξεταζόμενο όζο. Οι περιοχές φυσιολογικού ιστού πλησίον των καρωτίδων αρτηριών πρέπει να αποφεύγονται. Η ύπαρξη φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τον υπολογισμό του strain ratio. Σε αρκετές περιπτώσεις πολυοζώδους βρογχοκήλης ο υπολογισμός του είναι αδύνατος λόγω μη ύπαρξης φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού. Η συνύπαρξη διάχυτης θυρεοειδοπάθειας του παρεγχύματος όπως για παράδειγμα θυρεοειδίτιδας Hashimoto πιθανότατα επηρεάζει τις μετρήσεις και το strain ratio και οδηγεί σε ανακριβή αποτελέσματα.



Εικόνα 6. Υπολογισμός strain ratio. Το ROI 1 τοποθετείται στο υγιές παρέγχυμα και το ROI 2 εντός του όζου. Ο όζος αποδείχθηκε καλοήθης μετά από παρακέντηση δια λεπτής βελόνης και κυτταρολογική εξέταση.

Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες θεωρούν ότι οι όζοι με strain ratio δηλ. λόγο ελαστικότητας όζου/ελαστικότητα φυσιολογικού παρεγχύματος = ή >2 έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι κακοήθεις. Cantisani et al. αναφέρει ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 97,3%, 91,7%, 87,8% και 98,2% για την πρόβλεψη κακοήθειας χρησιμοποιώντας ένα strain ratio $>ή =2$.

A.4.) Η συμβολή της strain ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους από κακοήθη θυρεοειδικό όζο. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Η απλή υπερηχογραφία αποτελεί μια εξαιρετική απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση ενός θυρεοειδικού όζου, αλλά δεν μπορεί με ασφάλεια να διαφοροδιαγνώσει έναν καλοήθη από έναν κακοήθη όζο. Η ελαστογραφία είναι μια καινούργια υπερηχογραφική τεχνική που προσανατολίζεται προς την κατεύθυνση αυτή. Οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες αφορούν την strain ελαστογραφία, που είναι και η παλαιότερη και στοχεύουν στην διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση θυρεοειδικού καρκίνου. Το ερώτημα αν η ελαστογραφία έχει χρησιμότητα στη διαφοροδιάγνωση θυρεοειδικών όζων και αν μπορεί να βοηθήσει ή ακόμη και να αντικαταστήσει την FNA αποσχολεί πολλές από αυτές τις μελέτες ήδη από το 2005.

Οι Lyschik et al. μελέτησαν 52 όζους σε 31 ασθενείς. Βαθμολόγησαν τους όζους, αναλόγως της ελαστικότητάς τους, με μια κλίμακα σκορ από 1 έως 4 και θεώρησαν ύποπτους για κακοήθεια τους όζους που συγκέντρωσαν σκορ 4. Αναφέρουν ευαισθησία στην ανίχνευση κακοήθειας 82% και ειδικότητα που αγγίζει το 96%. Οι Rago et al. μελέτησαν 92 θυρεοειδικούς όζους με Real Time Elastography (RTE) και χρησιμοποίησαν μια κλίμακα σκορ ελαστικότητας από 1 έως 5 για τη βαθμολόγηση της ελαστικότητας των όζων. Βρήκαν ότι όζοι με σκορ ελαστικότητας 4-5 είναι εξαιρετικά ύποπτοι για κακοήθεια, με ευαισθησία στη διάγνωση κακοήθειας 97% και ειδικότητα που φτάνει το 100%. Οι Asteria et al στη συνέχεια εφάρμοσαν παρόμοια τεχνική κατά τη μελέτη 86 όζων. Χρησιμοποιώντας μια 4-scale κλίμακα για την ταξινόμηση της ελαστικότητας των όζων και θεωρώντας ύποπτους τους όζους με σκορ ελαστικότητας 3 και 4 αναφέρουν ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση θυρεοειδικού καρκίνου 94,1% και 81% αντίστοιχα. Πρόκειται για τις πρωταρχικές μελέτες που θέσπισαν τα κριτήρια Rago και Asteria και πάνω στις οποίες βασίστηκαν πολυάριθμες μεταγενέστερες μελέτες. Και οι τρεις αυτές μελέτες χρησιμοποίησαν εμπορικά διαθέσιμα συστήματα strain ελαστογραφίας και σαν πηγή μηχανικής πίεσης την εφαρμογή εξωτερικής συμπίεσης με τον ηχοβολέα από τον εξετασθη. Αντίθετα οι H.J.Moon et al. μελέτησαν 703 όζους σε 676 ασθενείς και απέδειξαν ότι το σκορ ελαστικότητας (κριτήρια Rago και Asteria), είτε ο συνδυασμός των US χαρακτηριστικών και του σκορ ελαστικότητας, δεν έχουν υψηλότερη ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική αξία από τα απλά US χαρακτηριστικά στη διάγνωση κακοήθειας στον θυρεοειδή.

Μια μετα-ανάλυση από τους Friedrich Rust et al που επεξεργάστηκε τα δεδομένα 8 μελετών που χρησιμοποίησαν strain ελαστογραφία για τη μελέτη 639 θυρεοειδικών όζων, κατέληξε σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσο αφορά

τη χρησιμότητα της μεθόδου. Συγκεκριμένα ανέδειξε ευαισθησία και ειδικότητα της ελαστογραφίας, 92% και 90% αντίστοιχα, στη διάγνωση κακοήθους θυρεοειδικού όζου. Η μοναδική δημοσιευμένη μελέτη από τους Dighe et al. που χρησιμοποιεί την παλμικότητα της καρωτίδας ως πηγή μηχανικής πίεσης έδειξε ότι η τεχνική αυτή της ελαστογραφίας διαγιγνώσκει με ευαισθησία έως 88,7% και ειδικότητα έως 77,5% τους κακοήθεις θυρεοειδικούς όζους. Τέλος οι Cantisani et al. δημοσίευσαν ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV αντίστοιχα 97.3%, 91.7 %, 87.8 % και 98.2 % για την πρόβλεψη κακοήθειας, χρησιμοποιώντας ένα strain ratio ≥ 2 (ελαστικότητα φυσιολογικού παρεγχύματος /ελαστικότητα αλλοίωσης).

B. Δυναμικές μέθοδοι ελαστογραφίας

Οι δυναμικές μέθοδοι ελαστογραφίας αναπτύχθηκαν αργότερα από την strain ελαστογραφία και τα βιβλιογραφικά δεδομένα που διαθέτουμε για τη χρήση τους στην υπερηχογραφική διερεύνηση των θυρεοειδικών όζων είναι περιορισμένα.

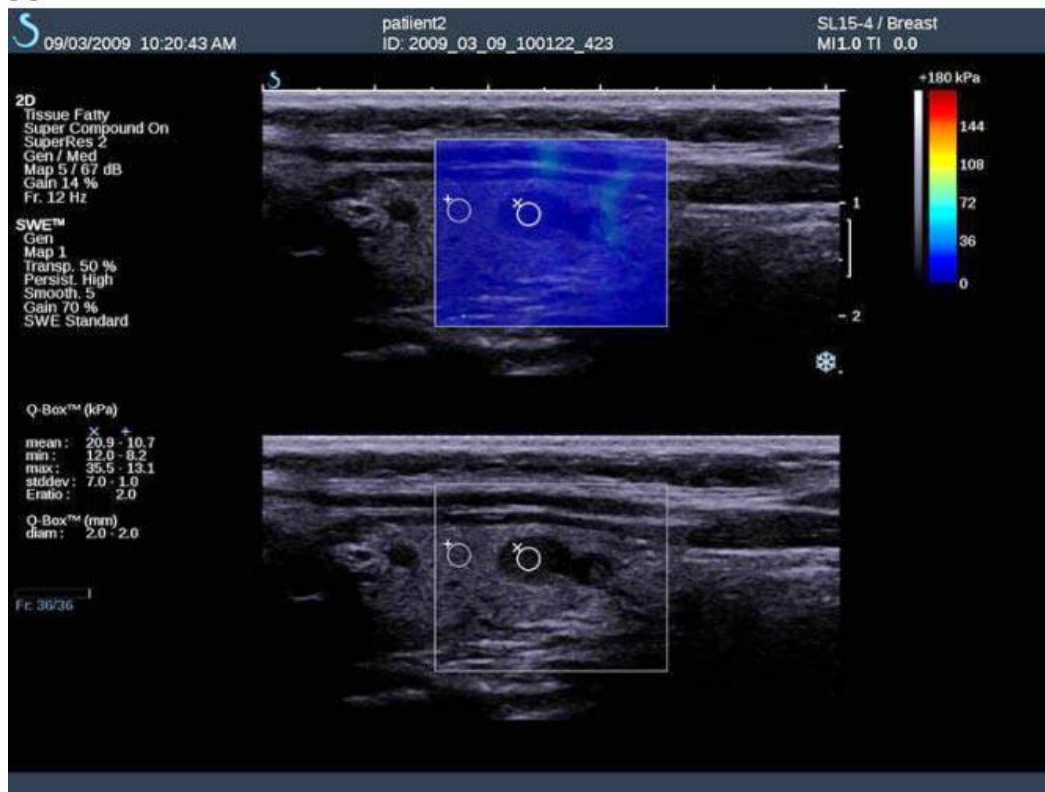
B.1. Shear Wave Elastography

Στη shear-wave ελαστογραφία ο ηχοβολέας του μηχανήματος των υπερήχων τοποθετείται με ελαφρά πίεση στην επιφάνεια του τραχήλου του εξεταζομένου. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με τον αυχένα του σε έκταση. Ο ηχοβολέας παράγει ένα κύμα ακουστικών παλμών οι οποίοι επάγουν τη δημιουργία μιας δύναμης γνωστής και ως acoustic radiation force. Η δύναμη αυτή διαταράσσει τους υποκείμενους ιστούς και το θυρεοειδικό παρέγχυμα που αντιδρούν, ως ελαστικά μέσα, με μια δύναμη επαναφοράς. Η δύναμη επαναφοράς επάγει τη δημιουργία shear-waves τα οποία διαδίδονται εγκαρσίως στον ιστό. Η ταχύτητα διάδοσης αυτών των κυμάτων μας δίνει την εκτίμηση της ελαστικότητας του θυρεοειδικού παρεγχύματος και των θυρεοειδικών όζων.

