

Gdański Uniwersytet Medyczny

Tomasz Batko

**Ocena przydatności „jakościowej elastografii
ultrasonograficznej czasu rzeczywistego” w różnicowaniu
pomiędzy prawidłowymi i patologicznymi węzłami
chłonnyymi szyjnymi u dzieci i młodzieży.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. Elżbieta Adamkiewicz–Drożyńska prof. nadzw. GUMed

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdańsk 2014

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów	4
WSTĘP	6
Wprowadzenie.....	6
Budowa i funkcje węzłów chłonnych.....	6
Podział węzłów chłonnych szyjnych	8
Definicja limfadenopatii	10
Częstość limfadenopatii szyjnej u dzieci.....	11
Przyczyny powiększenia węzłów chłonnych u dzieci.....	13
Diagnostyka limfadenopatii szyjnej u dzieci.....	15
Podstawowe metody obrazowania węzłów chłonnych	16
Ultrasonografia węzłów chłonnych szyjnych.....	18
<i>Obraz węzłów chłonnych w skali szarości</i>	19
<i>Wzorce unaczynienia węzłów chłonnych</i>	23
<i>Elastografia ultrasonograficzna</i>	25
Cel pracy	29
Materiał i metody	30
Charakterystyka pacjentów	30
Metodyka badań.....	31
<i>Ocena w skali szarości (opcja B-mode)</i>	32
<i>Ocena wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w opcji CD i PD</i>	32
<i>Ocena elastograficzna</i>	33
Analiza statystyczna.....	36
Wyniki	38
Charakterystyka obrazu ultrasonograficznego węzłów chłonnych szyjnych pacjentów w grupie porównawczej.	38
<i>Analiza cech węzłów chłonnych ocenianych w opcji B-mode</i>	39
<i>Analiza unaczynienia węzłów chłonnych w opcji CD i PD</i>	42
<i>Analiza elastograficzna</i>	43

Charakterystyka obrazu ultrasonograficznego węzłów chłonnych szyjnych pacjentów w grupie badanej.	45
<i>Analiza cech węzłów chłonnych ocenianych w opcji B-mode</i>	50
<i>Analiza unaczynienia węzłów chłonnych w opcji CD i PD.</i>	62
<i>Analiza elastograficzna</i>	67
Zbiorcze przedstawienie parametrów o wysokiej mocy diagnostyczno-różnicowej.	73
Dyskusja	78
Obraz ultrasonograficzny prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży.....	79
Obraz ultrasonograficzny węzłów chłonnych pacjentów z limfadenopatią szyjną.	83
<i>Przydatność obrazowania węzłów chłonnych w opcji B-mode, PD i CD w diagnostyce różnicowej limfadenopatii szyjnej u dzieci.</i>	85
<i>Rola elastografii w diagnostyce różnicowej limfadenopatii szyjnej u dzieci.</i>	90
<i>Ograniczenia związane z oceną elastograficzną węzłów chłonnych.</i>	93
Optymalny model diagnostyki ultrasonograficznej limfadenopatii szyjnej u dzieci.	98
Wnioski	100
Streszczenie	101
Piśmiennictwo	104

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACC - (*ang. accuracy*) dokładność

AJCC - American Joint Committee on Cancer

ALL - ostra białaczka limfoblastyczna

AUC - (*ang. area under curve*) pole pod krzywą

B-mode - (*ang. brightness mode*) – dwuwymiarowe obrazowanie ultrasonograficzne w skali szarości

CD - (*ang. Color Doppler*) obrazowanie dopplerowskie kodowane kolorem

CMV - cytomegalowirus

EBM - (*ang. Evidence Based Medicine*) medycyna oparta na faktach

EBV - wirus Epstein-Barr

EFSUMB - European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

ER - (*ang. error rate*) stopa błędów

ES - (*ang. elasticity score*) elastograficzna barwna skala punktowa

FN - (*ang. false negatives*) wyniki fałszywie ujemne

FP - (*ang. false positives*) wyniki fałszywie dodatnie

HL - (*ang. Hodgkin lymphoma*) ziarnica złośliwa

LCH - histiocytoza z komórek Langerhansa

LR - (*ang. likelihood ratio*) wskaźnik wiarygodności

MRI - (*ang. magnetic resonance imaging*) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NHL - (*ang. Non-Hodgkin lymphoma*) chłoniak nieziarniczny

NPV - (*ang. negative predictive value*) wartość predykcyjna wyniku ujemnego

PD - (*ang. power Doppler*) doppler mocy

PET - (*ang. positron emission tomography*) pozytronowa tomografia emisyjna

PPV - (*ang. positive predictive value*) wartość predykcyjna wyniku dodatniego

PRF - (*ang. pulse repetition frequency*) częstotliwość powtarzania impulsu

ROC - (*ang. receiver operating characteristic curve*) krzywa charakterystyki skuteczności percepcji

ROI - (*ang. region of interest*) obszar zainteresowania

SR - (*ang. strain ratio*) współczynnik odkształcenia

TK - tomografia komputerowa

TN - (*ang. true negatives*) wyniki prawdziwie ujemne

TP - (*ang. true positives*) wyniki prawdziwie dodatnie

USG - ultrasonografia

WSTĘP

WPROWADZENIE

Limfadenopatia szyjna jest powszechnym problemem klinicznym u dzieci i młodzieży. Diagnostyka różnicowa jest trudna ze względu na częste występowanie w tym wieku chorób infekcyjnych i jednoczesny niepokój związany z możliwością wystąpienia chorób rozrostowych z zajęciem węzłów chłonnych. W procesie diagnostycznym tego objawu klinicznego ultrasonografia zajmuje wyjątkową pozycję. Badanie to traktowane jest jako metoda z wyboru we wstępnej diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych. Rozwój nowych metod diagnostyki ultrasonograficznej stwarza szansę na poprawienie jakości obrazowania węzłów chłonnych. Może to ułatwić szybsze postawienie właściwego rozpoznania, ograniczyć częstość wykonywania inwazyjnych badań diagnostycznych, a także zmniejszyć lęk, który towarzyszy dziecku i jego opiekunom. Jedną z nowych metod obrazowania ultrasonograficznego jest elastografia ultrasonograficzna – metoda służąca do oceny spistości tkanek.

BUDOWA I FUNKCJE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Węzły chłonne należą do obwodowych narządów limfatycznych, włączonych w przebieg naczyń chłonnych [1,2]. Do zasadniczych funkcji węzła należą: filtracja chłonki i zawartych w niej antygenów, drobnoustrojów i komórek nowotworowych oraz aktywny udział w odpowiedzi immunologicznej [1]. Węzły chłonne są miejscem różnicowania i dojrzewania limfocytów B i T, a także syntetyzowania przeciwciał [1]. Ludzki organizm zawiera około 800 węzłów chłonnych z czego aż 1/3 (około 200- 300) znajduje się w tkankach szyi i głowy [3].

Węzły chłonne są narządami zbliżonymi kształtem do ziarna fasoli, w których na przekroju podłużnym wyróżnia się korę, część przykorową i rdzeń [1,2,4]. Fasolowaty kształt węzła pozwala wyróżnić w nim część wypukłą i wklęsłą, zwana wnęką. Węzły chłonne otoczone są torebką łącznotkankową, która wnika do środka w części wypukłej tworzy niekompletne przegrody zwane w części korowej beleczkami promienistymi.

Beleczki promieniste dzielą część korową na obszary zwane niszami. Zrąb węzła chłonnego tworzy tkanka łączna siateczkowata, a składnikami mięszu są głównie limfocyty, makrofagi i komórki prezentujące antygeny. Tuż pod torebką węzła znajduje się zatoka brzeżna, do której wnikają od strony wypukłej naczynia chłonne doprowadzające. Z zatoki brzeżnej chłonka płynie biegnącymi wzdłuż beleczek zatokami promienistymi, a dalej zatokami rdzennymi przechodzi do zatoki końcowej, skąd odpływa naczyniami chłonnymi odprowadzającymi. Naczynia chłonne odprowadzające opuszczają węzeł chłonny w okolicy wnęki. Są one mniej liczne, ale większej średnicy niż naczynia chłonne doprowadzające. [1,2,4]

Poprzez wnękę do węzła wnikają naczynia tętnicze, które dalej promieniście, wzdłuż beleczek i przez sznury rdzenia doprowadzają krew drobnymi tętniczkami, a następnie naczyniami włosowatymi do grudek chłonnych. Żyły opuszczają węzeł, podobnie jak naczynia limfatyczne, przez wnękę [1].

W części korowej węzła występują grudki chłonne. W grudkach chłonnych znajdują się przede wszystkim limfocyty B, stąd część korową węzła nazywa się strefą grasiczniezależną [4]. W grudkach chłonnych można wyróżnić ośrodki rozmnażania, w których znajdują się limfoblasty proliferujące w odpowiedzi na antygeny związane z powierzchnią komórek prezentujących. W przypadku dotarcia do węzła antygenów rozpoznawanych jako obce, grudki chłonne stopniowo zwiększają swą objętość, co skutkuje powiększaniem się całych węzłów chłonnych biorących udział w odpowiedzi immunologicznej [1].

Część przykorową tworzą limfocyty T gęsto ułożone w skupieniach między korą a rdzeniem. Ta część węzła nazywana jest strefą grasiczozależną [4].

W rdzeniu węzła znajdują się trzy główne elementy: beleczki rdzenne (będące przedłużeniem beleczek promienistych), zatoki rdzenne i sznury rdzenne [1]. Sznury rdzenne jako pasmowate skupiska komórek łączą się z korą [2,4]. Składają się przede wszystkim z komórek plazmatycznych a także makrofagów i są miejscem dojrzewania komórek produkujących przeciwciała [4].

PODZIAŁ WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYJNYCH

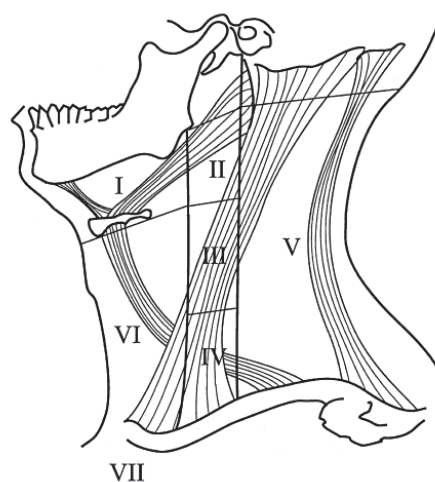
Węzły chłonne szyjne skupione są w grupach odpowiadających za drenaż chłonki z poszczególnych regionów głowy i szyi. Klasyfikację węzłów chłonnych szyjnych [3] uwzględniającą ich lokalizację razem z drenowanymi przez poszczególne grupy węzłów okolice głowy i szyi przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Grupy węzłów chłonnych szyjnych z drenowanymi obszarami. Według Ying M i Ahuja A [3].

Grupa węzłów	Liczba węzłów	Drenowane obszary
Podbródkowe	1-8	broda, policzek, środkowa część wargi dolnej, przednia część dziąseł, dno jamy ustnej, czubek języka
Podżuchwowe	3-6	boczna część brody, wargę górną, wargę dolną (poza częścią środkową), policzki, nos, przednia część jamy nosowej, dziąsła, zęby, podniebienie, środkowa część powiek, dno jamy ustnej, ślinianka podżuchwowa i podjęzykowa
Ślinianek przyusznych (zewnątrz- i wewnątrzśliniankowe)	10-14	skóra głowy i szyi, czoło i okolica skroniowa, środkowa i boczna część twarzy, ślinianka przyuszna, małżowina uszna, przewód słuchowy zewnętrzny, trąbka słuchowa, błona śluzowa policzka, dziąsła,
Wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej	15-40	gardło, krtań, przełyk, tarczyca
Nadobojczykowe	1-10	okolica podobojczykowa, skóra przednio-bocznej części szyi
Trójkąta tylnego szyi	4-20	rejon ślinianki przyusznej, okolica potyliczna, boczna część szyi, okolica ramion
Szyjne przednie (przedtchawicze, przedkrtaniowe, okołotchawicze)	7-20	skóra i mięśnie przedniej części szyi, krtań, nagłośnia, podgłośnia, zachyłek gruszkowaty, tarczyca, tchawica, przełyk
Potyliczne	3-10	rejon potyliczny
Okolicy wyrostka sutkowatego	1-4	rejon ślinianki przyusznej, małżowina przewód słuchowy zewnętrzny
Zagardłowe	2-5	nosogardło, ustna część gardła

W praktyce klinicznej wykorzystuje się klasyfikację grup węzłów chłonnych szyjnych zaproponowaną przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz klasyfikację, którą zaproponował Hajek [3,5,6].

Klasyfikacja zaproponowana przez AJCC (ryc. 1) jest powszechnie wykorzystywana w chirurgii i onkologii [6]. Pozwala w prosty sposób określić lokalizację węzłów chłonnych podczas oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) oraz umożliwia planowanie zabiegów chirurgicznych. Wadą klasyfikacji AJCC jest nieuwzględnienie niektórych istotnych grup węzłów chłonnych. Do tych grup należą między innymi węzły okolicy ślinianki przyusznej i węzły zagardłowe [3,6]. Klasyfikacja AJCC nie wyodrębnia również jako osobnej grupy węzłów chłonnych nadobojczykowych. W pewnych sytuacjach niemożliwe jest wykorzystanie tej klasyfikacji w ocenie ultrasonograficznej węzłów chłonnych szyjnych, gdyż takie grupy węzłów jak węzły przytchawicze i węzły śródpiersia górnego mogą być niedostępne badaniem usg.

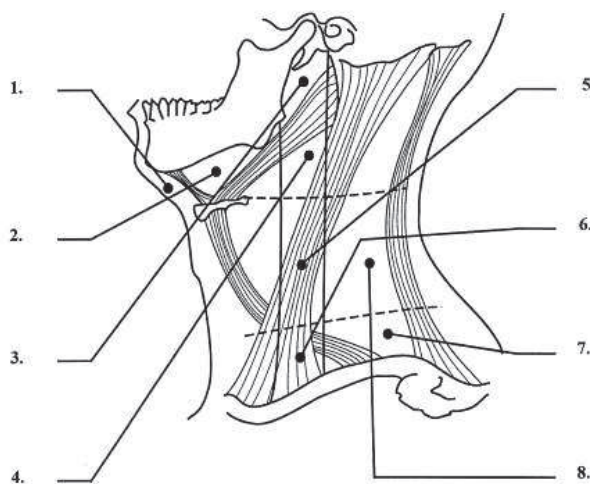


Ryc. 1. Klasyfikacja węzłów chłonnych szyjnych według AJCC. Źródło: Ying M, Ahuja A [3].

Region I zawiera węzły chłonne podbródkowe i podżuchwowe. Region II zawiera węzły chłonne szyjne przednie i położone wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej, zlokalizowane między podstawą czaszki a kością gnykową. Region III to węzły chłonne zlokalizowane między kością gnykową a chrząstką pierścieniową. Do regionu IV zalicza się węzły wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej położone poniżej chrząstki pierścieniowej i powyżej

obojczyka. Region V obejmuje węzły chłonne wzdłuż nerwu dodatkowego, położone do tyłu od mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego oraz łańcuch poprzeczny węzłów chłonnych znajdujący się powyżej obojczyka. Region VI to węzły chłonne przednie położone między kością gnykowa a wcięciem mostka, położone przyśrodkowo do prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej. Do regionu VII należą węzły chłonne śródpiersia górnego. [6]

Drugą klasyfikację, która częściej jest wykorzystywana w ocenie ultrasonograficznej węzłów chłonnych szyjnych zaproponował Hajek [5]. Jest ona oparta na ocenie regionów szyi, które łatwo wyodrębnić podczas badania usg (ryc. 2).



Ryc. 2. Klasyfikacja węzłów chłonnych szyjnych według Hajek i wsp. Źródło: Ying M, Ahuja A [3].

1-węzły podbródkowe, 2-węzły podżuchwowe, 3-węzły ślinianki przyusznej, 4-węzły górne szyjne (powyżej kości gnykowej), 5—węzły środkowe szyjne (między kością gnykową a chrząstką pierścieniową), 6-węzły dolne szyjne (poniżej chrząstki pierścieniowej), 7-węzły nadobojczykowe, 8-węzły trójkąta tylnego szyi.

DEFINICJA LIMFADENOPATII

Pojęcie limfadenopatii odnosi się do każdego procesu chorobowego obejmującego węzły chłonne, który prowadzi do zmian w ich wielkości, konsystencji lub liczbie [7-9]. Najbardziej charakterystyczną cechą limfadenopatii jest powiększenie węzłów chłonnych. Mianem limfadenopatii szyjnej określa się sytuacje kliniczne, w których wymiar poprzeczny węzłów chłonnych szyjnych przekracza 1 cm [9-12].

Najbardziej powszechnym i najprostszym podziałem limfadenopatii jest podział na limfadenopatię uogólnioną i miejscową. Za limfadenopatię uogólnioną uważa się taką, która dotyczy dwóch lub więcej niesąsiadujących ze sobą regionów nieprawidłowych węzłów chłonnych. Limfadenopatia uogólniona dotyczy około 25% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu powiększonych węzłów chłonnych. U pozostałych 75% pacjentów stwierdza się limfadenopatię miejscową. Zdecydowanie najczęstsza jest limfadenopatia szyjna. Dotyczy ona około 55% wszystkich pacjentów z powiększonymi węzłami chłonnymi. [9]

Innym powszechnie stosowanym podziałem limfadenopatii jest podział ze względu na czas trwania objawów. Za limfadenopatię ostrą uważa się powiększenie węzłów chłonnych trwające krócej niż 3-4 tygodnie. Limfadenopatia trwająca ponad 4-6 tygodni określana jest mianem przewlekłej [8,9,11].

CZĘSTOŚĆ LIMFADENOPATII SZYJNEJ U DZIECI

Limfadenopatia jest uważana za częsty problem kliniczny, zwłaszcza w populacji dziecięcej. Limfadenopatia szyjna częstotnością występowania u dzieci znacznie przewyższa limfadenopatie miejscowe dotyczące innych regionów. Jest także częstsza od limfadenopatii uogólnionej [8]. Ponadto węzły chłonne szyjne są fizjologicznie wyczuwalne u części zdrowych dzieci [13].

Bamji ze wsp. wykazał, że węzły chłonne szyjne średnicy powyżej trzech milimetrów są wyczuwalne u 17% zdrowych noworodków i 41% dzieci do 12 miesiąca życia [14]. W tych grupach wiekowych u zdrowych dzieci średnica największych węzłów szyjnych nie przekraczała odpowiednio 12 mm i 16 mm. W innej pracy Herzog określił, że 45% dzieci między trzecim a szóstym rokiem życia ma wyczuwalne węzły chłonne szyjne o średnicy powyżej pięciu milimetrów [15]. U młodszych dzieci najczęściej wyczuwalne są węzły okolicy potylicznej i zausznej, a u dzieci starszych węzły podżuchwowe. Larsson ustalił częstość występowania wyczuwalnych węzłów chłonnych szyjnych u zdrowych dzieci na 38-45% [16], a według Parka aż 90% dzieci między czwartym a ósmym rokiem życia ma palpacyjnie wyczuwalne węzły chłonne szyjne [17].

Jednak dostępne piśmiennictwo określająca częstość limfadenopatii w różnych grupach wiekowych i związane z nią ryzyko chorób nowotworowych jest ubogie. Jedną z nielicznych prac opartych na dużej populacji, w której podjęto próbę oceny częstości limfadenopatii i ryzyka rozpoznania choroby nowotworowej u pacjentów z powiększonymi węzłami chłonnymi jest praca holenderskich autorów Fijten i Blijham [18]. W tej publikacji częstość niewyjaśnionej limfadenopatii w populacji ogólnej określono na poziomie 0,6% rocznie. Z przebadanych 2556 pacjentów z niewyjaśnioną limfadenopatią tylko 10% wymagało specjalistycznej diagnostyki a u 29 (1,1%) pacjentów na podstawie badania histopatologicznego węzłów chłonnych ostatecznie rozpoznano chorobę nowotworową. Podobną niską częstość rozpoznania nowotworów u pacjentów z limfadenopatią zgłaszających się do lekarza rodzinnego zaprezentowano w dwóch kolejnych publikacjach [19,20]. W pierwszej pracy nie stwierdzono choroby nowotworowej u żadnego z 80 badanych pacjentów. W drugiej pracy ostateczne rozpoznanie choroby nowotworowej postawiono u 3 z 238 pacjentów z limfadenopatią.

Interesujące jest, że częstość rozpoznania choroby nowotworowej jest znacznie wyższa, jeżeli ocenianą grupę pacjentów z limfadenopatią zawęzi się do pacjentów skierowanych do ośrodków referencyjnych celem wykonania biopsji powiększonych węzłów chłonnych. W tej grupie pacjentów częstość nowotworów wzrasta do 40-60%. Dane takie są często źródłem nieporozumienia, sugerującego wysoką częstość chorób nowotworowych u pacjentów z limfadenopatią [9]. Jednak tak wysoki procent rozpoznań nowotworów wynika z tego, że ponad 97% pacjentów z limfadenopatią nie wymaga biopsji. W swojej pracy Fijten i Blijham [18] oszacowali, że ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej u pacjentów z limfadenopatią powyżej 40 roku życia jest czterokrotnie wyższe w porównaniu z pacjentami poniżej 40 roku życia, u których ryzyko takie wynosi 0,4%. Podobnie szacuje się ryzyko wystąpienia choroby rozrostowej u dzieci i młodzieży z powiększonymi węzłami chłonnymi. W nielicznych dostępnych na ten temat publikacjach ryzyko takie określa się na poziomie około 1% [13,24].

PRZYCZYNY POWIĘKSZENIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH U DZIECI

Do powiększenia węzłów chłonnych dochodzi wskutek trzech głównych mechanizmów:

1. Proliferacji limfocytów, makrofagów i innych komórek w przebiegu reakcji układu odpornościowego będącej odpowiedzią na antygeny własne lub obce.
2. Proliferacji nieprawidłowych komórek własnych węzłów chłonnych (np. chłoniaki) lub naciekania węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe (przerzuty nowotworowe).
3. Naciekania węzłów chłonnych przez inne komórki (najczęściej makrofagi) wypełnione nieprawidłowymi metabolitami (choroby spichrzeniowe). [22]

Większość limfadenopatii szyjnej u dzieci ma charakter łagodny i jest konsekwencją dojrzewania układu odpornościowego. Układ odpornościowy stykając się w pierwszych latach życia z licznymi nowymi antygenami (wirusy, bakterie itp.) uruchamia reakcję immunologiczną, której jednym z elementów może być pobudzenie odpowiednich komórek w obrębie węzłów chłonnych. Powiększenie węzłów chłonnych wynika wówczas przede wszystkim z uaktywnienia grudek chłonnych, w których po prezentacji antygenów namnażają się limfocyty B. W pierwszych latach życia, w wyniku kolejnych infekcji wywołanych różnymi czynnikami etiologicznymi, ostry stan zapalny węzłów chłonnych często nawraca, powodując wielokrotne powiększanie się węzłów chłonnych. Sytuacja taka prowadzi do tego, że węzły chłonne u wielu pacjentów nie powracają do swojej pierwotnej wielkości i mogą być wyczuwalne u zdrowych dzieci [21].

Przyczyny powiększenia węzłów chłonnych u dzieci można podzielić na 6 głównych grup: infekcyjne, jatrogenne, układowe (w tym autoimmunologiczne), potencjalnie nowotworowe, nowotworowe i inne [21,23]. Dodatkową grupę stanowi niespecyficzna odczynowa hiperplazja [23]. Do tej grupy należą wszystkie przypadki odczynowej limfadenopatii, w których nie udało się ocenić czynnika etiologicznego. Takie odczynowe limfadenopatie mają zawsze charakter limfadenopatii łagodnej [21]. Przyczyny limfadenopatii przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Główne przyczyny powiększenia węzłów chłonnych u dzieci. Według: Kowalczyk JR [21] i Lanzkowsky P [23].

Infekcyjne	Bakteryjne	gronkowce, paciorkowce, choroba kociego pazura, gruźlica, mykobakterie atypowe, bruceloza, dżuma
	Wirusowe	mononukleozą zakaźną, cytomegalia, odra, różyczka, gorączka trzypdniowa, adenowirus, wirusy Herpes, HIV
	Pierwotniakowe	toksoplazmoza, leiszmanioza, trypanosomatoza
	Grzybicze	histoplazmoza, kryptokokoza, kokcydiodomykoza
	Pasożytnicze	włośnica
Jatrogenne	Poszczepienne	
	Choroba surowicza	
	Polekowe	pochodne karbamazepiny, pochodne hydantoiny, kaptopril, allopurynol, cefalosporyny, pirymetamina
Układowe	Autoimmunologiczne	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, choroba Sjogrena
	Choroby spichrzeniowe i metaboliczne	Choroba Gauchera, choroba Niemann-Picka, choroba Fabry'ego, choroba tangierska, cystynoza
	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	
Potencjalnie nowotworowe	Choroba Castelmiana Limfadenopatia angioimmunoblastyczna	
Nowotworowe	Ziarnica złośliwa Chłoniaki nieziarnicze Histiocytoza Białaczki Przerzuty nowotworowe	
Inne	Sarkoidoza Choroba Kikushi Zespół Kawasaki Przewlekła choroba ziarniniakowa Nadczynność tarczycy	
Niespecyficzna odczynowa hiperplazja		

Ponad 80% limfadenopatii u dzieci ma podłoże infekcyjne. Choroby nowotworowe stanowią natomiast około 1% wszystkich przyczyn limfadenopatii wieku dziecięcego [13,24].

W obrębie tkanek głowy i szyi zlokalizowanych jest 25% wszystkich nowotworów w wieku rozwojowym, a w tej grupie pacjentów węzły chłonne szyi są jedną z najczęstszych lokalizacji chorób nowotworowych [11]. W pierwszych sześciu latach życia najczęstszymi nowotworami będącymi przyczyną limfadenopatii szyjnej są białaczki i neuroblastoma. U dzieci starszych dominują chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze, mięsaki a także przerzuty nowotworowe, najczęściej nowotworów nosogardła, tarczycy, a także guzów germinalnych [11,24].

DIAGNOSTYKA LIMFADENOPATII SZYJNEJ U DZIECI

Konieczność wykluczenia choroby nowotworowej, mimo stosunkowo rzadkiego jej występowania w wieku rozwojowym oraz lęk przed chorobą nowotworową towarzyszący rodzicom dzieci z limfadenopatią, są przyczyną koniecznej precyzyjnej diagnostyki różnicowej u dzieci z powiększonymi węzłami chłonnymi [13]. Trafne postawienie właściwego rozpoznania wymaga systematycznego postępowania ukierunkowanego w pierwszym rzędzie na najczęstsze przyczyny limfadenopatii, czyli infekcje [21]. Jednocześnie na każdym etapie diagnostycznym należy mieć na uwadze konieczność różnicowania z chorobą nowotworową. Diagnostyka powinna obejmować dokładny wywiad i badanie fizykalne, odpowiednio dobrany do uzyskanych informacji zestaw badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych, a także badań obrazowych i oceny histopatologicznej węzła w przypadkach budzących niepokój onkologiczny.

W większości przypadków odczynowej limfadenopatii o podłożu infekcyjnym właściwe rozpoznanie udaje się ustalić na podstawie wywiadu i badania fizykalnego połączonych z podstawowymi badaniami laboratoryjnymi. Do kryteriów klinicznych, które wskazują na konieczność podjęcia specjalistycznej diagnostyki limfadenopatii ze szczególnym uwzględnieniem chorób nowotworowych u dzieci zalicza się [13,23,25]:

- obecność węzłów chłonnych, których średnica przekracza 2,5cm
- każdej wielkości węzły chłonne w okolicy nadobojczykowej

- obecność węzłów chłonnych niebolesnych, nieprzesuwalnych, twardych i tworzących pakiety
- brak reakcji na trwającą 2 tygodnie antybiotykoterapię
- współwystępowanie objawów ogólnych takich jak stany podgorączkowe, nadmierne pocenie, utrata masy ciała, świąd skóry
- towarzyszące limfadenopatii nieprawidłowości w badaniach obrazowych i laboratoryjnych sugerujące proces rozrostowy.

PODSTAWOWE METODY OBRAZOWANIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Podstawowymi metodami wykorzystywanymi do obrazowania węzłów chłonnych szyjnych są ultrasonografia (usg), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI) oraz pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa (PET) [26].

Badanie ultrasonograficzne jest powszechnie uważane za metodę z wyboru w wstępnej ocenie węzłów chłonnych zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych [6,26-29]. Ultrasonografia jako metoda obrazowania została wprowadzona do praktyki klinicznej w latach czterdziestych ubiegłego wieku. Rozwój ultrasonografii, który nastąpił w latach osiemdziesiątych, umożliwił wykorzystanie badania usg do diagnostyki narządów położonych powierzchownie, w tym również do oceny węzłów chłonnych [6,26].

Do głównych zalet badania ultrasonograficznego u dzieci należą: brak narażenia na promieniowanie jonizujące, możliwość obrazowania w czasie rzeczywistym, dobra dostępność badania, niska cena, brak konieczności wcześniejszego przygotowania pacjenta. Ponadto badanie usg może być wielokrotnie powtarzane celem monitorowania stosowanej terapii. Te cechy sprawiają, że współczesna ultrasonografia zajmuje wyjątkowe miejsce w diagnostyce obrazowej w pediatrii.

Pozostałe badania obrazowe (TK, MRI, PET) również są przydatne w ocenie węzłów chłonnych szyjnych, jednak narażenie na promieniowanie jonizujące (TK, PET/TK), konieczność znieczulenia ogólnego (MRI), a także możliwe powikłania związane ze stosowanymi środkami kontrastowymi ograniczają częstość użycia powyższych technik obrazowania u dzieci z limfadenopatią szyjną [26,27,30]. Ograniczenia te dotyczą przede wszystkim diagnostyki wstępnej. Dodatkowymi ograniczeniami badań TK i MRI

są trudności z interpretacją obrazu węzłów chłonnych o średnicy mniejszej niż 5-10 mm. W badaniu TK i MRI w tak małych węzłach często niemożliwa jest ocena wewnętrznej architektury, a w przypadku badania MRI również zwapnień, co może istotnie utrudniać diagnostykę niewielkich przerzutów do węzłów chłonnych [31-33]. Niewątpliwą zaletą badania TK oraz badania MRI jest możliwość dokładnego obrazowania struktur położonych głębiej w tkankach szyi, jak również możliwość uwidocznienia grup węzłów chłonnych, które są niedostępne badaniem usg (przede wszystkim węzłów zagardłowych) [6,26]. Ma to znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Rola badania PET w ocenie węzłów chłonnych u pacjentów pediatrycznych ciągle nie jest do końca zdefiniowana. Obecnie badanie PET znajduje zastosowanie przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów i w monitorowaniu terapii [26].

