



Универзитет “Св. Кирил и Методиј” – Скопје

*Стоматолошки факултет*

“Универзитетска клиника за хирургија на лице, вилици и врат –

*Максилофацијална хирургија”*

Д-р. Санела Идоска

Дијагностички постапки во претераписки пристап на  
лимфогенни оболувања во вратна регија

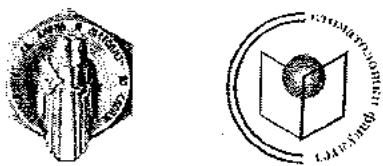
Diagnostic approaches in the cervical lymphadenopathies

*-магистерски труд-*

Ментор

Проф. Д-р Бенедети Алберто, dr. sci

Скопје, 2013



## **Универзитет "Св. Кирил и Методиј" – Скопје**

*Стоматолошки факултет*

“Универзитетска клиника за хирургија на лице, вилици и врат - Максилофацијална хирургија”

**Д-р. Санела Идоска**

## **Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија**

**Diagnostic approaches in the cervical lymphadenopathies**

*-магистерски труд-*

**ментор**

**Проф. д-р Бенедети Алберто, dr. sci.**

Скопје, 2013

*Zahvaljujem se Prof. d-r. Albertu Benedetiju za pomoc i dobronamjerne savjete tokom izrade ovog magistarskog rada.*

*Zahvalnost dugujem Prof. d-r. Slavetu Naumovskom i Prof. d-r. Danici Monevskoj-Popovic za mnogobrojne plodne diskusije.*

*Ovaj rad posvecujem mom rahmetli ocu Selimu Pepicu.*

*Veliku zahvalnost dugujem mom sinu Davudu, suprugu Enveru, majci Hajriji i sestri Senadi na pruzenoj podrsci i razumjevanju tokom izrade ovog magistarskog rada.*

*Hvala vam sto se bili uz mene na ovom dugom putu.*

# Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија

## Апстракт

**Цели:** Вратната лимфаденопатија е една од најчестите дијагнози во клиничката пракса. Поставување на прецизна дијагноза е важно заради различниот терапевтски протокол. Во одредени случаи за поставување дефинитивна дијагноза потребна е лимфаденектомија со хистопатолошка верификација. Целта на студијата е да се евалуира прецизноста на FNA, ултрасонографијата и CT-scan и да се потврди нивната важност во дијагностичкиот протокол на цервикалната лимфаденопатија.

**Материјали и методи:** ретроспективната студија вклучи вкупно 116 пациенти со хируршка биопсија на вратните јазли на "Универзитетската клиника за хирургија на лице, вилици и врат-Максилофацијална хирургија" во Скопје, во период од 2008-2012 год. Цитопатолошките резултати, ултрасонографијата и СТ беа споредувани со дефинитивните хистопатолошки резултати од ексцизионите лимфни јазли.

**Резултати:** Дијагностичката прецизност на FNA за бенигни и метастатски лимфаденопатии, и за малигни лимфоми е: 75,7%; 0%; и 75,7%, редоследно. Дијагностичката прецизност на ултрасонографијата за бенигни и метастатски, како и за малигни лимфоми е 45,5%; 0% и 45,4%, редоследно. Дијагностичката прецизност на СТ за бенигни и метастатски, и за лимфоми е 53%; 0% и 61%, редоследно.

**Заклучок:** Нашите резултати покажуваат дека FNA има сигнификантна дијагностичка вредност за бенигните лимфаденопатии и лимфоми, но нема дијагностичка вредност во евалуација на метастатските лимфаденопатии. Ултрасонографијат нема сигнификантна дијагностичка вредност во евалуација на бенигните лимфаденопатии и малигните лимфоми, и нема дијагностичка вредност за евалуација на метастатските. СТ нема сигнификантна дијагностичка улога за бенигни лимфаденопатии и лимфоми, и нема улога во дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии. Нашето истражување покажа дека, FNA, USG и СТ се важни компоненти во дијагностичкиот алгоритам на вратните лимфаденопатии предвидувајќи ја потребата од хируршка биопсија.

**Клучни зборови:** вратна лимфаденопатија, тенкоиглена аспирациона биопсија, ултрасонографија, компјутеризирана томографија.

# Diagnostic approaches in the cervical lymphadenopathies

## Abstract

**Objective:** Cervical lymphadenopathy is one of the most frequently encountered diagnosis in the clinical practice. Establishing the exact etiology of the lymphadenopathy is important because of the different therapeutical approach. To reach the definitive diagnosis in selected cases excisional biopsy with histopathological verification may be required. The aim of this study was to evaluate the value of FNA, ultrasonography and CT-scan and to reiterate their importance as an initial work-up protocol for cervical lymphadenopathy.

**Material and method:** The group study included a retrospective 116 hospitalised patients that underwent surgical biopsy of the cervical lymph nodes at the University Clinic for Maxillofacial Surgery in Skopje from year 2008 to 2012. Cytopathological diagnosis, ultrasonography and CT-scan were compared to the histopathological results of the excised lymph nodes.

**Results:** The diagnostic accuracy of FNAC of the benign and metastatic lymphadenopathies, as well as malignant lymphomas is 75,7%; 0%; and 75,7%, respectively. The diagnostic precision of ultrasonography of the benign and metastatic lymphadenopathies, as well as malignant lymphomas is 45,5%; 0% and 45,4%, respectively. The diagnostic precision of CT-scan of the benign and metastatic lymphadenopathies, as well malignant lymphomas is 53%; 0% and 61%, respectively.

**Conclusion:** Our results indicate that FNA has significant diagnostic value in the confirmation of the benign lymphadenopathy and the malignant lymphoma. It has no diagnostic value in the evaluation of the metastatic lymphadenopathies. Ultrasonography has no significant diagnostic value in evaluation of the benign lymphadenopathies and malignant lymphoma, and it has no diagnostic value in the evaluation of the metastatic. CT-scan has no significant diagnostic role for the benign lymphadenopathies and malignant lymphoma, nor it has any role for the diagnosing of the metastatic lymphadenopathies.

Our research indicates that FNAC, ultrasonography and CT-scan are components in the diagnostic algorithm of cervical lymphadenopathy which aid the detecting of serious diseases and predict the likelihood for open biopsy.

**Key words:** cervical lymphadenopathy, fine needle aspiration biopsy, ultrasonography, CT-scan

## **Содржина**

Вовед.....	1
Литературен преглед.....	24
Цели.....	31
Материјал и метод.....	32
Резултати.....	35
Дискусија.....	75
Заклучоци.....	84
Литература.....	86

**Вовед**

---

## **Вовед**

Лимфаденопатија е термин кој се користи да се опише клиничкиот знак на отекување на лимфните јазли<sup>17</sup>.

Таа се дефинира како абнормалност во големината, конзистенцијата или бројот на лимфните јазли предизвикани од низа заболувања, чии категории се описаны со акронимот "MIAMI" (Malignant disease, Infections, Autoimmune disorders, Miscellaneous disease and unusual conditions, Iatrogenic reasons).

## **Етиологија на цервикална лимфаденопатија**

Причините за цервикална лимфаденопатија се инфективни, малигни, имунолошки, метаболни, ендокринолошки и останати болести и причинители. Годишна инциденца за необјаснета цервикална лимфаденопатија е 0,6% генерално во популацијата<sup>27, 33, 36, 46, 47, 58, 59.</sup>

### I. Инфекции

#### **1. Инфекции на горни дишни патишта предизвикани од:**

- Вируси: adenovirus, influenza virus, и respiratory syncytial virus
- Бактерии: Група А бета хемолитички Стрептокок, групи В, С и G хемолитички Стрептокок, *Corynebacterium* (фарингитис)

#### **2. Локални инфекции на главата и вратот**

- Вируси: *herpes simplex virus* или *Coxsackie virus* (примарен херпетичен стоматитис и последователно херпангин)
- Бактерии: често *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, и ретко *Actinomyces*; NTM (*Mycobacterium avium* и *Mycobacterium scrofulaceum*) кај деца; *Treponema pallidum* (сифилис со орален шанкр)
- Хламидиози: *Chlamydia trachomatis* (*Lymphogranuloma venereum* (фарингеален синдром на болеста) и *Trachoma disease*)

#### **3. Системски инфекции**

##### **a. Вирусни инфекции :**

- EBV, CMV , EBV(синдроми на инфективна мононуклеоза; EBV (lymphomatoid granulomatosis))
- HHV-8( Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)), Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma и multicentric Castleman's disease

- HHV-6 ( roseola infantum)
- VZV (Varicella-Zoster virus) Varicella,
- Morbilli-virus (morbillo)
- Rubella-virus (rubella)
- HIV (HIV virus infection)
- Vaccinia virus (VACV или VV-variola virus) Variola vera
- Hepatitis viirusi (A,B, C и ретко Epstein Barr virus,VZV,и CMV)  
инфективен хепатитис

b. Бактериски инфекции се:

- соевите на Bartonella, специфично Bartonella henselae (cat-scratch disease)
- M tuberculosis, поретко од M avium complex, M kansasii, или M abscessus (туберкулозен цервикален лимфаденитис, или scrofula)
- Brucella bacteria (Brucellosis)
- Francisella tularensis (Tularemia)
- Borrelia burgdorferi (Lyme disease s. Borreliosis; Bannwarth syndrome)
- Yersinia pestis (plague)
- Haemophilus ducreyi (Chancroid s. ulcerus molle)
- Burgholderia pseudomallei ( melioidosis)
- Burgholderia mallei (glanders)
- Mycobacterium leprae, Mycobacterium lepromatosis (leprosy s. Hansen's disease)
- Corynebacterium diphtheriae ( Diphtheria)
- Tropheryma whippeli (Whipple disease)
- Listeria monocytogenes (Listeriosis)

c. Фунгалини

- Histoplasma capsulatum (Histoplasmosis s.Reticuloendotheliosis)

d. Паразитарни инфекции

- Toxoplasmosis gondii (Toxoplasmosis s. Piroinger-Kuchinka lymphadenopathy) и кај помалку од ¼ инфицирани mononucleosis-type syndrome))
- Leishmania (Leishmaniasis)
- Tripanosoma (Tripanosomiasis)
- Filarioidea (Filariasis)

e. Рикециози

- Scrub typhus
- Q-fever

## II. Малигнитет

1. Метастатски тумори од бројни примарни места
2. Малигнитети од клетки на имуниот систем (HL, NHL, ALL, CLL, hairy cell leukemia, myeloid leukemia, malignant histiocytosis, multiple myeloma with amyloidosis)

## III. Имунолошки болести

1. Reumatoid arthritis
2. Mixed connective tissue disease
3. SLE
4. Dermatomyositis
5. Sjögren syndrome
6. Serum sickness
7. Drug hypersensitivity
8. Angloimmunoblastic lymphadenopathy
9. Graft-vs.-host disease
10. Silicon-induced
11. Autoimmune lymphoproliferative syndrome

## IV. Lipid storage diseases-Gaucher's, Niemann-Pick, Fabry, Tangier

## V. Ендокринолошки болести-hypertyroidism, adrenal insufficiency, thyroiditis

## VI. Некласифицирани болести

1. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia)
2. Sarkoidosis
3. Dermatopathic lymphadenitis
4. Lymphomatoid granulomatosis
5. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease)
6. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease)
7. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki's disease)
8. Kimura's disease
9. X-type histiocytosis
10. Familial Mediterranean fever
11. Sinus vascular transformation
12. Inflammatory pseudotumour of lymph node

Класификација на лимфаденопатии :

**I. Бенигни**

А. Неспецифични воспалителни болести

1. Акутни (до 2 недели)

- lymphadenitis serosa s. catarrhalis*
- lymphadenitis acuta purulenta s. abscedens*
- lymphadenitis phlegmonosa (adenophlegmona)*

2. Субакутни (од 2-6 недели)

2. Хронични (над 6 недели)

- lymphadenitis chr. granulomatosa*
- lymphadenitis chr. purulenta cum fistula cutanea*
- lymphadenitis chr. exacerbata*
- lymphadenitis chr. fibrosa*

Б. Специфични воспалителни болести

- lymphadenitis tuberculosa*
- lymphadenitis actinomycotica*
- lymphadenitis luetica*
- lymphadenitis brucellosa*

В. Лимфаденити кај инфективни болести: инфективна мононуклеоза, цитомегалија, СИДА, рубеола, морбили, туларемија, токсоплазмоза, бенигни ретикулози и др.