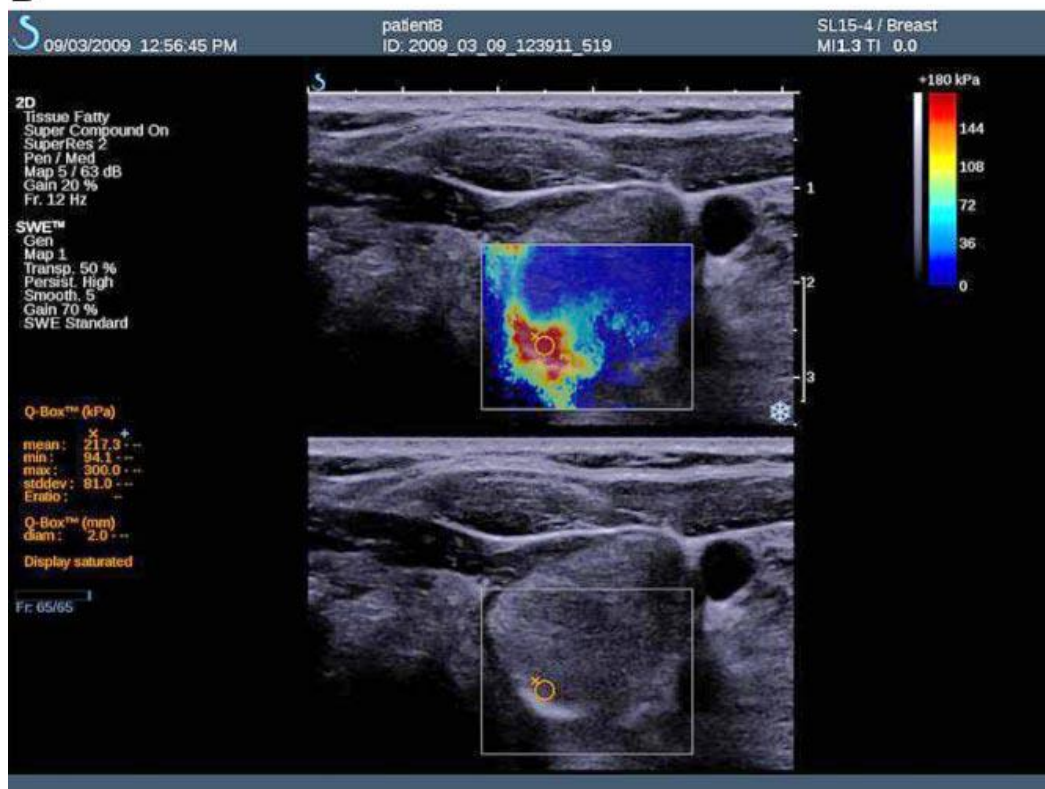
Η ελαστικότητα κωδικοποιείται σε μια έγχρωμη εικόνα, όπου με μπλε απεικονίζονται οι περιοχές με μεγάλη ελαστικότητα και άρα οι μαλακές περιοχές και με κόκκινο οι περιοχές με μικρή ελαστικότητα και άρα οι σκληρές περιοχές (Εικ.7). Επιπρόσθετα η SWE μας δίνει και μια ποσοτική εκτίμηση της ελαστικότητας της εξεταζόμενης περιοχής, που ονομάζεται δείκτης ελαστικότητας (elasticity index E.I.) και εκφράζεται σε kilo-Pascal (kPa). Οι θυρεοειδικοί όζοι με $EI > 65kPa$ θεωρούνται ύποπτοι για κακοήθεια (Εικ.7). Ο

υπολογισμός του EI γίνεται με την κατάλληλη τοποθέτηση του ROI εντός του εξεταζόμενου όζου.

A



B



Εικ.7 SWE θυρεοειδικών όζων. Α. Καλοήθης όζος. Β. Θηλώδες καρκίνωμα.

B.2. Η συμβολή της SWE στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους από κακοήθη θυρεοειδικό όζο. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Λίγες σε αριθμό είναι οι δημοσιεύμενες μελέτες που ερευνούν τη χρήση της SWE στη διαφοροδιάγνωση καλοήθων από κακοήθεις θυρεοειδικούς όζους. Η SWE αναπτύχθηκε αργότερα από τη strain ελαστογραφία και τα ερευνητικά δεδομένα που έχουμε προς το παρόν στη διαθεσή μας είναι περιορισμένα.

Οι Sebag et al. μελέτησαν 146 όζους σε 93 ασθενείς. Θεωρώντας ότι οι όζοι με δείκτη ελαστικότητας $EI > 65 \text{kPa}$ είναι ύποπτοι για κακοήθεια, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η SWE, ως μεμονομένη μέθοδος, έχει ευαισθησία 85,2% και ειδικότητα 93,9% στη διάγνωση κακοήθους θυρεοειδικού όζου. Αργότερα οι Bhatia et al. μελέτησαν με SWE 81 όζους σε 74 ασθενείς και θεωρώντας ύποπτους τους όζους με δείκτη ελαστικότητας $EI > 34,5 \text{kPa}$, πέτυχαν ευαισθησία και ειδικότητα 76,9% και 71,1% αντίστοιχα. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα, οι Kim et al., όχι μόνο απέδειξαν τη χρησιμότητα της SWE αλλά κατέληξαν και στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός u/s χαρακτηριστικών και SWE εξασφαλίζει εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση θυρεοειδικού καρκίνου.

B.3. A.R.F.I. Imaging (Acoustic Radiation Force Imaging)

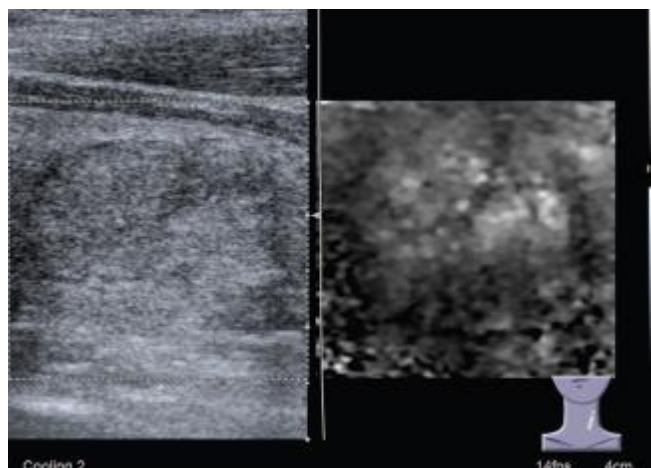
Η A.R.F.I. ελαστογραφία είναι και αυτή μια δυναμική μέθοδος ελαστογραφίας. Ο ηχοβολέας των υπερήχων τοποθετείται με ελαφρά πίεση στην επιφάνεια του τραχήλου του ασθενούς και παράγει ένα κύμα εντοπισμένων παλμών, οι οποίοι με τη σειρά τους επάγουν μια δύναμη γνωστή και ως acoustic radiation force. Η δύναμη αυτή μπορεί να προκαλέσει μια εντοπισμένη παραμόρφωση στον υποκείμενο θυρεοειδικό ιστό. Η παραμόρφωση καταμετράται σε συγκεκριμένο, γνωστό χρόνο, μετά την παύση του παλμού και με κατάλληλο λογισμικό γίνεται επεξεργασία των μετρήσεων και απεικόνιση αυτών ως ελαστογράμμα. Τα ελαστογράμματα αυτά αναφέρονται συχνά και ως VTI (Virtual Touch Imaging).

Παράλληλα η εφαρμογή της acoustic radiation force στην επιφάνεια του τραχήλου έχει σαν αποτέλεσμα ο υποκείμενος θυρεοειδικός ιστός να δρά ως ελαστικό μέσο και να παράγονται, ως αποτέλεσμα της δύναμης αυτής, εγκάρσια κύματα (shear waves), τα οποία ταξιδεύουν στον θυρεοειδικό ιστό με μια συγκεκριμένη ταχύτητα. Η ταχύτητα αυτή μετράται και παίρνουμε με τον τρόπο αυτό πληροφορίες για την ελαστικότητα και άρα τη σκληρότητα της μελετώμενης περιοχής. Οι μετρήσεις αυτές αναφέρονται συχνά και ως VTQ (Virtual Touch Quantification).

Οι όζοι του θυρεοειδούς αδένος, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους στην VTI ελαστογραφική εικόνα κατηγοριοποιούνται ως εξής:

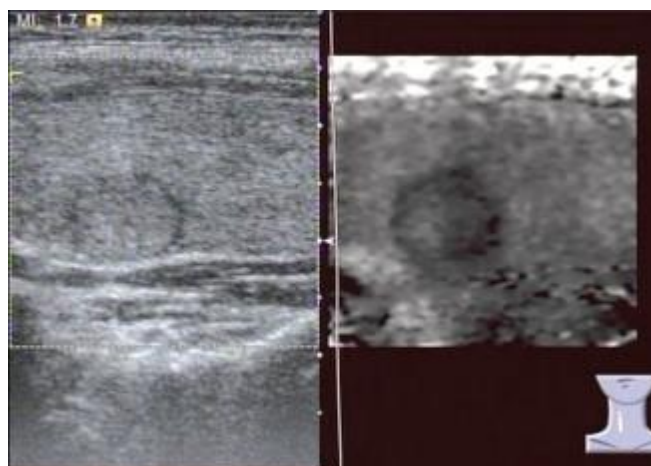
- 1) “softer” δηλ. μαλακός, όταν ο όζος εμφανίζεται πιο άσπρος από το γειτονικό θυρεοειδικό παρέγχυμα (Εικ.8).
- 2) “equal stiffness” δηλ. ίσης σκληρότητας, όταν ο όζος εμφανίζεται με τον ίδιο χρώμα με το γειτονικό θυρεοειδικό ιστό.
- 3) “stiffer” δηλ. σκληρότερος, όταν ο όζος εμφανίζεται πιο μαύρος (>50%) από το περιβάλλον παρέγχυμα (Εικ.9,10).
- 4) “cellular sample” δηλ. δίκην μελικηρύθρας, όταν ο όζος εμφανίζεται με εναλλασσόμενη κατανομή του άσπρου-μαύρου δίκην μελικυρήθρας (Εικ.11).

Εικόνα 8



A.R.F.I. ελαστογραφία θυρεοειδικού όζου. Ο όζος εμφανίζεται να περιέχει περιοχές πιο άσπρες από το περιβάλλον υγιές παρέγχυμα. Κατηγοριοποιείται ως “softer” και αποδείχθηκε ιστολογικά ότι αφορά σε καλοήγη όζο.

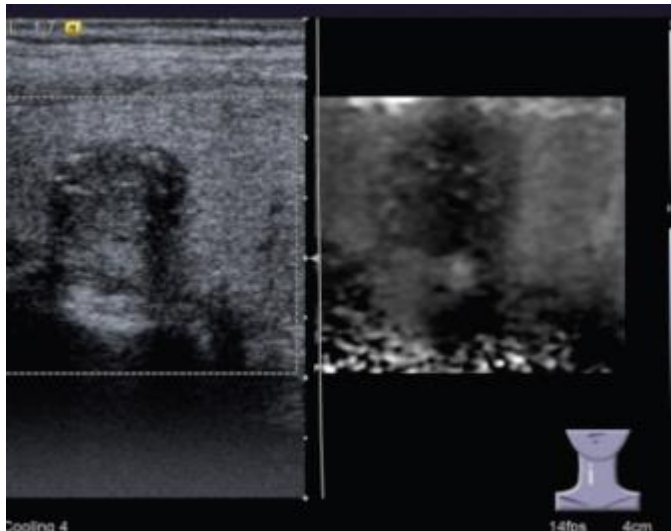
Εικόνα 9



A.R.F.I. ελαστογραφία θυρεοειδικού όζου. Ο όζος εμφανίζεται πιο μαύρος από το γειτονικό θυρεοειδικό παρέγχυμα και κατηγοριοποιείται ως “stiffer” και αποδείχθηκε ιστολογικά ότι αφορά σε θυλακιώδες καρκίνωμα

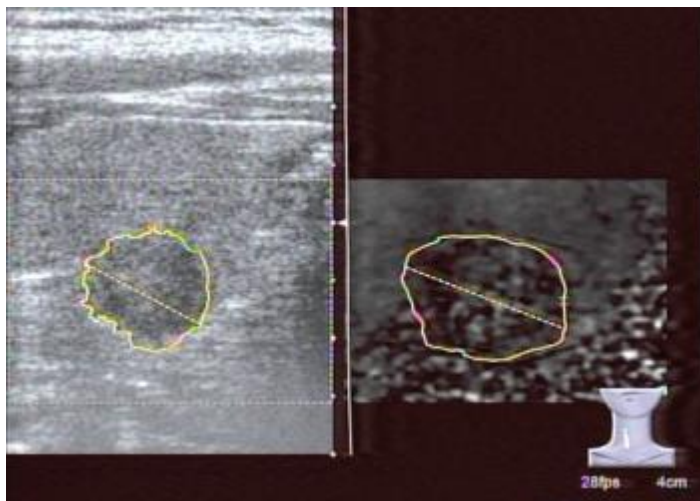
Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι οι όζοι που κατηγοριοποιούνται ως 'softer' ή "equal stiffness" είναι το πιθανότερο καλοήθεις, ενώ οι όζοι που κατηγοριοποιούνται ως "stiffer" ή "cellular sample" έχουν υψηλή υποψία για κακοήθεια.