Pod koniec lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku w jednej z pierwszych prac, które podjęły próbę oceny przydatności badania ultrasonograficznego w diagnostyce limfadenopatii wykazano, że badanie usg charakteryzuje się wyższą czułością (96,8%) w ocenie węzłów zmienionych nowotworowo w porównaniu z badaniem palpacyjnym (73,3%) [30,34,35]. Nowe techniki obrazowania ultrasonograficznego, wprowadzenie szerokopasmowych głowic wysokiej częstotliwości oraz doskonalenie możliwości obrazowania przepływów naczyniowych w opcji dopplera kodowanego kolorem (CD) i dopplera mocy (PD) sprawiły, że obecnie badanie usg jest podstawową metodą oceny węzłów chłonnych szyi, również u dzieci [26,27,30]. Autorzy licznych publikacji, które ukazały się w ostatnich latach podkreślają, że badanie usg charakteryzuje podobną czułość i swoistość w ocenie węzłów chłonnych w porównaniu do badania TK, MRI i PET.

W 2007 roku opublikowana została metaanaliza, której celem było porównanie (na podstawie dostępnego od 1990 roku piśmiennictwa) skuteczności badania TK, MRI, usg oraz biopsji pod kontrolą usg w wykrywaniu przerzutów nowotworów głowy i szyi do węzłów chłonnych szyi [36]. W metaanalizie de Bondt i wsp. wykazali, że badanie usg charakteryzuje najwyższą średnią czułość wynoszącą 87% (zakres 76-93%). Średnia czułość badania TK i MRI wyniosła 81% (zakres dla TK 68-90%, dla MRI 65-91%), natomiast średnia czułość biopsji pod kontrolą usg wyniosła 80% (zakres 57-92%). Najwyższą średnią swoistość wykazano dla biopsji pod kontrolą usg (98%). Dla badania usg średnia swoistość

wyniosła 86%, a dla TK i MRI odpowiednio 76% i 63% [36]. Krestan i wsp. określili, że czułość badania TK, MRI, usg i biopsji pod kontrolą usg, w celu oceny węzłów chłonnych pod kątem chorób rozrostowych, jest podobna dla wszystkich wymienionych technik i wynosi 70-80% oraz w dużej mierze zależy od jakości użytego do badania sprzętu, jak również wiedzy i doświadczenia osób wykonujących badanie [28]. Sumi i wsp. określili czułość i swoistość badania MRI w wykrywaniu zmian przerzutowych w węzłach chłonnych 86% i 94%, natomiast w diagnostyce limfadenopatii w przebiegu chłoniaków na 85% i 95% [37]. Natomiast Furth i wsp. dokonali porównania skuteczności badania TK, MRI, PET oraz fuzji badania PET z MRI i TK we wstępnej ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków ziarnicznych u dzieci [38]. W pracy tej nie uwzględniono badania ultrasonograficznego. Czułość badania MRI, PET i fuzji PET/MRI/CT w wykrywaniu zmian w węzłach chłonnych nadprzeponowych (w tym również szyjnych) określono odpowiednio na 77%, 86% i 95%, a swoistość odpowiednio na poziomie 93%, 91% i 98%.

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa porównującego skuteczność badania usg z innymi badaniami obrazowymi w diagnostyce limfadenopatii dotyczy w zdecydowanej większości pacjentów dorosłych. Niestety, wśród dostępnych publikacji, brakuje prac podejmujących próbę oceny przydatności badania usg w diagnostyce limfadenopatii szyjnej u dzieci w porównaniu z innymi badaniami obrazowymi. Pewna trudność w przeniesieniu na populację dziecięcą danych opartych na badaniach osób dorosłych wynika z innej epidemiologii nowotworów będących przyczyną limfadenopatii szyjnej w obu grupach. W przypadku chorób nowotworowych u osób dorosłych dominują przerzuty guzów litych do węzłów chłonnych (głównie raki), a u dzieci chłoniaki.

ULTRASONOGRAFIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYJNYCH

Zdecydowana większość węzłów chłonnych szyi jest położonych powierzchownie, co pozwala na ich doskonałe obrazowanie za pomocą badania ultrasonograficznego. Ocenę węzłów i otaczających tkanek ułatwia także, mimo dość skomplikowanej anatomii szyi, stosunkowo stała lokalizacja poszczególnych grup węzłów [3]. Do obrazowania węzłów chłonnych stosuje się głowice liniowe o częstotliwości nie mniejszej niż 7,5MHz [3,39]. U dzieci możliwe jest zastosowanie głowic szerokopasmowych o wyższych

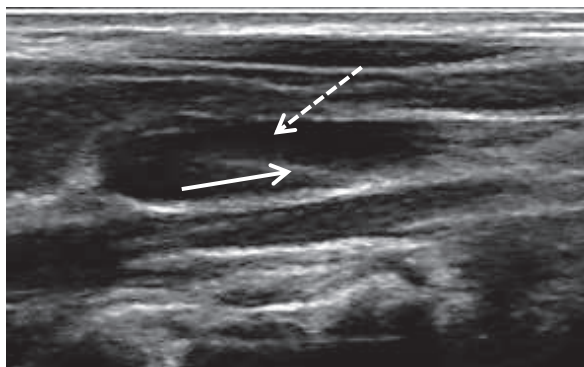
niż 10MHz częstotliwościach (najczęściej w zakresie 12-15MHz), co w istotny sposób poprawia jakość badania, dzięki wyższej rozdzielczości.

Integralną częścią oceny węzłów chłonnych, poza obrazowaniem w skali szarości (B-mode), jest ocena wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w opcji dopplera kodowanego kolorem (CD) oraz dopplera mocy (PD). Pomocna może okazać się również ocena spektrum przepływu w naczyniach wnęki węzła.

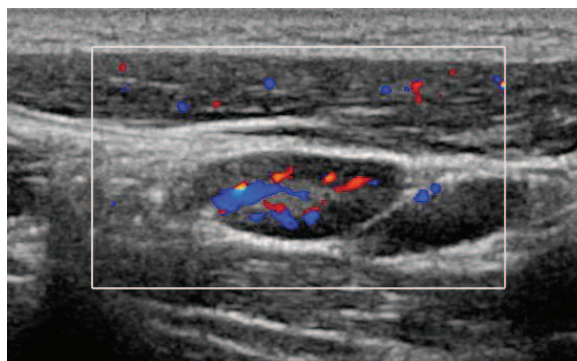
OBRAZ WĘZŁÓW CHŁONNYCH W SKALI SZAROŚCI.

Badaniem usg udaje się uwidocznic co najmniej kilka węzłów chłonnych szyjnych u każdej zdrowej osoby [3,40]. Do regionów szyi, w których najczęściej można uwidocznic węzły chłonne u osób dorosłych należą: okolica trójkąta tylnego szyi, podżuchwowa, ślinianki przyusznej oraz górna szyjna. Ponad jedna trzecia (35-37%) obrazowanych węzłów u zdrowych osób zlokalizowana jest w trójkącie tylnym szyi, 19-23% w okolicy podżuchwowej, a w okolicy górnej szyi okolicy i ślinianki przyusznej odpowiednio 18-19% i 15-16% [41,42]. Niestety w dostępnym piśmiennictwie brakuje danych o ilości i rozkładzie węzłów chłonnych szyjnych widocznych w badaniu usg u zdrowych dzieci [30]. Stwierdzono natomiast, że liczba możliwych do uwidocznienia węzłów chłonnych maleje wraz z wiekiem pacjenta i nie zależy od płci i rasy [42].

Do ocenianych w opcji B-mode cech budowy węzłów chłonnych, które są pomocne w diagnostyce różnicowej węzłów prawidłowych i patologicznych należą: wielkość, kształt, granice, obraz wnęki, echogeniczność, echostruktura a także obecność zwapnień, czy też obszarów martwicy. Prawidłowy węzeł chłonny (ryc. 3) w badaniu usg widoczny jest jako dobrze ograniczona struktura owalnego kształtu (podobnego do ziarna fasoli) o gładkich granicach, z miernie echogeniczną, jednorodną częścią obwodową (zbliżoną do echogeniczności mięśni) i hiperechogeniczną wnęką. We wnęcie węzła chłonnego w opcjach dopplerowskich można uwidocznic naczynia tętnicze i żyłne (ryc. 4).



Ryc. 3. Obraz usg prawidłowego węzła chłonnego. Widoczna jest hiperechogeniczna wnęka (ciągła strzałka) oraz część obwodowa o niższej echogeniczności (strzałka przerywana).



Ryc. 4. Obraz prawidłowego węzła chłonnego w opcji CD. We wnętrzu węzła widoczne prawidłowe naczynia tętnicze i żyłne.

Wielkość i kształt węzłów chłonnych szyjnych.

W ocenie ultrasonograficznej wielkość i kształt węzłów są najczęściej stosowanymi kryteriami do różnicowania węzłów prawidłowych i patologicznych [43]. Wielkość prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych zależy w głównej mierze od wieku pacjenta oraz regionu szyi [3]. Mimo, że pojęciem limfadenopatii szyjnej definiuje się obecność węzłów chłonnych, których średnica przekracza 10mm, to w dostępnym piśmiennictwie brakuje danych prezentujących normy wielkości węzłów chłonnych szyjnych w badaniu ultrasonograficznym w u dzieci [30].

W sytuacji, w której w węzle chłonnym dochodzi do stanu zapalnego lub niekontrolowanego namnażania się komórek nowotworowych (pochodzących

z układu chłonnego lub przerzutowych) w pierwszej kolejności zwiększa się wymiar poprzeczny węzła. Liczne publikacje podkreślają wartość pomiaru najdłuższego wymiaru poprzecznego węzła chłonnego (osi krótkiej) w badaniu ultrasonograficznym jako najbardziej istotnego w różnicowaniu między prawidłowymi i patologicznymi węzłami chłonnymi [43-48]. Za górną granicę normy osi krótkiej dla węzłów chłonnych szyjnych u osób dorosłych przyjmuje się wartość 5-6mm, z wyłączeniem węzłów chłonnych podżuchwowych, dla których wymiar ten wynosi 8-9mm [29,35,43,46,50]. Tak przyjęte wartości pozwalają na odpowiednio wysoką czułość w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych [29]. Zastosowanie wyższych wartości osi krótkiej węzła jako punktu odcięcia zmniejsza czułość badania usg, ale pozwala uzyskać wyższą specyficzność [3,35,43].

Węzły chłonne odczynowe pomimo zwiększenia swojej objętości zazwyczaj utrzymują owalny kształt. Wynika to z równomiernego namnażania się w całym węźle komórek biorących udział w reakcji zapalnej. Kształt węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo jest zbliżony do okrągłego, co jest spowodowane niekontrolowanym namnażaniem się komórek nowotworowych w zajętej części węzła i zmianą jego architektury [6]. Kształt węzłów chłonnych w diagnostyce ultrasonograficznej określa się obliczając stosunek długości osi krótkiej do osi długiej węzła (indeks S/L). Solbiati i wsp. jako jedni z pierwszych wykazali przydatność indeksu S/L w różnicowaniu węzłów chłonnych [48,49], stąd indeks ten często określa się mianem indeksu Solbiatego. Dla węzłów chłonnych prawidłowych i większości węzłów chłonnych zmienionych odczynowo charakterystyczny jest indeks S/L poniżej 0,5. Jedynie prawidłowe węzły chłonne podżuchwowe mogą charakteryzować się bardziej okrągłym kształtem, a optymalny punkt odcięcia wartości indeksu S/L dla tych węzłów został określony na poziomie 0,7 [43]. Indeks S/L w węzłach, w których dochodzi do proliferacji komórek nowotworowych wzrasta powyżej 0,5 [3,46,48,51,52]. Należy jednak pamiętać, że indeks Solbiatego może być większy niż 0,5 także dla prawidłowych, małych węzłów. Najczęściej dotyczy to węzłów chłonnych ślinianek przyusznych i okolicy podbródkowej [3,29,35].

Granice węzłów chłonnych.

Wielu autorów zwracało uwagę, że w badaniu ultrasonograficznym trudno jest prześledzić granice prawidłowych węzłów chłonnych, natomiast wyraźnie widoczne granice miały być charakterystyczne dla węzłów chłonnych zajętych procesem nowotworowym [3,51,47]. Obecnie uznaje się, że możliwość zobrazowania granic zależy przede wszystkim od różnicy echogeniczności węzłów chłonnych i otaczającej tkanki [6,29,35]. Stąd granice węzłów chłonnych otoczonych hiperechogeniczną tkanką łączną są dobrze widoczne, podobnie jak granice węzłów zmienionych nowotworowo lub zapalnie, gdy dochodzi do obniżenia ich echogeniczności. Natomiast granice węzłów chłonnych szyjnych, które są położone w pobliżu mięśni, mogą być trudne do prześledzenia.

Wykorzystując do badania głowice wysokiej częstotliwości można uwidocznić wyraźne granice większości węzłów chłonnych szyjnych. Dlatego obecnie uważa się, że na podstawie obrazu granic węzła nie można różnicować prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych [6,35]. Znaczenie diagnostyczne ma możliwość uwidocznienia naciekania okolicznych tkanek i sąsiednich węzłów chłonnych (tworzące się pakiety węzłów) przez zmienione nowotworowo węzły chłonne [29].

Obraz wnęki węzłów chłonnych.

Wyższa echogeniczność wnęki węzłów chłonnych w porównaniu z częścią obwodową wynika z obecności w okolicy wnęki licznych zbiegających się promieniście beleczek rdzennych, naczyń krwionośnych i naczyń chłonnych odprowadzających oraz tkanki tłuszczowej [3,6,12,53]. Widoczna centralnie wnęka jest cechą charakterystyczną dla prawidłowych węzłów chłonnych. Według różnych autorów wnękę można uwidocznić w 75-100% prawidłowych węzłów chłonnych na szyi [3,6,30,40]. Jest ona lepiej widoczna w większych węzłach i u osób starszych [54]. W większości węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo nie udaje się uwidocznić wnęki, co jest skutkiem infiltracji okolicy wnęki przez komórki nowotworowe [53]. Jednak podkreśla się, że nie można na podstawie samego kryterium obecności wnęki podejmować ostatecznych decyzji

diagnostycznych, gdyż prawidłowy obraz wnęki może być zachowany we wczesnej fazie zajęcia węzłów przez komórki nowotworowe [35,53].

Echogeniczność i echostruktura węzłów chłonnych.

Echogeniczność prawidłowych węzłów chłonnych jest niższa od echogeniczności zdrowej tarczycy [42]. Większość węzłów chłonnych przerzutowych cechuje obniżona echogeniczność, podobnie jak węzły chłonne zmienione w przebiegu ostrych reakcji zapalnych [3,6]. Część węzłów chłonnych w przebiegu chorób zakaźnych i nowotworowych prezentuje zatartą echostrukturę [27]. Hiperechogeniczne węzły chłonne obserwuje się w przebiegu przerzutów raka brodawkowatego tarczycy [6].

Dodatkowe cechy węzłów chłonnych.

W części węzłów chłonnych można zaobserwować zwapnienia. Są one szczególnie charakterystyczne dla przerzutów raka brodawkowatego tarczycy, rzadziej dla raka rdzeniastego [55]. Również w niektórych węzłach po przebytych procesie zapalnym, najczęściej spowodowanym prątkami gruźlicy lub atypowymi mykobakteriami mogą pojawiać się zwapnienia [6,51].

W przebiegu ostrych reakcji zapalnych, głównie spowodowanych infekcjami bakteryjnymi można uwidocznić w świetle węzłów chłonnych obszary martwicy. Obszary te są widoczne także w przebiegu gruźlicy oraz w niektórych węzłach chłonnych przerzutowych [6].

WZORCE UNACZYNIENIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH.

W prawidłowych węzłach chłonnych naczynia krwionośne wnikają do węzła i z niego odchodzą jedynie w okolicy wnęki [1]. W badaniu ultrasonograficznym prawidłowe odwnękowe unaczynienie udaje się uwidocznić korzystając z dopplera mocy w około 80-90% węzłów chłonnych szyjnych o średnicy powyżej 5mm [40,41,54,59]. W części prawidłowych węzłów chłonnych nie udaje się uwidocznić unaczynienia. Odwnękowy wzorec unaczynienia jest widoczny również w węzłach chłonnych infekcyjnych i odczynowych. W przebiegu ostrych infekcji cechą charakterystyczną jest

wzmożenie przepływów w węzłach chłonnych, któremu może towarzyszyć bogaty, rozgałęziony wzorec unaczynienia.

W węzłach chłonnych przerzutowych oraz zajętych przez chłoniaki charakterystyczny jest obwodowy lub mieszany (obwodowy z odnękowym) wzorec unaczynienia [56-58]. We wzorcu tym można uwidocznić, poza naczyniami widocznymi w okolicy wnęki, naczynia wnikające do węzła z jego części obwodowej. Powstawanie patologicznych naczyń jest wynikiem angiogenezy stymulowanej przez czynniki produkowane przez komórki nowotworowe. Obwodowy wzorec unaczynienia częściej występuje w węzłach przerzutowych niż w chłoniakach [60-64]. W mniej zaawansowanym procesie nowotworowym można uwidocznić prawidłowe odnękowe unaczynienie, amputację przepływu w części węzła zajętej przez komórki nowotworowe lub przesunięcie naczyń wnęki [56,67].

Ocena wzorca unaczynienia uważana jest za bardzo przydatną metodę różnicowania prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych. Wg różnych autorów nieprawidłowy obwodowy lub mieszany wzorec unaczynienia wykazuje od 84% do 96% węzłów chłonnych przerzutowych i 37,5% do 92% węzłów zajętych przez chłoniaki [56-58, 60-63,65]. Jednak zaburzona architektura naczyń jest stosunkowo późnym objawem zajęcia węzła chłonnego przez nowotwór, stąd na podstawie samego wzorca unaczynienia nie można skutecznie wykluczyć choroby rozrostowej, zwłaszcza w jej wczesnej fazie [60,64,99].

Ultrasonografia, mimo swoich niewątpliwych zalet, nie posiada wystarczającej czułości i swoistości w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych jeżeli badanie zostanie ograniczone do oceny tylko jednej z powyżej opisanych cech. Ultrasonografia staje się skutecznym narzędziem diagnostycznym dopiero przy łącznej analizie wszystkich opisanych cech. Duże nadzieje wiązane są również z nowymi technikami obrazowania ultrasonograficznego, które mogą podnieść skuteczność badania usg w ocenie węzłów chłonnych, utrzymując jednocześnie wszystkie zalety tej metody w diagnostyce pediatrycznej. Do takich technik zalicza się między innymi elastografię ultrasonograficzną.

ELASTOGRAFIA ULTRASONOGRAFICZNA

Badanie palpacyjne od wieków jest stosowane w medycynie jako integralna część badania fizykalnego pacjenta. Przed erą diagnostyki obrazowej badanie palpacyjne było jedną z nielicznych metod diagnostycznych pozwalających wykryć guzy nowotworowe. Ta powszechna, aczkolwiek subiektywna metoda diagnostyczna, oparta jest na obserwacji, że guzy nowotworowe są twarde, czyli mniej podatne na ucisk wywierany podczas badania, a zmiany łagodne są miękkie, co znaczy, że łatwo ulegają odkształceniu podczas palpacji.

Jeden z pierwszych znanych przekazów o przydatności badania palpacyjnego pochodzi z Egiptu. W datowanym na 1550 rok p.n.e. Papirusie Ebersa zachował się opis badania palpacyjnego brzucha, złamanej kości, tętna oraz guzów [66,67]. Hipokrates także zwracał uwagę na przydatność badania palpacyjnego w ocenie złamań i urazów [67].

Elastografia ultrasonograficzna jest stosunkowo młodą, dynamicznie rozwijającą się techniką obrazowania. Technika ta pozwala na obrazowanie właściwości sprężystych badanych tkanek. Opiera się na tym samym założeniu, co klasyczne badanie palpacyjne, czyli że tkanki nowotworowe charakteryzuje inna sprężystość w porównaniu do tkanek zdrowych. Elastografia jest zatem swoistym „ultrasonograficznym badaniem palpacyjnym”, które pozwala na ocenę spistości tkanek niedostępnych klasycznym badaniem palpacyjnym.

Właściwości mechaniczne tkanki można opisać badając jej odkształcenie pod wpływem działającej na nią siły [69]. Tkanki miękkie pod wpływem zastosowanej z zewnątrz siły ulegają odkształceniu, tkanki twarde natomiast ulegają jedynie pewnemu przesunięciu, bez odkształcenia. Opisuje to moduł Younga (E), który wyraża charakterystyczną dla ocenianego materiału zależność względnego odkształcenia (ϵ) od naprężenia (σ): $E = \sigma/\epsilon$ [66,70-73].

Pierwsze badania opisujące możliwość wykorzystania oceny sprężystości tkanek w badaniu ultrasonograficznym pojawiły się w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku [74]. W 1991 roku Ophir i wsp. jako pierwsi użyli terminu elastografia dla określenia metody służącej do oceny wielkości odkształcenia tkanek na skutek zastosowanej z zewnątrz siły [75]. W kolejnych latach opracowano doświadczalne modele

umożliwiający ocenę sprężystości różnych tkanek w badaniu ultrasonograficznym, co umożliwiło dalszy rozwój elastografii ultrasonograficznej i wykorzystanie tej metody w praktyce klinicznej [71-73]. Pierwsze aparaty usg wyposażone w odpowiednie oprogramowanie umożliwiające wykorzystanie elastografii w czasie rzeczywistym wprowadzono na rynek na początku obecnego wieku [70].

Wyróżnia się dwa główne rodzaje elastografii ultrasonograficznej: statyczną i dynamiczną [67]. Obecnie bardziej rozpowszechniona jest elastografia statyczna.

W elastografii statycznej źródłem siły zewnętrznej koniecznej do odkształcenia badanych tkanek jest stosowany w czasie badania usg ucisk głowicy na skórę pacjenta. Wykorzystany może być również ucisk tkanki wywołany przez tętniące naczynia krwionośne lub ruchy oddechowe pacjenta [67,70].

W elastografii dynamicznej pomiar ściśliwości tkanek jest dokonywany przez ocenę prędkości rozchodzenia się fali poprzecznej, która powstaje podczas przechodzenia fali ultrasonograficznej przez oceniane tkanki. Dzięki temu w elastografii dynamicznej nie jest konieczny dodatkowy ucisk głowicą [66,67,70].

Uzyskiwanie obrazu badanej tkanki w elastografii statycznej odbywa się w dwóch etapach: przed i po kontrolowanym ucisku. Następnie dwa uzyskane obrazy są porównywane i w wyniku odpowiedniego przetworzenia, na ekranie zostaje przedstawiony obraz (elastogram), ukazujący różne właściwości mechaniczne badanej tkanki (obszary miękkie i twarde) [69]. Obraz jest prezentowany w czasie rzeczywistym za pomocą kolorowych map, gdzie każdej barwie odpowiada inny stopień twardości tkanek. Najczęściej stosowany jest zakres barw między kolorem czerwonym (używany do przedstawiania zmian miękkich), przez kolor zielony (zmiany i tkanki o pośredniej elastyczności) aż do koloru niebieskiego stosowanego do obrazowania zmian ulegających odkształceniu. Inną popularną mapą jest mapa czarno-biała, gdzie tkanki twarde są obrazowane kolorem czarnym, miękkie białym, a tkanki pośredniej sztywności szarym.

Właściwie uzyskany elastogram można poddać dalszej analizie korzystając z dwóch podstawowych metod: jakościowej i ilościowej [67].

Metoda jakościowa polega na porównaniu uzyskanego elastogramu zmiany do opracowanych skal punktowych (*elascity score* - ES). Skale te są najczęściej barwnymi schematami pozwalającymi na podstawie dominujących w elastogramie kolorów odpowiednio zaszeregować badaną zmianę do grupy o niskim bądź wysokim ryzyku zmiany o charakterze nowotworowym.

Metoda pólnościowa polega na obliczeniu współczynnika odkształcenia SR (*strain ratio*). Współczynnik ten jest wyliczany przez oprogramowanie aparatu usg jako iloraz odkształcenia zaznaczonego obszaru prawidłowej tkanki sąsiadującej ze zmianą, do odkształcenia ocenianej zmiany.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat wykazano przydatność badania elastograficznego w diagnostyce zmian podejrzanych o charakter nowotworowy, zlokalizowanych między innymi w sutkach, gruczole krokowym, szyjce macicy, tarczycy, wątrobie, trzustce, śliniankach, układzie mięśniowo-szkieletowym i skórze [68,76-88]. Pojawiły się również pierwsze doniesienia o przydatności elastografii ultrasonograficznej w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych [89-96]. Wszystkie dotychczasowe badania, w których podjęto próbę oceny przydatności badania elastograficznego w ocenie węzłów chłonnych dotyczą jedynie pacjentów dorosłych.

Węzły chłonne szyjne ze względu na swoje powierzchowne położenie bardzo dobrze nadają się do oceny elastograficznej [31,89]. Powierzchnowe położenie węzłów szyjnych ułatwia bowiem ich obrazowanie ultrasonograficzne oraz umożliwia kompresję niezbędną do oceny elastograficznej. W 2007 roku Lyshchik jako pierwszy zwrócił uwagę na przydatność badania elastograficznego w różnicowaniu prawidłowych i przerzutowych węzłów chłonnych szyjnych, szacując czułość tego badania na 98%, a swoistość na 85% u pacjentów z rakiem tarczycy lub rakiem gardła dolnego [89]. Li Ying i wsp. zaprezentowali w 2011 roku metaanalizę, której celem była ocena przydatności elastografii ultrasonograficznej czasu rzeczywistego w diagnostyce różnicowej węzłów chłonnych prawidłowych i zmienionych nowotworowo [93]. W pracy poddano analizie dziewięć wcześniejszych badań dotyczących elastografii, w których łącznie oceniono 835 węzłów chłonnych. Siedem z dziewięciu analizowanych badań dotyczyło oceny węzłów chłonnych szyjnych. Autorzy metaanalizy oddzielnie oszacowali czułość i swoistość

badania elastograficznego dla oceny według skali punktowej (ES) i oceny współczynnika odkształcenia (SR). Dla oceny w skali ES czułość wyniosła 74%, a swoistość 90%. Natomiast dla oceny wskaźnika SR czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 88% i 81%.

Dotychczas nie została określona przydatność elastografii ultrasonograficznej w diagnostyce różnicowej limfadenopatii szyjnej u dzieci. Jak wcześniej zaznaczono, również w klasycznej ocenie ultrasonograficznej węzłów chłonnych (opcja B-mode, CD i PD) dysponujemy nielicznymi badaniami klinicznymi oceniającymi skuteczność ultrasonografii w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych u dzieci. Mimo ugruntowanej pozycji, jaką zajmuje ultrasonografia węzłów chłonnych, wydaje się, że ze względu na różną etiologię limfadenopatii szyjnej u dzieci i osób dorosłych nie można w jednoznaczny sposób przenieść wyników uzyskanych w badaniach przeprowadzonych u osób dorosłych na populację dziecięcą.

CEL PRACY

1. Określenie przydatności badania elastograficznego w różnicowaniu odczynowych i zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych szyjnych u dzieci oraz porównanie wyników z parametrami ocenianymi w opcji B-mode, CD i PD.
2. Opracowanie wzorca prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży w badaniu ultrasonograficznym w opcji B-mode, CD, PD i elastografii.
3. Wyznaczenie diagnostycznie najsilniejszego zestawu parametrów ultrasonograficznych różnicujących węzły chłonne szyjne zmienione odczynowo i nowotworowo u dzieci i młodzieży.

MATERIAŁ I METODY

CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

Prospektywnym badaniem objęto łącznie 105 pacjentów. Badanie wykonane zostało w Pracowni Diagnostyki Ultrasonograficznej i Biopsyjnej przy Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska). Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Osoby kwalifikowane do badanych grup były informowane o dobrowolnym udziale w badaniu. Badania wykonane były po uzyskaniu pisemnej zgody prawnego opiekuna dziecka oraz dodatkowo zgody pacjenta powyżej 16 roku życia.

Grupę badaną stanowiło 53 pacjentów w trakcie diagnostyki przyczyn limfadenopatii szyjnej, którzy między październikiem 2010 roku a czerwcem 2012 roku zostali skierowani do Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Poradni Onkologii Dziecięcej. Wykluczono pacjentów, u których w chwili skierowania na badanie ultrasonograficzne znane było rozpoznanie ostateczne przyczyny limfadenopatii szyjnej.

Grupę porównawczą stanowiło 52 zaproszonych na badanie pacjentów Centrum Medycyny Rodzinnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Do grupy porównawczej zakwalifikowane zostały osoby nieobciążone schorzeniami onkologicznymi i przewlekłymi chorobami infekcyjnym, które zgłosiły się do Centrum Medycyny Rodzinnej na okresowe badania przesiewowe oraz pacjenci przed planowanymi szczepieniami ochronnymi. Kryterium doboru do tej grupy pacjentów był również negatywny wywiad dotyczący występowania ostrych infekcji w ciągu trzech miesięcy przed planowanym badaniem. Grupa ta została utworzona w taki sposób, aby pod względem liczebności, wieku oraz rozkładu płci jak najbardziej odpowiadała grupie badanej.

Rozkład liczebności, wieku i płci obu grup przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Rozkład liczebności, wieku i płci grupy porównawczej i grupy badanej.

	Liczba pacjentów	Płeć		Średnia wieku (lata)	Wiek najmłodszego pacjenta (lata)	Wiek najstarszego pacjenta (lata)
		męska	żeńska			
Grupa badana	53	33	20	9 ¹⁰ / ₁₂	1 ⁶ / ₁₂	17 ⁸ / ₁₂
Grupa porównawcza	52	28	24	10 ¹ / ₁₂	2 ⁸ / ₁₂	17 ¹ / ₁₂
Σ	105	61	44			

METODYKA BADAŃ

Badanie ultrasonograficzne węzłów chłonnych szyjnych wykonano u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do realizowanego projektu. Węzły chłonne poddano ocenie ultrasonograficznej w opcji B-mode, opcji kolorowego dopplera (CD), dopplera mocy (PD) oraz w opcji elastograficznej. Badania wykonano zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. Wszystkie badania zostały wykonane przez jedną osobę przy użyciu aparatu ultrasonograficznego IU22 firmy Philips (Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands) z zastosowaniem głowicy liniowej 5-12 MHz wyposażonej w funkcję oceny elastograficznej. Uzyskane obrazy ultrasonograficzne węzłów chłonnych były rejestrowane w postaci zdjęć oraz krótkich sekwencji filmowych w pamięci aparatu ultrasonograficznego.

Pacjenci do zaplanowanego badania ultrasonograficznego nie wymagali wcześniejszego przygotowania. Wykonywano je u pacjentów leżących na plecach z nieco odchyloną ku górze głową, aby umożliwić ultrasonograficzną ocenę węzłów chłonnych wszystkich regionów szyi. Podział na regiony szyjne został dokonany zgodnie z klasyfikacją, którą zaproponował Hajek [5]. Ocenie poddano węzły chłonne w następujących regionach:

1. Węzły chłonne podbródkowe
2. Węzły chłonne podżuchwowe
3. Węzły chłonne szyjne górne (powyżej kości gnykowej)
4. Węzły chłonne szyjne środkowe (między kością gnykową a chrząstką pierścieniową)

5. Węzły chłonne szyjne dolne (poniżej chrząstki pierścieniowatej)
6. Węzły chłonne trójkąta tylnego
7. Węzły chłonne nadobojczykowe

Z oceny ultrasonograficznej wykluczono węzły chłonne z regionu ślinianki przyusznej, ponieważ dla tej grupy niemożliwe było określenie współczynnika SR w badaniu elastograficznym zgodnie z określonymi w dalszej części zasadami.