**II. Малигни**

1. Акутни - акутни леукози
2. Хронични-лимфоми
3. Метастатски

**III. Системски болести-автоимунни заболувања или колагенози**

Хистолошка класификација на лимфаденопатии (Wright и сор.<sup>84</sup>, 2006)

На основа на најизразените хистолошките карактеристики лимфаденопатијата е категоризирана на: *Фоликуларна хиперплазија, Паракортикална експанзија, Синус експанзија и Грануломатозен лимфаденитис.*

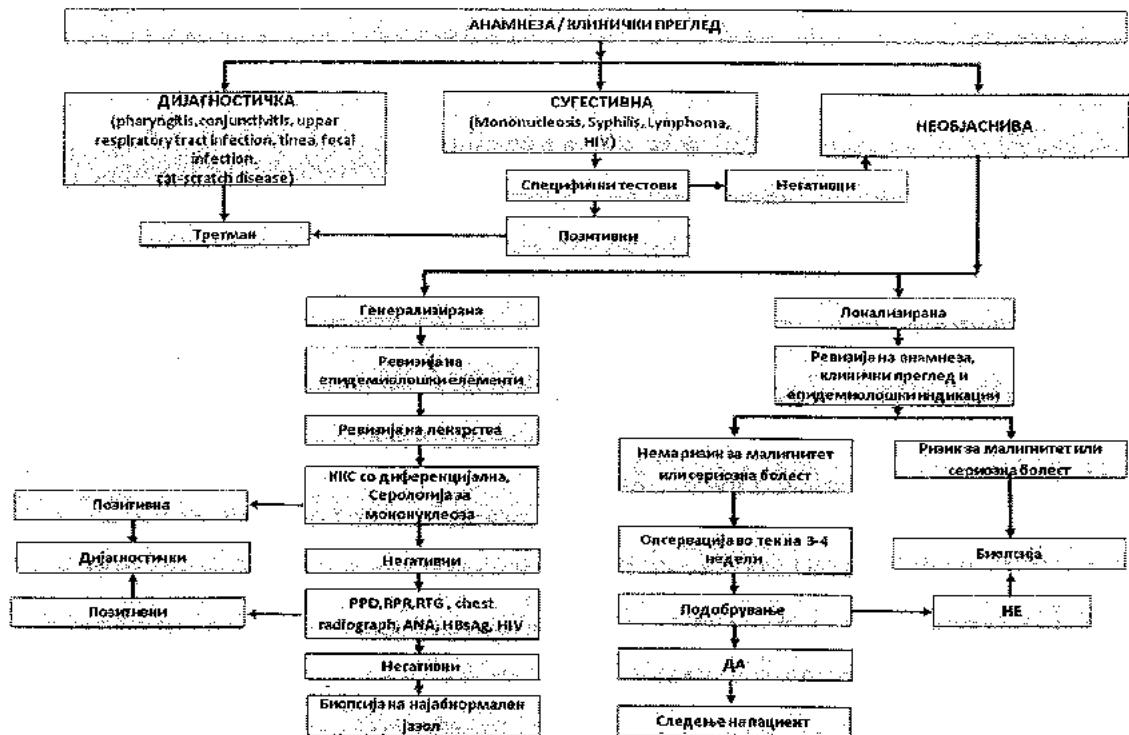
### **Дијагностички алгоритам**

За евалуација на лимфаденопатијата потребна е детална медицинска *анамнеза* (главни тегоби, сегашна болест, минати заболувања, лична, фамилијарна, социо-епидемиолошка, фармаколошка и алерголошка анамнеза, и имунизацијски статус) и *статус* (општ статус и статус по системи со физикален преглед (инспекција и бимануелна палпација)), *селектирани лабораториски тестови и специфични тестови, импринт дијагностика, FNA, и по потреба комплетна ексцизија на лимфен чвор за хистопатолошка верификација.*

Темелна анамнеза и клинички преглед овозможува категоризација на индивидуалните случаи на лимфаденопатија според алгоритамот на сликата (Сл. 1). Доколку анамнезата и клиничкиот преглед сугерираат бенигна или болест која спонтано се лекува, се спроведува follow-up за перзистентна аденопатија или аденопатија која се менува.

Доколку постои сомнеж за автоимунно заболување или сериозна инфективна болест, индицирано е специфично тестирање. Ако е сусспектна неоплазма потребни се лабораториски тестови, FNA и радиолошка евалуација (USG, CT, MRI) за диференцирање на бенигни од малигни лимфни јазли. Дефинитивна дијагноза се поставува хистопатолошки со лимфаденектомија<sup>11</sup>.

## Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија



Слика 1. Алгоритам за евалуација на периферна лимфаденопатија (*Adapted with permission from Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1998;58:1315.*)

### Анамнеза

Клучните аспекти во анамнезата на болен се:

**1. Возраст и времетраење:** Возраста може да биде асоцирана со болестите; малигните етиологии се многу ретки кај децата, но со возраста се се почести. Мнозинството здрави деца имаат палпабилна вратна, ингвинална и аксиларна лимфаденопатија. Најголемиот дел од лимфаденопатиите се инфективни, која кај деца е типично акутна вирусна инфекција.

Перзистентна лимфаденопатија во тек на неколку месеци е карактеристика на атипична микобактериска лимфаденопатија, cat-scratch disease, toxoplasmosis, Kikuchi's lymphadenitis, sarcoidosis, collagen vascular disease и Kawasaki's syndrome, кои диференцијално дијагностички сугерираат на неоплазми. Кај возрасни, лимфаденопатија која трае помалку од две недели или повеќе од една година без прогресија во големината

има мала веројатност да биде од неопластична етиологија. Исклучоци се low-grade HL и NHL, и повремено хронична лимфоцитна леукемија. Локализирана лимфаденопатија која трае кратко често е придружничка на инфекции (инфективна мононуклеоза и бактериски фарингитис).

**2. Епидемиолошки индикации.** Експозиција кон диви и домашни животни или домашни миленици, професионална експозиција, каснување од инсект, хронична употреба на медикаменти, високо-rizично однесување, трансфузија на крв, контакт со болни од инфективни болести, и историја на рекурентни инфекции се клучни во евалуација на перзистентна лимфаденопатија. Треба да се нотираат и скорешни патувања и имунизацијскиот статус, бидејќи многу тропски или неендемски болести може да бидат поврзани со перзистентна лимфаденопатија. Употреба на алкохол, тутун и ултравиолетови зраци укажуваат на метастатски карциноми. Фамилијарна историја може да укаже за одредени неопластични причини за лимфаденопатија, како што се: карциноми на града, синдром на фамилијарен дисплазичен невус или меланом. Некои лекарства се познати дека специфично предизвикуваат лимфаденопатија (како phenytoin {Dilantin}), додека други, како цефалоспорини, пеницилини или сулфонамиди најчесто предизвикуваат serum-sickness like syndrome со висока температура, артралгија, рап и лимфаденопатија.

**3. Присуство на асоциирани симптоми.** Конституционални симтоми како замор, малаксаност, и висока температура често асоциирани со импресивна цервикална лимфаденопатија и атипична лимфоцитоза, најчесто се гледаат кај мононуклезни синдроми.

Сигнификантна температура ( $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) без евидентна инфекција, ноќни потенја и необјаснлив губиток на тежина повеќе од 10% од нормалната тежина во последните 6 месеци се "Б" симптоми на HL (Hodgkin's lymphoma), и се јавуваат со честота од 8% кај пациенти со Stage I на болеста до 68% кај оние со Stage IV. Овие симптоми исто така се јавуваат во 10% од пациентите со NHL (non-Hodgkin's lymphoma). "Б" симптоми се јавуваат и при системски инфекции. Покачена температура, како единствен симптом, може да се јави кај цел еден спектар на етиологии на лимфаденопатијата. Lymphangetic streak е главен знак на инфекција во регијата на дренажа.

Лимфоми кои ја инволвираат базата на черепот или CNS може да предизвикаат парализа на кранијални нерви, фацијална болка, губиток на слух, вертиго, итоза или визуелни симптоми. Симптомите како болки во коските, главоболки или нелагодност индицираат на генерализирана болест кај лимфомите. Перзистентна кашлица може да биде симптом на медиастинална лимфаденопатија, исто како и градна болка и отежнато дишење. Пруритус, депресија, гадење и слабост се неспецифични знаци кои се јавуваат кај околу 10% од пациентите со лимфоми. Болка во регијата на лимфаденопатија после ингестија на алкохол, може да укаже на редок, но специфичен знак за HL.

Симптоми како артраксија, мускулна слабост и раш може да сугерираат на автоимунно заболување како што е ревматоиден артрит, lupus erythematosus или дерматомиозитис.<sup>22, 27, 55, 83, 85</sup>

### Статус на глава и врат и статус по системи

#### *Физикален преглед*

Физикалниот преглед опфаќа *евалуација на вратната маса, преглед на кожата на главата и вратот* (се барат лезии сусспектни за малигнитет, и трауматски лезии кои можат да бидат места за инокулација на инфекција); *преглед на уво, грло и нос* (уши, усна шуплина, носна шуплина, назофарингс, орофарингс, хипофарингс и ларингс) и *преглед по системи*. Со физикалниот преглед се евалуира лимфаденопатијата и се утврдува потеклото на лимфаденопатијата (според моделот на лимфна дренажа).<sup>28</sup>

Најважните параметри во евалуација на лимфаденопатијата со физикален преглед се големина на лимфен јазол, конзистенција, мобилност, болна осетливост, матирање, дистрибуција, и локализација.<sup>49</sup>

*Големина:* Големината на јазолот сама по себе не е дијагностичка; сигнификантноста на зголемените лимфни јазли треба да биде разгледана во контекст на нивната локализација, времетраењето, асоцираните симптоми, и возраста на пациентот.

Повеќето лимфни јазли нормално не се палпабилни кај здрави индивидуи, освен малите лимфни јазли на вратот, аксилата и препоните. Палпабилни јазли на вратот поголеми од 1 см во најголемиот дијаметар треба да се сметаат како потенцијално абнормални, особено ако перзистираат подолго од 1 месец при отсуство на јасно објаснување за постоење на

истото. Палпабилни супраклавикуларни јазли поголеми од 5 mm треба да се сметаат за абнормални.<sup>27</sup>

Нодуси помали од 1cm<sup>2</sup> се скоро секогаш резултат на бенигни, неспецифични реактивни процеси. Големината на лимфниот јазол од 2,25 cm<sup>2</sup> или (1,5×1,5 cm) е лимитна величина за дистинкција меѓу малигни или грануломатозни и останати причини за лимфаденопатии. Кај пациенти со лимфни јазли ≤1cm<sup>2</sup> и со симптоми на системско оболување треба да се исклучи инфективна мононуклеоза или токсоплазмоза.<sup>46</sup>

**Конзистенција:** Генерално конзистенцијата на лимфните јазли не е мерило за диференцијација меѓу бенигни и малигни етиологии. Изразито тврди јазли се типичен знак за канцер, обично метастатски. Многу тврди, гумасти јазли сугерираат на лимфом. Помеки јазли се резултат на инфекција или инфламаторни состојби. Супурантни јазли може да бидат флукутирачки. Терминот "shotty" се однесува на мали јазли, како што се цервикалните јазли кај деца со вирусни инфекции.

**Подвижност:** Фиксирани јазли сугерираат на метастатски карцином; а подвижни јазли на инфекции, лимфом и collagen vascular disease.

**Болна осетливост:** Се јавува кога капсулата е растегната во текот на брзото зголемување при воспалителен процес или супурација, или при хеморагија во некротичниот центар на малиген јазол. Некои малигни заболувања како акутната леукемија може да предизвикаат рапидно зголемување и болка во лимфните јазли. Болната осетливост на јазолот е уникален знак за Хочкинова болест после консумација на алкохол.

**Матирање:** Конфлуирачки јазли можат да бидат и бенигни (туберкулоза, саркоидоза или lymphogranuloma venereum) и малигни (метастатски карцином или лимфом).

**Дистрибуција:** Лимфаденопатијата може да биде локализирана (зголемени лимфни јазли во една анатомска регија); регионална (зголемени лимфни јазли во 2 или повеќе континуирани - поврзани регији); или генерализирана (зголемени лимфни јазли во 2 или повеќе неконтинуирани - неповрзани регији).

Бројни системски заболувања предизвикани од *инфекцији* (инфективна мононуклоза и останати вирусни инфекции, токсоплазмоза и секундарен сифилис), *реакции на хиперсензитивност* (serum sickness, реакција на phenytoin {Dilantin} и останати лекови, васкулитис, вклучително и SLE и реуматоиден артритис), *метаболни болести* (хипертироидизам и разни липидози), и *неоплазми* (особено леукемија) може да продуцираат генерализирана лимфаденопатија. Вообичаено HL е иницијално уницентричен и се шири до регионалните лимфни јазли, а генерализирана лимфаденопатија е ретка, и тоа кај многу напредната болест. Генерализирана лимфаденопатија е исто така наод во напредната фаза на NHL, и обично е асиметрична. Раната и симетрична аденоопатија е карактеристика за леукемии, како CLL.