Εικόνα 10.



A.R.F.I. ελαστογραφία θυρεοειδικού όζου. Ο όζος εμφανίζεται πιο μαύρος από τον περιβάλλοντα θυρεοειδικό ιστό και ταξινομείται ως "stiffer". Ιστολογικά αποδείχθηκε ότι πρόκειται για θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα.

Εικόνα 11.



A.R.F.I. ελαστογραφία θυρεοειδικού όζου. Ο όζος εμφανίζει μορφολογία μελικηρύθρας και κατηγοριοποιείται ως "cellular sample". Αποδείχθηκε ότι πρόκειται για θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα.

Εκτός από τα χαρακτηριστικά του όζου στην VTI ελαστογραφική εικόνα, η τιμή VTQ μας δίνει επίσης πληροφορίες για τη ελαστικότητα του όζου. Οι μέχρι στιγμής δημοσιευμένες μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι οι θυρεοειδικοί όζοι που έχουν αυξημένη πιθανότητα κακοήθειας, έχουν τιμή VTQ >2,5. Οι όζοι με VTQ < 2,5 είναι το πιθανότερο καλοήθεις.

B.4. Η συμβολή της A.R.F.I. ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθους από κακοήγη θυρεοειδικό όζο. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Η A.R.F.I. ελαστογραφία είναι μια καινούργια ελαστογραφική μέθοδος και τα βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουμε προς το παρόν στη διάθεσή μας είναι περιορισμένα. Οι Jiyiing et al. σε μια αρχική μελέτη εξέτασαν με ARFI ελαστογραφία συνολικά 98 όζους σε 72 ασθενείς. Βασιζόμενοι μόνο στην τιμή VTQ των όζων και θεωρώντας ύποπτους για κακοήθεια όζους με $VTQ > 2,5$ πέτυχαν ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία, 86,36%, 93,42%, 79,17% και 95,5% αντίστοιχα, στη διάγνωση θυρεοειδικού καρκίνου. Επίσης, στις VTI ελαστογραφικές εικόνες, ένα ποσοστό 77,6% των καλοήθων όζων ήταν “softer” ή “equal stiffness” με το γειτονικό θυρεοειδικό παρέγχυμα και ένα ποσοστό 77,3% των κακοήθων όζων ήταν “stiffer”.

Οι Bojunga et al. δημοσίευσαν μια μέτα-ανάλυση που αφορούσε 158 θυρεοειδικούς όζους σε 138 ασθενείς, από τους οποίους οι 137 ήταν καλοήθεις και οι 21 κακοήθεις. Οι όζοι εξετάστηκαν με RTE και ARFI ελαστογραφία. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κακοήθεις όζοι έχουν τιμή VTQ στην ARFI ελαστογραφία $> 2,7\text{m/s}$ και ότι η RTE συγκριτικά με την ARFI ελαστογραφία δεν έχουν διαφορά ως προς την διαγνωστική τους ακρίβεια.

Εκτός από τη συμβολή της ARFI ελαστογραφίας στη διάγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου, οι Sporea et al. μελέτησαν και απέδειξαν τη χρησιμότητα της ARFI ελαστογραφίας στην εκτίμηση της διάχυτης θυρεοειδοπάθειας. Οι τιμές VTQ που μετρώνται σε διάφορα σημεία του θυρεοειδούς αδένου στην περίπτωση διάχυτης παρεγχυματικής νόσου είναι αυξημένες.

Γ. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της υπερηχογραφικής ελαστογραφίας σε όζους του θυρεοειδούς.

Πολυάριθμες δημοσιευμένες μελέτες, ήδη από το 2005, ομόφωνα εισηγούνται ότι η ελαστογραφία θυρεοειδικών όζων είναι μια τεχνική με ικανοποιητικά αποτελέσματα, εύκολη στην εκτέλεση και με καλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διαφοροδιάγνωση καλοήθων από κακοήθεις θυρεοειδικούς όζους. Ωστόσο οι βασικές αδυναμίες των περισσότερων μελετών είναι το μικρό δείγμα, η μελέτη κυρίως μονήρων όζων και η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τον αριθμό, τη θέση και τα ηχομορφολογικά χαρακτηριστικά των όζων. Η

μικρή σχετικά εμπειρία των εξεταστών, η εφαρμογή μηχανικής πίεσης με το χέρι από τον εξεταστή και η υποκειμενική αξιολόγηση των ελαστογραμμάτων αποτελούν τις κυριότερες αδυναμίες της strain ελεστογραφίας που εν μέρει εξαλείφονται στην SWE, όπου η πίεση ασκείται αυτόματα από τον ηχοβολέα και τα αποτελέσματα εκφράζονται αριθμητικά και δεν εξαρτώνται από τον εξεταστή.

Χαρακτηριστικά όζων:

Τόσο η strain όσο και η SWE είναι αναξιόπιστες για την εκτίμηση **κυστικών όζων**. Οι κυστικοί όζοι έχουν αποδεδειγμένα μικρό κίνδυνο κακοήθειας και η ελαστογραφία δε βοηθά στη διαχείρισή τους. Ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της μεθόδου στη μελέτη όζων μεικτής σύστασης.

Η ελαστογραφία δεν έχει διαγνωστική αξία στη μελέτη όζων με αδρές ή περιφερικές **αποπιτανώσεις** εξαιτίας των πολυάριθμων artifacts που προκαλούνται από αυτές. Οι περισσότερες όμως μελέτες επισημαίνουν ότι η παρουσία τέτοιων αποπιτανώσεων αυξάνει έως και στο διπλάσιο την πιθανότητα κακοήθειας.

Η strain ελαστογραφία επηρεάζεται από **το μέγεθος, την τοπογραφία και τον αριθμό** των όζων. Σε όζους μεγέθους >3εκ strain ελαστογραφία με εφαρμογή εξωτερικής συμπίεσης δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί. Επιπρόσθετα καμμία πληροφορία δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμη σχετικά με τη μικρότερη διάμετρο όζου που δύναται να εκτιμηθεί με strain ή SWE.

Η strain ελαστογραφία έχει επίσης περιορισμένη χρησιμότητα στην εκτίμηση όζων στα πλαίσια πολυοζώδους βρογχοκήλης κυρίως διότι αυτοί δεν μπορούν να διαχωριστούν με ασφάλεια. Η SWE μπορεί να ξεπεράσει αυτόν τον περιορισμό, γεγονός εξαιρετικά ενδιαφέρον, αφού το 40% των όζων στον πληθυσμό είναι όζοι στα πλαίσια πολυοζώδους βρογχοκήλης. Επίσης η θέση ενός όζου πλησίον της καρωτίδας μπορεί να προκαλέσει πολυάριθμα σφάλματα κατά την εκτέλεση strain ελαστογραφίας λόγω της παλμικότητας της καρωτίδας.

Τύπος θυρεοειδικού καρκίνου:

Ένα ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων αναφέρεται σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες που εξετάζουν την ελαστογραφία θυρεοειδικών όζων. Μια μετα-ανάλυση των Bujunga et al. αναφέρει ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ανέρχεται στο 44% για τα θυλακιώδη καρκινώματα ενώ είναι μόνο 7% για τα θηλώδη καρκινώματα. Η διαφοροδιάγνωση ενός θυλακιώδους αδενώματος από ένα θυλακιώδες καρκίνωμα βασιζόμενη μόνο στα απλά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ενός όζου είναι εξαιρετικά

δύσκολη όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Η ελαστογραφία δεν έχει προς το παρόν αποδείξει ότι μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά στη διάκριση αυτή. Επομένως η χρησιμότητά της όσο αφορά τον θυλακιώδη θυρεοειδικό καρκίνο είναι περιορισμένη.

Συμπερασματικά η ελαστογραφία μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη διαχείριση των θυρεοειδικών όζων.

- Συγκεκριμένα ο EI (Elasticity Index) μπορεί να μας βοηθήσει να επιλέξουμε τον καταλληλότερο όζο για παρακέντηση ή και το καταλληλότερο σημείο ενός όζου για παρακέντηση. Επιπρόσθετα ένας χαμηλός EI, που είναι ενδεικτικός καλοήθειας, μπορεί να περιορίσει άσκοπες παρακεντήσεις.
- Η ελαστογραφία μπορεί να προσφέρει βοήθεια στην κλινική διαχείριση ασθενών με όζο που έχει παρακεντηθεί και η κυτταρολογική εξέταση είναι μη διαγνωστική ή απροσδιόριστη.
- Ο συνδυασμός απλών υπερηχογραφικών και ελαστογραφικών χαρακτηριστικών του όζου φαίνεται να βελτιώνει κατά πολύ τη διαγνωστική αξία της μεθόδου. Επομένως λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος πρέπει πάντα να προηγείται της ελαστογραφίας.
- Η διεξαγωγή περισσότερων μελετών που θα αφορούν μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, που θα εστιάζουν στα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των όζων και που θα περιλαμβάνουν περισσότερα περιστατικά θυλακιωδών καρκινωμάτων κρίνονται απαραίτητες προκειμένου να διευρυνθεί η χρήση της ελαστογραφίας στη διαχείριση ασθενών με όζους του θυρεοειδούς. Ωστόσο τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά και αποδεικνύουν την αξία της μεθόδου.

ΜΕΡΟΣ 4

Υπερηχογραφική διερεύνηση θυρεοειδικών όζων με strain ελαστογραφία και ARFI imaging. Προκαταρκτική μελέτη.

Υλικό και Μέθοδος: Τα παρακάτω αποτελέσματα αποτελούν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης που πραγματοποιείται στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής με τίτλο: <<Υπερηχογραφική διερεύνηση θυρεοειδικών όζων με strain ελαστογραφία και ARFI imaging. Σύγκριση των δύο μεθόδων και συσχέτιση με κυτταρολογικά ή/και παθολογοανατομικά αποτελέσματα>>. Η ανωτέρω διδακτορική διατριβή εκπονείται από την υποψήφια διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αντωνίου Ζωή, σε συνεργασία με το Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ασθενείς: Στη μελέτη μας συμμετείχαν ύστερα από συγκατάθεσή τους, συνολικά 55 ασθενείς, 11 άνδρες και 44 γυναίκες, ηλικίας από 29 έως 79 ετών (κατά μέσο όρο 56,25 έτη), με γνωστή παρουσία θυρεοειδικών όζων από προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο. Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν στο τμήμα μας για παρακέντηση δια λεπτής βελόνης (FNA) των θυρεοειδικών όζων. Το μέγεθος των όζων που παρακεντήθηκαν κυμαίνονταν από 0,58εκ έως 3,1εκ, δηλ. >1εκ ή/και >5χιλ για λίγους ασθενείς με επιβαρυνμένο ιστορικό ή ευρήματα ενδεικτικά κακοήθειας στον συμβατικό υπερηχογραφικό έλεγχο του όζου. Όζοι πλήρως κυστικοί δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Επίσης, ασθενείς με πολυοζώδη βρογχοκήλη καθώς και ασθενείς με ευμεγέθεις όζους που καταλάμβαναν πλήρως τον θυρεοειδικό λοβό χωρίς να υπάρχει στον σύστοιχο λοβό φυσιολογικό παρέγχυμα, κρίθηκαν ακατάλληλοι και απορρίφθηκαν.

Μέθοδος: Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιείται ένα σύστημα υπερήχων Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions), το οποίο διαθέτει κατάλληλο λογισμικό για πραγματοποίηση strain και ARFI ελαστογραφίας. Ηχοβολέας συχνοτήτων έως 9 MHz χρησιμοποιείται για τον απλό υπερηχογραφικό έλεγχο των όζων και για την εκτέλεση της ελαστογραφίας.