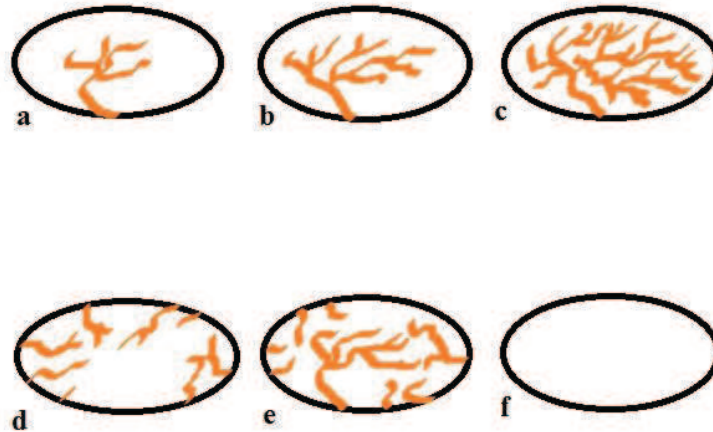
OCENA W SKALI SZAROŚCI (OPCJA B-MODE)

W opcji B-mode oceniano następujące cechy węzłów chłonnych: wielkość, współczynnik S/L, echogeniczność, echostrukturę, granice węzłów oraz obraz wnęki. Oceniając wielkość węzłów dokonywano pomiaru osi długiej (najdłuższego wymiaru węzła) oraz osi krótkiej (najdłuższego wymiaru położonego prostopadłe do osi długiej). Na podstawie stosunku długości osi krótkiej (S) do osi długiej (L) obliczano współczynnik S/L. Każdy węzeł chłonny został określony jako hipoechogeniczny, hiperechogeniczny lub normoechogeniczny w odniesieniu do echogeniczności sąsiadujących z węzłami mięśni szyi. Echostrukturę węzłów określano jako jednorodną lub niejednorodną. Granice węzłów chłonnych oceniano jako dobrze lub źle widoczne, w zależności od możliwości ich uwidocznienia. Oceniając wnękę węzłów chłonnych zwracano uwagę, czy wnęka jest widoczna oraz czy zlokalizowana jest prawidłowo (pośrodkowo) lub jest przesunięta. Wszystkie węzły chłonne w opcji B-mode oceniano używając tych samych ustawień aparatu ultrasonograficznego.

OCENA WZORCA UNACZYNIENIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH W OPCJI CD I PD.

Celem określenia wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w opcji kolorowego dopplera (CD) i dopplera mocy (PD) zastosowano takie ustawienia optymalizacji obrazu, które umożliwiały obrazowanie drobnych naczyń z wolnym przepływem krwi, przy równoczesnym eliminowaniu artefaktów. W opcji CD i PD wykorzystano częstotliwość powtarzania impulsu (*pulse repetition frequency* – PRF) między 500 a 700Hz. Zastosowano nisko ustawiony filtr ściany (*low wall filter*), a wzmocnienie koloru zwiększono do wartości tuż poniżej progu występowania artefaktów.

Każdemu ocenianemu węzłowi chłonnemu przyporządkowano wzorzec według schematu przedstawionego na ryc. 5.



Ryc. 5. Wzorzec unaczynienia węzłów chłonnych szyjnych w opcji CD i PD.

a- odnętowe (sygnał z naczyń zajmuje nie więcej niż 1/3 powierzchni przekroju węzła chłonnego)

b- odnętowe (sygnał z naczyń zajmuje więcej niż 1/3 i mniej niż 2/3 powierzchni przekroju węzła chłonnego)

c- odnętowe (sygnał z naczyń zajmuje więcej niż 2/3 powierzchni przekroju węzła chłonnego)

d- obwodowe (widoczne naczynia wnikające do węzła jedynie od obwodu)

e- mieszane (widoczne naczynia wnikające od wnętrza oraz naczynia obwodowe)

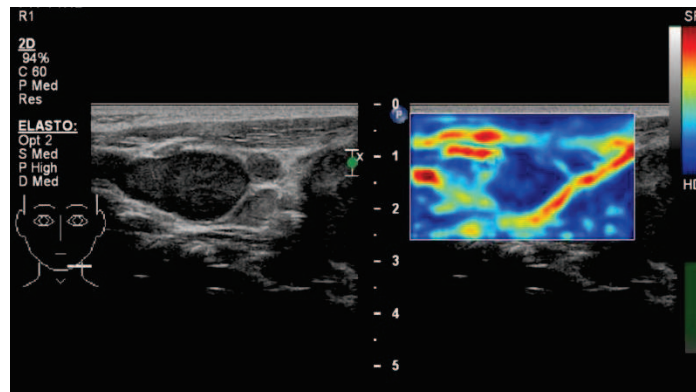
f- brak unaczynienia (w opcji PD i/lub PD nie udaje się uwidocznić unaczynienia węzła chłonnego)

Źródło ryciny: Opracowanie własne.

Przedstawiona klasyfikacja unaczynienia węzłów chłonnych została opracowana na podstawie ogólnie przyjętych i stosowanych wzorców opracowanych przez innych autorów [41,58-60].

OCENA ELASTOGRAFICZNA

Do obrazowania z wykorzystaniem funkcji elastograficznej stosowano taką samą głowicę oraz te same ustawienia aparatu usg jak do oceny w skali szarości (ryc. 6). Obraz w skali szarości był równocześnie prezentowany na ekranie aparatu usg obok obrazu dedykowanego do oceny elastograficznej. Uzyskane elastogramy prezentowane były w skali barw, w której tkanki twarde (spiste) określały odcienie barwy niebieskiej, tkanki miękkie odcienie barwy czerwonej, a tkanki o spistości pośredniej prezentowane były w kolorze żółtym i zielonym.



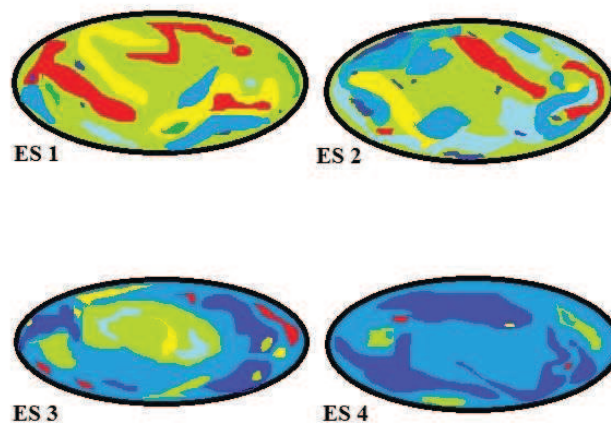
Ryc. 6. Sposób prezentacji elastogramu na ekranie monitora usg. Po stronie lewej widoczny obraz w skali szarości. Po stronie prawej widoczny obraz z nałożoną ramką obszaru zainteresowania (ROI), w której w skali barw prezentowany jest elastogram objętych przez ROI tkanek. W prawym dolnym rogu widoczny jest zielony wskaźnik oznaczający właściwie dobrany nacisk głowicy na tkanki.

Wielkość obszaru zainteresowania (ROI – *region of interest*) dobierano w ten sposób, żeby zawierał cały oceniany węzeł chłonny wraz z otaczającymi tkankami, zwracając uwagę, aby ROI poza węzłem chłonny zawierał również mięśnie szyi. Opierając się na dostępnym w piśmiennictwie doświadczeniu innych autorów wielkość obszaru zainteresowania określano tak, aby węzeł chłonny nie zajmował więcej niż 30% całej powierzchni ROI. Dodatkowo w obszarze zainteresowania unikano obecności dużych naczyń krwionośnych i struktur kostnych.

Podczas oceny elastograficznej głowicę umieszczano prostopadle do ocenianych tkanek. Stosowano niewielki aktywny ucisk głowicą, który dobierano w taki sposób, żeby widoczny na ekranie aparatu usg pasek oceny nacisku pozostawał zielony przez co najmniej kilka sekund. Dodatkowym wskaźnikiem właściwie uzyskanych elastogramów było obrazowanie zawartych w ROI prawidłowych mięśni szyi w kolorze zielonym. Uzyskane elastogramy dla każdego ocenianego węzła chłonnego archiwizowano w pamięci aparatu usg w postaci krótkich sekwencji filmowych umożliwiającą dalszą analizę obrazów.

Każdy oceniony węzeł chłonny porównano z zaproponowaną przez Furukawę czterostopniową barwną skalą twardości węzłów chłonnych (ryc. 7) przypisując mu odpowiedni stopień tej skali [97]. W skali Furukawy podział węzłów chłonnych został dokonany w następujący sposób:

- ES1 (*elastic score 1*): $\geq 80\%$ powierzchni przekroju węzła w ocenie elastograficznej ma kolor czerwony, żółty lub zielony.
- ES2: kolor żółty, zielony lub czerwony zajmuje $\geq 50\%$ i $< 80\%$ ocenianej powierzchni przekroju węzła chłonnego.
- ES3: $\geq 50\%$ i $< 80\%$ powierzchni przekroju węzła chłonnego ma kolor niebieski.
- ES4: $\geq 80\%$ powierzchni przekroju ma kolor niebieski.



Ryc. 7. Czterostopniowa skala twardości węzłów chłonnych opracowana przez Furukawę [97].

ES1 $\geq 80\%$ powierzchni przekroju węzła ma kolor czerwony, żółty lub zielony.

ES2 $\geq 50\%$ i $< 80\%$ powierzchni przekroju węzła ma kolor czerwony, żółty lub zielony.

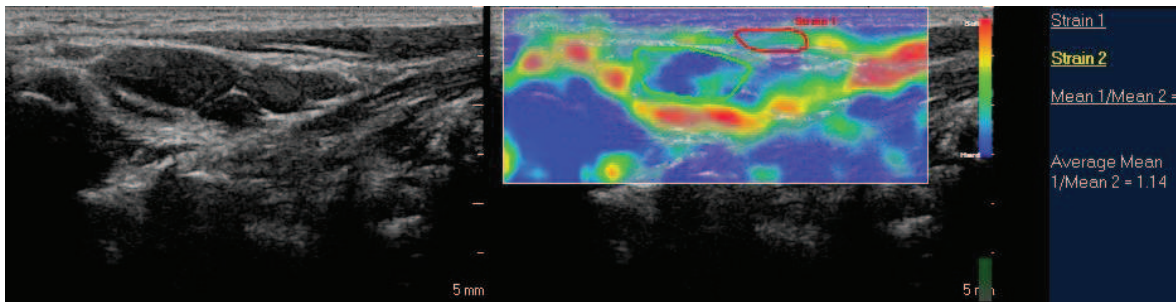
ES3 $\geq 50\%$ i $< 80\%$ powierzchni przekroju węzła ma kolor niebieski.

ES4 $\geq 80\%$ powierzchni przekroju węzła ma kolor niebieski.

Źródło ryciny: Opracowanie własne.

Ponadto dla każdego węzła chłonnego obliczono współczynnik odkształcenia SR, pozwalający porównać wartości odkształcenia między dwoma zdefiniowanymi obszarami na elastogramie. Za tkankę referencyjną, do której odniesiono stopień odkształcenia węzłów chłonnych wybrano zawartą w obszarze zainteresowania tkankę mięśniową. Dla każdego węzła obliczono współczynnik odkształcenia SR w następujący sposób: na nagranej podczas badania sekwencji filmowej zawierającej elastogram węzła chłonnego wyznaczono dwa obszary (ROI A i ROI B). Pierwszy obszar – ROI A (okrągły lub owalny) obejmował fragment mięśnia, który był zakodowany w kolorze zielonym. Drugi obszar – ROI B zawierał całą powierzchnię ocenianego węzła chłonnego. Oba obszary wyznaczano na podobnej głębokości (różnica do 5mm), aby uniknąć różnic

wynikających z innego rozkładu sił na różnych głębokościach podczas stosowanego ucisku (ryc. 8). Obliczeń współczynnika SR dokonano wykorzystując moduł do elastografii zawarty w oprogramowaniu QLAB firmy Philips (Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands).



Ryc. 8. Rycina przedstawiająca sposób obliczania współczynnika odkształcenia SR. ROI A (linia czerwona – *strain 1*) obejmuje fragment mięśnia zakodowany w kolorze zielonym. ROI B (linia zielona – *strain 2*) zawiera całą powierzchnię ocenianego węzła chłonного. Po prawej stronie widoczna jest obliczona średnia wartość SR oznaczonego węzła chłonного (SR = 1,14).

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu STATISTICA 10 (licencja GUMed).

Zależności pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi oceniono testem Chi2 i testem różnic pomiędzy dwoma składnikami struktury. W celu porównania wartości cech ilościowych zastosowano test U-Manna Whitney`a. Ocenę mocy diagnostycznej poszczególnych parametrów obrazowania przeprowadzono analizą ROC (*receiver operating characteristic*) wykorzystując zestaw medyczny programu STATISTICA.

Dla każdego ocenianego parametru obrazowania, według poszczególnych zestawień grup i podgrup, obliczono czułość, swoistość, jak również wartość prawdziwie dodatnią, prawdziwie ujemną, fałszywie dodatnią, fałszywie ujemną, wartość predykcyjną dodatnią i wartość predykcyjną ujemną. Na podstawie tych wartości wybrano parametry o wysokiej mocy diagnostyczno-różnicowej w diagnostyce różnicowej węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo i węzłów chłonnych odczynowych. Następnie w celu wyboru najsilniejszego diagnostycznie parametru obrazowania lub zestawu tych parametrów

przeprowadzono analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji krokowej postępującej. Dopasowanie modelu i moc różnicową poszczególnych parametrów obrazowania analizowano za pomocą wartości R^2 i parametru β (beta).

Punkt odcięcia dla współczynnika odkształcenia SR ustalono na podstawie wartości czułości i swoistości, obliczonej dla każdej wartości SR, oraz za pomocą przedstawienia za pomocą krzywej ROC rozkładu pomiędzy wynikami prawdziwie dodatnimi i fałszywie ujemnymi. Do analizy tej włączono również wartości pola powierzchni pod krzywą (*AUC-area under the curve*). Zmienne jakościowe przedstawiono odsetkowo, a zmienne ilościowe opisywano za pomocą mediany, zakresu górnego i dolnego kwartyła oraz zakresu minimum i maksimum. Wyniki analizy przedstawiono na histogramach oraz wykresach krzywej ROC. Wartość statystyki $p \leq 0,05$ przyjęto za istotność statystyczną. Wartości statystyki p zaokrąglano i podano do dwóch miejsc po przecinku.

WYNIKI

CHARAKTERYSTYKA OBRAZU ULTRASONOGRAFICZNEGO WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYJNYCH PACJENTÓW W GRUPIE PORÓWNAWCZEJ.

W grupie porównawczej analizie poddano obraz ultrasonograficzny 929 węzłów chłonnych szyjnych, które uwidoczniono u 52 pacjentów. Wartość maksymalną, minimalną oraz średnią liczbę węzłów chłonnych szyjnych u pacjentów grupy porównawczej zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4. Grupa porównawcza. Podsumowanie łącznej liczby ocenionych węzłów chłonnych szyjnych.

Liczba pacjentów	Liczba węzłów chłonnych				Odchylenie standardowe	łączna liczba ocenianych węzłów chłonnych
	Średnia	Mediana	Maks.	Min.		
52	18	18	30	10	4,14	929

Największą liczbę węzłów chłonnych uwidoczniono i oceniono w regionie szyjnym górnym (411 węzłów chłonnych), co stanowiło 44,2% wszystkich węzłów chłonnych szyjnych. Kolejnymi regionami szyi, w których uwidoczniono i oceniono najwięcej węzłów chłonnych były: okolica trójkąta tylnego szyi (243 węzły chłonne) oraz okolica podżuchwowa (190 węzłów chłonnych).

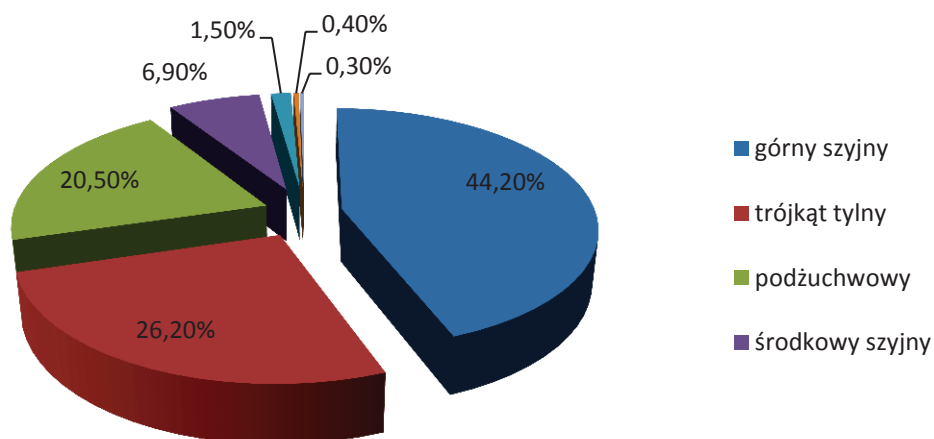
Najmniej węzłów chłonnych uwidoczniono, a następnie oceniono w regionie szyjnym dolnym (4 węzły chłonne) oraz w okolicy nadobojczykowej (3 węzły chłonne).

Węzły chłonne w okolicy podżuchwowej oraz w regionie szyjnym górnym uwidoczniono u wszystkich pacjentów grupy porównawczej, natomiast węzły chłonne w regionie szyjnym dolnym uwidoczniono tylko u 3 pacjentów, a w okolicy nadobojczykowej u 2 pacjentów.

Podsumowanie podziału liczby węzłów chłonnych szyjnych w poszczególnych regionach szyi przedstawiono w tabeli 5. i na rycinie 9.

Tabela 5. Grupa porównawcza. Liczba uwidocznionych węzłów chłonnych w poszczególnych regionach szyi.

Region	Liczba węzłów chłonnych	% ocenionych węzłów chłonnych	Liczba pacjentów	% wszystkich pacjentów grupy porównawczej
1 – podbródkowe	14	1,5	13	25
2 – podżuchwowe	190	20,5	52	100
3 – górne szyjne	411	44,2	52	100
4 – środkowe szyjne	64	6,9	23	44,2
5 – dolne szyjne	4	0,4	3	5,8
6 – trójkąta tylnego	243	26,2	45	86,5
7 - nadobojczykowe	3	0,3	2	3,8
	929	100		



Ryc. 9. Grupa porównawcza. Częstość występowania węzłów chłonnych uwidocznionych w badaniu usg w poszczególnych regionach szyi.

ANALIZA CECH OCENIANYCH W OPCJI B-MODE

Stosunek długości osi krótkiej do osi długiej (S/L)

W 839 (90,31%) węzłach chłonnych obliczony stosunek S/L był równy lub mniejszy od 0,5 (tabela 6.).

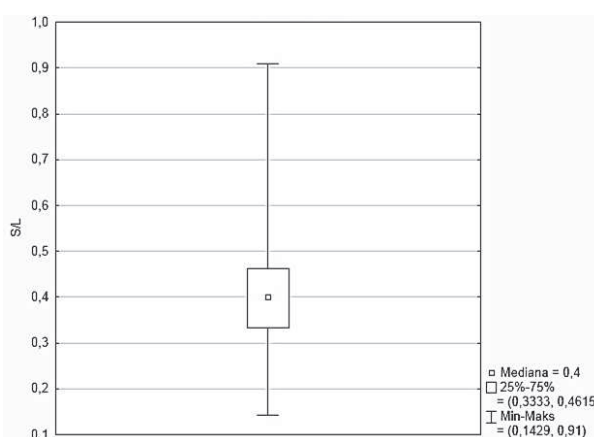
Tabela 6. Grupa porównawcza. Liczba węzłów chłonnych ze stosunkiem S/L $\leq 0,5$ oraz $>0,5$.

S/L	$\leq 0,5$	$>0,5$
liczba węzłów chłonnych	839	90
	90,31%	9,69%

Największy odsetek węzłów chłonnych, w których stosunek S/L był większy od 0,5 stwierdzono w regionie podżuchwowym. W tym regionie węzły chłonne ze stosunkiem S/L wynoszącym $>0,5$ stanowiły 21%. Wartości średnie, minimalne i maksymalne stosunku S/L węzłów chłonnych w grupie porównawczej prezentuje tabela 7. oraz rycina 10.

Tabela 7. Grupa porównawcza. Podsumowanie wartości stosunku długości osi krótkiej do długiej ocenionych węzłów chłonnych.

	Maksimum	Minimum	Średnie	Odchylenie std.	kwartył 25	Mediana	kwartył 75
Oś długa (L)	39	3	12	5,31	8	10	75
Oś krótka (S)	16	2	5	2,28	3	4	6
S/L	0,91	0,14	0,40	0,10	0,33	0,40	0,46



Rycina 10. Grupa porównawcza. Stosunek długości osi krótkiej do długiej ocenionych węzłów chłonnych. Dane przedstawione na wykresie jako mediana i rozstęp między dolnym i górnym kwartyłem oraz między wartością maksymalną i minimalną stosunku S/L

Obraz wnęki węzłów chłonnych

W grupie porównawczej niemal we wszystkich węzłach chłonnych (99,14%) uwidoczniono prawidłowo zlokalizowaną wnękę w opcji B-mode. Wnęki nie uwidoczniono jedynie w 8/929 węzłach chłonnych co stanowi 0,86% wszystkich ocenionych węzłów (tabela 8.).

Tabela 8. Grupa porównawcza. Liczba węzłów chłonnych z prawidłową, niewidoczną oraz przesuniętą wnęką w obrazie B-mode.

	Wnęka prawidłowa	Wnęka niewidoczna	Wnęka przesunięta
Liczba węzłów chłonnych	921	8	0
% wszystkich ocenianych węzłów chłonnych	99,14	0,86	0

Granice węzłów chłonnych

Wyraźne granice węzłów chłonnych uwidoczniono w 747 węzłach, co stanowi 80,41% wszystkich ocenionych węzłów (tabela 9.). Granic węzłów chłonnych w opcji B-mode najczęściej nie można było uwidocznić w regionie podbródkowym (57,1%) oraz podżuchwowym (42,1%).

Tabela 9. Grupa porównawcza. Liczba węzłów chłonnych z możliwymi i niemożliwymi do uwidocznienia granicami w opcji B-mode.

	Granice widoczne	Granice niewidoczne
Liczba węzłów chłonnych	747	182
% wszystkich ocenianych węzłów chłonnych	80,41	19,59

Echogeniczność i echostruktura węzłów chłonnych

Zdecydowana większość (99,89%) uwidocznionych węzłów chłonnych w grupie porównawczej była normoechogeniczna i miała jednorodną echostrukturę (99,35%).

Jedynie 6 uwidocznionych węzłów chłonnych w grupie porównawczej miało niejednorodną echostrukturę, a echogeniczność jednego węzła chłonnego określono jako podwyższoną (węzeł hiperechogeniczny). Węzły o niejednorodnej echostrukturze uwidoczniono u trzech pacjentów w różnych regionach szyi (regionie szyjnym górnym, dolnym oraz w trójkącie tylnym szyi).

ANALIZA UNACZYNIENIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH W OPCJI CD I PD.

Charakter unaczynienia węzłów chłonnych w grupie porównawczej przedstawiono w tabeli 10. Największą grupę, wśród poddanych ocenie węzłów chłonnych, stanowiły węzły z odwętkowym wzorcem unaczynienia. W opcji kolorowego dopplera odwętkowy wzorzec unaczynienia stwierdzono w 879 węzłach chłonnych (94,61%), a w opcji dopplera mocy ten sam wzorzec uwidoczniono w 887 węzłach chłonnych (95,48%). Dominującym typem odwętkowego wzorca unaczynienia był wzorzec, w którym naczynia nie zajmowały więcej niż 1/3 powierzchni przekroju węzła chłonnego.

W opcji kolorowego dopplera w 50 węzłach chłonnych nie udało się uwidocznić przepływów naczyniowych. Przy zastosowaniu dopplera mocy brak unaczynienia stwierdzono w 42 węzłach chłonnych. W żadnym z obrazowanych w grupie porównawczej węzle chłonnym nie stwierdzono obwodowego lub mieszanego wzorca unaczynienia.

Tabela 10. Grupa porównawcza. Częstość występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji kolorowego dopplera (CD) oraz dopplera mocy (PD).

		Wzorzec unaczynienia						Σ
		odwętkowe			brak	mieszane	obwodowe	
		a	b	c				
C D	Liczba węzłów	868	11	0	50	0	0	929
	% wszystkich ocenianych węzłów chłonnych	93,43	1,18	0	5,38	0	0	100
P D	Liczba węzłów	862	24	1	42	0	0	929
	% wszystkich ocenianych węzłów chłonnych	92,79	2,58	0,11	4,52	0	0	100

ANALIZA ELASTOGRAFICZNA

Ocena według skali punktowej ES

Większość węzłów chłonnych (95,48%) w grupie porównawczej stanowiły węzły, które według czterostopniowej skali barwnej zaproponowanej przez Furukawę prezentowały pierwszy i drugi stopień twardości (ES1 i ES2). Pierwszy stopień twardości stwierdzono w 694 węzłach chłonnych (74,7%), natomiast obraz 193 węzłów chłonnych (20,78%) odpowiadał drugiemu stopniowi twardości (ES2).

Obraz 35 węzłów chłonnych (3,77%) odpowiadał trzeciemu stopniowi twardości (ES3). Czwarty stopień twardości (ES4) stwierdzono w przypadku 7 węzłów chłonnych (0,75%). Powyższe dane przedstawiono w tabeli 11 .

Tabela 11. Grupa porównawcza. Podział liczby węzłów chłonnych w ocenie elastograficznej według czterostopniowej skali barwnej Furukawy.

	ES 1	ES 2	ES 3	ES 4	Σ
Liczba węzłów	694	193	35	7	929
% wszystkich ocenianych węzłów chłonnych	74,70	20,78	3,77	0,75	100

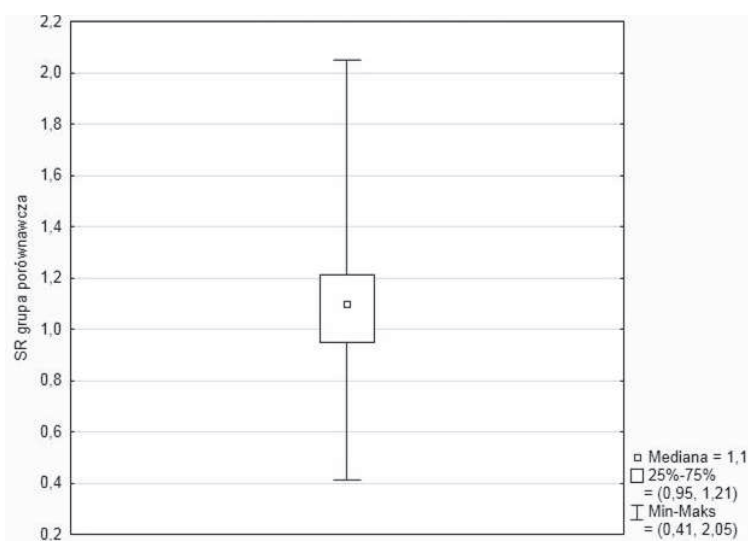
Większość węzłów chłonnych, których wzorzec w badaniu elastograficznym odpowiadał stopniowi ES3 i ES4 była zlokalizowana w regionie szyjnym górnym oraz w trójkącie tylnym szyi. W tych dwóch regionach stwierdzono łącznie 33 takich węzłów chłonnych, co stanowiło 78,5% wszystkich węzłów chłonnych szyjnych sklasyfikowanych w grupie porównawczej do stopnia ES3 i ES4.

Ocena współczynnika odkształcenia SR

Wartości średnie, minimalne i maksymalne obliczonego współczynnika odkształcenia SR dla węzłów chłonnych grupy porównawczej prezentuje tabela 12. oraz rycina 11.

Tabela 12. Grupa porównawcza. Wartości współczynnika SR ocenianych węzłów chłonnych szyjnych.

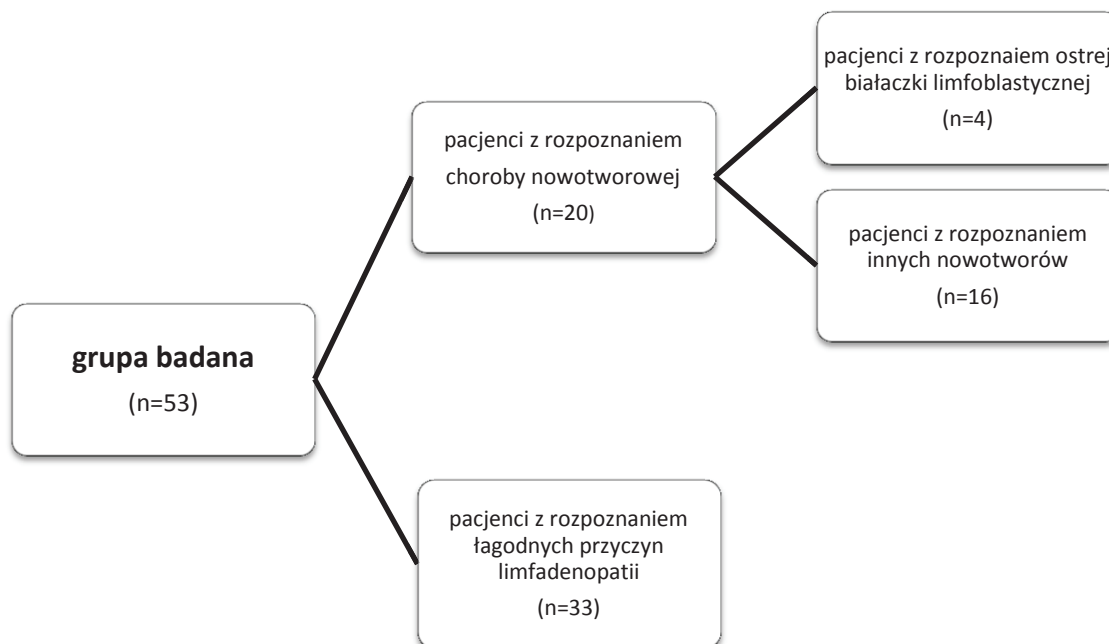
	Średnia	Odch.std	Minimum	Maksimum	kwartył 25	Mediana	kwartył 75
SR	1,10	0,24	0,41	2,05	0,95	1,10	1,21



Rycina 11. Grupa porównawcza. Wartości współczynnika SR ocenianych węzłów chłonnych szyjnych. Dane przedstawione na wykresie jako mediana i rozstęp między dolnym i górnym kwantylem oraz między wartością maksymalną i minimalną

CHARAKTERYSTYKA OBRAZU ULTRASONOGRAFICZNEGO WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYJNYCH PACJENTÓW W GRUPIE BADANEJ.