Ако се јави лимфаденопатија со димензии  $>2$  см во 2 или повеќе неконтинуирани места и перзистира повеќе од 3 месеци, и ако адекватна евалуација не открие друга причина, пациентот се дијагностицира како перзистентна генерализирана лимфаденопатија (PGL). PGL обично е предизвикана од фоликуларна хиперплазија со синус хистиоцитоза кај хронична HIV инфекција. Рапидна инволуција на PGL може да се јави кај напредна ХИВ болест и е слаб прогностички знак.<sup>27</sup>

Кај пациенти со генерализирана лимфаденопатија, клиничкиот преглед треба да се фокусира на барање знаци за системска болест. Најкорисни наоди се rash, лезии на мукозни мембрани, хепатомегалија, спленомегалија или артритис. Спленомегалија и лимфаденопатија се јавуваат истовремено кај многу болести, како кај mononucleosis-type syndromes, лимфоцитна леукемија, лимфом и саркоидоза, lipid-storage disease итн.<sup>10, 34</sup>

*Локализација:* Со неа се одредуваат групите лимфни јазли во вратниот регион кои се зафатени, и постоење уни или билатерална лимфаденопатија. На одредени локализации, лимфаденопатија може да сугерира можна етиологија. Ова е од особено значење заради диференцирање на вратна лимфаденопатија од конгенитални и развојни маси кои обично се јавуваат на конзистентни локализации. Најголемиот број цервикални лимфаденопатии се бенигни и се последица на инфекции на главата и вратот. Ширењето на карциномите на главата и вратот е слично на инфламаторните болести, и генерално тие го следат моделот на лимфатично ширење. Заради ова по појавата на "метастатска малигна или инфективна"

вратна маса треба да се идентификува примарниот тумор или изворот на инфекцијата. Лимфомите (особено HL) имаат предилекција за отпочнување на болеста во цервикалните или супраклавикуларните јазли, а болеста речиси секогаш се шири во длабоките лимфни ланци, особено во југуларната група.

Вратните јазли се типично инволвирали и кај помалку чести болести: Kikuchi's disease типично ги афектира вратните лимфни јазли, Kimura's disease предизвикува типична унилатерална вратна лимфаденопатија, Rosai-Dorfmann disease предизвикува лимфаденопатија, но најчесто цервикална, Kawasaki disease типично зголемување на еден или повеќе вратни јазли.

Анатомската локација на локализирана лимфаденопатија може да е од помош во стеснување на диференцијалната дијагноза. Билатерално зголемување на субмандибуларните лимфни јазли обично е резултат на фарингитис (вирусен, стептококен, гонококен). Метастатски renal cell carcinoma покажува предилекција за југулодигастрничен регион. Аденопатија во заден вратен триаголник најчесто е рефлексија на лимфом, метастатски тумор од скалп и далечни места, но и на инфекции на скалпот, и системски реактивни инфекции како инфективна мононуклоза, ХИВ инфекција и рубела, грануломатозни болести (туберкулоза и саркоидоза) како и на поретки болести (Kikuchi's Fujimoto disease).

Изолирано зголемување на супраклавикуларните јазли е индикативно за лимфом или метастатски канцер. Демонстрирање на супраклавикуларната лимфаденопатија се врши со изведување на Valsalva manoeuvre. Лимфаденопатија на десен супраклавикуларен јазол е асоцирана со канцер на бели дробови, езофагус како и Хочкинов лимфом. Левиот супраклавикуларен јазол (Virchow's node; sentinel node; signal nodes ) прима лимфа преку ductus thoracicus од абдомен и торакс, и доколку се зголеми може да сигнализира метастаска инфильтрираност со карцином по потекло од тестиси, овариуми, бубрези, панкрес, простата, слезна. Наод на зголемен и тврд Virchow's node се нарекува Troisier sign и е индикативен за постоење на метастатски карцином најчесто од stomak.<sup>15, 62, 70</sup>

Најчести немалигни причини за супраклавикуларна лимфаденопатија се туберкулоза, саркоидоза и токсоплазмоза.

Fisch во 1964 год. во неговата студија за лимфна дренажа на глава и врат, употребувајќи лимфографија ја унапредил анатомската класификација на Rouviere. Fisch ги класифицирал лимфните јазли во пет категории: *junctional, jugular, spinal, supraclavicular, retroauricular*. Но, номенклатура во употреба е таа на Memorial Sloan Cettering Cancer Center. Оваа класификација се употребува да олише модел на метастатска дисеминација. Според оваа класификација лимфните јазли во вратот се групирани во нивоа I-VI (Сл. 2).



Сл. 2. Lymph node levels. (Modified from Head and Neck Imaging, Mosby 2003)

### Лабораториски испитувања и специфични тестови

Доколку анамнезата и физикалниот преглед кај пациентите со вратна лимфаденопатија се сугестивни, но не и дијагностички за болеста, индицирани се рутински лабораториски испитувања и специфични тестови.

Рутински иницијални испитувања вклучуваат:

- *Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика (CBC with WBC differential)*. Со неа се евалуира инволвираност на коскената срцевина, која што резултира со анемија, тромбоцитопенија и/или леукопенија. Атипична лимфоцитоза сугерира на мононуклеоза, и други вирусни инфекции, и паразитарни инфекции како токсоплазмоза; гранулоцитоза е индикативна за пиогени инфекции; еозинофилија укажува на реакција на хиперсензитивност; панцитопенија е одлика на супресија на коскена срцевина со тумор или ХИВ инфекција. Имуни цитопении се јавуваат кај болести како што е SLE. Неутропенија, анемија или лесно зголемена сритроцитна седиментација - кај Kikuchi's disease.
- *ERS*, не е специфична, но зголемена вредност укажува на инфламаторна болест
- Одредување на *нивото на серумските електролити*: пр. електролитните абнормалности може да се јават заради ренална инволвираност со лимфом.

- Одредување на *нивоата на лактат дехидрогеназа (LDH) и урична киселина*: зголемени вредности на урична киселина може да рефлектира лимфом или други хематолошки малигнитети; зголемена вредност на LDH при акутна лимфобластна леукемија (ALL), HL и NHL, и инфективна мононуклеоза.
- *Liver function tests*: обезбедува параметри кои иако како абнормални вредности не се специфични, укажуваат на инволвираност на јетрата. AST и ALT имаат зголемени вредности при Hepatitis, бруцелоза итн.
- *Култура од грло* на соодветен медиум. При постоење фарингитис и цервикална или субмандибуларна лимфаденопатија, мандаторна е култура од грло. Иако ова е рутина при стрептококна инфекција од група A, ако постои сомнеж за инфекција со гонококи се користи специјален Thayer–Martin medium .
- Микробиолошка *култура од спутум, пус или биопсирно ткиво* (при сомнеж за инфекција со *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces* соеви.); вирална култура на урина и крв кај CMV
- *Кожни тестови* вклучително и PPD skin test (purified protein derivative или т.н. Mantoux test) како дијагностички тест за туберкулоза
- *CXR* (Ртг на граден кош)

При постоење на висок сомнеж за причинителска патологија се индицирани следниве тестови:

*Серолошки испитувања* за детектирање на антитела против hepatitis B (HBsAg-), CMV (IgM CMV antibody), HIV (HIV antibody), cat scratch disease, Toxoplasma gondii (IgM toxoplasma antibody); Brucella, серолошко тестирање за присутни антитела кон *Bartonella henselae*, Heterophilic antibody test (Monospot test) за антитела против EBV кај mononucleosis-type syndromes.<sup>44</sup>

*PCR* (за детекција на паразитот *T gondii* во ткиво или други човечки течности); TbPCR за диференцирање на *M. tuberculosis* од други микобактерии.

Имицинг процедури на цервикална лимфаденопатија (USG & cross-sectional imaging techniques: CT , MRI)

За идентификација на цервикална лимфаденопатија се користат следните рутински имицинг процедури: USG, CT-scan и MRI.<sup>2, 25, 37</sup>

### *Ултрасонографија (USG)*

Сонографијата е корисна имицинг алатка за евалуација на цервикалните лимфни јазли. Оваа технологија нема јонизирачко зрачење и е релативно ефтина во однос на CT и MRI. Таа е од екстремно голема помош во дијагностика, диференцијална дијагноза и следење по третман при детска лимфаденопатија наспроти CT и MRI, бидејќи USG кај суперфицијални лимфни јазли може да разликува малигни од реактивни јазли.<sup>53</sup>

Gray scale сонографијата се користи за евалуација па бројот, големината, локализацијата, обликот, границите, матирањето, едемот на околното меко ткиво, и внатрешната архитектура на цервикалните лимфни јазли. *Color Doppler, power Doppler и 3D сонографијата* се есенцијални и корисни кај пациенти кај кои gray-scale сонографијата е двосмислена. *Spectral Doppler сонографијата* го мери васкуларниот отпор во лимфните јазли. *Ultrasound guided biopsy* е валидна техника за маси во тироидната жлезда и воглавном за суперфицијални маси. Подлабоко ситуирани маси се биопсираат со *CT guided technique*.

*Contrast enhanced ultrasonography (CEUS)* и контраст-специфичниот софтвер имаат повисок степен на дијагностичка прецизност од конвенционалната ултрасонографија во диференцијална дијагноза на бенигни од малигни лимфни јазли.<sup>86</sup>

Новата USG техника, позната како *еластографија* која ги мери карактеристиките на ткивината неотпорност, може да даде информации корисни во дијагностицирање на метастази од орален канцер во цервикалните лимфни јазли; диференцирање на

метастатска лимфаденопатија од реактивна е од витално значење кај овие пациенти и еден критериум за диференцијација е еластицитетот на лимфните јазли.<sup>19</sup>

Со USG се диференцираат: цистични од солидни маси; дегенеративни васкуларни

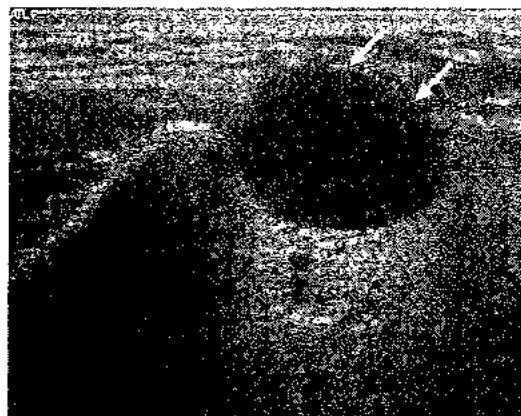


проблеми (аневризми) од неопластични состојби (тумори на гломулус и каротидно телце); метастатски, лимфоматозни и туберкулозни јазли од реактивни; за лезии во регијата на саливарните жлезди USG ја одредува локализацијата на масата (дали е во или надвор од саливарната жлезда) т. е да ли лезијата е од жлездено потекло (Сл.3, Сл. 4, Сл. 5).

Сл. 3. Мултипли реактивни вратни јазли кај 2-годишно дете. Лимфните јазли се хипоехогени и овални. Ехогениот хилус (мали стрелки) продолжува во околното масно ткиво.



Слика 4. Сонографски изглед на микобактериски лимфаденитис (стрелки) со интранодална цистична некроза која се гледа како хипоехогена зона во лимфиот јазол.



Слика 5. Лонгитудинален сонограм на лимфоматозен јазол во субмандибуларна регија (стрелки). Лимфиот јазол е хипоехоген, тркалезен и без ехоген хилус.

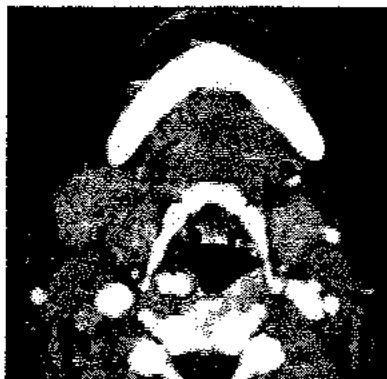
Но, со USG тешко се диференцираат: метастатски јазли од планоцелуларен карцином и назофарингеален карцином; метастаски јазли (од примарно нетироидни малигнитети) од

туберкулозен лимфаденитис; несекојдневни лимфаденопатии (Kikuchi и Kimura's disease) од реактивни јазли; Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy) од малигни јазли.

*Комјутеризирана томографија и Магнетна резонанца (CT-scan, MRI)*

СТ на вратот се смета за највредна имицинг дијагностичка процедура за детектирање и карактеризација на лимфните јазли во регии кои се недостапни на перкутан ултразвук.

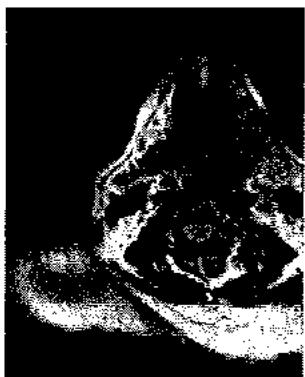
Интравенскиот контрастен материјал е неопходен за најдобро да се диференцираат патолошките граници од нормалното ткиво, а бидејќи го засилува приказот на васкуларните структури неговата употреба ја олеснува диференцијацијата на крвните садови од лимфните јазли. Заради тоа, при евалуација на лимфаденопатијата се индицира СТ со IVK освен ако не постои медицинска контраиндикација кон јоден контраст.<sup>69</sup>



Сл. 6. Грануломатозен лимфаденитис (Sarcoidosis). Level IB.