B-mode και Doppler υπερηχογραφία:

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονται σε υπερηχογραφική εξέταση του θυρεοειδούς αδένου χρησιμοποιώντας ηχοβολέα συχνοτήτων έως 9MHz και οι θυρεοειδικοί όζοι αξιολογούνται ως προς το μέγεθος, τη σύσταση, την ηχομορφολογία, τα όρια και την παρουσία ή όχι άλω και μικροαποπιτανώσεων. Στη συνέχεια αξιολογείται και η αγγείωση του όζου με έγχρωμο Doppler .

Ελαστογραφία:

Strain ελαστογραφία: Ο ηχοβολέας τοποθετείται ελαφρά στον τράχηλο του ασθενούς χωρίς την άσκηση εξωτερικής πίεσης, χρησιμοποιώντας ως πηγή ενδογενούς πίεσης τον καρωτιδικό παλμό. Στη συνέχεια γίνονται μετρήσεις της ελαστικότητας του όζου και του περιβάλλοντος θυρεοειδικού παρεγχύματος, οι οποίες με κατάλληλο λογισμικό εμφανίζονται στην οθόνη του υπερήχου ως έγχρωμη ή κλίμακας γκρι εικόνα (ελαστόγραμμα). Με τον τρόπο αυτό έχουμε μια ποιοτική εκτίμηση της σκληρότητας των όζων. Κάθε ελαστόγραμμα βαθμολογείται αυτόματα από το μηχάνημα των υπερήχων, ως προς την ποιότητά του, με μία τιμή QF (Quality Factor). Το QF συνυπολογίζει την ένταση της ασκούμενης πίεσης και την παρουσία artifacts όπως π.χ. από ενδογενείς πηγές μηχανικής πίεσης και πλάγιες παρεκτοπίσεις του αδένου. Με βάση τα τεχνικά χαρακτηριστικά του υπερηχοτομογράφου (Acuson S2000), ελαστογράμματα με $QF > 55$ θεωρούνται κατάλληλα προς αξιολόγηση. Στη συνέχεια επιλέγεται για κάθε όζο το ελαστογράμμα με το υψηλότερο QF, μελετάται και οι όζοι ταξινομούνται με μια 4-score κλίμακα σύμφωνα με τα κριτήρια Asteria. Επιπρόσθετα γίνεται εκτίμηση του strain ratio μεταξύ του όζου και του περιβάλλοντος παρεγχύματος τοποθετώντας τον κέρσορα ROI (Region of Interest) εντός του γειτονικού θυρεοειδικού παρεγχύματος και εντός του όζου αντίστοιχα. Τουλάχιστον τρεις μετρήσεις SR πραγματοποιούνται και υπολογίζεται ο μέσος όρος. Με τον τρόπο αυτό αποκτάται μια ημιποσοτική εκτίμηση της ελαστικότητας του όζου.

ARFI ελαστογραφία:

Virtual Touch Tissue Imaging (VTTI): Στη μέθοδο VTTI χρησιμοποιείται ηχοβολέας συχνοτήτων έως 9MHz ο οποίος τοποθετείται ελαφρά στον τράχηλο του ασθενούς. Με κατάλληλο λογισμικό γίνεται λήψη μιας κλίμακας του γκρι ελαστογραφικής εικόνας και εκτιμάται με τον τρόπο αυτό ποιοτικά η ελαστικότητα του όζου και του περιβάλλοντος ιστού. Οι ελαστογραφικές εικόνες ταξινομούνται στη συνέχεια σε 4 τύπους χρησιμοποιώντας μια 4 score κλίμακα (Tien et al).

Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ): Η μέθοδος VTTQ εκφράζει την ταχύτητα μετάδοσης του shear κύματος σε στερεά υλικά και μας δίνει αριθμητικά αποτελέσματα σχετικά με την ελαστικότητα του όζου και του θυρεοειδικού παρεγχύματος. Στη μέθοδο αυτή ο κέρσορας ROI τοποθετείται

αρχικά εντός του όζου και στη συνέχεια εντός του γειτονικού παρεγχύματος και γίνεται καταμέτρηση της VTQ value (m/s). Τουλάχιστον τρεις μετρήσεις του VTQ πραγματοποιούνται και υπολογίζεται ο μέσος όρος. Αποκτάται με τον τρόπο αυτό μια ποσοτική εκτίμηση της σκληρότητας του όζου.

FNA:

Στο επόμενο στάδιο οι ασθενείς υποβάλλονται σε παρακέντηση δια λεπτής βελόνης των όζων τους. Μόνο σε δύο από τους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη θυρεοειδεκτομή, δεν έγινε παρακέντηση των όζων τους και χρησιμοποιήθηκαν ιστοπαθολογικά και όχι κυτταρολογικά αποτελέσματα για τη συσχέτιση με τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας.

Υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση με τη βοήθεια του ηχοβολέα και free hand τεχνική παρακεντούνται οι όζοι με λεπτή βελόνη 21G συνδεδεμένη με σύριγγα 20ml και αναρροφάται υλικό το οποίο και αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση. Η αναρρόφηση γίνεται από >2 θέσεις, αναλόγως του μεγέθους του όζου, αποφεύγοντας αγγειοβριθή ή κυστικά τμήματα αυτού.

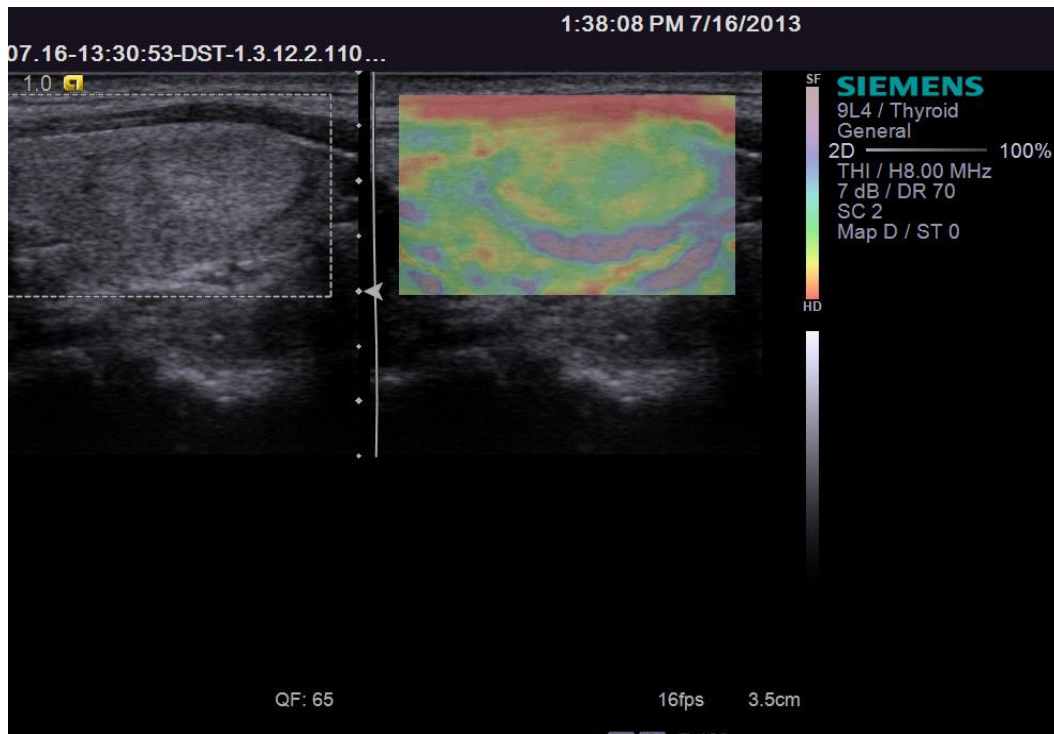
Αποτελέσματα:

Σε συνολικά 55 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μας παρακεντήθηκαν 55 όζοι. Δεν συμπεριλήφθηκαν στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων 5 ασθενείς, 3 με ανεπαρκές δείγμα για κυτταρολογική μελέτη, 1 με πολυοζώδη βρογχοκήλη και απουσία φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος και 1 με παρουσία αποπιτάνωσης δίκην “κελύφους αυγού” στην περιφέρεια του όζου. Από τους υπόλοιπους 50 ασθενείς, 47 αποδείχθηκε ότι είχαν καλοήγη θυρεοειδικό όζο και 3 κακοήγη θυρεοειδικό όζο. Από τους 47 καλοήγητες όζους, οι 34 αφορούσαν σε οζώδη βρογχοκήλη, οι 12 σε αδενωματώδη/υπερπλαστικό όζο και 1 σε όζο στα πλαίσια χρόνιας θυρεοειδίτιδας. Από τους 3 κακοήγητες όζους, οι δύο αφορούσαν σε θηλώδη καρκινώματα και ο ένας σε θυλακιώδες καρκίνωμα.

Strain elastography:

Ελαστογράμματα:

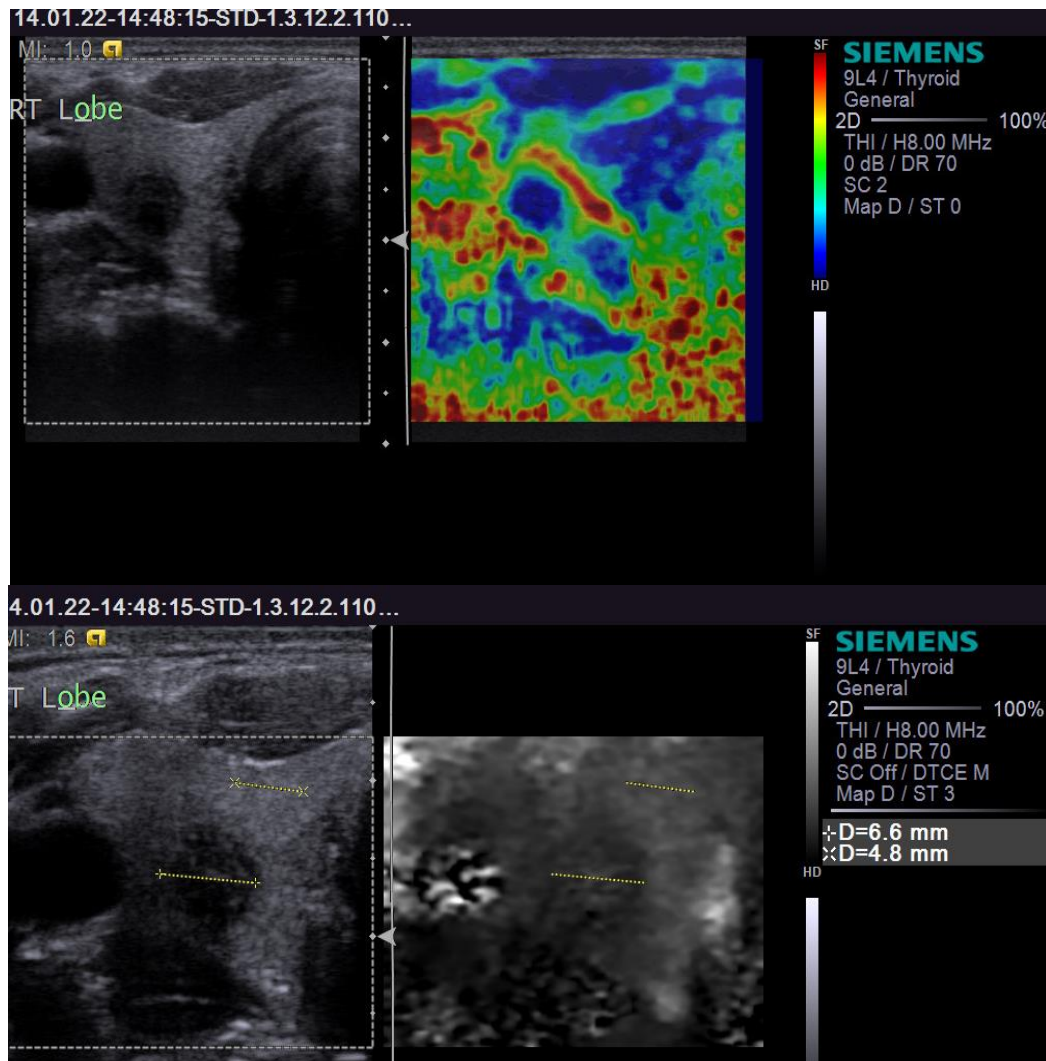
Τα ελαστογράμματα μελετήθηκαν και οι όζοι βαθμολογήθηκαν με σκορ από 1-4 σύμφωνα με τα κριτήρια Asteria (πίνακας 1). Από τους 47 καλοήγητες όζους, 25 βαθμολογήθηκαν με σκορ 2 (ποσοστό 53,2%), 21 με σκορ 3 (ποσοστό 44,6%), και 1 με σκορ 4 (ποσοστό 2,1%).