Pacjentów grupy badanej, celem dalszej analizy obrazu węzłów chłonnych, podzielono na podgrupy w zależności od ostatecznych rozpoznań przyczyn limfadenopatii szyjnej. Podział ten zobrazowano na poniższym schemacie:



W grupie badanej analizie poddano obraz ultrasonograficzny 983 węzłów chłonnych szyjnych, które uwidoczniono u 52 pacjentów. Wartość maksymalną, minimalną oraz średnią liczbę węzłów chłonnych szyjnych u pacjentów grupy badanej zamieszczono w tabeli 13.

Tabela 13. Grupa badana. Podsumowanie łącznej liczby ocenionych węzłów chłonnych szyjnych.

Liczba pacjentów	Liczba węzłów chłonnych				Odchylenie standardowe	Łączna liczba ocenianych węzłów chłonnych
	Średnia	Mediana	Maks.	Min.		
53	19	17	48	1	9,61	983

Pacjenci z rozpoznaniem choroby nowotworowej.

Podgrupę pierwszą stanowili pacjenci z rozpoznaniem choroby nowotworowej innej niż białaczka, n=20 (37,7%). Liczbę pacjentów z ich rozpoznaniem i liczbą poddanych dalszej analizie węzłów chłonnych przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Grupa badana. Pacjenci z rozpoznaniem choroby nowotworowej.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	Łączna liczba ocenionych węzłów chłonnych
Ziarnica złośliwa (HL)	12	135
Chłoniak nieziarniczny (NHL)	2	3
Histiocytoza komórek Langerhansa (LCH)	1	18
Guz zarodkowy jądra (przerzuty)	1	4
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	4	93
ogółem	20	253

W celu dalszej analizy wyników badań ultrasonograficznych pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej podzielono na dwie kolejne podgrupy.

- I. Do pierwszej podgrupy włączono pacjentów, u których rozpoznanie choroby nowotworowej postawiono na podstawie oceny histopatologicznej węzłów chłonnych szyjnych (n=16). U tych pacjentów badaniem objęto węzły chłonne szyjne z regionu, z którego w trakcie diagnostyki pobrano węzeł chłonny do oceny histopatologicznej. Jeżeli grupa nieprawidłowych węzłów chłonnych zajmowała więcej niż jeden region szyi, to do analizy włączono również węzły z sąsiadujących regionów szyi. Kryterium włączenia sąsiadujących regionów do badania była taka sama morfologia węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym jak tego węzła chłonnego, który na podstawie oceny ultrasonograficznej pobrano do badania histopatologicznego. W tej grupie pacjentów znaleźli się pacjenci, u których rozpoznano nowotwory inne niż białaczki. W dalszej części pracy pierwszą podgrupę pacjentów grupy badanej oznaczono jako podgrupę z rozpoznaniem innych nowotworów.

- II. Do drugiej podgrupy włączono pacjentów, u których ostatecznym rozpoznaniem była ostra białaczka limfoblastyczna (n=4). W tej grupie pacjentów nie wykonywano oceny histopatologicznej węzłów chłonnych szyi, a rozpoznanie postawiono na podstawie biopsji szpiku kostnego. Ze względu na to, że u tych pacjentów jednym z objawów wstępnych choroby była uogólniona limfadenopatia do dalszej analizy włączono węzły chłonne ze wszystkich ocenianych regionów szyi. Drugą podgrupę w dalszej części pracy oznaczono jako podgrupę pacjentów z rozpoznaniem białaczki.

Pacjenci z rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii

Do tej podgrupy włączono pacjentów z potwierdzonymi chorobami infekcyjnymi i innymi łagodnymi schorzeniami będącymi przyczyną limfadenopatii (n=20) oraz pacjentów, u których nie postawiono ostatecznego rozpoznania, ale na podstawie badań dodatkowych oraz sześciomiesięcznej obserwacji wykluczono nowotworowe przyczyny limfadenopatii (n=13). Łącznie do tej podgrupy włączono 33 pacjentów (62,3%). Liczbę pacjentów tej podgrupy z ich rozpoznaniem oraz liczbą węzłów chłonnych przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Grupa badana. Pacjenci z rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	Łączna liczba ocenionych węzłów chłonnych
Mononukleozą zakaźną (EBV)	16	416
Choroba Castelmanna	1	23
Toksoplazmoza	2	54
Cytomegalia nabyta (CMV)	1	22
brak rozpoznania ostatecznego	13	215
ogółem	33	730

W tabeli 16. przedstawiono łącznie oceniane w całej grupie badanej węzły chłonne.

Tabela 16. Grupa badana – całość.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	Łączna liczba węzłów chłonnych	% wszystkich węzłów grupy badanej
Ziarnica złośliwa	12	135	13,73
Chłoniak nieziarniczny	2	3	0,31
Histiocytoza komórek Langerhansa	1	18	1,83
Guz zarodkowy jądra (przerzuty)	1	4	0,41
Ostra białaczka limfoblastyczna	4	93	9,46
Mononukleozą zakaźną (EBV)	16	416	42,32
Choroba Castelmanna	1	23	2,34
Toksoplazmoza	2	54	5,49
Cytomegalia nabyta (CMV)	1	22	2,24
brak rozpoznania ostatecznego	13	215	21,87
Ogółem	53	983	100

W grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej węzłami chłonnymi, które najczęściej spełniały kryteria włączenia do dalszej analizy ultrasonograficznej były węzły zlokalizowane w okolicy nadobojczykowej (67 węzłów), regionie szyjnym dolnym (57 węzłów) oraz trójkącie tylnym szyi (58 węzłów). Węzły w wymienionych regionach szyi były również obserwowane w największym odsetku pacjentów grupy badanej. Dane te prezentuje tabela 17.

Tabela 17. Grupa badana – pacjenci z ostatecznym rozpoznaniem choroby nowotworowej. Liczba węzłów chłonnych poddanych ocenie ultrasonograficznej w poszczególnych regionach szyi.

Region	Liczba węzłów	% wszystkich węzłów	Liczba pacjentów	% pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej
1 – podbródkowe	3	1,2	2	10
2 – podżuchwowe	17	6,7	7	35
3 – górne szyje	32	12,7	6	30
4 – środkowe szyjne	19	7,5	6	30
5 – dolne szyjne	57	22,5	12	60
6 – trójkąta tylnego	58	22,9	8	40
7 - nadobojczykowe	67	26,5	16	80
	253	100		

W grupie pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii największą liczbę węzłów chłonnych uwidoczniło w okolicy trójkąta tylnego szyi (283 węzły) oraz w regionie szyjnym górnym (213 węzły). Podział węzłów chłonnych w zależności od regionów szyi przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Grupa badana – pacjenci z ostatecznym rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii. Liczba węzłów chłonnych w poszczególnych regionach szyi.

Region	Liczba węzłów	% wszystkich węzłów	Liczba pacjentów	% pacjentów z rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii
1 – podbródkowe	19	2,65	12	36,4
2 – podżuchwowe	100	13,7	33	100
3 – górne szyje	213	29,2	33	100
4 – środkowe szyjne	43	5,9	17	51,5
5 – dolne szyjne	30	4,1	12	36,4
6 – trójkąta tylnego	283	38,8	33	100
7 - nadobojczykowe	42	5,7	13	39,4
	730	100		

ANALIZA CECH WĘZŁÓW CHŁONNYCH OCENIANYCH W OPCJI B-MODE

Stosunek długości osi krótkiej do osi długiej (S/L)

Wartości średnie, minimalne i maksymalne wartości stosunku S/L węzłów chłonnych w poszczególnych podgrupach grupy badanej prezentuje tabela 19.

Tabela 19. Grupa badana. Podsumowanie wartości stosunku długości osi krótkiej do długiej ocenionych węzłów chłonnych w poszczególnych podgrupach pacjentów.

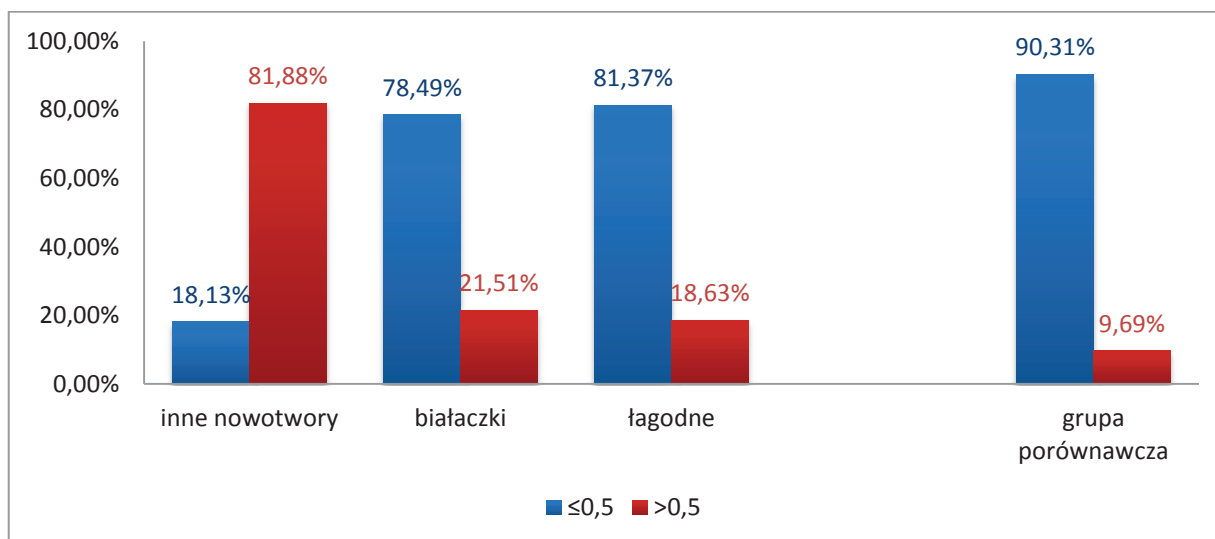
Współczynnik S/L	Średnia	Odch. std	Min.	Maks.	kwartył 25	Mediana	kwartył 75
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki (n=93)	0,45	0,12	0,21	0,78	0,38	0,45	0,50
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów (n=160)	0,68	0,17	0,28	1,00	0,57	0,67	0,80
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii (n=730)	0,44	0,10	0,18	0,99	0,38	0,43	0,50

Największy odsetek węzłów chłonnych ze stosunkiem długości osi krótkiej do długiej $>0,5$ stwierdzono w podgrupie pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem innych nowotworów (81,88%). W podgrupie pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej odsetek ten wynosił 21,51% a w podgrupie pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii – 18,63%.

Dokonując analizy zależności pomiędzy każdą z podgrup grupy badanej a grupą porównawczą w rozkładzie zmiennej S/L $> 0,5$ i $\leq 0,5$ (test Chi2) wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę rozkładu liczebnościowego tej zmiennej dla każdej z podgrup grupy badanej. Różnice te zaprezentowano na wykresie (ryc. 12), a wartości statystyki p analizy zależności podgrup badanych z grupą porównawczą przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Odsetek węzłów chłonnych, których stosunek S/L był $\leq 0,5$ lub $> 0,5$ z podziałem na podgrupy grupy badanej (wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą)

S/L	$\leq 0,5$	$> 0,5$	Σ	p
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki	73	20	93	0,00
	78,49%	21,51%		
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów	29	131	160	0,00
	18,13%	81,88%		
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii	594	136	730	0,00
	81,37%	18,63%		
			983	



Rycina 12. Wykres prezentujący odsetek węzłów chłonnych których stosunek S/L był $\leq 0,5$ lub $> 0,5$ w poszczególnych podgrupach grupy badanej i grupie porównawczej.

Przeprowadzono również analizę zależności pomiędzy podgrupami grupy badanej. Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie wartości stosunku S/L między podgrupą pacjentów z białaczką a podgrupą pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii (Chi2; $p=0,5024$). Dla pozostałych podgrup grupy badanej stwierdzono istotne statystycznie różnice rozkładu wartości S/L ($p < 0,05$).

W tabeli 21. przedstawiono moc diagnostyczną dla wartości stosunku $S/L > 0,5$ w różnicowaniu węzłów każdej z podgrup grupy badanej z grupą porównawczą, a w tabeli 22. moc diagnostyczną dla tego samego parametru w różnicowaniu węzłów chłonnych między podgrupami grupy badanej.

Tabela 21. Moc diagnostyczna cechy $S/L > 0,5$ w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

TP – wartości prawdziwie dodatnie, FP – wartości prawdziwie ujemne, FN – wartości fałszywie dodatnie, TN – wartości fałszywie ujemne, ACC – dokładność, PPV - wartość predykcyjna dodatnia, LR – iloraz wiarygodności, ER – stopa błędu

S/L > 0,5	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	20	90	73	839	0,215	0,903	0,841	0,182	0,920	2,22	0,159
Inne nowotwory	131	90	29	839	0,819	0,903	0,891	0,593	0,967	8,45	0,109
Łagodne przyczyny limfadenopatii	136	90	594	839	0,186	0,903	0,588	0,602	0,585	1,92	0,412

Tabela 22. Moc diagnostyczna cechy $S/L > 0,5$ w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

S/L > 0,5	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs białaczki	131	20	29	73	0,819	0,785	0,806	0,868	0,716	3,80	0,193
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	131	136	29	594	0,819	0,814	0,815	0,491	0,953	4,39	0,153
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	20	136	73	594	0,215	0,814	0,746	0,128	0,891	1,15	0,253

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że wartość stosunku $S/L > 0,5$ jest najsilniejszym parametrem różnicującym węzły chłonne pacjentów podgrupy innych nowotworów z grupą porównawczą i pozostałymi podgrupami grupy badanej.

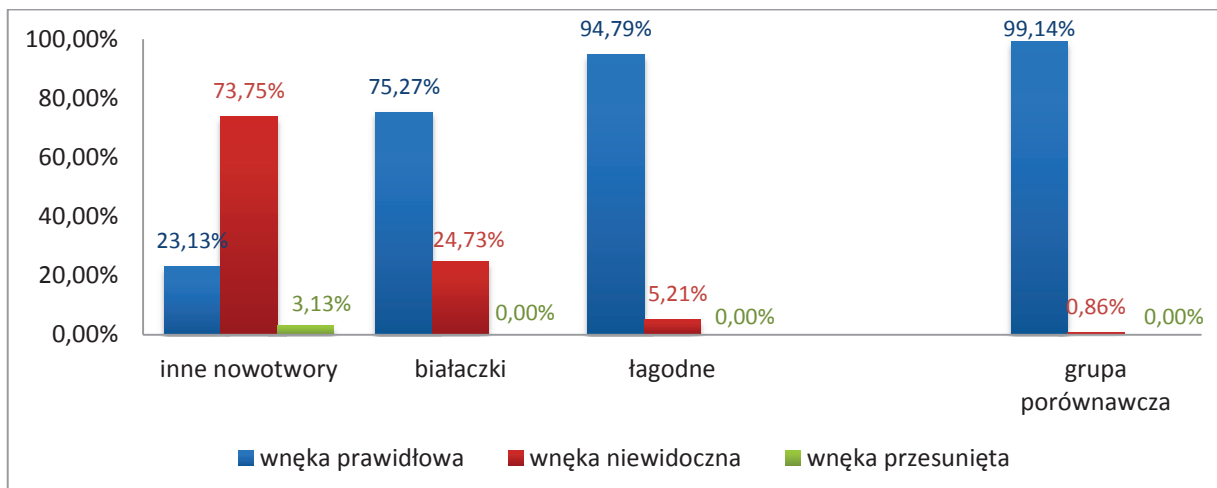
Obraz wnęki węzłów chłonnych

Oceniając obraz wnęki węzłów chłonnych w poszczególnych podgrupach pacjentów stwierdzono, że największy odsetek węzłów chłonnych z nieprawidłowym obrazem wnęki (wnęka niewidoczna lub przesunięta) występuje u pacjentów podgrupy z innymi chorobami nowotworowymi (76,88%), mniejszy w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem białaczki (24,73%), a najmniejszy w podgrupie pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii (5,21%).

Dla wszystkich podgrup grupy badanej wykazano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie tej cechy obrazu w opcji B-mode w porównaniu z obrazem wnęki węzłów chłonnych grupy porównawczej (Chi2, $p < 0,05$ dla każdej podgrupy). Procentowy rozkład opisanej cechy oraz wartości statystyki p przedstawiono w tabeli 23 i na wykresie (ryc. 13). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w rozkładzie tej cechy porównując między sobą wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$).

Tabela 23. Obraz wnęki węzłów chłonnych w podgrupach grupy badanej. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	Wnęka prawidłowa	Wnęka niewidoczna	Wnęka przesunięta	Σ	p
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki	70	23	0	93	0,00
	75,27%	24,73%	0,00%		
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów	37	118	5	160	0,00
	23,13%	73,75%	3,13%		
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii	692	38	0	730	0,00
	94,79%	5,21%	0,00%		
				983	



Rycina 13. Wykres prezentujący procentowy rozkład obrazu węzła chłonnych w podgrupach grupy badanej i grupie porównawczej.

Dokonując analizy mocy diagnostycznej wykazano, że brak widocznej węzła chłonnych jest cechą, którą charakteryzuje najsilniejsza moc w różnicowaniu węzła chłonnych pacjentów z nowotworami innymi niż białaczka. Moc diagnostyczną tej cechy w różnicowaniu wszystkich podgrup z grupą kontrolną przedstawiono w tabeli 24. W tabeli 25. przedstawiono moc diagnostyczną wymienionej cechy w różnicowaniu węzła chłonnych między poszczególnymi podgrupami grupy badanej.

Tabela 24. Moc diagnostyczna cechy: 'niewidoczna węzła chłonnych' w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

Wnęka niewidoczna	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	23	8	70	921	0,247	0,991	0,924	0,742	0,929	28,72	0,076
Inne nowotwory	123	8	37	921	0,769	0,991	0,959	0,939	0,961	89,27	0,041
Łagodne przyczyny limfadenopatii	38	8	692	921	0,052	0,991	0,578	0,826	0,571	6,04	0,421

Tabela 25. Moc diagnostyczna cechy: 'niewidoczna wnęka węzłów chłonnych' w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

Wnęka niewidoczna	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs białaczki	123	23	37	70	0,769	0,753	0,763	0,842	0,654	3,10	0,237
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	123	38	37	692	0,769	0,948	0,916	0,764	0,949	14,77	0,084
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	23	38	70	692	0,247	0,948	0,869	0,377	0,908	4,75	0,131

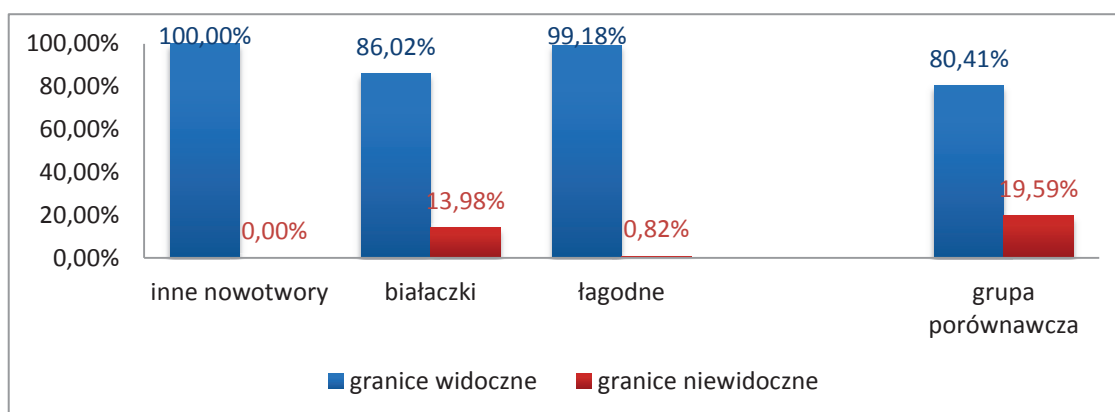
Granice węzłów chłonnych

Wyraźne granice węzłów chłonnych uwidoczniono we wszystkich ocenionych węzłach chłonnych u pacjentów z innymi niż białaczka nowotworami oraz w 99,18% węzłów chłonnych pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii. Dla obu tych podgrup wykazano istotną statystycznie różnicę rozkładu tej cechy w porównaniu z grupą porównawczą (Chi2, $p < 0,05$ dla obu podgrup).

Natomiast w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem białaczek odsetek węzłów, w których udało się uwidocznić wyraźne granice wyniósł 86,02%. Dla tej podgrupy pacjentów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie obrazu granic węzłów chłonnych w porównaniu z grupą porównawczą (chi2; $p = 0,18909$). Natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie tej cechy porównując między sobą wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$). Procentowy rozkład obrazu granic węzłów chłonnych oraz wartości statystyki p przedstawiono w tabeli 26. i na wykresie (ryc. 14).

Tabela 26. Obraz granic węzłów chłonnych w podgrupach grupy badanej. Wartość statystyki *p* prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	Granice widoczne	Granice niewidoczne	Σ	p
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki	80	13	93	0,18909
	86,02%	13,98%		
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów	160	0	160	0,00
	100,00%	0,00%		
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii	724	4	730	0,00
	99,18%	0,82%		
			983	



Rycina 14. Wykres prezentujący procentowy rozkład obrazu wnętrza węzłów chłonnych w podgrupach grupy badanej i grupie porównawczej.

Na podstawie analizy mocy diagnostycznej nie stwierdzono, aby ocena granicy węzłów chłonnych była przydatnym parametrem w diagnostyce różnicowej węzłów chłonnych. Moc diagnostyczną dla cechy niewidocznych granic węzłów w różnicowaniu poszczególnych podgrup grupy badanej z grupą porównawczą przedstawiono w tabeli 27. W tabeli 28. przedstawiono moc diagnostyczną tej cechy w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

Tabela 27. Moc diagnostyczna cechy: niewidoczna granica węzłów chłonnych w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

Granice niewidoczne	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	13	182	80	747	0,14	0,804	0,744	0,067	0,903	0,71	0,256
Inne nowotwory	0	182	160	747	0,0	0,804	0,686	0,0	0,824	0	0,314
Łagodne przyczyny limfadenopatii	6	182	724	747	0,008	0,804	0,454	0,032	0,508	0,04	0,546

Tabela 28. Moc diagnostyczna cechy: niewidoczna granica węzłów chłonnych w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

Granice niewidoczne	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Inne nowotwory vs białaczki	0	13	160	80	0,0	0,860	0,316	0,0	0,333	0,0	0,684
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	0	6	160	724	0,0	0,992	0,813	0,0	0,819	0,0	0,186
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	13	6	80	724	0,140	0,992	0,896	0,684	0,900	17,01	0,104

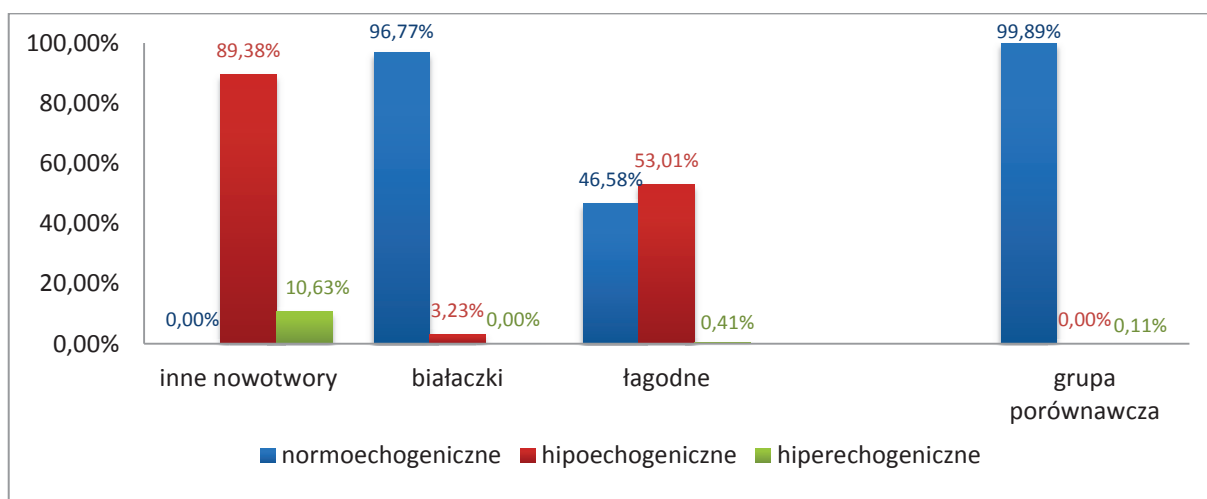
Echogeniczność węzłów chłonnych

W podgrupie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną dominował normoechogeniczny obraz węzłów chłonnych (96,77%). W przypadku 3,23% ocenionych węzłów chłonnych echogeniczność węzłów chłonnych była obniżona. W podgrupie pacjentów z innymi nowotworami węzły chłonne najczęściej miały obniżoną echogeniczność. Obraz taki zaobserwowano w 89,38% ocenionych węzłów. Pozostałe węzły w tej podgrupie pacjentów (10,63%) oceniono jako hiperechogeniczne. Wśród pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii 53,01% węzłów chłonnych miało obniżoną echogeniczność, a 46,58% węzłów chłonnych oceniono jako normoechogeniczne.

Porównując echogeniczność węzłów chłonnych we wszystkich podgrupach grupy badanej z grupą porównawczą stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę rozkładu tej cechy (Chi2; $p < 0,05$). Procentowy rozkład obrazu echogeniczności węzłów chłonnych oraz wartości statystyki p przedstawiono w tabeli 29. i na wykresie (ryc. 15). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w rozkładzie echogeniczności węzłów chłonnych porównując między sobą wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$).

Tabela 29. Echogeniczność węzłów chłonnych w podgrupach grupy badanej. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	Węzły normoechogeniczne	Węzły hipoechogeniczne	Węzły hiperechogeniczne	Σ	p
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki	90	3	0	93	0,00
	96,77%	3,23%	0,00%		
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów	0	143	17	160	0,00
	0,00%	89,38%	10,63%		
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii	340	387	3	730	0,00
	46,58%	53,01%	0,41%		
				983	



Rycina 15. Wykres prezentujący procentowy rozkład węzłów chłonnych o różnej echogeniczności w podgrupach grupy badanej i grupie porównawczej.

Na podstawie analizy mocy diagnostycznej stwierdzono, że obniżona echogeniczność węzłów chłonnych najlepiej różnicuje węzły chłonne pacjentów z rozpoznaniem innych niż białaczka nowotworów z pacjentami grupy porównawczej oraz pacjentów z rozpoznaniem białaczki (tabela 30. i 31.). **Jednak obniżona echogeniczność węzłów chłonnych jest parametrem o małej swoistości w różnicowaniu węzłów chłonnych pacjentów z nowotworami i łagodnych przyczyn limfadenopatii.** Wynika to z tego, że ponad połowa węzłów chłonnych u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii również ma obniżoną echogeniczność.

Tabela 30. Moc diagnostyczna cechy: węzły hipoechogeniczne w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

Węzły hipoechogeniczne	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	3	1	90	928	0,032	0,999	0,911	0,750	0,912	29,97	0,089
Inne nowotwory	160	1	0	928	1,0	0,999	0,999	0,994	1,0	929,0	0,001
Łagodne przyczyny limfadenopatii	390	1	340	928	0,534	0,999	0,794	0,997	0,732	496,3	0,205

Tabela 31. Moc diagnostyczna cechy: węzły hipoechogeniczne w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

Węzły hipoechogeniczne	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs białaczki	160	3	0	90	1,0	0,968	0,988	0,982	1,0	31,0	0,012
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	160	390	0	340	1,0	0,466	0,562	0,291	1,0	1,87	0,438
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	3	390	90	340	0,032	0,466	0,417	0,008	0,791	0,06	0,583

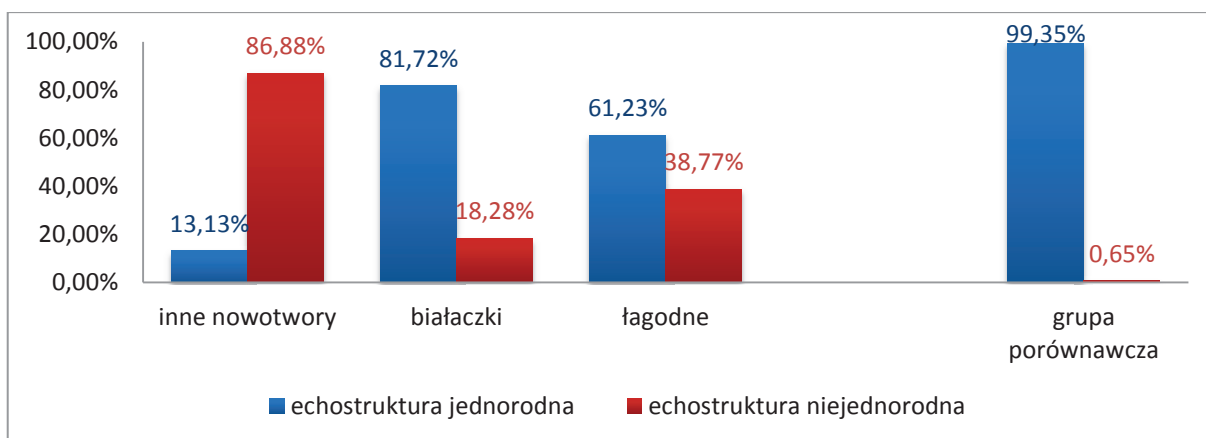
Echostruktura węzłów

Węzły chłonne o niejednorodnej echostrukturze najczęściej występowały u pacjentów z innymi niż ostra białaczka nowotworami (86,88% węzłów chłonnych poddanych ocenie w tej podgrupie). Natomiast u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii oraz u pacjentów z białaczką odsetek węzłów chłonnych o niejednorodnej

echostrukturze wynosił odpowiednio 38,77% i 18,28%. Dla wszystkich podgrup stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w rozkładzie tej cechy w porównaniu z grupą porównawczą (Chi2; $p < 0,05$). Powyższe dane przedstawiono w tabeli 32. oraz na wykresie (rycina 16). Istotną statystycznie różnicę w rozkładzie echostruktury węzłów chłonnych wykazano porównując między sobą także wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$).

Tabela 32. Echostruktura węzłów chłonnych w podgrupach grupy badanej. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	Echostruktura jednorodna	Echostruktura niejednorodna	Σ	p
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki	76	17	93	0,00
	81,72%	18,28%		
Węzły chłonne u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów	21	139	160	0,00
	13,13%	86,88%		
Węzły chłonne u pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii	447	283	730	0,00
	61,23%	38,77%		
			983	



Rycina 16. Wykres prezentujący procentowy rozkład węzłów chłonnych o różnej echostrukturze w podgrupach grupy badanej i grupie porównawczej.

Na podstawie analizy mocy wykazano, że niejednorodna echostruktura węzłów chłonnych jest cechą, która pozwala różnicować węzły chłonne pacjentów podgrupy z innymi nowotworami z węzłami chłonnymi grupy porównawczej i pozostałymi podgrupami grupy badanej (tabela 33. oraz 34.).