Основни карактеристики на СТ и MRI во евалуација на цервикална лимфаденопатија се: нормалните лимфни јазли можат да бидат идентификувани на високо квалитетни скенови; ги детектираат абнормално зголемените лимфни јазли; СТ и MRI можат да покажат дека палпабилна маса за која се мисли дека е солитарен нодул, да всушност е конгломератна нодална маса; диференцијација на нодални од ненодални маси: неуроваскуларни тумори (параганглиом, неурофибром, хемангиом), примарни неоплазми (фибром, сарком), конгенитални лезии (тератом, еktopична тироида), траума (хематом), коскени лезии (плазмацитом, аневризмална коскена циста), и инфекции; диференцираат солидни од

цистични маси; ги диференцираат конгениталните васкуларни лезии од ланец на лимфни јазли; adenопатија на Level I b може подобро да се диференцира од субмандибуларната жлездана маса со имицинг отколку со палпација; се лоцира маса интраглануларно или пак се идентификува како слободна нодална лезија; разликува дифузно зголемени лимфни јазли заради инфекција или грануломатозна болест од метастатски или лимфоматозен лимфен јазол само на основа на суптилни знаци; идентификува клинички негативни метастатски јазли (5% од клинички негативните метастатски јазли се идентификуваат со CT и MRI); ја демонстрира екстракапсуларната туморска екстензија и инволвираност на големите крвни садови или коската; детектираат окултна метастатска лимфаденопатија и примарно место на малигниот тумор; стејдинг и проценка на операбилноста на палпабилните метастази; разликуваат лимфоми од други патолошки ентитети на главата и вратот; и двата имицинг модалитети се подеднакво ефективни во детекција на црвикалната нодална инволвираност кај HL (Сл. 6, Сл. 7, Сл. 8).<sup>8, 24, 52</sup>

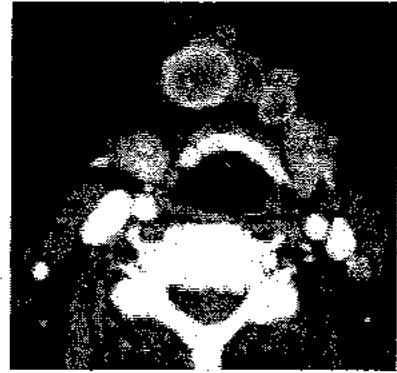


Сл. 7 . Дифузно хомогено зголемени субмандибуларни жлезди кај лимфом

Недостатоци на CT и MRI се: не можат да ја проценат внатрешната архитектура на малите лимфни јазли (<5mm) (ја детектираат некрозата во малигните лимфни јазли, но не успеваат да откријат кај некои нодули некротични ареи од 3mm или помали; некрозата во лимфните јазли понекогаш и на CT и MRI не може да се разликува од другите компоненти на малигнитет како што се резидуален тумор и ожилно ткиво. Метастатските нодули со гранична големина кои се без некроза и екстракапсуларно ширење не можат да бидат сигурно диференцирани од реактивни или нормални нодули; не можат да разликуваат HL од NHL, и не можат да ги диференцираат нивните субтипови заради имицинг карактеристиките кои се преклопуваат; не можат да детектираат HL инволвираност во лимфните јазли со нормална големина и во зголемени лимфни јазли кои секундарно се инфламирани; не разликуваат ожилно ткиво од резидуален тумор кај малигни лимфоми. Посттретмански

резидуална маса на СТ може да индицира присуство на остаточен лимфом, кој бара понатамошен третман или може да биде фиброзно или некротично ткиво. Од оваа причина PET или Gallium scan треба да се користат по третман на малиген лимфом за да помогнат во разликување на активна болест од ожилно ткиво.<sup>4, 25, 75, 80</sup>

Предности на СТ во однос на MRI се: СТ и MRI еднакво ги детектираат големината на јазлите, но СТ е подобар во демонстрирање на нодалната некроза и екстракапсуларното ширење; сèкупно подобро ја евалуира лимфаденопатијата од MRI; СТ е подобар од MRI за имицинг на лимфните јазли помали од 13 мм во дијаметар; во вратот, под тврдото непце, се смета дека СТ е модалитет на избор бидејќи на СТ се добиваат помалку артефакти заради готтање и васкуларни пулсации; одобро демонстрира коскена инволвираност.<sup>20, 39</sup>



Сл. 8. SCC мултипни субментални лимфни јазли со "ring enhancement"

Предности на MRI во однос на СТ се: MRI може многу јасно да ги диференцира абнормалните лимфни јазли од нормално масно ткиво, мускули, крвни садови, тимус, тироидна жлезда, од примарен тумор и лимфоцели; за лимфни јазли поголеми од 13 или 15 мм, MRI и СТ даваат слични резултати, но сепак подобар приказ дава MRI заради својата одлична мекоткивна контрастна резолуција; се избегнува експозиција на јонизирачко зрачење; често може да се избегне апликација на орални или интравенски контрастни материјали.

Недостатоци на MRI во однос на СТ се: не е толку прецизен како СТ; поскап е од СТ; изведувањето на процедурата и интерпретирањето на резултатите трае подолго; MRI понекогаш не може да идентификува интранодална калцификација која е корисен знак дека се работи за метастатски јазли од папиларен карцином на тироидата; и не демонстрира коскена инволвираност.<sup>25</sup>

Индикации за MRI како примарен имицинг модалитет во вратот:

1. За евалуација на туморско ширење во ретрофарингеален простор
2. за проценка на екстензијата на лимфоми во различни ложи и подробно описување на мекото ткиво при екстранодална болест
3. MRI е алтернатива на СТ кај тумори на вратот; има подобра моќ за ткивна диференцијација во work-up на иницијален и рекурентен канцер.

### Тенкоиглена аспирациона биопсија ( FNAC; FNAB )

FNA е етаблирана техника во дијагностика, стејцинг и follow-up на пациентите со лимфаденопатија на вратот. Иако хистолошката евалуација е златен стандард за поставување дефинитивна дијагноза на цервикални лимфаденопатии, FNA е алтернативна опција за work-up по клиничките и имиџинг дијагностички исследувања.<sup>6</sup>

Денес, FNAC се смета за важна цитолошка техника со доволна дијагностичка точност заради нејзината едноставност, сигурност, исплатливост, брзите резултати, прецизност и минималната дијагностичка инвазивност, како и релативната безболност. Таа е асоцирана со минимални компликации компарирано со други поинвазивни техники како што е wide core needle биопсијата или отворената биопсија, и како таква е многу погодна за добивање материјал во деликатниот регион на главата и вратот, но постои ризик за sinus tract формации, пнеумоторакс при FNAB на мали супраклавикуларни јазли, при FNAB на тумор на каротидно телце (кој може да имитира лимфен јазол) постои ризик од ослободување на вазоактивни супстанци, но ова е повеќејатно кај phaeochromocytoma, и крварење кај пациенти со хеморагиска дијатеза.<sup>40</sup>

Прецизноста на FNA може да биде унапредена ако се поткрепи со имунофенотипизација со имуноцитохемија (имуноцитологија), и флуо цитометрија.<sup>5, 32</sup>

Имуноцитохемијата и Flow цитометријата се користат за утврдување на моноклоналноста кај лимфопролиферативните процеси со што се овозможува да се направи разлика меѓу реактивната и лимфоматозната лимфаденопатија.<sup>43</sup> Најголемиот придонес на flow cytometry е во дискриминирање меѓу реактивна лимфаденопатија и В-клеточни лимфоми.

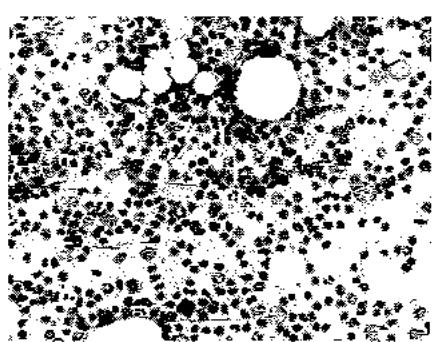
Главните причини за поставување погрешна дијагноза се грешки при земање и подготвка на примерокот, неискусност и погрешна интерпретација. Недијагностички резултати на FNAC се должат на малата количина на земено ткиво и невозможноста да се истражи архитектурата на жлездата.

Доколку на конвенционален СТ или MRI се идентификува длабоко поставена туморска маса, индицирана е *CT guided biopsy*.

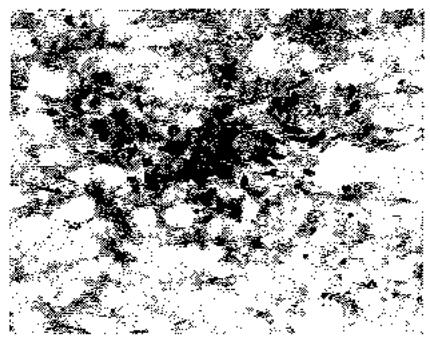
На основа на цитоморфологијата, резултатите добиени со FNA укажуваат дали зголемениот лимфен јазол е во прилог на бениген или малиген, ако е малиген дали е лимфом или метастатски, дали е сигурно малиген или е суспектен т.е високо суспектен, и дали треба хируршки да се ексцидира или не.<sup>64</sup>

FNA како инвестигацијска техника е прецизна во диференцирање на: реактивната хиперплазија/инфламаторни

болести, грануломатозни болести/малигнитет, стратифицирајќи ги случаите кои бараат само клиничко следење, понатамошна инвестигација или хируршка интервенција (Сл.9, Сл. 10).



Сл.9. Реактивен јазол со хетерогена популација на лимфоидни клетки



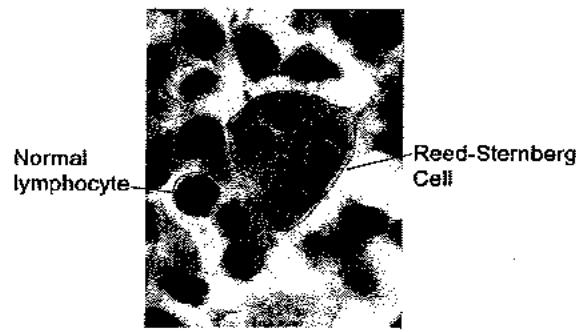
Сл.10. Туберкулоза-некротизирачка грануломатозна инфламација

FNA е најкорисна во диференцирање на лимфоми од карциноми.<sup>63</sup> Покрај тоа што со FNA се поставува иницијална дијагноза и стејцинг на лимфомите, со FNA се открива и резидуалната болест, рекуренциите и прогресија на low-grade во high-grade лимфом.

Лимитациите во прецизноста на оваа техника се однесуваат и на сепарација на реактивна атипија во бениген сквамозен епител од добро-диференциран планоцелуларен карцином, иако оваа техника покажала висока прецизност во дијагностицирање и на примарниот малигнитет и на метастатската болест кај планоцелуларен карцином на главата и вратот.<sup>43</sup>

Позитивна FNA бара понатамошна отворена биопсија за потврдување на нодалната дијагноза, додека при постоечки висок индекс на сомневање негативната FNA индицира отворена биопсија и ендоскопија заради потврдување на дијагнозата.

Лажно-позитивните резултати треба да се сведат на минимум, бидејќи позитивната цитолошка дијагноза повлекува со себе и важна одлука за третман.



Од друга страна, лажно-негативните случаи се почести, и се засноваат повеќе на грешки во земањето на материјалот отколку на дијагностички грешки, како што се отсуство на Reed-Sternberg-ови клетки (Сл. 11) и соодветен реактивен background, кои се значајни во поставување на дијагноза кај Хочкиновата болест.<sup>41, 72</sup>

Сл. 11. Reed-Sternberg-ови клетки карактеристични за Hodgkin lymphoma

## Терапија на аденитис

Изворот за вратна неспецифична (бактериска или вирусна инфекција) реактивна лимфаденопатија обично се идентификува лесно преку утврдување на изворот на дренажа до регијата со лимфни јазли, а потоа доколку се работи за бактериска инфекција користејќи специфична култура се одредува антибиотскиот третман. Додека се чекаат резултатите од тестот се администрацира пеницилин како антибиотик на избор за да се покријат повеќето патогени микроорганзми. Глукокортикоиди се контраиндицирани за лекување на лимфаденопатија поради нивниот лимфолитички ефект што може да маскира сериозна дијагноза (лимфом, леукемија, Castleman disease); го успоруваат зараснувањето;

и поради имуносупресивниот ефект можат да активираат одредени инфекции. Исклучок е витално загрозувачка фарингеална опструкција поради зголемено лимфоидно ткиво на Waldeyer's ring кое повремено се наоѓа кај инфективна мононуклеоза.

При постоење на акутен флуктуантен јазол идицирана е инцизија и дренажа (контраиндицирана ако е суспектна ТБ бидејќи резултира со формирање синус формација).