Εικόνα 1. Όζος του αριστερού λοβού του θυρεοειδούς. Βαθμολογείται με σκορ 2 κατά Asteria (χρωματικός χάρτης όπου το κόκκινο αντιπροσωπεύει το σκληρό). Κυτταρολογικά αποδείχθηκε ότι πρόκειται για αδενωματώδη/υπερπλαστικό όζο.

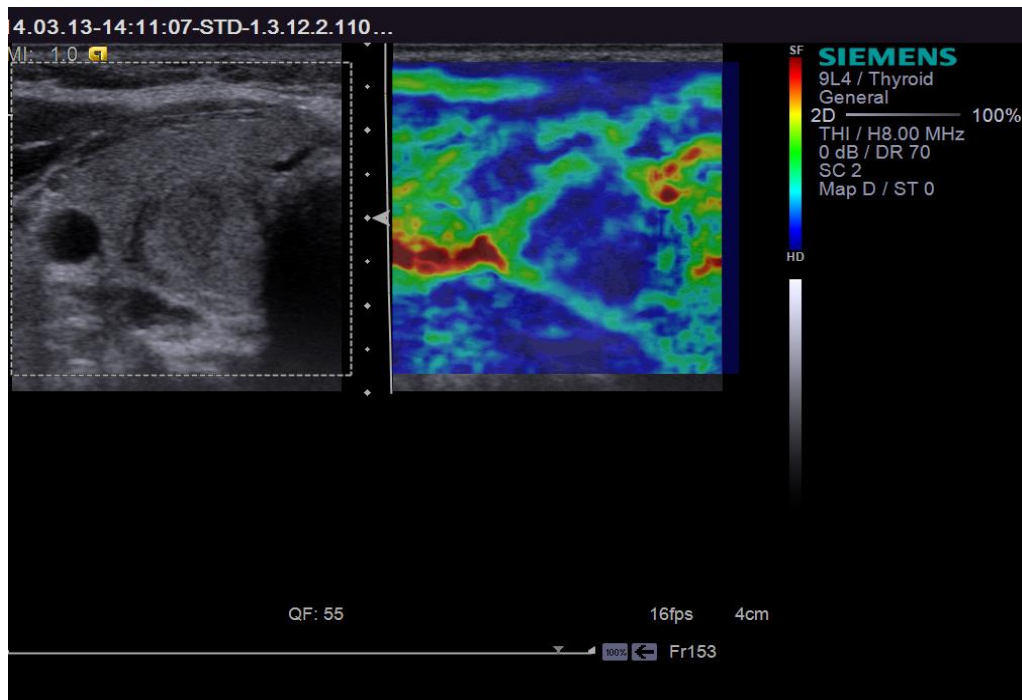
Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά Asteria των θυρεοειδικών όζων. Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των strain ελαστογραμμάτων των μελετούμενων όζων και της βαθμολόγησής τους κατά Asteria.

Score Asteria	1	2	3	4
Καλοήθεις Όζοι (ποσοστό %)	0	53,2% (25 όζοι)	44,6% (21 όζοι)	2,1% (1 όζος)
Κακοήθεις Όζοι (ποσοστό %)	0	0	100%	0

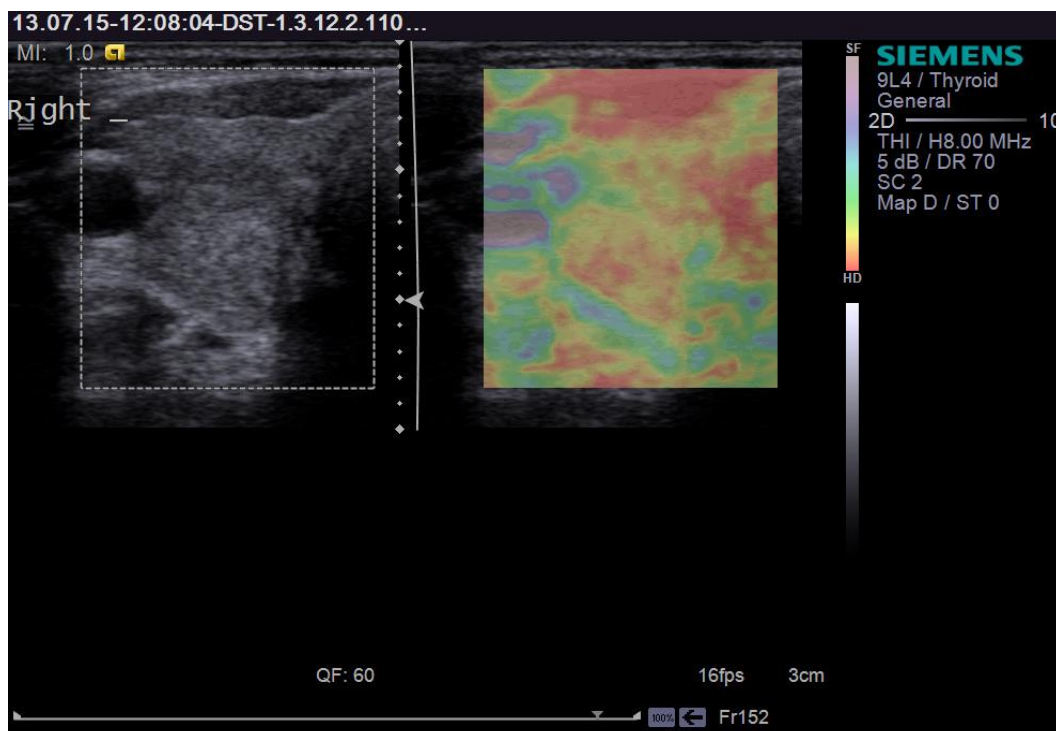


Εικόνα 2. Μικρός υπόηχος όζος δεξιού λοβού θυρεοειδούς. Στη strain ελαστογραφία βαθμολογήθηκε με σκορ 4, ενδεικτικό κακοήθειας (χρωματικός χάρτης όπου το μπλε αντιπροσωπεύει το σκληρό). Στην VTI εμφανίζεται ως “equal stiffness” στην περιφέρεια και “softer” κεντρικά σε σχέση με το γειτονικό παρέγχυμα, ενδεικτικό καλοήθειας. Κυτταρολογικά αποδείχθηκε καλοήθης οζώδης βρογχοκήλη.

Από τους ιστοπαθολογικά και κυτταρολογικά αποδεδειγμένους κακοήθεις όζους, τόσο τα δύο θηλώδη όσο και το ένα θυλακιώδες καρκίνωμα, βαθμολογήθηκαν κατά Asteria στη strain ελαστογραφία με σκορ 3. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία όζοι με σκορ 1 και 2 εμφανίζουν πολύ μικρή πιθανότητα κακοήθειας, ενώ όζοι με σκορ 3 και 4 είναι ύποπτοι για κακοήθεια.



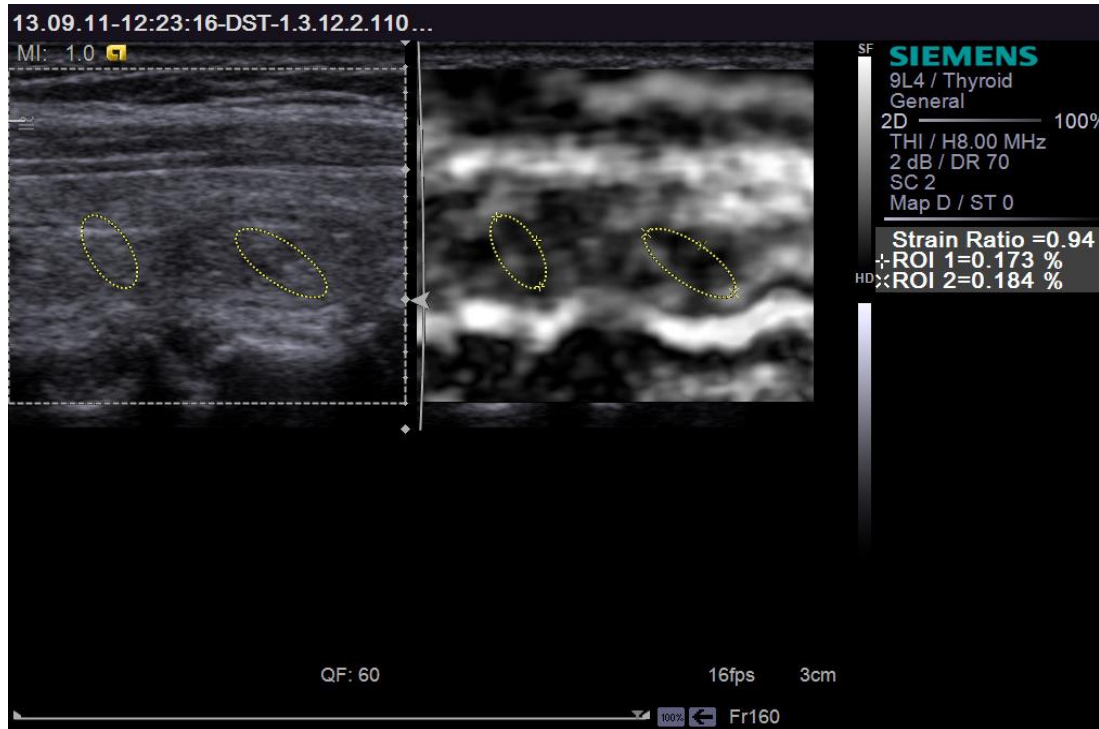
Εικόνα 3. Ανομοιογενής όζος του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς. Βαθμολογείται με σκορ 3 σύμφωνα με τα κριτήρια Asteria (χρωματικός χάρτης όπου το μπλε αντιπροσωπεύει το σκληρό). Ιστολογικά αποδείχθηκε ότι πρόκειται για θυλακιώδες καρκίνωμα.