Tabela 33. Moc diagnostyczna cechy: niejednorodna echostruktura węzłów chłonnych w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

Echostruktura niejednorodna	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	17	6	76	923	0,183	0,994	0,920	0,739	0,924	28,30	0,080
Inne nowotwory	139	6	21	923	0,869	0,994	0,975	0,959	0,978	134,51	0,025
Łagodne przyczyny limfadenopatii	283	6	447	923	0,388	0,994	0,727	0,979	0,674	60,02	0,273

Tabela 34. Moc diagnostyczna cechy: niejednorodna echostruktura węzłów chłonnych w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

Echostruktura niejednorodna	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs białaczki	139	17	21	76	0,869	0,817	0,850	0,891	0,784	4,75	0,150
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	139	283	21	447	0,869	0,612	0,658	0,329	0,955	2,24	0,341
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	17	283	76	447	0,183	0,612	0,564	0,057	0,855	0,47	0,436

ANALIZA UNACZYNIENIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH W OPCJI CD I PD.

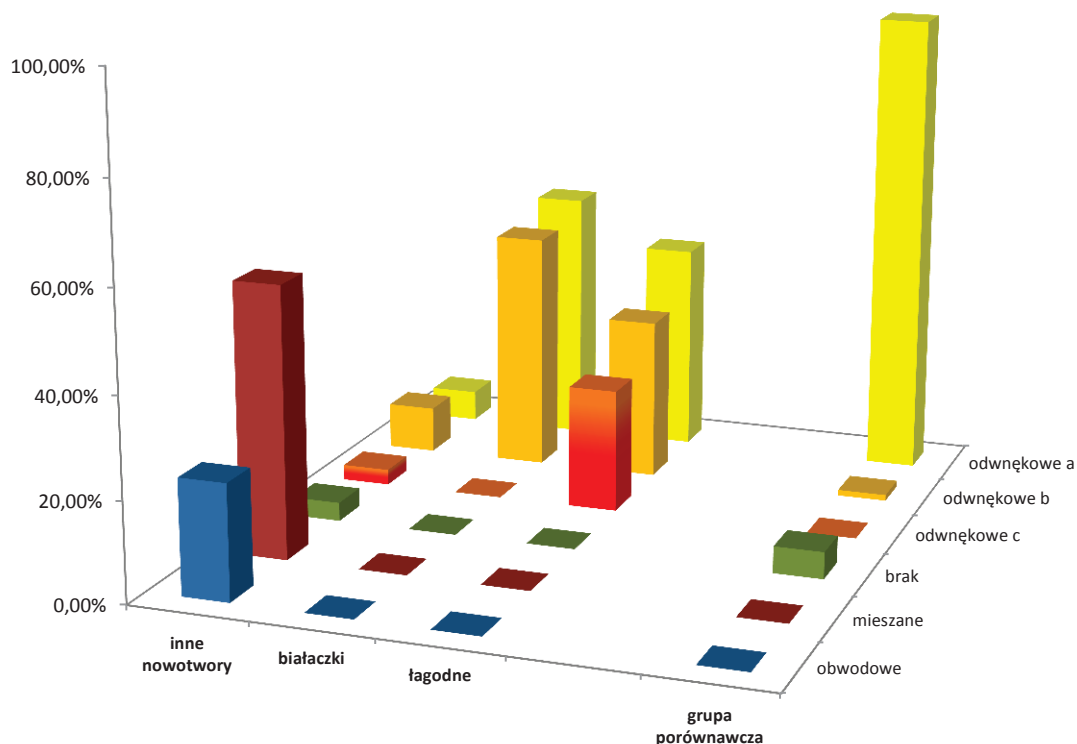
Unaczynienie w opcji kolorowego dopplera (CD)

W podgrupach pacjentów z rozpoznaniem białaczki oraz pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii wszystkie ocenione węzły chłonne prezentowały odwnekowy wzorzec unaczynienia. U pacjentów z białaczką dominował typ a i b odwnekowego wzorca unaczynienia. U pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii 24,93% węzłów chłonnych prezentowało również typ c unaczynienia odwnekowego. W podgrupie pacjentów z nowotworami innymi niż białaczki 77,51% wszystkich ocenionych węzłów chłonnych cechował mieszany lub obwodowy wzorzec unaczynienia, a w pozostałych 22,49% węzłów chłonnych obecny był odwnekowy wzorzec unaczynienia.

Dla wszystkich podgrup stwierdzono istotną statystycznie różnicę w rozkładzie wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w porównaniu z grupą porównawczą (Chi2; $p < 0,05$ dla wszystkich podgrup). Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji kolorowego dopplera w podgrupach badanych przedstawiono w tabeli 35. i na wykresie (ryc. 17). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w rozkładzie wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w opcji CD porównując między sobą wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$).

Tabela 35. Częstość występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji kolorowego dopplera (CD) w podgrupach badanych. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	odwnekowe a	odwnekowe b	odwnekowe c	brak	mieszane	obwodowe	Σ	p
białaczka	48	45	0	0	0	0	93	0,00
	51,61%	48,39%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%		
inne nowotwory	10	15	5	6	87	37	160	0,00
	6,25%	9,38%	3,13%	3,75%	54,38%	23,13%		
łagodne	309	239	182	0	0	0	730	0,00
	42,33%	32,74%	24,93%	0,00%	0,00%	0,00%		
							983	



Rycina 17. Wykres prezentujący częstość występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji kolorowego dopplera (CD) w podgrupach badanych i grupie porównawczej

Unaczynienie w opcji dopplera mocy (PD)

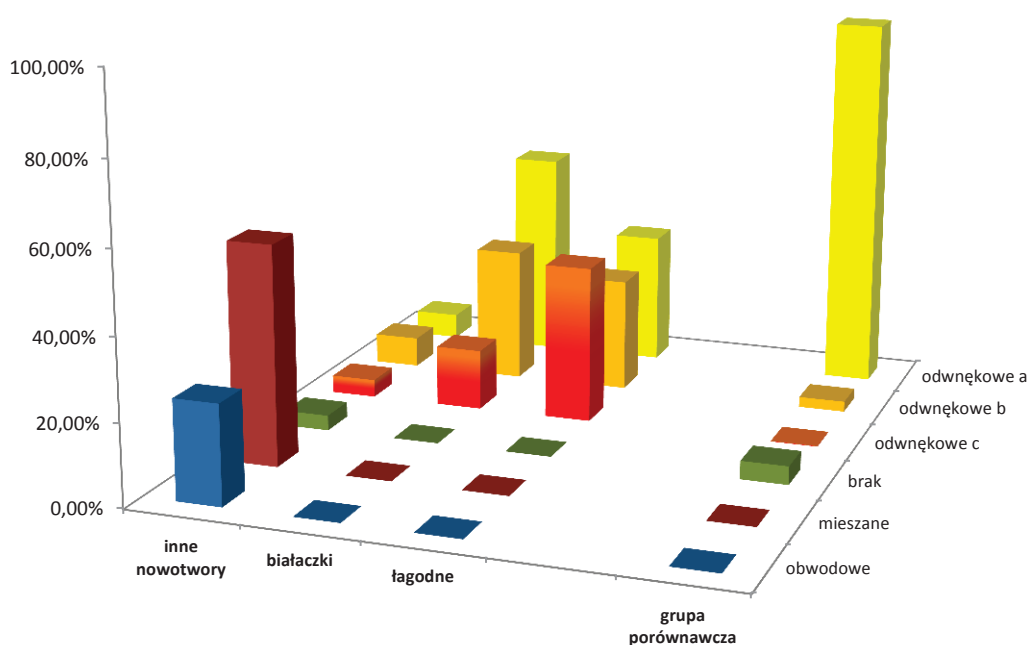
W opcji dopplera mocy, podobnie jak przy obrazowaniu kolorowym dopplerem wszystkie węzły chłonne w podgrupach pacjentów z białaczką i łagodnymi przyczynami limfadenopatii prezentowały odwńkowy wzorec unaczynienia. Jednak w obu tych podgrupach z większą częstością udało się uwidocznić intensywniejszy wzorec odwńkowego unaczynienia (typ c).

W podgrupie pacjentów z nowotworami innymi niż białaczka częstość poszczególnych wzorców unaczynienia była podobna jak podczas obrazowania za pomocą kolorowego dopplera. Dla wszystkich podgrup stwierdzono istotną statystycznie różnicę w rozkładzie wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w porównaniu z grupą porównawczą (χ^2 ; $p < 0,05$ dla wszystkich podgrup). Powyższe dane przedstawiono w tabeli 36. i na wykresie (ryc. 18).

Wykazano również istotną statystycznie różnicę w rozkładzie wzorca unaczynienia węzłów chłonnych w opcji PD porównując między sobą wszystkie podgrupy grupy badanej (Chi2, $p < 0,05$).

Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji dopplera mocy (PD) w podgrupach badanych. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	odwńkowe a	odwńkowe b	odwńkowe c	brak	mieszane	obwodowe	Σ	p
białaczka	48	31	14	0	0	0	93	0,00
	51,61%	33,33%	15,05%	0,00%	0,00%	0,00%		
chłoniaki i inne	10	12	7	6	86	39	160	0,00
	6,25%	7,50%	4,38%	3,75%	53,75%	24,38%		
łagodne	240	206	284	0	0	0	730	0,00
	32,88%	28,22%	38,90%	0,00%	0,00%	0,00%		
							983	



Rycina 18. Wykres prezentujący częstość występowania poszczególnych wzorców unaczynienia w opcji dopplera mocy (PD) w podgrupach badanych i grupie porównawczej.

W ocenianych grupach pacjentów odwnękowy i obwodowy typ unaczynienia w opcji kolorowego dopplera i dopplera mocy stwierdzono jedynie u pacjentów z podgrupy innych nowotworów. Z tego powodu podczas analizy mocy diagnostycznej wzorce unaczynienia podzielono na dwie grupy: wzorzec określony jako patologiczny oraz wzorzec prawidłowy. Do wzorca patologicznego włączono typ unaczynienia obwodowy i mieszany, a do wzorca prawidłowego włączono typ a, b i c odwnękowego wzorca unaczynienia oraz węzły chłonne, w których nie uwidoczono unaczynienia. Przeprowadzoną analizę mocy przedstawiono dla oceny węzłów chłonnych w opcji dopplera mocy (tabela 37. 38. i 39.). Wykazano, że jest to bardziej czuła metoda w porównaniu z oceną w opcji kolorowego dopplera. W różnicowaniu węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo (nowotwory inne niż białaczka) z grupą porównawczą i pozostałymi podgrupami grupy badanej czułość i swoistość patologicznego wzorca unaczynienia węzłów w opcji dopplera mocy (PD) wyniosła odpowiednio 78,1% i 100%. Dla oceny w opcji kolorowego dopplera mocy (CD) czułość i swoistość wyniosła odpowiednio 77,5% i 100%.

Tabela 37. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia węzłów chłonnych w opcji PD w różnicowaniu podgrupy innych niż białaczka nowotworów z grupą porównawczą.

Typ unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
obwodowe i mieszane	125	0	35	929	0,781	1,0	0,968	1,0	0,964	-	0,032
odwnękowe a, b, c, brak	160	929	0	0	1,0	0,0	0,147	0,147	-	1,0	0,853

Tabela 38. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia węzłów chłonnych w opcji PD w różnicowaniu podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii.

Typ unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
obwodowe i mieszane	125	0	35	730	0,781	1,0	0,961	1,0	0,954	-	0,039
odwnękowe a, b, c, brak	160	730	0	0	1,0	0,0	0,180	0,180	-	1,0	0,820

Tabela 39. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia węzłów chłonnych w opcji PD w różnicowaniu podgrupy innych nowotworów z podgrupą pacjentów z białaczką.

Typ unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
obwodowe i mieszane	125	0	35	93	0,781	1,0	0,862	1,0	0,727	-	0,138
odwńękowe a, b, c, brak	160	93	0	0	1,0	0,0	0,632	0,632	-	1,0	0,367

Przeprowadzono również analizę mocy diagnostycznej poszczególnych typów unaczynienia odwńękowego w różnicowaniu węzłów chłonnych pozostałych podgrup grupy badanej. Nie wykazano, aby ocena typów unaczynienia odwńękowego (typ a, b i c) była przydatna w różnicowaniu węzłów chłonnych, mimo obserwowanej różnicy częstości występowania wzorca typu b i c we wszystkich podgrupach grupy badanej w porównaniu z grupą porównawczą (tabela 40, 41, 42.).

Tabela 40. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia odwńękowego typu b i c w opcji PD w różnicowaniu podgrupy łagodnych przyczyn limfadenopatii z grupą porównawczą.

Typy unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
odwńękowy c	284	43	446	886	0,389	0,954	0,705	0,869	0,665	8,40	0,295
odwńękowy b	490	67	240	862	0,671	0,928	0,815	0,880	0,782	9,31	0,185

Tabela 41. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia odwńękowego typu b i c w opcji PD w różnicowaniu podgrupy białaczek z grupą porównawczą.

Typy unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
odwńękowy c	14	43	79	886	0,151	0,954	0,881	0,246	0,918	3,25	0,119
odwńękowy b	45	67	48	862	0,484	0,928	0,887	0,402	0,947	6,71	0,112

Tabela 42. Moc diagnostyczna oceny unaczynienia odwnekowego typu b i c w opcji PD w różnicowaniu podgrupy białaczek z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii.

Typy unaczynienia w opcji PD	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
odwnekowy c	14	284	79	446	0,151	0,611	0,559	0,047	0,850	0,39	0,441
odwnekowy b	45	490	48	240	0,484	0,329	0,346	0,084	0,933	0,72	0,654

ANALIZA ELASTOGRAFICZNA

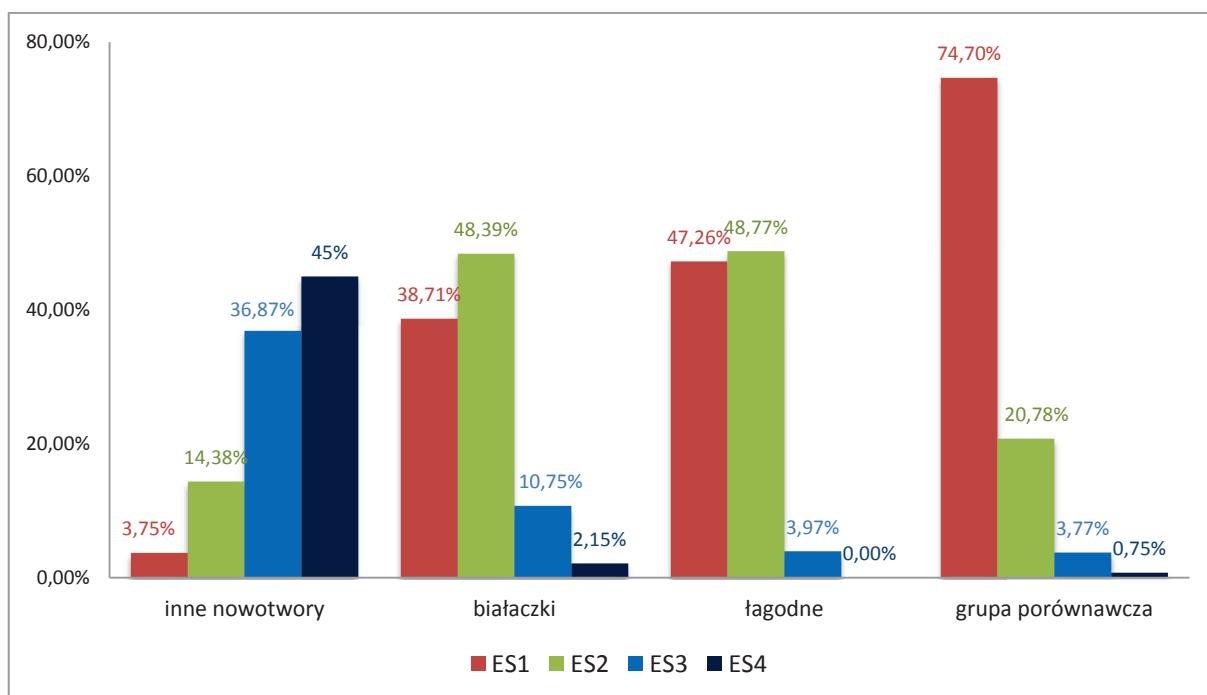
Ocena według skali punktowej ES

W podgrupie pacjentów z białaczką większość węzłów chłonnych w skali punktowej ES prezentowała pierwszy (38,71% węzłów) lub drugi (48,39%) stopień twardości. Stopień trzeci (ES3) stwierdzono w 10,75% węzłów chłonnych, a stopień ES4 w 2,15% węzłów. W węzłach chłonnych u pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów najczęściej stwierdzano czwarty (ES4) lub trzeci stopień twardości (ES3). Stopień ES4 stwierdzono u 45% węzłów chłonnych tej podgrupy, a ES3 u 38,87% węzłów chłonnych. U pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii dominował pierwszy i drugi stopień twardości i dotyczył on łącznie 96,03% ocenionych węzłów chłonnych. Jedynie w 3,97% węzłów chłonnych stwierdzono trzeci stopień twardości.

Dla wszystkich podgrup stwierdzono istotną statystycznie różnicę w rozkładzie stopnia twardości węzłów chłonnych w skali barwnej ES w porównaniu z grupą porównawczą (Chi2; $p < 0,05$ dla wszystkich podgrup), a także porównując między sobą podgrupy grupy badanej (Chi2; $p < 0,05$). Dane opisujące częstość występowania poszczególnych stopni twardości węzłów chłonnych w podgrupach badanych przedstawiono w tabeli 43. i na wykresie (ryc. 19).

Tabela 43. Częstość występowania poszczególnych stopni twardości węzłów chłonnych w ocenie elastograficznej w podgrupach badanych. Wartość statystyki p prezentuje analizę zależności podgrup badanych z grupą porównawczą.

	ES1	ES2	ES3	ES4	Σ	p
białaczka	36	45	10	2	93	0,00
	38,71%	48,39%	10,75%	2,15%		
inne nowotwory	6	23	59	75	160	0,00
	3,75%	14,38%	36,87%	45,00%		
łagodne	345	356	29	0	730	0,00
	47,26%	48,77%	3,97%	0,00%		
					983	



Rycina 19. Wykres przedstawiający rozkład częstości występowania poszczególnych stopni twardości węzłów chłonnych w ocenie elastograficznej w podgrupach badanych i w grupie porównawczej.

Podczas analizy mocy dokonano podziału czterech stopni skali ES na dwie podgrupy. Do pierwszej włączono węzły chłonne z pierwszym i drugim stopniem twardości (ES 1 i 2). Do drugiej podgrupy włączono węzły chłonne z trzecim i czwartym stopniem twardości (ES 3 i 4). Przeprowadzoną analizę mocy dla tych podgrup przedstawiono w tabeli 44. i 45. **Wykazano, że węzły chłonne z trzecim i czwartym stopniem twardości cechuje największa czułość i swoistość w różnicowaniu węzłów chłonnych pacjentów z nowotworami innymi niż białaczka z grupą porównawczą i pozostałymi podgrupami grupy badanej.**

Tabela 44. Moc diagnostyczna węzłów chłonnych ze stopniem twardości ES 3 i 4 w różnicowaniu podgrup grupy badanej z grupą porównawczą.

ES 3 i 4	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
Białaczki	12	42	81	887	0,129	0,955	0,880	0,222	0,916	2,85	0,120
Inne nowotwory	131	42	29	887	0,819	0,955	0,935	0,757	0,968	18,11	0,065
Łagodne przyczyny limfadenopatii	29	42	701	887	0,040	0,955	0,552	0,408	0,559	0,87	0,448

Tabela 45. Moc diagnostyczna węzłów chłonnych ze stopniem twardości ES 3 i 4 w różnicowaniu podgrup grupy badanej między sobą.

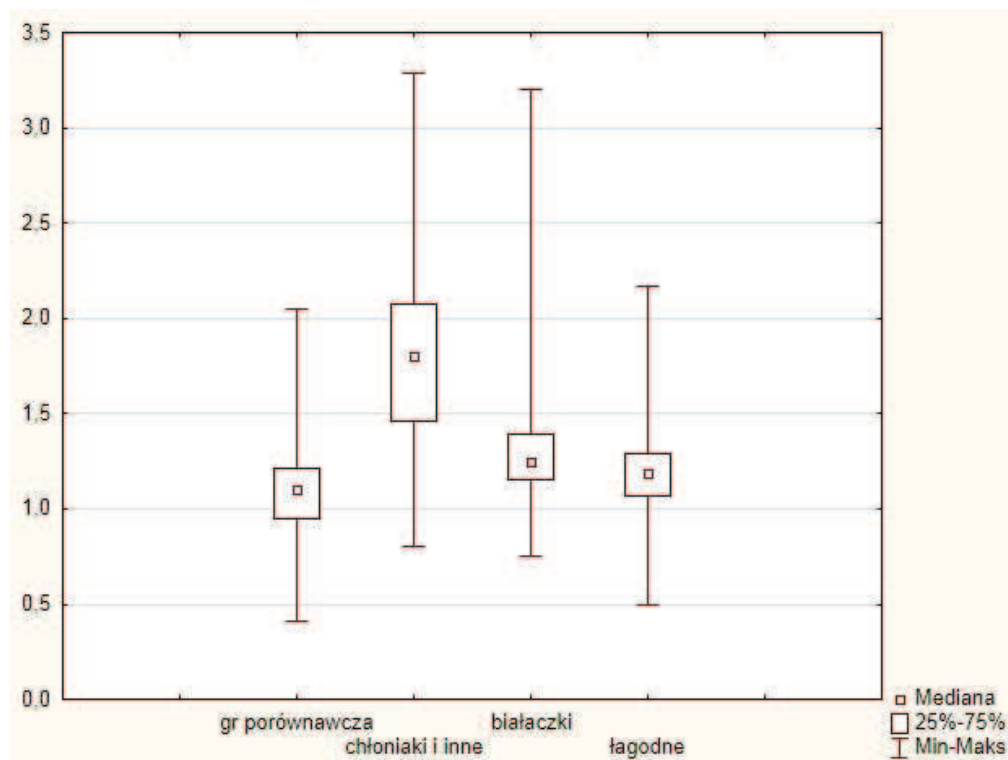
ES 3 i 4	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs białaczki	131	12	29	81	0,819	0,871	0,838	0,916	0,736	6,34	0,162
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	131	29	29	701	0,819	0,960	0,935	0,819	0,960	20,61	0,065
białaczki vs łagodne przyczyny limfadenopatii	12	29	81	701	0,129	0,960	0,866	0,293	0,896	3,25	0,133

Ocena współczynnika odkształcenia SR

Wartości średnie, minimalne i maksymalne obliczonego współczynnika odkształcenia SR dla węzłów chłonnych każdej podgrupy badanej prezentuje tabela 46. oraz rycina 20.

Tabela 46. Wartości współczynnika SR ocenianych węzłów chłonnych szyjnych w podgrupach badanych.

	Średnia	Odch. std	Min.	Maks.	kwartyl 25	Mediana	kwartyl 75
białaczki	1,29	0,31	0,75	3,20	1,15	1,25	1,39
inne nowotwory	1,82	0,45	0,80	3,29	1,46	1,81	2,08
łagodne	1,18	0,21	0,50	2,17	1,07	1,19	1,29

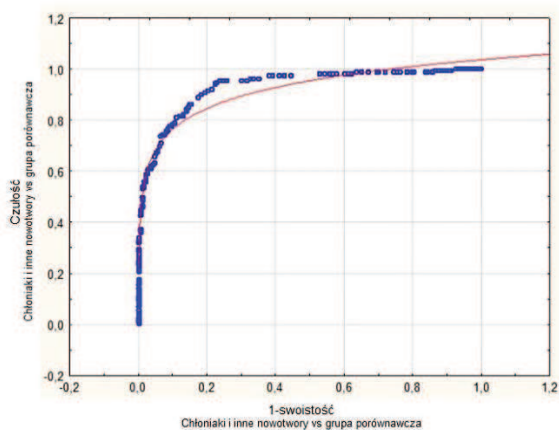


Rycina 20. Wartości współczynnika SR ocenianych węzłów chłonnych szyjnych w podgrupach badanych oraz grupie porównawczej. Dane przedstawione na wykresie jako mediana i rozstęp między dolnym i górnym kwartylem oraz między wartością maksymalną i minimalną.

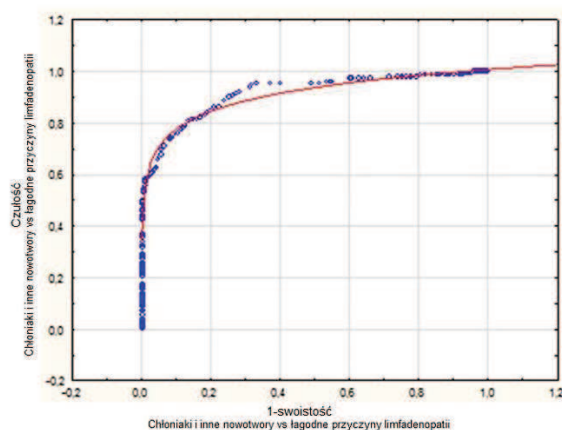
Dla wyznaczonych wartości współczynnika SR ocenianych węzłów chłonnych w poszczególnych podgrupach grupy badanej i grupy porównawczej ustalono punkt odcięcia, który cechuje największa czułość i swoistość w różnicowaniu węzłów chłonnych pacjentów z innymi nowotworami niż białaczka z pozostałymi podgrupami. Punkt odcięcia wartości współczynnika SR ustalono na podstawie czułości i swoistości obliczonej dla każdej wartości SR oraz za pomocą krzywej ROC rozkładu pomiędzy wynikami prawdziwie dodatnimi i fałszywie ujemnymi. Do analizy włączono również wartości pola powierzchni pod wyznaczoną krzywą ROC (AUC – *area under the curve*). W tabeli 47. przedstawiono wyznaczone optymalne punkty odcięcia wartości SR dla różnicowania węzłów chłonnych pacjentów z innymi nowotworami niż białaczka z pozostałymi podgrupami. Na ryc. 21, 22. i 23. przedstawiono wyznaczone krzywe ROC łącznie z wartościami pola powierzchni pod krzywą (AUC).

Tabela 47. Wartości punktów odcięcia współczynnika SR węzłów chłonnych szyjnych w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy chłoniaków i innych nowotworów z pozostałymi podgrupami.

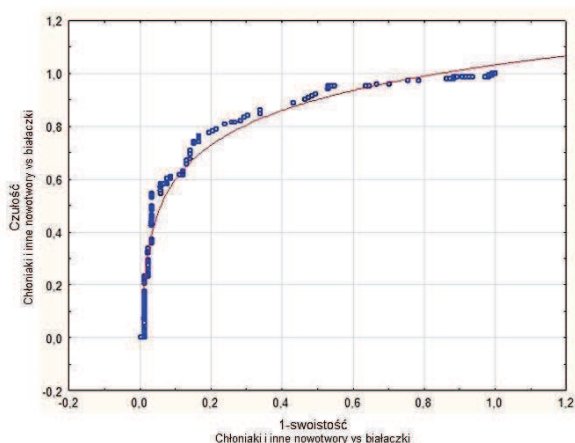
	SR	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
inne nowotwory vs grupa porównawcza	1,29	145	170	15	759	0,906	0,817	0,830	0,460	0,981	4,95	0,169
inne nowotwory vs łagodne przyczyny limfadenopatii	1,4	130	98	30	632	0,813	0,866	0,856	0,570	0,955	6,05	0,144
inne nowotwory vs białaczki	1,45	122	15	38	78	0,763	0,839	0,791	0,891	0,672	4,73	0,209



Rycina 21. Krzywa ROC dla wartości współczynnika SR w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy chłoniaków i innych nowotworów z grupą porównawczą. AUC=0,933; SE=0,011; 95%CI: 0,912-0,955



Rycina 22. Krzywa ROC dla wartości współczynnika SR w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy chłoniaków i innych nowotworów z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii. AUC=0,918; SE=0,014; 95%CI: 0,891-0,945



Rycina 23. Krzywa ROC dla wartości współczynnika SR w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy chłoniaków i innych nowotworów z podgrupą białaczek. AUC=0,86; SE=0,024; 95%CI: 0,813-0,907

ZBIORCZE PRZEDSTAWIENIE PARAMETRÓW O WYSOKIEJ MOCY DIAGNOSTYCZNO-RÓŻNICOWEJ.

W tabelach 48, 49. i 50. przedstawiono wybrane parametry cechujące się najwyższą mocą diagnostyczną w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy nowotworów innych niż białaczka z grupą porównawczą i pozostałymi podgrupami grupy badanej.

Tabela 48. Wartości diagnostyczne wybranych parametrów w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy nowotworów innych niż białaczka z grupą porównawczą.

	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
S/L > 0,5	131	90	29	839	0,819	0,903	0,891	0,593	0,967	8,45	0,109
Wnęka niewidoczna	123	8	37	921	0,769	0,991	0,959	0,939	0,961	89,27	0,041
Obniżona echogeniczność	160	1	0	928	1,0	0,999	0,999	0,994	1,0	929,0	0,001
Niejednorodna echostruktura	139	6	21	923	0,869	0,994	0,975	0,959	0,978	134,51	0,025
Unaczynienie patologiczne	125	0	35	929	0,781	1,0	0,968	1,0	0,964	-	0,032
ES 3 i 4	131	42	29	887	0,819	0,955	0,935	0,757	0,968	18,11	0,065
SR > 1,29	145	170	15	759	0,906	0,817	0,830	0,460	0,981	4,95	0,169

Tabela 49. Wartości diagnostyczne wybranych parametrów w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii.

	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
S/L > 0,5	131	136	29	594	0,819	0,814	0,815	0,491	0,953	4,39	0,153
Wnęka niewidoczna	123	38	37	692	0,769	0,948	0,916	0,764	0,949	14,77	0,084
Obniżona echogeniczność	160	390	0	340	1,0	0,466	0,562	0,291	1,0	1,87	0,438
Niejednorodna echostruktura	139	283	21	447	0,869	0,612	0,658	0,329	0,955	2,24	0,341
Unaczynienie patologiczne	125	0	35	730	0,781	1,0	0,961	1,0	0,954	-	0,039
ES 3 i 4	131	29	29	701	0,819	0,960	0,935	0,819	0,960	20,61	0,065
SR > 1,4	130	98	30	632	0,813	0,866	0,856	0,570	0,955	6,05	0,144

Tabela 50. Wartości diagnostyczne wybranych parametrów w różnicowaniu węzłów chłonnych podgrupy innych nowotworów z podgrupą białaczek.

	TP	FP	FN	TN	czułość	swoistość	ACC	PPV	NPV	LR	ER
S/L > 0,5	131	20	29	73	0,819	0,785	0,806	0,868	0,716	3,80	0,193
Wnęka niewidoczna	123	23	37	70	0,769	0,753	0,763	0,842	0,654	3,10	0,237
Obniżona echogeniczność	160	3	0	90	1,0	0,968	0,988	0,982	1,0	31,0	0,012
Niejednorodna echostruktura	139	17	21	76	0,869	0,817	0,850	0,891	0,784	4,75	0,150
Unaczynienie patologiczne	125	0	35	93	0,781	1,0	0,862	1,0	0,727	-	0,138
ES 3 i 4	131	12	29	81	0,819	0,871	0,838	0,916	0,736	6,34	0,162
SR > 1,45	122	15	38	78	0,763	0,839	0,791	0,891	0,672	4,73	0,209

Dla cech wymienionych w tabelach 48, 49. i 50. przeprowadzono analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji krokowej postępującej.

Analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji krokowej postępującej przeprowadzono w celu wybrania najsilniejszego diagnostycznie zestawu parametrów ultrasonograficznych pozwalających na różnicowanie patologicznych i prawidłowych węzłów chłonnych. Wybrano najlepiej dopasowany model pozwalający różnicować węzły chłonne pacjentów nowotworami innymi niż białaczka z węzłami grupy pacjentami porównawczej, podgrupy pacjentów z rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii oraz podgrupy pacjentów z rozpoznaniem białaczki.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że najlepszymi modelami różnicującymi węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z pozostałymi grupami pacjentów są te, który uwzględniają wszystkie cechy wymienione w tabelach 48, 49. i 50. poza oceną współczynnika SR. Wykazano przy tym, że takie modele różnicujące cechuje większa moc diagnostyczna (wyższa wartość współczynnika determinacji R^2) niż moc każdej z cech stosowanej osobno. W żadnym z wymienionych modeli uwzględnienie oceny współczynnika SR nie zwiększało mocy różnicującej modelu (wartość statystyki p wyniosła $>0,05$).

Podsumowanie analizy regresji krokowej dla cech różnicujących podgrupę innych nowotworów z grupą porównawczą przedstawiono w tabeli 51. W tabeli tej zaprezentowano wartości współczynników β pozwalające na porównanie relatywnego wkładu każdej z włączonych cech różnicujących węzły chłonne. W tabeli 52. przedstawiono poszczególne kroki włączania cech do modelu od najsilniejszych do słabszych. Wartość współczynnika determinacji R^2 dla tego modelu wynosi 0,976.

Tabela 51. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z grupą porównawczą.

	β	Błąd stand. β	b	Błąd stand. b	t	p <
Echogeniczność	-0,562	0,008	-0,482	0,007	-65,62	0,00
Echostruktura	-0,278	0,011	-0,290	0,011	-24,77	0,00
Elastografia ES	-0,074	0,007	-0,072	0,007	-10,11	0,00
Unaczynienie PD	-0,090	0,009	-0,100	0,010	-9,91	0,00
S/L > 0,5	-0,036	0,006	-0,031	0,005	-5,80	0,00
Obraz wnęki	-0,042	0,009	-0,044	0,009	-4,75	0,00
wyraz wolny			103,02	0,006	15440,89	0,00
R=0,988; R²=0,976; F=7292; p<0,00						

Tabela 52. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z grupą porównawczą. Poszczególne kroki włączania cech do modelu od najsilniejszych do słabszych.

	Krok	Wielokr. Spearman	Wielokr. R ²	R ² zmiana	F	p <
Echogeniczność	1	0,946	0,896	0,896	9425,17	0,00
Echostruktura	2	0,984	0,968	0,072	2493,48	0,00
Elastografia ES	3	0,985	0,971	0,003	121,13	0,00
Unaczynienie PD	4	0,987	0,974	0,002	110,61	0,00
S/L > 0,5	5	0,987	0,975	0,001	42,84	0,00
Obraz wnęki	6	0,987	0,976	0,001	22,55	0,00

Podsumowanie analizy regresji krokowej dla cech różnicujących podgrupę nowotworów innych niż białaczka z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii wraz z wartościami współczynników β i współczynnika determinacji R^2 przedstawiono w tabeli 53. Kroki włączania poszczególnych cech (od najsilniejszych do słabszych) do tego modelu zawarto w tabeli 54. Analogiczne dane dla modelu różnicującego podgrupę nowotworów innych niż białaczka z podgrupą białaczek przedstawiono w tabeli 55. i 56.

Tabela 53. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii.

	β	Błąd stand. β	b	Błąd stand. b	t	p <
Unaczynienie PD	0,502	0,019	53,35	2,095	25,45	0,00
Elastografia ES	0,301	0,019	28,97	1,875	15,45	0,00
Obraz wnęki	0,158	0,018	14,49	1,669	8,68	0,00
Echogeniczność	0,138	0,015	9,75	1,121	8,69	0,00
S/L >0,5	0,051	0,015	4,12	1,268	3,24	0,00
Echostruktura	-0,049	0,016	-3,63	1,201	-3,02	0,00
wyraz wolny			-104,97	2,115	-49,62	0,00
R=0,921; R²=0,849; F=827; p<0,00						

Tabela 54. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą łagodnych przyczyn limfadenopatii. Poszczególne kroki włączania cech do modelu od najsilniejszych do słabszych.

	Krok	Wielokr. Spearman	Wielokr. R ²	R ² zmiana	F	p <
Unaczynienie PD	1	0,863	0,745	0,745	2601,28	0,00
Elastografia ES	2	0,902	0,814	0,069	332,00	0,00
Obraz wnęki	3	0,912	0,833	0,018	97,60	0,00
Echogeniczność	4	0,919	0,845	0,012	72,84	0,00
S/L >0,5	5	0,920	0,847	0,001	8,60	0,00
Echostruktura	6	0,921	0,848	0,001	9,14	0,00

Tabela 55. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą białaczek.

	β	Błąd stand. β	b	Błąd stand. b	t	p <
Echogeniczność	0,641	0,017	0,530	0,014	35,70	0,00
Echostruktura	0,213	0,020	0,211	0,020	10,46	0,00
Elastografia ES	0,165	0,019	0,160	0,018	8,61	0,00
Unaczynienie PD	0,094	0,020	0,090	0,019	4,68	0,00
Obraz wnętrza	0,064	0,016	0,058	0,015	3,78	0,00
S/L >0,5	0,041	0,018	0,041	0,018	2,25	0,00
wyraz wolny			99,835	0,028	3565,56	0,00
R=0,976; R²=0,954; F=852; p<0,00						

Tabela 56. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej cech różnicujących węzły chłonne podgrupy nowotworów innych niż białaczka z podgrupą białaczek. Poszczególne kroki włączania cech do modelu od najsilniejszych do słabszych.

	Krok	Wielokr. Spearman	Wielokr. R ²	R ² zmiana	F	p <
Echogeniczność	1	0,888	0,789	0,789	940,91	0,00
Echostruktura	2	0,959	0,920	0,130	410,85	0,00
Elastografia ES	3	0,971	0,944	0,024	107,70	0,00
Unaczynienie PD	4	0,974	0,949	0,005	26,25	0,00
Obraz wnętrza	5	0,976	0,953	0,003	17,78	0,00
S/L >0,5	6	0,976	0,954	0,001	5,09	0,00

DYSKUSJA

Diagnostyka ultrasonograficzna jest uważana za metodę z wyboru w obrazowaniu węzłów chłonnych szyjnych. Liczne publikacje potwierdzają przydatność ultrasonografii, w tym także elastografii, w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych [36,46,56,58,62,63,89-99]. Jednak tylko w nielicznych publikacjach przedstawiono możliwości ultrasonografii lub podjęto próbę oceny przydatności tej metody w diagnostyce różnicowej przyczyn limfadenopatii szyjnej u dzieci [8,10,26,27,30,100-104]. Uboga liczba takich badań znajduje swoje odbicie w wytycznych postępowania z limfadenopatią szyjną u pacjentów pediatrycznych. W wielu wytycznych rola diagnostyki ultrasonograficznej jest marginalizowana [7,23,103].

W 2008 roku Dulin i wsp. opierając się na analizie dostępnego piśmiennictwa zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-Based Medicine*), podjęli próbę opracowania właściwego modelu diagnostycznego limfadenopatii u dzieci [103]. W swojej publikacji autorzy wykazali, że zgodnie z zasadami EBM, brak jest obecnie dowodów na przydatność ultrasonografii w diagnostyce różnicowej powiększonych węzłów chłonnych u dzieci. Wniosek ten potwierdza tezę, że dowodów na przydatność diagnostyki ultrasonograficznej węzłów chłonnych szyjnych u pacjentów dorosłych nie można traktować jako równoznacznych z dowodem na przydatność ultrasonografii węzłów chłonnych u dzieci. Interesujące jest również to, że nie opracowano dotąd wzorca ultrasonograficznego prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży, co potwierdzają inni autorzy [30,100]. Z tego powodu w prezentowanej rozprawie doktorskiej w pierwszym etapie badań podjęto próbę opracowania wzorca prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży, a następnie obrazu ultrasonograficznego węzłów zmienionych odczynowo i nowotworowo. W ostatnim etapie określono przydatność elastografii w różnicowaniu zmienionych odczynowo i nowotworowo węzłów chłonnych u pacjentów pediatrycznych i podjęto próbę określenia optymalnego modelu diagnostycznego.

OBRAZ ULTRASONOGRAFICZNY PRAWIDŁOWYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYJNYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY.

Charakterystykę prawidłowych węzłów chłonnych u zdrowych osób dorosłych przedstawił Ying M i wsp. [42]. Na podstawie oceny ultrasonograficznej wykonanej u 133 osób autorzy stwierdzili, że najczęściej węzłów chłonnych można uwidocznić w trójkącie tylnym szyi (35,3%) oraz w okolicy podżuchwowej (20,7%) i regionie szyjnym górnym (19,2%). Autorzy wykazali dodatkowo, że liczba możliwych do uwidocznienia węzłów chłonnych szyjnych maleje wraz z wiekiem pacjentów. U pacjentów w przedziale wiekowym 20-29 lat uwidoczniono średnio 10-12 węzłów chłonnych, a u pacjentów powyżej 50 roku życia średnio 8 węzłów. Według Ying i wsp. prawidłowe węzły chłonne szyjne w badaniu usg cechuje owalny kształt ze stosunkiem $S/L \leq 0,5$. Wszystkie poddane ocenie węzły chłonne były hipoechogeniczne względem echogeniczności prawidłowej tarczycy. Za cechę charakterystyczną prawidłowych węzłów chłonnych w badaniu usg uznano także widoczną hiperechogeniczną wnękę.

Podczas oceny ultrasonograficznej szyi w prezentowanej rozprawie doktorskiej w grupie porównawczej uwidoczniono średnio 18 węzłów chłonnych u jednego pacjenta. Wyniki te wydają się potwierdzać spostrzeżenia Ying M i wsp. [42], że wraz z wiekiem pacjenta maleje liczba możliwych do uwidocznienia prawidłowych węzłów chłonnych. Podobnie jak u pacjentów dorosłych, również u dzieci, największą liczbę węzłów chłonnych uwidoczniono w trzech regionach szyi: szyjnym górnym, trójkąta tylnego oraz w podżuchwowym. W grupie porównawczej w tych trzech regionach uwidoczniono ponad 80% wszystkich węzłów chłonnych szyjnych: w regionie szyjnym górnym 44,2% wszystkich ocenionych węzłów chłonnych, regionie trójkąta tylnego szyi 26,2% oraz regionie podżuchwowym 20,5%.

Węzły chłonne szyjne u zdrowych dzieci w zdecydowanej większości charakteryzował owalny kształt ze stosunkiem $S/L \leq 0,5$. Prawie wszystkie oceniane węzły były normoechogeniczne o jednorodnej echostrukturze z prawidłowym obrazem wnęki. W prezentowanej rozprawie echogeniczność węzłów chłonnych odnoszono do echogeniczności mięśni znajdujących się na szyi. Nie zdecydowano się na porównanie echogeniczności węzłów chłonnych z echogenicznością prawidłowej tarczycy,

mimo stosowania takiej praktyki przez niektórych autorów [42]. Mięsz zdrowej tarczycy cechuje bowiem zdecydowanie wyższa echogeniczność w porównaniu z prawidłowymi węzłami chłonnymi. Taka sytuacja uniemożliwia proste różnicowanie echogeniczności prawidłowych i nieprawidłowych węzłów chłonnych. W przypadku zmienionych odczynowo lub nowotworowo węzłów chłonnych o obniżonej echogeniczności trudno jest odnieść ich echogeniczność do obrazu prawidłowych węzłów. W rozprawie doktorskiej wykazano, że prawidłowe węzły chłonne u dzieci mają podobną echogeniczność do otaczających mięśni szyjnych. Cecha ta pozwala traktować echogeniczność mięśni jako punkt odniesienia dla oceny węzłów chłonnych u pacjentów z limfadenopatią.

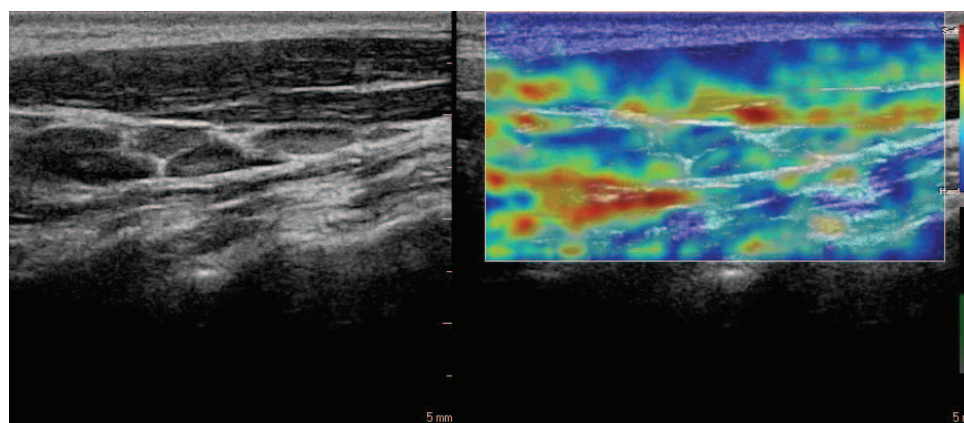
Porównując wyniki prezentowanej pracy z dostępnym w piśmiennictwie obrazem prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u osób dorosłych należy zauważyć, że u dzieci zdecydowanie częściej udaje się uwidocznić wnękę prawidłowych węzłów chłonnych, jak również prześledzić ich granice. Według Ying M. i wsp. wnęki prawidłowych węzłów chłonnych nie udaje się uwidocznić u około 26% dorosłych pacjentów [40].

Opisywaną w literaturze charakterystyczną cechą większości prawidłowych węzłów chłonnych pacjentów dorosłych jest brak możliwości uwidocznienia ich granic w opcji B-mode [42,51]. Co ciekawe, wśród pacjentów pediatrycznych granice węzłów chłonnych udało się prześledzić w 80,4% wszystkich węzłów chłonnych grupy porównawczej. Prawdopodobnie większy procent węzłów chłonnych z możliwymi do prześledzenia granicami i z prawidłowym obrazem wnęki wynika z nieco niższej echogeniczności warstwy korowej węzłów chłonnych dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Sytuacja taka pozwala odróżnić węzły chłonne od otaczających je tkanek oraz wyodrębnić obraz wnęki o nieznacznie wyższej echogeniczności od warstwy korowej.

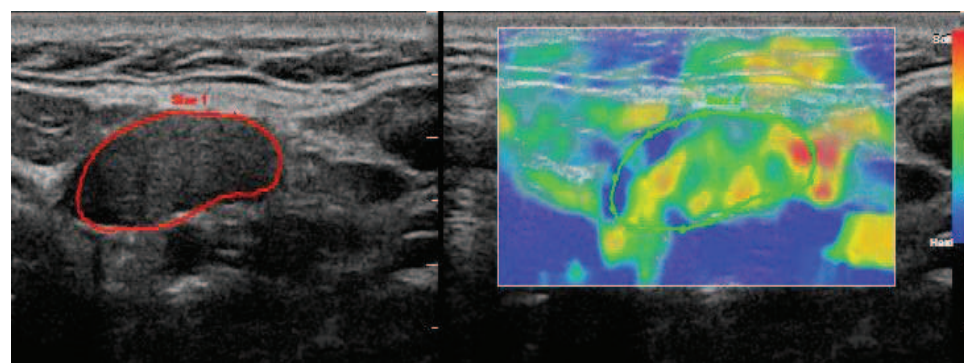
W poddanych ocenie węzłach chłonnych, w opcji dopplera kodowanego kolorem i dopplera mocy, dominował odwnekowy wzorzec unaczynienia o niewielkim natężeniu, czyli takim, w którym naczynia w obrazie dopplerowskim zajmują nie więcej niż 1/3 powierzchni przekroju węzła chłonnego. Unaczynienia nie udało się uwidocznić w jedynie około 5% węzłów chłonnych. Ying M i wsp. wykazali, że u zdrowych osób dorosłych nie udaje się uwidocznić przepływów naczyniowych nawet w co trzecim węzle chłonnym

[40,41], ale trzeba zaznaczyć, że według innych autorów unaczynienia nie udaje się uwidocznnić w około 2% zdrowych węzłów [59].

Analizując obraz elastograficzny prawidłowych węzłów chłonnych u dzieci stwierdzono, że zdecydowana większość węzłów (95,48%) prezentowała pierwszy lub drugi stopień twardości (ES1 lub ES2) według skali Furukawy (ryc. 24 i 25), a średnia wartość współczynnika odkształcenia (SR) węzłów wyniosła 1,1.



Ryc. 24. Węzły chłonne trójkąta tylnego szyi pacjenta grupy porównawczej. Węzły prezentują pierwszy i drugi stopień spoistości, ES1 i ES2.

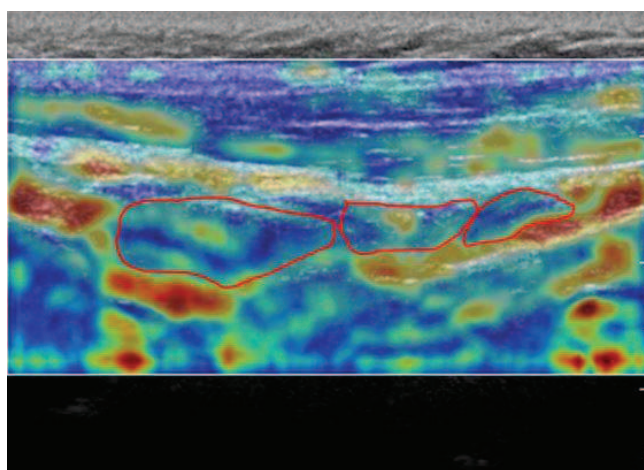


Ryc. 25. Węzeł chłonny regionu szyjnego górnego pacjenta grupy porównawczej. Węzeł prezentuje pierwszy, ES1.

Prezentowane wyniki obrazu elastograficznego prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci są pierwszymi tego typu danymi w dostępnym piśmiennictwie. W badaniu elastograficznym u pacjentów dorosłych większość autorów określiła wzorzec prawidłowych węzłów chłonnych na podstawie oceny węzłów chłonnych zmienionych odczynowo. Ocenie poddano więc węzły chłonne zajęte przez procesy chorobowe

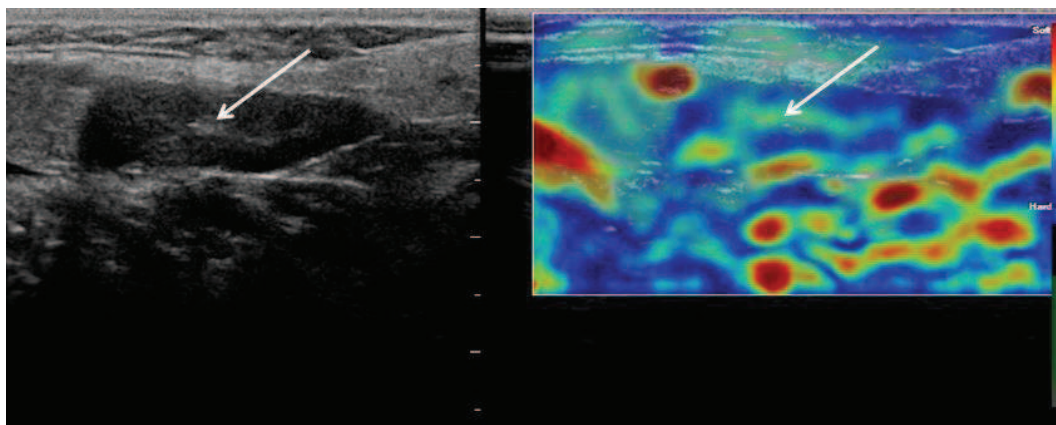
nienowotworowe [91,94-96], co ma swoje oczywiste uzasadnienie podczas różnicowania łagodnych i złośliwych przyczyn limfadenopatii, ale nie pozwala na przedstawienie wzorca prawidłowych węzłów chłonnych. Jedynie Zhang Y i wsp. Poddali ocenie elastograficznej węzły chłonne u 30 zdrowych osób w wieku 15 – 50 lat, aby określić przydatność elastografii w różnicowaniu węzłów prawidłowych i zmienionych nowotworowo [92]. Autorzy ci wykazali, że 97,1% prawidłowych węzłów chłonnych prezentowało pierwszy lub drugi stopień twardości wg skali Furukawy. Wyniki te są zbieżne z wynikami pacjentów grupy porównawczej prezentowanej rozprawy.

Analizując uzyskane obrazy elastograficzne zaobserwowano, że prawidłowe węzły chłonne, które zostały sklasyfikowane do pierwszego lub drugiego stopnia twardości, podczas prezentacji w skali barwnej, są trudne do odróżnienia od otaczających tkanek (ryc. 26). Spostrzeżenia te znajdują swoje potwierdzenie w wynikach prezentowanych przez innych autorów [89,90]. Lyszchik jako pierwszy zwrócił uwagę na fakt, że węzły chłonne, które nie są zmienione nowotworowo trudno wyodrębnić w obrazie elastograficznym, gdyż ich spistość jest podobna do otaczających tkanek [89]. Pośrednim dowodem tych obserwacji jest pomiar współczynnika SR obliczanego jako stosunek odkształcenia mięśnia do stopnia odkształcenia węzła chłonnego. Wartości współczynnika SR prawidłowych węzłów chłonnych oscylują wokół jedności.



Ryc. 26. Obraz prawidłowych węzłów chłonnych w badaniu elastograficznym (granice węzłów zaznaczono czerwoną linią). Granice węzłów trudno wyodrębnić w obrazie elastograficznym, gdyż ich spistość jest podobna do otaczających tkanek.

Kolejna obserwacja obrazów elastograficznych prawidłowych węzłów chłonnych dotyczy rozkładu spoistości tkanek wewnątrz węzłów chłonnych. Cechą charakterystyczną prawidłowych węzłów chłonnych jest nieco większa spoistość części obwodowej (korowej) w porównaniu z okolicą wnęki (ryc. 27). Również inni autorzy podkreślają tę zależność w obrazie elastograficznym węzłów chłonnych niezmiennych nowotworowo [105]. Taki rozkład spoistości węzłów chłonnych jest najprawdopodobniej spowodowany budową histologiczną węzłów. W znajdujących się w części korowej guzłach chłonnych „gęste utkanie” limfocytów może odpowiadać za większą spoistość tej części węzła chłonnego. Natomiast w okolicach wnęki znajdują się liczne promieniście zbiegające się naczynia krwionośne i chłonne, podatne na odkształcenie oraz mało spoista tkanka tłuszczowa.



Ryc. 27. Prawidłowy węzeł chłonny podżuchwowy. Strzałką zaznaczono wnękę węzła chłonnego. W obrazie elastograficznym widoczna jest bardziej spoista część obwodowa węzła w porównaniu z okolicą wnęki.

OBRAZ ULTRASONOGRAFICZNY WĘZŁÓW CHŁONNYCH PACJENTÓW Z LIMFADENOPATIA SZYJNA.

Pacjentów grupy badanej wstępnie podzielono na dwie podgrupy: pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii oraz pacjentów z rozpoznaniem chorób nowotworowych. Podczas analizy uzyskanych danych niezbędne okazało się wyodrębnienie trzeciej, osobnej podgrupy, do której włączono pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem białaczki. Stąd konieczne wydaje się odrębne scharakteryzowanie przydatności oceny ultrasonograficznej z uwzględnieniem elastografii dla tej grupy pacjentów.

W podgrupie pacjentów z białaczką ocenie poddano obraz ultrasonograficzny 93 węzłów chłonnych u czterech pacjentów. U wszystkich pacjentów tej podgrupy ostatecznym rozpoznaniem była ostra białaczka limfoblastyczna (ALL). Wśród pacjentów grupy badanej nie było żadnego pacjenta z rozpoznaniem białaczki szpikowej, co jest spowodowane dużo rzadszym występowaniem tego typu białaczki u dzieci.

Opisując cechy ultrasonograficzne węzłów chłonnych pacjentów z ALL wykazano statystycznie znamienne różnice rozkładu każdej z analizowanych cech (poza oceną granic węzłów), w porównaniu z pozostałymi podgrupami i grupą porównawczą. Jednak analizując moc diagnostyczną ultrasonografii w różnicowaniu węzłów pacjentów z ALL z węzłami osób zdrowych i z łagodnymi przyczynami limfadenopatii stwierdzono, że czułość żadnej ocenianej cechy nie przekroczyła 25%. Czułość elastografii nie przekroczyła 13%. **Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się zatem, że nie jest możliwe różnicowanie limfadenopatii szyjnej pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i łagodnymi przyczynami limfadenopatii. Również w ocenie elastograficznej obraz węzłów chłonnych pacjentów z ALL był podobny do obrazu prawidłowych i odczynowych węzłów chłonnych.**

Uzyskane wyniki mogą świadczyć o obecności różnych czynników, które prowadzą do limfadenopatii szyjnej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Jako jedną z przyczyn limfadenopatii szyjnej w tej grupie pacjentów przedstawia się możliwość infiltracji węzłów chłonnych komórkami rozrostowymi [21]. Warto zaznaczyć, że w wynikach prezentowanej rozprawy doktorskiej węzły chłonne tej podgrupy pacjentów prezentowały elastogram odpowiadający stopniowi ES2 i wyższemu częściej niż węzły podgrupy łagodnych przyczyn limfadenopatii i grupy porównawczej. Brakuje jednak danych, które potwierdzałyby, że większa spoistość tych węzłów chłonnych rzeczywiście wynika z naciekania węzłów komórkami rozrostowymi. W dostępnym piśmiennictwie brakuje opracowań, które poruszają tę problematykę. Restrepo R. i wsp. zaznaczają, że u dzieci z ostrą białaczką limfadenopatia ma często dyskretny charakter, a węzły chłonne w obrazie usg zachowują swój prawidłowy wygląd, choć można uwidocznic cechy przemieszczenia wnęki, jako wyniku naciekania węzła komórkami rozrostowymi [27]. Być może z tego wynika większy procent węzłów chłonnych pacjentów z białaczką,

w których nie udało się uwidocznić wnęki w porównaniu z pacjentami z łagodną limfadenopatią i grupą porównawczą (24,73% vs 5,21% i 0,86%). Należy przy tym zaznaczyć, że obraz większości węzłów chłonnych pacjentów z białaczką był zbliżony do obrazu prawidłowych i zmienionych odczynowo węzłów chłonnych. Świadczyć to może o tym, że za objawy limfadenopatii u pacjentów z białaczką w dużej mierze odpowiadają infekcje, stąd trudności w różnicowaniu tych węzłów w badaniu ultrasonograficznym.

PRZYDATNOŚĆ OBRAZOWANIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH W OPCJI B-MODE, PD I CD W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ LIMFADENOPATII SZYJNEJ U DZIECI.

Na podstawie przedstawionych w rozprawie doktorskiej wyników wyodrębniono cechy węzłów chłonnych w obrazie ultrasonograficznym w trybie B-mode oraz CD i PD, które charakteryzuje największa moc diagnostyczna w różnicowaniu odczynowych i nowotworowych węzłów chłonnych szyjnych.

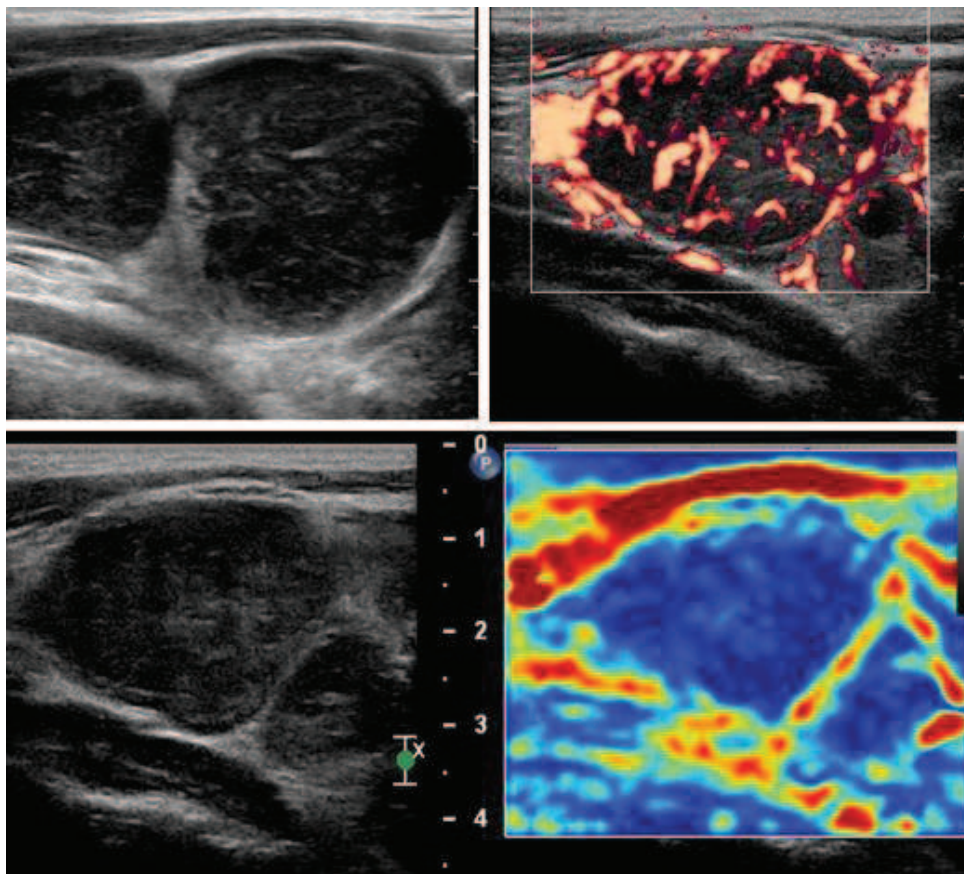
W trybie B-mode najbardziej przydatna okazała się ocena stosunku S/L (czułość 81,9%, swoistość 81,4%) i obrazu wnęki (czułość 76,9%, swoistość 94,8%). Podobne badania, przedstawiające przydatność ultrasonografii w diagnostyce różnicowej limfadenopatii u dzieci, przedstawiono w dostępnych publikacjach [100,101,104]. Nemati i wsp. wykazali, że czułość i swoistość współczynnika S/L oraz obrazu wnęki w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci wyniosła odpowiednio 68% i 78% oraz 59% i 89% [101]. Niedzielska ze współautorami wykazała, że 89,66% odczynowych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci ma zachowany prawidłowy kształt, a prawidłową wnękę uwidoczniono w 86,2% węzłów [104]. Zdecydowana większość dostępnych badań dotyczy populacji pacjentów dorosłych. W badaniach tych podkreśla się wysoką czułość oceny współczynnika S/L i obrazu wnęki [6,43,46]. W literaturze zaznacza się jednak mniejszą przydatność oceny tych cech w populacji pacjentów pediatrycznych, gdyż u dzieci częściej niż u pacjentów dorosłych węzły chłonne w przebiegu chorób infekcyjnych stają się okrągłe, z zaburzonym stosunkiem S/L. Obniża to wartość diagnostyczną tej cechy w różnicowaniu węzłów odczynowych i nowotworowych [27,30,100]. Papakonstantinou O. i wsp. w swoim badaniu stwierdzili, że nieprawidłowy stosunek S/L miało 78% węzłów chłonnych

pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem chłoniaków i aż 85% węzłów chłonnych dzieci z mononukleozą zakaźną oraz 73% węzłów w przebiegu infekcji bakteryjnej [100]. W prezentowanej rozprawie doktorskiej w podgrupie pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii nie obserwowano tak dużego odsetka okrągłych węzłów chłonnych, choć należy zaznaczyć, że węzły chłonne z nieprawidłowym stosunkiem S/L w tej podgrupie występowały dwukrotnie częściej niż w grupie porównawczej (18,63% vs 9,69%), a różnica ta była istotna statystycznie (Chi2; $p < 0,05$). W podgrupie pacjentów z innymi nowotworami stwierdzono równie wysoki odsetek węzłów chłonnych o nieprawidłowym kształcie, jak w pracy Papakonstantinou O. i wsp. (81% vs 78%).