Доколку по повторна клиничка евалуација во тек на 2 недели и покрај антибиотската терапијата зголемениот лимфен јазол перзистира (перзистентен аденитис  $>2$  недели), и сеуште постои сомнеж за инфективна или инфламаторна причина, понатамошната евалуација може да вклучи серологија (EBV, CMV, HIV, Toxoplasmosis, Cat scratch disease), PPD кожен тест (Mantoux test) и Ртг на граден кош (CXR). Серолошки или кожни тестови за фунгална болест често не се од помош, но треба да се земат во обзир кога историјата или физикалните наоди тоа го бараат.<sup>43, 50</sup>

Постојат 5 сигнификантни предиктори на малигнитет: машки пол, постари пациенти, бела раса, клинички позитивни супраклавикуларни лимфни јазли и зафатеност на 2 или повеќе региони на лимфни јазли. Доколку се процени дека ризикот за малигнитет е низок, пациентите со локализирана лимфаденопатија и не-дијагностички иницијални испитувања се опсервираат во тек на 3-4 недели. Ако е суспектен малигнитет, прва линија на инвестигација е ексцизиона биопсија на лимфен јазол со хистолошко испитување.<sup>16</sup>

## Хируршка биопсија

Ексцизионата биопсија со хистопатолошки наод често е последното дијагностичко испитување. Индикациите за ексцизиона биопсија се: зголемен перзистентен јазол подолго од 4-6 недели; јазол кој продолжува да се зголемува, или е  $> 3$  см; пациенти со генерализирана лимфаденопатија и локализирана перзистентна лимфаденопатија кај кои иницијалните испитувања се не-дијагностички, но се со висок ризик за малигнитет;

## *Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

---

клинички позитивен супраклавикуларен лимфен јазол или конкомитантни конституционални симптоми асоцирани со цервикална лимфаденопатија

Важни размислувања за хистолошка дијагноза се:

- Биопсите кои патологот ги интерпретира како атипична лимбоидна хиперплазија подобро е да се сметаат за не-дијагностички отколку како негативни за малигнитет; потребен е follow up и повторена хируршка биопсија
- Кај пациенти кај кои постои висок сомнеж за малигнитет, подобро е резултатот кој не открил малигнитет да се смета за не-дијагностички отколку за негативен за малигнитет, и треба да се продолжи со понатамошна дијагностика.

При изведување на хируршката биопсија најдобри резултати се постигнуваат ако се екстирпира најголемиот, најсомнителниот и најдостапниот јазол, и се презервира нодалната архитектура која е критична за поставување дијагноза, особено кога се диференцира лимфом од бенигна реактивна хиперплазија. Компликации од ексцизионна биопсија се: повреда на крвните садови, и ретко повреда на спинален акцесорен нерв.<sup>11</sup>

# **Литературен проглед**

---

## Литературен преглед

Цервикалната лимфаденопатија е од голема клиничка сигнификантност бидејќи болестите можат да бидат од бенигна инфективна природа до сериозни болести како малигни неоплазми. Во примарната пракса повеќе од 2/3 од причините за лимфаденопатија се неспецифични, односно вирусни и бактериски инфекции на горните респираторни патишта, наведува Pandit<sup>57</sup> (Сл. 12). Christopher Scally<sup>65</sup>, 2008 во своето истражување на вратните маси сугерира дека кај пациент кој презентира со вратна маса како често клиничко сценарио во хирургијата, педантна анамнеза со клинички преглед обично обезбедува солидна клиничка дијагноза.



Сл. 12. Реактивна лимфоидна хиперплазија во ретромандибуларна регија

Frank Pameijer<sup>56</sup>, 2009-та истражувајќи ја нормалната анатомија и патологија на вратот дошле до заклучокот дека при поставувањето на клиничката дијагноза на вратните маси потребно е темелно познавање на анатомските структури и патолошките процеси заради диференцијалната дијагноза. Неколку анатомски структури кои нормално се палпабилни често може да се заменат со патолошки формации (processus transversus на C1, хиоидна коска, каротиден булбус особено ако е атеросклеротичен, и субмандибуларна саливарна жлезда). Особен придонес во диференцијална дијагноза на цервикалните лимфаденопатии и вратните маси дал Jonatan Trites<sup>74</sup>, 2008 и Buis<sup>13</sup>, 2011, класифицирајќи ги најчестите патологии во вратот на I. Инфективни и инфламаторни маси (инфламаторни/инфекцијивни лимфаденити и вратни абсцеси); II. Бенигни (липоми, фиброми, неуроми и Schwannoma) и малигни неопластични маси: I. примарни вратни тумори - (саркоми, тумори на саливарни жлезди, тумори на тироида и паратироида); 2. лимфоми; 3. метастази од супраклавикуларни примарни тумори - (SCC од горен аеродигестивен тракт, кожен SCC, меланоми, метастази од тироидна или саливарни жлезди); 4. метастази од инфраклавикуларни примарни тумори - (бели дробови, езофагус, стомак). III. Конгенитални маси (браниогени цисти (Сл. 13) и фистули; тироглосални цисти;

лимфангиоми (цистични хигроми) (Сл.14); конгенитален тортиколис; тератоми; и тимусни маси)). IV *Васкуларни* (параганглиоми, и васкуларни малформации (хемангиоми, AV малформации, аневризми)). V. *Трауматски маси* (хематоми, лажна аневризма, AV фистула). VI. *Mаси на тироидна жлезда* (multinodular goitre, colloidal goitre, thrioiditis) VII. *Маси во саливарни жлези* (проминенција со стареенje, сиалоаденити, сијалолитијаза, саливарни цисти (HIV), Sjogren's syndrome) VII. *Парафарингеални маси* (треба да се земат во обзир особено при високо поставена маса и медијално депласиран тонзил).



Сл. 13. Латерална вратна маса - бранхијална циста



Сл.14. Цистичен хигром

*Cecil's Textbook of Medicine* препорачува опсервација на јазлите кога се меки и помали од 2-3 см кај пациент кој нема јасна системска болест. Тие индицираат биопсија ако лимфниот јазол не се намалува во тек на неколку недели или ако расте (*Goldman* и *Schaffer<sup>26</sup>*, 2011). *Harrison's Manual of Medicine* укажува дека лимфни јазли >4 см локализирани во скаленска регија или тврди ноди фиксирани за околното ткиво треба да се биопсираат веднаш, а лесно осетливи јазли кои се вообично бенигни треба да се следат (*Braunwald<sup>12</sup>*, 2013).

*Jung<sup>36</sup>* презентирал алгоритам за клиничка инвестигација на лимфаденоатијата во кој по исклучување на локални лезии и инфекции, toxoplasmosis, CMV и EBV мононуклеоза,

сугерираат дека други системски состојби треба да бидат проследени со биопсија на перзистентен зголемен лимфен јазол.

Имицинг дијагностика е неоходна за поставување прелиминарна дијагноза и проценка на екstenзијата на лезијата. USG со висока резолуција е идеален имицинг инвестигација за повеќето вратни маси. Cross-sectional модалитетите имаат дополнителна улога во прецизно одредување на анатомската локализација, особено за подлабоки и локално екстензивни лезии. Jenssen<sup>35</sup> во својот труд објавен 2009 год. укажал на улогата на USgFNAB како есенцијално дополнување на клиничката инвестигација во случаи со палпабилни лимфни јазли заради можноста да се постави хистолошка дијагноза. Заради преклопување на некои ултрасонографски карактеристики на малигните и бенигните лимфни јазли, USG модалитетот нема дефинитивни дијагностички вредности. Но, истражувањата на Gupta<sup>29</sup>, 2011 укажуваат дека, кога се комбинира со FNA, има многу висока сензитивност и специфичност. Заради нејзините предности, USgFNAB денес е инкорпорирана во рутински испитувања на главата и вратот. Улогата на USG во евалуација на цервикална лимфаденопатија е да диференцира патолошки лимфни јазли (*метастази, лимфом, туберкулозен лимфаденитис*) од нормални / реактивни јазли и да диференцира вратни маси од лимфни јазли, истакнува Khanna R<sup>38</sup>, 2011 во својот труд во кој ја евалуира цервикалната лимфаденопатија.

Според Poanta<sup>60</sup>, 2012 USG евалуација на цервикалните лимфни јазли е особено важна во разликување на метастатски од лимфоматозни јазли заради различниот третман на истите. Поради тоа, во последната декада, contrast-enhanced US како не-инвазивна метода се почесто се користи во диференцијална дијагноза на цервикална лимфаденопатија.

Во испитувањата кои ги спровел Welkoborsky<sup>82</sup>, 2009 вооспоставени се различни USG критериуми при скрининг на врат за диференцирање на бенигни од малигни лимфни јазли. Ниеден критериум сам по себе не е апсолутен предиктивен индикатор за малигни јазли; сите критериуми треба да се применат. Овие критериуми може да укажат на специфична дијагноза или да помогнат кој јазол треба да биде биопсиран со ultrasound-guided FNAC.

Дека CT и MRI се имицинг модалитети кои може да евалуираат и да диференцираат малигни и бенигни вратни маси потврдува Shrestha<sup>68</sup>, 2011. Исто така, тој укажува дека

диференцирање на цервикалната лимфаденопатија е силен предизвик во СТ и MRI дијагностиката. Најсилни СТ имицинг карактеристики за диференцирање на лимфоматозни лимфни јазли од метастатските ги описал Burgener<sup>14</sup> и сор., во својата книга за "Диференцијална дијагноза на компјутеризирана томографија" во 2011 во која сугерира на нодален NHL ако се детектираат големи, билатерални јазли во атипична дренажна регија. Болеста речиси секогаш се шири во длабоките лимфни ланци, особено во internal jugular chain (Сл.15). Овие наоди можат да бидат од помош во диференцијација на NHL од метастатски squamous cell carcinoma (SCC).



Сл. 15. B-cell lymphoma во каротиден триаголник во Ниво IIА & III

Нодално групирање или конфлуирање во дренажниот ланец е високо сугестивно за метастатска болест. Hamdan<sup>31</sup>, 2012 во своите истражувања за параганглиоми, укажува дека ретко, но голем тумор на glomus vagale може да има ареи на грутки кои имитираат изглед на ваква конгломератна маса. Исто така, како дополнување во диференцијалната дијагноза свој допринос дава и Wang<sup>79</sup>, 2009 кој во своите истражувања за Cat-scratch disease, укажува воедно и за СТ специфичниот знак на оваа болест: унилатерална грутка од групирани и зголемени лимфни јазли кои се наоѓаат како кластер во примарниот епилон кој го дренира местото на контактот .

Метастаските јазли од папиларен тироиден карцином може да симулираат хиперпластична аденопатија. Доколку јазолот подложи на потполна некроза; имитира бенигна циста. Доколку настане крварење во нодулот, кое е многу ретко, диференцијално

дијагностички може да се размислува за метастатски хипернефром ((renal cell carcinoma) кој е трета по застапеност примарна неоплазма под клавикуларно ниво и која дава метастази во регионот на главата и вратот); Kaposi's sarcoma и Kimura's disease , истакнува во својот текст објавен 2011 год. **Mahmut Özkiprić<sup>55</sup>**.

Исто така, доколку саркоидозните јазли не се необично големи (поголеми од 2 см), тие не можат на СТ да се диференцираат од хиперпластични или лимфоматозни јазли, но понапредни имицинг технологии MDCT, FDG PET и PET/СТ ги надминуваат лимитациите на конвенционалниот СТ, објавил **Prabhakar<sup>61</sup>**, 2008. Според истражувањата на **Schouten<sup>66</sup>**, 2013 година, метастатските јазли од непознато примарно место клинички можат да имитираат абсцедирачки лимфаденитис. Исто така, и метастатски лимфни јазли од SCC на Waldeyer-ов прстен можат да поминат низ цистична дегенерација, и клинички да имитираат конгенитална вратна циста. Доколку кај возрасен пациент на иницијален преглед се констатира латерална цистична вратна маса, прво треба да се претпостави канцер, се додека не се докаже спротивното..

HIV која продуцира дифузна цервикална хиперпластична лимфаденоопатија, сама по себе е недијагностичка. Ryan and colleagues прв објавил случај за паротидно отекување кај HIV-позитивен пациент; **Vinay V Kumar<sup>77</sup>** во својот труд објавен 2011 во Journal of Canadian Dental Association нагласил: "Доколку се забележат на СТ мултипли паротидни цисти и големо аденоидно ткиво, дијагнозата за HIV инфекција е речиси сигурна".

Во последните години, напредокот на технологијата, особено развојот на *fast imaging techniques* значително го редуцираа времето на MR имицингот, но притоа не се компромитира квалитетот на MR сликите. Со faster imaging се редуцираат артефактите заради движењата на пациентот (дишење, работа на срцето). Консеквентно на тоа, MR имицингот се смета еднакво дијагностички како и СТ во детектирање на инволвирали лимфни јазли и паренхиматозни органи. Техничките унапредувања на MR имицингот со специјално дизајнирано *fast spin-echo (FSE)* овозможуваат *whole-body MR imaging* за релативно кратко време (приближно 15 мин.). Оваа нова техника веќе покажала потенцијал за стејцирање на лимфоми и канцери.

Со *MR лимфографијата* се избегнуваат грешките во стејцирање (*understaging*) заради микроскопски туморски инвазии и *overstaging* заради перитуморска инфламација. Со експанзија на оваа и други напредни техники, ќе се намалува потребата од инвазивна дијагностика на лимфните јазли.

Со развој на *multidetector CT-scanners*, може да се постигне подобра реконструкција во било која рамнина со резолуција која не се разликува од онаа на примарната рамнина на скенирање. Со употреба на *power contrast injectors* може да се постигне подобро појаснување на патолошкиот процес. Како резултат на ова, предностите на *MRI* во однос на *CT* за приказ на патолошки процеси во некои регии може да се намалат (база на јазик, под на уста, назо и орофарингс, и пара и ретрофарингеален простор).

Сегашната генерација на *PET scanners* има супериорна резолуција, и кај нетретираан пациент со малигна лимфаденопатија овозможува идентификација на тумор, особено во тешки случаи каде нема клинички, *CT* или *MRI* евидентна маса. Но, присуство на инфламација кај пациенти постоперативно и / или постирадиационо исто така може да предизвика позитивен наод. Како резултат на тоа, *PET* се користи кај тешки пациенти постстретмански, па негативен *PET* наод има висока корелација со отсуство на тумор.