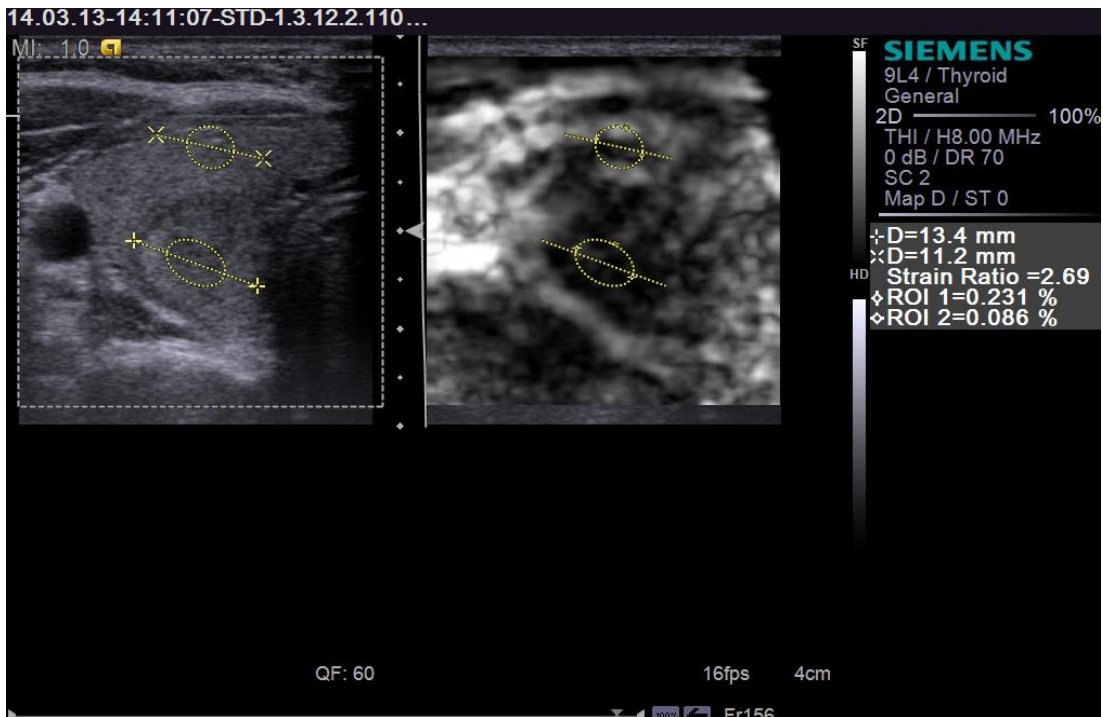
Εικόνα 4. Ισόηχος όζος δεξιού λοβού θυρεοειδούς. Βαθμολογείται με σκορ 3 κατά Asteria. Κυτταρολογικά αποδείχθηκε ότι πρόκειται για οζώδη βρογχοκήλη. Παρατηρούμε ότι το θυρεοειδικό παρέγχυμα σχεδόν στο σύνολό του εμφανίζεται με παρόμοια σκληρότητα.

Strain Ratio (SR):

Στη συνέχεια υπολογίστηκε το strain ratio κάθε όζου. Στους 47 καλοήθεις όζους η τιμή του SR κυμαίνεται από 0,31 έως 3,07, με μέσο όρο 1,16. Στους 3 κακοήθεις όζους το strain ratio κυμαίνεται από 2,69 έως 4,31 με μέσο όρο 3,39.



α

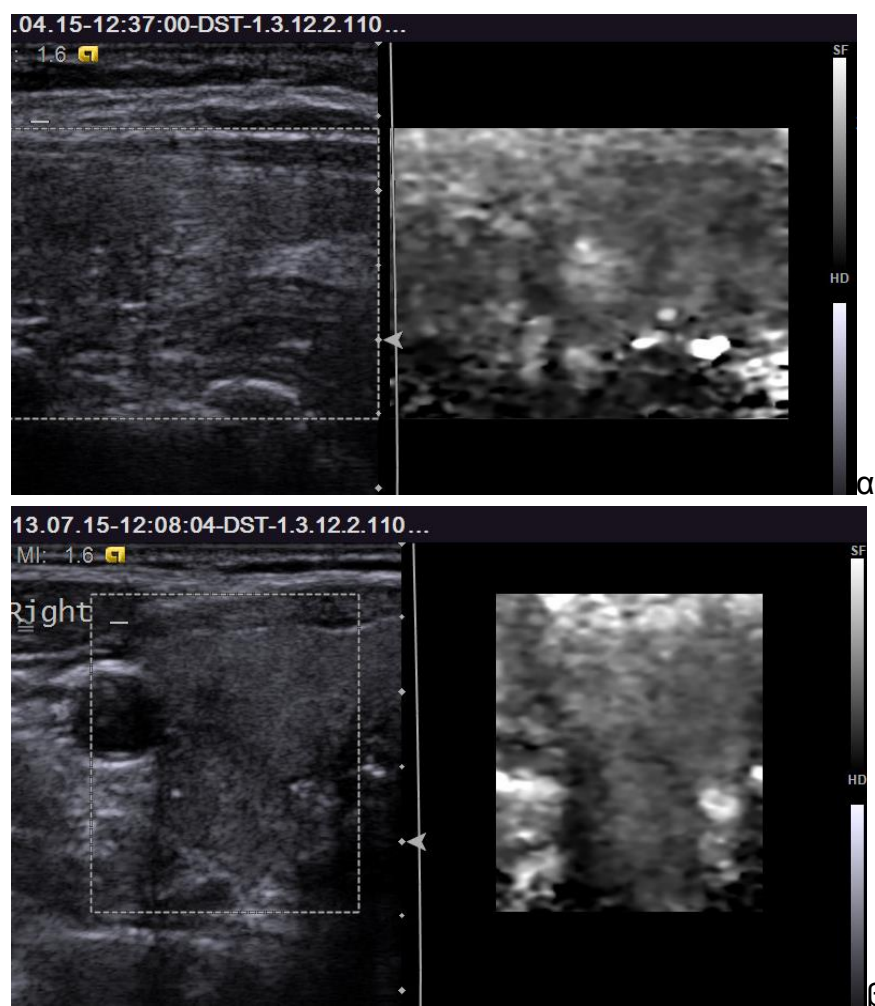


β Εικόνα 5. Υπολογισμός SR. α) Όζος με SR 0,94 κυτταρολογικά αποδείχθηκε οζώδης βρογχοκήλη και β) Όζος με SR 2,69 αφορά σε θυλακίωδες καρκίνωμα.

ARFI imaging:

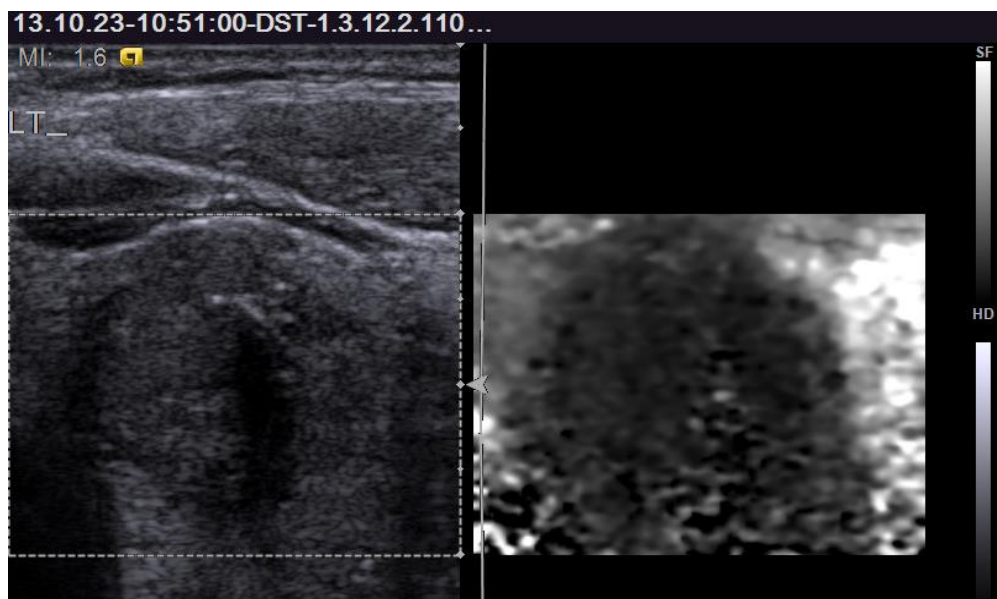
VTI (Virtual Touch Imaging):

Τα ελαστογράμματα που προέκυψαν από την ARFI ελαστογραφία μελετήθηκαν και οι όζοι ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια Tien et al. (πίνακας 2). Από τους 47 καλοήθεις όζους, 18 χαρακτηρίστηκαν “softer” (ποσοστό 38,3%), 27 “equal stiffness” (ποσοστό 57,4%) και 2 “stiffer”(ποσοστό 4,25%).



Εικόνα 6. α) VTI όζου. Ταξινομείται ως “softer”. Κυτταρολογικά αποδείχθηκε ότι πρόκειται για οζώδη βρογχοκήλη. β) Όζος που ταξινομείται ως “equal stiffness”. Κυτταρολογικά αποδείχθηκε ότι αφορά σε οζώδη βρογχοκήλη.

Όλοι οι κακοήθεις θυρεοειδικοί όζοι (δύο θηλώδη και ένα θυλακιώδες καρκίνωμα) χαρακτηρίστηκαν και οι 3 στην VTI ως “stiffer”, σκληρότεροι δηλαδή από το περιβάλλον παρέγχυμα.



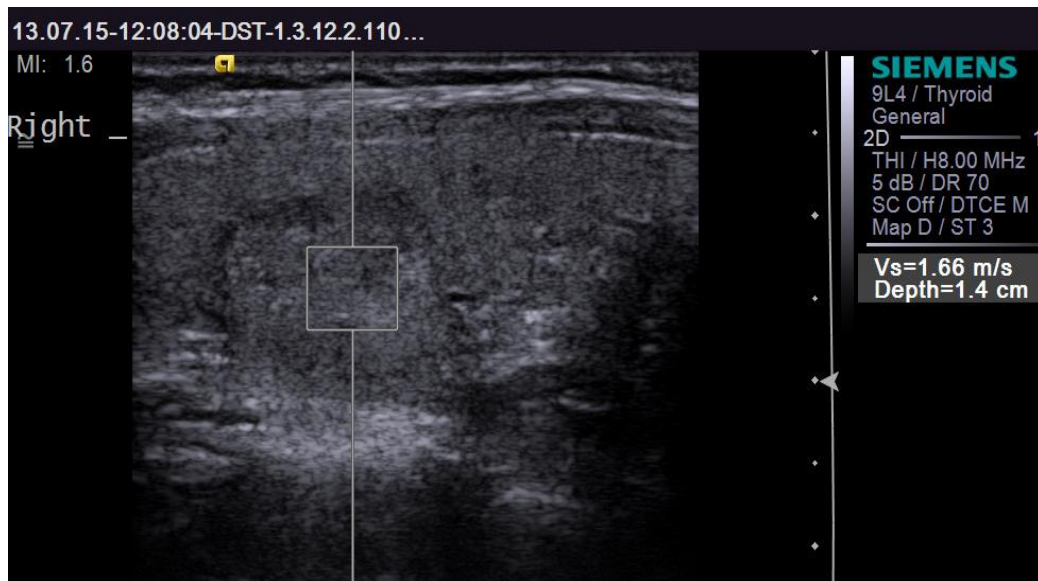
Εικόνα 7. VTI θυρεοειδικού όζου. Ο όζος ταξινομείται ως “stiffer” με βάση τα κριτήρια Tien et al. Αναγνωρίζεται artifact που προκαλείται από παρουσία αδρής αποπιτάνωσης εντός του όζου. Πραγματοποιήθηκε θυρεοειδεκτομή και ο όζος αποδείχθηκε ιστοπαθολογικά ότι αφορά σε θηλώδες καρκίνωμα.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των θυρεοειδικών όζων μετά από αξιολόγηση των ελαστογραμμάτων VTI κατά Tien et al.