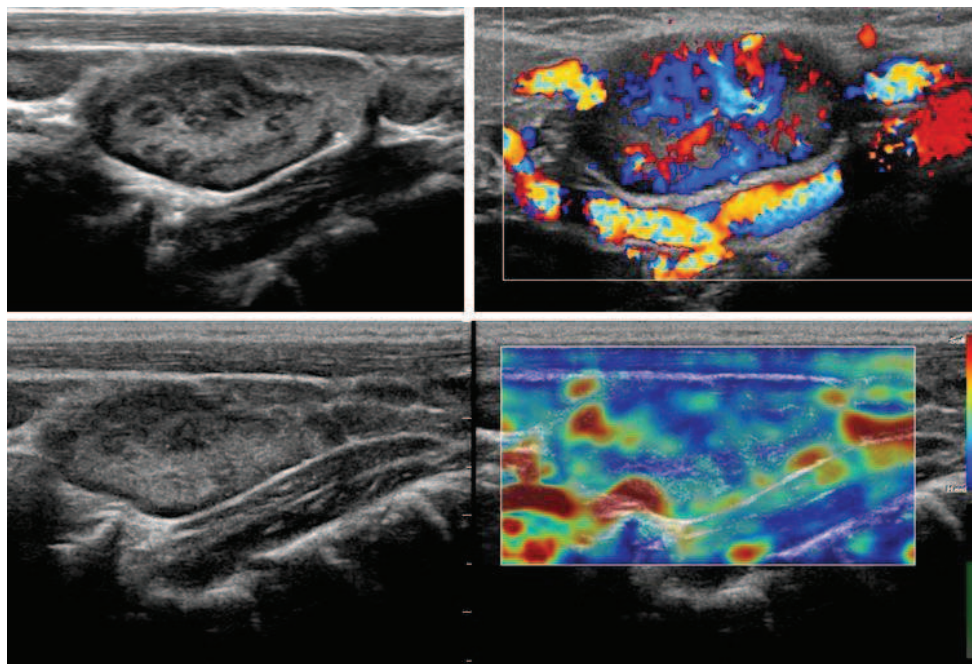
Prawidłowej wnęki nie udało się uwidocznić, podobnie jak w pracach innych autorów [100,101], w większości węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo (76,88%) i w niewielkim odsetku węzłów chłonnych odczynowych (5,21%). Świadczy to o tym, jak istotnym elementem różnicującym prawidłowe i patologiczne węzły chłonne jest obraz wnęki.

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że echogeniczność węzłów chłonnych ma mniejsze znaczenie w różnicowaniu odczynowych i nowotworowych węzłów chłonnych, gdyż ocenę echogeniczności cechuje niska swoistość (46,6%). Wynika to z tego, że zarówno w podgrupie pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii jak i w podgrupie pacjentów z nowotworami większość węzłów chłonnych miała obniżoną echogeniczność (odpowiednio 53% i 89% wszystkich węzłów we wskazanych podgrupach). Dane z piśmiennictwa potwierdzają tę obserwację [27,100,101]. Również stosunkowo niską swoistością (61,2%) charakteryzuje się ocena echostruktury węzłów chłonnych. Jakkolwiek wielu autorów zwraca uwagę na pewne różnice w echostrukturze węzłów zmienionych odczynowo w przebiegu ostrych infekcji i węzłów w przebiegu chłoniaków ziarniczych i niezziarniczych [51,100,106]. Ahuja AT. i wsp. opisali charakterystyczny siateczkowaty wzorec echostruktury węzłów chłonnych, który według autorów można uwidocznić w ponad 60% węzłów chłonnych w przebiegu ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezziarniczych [106]. Również inni autorzy podkreślają obecność tego charakterystycznego dla chłoniaków wzorca echostruktury [107].

Papakonstantinou O. i wsp. zwrócili uwagę na częstsze występowanie drobnych hipoechogenicznych obszarów w obrazie węzłów chłonnych pacjentów z infekcją EBV [100]. Obszary te odpowiadają najprawdopodobniej pobudzonym grudkom chłonnym w części korowej węzłów chłonnych. W prezentowanej rozprawie doktorskiej także dostrzeżono częstsze występowanie siateczkowatej echostruktury węzłów chłonnych pacjentów z ziarnicą złośliwą (ryc. 28) oraz charakterystyczny obraz części węzłów chłonnych w przebiegu mononukleozy zakaźnej (ryc. 29), ale nie dokonano dalszej analizy statystycznej tych cech. W dostępnej literaturze również brakuje opracowań na ile cechy te są swoiste w diagnostyce różnicowej.



Ryc. 28. Patologiczny węzeł chłonny nadobojczykowy pacjenta grupy badanej z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej. Widoczna charakterystyczna siateczkowata echostruktura węzła w opcji B-mode, nieprawidłowy obwodowy wzorzec unaczynienia w opcji PD oraz spoisty charakter węzła w opcji elastograficznej (ES4). SR = 2,07.

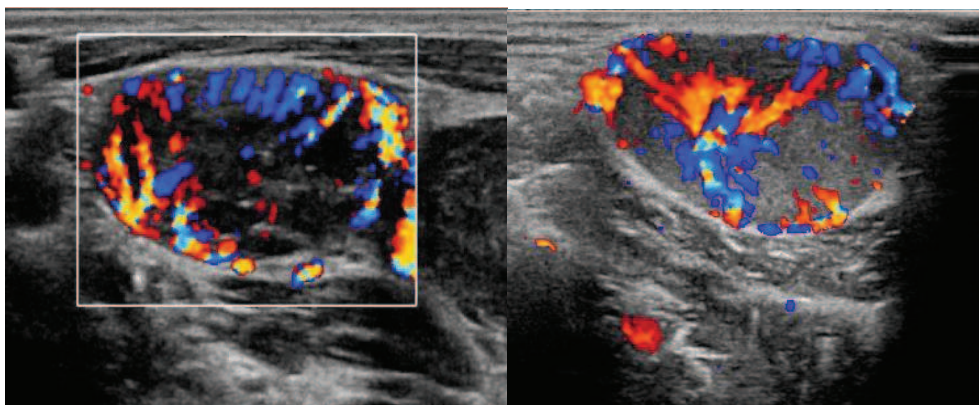


Ryc. 29. Węzeł chłonny trójkąta tylnego szyi pacjenta grupy badanej z rozpoznaniem mononukleozy zakaźnej. Widoczna charakterystyczna echostruktura węzła z drobnymi niskoechogenicznymi obszarami odpowiadającymi najprawdopodobniej pobudzonym grudkom chłonnym i niskoechogeniczna część obwodowa węzła (zatoka brzeżna). W opcji PD widoczny bogaty, odwnękowy, rozgałęziony wzorzec unaczynienia (typ c). W opcji elastograficznej wzorzec charakterystyczny dla stopnia ES2. SR = 1,25.

Na podstawie uzyskanych wyników nie wykazano, aby ocena granic węzłów chłonnych szyjnych u dzieci miała wartość diagnostyczną. W zdecydowanej większości prawidłowych i nieprawidłowych węzłów chłonnych udało się prześledzić ich granice. Może to mieć związek z niższą podstawową echogenicznością węzłów chłonnych dzieci w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Również w innych pracach opartych na ocenie populacji pediatrycznej nie stwierdzono przydatności oceny tej cechy w diagnostyce różnicowej [100,101]. W piśmiennictwie podkreśla się możliwość lepszego uwidocznienia granic węzłów chłonnych w pierwotnych nowotworach układu chłonnego, natomiast zatarty obraz granic najczęściej dotyczy opisów węzłów chłonnych w przebiegu gruźlicy oraz przerzutów do węzłów chłonnych raka płaskonabłonkowego [30,35].

Wykorzystując opcje dopplerowskie stwierdzono, że u dzieci największą wartość diagnostyczną w różnicowaniu węzłów chłonnych odczynowych i nowotworowych ma obecność obwodowego i mieszanego (obwodowo-odwnękowego) wzorca unaczynienia (ryc. 30). W prezentowanej pracy takie wzorce unaczynienia stwierdzono tylko w węzłach chłonnych pacjentów z nowotworami innymi niż ALL. Wielu autorów

od ponad 20 lat podkreśla istotne znaczenie oceny dopplerowskiej w diagnostyce węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo [56-65,108]. Prawidłowe i odczynowe węzły chłonne prezentują w zdecydowanej większości odwńękowy wzorzec unaczynienia. W węzłach chłonnych, w których dochodzi do namnażania się komórek nowotworowych zmienia się architektura unaczynienia, prawidłowe naczynia wnęki ulegają przesunięciu, uciśnięciu bądź amputacji. Dodatkowym czynnikiem, który doprowadza do zmiany architektury naczyń jest neoangiogeneza, skutkiem której w badaniu usg jest możliwy do uwidocznienia obwodowy wzorzec unaczynienia [64]. Dong Gyu Na i wsp. w swoich badaniach przedstawili dane, które potwierdzają zgodność obrazu wzorca unaczynienia patologicznych węzłów chłonnych z ich obrazem histopatologicznym [56]. Podkreśla się jednak, że patologiczny (obwodowy i mieszany) wzorzec unaczynienia występuje także w węzłach chłonnych w przebiegu gruźlicy oraz w przewlekłych stanach zapalnych, w których dochodzi do martwicy w obrębie węzłów chłonnych [51,56,109]. W prezentowanej rozprawie doktorskiej nie było pacjentów z rozpoznaniem gruźlicy, z czego może wynikać 100% swoistość patologicznego wzorca unaczynienia dla węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo. W piśmiennictwie znajdują się opisy, które potwierdzają możliwość wystąpienia patologicznego wzorca unaczynienia w węzłach chłonnych nienowotworowych u dzieci [100]. Podobnie jak u pacjentów dorosłych wzorzec ten był obecny w węzłach chłonnych w przebiegu gruźlicy, a także w chorobie kociego pazura.



Ryc. 30. Obwodowy i mieszany (obwodowo-odwńękowy) wzorzec unaczynienia węzłów chłonnych nadobojczykowych pacjentów grupy badanej z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej.

ROLA ELASTOGRAFII W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ LIMFADENOPATII SZYJNEJ U DZIECI.

W opublikowanych w 2013 roku obszernych wytycznych i rekomendacjach Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (EFSUMB) dotyczących elastografii ultrasonograficznej krótko odniesiono się do oceny elastograficznej powierzchniowych węzłów chłonnych [67,68]. W publikacji tej zaznaczono, że jest to obiecująca technika, która może być pomocna w diagnostyce węzłów chłonnych nowotworowych. Nieco więcej uwagi poświęcono elastograficznej ocenie węzłów chłonnych w ultrasonografii endoskopowej, gdzie ta metoda jest stosowana w praktyce klinicznej od kilku lat. Treść opublikowanych wytycznych pośrednio uzasadnia podjęcie badań nad przydatnością elastografii w ocenie powierzchniowych węzłów chłonnych u dzieci.

W prezentowanej rozprawie doktorskiej określając przydatność elastografii w różnicowaniu odczynowych i patologicznych węzłów chłonnych posłużono się dwiema metodami, które pozwalają określić spoistość ocenianych tkanek: oceną według punktowej skali barwnej (ES) i obliczonym współczynnikiem odkształcenia (SR). Stosując skalę barwną wg Furukawy, w różnicowaniu odczynowych i zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych szyjnych u dzieci, czułość i swoistość elastografii wyniosły odpowiednio 81,9% i 95,5%. Za optymalny punkt odcięcia współczynnika SR dla analizowanych węzłów chłonnych uznano wartość SR wynoszącą 1,4. Dla wartości SR wyższych od 1,4 czułość i swoistość elastografii wyniosły odpowiednio 81,3% i 86,6%. Prezentowane dane są pierwszym w dostępnym piśmiennictwie opracowaniem dotyczącym oceny węzłów chłonnych w populacji pediatrycznej.

W roku 2007 Lyschik i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę na przydatność elastografii w różnicowaniu odczynowych i przerzutowych węzłów chłonnych [89]. W swojej pracy autorzy poddali ocenie węzły chłonne szyjne 43 dorosłych pacjentów, wśród których oceniono 60 węzłów chłonnych przerzutowych (u chorych z rozpoznaniem raków tarczycy i raków nosogardła) i 83 węzły odczynowe. Autorzy posłużyli się oceną współczynnika SR, dla którego optymalny punkt odcięcia wyznaczyli na poziomie 1,5, co pozwoliło określić czułość i swoistość elastografii odpowiednio na poziomie 85% i 98% [89]. W roku 2008 Alam i wsp. wykazali przydatność oceny elastograficznej węzłów chłonnych za pomocą

opracowanej przez siebie pięciostopniowej skali barwnej [95]. Czułość i swoistość przedstawionej przez autorów metody wynosi 83% i 100%. Według autorów łączne wykorzystanie cech węzłów chłonnych obrazowanych w skali szarości i opcji dopplerowskiej z oceną elastograficzną pozwala uzyskać czułość ultrasonografii na poziomie 92% a swoistość na poziomie 94%. W grupie pacjentów, u których analizowano węzły chłonne nowotworowe większość stanowiły węzły przerzutowe w przebiegu raków płaskonabłonkowych oraz raków tarczycy, sutka i płuc. Kolejni autorzy w swoich badaniach prezentowali podobną wartość oceny elastograficznej węzłów chłonnych szyjnych u pacjentów dorosłych. Według Zhang Y i wsp. czułość i swoistość elastografii (wykorzystując skalę barwną ES) wynosi 74,7% i 97,1% [92], według Rubatelli L. i wsp. odpowiednio 75% i 80% [90]; według Bathia K.S. i wsp. 62,2% i 83,8% [96]. Natomiast w badaniach Teng Deng-Ke i wsp. czułość tej metody wyniosła 88,4%, przy niskiej swoistości wynoszącej 35,1% [94]. Według tych autorów bardziej przydatną metodą od oceny według skali barwnej ES jest ocena współczynnika SR. Czułość i swoistość dla punktu odcięcia SR równego i wyższego od 1,78 wyniosła odpowiednio 98,1% i 64,9% [94]. Autorzy uznali, że mniejsza swoistość elastografii w ich badaniu może być częściowo spowodowana trudnościami z oceną węzłów chłonnych pacjentów z rozpoznaniem gruźlicy. Obecność zwapnień oraz obszarów martwicy w węzłach chłonnych tej grupy pacjentów może prowadzić do niewłaściwej interpretacji obrazów ultrasonograficznych [94,96].

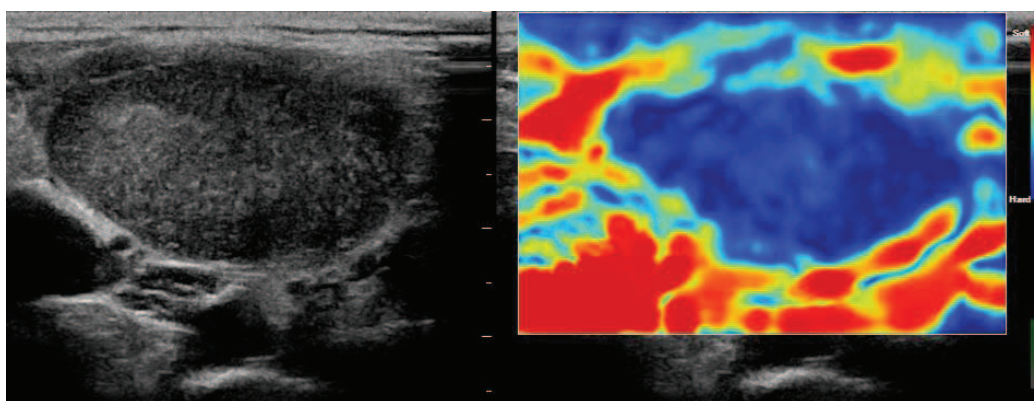
Wielu autorów wskazuje na pewne rozbieżności jakie obserwuje się analizując wyniki różnych badań opisujących przydatność elastografii [96,105]. Dotyczy to zarówno oceny w skali barwnej, jak też różnych wartości współczynnika SR.

Dotychczas nie udało się określić jednego wzorca skali barwnej, który byłby powszechnie stosowany i akceptowany. Swoje modyfikacje skal barwnych zaproponowali między innymi Furukawa, Alam i Lyschik [89,95,97]. Brak ujednoczonego wzorca skali może być jedną z przyczyn różnic w ocenie wartości mocy diagnostycznej elastografii węzłów chłonnych [96]. W prezentowanej rozprawie doktorskiej zastosowano skalę barwną zaproponowaną przez Furukawę [97]. Ta czterostopniowa skala jest jedną z częściej używanych metod oceny elastograficznej węzłów chłonnych.

Wydaje się, że mniejsza liczba stopni stosowanych w skali Furukawy, w porównaniu z propozycjami innych autorów, ułatwia jej kliniczne zastosowanie i zmniejsza rozbieżności w ocenie węzłów, jakie mogą się pojawić między różnymi osobami oceniającymi te same węzły chłonne.

W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się różnice jakie występują w przedstawianej przez różnych autorów optymalnej wartości współczynnika SR węzłów chłonnych. Bathia i wsp. zaznaczają, że sytuacja ta może być związana z różnym doбором pacjentów w badanych grupach [96]. Możliwe, że wartości punktu odcięcia dla współczynnika SR powinny być inne dla pierwotnych chorób nowotworowych węzłów chłonnych (chłoniaków) oraz węzłów chłonnych przerzutowych. Także obecność w węzłach chłonnych zwapnień i obszarów martwicy może utrudniać ocenę wartości SR [90,96]. Jednak brak obecnie badań, które potwierdziłyby te przypuszczenia.

Lyshchik zwrócił uwagę na to, że trudno jest wyodrębnić granice węzłów chłonnych odczynowych podczas prezentacji ich obrazu elastograficznego [89], o czym wspomniano powyżej, charakteryzując obraz prawidłowych węzłów chłonnych. Granice węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo są natomiast dużo lepiej widoczne, co wiąże się z większą spoistością tych węzłów w porównaniu z otaczającymi tkankami [89,96], co również zauważono podczas analizy obrazów węzłów chłonnych prezentowanej rozprawy doktorskiej (ryc. 31).



Ryc. 31. Elastografia węzła chłonnego przerzutowego pacjenta z nowotworem zarodkowym jądra (ES3, SR=1,99). Na elastogramie można łatwo prześledzić granice węzła chłonnego.

Furukawa i wsp. dokonali innych interesujących spostrzeżeń dotyczących patologicznych węzłów chłonnych w obrazie elastograficznym. Autorzy zwrócili uwagę, że podczas badania elastograficznego węzłów chłonnych przerzutowych możliwe jest wyodrębnienie części spoistej węzła, w której zlokalizowane są komórki nowotworowe [32,97]. Może to pozwolić na wytypowanie podejrzanych o proces nowotworowych węzłów chłonnych, prawidłowych w innych badaniach obrazowych, a także celnie wskazać miejsce diagnostycznej biopsji podejrzanego węzła chłonnego.

OGRANICZENIA ZWIĄZANE Z OCENĄ ELASTOGRAFICZNĄ WĘZŁÓW CHŁONNYCH.

Wykazano, że elastografia uciskowa jest najbardziej przydatna do oceny małych, płytko położonych i spoistych zmian [110]. Stąd węzły chłonne szyjne wydają się być idealnymi narządami do oceny elastograficznej. Jednak należy zwrócić uwagę na liczne ograniczenia, które są związane z tą metodą obrazowania.

Ograniczeniem technicznym prowadzącym do trudności w ujednoczeniu wytycznych obrazowania elastograficznego jest stosowanie odmiennych technik uzyskiwania obrazu elastograficznego przez różnych producentów aparatów usg. Pierwsze aparaty ultrasonograficzne z opcją elastografii czasu rzeczywistego pojawiły się w 2003 roku [70], a więc stosunkowo niedawno, a różne techniki uzyskiwania i prezentowania obrazu elastograficznego, jakie proponują producenci sprzętu usg, mają niewątpliwie wpływ na trudności w stworzeniu jednolitego standardu prezentacji i interpretacji obrazów elastograficznych. Opinię taką potwierdza wielu autorów [96,111,112]. Znaczenie tego zagadnienia podkreślono również w oficjalnych wytycznych dotyczących stosowania elastografii, jakie przedstawiła Europejska Federacja Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (EFSUMB) w 2013 roku [67,68]. Istotne jest zapoznanie się z techniką uzyskiwania obrazu elastograficznego, zgodnego z zaleceniami producenta odpowiedniego aparatu usg. Zasada ta często jest pomijana w różnego rodzaju opracowaniach dotyczących elastografii. Może to być źródłem nieporozumień lub błędnej interpretacji uzyskiwanych obrazów.

Ważnym elementem badania jest odpowiednie określenie wielkości obszaru zainteresowania (ROI), w którym znajdują się oceniane zmiany i tkanki [96,111,113-115].

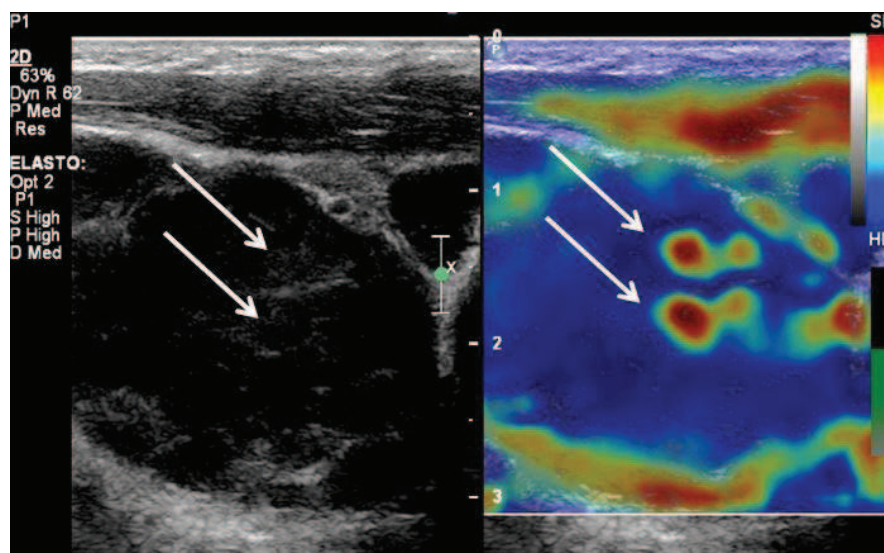
Na podstawie badania elastograficznego uzyskuje się względne wartości spoistości ocenianych tkanek. Zasada ta w uproszczeniu polega na ocenie spoistości określonej zmiany względem spoistości otaczających tkanek. Stąd niewłaściwe dobranie wielkości ROI może prowadzić do uzyskania fałszywych wyników [96,105,110,116]. Wykazano, że oceniana zmiana nie powinna przekraczać 30% powierzchni ROI. W sytuacji, gdy oceniana zmiana zajmuje powierzchnię przekraczającą 50% powierzchni ROI, jej spoistość może być odczytana jako mniejsza niż jest w rzeczywistości [113,116]. Jest to istotne ograniczenie, zwłaszcza w podczas oceny dużych węzłów chłonnych szyjnych, gdy trudno dobrać odpowiednią wielkość ROI. Zaleca się, aby w takiej sytuacji uzyskać, o ile to możliwe, kilka kolejnych elastogramów oceniających poszczególne fragmenty węzła chłonnego.

Następne ograniczenie w ocenie elastograficznej węzłów chłonnych szyjnych wynika z dostępnej małej powierzchni przyłożenia głowicy, jaka ma miejsce zwłaszcza u młodszych dzieci. Ponadto często nie udaje się pominąć w obszarze ROI tętniących naczyń krwionośnych oraz struktur kostnych [113,117]. Lyshchik i Bathia zwracają uwagę, że są to istotne ograniczenia, które mogą prowadzić do uzyskania nieprawidłowych elastogramów [89,96]. Z doświadczenia autora rozprawy doktorskiej wynika, że w pewnych sytuacjach ograniczenia te mogą stanowić istotny problem w ocenie elastograficznej u dzieci. Dobranie właściwego ułożenia szyi pacjenta oraz takiego ustawienia głowicy, aby czoło głowicy znalazło się prostopadle do ocenianych węzłów chłonnych, przy jednoczesnym unikaniu w obszarze ROI dużych naczyń i struktur kostnych wymaga często dłuższego czasu badania. Bathia i wsp. zalecają ocenę nagranej pętli filmowej, a nie pojedynczych obrazów [96]. Analiza dłuższej pętli pozwala dobrać powtarzalne elastogramy, co zmniejsza ryzyko błędnej interpretacji. Taką metodę stosowano w prezentowanej rozprawie doktorskiej.

W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się także rolę artefaktów związanych z obrazowaniem elastograficznym. Według niektórych autorów ich obecność stanowi istotne ograniczenie tej metody obrazowania. Najczęściej występującymi artefaktami, o których należy pamiętać podczas interpretacji elastogramów są: artefakty powstające w miejscu zmian płynowych i w obszarach martwicy, artefakt brzeżny oraz tzw. brzuszne

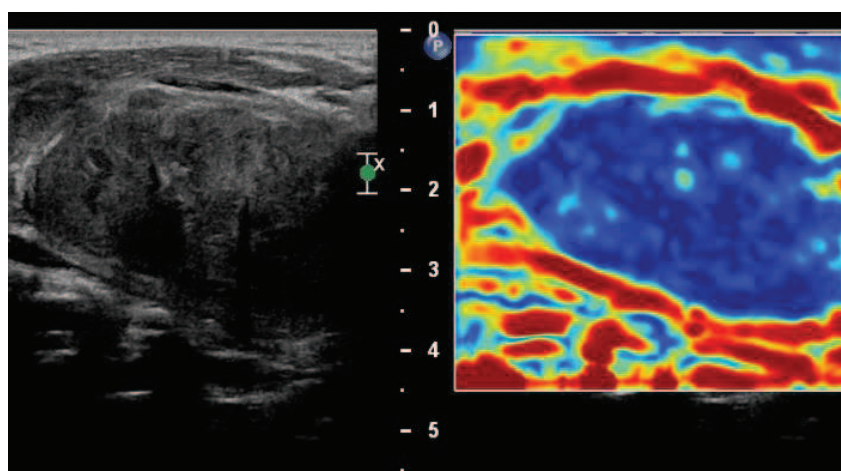
przesunięcie spoistych zmian w obrazie elastograficznym względem obrazu w trybie B-mode [96,112,118].

W obrębie zmian płynowych i obszarów martwicy powstaje charakterystyczny obraz, który w zależności od producenta aparatu usg, widoczny jest jako tzw. „obraz tęczy” lub obraz „bawolego oka” [112]. Artefakt tęczy, zwany również artefaktem BGR (*blue-green-red*), widoczny jest jako układające się w miejscu zmiany płynowej kolejne warstwy kolorów, od niebieskiego, przez zielony i żółty, aż do czerwonego. Artefakt „bawolego oka” jest widoczny jako centralnie zlokalizowany, w miejscu zmiany płynowej, kolor odpowiadający tkance miękkiej otoczony przez kolor charakterystyczny dla tkanki spoistej. Oba te artefakty, według różnych autorów, utrudniają ocenę elastograficzną węzłów chłonnych, gdy występują w nich obszary martwicy. Sytuacja ta dotyczy najczęściej węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo i w przebiegu gruźlicy [90,95,96]. Według autora rozprawy doktorskiej właściwe wykorzystanie tego artefaktu może być niezwykle przydatne do obrazowania w węzłach chłonnych niewielkich obszarów martwicy, które można przeoczyć w klasycznej ultrasonografii (ryc. 32).



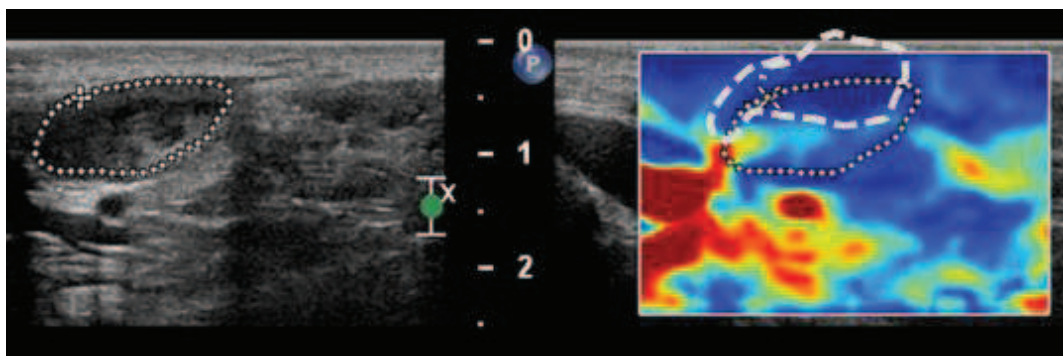
Ryc. 32. Węzeł chłonny pacjenta z ziarnicą złośliwą. W badaniu elastograficznym dobrze widoczne dwa artefakty bawolego oka w obszarach martwicy słabo widocznych się w opcji B-mode (białe strzałki).

Artefakt brzeżny związany jest z powstającym na granicy spoistego węzła chłonного złudzeniem, które sugeruje istnienie bardzo miękkiej tkanki otaczającej węzeł. Powstawanie tego artefaktu najprawdopodobniej wiąże się z przemieszczaniem podczas ucisku twardego węzła chłonного, który jest otoczony miękką tkanką łączną, podatną na ucisk głowicą [96,118]. Artefakt ten może być jednak wykorzystany do właściwego określenia granic patologicznych węzłów chłonnych w sytuacji, w której są one trudne do prześledzenia w trybie B-mode (ryc. 33). Jednocześnie Bathia zwraca uwagę, że należy pamiętać, aby wyłączyć ten artefakt z oceny elastograficznej węzłów chłonnych [96].