*PET* дава функционални информации за ткивината активност; има подобра сензитивност и специфичност од *CT* во откривањето на неопластични фокуси и обезбедува супериорни стејцинг информации. Скенери со двојни модалитети (*CT+PET*) даваат уникатни податоци кои се однесуваат на активноста на резидуалното туморско ткиво т.е. даваат морфолошки и метаболни информации кои ја зголемуваат дијагностичката прецизност.

Сите актуелни имицинг техники (*USG, CT-scan* и *MR imaging*) се лимитирани во детектирање на нодални метастази првенствено заради тоа што детекцијата воглавном се базира на несензитивниот критериум за големина. Лимфотропните контрастни материјали се нов пристап за детекција на мали туморски нодули во лимфни јазли со нормална големина. Овие новоразвиени состави се *ретикулоендотелијален систем (RES)-targeted MR imaging контрастни супстанции* кои се состојат од ултрамали суперпарамагнетни партикли на железен оксид (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (USPIO)*) кои

се специфично развиени за MR лимфографија и кои ја унапредуваат детекцијата на минималните нодални метастази.

FNA е погодна како прва линија на инвештигација на клинички палпабилни маси на главата и вратот, бидејќи хируршката биопсија треба да се избегне се дотогаш кога веќе со сите останати дијагностички модалитети не може да се постави дијагнозата, образложува Shahzad<sup>67</sup> со соработниците

Colleen Anne Wright<sup>84</sup>, 2012 укажува дека имуноистохемијата во FNACB открива специфични антигени на клетките и се користи за идентификација или потврдување на тумори, како на пример карцином versus меланом, одредување на подтиповите на лимфомите, а се користи и за идентификување на специфичен инфективен причинител како CMV.

## **Цели**

Поставената дијагноза на вратната лимфаденопатија базирана на анамнеза, клинички преглед, имицинг дијагностика и тенкоигленена биопсија, е инсуфициентна и генерално не може да се смета за дефинитивна.. Стандардно во дијагностичка евалуација на вратната лимфаденопатија со лимфаденектомија како инвазивна метода, се добиваат конечни хистопатолошки резултати. Од тука произлегуваат следните цели:

1. Да се утврди дали постои корелација на клиничката дијагноза со дефинитивниот хистопатолошки наод
2. Да се испита корелацијата на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во однос на дефинитивниот хистопатолошки наод
3. Да се евалуира вредноста на имицинг дијагностиката (USG и CT) во однос на дефинитивниот хистопатолошки наод
4. Да се дефинира потребата од имунохистохемиски пристап во хистопатолошката анализа на биопсираниот материјал за дефинитивниот третман на болеста

## **Материјал и метод**

---

## **Материјал и методи**

### ***Материјал***

За реализација на поставените цели на оваа магистерска студија, беше спроведена ретроспективна анализа на 116 пациенти со клинички дијагнози: туморска маса на вратот и лимфаденопатија на вратот. Сите пациенти вклучени во оваа студија се хируршки третирани на "Клиниката за хирургија на лице, вилици и врат - максилофацијална хирургија" во Скопје, во период од 2008-2012 година. За добивање на податоци за хоспитализираните пациенти беа користени болничките истории на пациентите. Еден дел од податоците за FNA, USG и CT се добиени од "УКРО- Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија" и "Универзитетска клиника за хематологија", во Скопје.

За остварување на истражувачките цели, испитаниците беа поделени во две групи со две работни / клинички дијагнози: туморска маса на вратот и вратна лимфаденопатија. Во работната дијагноза лимфаденопатија на вратот, се вклучени следниве клинички дијагнози: Lymphadenitis, Lymphoma malignum, Hodgkin's lymphoma и non-Hodgkin's lymphoma бидејќи дел од испитаниците беа упатувани од Клиниката за хематологија, Клиниката за пулмо-алергологија и Институтот за фтизиологија при Клинички центар- Скопје со веќе поставена клиничка дијагноза.

### ***Метод***

За поставување на крајната дијагноза беше евалуиран спроведениот дијагностички протокол за секоја патологија посебно.

### ***Клинички испитувања***

Во поставување на клиничката дијагноза покрај анамнестичкото проследување, во кое вниманието беше фокусирано на главните тегоби, сегашна болест, минати заболувања, лична, социо-епидемиолошка, фармаколошка, алерголошка, фамилијарна анемнеза, и

## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

---

имунизацијски статус, во општиот статус и статус по системи беа користени и клинички инвестигации: инспекција и бимануелна палпација.

### *Параклинички испитувања*

Пациентите предоперативно беа проследувани со дополнителни параклинички истражувања: тенкоиглена биопсија, USG и СТ.

Кај сите пациенти беа направени рутински лабораториски испитувања: комплетна крвна слика со диференцијална, биохемиски испитувања (ензимски статус), и рентгенографија на бели дроби. По потреба кај селектирани случаи (актиномикоза), и микробиолошко и културално испитување.

Пациентите кај кои по спроведениот дијагностички алгоритам беше поставена индикација за хируршко-дијагностичка биопсија на лимфниот јазол, се реализира лимфаденектомија со екстирпација на целосен лимфен јазол за да се сочува комплетната архитектура на јазолот, во ОЕТА.

Крајно, хистопатолошкиот наод како златен стандард беше компариран со другите варијабли од дијагностичкиот алгоритам (работна / клиничка дијагноза, тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA), USG и СТ имицинг.

### *Статистички метод*

Сите собрани статистички податоци од интерес се обработувани со помош на следните статистички методи:

- сите статистички серии, според сите дефинирани варијабли се табеларно и графички прикажани;
- структурата на нумеричките серии е анализирана со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);

## *Дијагностички постапки во претератски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

---

- структурата на атрибутивните статистички серии е анализирана со помош на односи и пропорции;
- анализа на односите меѓу атрибутивните статистички серии е направена со Pearson-овиот  $\chi^2$  – тест;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две аритметички средини кај независните примероци (помеѓу групите) е направено со Student-ов t- тест;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две пропорции кај независните примероци (помеѓу групите) е направено со Mann Whitney U Test;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две пропорции кај зависните примероци (во испитуваните групи) е направено со непараметарскиот Wilcoxon – ов тест на еквивалентни парови;
- тестирање на значајност на разлики меѓу три пропорции кај независните примероци (три групи на бенигни лимфаденопатии и три групи на малигни лимфоми) е направено со анализа на варијанса (ANOVA) и Tukey HSD Test;
- Сензитивноста и специфичноста на испитуваните дијагностички методи е пресметувана со помош на тестот за сензитивност и специфичност.

## **Результати**

---

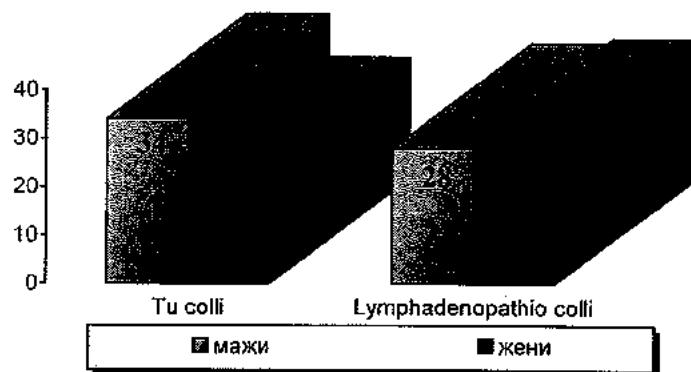
## Резултати

Во трудот се анализирани вкупно 116 пациенти, од кои 59(50,9%) биле со клиничка дијагноза Tu colli, а останатите 57(49,1%) имале клиничка дијагноза Lymphadenopathio colli. Во првата испитувана група (N1) со клиничка дијагноза Tu colli, 34(57,6%) испитаници се од машки пол, а останатите 25(42,4%) се жени. Во втората испитувана група (N2) со клиничка/упатна дијагноза Lymphadenopathio colli, 28(49,1%) испитаници се од машки, а 26(50,9%) се од женски пол. На табела број 1 и графикон број 1 е дадена дистрибуцијата на испитаниците од двете испитувани групи според пол. Непостои корелација (асоцијација) помеѓу клиничката дијагноза и полот ( $\chi^2 = 0,87 \quad df = 1 \quad p = 0,3503$ ). Во однос на полот непостои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test:  $Z = -0,798 \quad p = 0,4296$ ). (Табела број 1 и Графикон број 1)

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитаниците од двете испитувани групи според пол

Пол	Tu colli (N1)	Lymphadenopathio colli (N2)	Вкупно
Мажи	34 (57,6%)	28 (49,1%)	62
Жени	25 (42,4%)	29 (50,9%)	54
Вкупно	59 (100%)	57 (100%)	116

Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитаниците од испитувани групи според пол

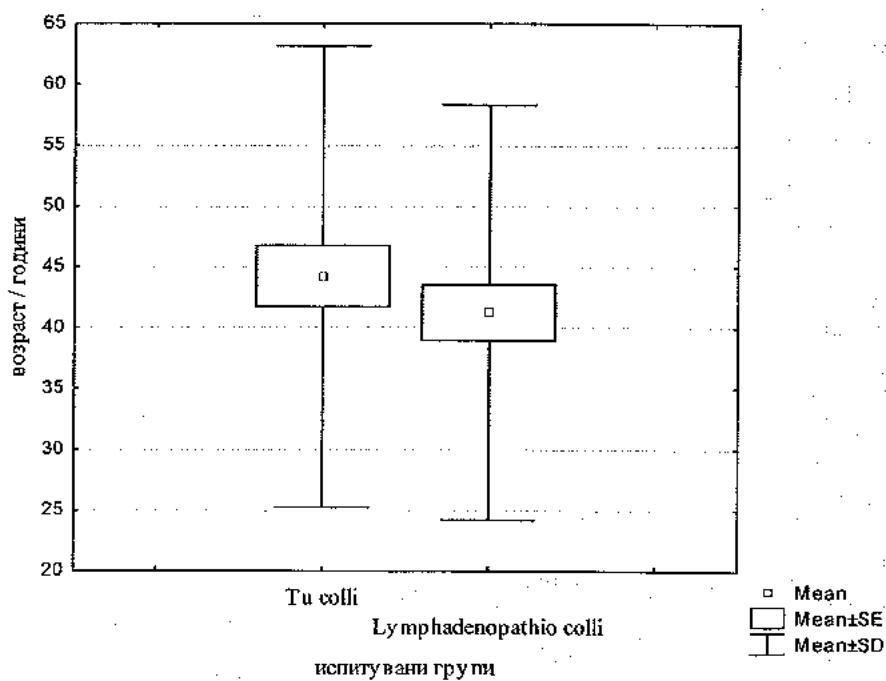


Испитаниците со клиничка дијагноза *Tu colli* (N1) беа со просечна возраст од  $44,25 \pm 18,64$  години, при што најмладиот пациент имаше 8, а најстариот 75 години. Испитаниците со клиничка дијагноза *Lymphadenopathio colli* (N2) беа на возраст од  $42,10 \pm 17,66$  години, при што најмладиот пациент имаше 15, а најстариот 83 години. Во однос на возраста непостои статистички значајна разлика помеѓу пациентите од двете испитувани групи (Student - ov t - test:  $t = 0,637$     $p = 0,5255$ ). (Табела бр. 2 и Графикон бр. 2)

Табела бр. 2. Средни вредности на возрастта кај испитаниците од двете испитувани групи

Испитувани групи	просек	СД	min.	max.
<i>Tu colli</i> (N1)	44,25	18,64	8	75
<i>Lymphadenopathio colli</i> (N2)	42,10	17,66	15	83

Графикон бр. 2. Средни вредности на возрастта кај испитаниците од двете испитувани групи



Според патохистолошкиот наод на испратениот материјал, во испитуваната група N1 со упатна дијагноза Tu colli, кај 20 (33,9%) испитаници е дијагностициран Non-Hodgkin's lymphoma, кај 12 (20,3%) лица Hodgkin's lymphoma, кај 4 (6,8%) лица Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski), а кај 10 (16,9%) лица се дефинирани останати вратни маси. Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica била дијагностицирана кај 6 (10,2%) пациенти, 3 (5,1%) лица имале Lymphadenitis chr. granulomatosa non – specifica, а 4 (6,8%) лица имале Lymphadenitis chr. reactiva benigna.