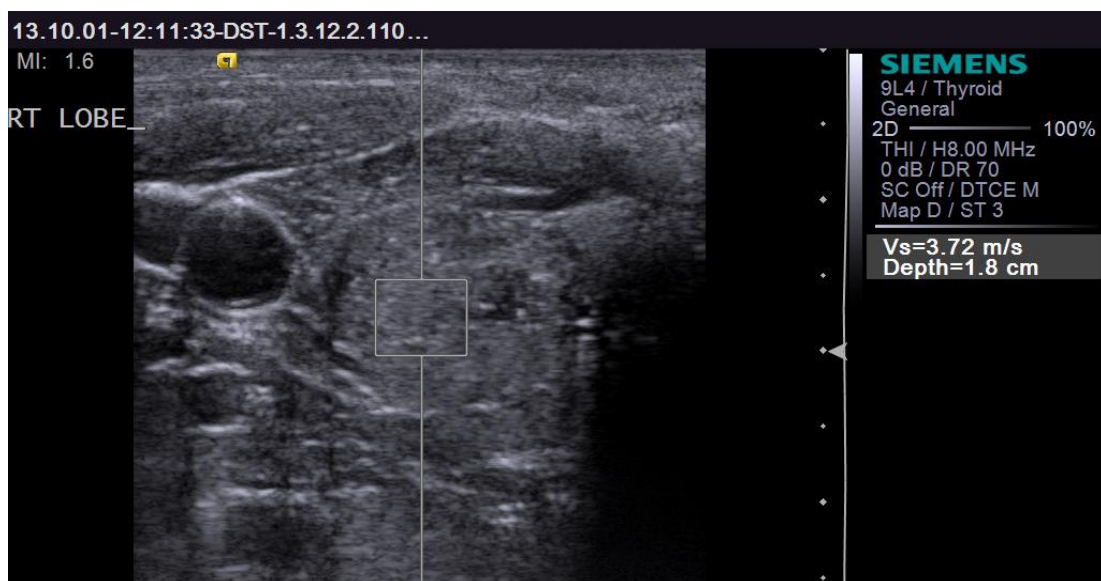
Χαρακτηρισμός Όζου κατά Tien et al.	Softer	Equal Stiffness	Stiffer	Cellular Sample
Καλοήθεις Όζοι (ποσοστό %)	38,3% (18 όζοι)	57,4% (27 όζοι)	4,3% (2 όζοι)	0
Κακοήθεις Όζοι (ποσοστό %)	0	0	100% (3 όζοι)	0

VTQ (Virtual Touch Quantification):

Στη συνέχεια μετρήθηκε η ταχύτητα VTQ τόσο των όζων όσο και του φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος. Μετρήσεις με σφάλματα εξαιτίας κινητικών artifacts, καθώς και μετρήσεις πολύ υψηλών ταχυτήτων θεωρούνται ακατάλληλες και απορρίπτονται αυτόματα από το λογισμικό ως x.xx m/s. Οι καλοήθεις όζοι είχαν ταχύτητες που κυμαίνονταν από 0,95 m/s έως 2,92 m/s, με μέση ταχύτητα 1,83 m/s. Οι κακοήθεις όζοι είχαν ταχύτητες που κυμαίνονταν από 2,93 m/s έως 3,72 m/s.



Εικόνα 8. VTQ = 1,66 m/s όζου δεξιού λοβού θυρεοειδους. Κυτταρολογικά αποδείχθηκε ότι αφορά σε οζώδη βρογχοκήλη.



Εικόνα 9. VTQ=3,72m/s όζου δεξιού λοβού θυρεοειδούς. Ιστοπαθολογικά αποδείχθηκε ότι αφορά σε θηλώδες καρκίνωμα.

Οι ταχύτητες VTQ του φυσιολογικού θυρεοειδικού παρεγχύματος μετρήθηκαν κατά μέσο όρο 2,11 m/s. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη χρόνια θυρεοειδίτιδα οι ταχύτητες που μετρήθηκαν ήταν ιδιαίτερα υψηλές πιθανότατα εξαιτίας των διαταραχών που προκαλεί η θυρεοειδίτιδα Hashimoto διάχυτα στο θυρεοειδικό παρέγχυμα.

Συμπέρασμα:

Στη μελέτη μας διερευνήθηκαν με Strain και ARFI ελαστογραφία συνολικά 55 θυρεοειδικοί όζοι σε 55 ασθενείς. Ως μέθοδος αναφοράς (“gold standard method”), για τον χαρακτηρισμό ενός όζου ως καλοήθης ή κακοήθης, χρησιμοποιήθηκε η FNA, με εξαίρεση δύο όζους που χαρακτηρίστηκαν με βάση τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα μετά από θυρεοειδεκτομή. Μεγάλης κλίμακας μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η FNA έχει ευαισθησία 91,8% και ειδικότητα 75,5% στη διάγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου (Medscape 2014). Επομένως τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας χαρακτηρίστηκαν ως αληθή ή ψευδή συγκρινόμενα με τα αποτελέσματα της FNA, η οποία αποτελεί μεν την ακριβέστερη μέθοδο προεγχειρητικής διαφοροδιάγνωσης των θυρεοειδικών όζων, δεν παύει δε και αυτή να έχει ένα ποσοστό ψευδών αποτελεσμάτων.

Θεωρώντας, με βάση την προαναφερθείσα βιβλιογραφία, ύποπτους για κακοήθεια τους όζους που βαθμολογούνται με 3 και 4 κατά τα κριτήρια Asteria, η Strain ελαστογραφία παρουσίασε ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση κακοήθων θυρεοειδικών όζων 100% και 96,5% αντίστοιχα. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου (PPV και NPV) αντιστοιχεί σε 11,1% και 100%.

Χρησιμοποιώντας τον λόγο Strain Ratio (SR) για τη διαφοροδιάγνωση των θυρεοειδικών όζων τα αντίστοιχα ποσοστά διαμορφώνονται ως εξής, ευαισθησία 100%, ειδικότητα 93,6%, PPV 50% και NPV 100%.

Η ARFI ελαστογραφία και συγκεκριμένα η VTI θεωρώντας ως ύποπτους τους όζους που μετά τη μελέτη των ελαστογραμμάτων τους χαρακτηρίστηκαν ως “stiffer” ή “cellular sample”, παρουσίασε ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV 100%, 95,7%, 60% και 100% στη διαφοροδιάγνωση καλοήθων και κακοήθων θυρεοειδικών όζων.

Χρησιμοποιώντας την ταχύτητα VTQ και θεωρώντας ύποπτους για κακοήθεια τους όζους με ταχύτητα >2,5m/s, η μέθοδος παρουσίασε αντίστοιχα

ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV 100%, 87,2%, 33,3% και 100% (Πίνακας 3)

Μέθοδος	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
Strain	100	86,2	11,1	100
Strain Ratio	100	93,6	50	100
ARFI VTI	100	95,7	60	100
ARFI VTQ	100	87,2	33,3	100

Πίνακας 3. Επί % ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία των διαφόρων μεθόδων ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση καλοήθων από κακοήθεις θυρεοειδικούς όζους.

Τα παραπάνω στατιστικά αποτελέσματα προέκυψαν από ένα μικρό δείγμα ασθενών το οποίο συμπεριελάμβανε ένα μικρό αριθμό κακοήθων όζων και είναι μεν ενδεικτικά της διαγνωστικής αξίας της μεθόδου, απαιτείται δε περαιτέρω συλλογή δεδομένων και εξέταση ενός μεγαλύτερου δείγματος ασθενών ώστε να θεωρηθούν αξιόπιστα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων κατά τη διενέργεια της Strain ελαστογραφίας και την αξιολόγηση των ελαστογραμμάτων. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να τονιστεί για μία ακόμα φορά, ότι τα αποτελέσματα και των δύο μεθόδων ελαστογραφίας κρίθηκαν ως αληθώς ή ψευδώς, θετικά ή αρνητικά, συγκρινόμενα με τα αποτελέσματα της FNA, μιας μεθόδου που έχει ένα μικρό αλλά υπαρκτό ποσοστό σφάλματος.

Ένα ποσοστό 44,6% των καλοήθων όζων βαθμολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια Asteria, με σκορ 3 και χαρακτηρίστηκαν ως ύποπτοι. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι όζοι κατά Asteria αξιολογούνται μόνο με βάση τα ελαστογραφικά χαρακτηριστικά τους και όχι σε σύγκριση με το γειτονικό υγιές παρέγχυμα. Παρατηρήσαμε ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που οι όζοι βαθμολογήθηκαν με σκορ 3 κατά Asteria, χαρακτηρίστηκαν ως ύποπτοι και αποδείχθηκαν όμως καλοήθεις μετά από F.N.A. και το γειτονικό υγιές παρέγχυμα εμφανιζόταν επίσης “σκληρό” στο ελαστόγραμμα. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις το strain ratio (SR) ήταν φυσιολογικό. Αντίθετα στην ARFI ελαστογραφία, στη VTI, όπου η ταξινόμηση των όζων γίνεται συγκριτικά με το περιβάλλον παρέγχυμα, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν πολύ λιγότερα.

Ο λόγος Strain Ratio φαίνεται να αποτελεί πιο αποτελεσματική μέθοδο για την αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων. Σε περιπτώσεις όμως πολυοζώδους βρογχοκήλης ή ευμεγέθων όζων, όπου έχουμε απουσία υγιούς θυρεοειδικού παρεγχύματος, ο λόγος αυτός δεν μπορεί να υπολογιστεί.

Η ARFI ελαστογραφία φαίνεται να είναι πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη διαφοροδιάγνωση των θυρεοειδικών όζων. Πιθανότατα επειδή επηρεάζεται λιγότερο από τον εξεταστή και από σφάλματα που προκύπτουν από τον καρωτιδικό παλμό. Στη μελέτη μας θεωρήσαμε ύποπτους όζους με $VTQ > 2,5 \text{ m/s}$. Αν όμως θεωρήσουμε ύποπτους τους όζους με ταχύτητα $VTQ > 2,7 \text{ m/s}$, όπως σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες, τότε ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων περιορίζεται σημαντικά.

Ένα πρόβλημα που προκύπτει κατά την μέτρηση VTQ είναι ότι ο κέρσορας έχει συγκεκριμένο μέγεθος που δεν δύναται να ρυθμιστεί. Έτσι σε μικρούς όζους, $< 0,9 \text{ cm}$, στη μέτρηση περιλαμβάνεται και τμήμα του υγιούς παρεγχύματος. Επίσης δεν μπορούν συχνά να αποκλειστούν από τη μέτρηση κυστικά τμήματα του όζου και τμήματα με αδρές αποτιτανώσεις με αποτέλεσμα να επηρεάζονται οι μετρήσεις της VTQ και να μην ανταποκρίνονται στην πραγματική ελαστικότητα του όζου.

Συζήτηση:

Η υπερηχογραφική ελαστογραφία αποτελεί μια νέα υπερηχογραφική τεχνική που προσπαθεί να αναδείξει την ελαστικότητα των μελετόμενων ιστών και οργάνων. Οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν τη χρησιμότητά της στη διαφοροδιάγνωση ενόσμι καλοήθους από έναν κακοήγη θυρεοειδικό όζο είναι προς το παρόν περιορισμένες σε αριθμό, ωστόσο τα αποτελέσματά τους είναι ενθαρρυντικά. (πίνακας 4). Σίγουρα απαιτείται η διενέργεια μελετών σε μεγαλύτερο και ευρύτερο δείγμα πληθυσμού και η προσπάθεια βελτίωσης των τεχνικών σφαλμάτων που έχουν ήδη εντοπιστεί και που επηρεάζουν την αξιοπιστία της.

Η χρήση της FNA ως «gold standard» μεθόδου αναφοράς αποτελεί έναν από τους βασικότερους περιορισμούς του συνόλου σχεδόν των δημοσιευμένων μελετών. Όπως έχει αναφερθεί η FNA έχει ένα ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που επηρεάζει συνεπώς την ακρίβεια των αποτελεσμάτων της ελαστογραφίας. Από την ανωτέρω, καθώς και από τις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες, αποκλείονται ασθενείς με πλήρως κυστικούς όζους και ασθενείς με πολυοζώδη βρογχοκήλη και απουσία υγιούς θυρεοειδικού παρεγχύματος. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών η ελαστογραφία φαίνεται να

Μελέτη	Περιοδικό / Έτος	Τύπος Ελαστογραφίας	Αριθμός ασθενών/όζων	Μέθοδος αναφοράς (Gold Standard)	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Lyschik et al.	Radiology 2005	Strain elastography (RTE)	31/52	Ιστολογικά αποτελέσματα	82%	96%
Rago et al.	J Clin End. 2007	Strain elastography	92/92	Ιστολογικά αποτελέσματα	97%	100%
Asteria et al.	Thyroid 2008	Strain elastography	67/96	Κυτταρολογικά και Ιστολογικά αποτελέσματα	94,1%	81%
Moon et al.	Radiology 2012	Strain elastography	676/703	Κυτταρολογικά και Ιστολογικά αποτελέσματα	Rago 15,7%/ Asteria 65,4%	Rago 95,3%/ Asteria 58,2%
Bhatia et al.	Eur. Radiol 2012	Shear Wave Elastography (SWE)	74/81	Κυτταρολογικά αποτελέσματα	76,9%	71,1%
Jying et al.	J Ultrasound Med 2012	A.R.F.I.	72/98	Ιστολογικά αποτελέσματα	86,36%	93,42%
Bojunga et al.	PloS One 2012	A.R.F.I.	138/158	Κυτταρολογικά και ιστοπαθολογικά αποτελέσματα	76%	75%

Πίνακας 4. Αποτελέσματα κυριότερων μελετών για την ελαστογραφία σε όζους του θυρεοειδούς.