Ryc. 33. Węzeł chłonny pacjenta grupy badanej z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej. W badaniu elastograficznym dobrze widoczny artefakt brzeżny pod postacią czerwonej obwódki wokół węzła chłonного.

Ostatni wspomniany artefakt powstaje podczas ucisku powierzchniowo położonych, niewielkich i spoistych zmian [118]. Zmiany takie w obrazie elastograficznym wydają się być zlokalizowane bliżej czoła głowicy, niż są widoczne w skali szarości (ryc. 34). Obraz tego artefaktu wiąże się z tym, że podczas ucisku głowicą dochodzi do przesunięcia całej zmiany, a nie tylko jej odkształcenia, jak ma to miejsce w przypadku tkanek miękkich. Może to być powodem niewłaściwej interpretacji elastogramów drobnych węzłów chłonnych, położonych powierzchniowo.



Ryc. 34.. Powierzchniowo położony spoisty węzeł chłonny – widoczny artefakt przesunięcia. Na elastogramie węzeł chłonny znajduje się bliżej czoła głowicy (biała przerywana linia) niż jest widoczny w opcji B-mode (biała kropkowana linia).

Osobnym zagadnieniem, poza ograniczeniami elastografii wymienionymi powyżej, są ograniczenia wynikające z badań podjętych i prezentowanych w rozprawie doktorskiej. Opisuując cechy węzłów chłonnych w podgrupie pacjentów z ALL należy zwrócić uwagę na niewielką liczbę pacjentów tej podgrupy. Wynika ona z tego, że nieczęsto limfadenopatia szyjna jest pierwszym i dominującym objawem ostrej białaczki w populacji pediatrycznej. Kryterium włączającym pacjentów do prezentowanych badań była obecność limfadenopatii szyjnej. W grupie pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem innych nowotworów większość stanowili pacjenci z chłoniakami. Odpowiada to epidemiologii nowotworów wieku dziecięcego. Natomiast tylko u jednego pacjenta stwierdzono obecność na szyi węzłów chłonnych przerzutowych, u kolejnego pacjenta limfadenopatia szyjna spowodowana była histiocytozą. Mała liczba węzłów chłonnych przerzutowych w prezentowanej pracy stanowi ograniczenie, które utrudnia wyciąganie wniosków, jakie można uogólnić do całej populacji pacjentów pediatrycznych. Z drugiej strony liczba ta w pewien sposób odzwierciedla częstość występowania takich węzłów chłonnych u dzieci, w odniesieniu do częstości występowania pierwotnych nowotworów układu chłonnego. Należy podkreślić, że częstość ostatecznych rozpoznań, jakie zostały ustalone w podgrupie pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii nie odpowiada całej populacji pediatrycznej, a jedynie jest odzwierciedleniem tej grupy pacjentów, która najczęściej trafia do poradni przyklinicznych z powodu budzącej niepokój

onkologiczny limfadenopatii szyjnej. Stąd wynika tak duży łączny odsetek pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem nowotworów w całej grupie badanej (20/54).

OPTYMALNY MODEL DIAGNOSTYKI ULTRASONOGRAFICZNEJ LIMFADENOPATII SZYJNEJ U DZIECI.

Wykorzystując doświadczenia innych autorów mówiące o zaletach i ograniczeniach elastografii należy zwrócić uwagę na to, że wyniki badania elastograficznego powinny być analizowane łącznie z obrazem węzłów chłonnych uzyskany w skali szarości (trybie B-mode) oraz z obrazem ich unaczynienia w opcji dopplera kodowanego kolorem. Wielu autorów potwierdza, że takie postępowanie zwiększa moc diagnostyczną badania ultrasonograficznego [7,31,119].

W prezentowanej rozprawie zastosowano analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji krokowej postępującej. Pozwoliło to wybrać najsilniejszy diagnostycznie zestaw cech ultrasonograficznych umożliwiających różnicowanie prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych. **Wykazano, że najlepszym modelem różnicującym jest model, w którym łącznie uwzględnia się następujące cechy węzłów chłonnych: wzorzec unaczynienia w opcji PD, ocenę elastograficzną według skali barwnej ES, obraz wnęki, echogeniczność, stosunek S/L oraz echostrukturę.** Określając wartości współczynników β podczas analizy regresji stwierdzono, że największy relatywny wkład w siłę takiego modelu diagnostycznego ma ocena wzorca unaczynienia oraz ocena elastograficzna (ES). Co ciekawe, podczas wykonanej analizy wykazano, że ocena współczynnika SR nie zwiększa mocy diagnostycznej modelu. Jest to istotna informacja, która pokazuje, że w ocenie węzłów chłonnych u dzieci wystarczająca jest ocena spistości węzłów w skali barwnej.

Dokonana analiza regresji krokowej pozwala na przedstawienie istotnych wniosków dotyczących różnicowania prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych u dzieci za pomocą ultrasonografii. **Wykazano, że największą wartość diagnostyczną ma model uwzględniający cechy węzłów obrazowane w trybie B-mode, PD oraz elastografii. Ponadto udowodniono, że elastografia w znaczący sposób zwiększa siłę diagnostyczną tego modelu.** Wydaje się, że są to kluczowe wnioski określające znaczenie ultrasonografii w ocenie węzłów chłonnych u dzieci. **Należy przy tym zaznaczyć, że niezwykle istotnym elementem procesu diagnostycznego przyczyn limfadenopatii**

u dzieci jest połączenie wiedzy klinicznej o pacjencie z obrazem ultrasonograficznym węzłów chłonnych. Tylko taki model diagnostyczny pozwala na właściwe wykorzystanie siły diagnostycznej badania ultrasonograficznego.

Elastografia ultrasonograficzna wydaje się być obiecującą metodą diagnostyczną, również u pacjentów pediatrycznych. Konieczne są dalsze badania określające przydatność tej techniki obrazowania, uwzględniając przedstawione w powyższej pracy ograniczenia. Jest to technika obrazowania, która może znaleźć swoje miejsce nie tylko podczas wstępnej diagnostyki powiększonych węzłów chłonnych, ale również podczas monitorowania terapii. Na taką możliwość zwrócił uwagę Furukawa, wykazując, że podczas skutecznej terapii węzły chłonne zmienione nowotworowo w badaniu elastograficznym stają się ponownie mniej spoiste [32]. Obserwacje te pokazują potencjał jaki może mieć badanie elastograficzne nie tylko u pacjentów dorosłych, ale także w populacji pacjentów pediatrycznych leczonych onkologicznie.

WNIOSKI

1. Ocenę elastograficzną cechuje wysoka czułość i swoistość w różnicowaniu węzłów chłonnych zmienionych odczynowo z węzłami chłonnymi zajęтыми przez choroby nowotworowe inne, niż ostra białaczka limfoblastyczna.
2. Ponad 95% prawidłowych węzłów chłonnych szyjnych w populacji zdrowych dzieci w badaniu elastograficznym prezentuje pierwszy (ES1) lub drugi (ES2) stopień twardości w czterostopniowej barwnej skali według Furukawy.
3. W opcji B-mode parametrami o największej mocy diagnostycznej w różnicowaniu węzłów chłonnych zmienionych odczynowo z węzłami chłonnymi zajęтыми przez choroby nowotworowe inne, niż ostra białaczka limfoblastyczna, są stosunek $S/L > 0,5$ oraz nieprawidłowy obraz wnęki. W opcji CD i PD najważniejszym parametrem różnicującym jest obecność patologicznego wzorca unaczynienia.
4. Elastografia ani żaden inny parametr obrazowania ultrasonograficznego nie pozwala na różnicowanie limfadenopatii szyjnej u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii.
5. Najlepszym modelem różnicującym prawidłowe i patologiczne węzły chłonne jest model, w którym łącznie uwzględnia się następujące cechy węzłów chłonnych: wzorzec unaczynienia w opcji PD, ocenę elastograficzną według skali barwnej ES, obraz wnęki, echogeniczność, stosunek S/L oraz echostrukturę. Elastografia w znaczący sposób zwiększa siłę diagnostyczną tego modelu.

STRESZCZENIE

Limfadenopatia szyjna jest powszechnym problemem klinicznym u dzieci i młodzieży. Diagnostyka różnicowa jest trudna ze względu na częste w tym wieku występowanie chorób infekcyjnych i jednoczesny niepokój związany z możliwością wystąpienia chorób rozrostowych z zajęciem węzłów chłonnych. Istotne miejsce w procesie diagnostycznym przyczyn limfadenopatii zajmuje diagnostyka obrazowa, w tym także ultrasonografia. W dostępnym piśmiennictwie tylko nieliczne publikacje podejmują próbę oceny przydatności ultrasonografii w obrazowaniu węzłów chłonnych szyjnych u dzieci. Brakuje również badań określających przydatność w grupie pacjentów pediatrycznych nowych technik obrazowania ultrasonograficznego. Jedną z takich dynamicznie rozwijających się technik obrazowania jest elastografia. Technika ta pozwala na obrazowanie właściwości sprężystych badanych tkanek. W ciągu ostatnich dziesięciu lat wykazano przydatność badania elastograficznego w diagnostyce zmian podejrzanych o charakter nowotworowy, zlokalizowanych między innymi w sutkach, gruczole krokowym, szyjce macicy, tarczycy, wątrobie, trzustce, śliniankach, układzie mięśniowo-szkieletowym i skórze. Pojawiły się również pierwsze doniesienia o przydatności elastografii ultrasonograficznej w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych. Dotychczas nie została określona przydatność elastografii ultrasonograficznej w diagnostyce różnicowej limfadenopatii szyjnej u dzieci.

Celem prezentowanej rozprawy doktorskiej była ocena przydatności badania elastograficznego w różnicowaniu odczynowych i zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży. Uzyskane wyniki porównano z czułością i swoistością pozostałych parametrów ultrasonograficznych ocenianych w skali szarości oraz w opcjach dopplerowskich. Wybrano najsilniejszy diagnostycznie zestaw parametrów pozwalających na różnicowanie patologicznych i prawidłowych węzłów chłonnych.

Prospektywnym badaniem objęto łącznie 105 pacjentów. Grupę badaną stanowiło 53 pacjentów w trakcie diagnostyki przyczyn limfadenopatii szyjnej. Grupę porównawczą stanowiło 52 zaproszonych na badanie zdrowych pacjentów, nieobciążonych

schorzeniami onkologicznymi i przewlekłymi chorobami infekcyjnym. U wszystkich pacjentów węzy chłonne szyjne oceniono w opcji B-mode, opcji kolorowego dopplera (CD), dopplera mocy (PD) oraz w opcji elastograficznej. W opcji B-mode oceniano następujące cechy węzłów chłonnych: współczynnik S/L, echogeniczność, echostrukturę, granice węzłów oraz obraz wnęki. W opcjach dopplerowskich określono wzorce unaczynienia węzłów chłonnych. W opcji elastograficznej każdy oceniony węzeł porównano z zaproponowaną przez Furukawę czterostopniową barwną skalą twardości węzłów chłonnych. Dla każdego węzła obliczono również współczynnik odkształcenia SR.

W grupie porównawczej analizie poddano obraz ultrasonograficzny 929 węzłów chłonnych szyjnych. Na podstawie uzyskanych danych określono wzorzec prawidłowych węzłów chłonnych. W skali szarości stosunek S/L równy lub mniejszy od 0,5 prezentowało 839 (90,31%) węzłów chłonnych. W 921 (99,14%) węzłach chłonnych uwidoczniono prawidłowo zlokalizowaną wnękę. Wyraźne granice węzłów chłonnych uwidoczniono w 747 (80,41%) wszystkich ocenionych węzłów. 928 (99,89%) uwidocznionych węzłów było normoechogenicznych, a jednorodną echostrukturę prezentowało 923 (99,35%) węzłów chłonnych. Odwrotny wzorzec unaczynienia w opcji kolorowego dopplera stwierdzono w 879 (94,61%) węzłach, a w opcji dopplera mocy ten sam wzorzec uwidoczniono w 95,48% węzłów. W pozostałych węzłach chłonnych nie uwidoczniono żadnego przepływu naczyniowego. Większość węzłów chłonnych (95,48%) w grupie porównawczej stanowiły węzły, które według czterostopniowej skali barwnej zaproponowanej przez Furukawę prezentowały pierwszy i drugi stopień twardości (ES1 i ES2). Średnia wartość współczynnika odkształcenia prawidłowych węzłów chłonnych wyniosła 1,1.

W grupie badanej analizie poddano obraz ultrasonograficzny 983 węzłów chłonnych szyjnych. Pacjentów grupy badanej w zależności od ostatecznego rozpoznania podzielono na trzy podgrupy: pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem łagodnych przyczyn limfadenopatii, pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej i pacjentów z rozpoznaniem innych nowotworów. Stwierdzono, że czułość i swoistość badania elastograficznego za pomocą skali barwnej w różnicowaniu węzłów chłonnych zmienionych odczynowo i węzłów chłonnych pacjentów z nowotworami innymi

niż białaczka wyniosła odpowiednio 81,9% i 96%. Dla wybranej optymalnej wartości punktu odcięcia współczynnika SR wynoszącej 1,4 czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 81,3% i 86,6%. W trybie B-mode parametrami cechującymi się największą mocą diagnostyczną były: stosunek $S/L > 0,5$ (czułość 81,9%, swoistość 81,4%) i niemożliwość uwidocznienia prawidłowej wnęki węzłów chłonnych (czułość 76,9%, swoistość 94,8%). Czułość i swoistość oceny patologicznego wzorca unaczynienia w opcji PD wyniosły odpowiednio 78,1% i 100%.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że elastografia ani żaden inny parametr obrazowania ultrasonograficznego nie pozwala na różnicowanie węzłów chłonnych szyjnych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i pacjentów z łagodnymi przyczynami limfadenopatii.

Na podstawie analizy modelowania statystycznego za pomocą regresji krokowej postępującej wykazano, że najlepszym modelem różnicującym jest model, w którym łącznie uwzględnia się następujące cechy węzłów chłonnych (w kolejności relatywnego wkładu każdej z włączonych cech): wzorzec unaczynienia w opcji PD, ocenę elastograficzną według skali barwnej ES, obraz wnęki, echogeniczność, stosunek S/L oraz echostrukturę. Określając wartości współczynników β podczas analizy regresji stwierdzono, że największy relatywny wkład w siłę takiego modelu diagnostycznego ma ocena wzorca unaczynienia oraz ocena elastograficzna (ES). Wartość współczynnika determinacji R^2 dla modelu diagnostycznego zawierającego wymienione parametry wyniosła 0,976. Wyniki przedstawionej rozprawy doktorskiej potwierdzają wysoką wartość badania ultrasonograficznego w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych szyjnych u dzieci i młodzieży. Wykazano, że elastografia w znaczący sposób zwiększa siłę diagnostyczną ultrasonografii.

PIŚMIENICTWO

1. Jakóbsiak M.: Układ immunologiczny. w: Ostrowski K. (red.): Histologia. Wyd.2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 475-519.
2. Skomra S.: Anatomia węzłów chłonnych. w: Kowalczyk JR (red.): Stany przebiegające z powiększeniem węzłów chłonnych. Wyd.2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 9-13.
3. Ying M, Ahuja A.: Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes. Clin Radiol. 2003; 58: 351-358
4. Bartel H.: Budowa i rozwój układu limfatycznego. w: Zeman K. (red.): Zaburzenia odporności u dzieci. Wyd.1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 23-39.
5. Hajek PC, Salomonowitz E, Turk R, Tscholakoff D, Kumpan W, Czembirek H.: Lymph nodes of the neck: evaluation with US. Radiology. 1986; 158: 739-742.
6. Chan JM, Shin LK, Jeffrey RB.: Ultrasonography of abnormal neck lymph nodes. Ultrasound Q. 2007; 23:47-54.
7. Gosche JR, Vick L.: Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Semin Pediatr Surg. 2006; 15: 99-106.
8. Wang J, Pei G, Yan J, Zhao Q, Li Z, Cao Y, Li J, Zhang G, Chen H, Hao X.: Unexplained cervical lymphadenopathy in children: predictive factors for malignancy. J Pediatr Surg. 2010; 45: 784-788.
9. Ferrer R.: Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1998; 58: 1313-1320.
10. Pandey A, Kureel SN, Pandey J, Wakhlu A, Rawat J, Singh TB.: Chronic cervical lymphadenopathy in children: Role of ultrasonography. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2012; 17: 58-62.
11. Leung AK, Robson WL.: Childhood cervical lymphadenopathy. J Pediatr Health Care. 2004; 18: 3-7.
12. Grossman M, Shiramizu B.: Evaluation of lymphadenopathy in children. Curr Opin Pediatr. 1994; 6: 68-76.

13. Zawitkowska J, Kątska E, Kowalczyk J.: Analiza przyczyn powiększonych węzłów chłonnych u dzieci kierowanych do poradni hematologicznej. *Otarynolaryngologia* 2009; 8: 72-75.
14. Bamji M, Stone RK, Kaul A, Usmani G, Schachter FF, Wasserman E.: Palpable lymph nodes in healthy newborns and infants. *Pediatrics*. 1986; 78: 573-575.
15. Herzog LW.: Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr*. 1983; 22: 485-487.
16. Larsson LO, Bentzon MW, Berg K, Mellander L, Skoogh BE, Stranegård IL.: Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatrica*. 1994; 83: 1092-1094.
17. Park YW.: Evaluation of neck masses in children. *Am. Family Physician*. 1995; 51: 1904-1912.
18. Fijten GH, Blijham GH.: Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract*. 1988; 27: 373-376.
19. Allhiser JN, McKnight TA, Shank JC.: Lymphadenopathy in a family practice. *J Fam Pract*. 1981; 12: 27-32.
20. Williamson HA Jr.: Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases. *J Fam Pract*. 1985; 20: 449-458.
21. Kowalczyk JR (red.): Stany przebiegające z powiększeniem węzłów chłonnych. Wyd.2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
22. Warzocha K.: Diagnostyka powiększonych węzłów chłonnych. *Zamojskie Studia i Materiały. Seria Fizjoterapia*. 2011; 34: 55-57.
23. Lanzkowsky P (red.), Festa R, Karayalcin G, Shende A.: Hematologia i onkologia dziecięca. Wyd.1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
24. Armata J, Bogusławska-Jaworska J, Kowalczyk JR.: Powiększenie węzłów chłonnych w chorobach nowotworowych. w: Kowalczyk JR (red.): Stany przebiegające z powiększeniem węzłów chłonnych. Wyd.2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 166-216.
25. Skotnicka B.: Zasady postępowania w przypadku limfadenopatii szyjnej u dzieci. *Magazyn Otorynolaryngologiczny*. 2007; 21: 17-27.
26. Lloyd C, McHugh K.: The role of radiology in head and neck tumours in children. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 49-61.

27. Restrepo R, Oneto J, Lopez K, Kukreja K.: Head and neck lymph nodes in children: the spectrum from normal to abnormal. *Pediatr Radiol.* 2009; 39: 836-846.
28. Krestan C, Herneth AM, Formanek M, Czerny C.: Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *Eur J Radiol.* 2006; 58: 360-336.
29. Rettenbacher T. Sonography of peripheral lymph nodes part 1: normal findings and B-image criteria. *Ultraschall Med.* 2010; 31: 344-362.
30. Ying M, Lee YYP, Wong KT, Leung VYF, Ahuja AT.: Ultrasonography of Neck Lymph Nodes in Children. *HK J Paediatr (new series)* 2009; 14: 29-36
31. Ishibashi N, Yamagata K, Sasaki H, Seto K, Shinya Y, Ito H, Shinozuka K, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H.: Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38: 389-395.
32. Furukawa MK, Furukawa M.: Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15: 23-32.
33. Luciani A, Itti E, Rahmouni A, Meignan M, Clement O.: Lymph node imaging: basic principles. *Eur J Radiol.* 2006; 58: 338-344.
34. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Lameris JS, Harthoorn M, Verwoerd CD, Knegt P.: Metastatic neck disease. Palpation vs ultrasound examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 689-690.
35. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT.: Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008; 8: 48-56.
36. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG.: Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007; 64: 266-272.
37. Sumi M, Van Cauteren M, Nakamura T.: MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 749-757.
38. Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D, Vondran F, Plotkin M, Stöver B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H.: Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28: 501-512.
39. Zajkowski P.: Badanie usg węzłów chłonnych położonych powierzchownie. w: Jakubowski W. (red.): Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa

- Ultrasonograficznego. Wyd. 4, Seria Wydawnicza Praktyczna Ultrasonografia im. prof. dr hab. med. Zbigniewa Kaliny. Warszawa-Zamość, 2011: 67-69.
40. Ying M, Ahuja A, Brook F.: Gray scale and power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes: comparison between Chinese and white subjects. *J Ultrasound Med.* 2002; 21: 59-65.
 41. Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C.: Power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes. *J Ultrasound Med.* 2000; 19: 511-517.
 42. Ying M, Ahuja A, Brook F.: Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound.* 2002; 30: 1-11.
 43. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C.: Nodal shape (S/L) and its combination with size for assessment of cervical lymphadenopathy: which cut-off should be used? *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25: 1169-1175.
 44. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE.: Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology.* 1992; 183: 215-220.
 45. Vassallo P, Edel G, Roos N, Naguib A, Peters PE.: In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. *Invest Radiol.* 1993; 28: 698-705.
 46. Ying M, Ahuja A, Metreweli C.: Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy. *J Ultrasound Med.* 1998; 17: 437-445.
 47. Ahuja A, Ying M.: Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 38: 451-459.
 48. Solbiati L, Rizzato G, Bellotti E.: High-resolution sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes. *Radiology.* 1988; 169(P): 113; (abstract)
 49. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E.: Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am,* 1992; 30: 941-954.
 50. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C.: Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 431-436.
 51. Ahuja A, Ying M.: Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol.* 2003; 58: 359-66.

52. Gupta A, Rahman K, Shahid M, Kumar A, Qaseem SM, Hassan SA, Siddiqui FA.: Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head Neck*. 2011; 33: 297-302.
53. Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY.: Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med*. 2001; 20: 987-992.
54. Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C.: Vascularity and grey-scale sonographic features of normal cervical lymph nodes: variations with nodal size. *Clin Radiol*. 2001; 56: 416-419.
55. Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C.: Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol*. 1995; 50: 229-231.
56. Na DG, Lim HK, Byun HS, Kim HD, Ko YH, Baek JH.: Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 168: 1311-1316.
57. Ahuja AT, Ying M, Ho SS, Metreweli C.: Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clin Radiol*. 2001; 56: 197-201.
58. Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D.: Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. *Eur Radiol*. 1996 ;6: 473-80.
59. Stramare R, Tregnaghi A, Fittà C, Torraco A, Khadivi Y, Rossi CR, Rubaltelli L.: High-sensitivity power Doppler imaging of normal superficial lymph nodes. *J Clin Ultrasound*. 2004; 32: 273-276.
60. Białek EJ, Jakubowski W, Szczepanik AB, Maryniak RK, Prochorec-Sobieszek M, Bilski R, Szopinski KT.: Vascular patterns in superficial lymphomatous lymph nodes: A detailed sonographic analysis. *Journal of Ultrasound*. 2007; 10: 128-134.
61. Giovagnorio F, Galluzzo M, Andreoli C, De CM, David V.: Color Doppler sonography in the evaluation of superficial lymphomatous lymph nodes. *J Ultrasound Med*. 2002; 21: 403-408.
62. Shirakawa T, Miyamoto Y, Yamagishi J, Fukuda K, Tada S.: Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, and benign process. *J Ultrasound Med*. 2001; 20: 525-532.
63. Ying M, Ahuja A, Brook F.: Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2004; 30: 441-447.

64. Tschammler A, Heuser B, Ott G, Schmitt S, Hahn D.: Pathological angioarchitecture in lymph nodes: underlying histopathologic findings. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26: 1089-1097.
65. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C.: Power Doppler sonography of cervical lymphadenopathy. *Clin Radiol.* 2001; 56: 965-969.
66. Wells PN, Liang HD.: Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface.* 2011; 8: 1521-1549.
67. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F.: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013; 34: 169-184.
68. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF.: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013; 34: 238-253.
69. Nowicki A.: *Ultradźwięki w medycynie. Wprowadzenie do współczesnej ultrasonografii.* Wyd. 1, Wydawnictwo Instytutu Podstawowych Problemów Techniki, PAN. Warszawa, 2010.
70. Palmeri ML, Nightingale KR.: What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med.* 2011; 3: 433-444.
71. Hall TJ.: AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics.* 2003; 23: 1657-1671.
72. Ophir J, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, Righetti R, Varghese T. Elastographic imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26 Suppl 1: S23-9.
73. Li Y, Snedeker JG.: Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. *Skeletal Radiol.* 2011; 40: 389-397.
74. Krouskop TA, Vinson S, Goode B, Dougherty D. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehab Res Dev* 1987; 24: 1– 8.
75. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X.: Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991; 13: 111-134.

-
76. Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ.: US elastography of breast and prostate lesions. *Radiographics*. 2009; 29: 2007-2016.
 77. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T.: Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239: 341-350.
 78. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2007; 54: 650–659.
 79. Bhatia KS, Rasalkar DD, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, Ahuja AT.: Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. *Eur Radiol*. 2010; 20: 1958-1964.
 80. Saftoiu A, Vilman P.: Endoscopic ultrasound elastography-- a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006; 15: 161-165.
 81. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, Geneviève M, Paolo A, Pierre D, Robert Y, Walter S, Hanz S, Carl S, Christoph D, Pierre E, Jean-Luc VL, Jacques D, Peter V, Andrian S.: Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1587-1593.
 82. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidt W, Degenhardt F.: Multicenter study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BI-RADS-US classification system with sonoelastography. *Ultraschall Med*. 2010; 31: 484-491.
 83. Westerland O, Howlett D.: Sonoelastography techniques in the evaluation and diagnosis of parotid neoplasms. *Eur Radiol*. 2012; 22: 966-969.
 84. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005; 237: 202-211.
 85. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R.: Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med*. 2009; 30: 175-179.
 86. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M.: Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010; 20: 1145-1150.

87. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, Löppenber B, Sommerer F, Deix T, Noldus J, Eggert T.: The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol* 2012; 187: 2039–2043.
88. Pedersen M, Fredberg U, Langberg H.: Sonoelastography as a Diagnostic Tool in the Assessment of Musculoskeletal Alterations: A Systematic Review. *Ultraschall in Med* 2012; 33: 441–446.
89. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Insana MF, Brill AB, Saga T, Togashi K.: Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography--initial experience. *Radiology*. 2007; 243: 258-267.
90. Rubaltelli L, Stramare R, Tregnaghi A, Scagliori E, Ceccheler E, Mannucci M, Gallinaro E, Beltrame V.: The role of sonoelastography in the differential diagnosis of neck nodules. *J Ultrasound*. 2009; 12: 93-100.
91. Tan R, Xiao Y, He Q.: Ultrasound elastography: Its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol*. 2010; 17: 849-855.
92. Zhang YR, Lv Q, Yin YH.: The value of ultrasound elastography in differential diagnosis of superficial lymph nodes. *Front Med China* 2009; 3: 368–374.
93. Ying L, Hou Y, Zheng HM, Lin X, Xie ZL, Hu YP.: Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 2576-2584.
94. Teng DK, Wang H, Lin YQ, Sui GQ, Guo F, Sun LN.: Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13: 2081-2085.
95. Alam F, Naito K, Horiguchi J, Fukuda H, Tachikake T, Ito K.: Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191: 604-610.
96. Bhatia KS, Cho CC, Yuen YH, Rasalkar DD, King AD, Ahuja AT.: Real-time qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: interobserver agreement and correlation with malignancy. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36: 1990-1997.
97. Furukawa MK, Fujita Y, Kubota A, Furukawa M, Hanamura H.: Diagnosis of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma - usefulness of Power Doppler ultrasonography and elastography. *Medix* 2007; Suppl: 20-23.

98. Adibelli ZH, Unal G, Gül E, Uslu F, Koçak U, Abali Y.: Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes: value of B-mode and color Doppler sonography. *Eur J Radiol.* 1998; 28: 230-234.
99. Wu CH, Lee MM, Huang KC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ.: A probability prediction rule for malignant cervical lymphadenopathy using sonography. *Head Neck.* 2000; 22: 223-228.
100. Papakonstantinou O, Bakantaki A, Paspalaki P, Charoulakis N, Gourtsoyiannis N.: High-resolution and color Doppler ultrasonography of cervical lymphadenopathy in children. *Acta Radiol.* 2001; 42: 470-476.
101. Nemati M, Aslanabadi S, Babil AS, Diaz D, Naziff H, Rezamand A, Ghabili K, Behravan N.: Diagnostic accuracy of Doppler ultrasonography in differentiation between malignant and benign cervical lymphadenopathies in pediatric age group. *Pak J Biol Sci.* 2010; 13: 757-760.
102. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev.* 2008; 29: 53-60.
103. Dulin MF, Kennard TP, Leach L, Williams R.: Management of cervical lymphadenitis in children. *Am Fam Physician.* 2008; 78: 1097-1098.
104. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P.: Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 51-56.
105. Ducea SM, Botar-Jid C, Dumitriu D, Vasilescu D, Manole S, Lenghel ML.: Differentiating benign from malignant superficial lymph nodes with sonoelastography. *Med Ultrason.* 2013; 15: 132-139.
106. Ahuja AT, Ying M, Yuen HY, Metreweli C.: 'Pseudocystic' appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with high-resolution transducers. *Clin Radiol.* 2001; 56: 111-115.
107. Asai S, Miyachi H, Kawakami C, Kubota M, Kato Y, Shimamura K, Ando Y.: Infiltration of cervical lymph nodes by B- and T-cell non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma: preliminary ultrasonic findings. *Am J Hematol.* 2001; 67: 234-239.
108. Wu CH, Hsu MM, Chang YL, Hsieh FJ.: Vascular pathology of malignant cervical lymphadenopathy: qualitative and quantitative assessment with power Doppler ultrasound. *Cancer.* 1998; 83: 1189-1196.
109. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C.: Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 735-740.

-
110. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, Nesje LB.: Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 1638-1650.
 111. Bachmann-Nielsen M, Săftoiu A.: Elastography - true or false? *Ultraschall Med.* 2011; 32: 5-7.
 112. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, Uzan C, Bourgier C, Dromain C.: Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *Eur J Radiol.* 2013; 82 :427-434.
 113. Ciurea AI, Bolboaca SD, Ciortea CA, Botar-Jid C, Dudea SM.: The influence of technical factors on sonoelastographic assessment of solid breast nodules. *Ultraschall Med.* 2011; 32 Suppl 1:S27-34.
 114. Yoon JH, Kim MH, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ.: Interobserver variability of ultrasound elastography: how it affects the diagnosis of breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196: 730-736.
 115. Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY.: Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med.* 2010; 29: 1-7.
 116. Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB.: Real-Time Elastography: Strain Ratio Measurements Are Influenced by the Position of the Reference Area. *Ultraschall Med.* 2011 Jun 10. [Epub ahead of print] DOI: 10.1055/s-0031-1273247
 117. Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA.: Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395: 865-871.
 118. Adamietz BR, Meier-Meitingner M, Fasching P, Beckmann M, Hartmann A, Uder M, Häberle L, Schulz-Wendtland R, Schwab SA.: New diagnostic criteria in real-time elastography for the assessment of breast lesions. *Ultraschall Med.* 2011; 32: 67-73.
 119. Ahuja A, Ying M.: Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 353-359.