Во испитуваната група N2 со дијагноза Lymphadenopatio colli, кај најголем број на испитаници - 22 (38,6%) се дијагностициран Hodgkin's lymphoma , кај 13 (22,8%) лица Non-Hodgkin's lymphoma, кај 3 (5,3%) лица Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski), а кај 3 (5,3%) лица се описаны останати вратни маси. Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica била дијагностицирана кај 7 (12,3%) пациенти, 2 (3,5%) лица имале Lymphadenitis chr. granulomatosa non – specifica, а кај 7 (12,3%) пациенти патохистолошкиот наод бил во прилог на Lymphadenitis chr. reactiva benigna. (Табела бр. 3 и Графикон бр. 3)

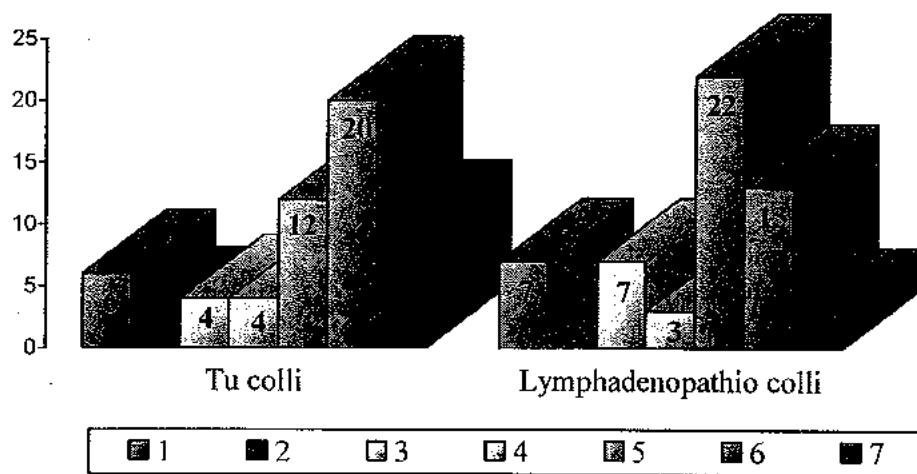
*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Во однос на патохистолошкиот наод, постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test:  $Z = 2,023 \quad p = 0,0429$ ).  
(Табела број 3 и Графикон број 3)

Табела бр. 3. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според патохистолошки наод (PH)

PH – наод	Tu colli (N1)	Lymphadenopathio colli (N2)
<b>Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (1)</b>	6 (10,2%)	7 (12,3%)
<b>Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica (2)</b>	3 (5,1%)	2 (3,5%)
<b>Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (3)</b>	4 (6,8%)	7 (12,3%)
<b>Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski) (4)</b>	4 (6,8%)	3 (5,3%)
<b>Hodgkin's lymphoma (5)</b>	12 (20,3%)	22 (38,6%)
<b>Non- Hodgkin's lymphoma (6)</b>	20 (33,9%)	13 (22,8%)
<b>Останати вратни маси (7)</b>	10 (16,9%)	3 (5,3%)
<b>Вкупно</b>	<b>59 (100,0%)</b>	<b>57 (100,0%)</b>

Графикон бр. 3. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според патохистолошки наод (PH)



Според патохистолошкиот наод, вкупно 13 пациентите со *Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica*, беа со просечна возраст од  $36,9 \pm 17$  години, при што најмладиот пациент имаше 8, а најстариот 58 години. Од нив, со дијагноза Туберкузен цервикален лимфаденитис беа вкупно 7 пациенти со просечна возраст од  $33,7 \pm 17,3$  години ( $\text{min} = 8$  год. ;  $\text{max} = 54$  год.), со дијагноза Brucellosis беа вкупно 3 лица со просечна возраст од  $32,6 \pm 19,6$  години ( $\text{min} = 18$  год. ;  $\text{max} = 55$  год.), со дијагноза Болест на мачкино гребење (cat scratch disease) беа 2 лица со просечна возраст од  $45,5 \pm 17,7$  години (еден на 33 год. и еден на 58 год.), а еден пациент на возраст од 55 година беше со дијагноза Actinomycosis. (Табела бр. 4 и Графикон бр. 4)

Вкупно 5 пациентите со *Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica*, беа со просечна возраст од  $43,6 \pm 16,6$  години - најмладиот пациент имаше 19, а најстариот 64 години. Од нив, со дијагноза Sarcoidosis беа 4 пациенти со просечна возраст од  $49,8 \pm 10,7$  години ( $\text{min} = 38$  год. ;  $\text{max} = 64$  год.). (Табела бр. 4 и Графикон бр. 4)

Вкупно 11 пациентите со *Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica*, беа со просечна возраст од  $43,0 \pm 19,9$  години, при што најмладиот пациент имаше 15, а најстариот 73 години.

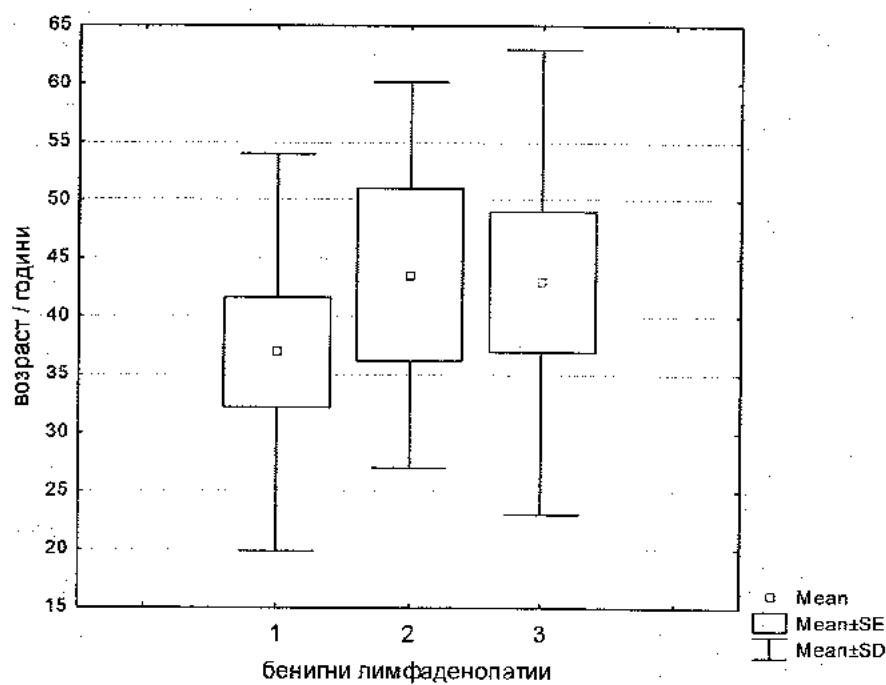
*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека непостој статистички значајна разлика во однос на возраста помеѓу пациентите со бенигни лимфаденопатии (ANOVA:  $F = 0,428$   $p = 0,6569$ ). (Табела бр. 4 и Графикон бр. 4)

Табела бр. 4. Средни вредности на возрастта кај сите испитаници со бенигни лимфаденопатии

Бенигни лимфаденопатии	просек	СД	min.	max.
Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (1)	36,9	17,1	8	58
Lymphadenitis chr. granulom. non-specifica (2)	43,6	16,6	19	64
Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (3)	43,0	19,9	15	73

Графикон бр. 4. Средни вредности на возрастта кај сите испитаници со бенигни лимфаденопатии

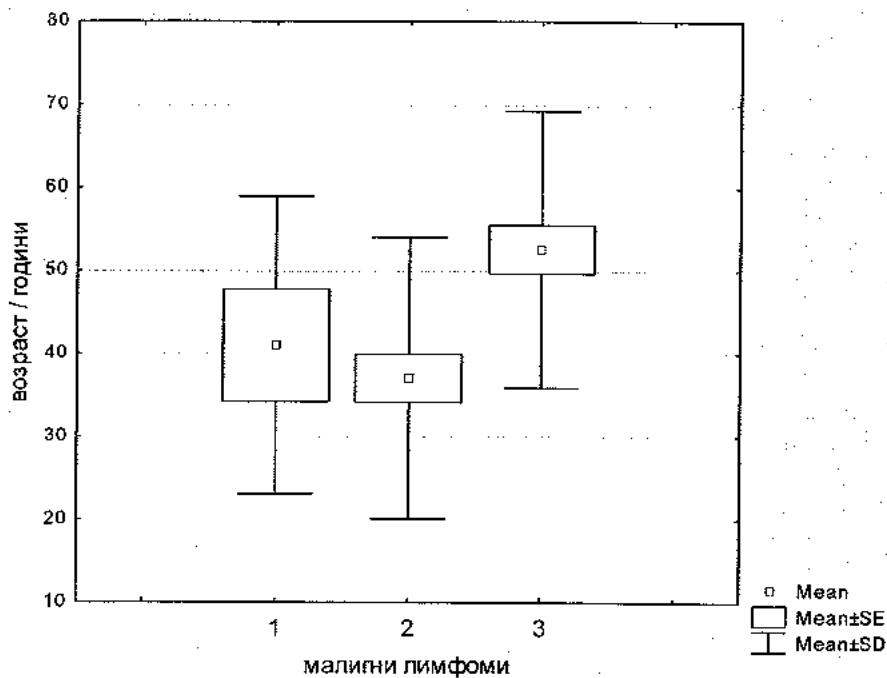


Од вкупно 74 пациентите со малигна лимфаденопатија, 7 беа со Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski), со просечна возраст од  $41,0 \pm 17,9$  години, при што најмладиот пациент имаше 17, а најстариот 70 години. Со Hodgkin's lymphoma беа вкупно 34 пациенти со просечна возраст од  $37,3 \pm 17,0$  години, најмладиот пациент имаше 15, а најстариот 75 години. Со дијагноза Non- Hodgkin's lymphoma беа вкупно 33 пациенти со просечна возраст од  $52,6 \pm 16,9$  години, најмладиот пациент имаше 14, а најстариот 83 години. Според анализата на варијанса, во однос на возраста постои статистички значајна разлика помеѓу пациентите со малигни лимфаденопатии (ANOVA:  $F = 7,205$   $p = 0,0014$ ). Помеѓу возраста на пациентите со метастатски лимфаденопатии и со Hodgkin's lymphoma ( $p = 0,8392$ ), и помеѓу пациентите со метастатски лимфаденопатии и со Non- Hodgkin's lymphoma ( $p = 0,2348$ ) разликите не се значајни. Помеѓу возраста на пациентите со Hodgkin's и Non- Hodgkin's lymphoma разликата е значајна (Tukey HSD Test:  $p = 0,0011$ ). Пациентите со Hodgkin's lymphoma се значајно помлади од оние со Non- Hodgkin's lymphoma. (Табела бр. 5 и Графикон бр. 5)

Табела бр. 5. Средни вредности на возраста кај сите испитаници со малигни лимфаденопатии

Малигни лимфаденопатии	Просек	СД	min.	max.
Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski) (1)	41,0	17,9	17	70
Hodgkin's lymphoma (2)	37,3	17,0	15	75
Non- Hodgkin's lymphoma (3)	52,6	16,9	14	83

Графикон бр. 5. Средни вредности на возраста кај сите испитаници со малигни лимфоми



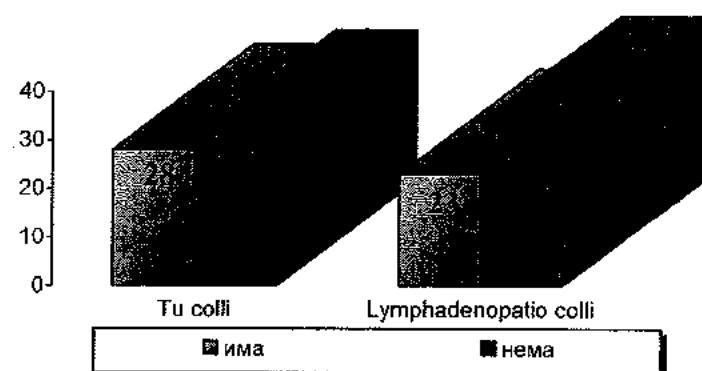
Од вкупно 116 лица кои се вклучени во студијата, имунохистохемија е направена кај 28 (47,5%) пациенти од првата и кај 23 (40,4%) пациенти од втората испитувана група, односно, кај вкупно 51 пациент. Во однос на бројот на пациенти кај кои е направена имунохистохемија, непостои статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test:  $Z = -0,659$     $p = 0,5093$ ). (Табела број 6 и Графикон број 6)

*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 6. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според направена имунохистохемија

имунохистохемија	Tu colli (N1)	Lymphadenopatio colli (N2)	вкупно
има	28 (47,5%)	23 (40,4%)	51
нема	31 (52,5%)	34 (59,6%)	65
вкупно	59 (100,0%)	57 (100,0%)	116

Графикон бр. 6. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според направена имунохистохемија



*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

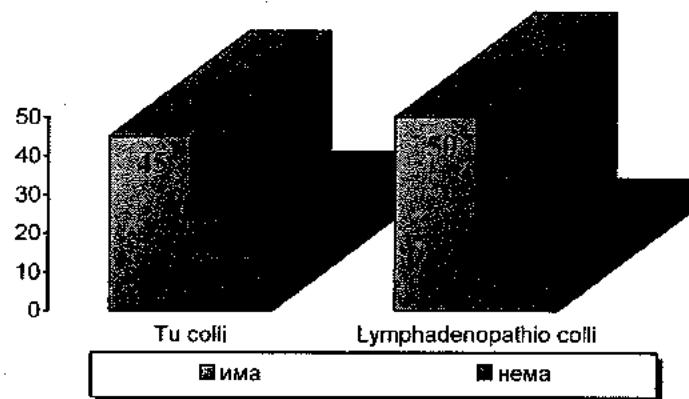
---

Тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA) е направена кај 45 (76,3%) пациенти од првата испитувана група со дијагноза *Tu colli* и кај 50 (87,7%) пациенти од втората испитувана група со дијагноза *Lymphadenopathio colli*. Во однос на пациентите кај кои е направена тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA), непостои статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test:  $Z = 1,226 \quad p = 0,2202$ ). (Табела број 7 и Графикон број 7)

Табела бр. 7. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според направена тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)

FNA	<i>Tu colli</i> (N1)	<i>Lymphadenopathio colli</i> (N2)	вкупно
има	45 (76,3%)	50 (87,7%)	95
нема	14 (23,7%)	7 (12,3%)	21
вкупно	59 (100,0%)	57 (100,0%)	116

Графикон бр. 7. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според направена тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)



Според наодот на испратениот материјал од тенкоиглената аспирациона биопсија, во испитуваната група N1 со дијагноза Tu colli, кај 9 (20,0%) испитаници е дијагностициран Non-Hodgkin's lymphoma, кај 8 (17,8%) лица Hodgkin's lymphoma, кај 5 (11,1%) лица Malignant lymphoma, а Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski) не е дијагностицирана. Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica била дијагностицирана кај 4 (8,9%) пациенти, 1 (2,2%) лице имало Lymphadenitis chr. granulomatosa non – specifica, а кај 5 (11,1%) лица била дијагностицирана Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica.