έχει φτωχά αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, ο εξαιρετικά μικρός αριθμός δεδομένων σχετικά με θυλακιώδη θυρεοειδικά καρκινώματα αποτελεί και αυτός έναν από τους βασικούς περιορισμούς των περισσότερων μελετών.

Η μελέτη μας, αν και μικρής έκτασης, φαίνεται να καταλήγει σε παρόμοια συμπεράσματα με το σύνολο των δημοσιευμένων μελετών που μελετούν τη χρησιμότητα της A.R.F.I ελαστογραφίας και του Strain Ratio της Strain ελαστογραφίας στη διαφοροδιάγνωση θυρεοειδικών όζων (πίνακας 4). Ωστόσο, διαφοροποιείται από την πλειοψηφία των μελετών που αφορούν τη χρήση των ελαστογραμμάτων της Strain ελαστογραφίας (κατά Rago και κατά Asteria) στη διάγνωση θυρεοειδικού καρκίνου, καθώς η μελέτη μας παρουσιάζει ένα μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Πολλοί από τους όζους που έλαβαν σκορ 3 κατά Asteria αποδείχθηκαν κυτταρολογικά καλοήθεις. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι για την ταξινόμηση των όζων χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα κριτήρια Asteria και ότι οι όζοι χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις ή κακοήθεις με βάση τα αποτελέσματα της FNA χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση. Ένα μεγαλύτερο και ευρύτερο δείγμα

που θα περιλαμβάνει μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με κακοήθεις όζους, περισσότερους όζους με ιστολογική ταυτοποίηση καθώς και περαιτέρω αξιολόγηση και ταξινόμηση των Strain ελαστογραμμάτων, κρίνονται απαραίτητες προϋποθέσεις για την διεξαγωγή ακριβέστερων αποτελεσμάτων.

Η ελαστογραφία θα αποτελέσει στο μέλλον εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο, πάντα σε συνδυασμό με την απλή υπερηχογραφική μελέτη, στη διαφοροδιάγνωση των θυρεοειδικών όζων. Υπάρχουν ήδη πολυάριθμες μελέτες που το επιβεβαιώνουν. Η χρήση της στην καθ'ημέρα κλινική πράξη συνεχώς αυξάνεται και η κατάλληλη εκπαίδευση των εξεταστών πάνω στη σχετικά νέα αυτή τεχνική κρίνεται απαραίτητη. Ωστόσο απαιτείται χρόνος και συστηματική έρευνα για να αποδειχθεί αν μπορεί η ελαστογραφία να αντικαταστήσει την αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA) στη διαφοροδιάγνωση ενός καλοήθου από έναν κακοήθη όζο του θυρεοειδούς αδένου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κλινική Ανατομική. Harold Ellis. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2000.
2. Κλινική Ανατομική. Richard S.Snell, M.D., PhD, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1992.
3. LANGMAN'S Ιατρική Εμβρυολογία, T. Sadler, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1999.
4. Αρχές Φυσιολογίας, Robert M. Berne, Matthew N. Levy, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2000.
5. Αρχές Χειρουργικής, Θεωρία και Πράξη, O.James Garden, Andrew W. Bradbury, John Forsythe, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2003.
6. The Requisites- Υπερηχοτομογραφία, William D. Middleton, Alfred B. Kurtz, Barbara S. Hertzberg, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα 2006.
7. SONO, Πρακτικά Μαθήματα Υπερηχογραφίας, Matthias Hofer, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 1997.
8. Manta A, Kumar V. The endocrine system. In: Bobbin's basic pathology. Kumar V, Cotran RS, Bobbins SL (eds). 7th edition. Saunders WB, Co. 2003; pp:719-754.
9. Bamber J et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology *Ultraschall in Med* 2013; 34: 169–184.
10. Cosgrove D, Piscaglia F, Dietrich CF et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall in Med* 2013.
11. Hill CR. In: Hill CR, Bamber JC, ter HaarGR (eds) *Physical Principles of Medical Ultrasonics* 2nd ed. Chichester: John Wiley; 2004
12. Bamber JC, Miller N, Tristram M. Diagnostic ultrasound. In: Flower MA (ed) *Webb's Physics of Medical Imaging* Bristol: Taylor & Francis; 2012
13. Ophir J, Alam SK, Garra BS et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J Med Ultrasonics* 2003; 29:155-171
14. Havre RF, Waage JR, Gilja OH et al. Real-time elastography: strain ratio measurements are influenced by the position of the reference area. *Ultraschall in Med* 2012; 33: 559–568

15. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 1419–1435
16. Meng W, Zhang G, Wu C et al. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 1436–1443
17. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666–672
18. Bamber JC. Ultrasound elasticity imaging: definition and technology. *Eur Radiol* 1999; 9: S327–S330
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960–974
20. Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341–350
21. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH et al. Accuracy of quantitative ultrasound elastography for differentiation of malignant and benign breast abnormalities: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 923–931
22. Evans A, Whelehan P, Thomson K et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R104
23. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 51–56
24. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18: 523–531
25. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1145–1150
26. Cantisani V, D'Andrea V, Biancari F et al. Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: Preliminary Experience. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2678–2683

27. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berner C et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5281–5288
28. Bhatia KS, Tong CS, Cho CC et al. Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy. *Eur Radiol* 2012; 22 (11): 2397– 2406
29. Hong Y, Liu X, Li Z et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 861–867
30. Rago T, Santini F, Scutari M et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917–2922
31. Kim JK, Baek JH, Lee JH et al. Ultrasound elastography for thyroid nodules: a reliable study? *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 1508–1513
32. Lester J. Layfield, MD1, Edmund S. Cibas, MD2, Hossein Gharib, MD3, Susan J. Mandel, MD, MPH4 Thyroid Aspiration Cytology Current Status, *CA CANCER J CLIN* 2009;59:99-110
33. David S. Cooper et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *THYROID* Volume 19, Number 11, 2009
34. Hoang et al, US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls, *RadioGraphics* 2007; 27:847–865
35. Chung et al, Sonographic Findings of Metastatic Disease to the Thyroid, *Yonsey Medical Journal* Vol.42, No 4, pp 411-417,2001
36. Yogesh K Mariappan, Magnetic Resonance Elastography: A Review, *Clin Anat.* 2010 July ; 23(5): 497–511. doi:10.1002/ca.21006.
37. Arda et al, Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography, *Indian J Med Res* 137, May 2013, pp 911-915
38. Slapa et al, ShearWave Elastography May Add a New Dimension to Ultrasound Evaluation of Thyroid Nodules: Case Series with Comparative Evaluation, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Thyroid Research* Volume 2012, Article ID 657147, doi:10.1155/2012/657147
39. Hoskins PR. Principles of ultrasound elastography. *Ultrasound* 2012;20:8 15

40. Wells et al, Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity, *J. R. Soc. Interface* (2011) 8, 1521–1549 doi:10.1098/rsif.2011.0054
41. Carlsen et al, Strain Elastography Ultrasound: An Overview with Emphasis on Breast Cancer Diagnosis *Diagnostics* 2013, 3, 117-125; doi:10.3390/diagnostics3010117
42. Dighe et al, Utility of the Ultrasound Elastographic Systolic Thyroid Stiffness Index in Reducing Fine-Needle Aspirations, *J Ultrasound Med* 2010; 29:565–574
43. Moon et al, Diagnostic Performance of Gray- Scale US and Elastography in Solid Thyroid Nodules¹, *Radiology: Volume 262: Number 3—March 2012*
44. Dighe et al, Differential Diagnosis of Thyroid Nodules with US Elastography Using Carotid Artery Pulsation¹, *Radiology: Volume 248: Number 2—August 2008*
45. Jiyong Gu, Preliminary Study on the Diagnostic Value of Acoustic Radiation Force Impulse Technology for Differentiating Between Benign and Malignant Thyroid Nodules, *J Ultrasound Med* 2012; 31:763–771 | 0278-4297
46. Bojunga et al, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Differentiation of Thyroid Nodules, *PLoS ONE* 7(8): e42735. doi:10.1371/journal.pone.0042735
47. Zhang et al, Virtual Touch Tissue Quantification of Acoustic Radiation Force Impulse: A New Ultrasound Elastic Imaging in the Diagnosis of Thyroid Nodules, *PLoS ONE* 7(11): e49094. doi:10.1371/journal.pone.0049094
48. Sporea et al, ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results, *World J Radiol* 2012 April 28; 4(4): 174-178
49. C. Oliver et al, What is the contribution of elastography to thyroid nodules evaluation?, *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 120–124
50. Denise Carneiro-Pla, Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer, *Curr Opin Oncol* 2013, 25:1–5 DOI:10.1097/CCO.0b013e32835a87c8
51. Rubaltelli L. et al, Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules at Elastosonography, *Ultraschall in Med* 2009; 30: 175–179
52. Sheila Sheth, Role of Ultrasonography in Thyroid Disease, *Otolaryngol Clin N Am* 43 (2010) 239–255 doi:10.1016/j.otc.2010.02.001

53. Bercoff et al, Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 51, no. 4, April 2004
54. Dighe M, et al. Efficacy of thyroid ultrasound elastography in differential diagnosis of small thyroid nodules. *Eur J Radiol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.01.009>
55. T. Rago and P. Vitti, Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, No. 6, pp. 913–928, 2008 doi:10.1016/j.beem.2008.09.016
56. Solbiati L, Rizzato G. *Ultrasound of superficial structures*. Churchill - Livingstone Co, 1995, pp: 51-56.
57. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:541-557.
58. Birchall IWJ, Chow CC, Metreweli C. Ultrasound appearances of De Quervain's thyroiditis. *Clin Radiol* 1990; 41:57-59.
59. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999; 12:1189-1193.
60. Simoes M, Asa JL, Kroll TG, et al. Follicular carcinoma. In: WHO classification of Tumors. Pathology and Genetics, Tumors of Endocrine organs. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). AFIP IARC Press, Lyon 2003; pp:67-76.
61. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3): 794–800.
62. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay. *Ultrasound Q* 2005;21(1):39–45.
63. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8:989-995. (LOE 3)
64. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:24-28.
65. Solymosi T, Toth GL, Bodo M. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid. Impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *Acta Cytol* 2001; 45:669–674.

66. Mansor et al, Role of Ultrasound Elastography in Prediction of Malignancy in Thyroid Nodules, *Endocrine Research*,2012;37(2):67-77
67. Wells, P. N. T. 1982 *Scientific basis of medical imaging*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.
68. Barbone, P. E. & Bamber, J. C. 2002 Quantitative elasticity imaging: what can and cannot be inferred from strain images. *Phys. Med. Biol.* 47, 2147–2164. (doi:10.1088/0031-9155/47/12/310)
69. Wells, P. N. T. 1969 *Physical principles of ultrasonic diagnosis*. London, UK: Academic Press
70. Lyschik et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005 Oct;237(1):202-11. Epub 2005 Aug 18.