Во испитуваната група N2 со дијагноза Lymphadenopathio colli, кај најголем број на испитаници - 16 (32,0%) е дијагностициран Hodgkin's lymphoma, кај 9 (18,0%) лица Non-Hodgkin's lymphoma, кај 6 (12,0%) лица Malignant lymphoma, а кај 2 (4,0%) лица Lymphadenitis chr. reactiva maligna (metastatski). Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica била дијагностицирана кај 3 (6,0%) пациенти, а кај 9 (18,0%) пациенти наодот бил во прилог на Lymphadenitis chr. reactiva benigna.

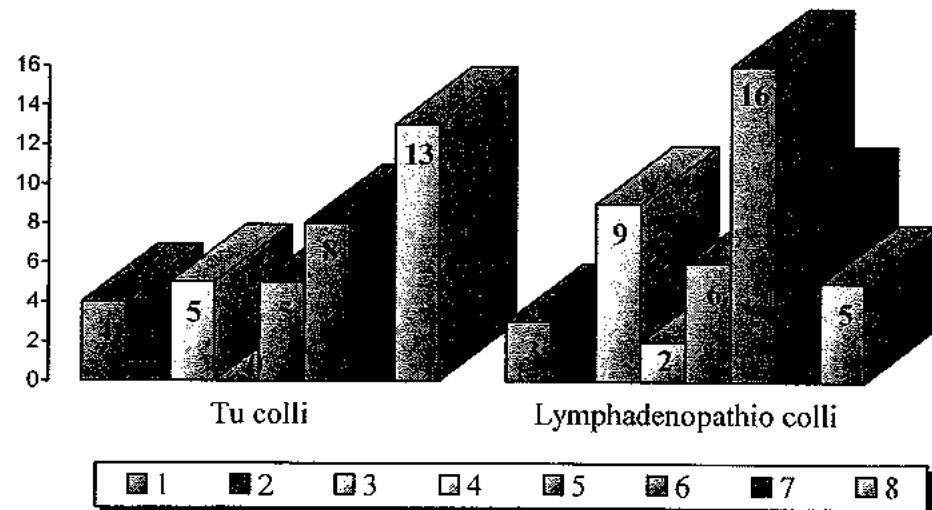
Со дијагноза за останати вратни маси биле 13 (28,9%) пациенти од првата и 5 (10,0%) пациенти од втората испитувана група.

Во однос на добиениот наод од тенкоиглената аспирациона биопсија, непостои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test: Z = 1,583 p = 0,1132). (Табела број 8 и Графикон број 8)

Табела бр. 8. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според резултатот од тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)

FNA – наод	Tu colli (N1)	Lymphadenopathio colli (N2)
<b>Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (1)</b>	4 (8,9%)	3 (6,0%)
<b>Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica (2)</b>	1 (2,2%)	0 (0%)
<b>Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (3)</b>	5 (11,1%)	9 (18,0%)
<b>Lymphadenitis chr. reactiva maligna (метастатски) (4)</b>	0 (0%)	2 (4,0%)
<b>Malignant lymphoma (5)</b>	5 (11,1%)	6 (12,0%)
<b>Hodgkin's lymphoma (6)</b>	8 (17,8%)	16 (32,0%)
<b>Non- Hodgkin's lymphoma (7)</b>	9 (20,0%)	9 (18,0%)
<b>Останати вратни маси</b>	13 (28,9%)	5 (10,0%)
<b>Вкупно</b>	<b>45 (100,0%)</b>	<b>50 (100,0%)</b>

Графикон бр. 8. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според резултатот од тенкоиглена аспирациона биопсија



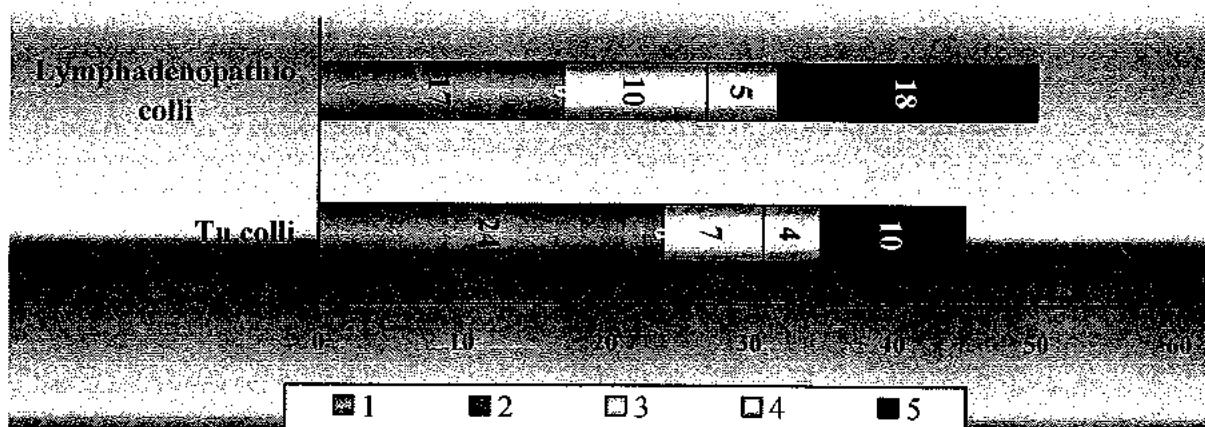
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Според наодите од тенкоиглената аспирациона биопсија, најголем број на пациенти од првата испитувана група (N1) - 24 (53,3%) се класифицирани во I – ва класификациона група, 10 (22,2%) лица имаат V – та класификацион група група, 7 (15,6%) лица се III-та класификациона група, а 4 (8,9%) лица се класифицирани како IV – та класификациона група. Најголем број на пациенти од втората испитувана група (N2) се класифицирани во V- та 18 (36,0%) и во I – ва класификациона група - 17 (34,0%) лица. За 10 (20,0%) лица наодот е класифициран како III-та, а за 5 (10,0%) лица како IV – та класификациона група. Во однос на добиениот наод за класификациони групи, постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи (Mann-Whitney U Test: Z = - 2,091 p = 0,0365). (Табела број 9 и Графикон број 9)

Табела бр. 9. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според класификациони групи од тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)

FNA класификациони групи	Tu colli (N1)	Lymphadenopathio colli (N2)	вкупно
I група	24 (53,3%)	17 (34,0%)	41
II група	0 (0%)	0 (0,0%)	0
III група	7 (15,6%)	10 (20,0%)	17
IV група	4 (8,9%)	5 (10,0%)	9
V група	10 (22,2%)	18 (36,0%)	28
Вкупно	45 (100,0%)	50 (100,0%)	95

Графикон бр. 9. Дистрибуција на пациентите од двете испитувани групи според класификациони групи од тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)



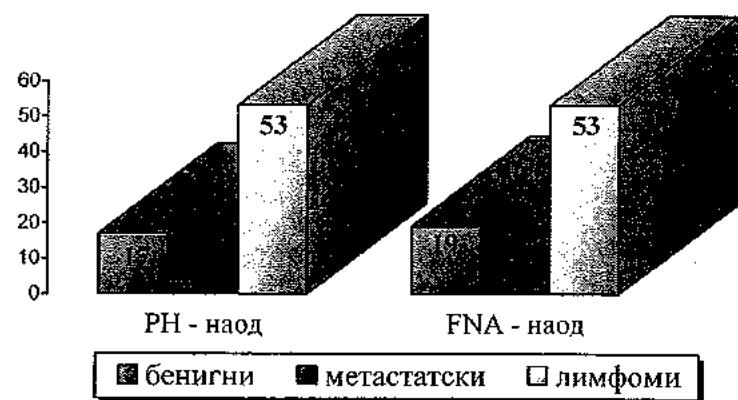
Со цел да се споредат патохистолошкиот наод и наодот од тенкоиглената аспирациона биопсија, направена е дистрибуција на пациентите според типот на лимфаденопатијата: бенигни лимфаденопатии (*Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica*, *Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica* и *Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica*), метастатски промени (*Lymphadenitis chr. reactiva maligna*) и малигни лимфоми (*Hodgkin's lymphoma*, *Non-Hodgkin's lymphoma* и *Malignant lymphoma*).

Анализата покажа дека постои корелација (асоцијација) помеѓу патохистолошки наод и наодот добиен со тенкоиглена аспирациона биопсија ( $\chi^2 = 12,452 \quad df = 2 \quad p = 0,0143$ ). Во однос на добиениот наод од/помеѓу двете дијагностички методи, непостои статистички значајна разлика (Wilcoxon Matched Pairs Test:  $Z = 0,2433 \quad p = 0,8077$ ). (Табела број 10 и Графикон број 10)

Табела бр. 10. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од тенкоиглена аспирациона биопсија

Тип на промени / заболувања	Патохистолошки наод (PH)	Тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)
Бенигни	17 (23,0%)	19 (25,7%)
Метастатски	4 (5,4%)	2 (2,7%)
Малигни лимфоми	53 (71,6%)	53 (71,6%)
Вкупно	74 (100,0%)	74 (100,0%)

Графикон бр. 10. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од тенкоиглена аспирациона биопсија



## *Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод кој претставува „златен стандард“, покажа дека FNA со сигурност од 53% ги дијагностицира бенигните лимфаденопатии (вистина позитивните / бенигните). Тестот за специфичност покажа дека тенкоиглената аспирациона биопсија со сигурност од 83% ги дијагностицира небенигните лимфаденопатии (вистина негативните/небенигни). Позитивната предиктивна вредност изнесува 47,4% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни со тенкоиглената аспирациона биопсија се навистина бенигни. Негативната предиктивна вредност изнесува 86% и покажува колку од дијагностицираните како небенигни се навистина небенигни (метастатски лимфаденопатии и малигни лимфоми).

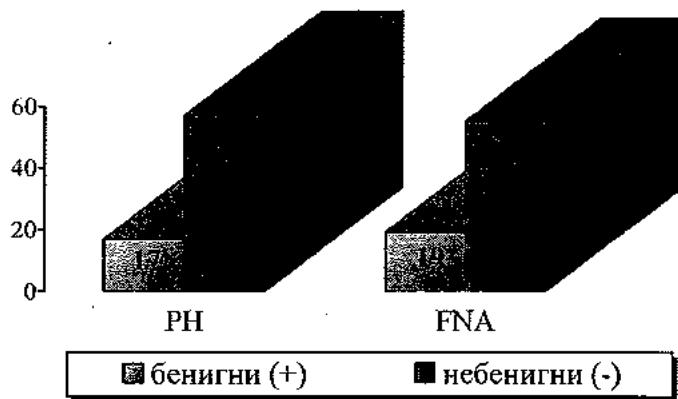
Резултатите покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии (accuracy = 75,7%).

Табела бр. 11. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Бенигни (+)	9 (вистина +)	10 (лажно +)	19
Небенигни (-)	8 (лажно -)	47 (вистина -)	55
вкупно	17	57	74

$$Se = 53\%; \quad Sp = 83\%; \quad + PV = 47,4\%; \quad - PV = 86\%;$$

Графикон бр. 11. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии



Тестот за сензитивност покажа дека тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) не ги дијагностицира метастатските лимфаденопатии (истина позитивните метастатски ).

Од друга страна пак, тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 97% ги дијагностицира неметастатските лимфаденопатии (истина негативните / неметастаски, што подразбира, бенигни лимфаденопатии и малигни лимфоми ).

Позитивната предиктивна вредност е 0%, односно, покажува дека двесте дијагностиирани метастатски лимфаденопатии со тенкоиглената аспирациона биопсија се лажно позитивни (не се метастатски промени). Негативната предиктивна вредност изнесува 94,4% и покажува колку од дијагностицираните како неметастатски промени се истината неметастатски (малигни лимфоми и бенигни лимфаденопатии).

Резултатите покажуваат дека FNA нема дијагностичка вредност при дијагностицирањето на метастатските лимфаденопатии, но високата Sp и – PV ја прават оваа метода погодна за дијагностицирање на неметастатските (лимфоми и бенигните лимфаденопатии) (accuracy = 91,9%).

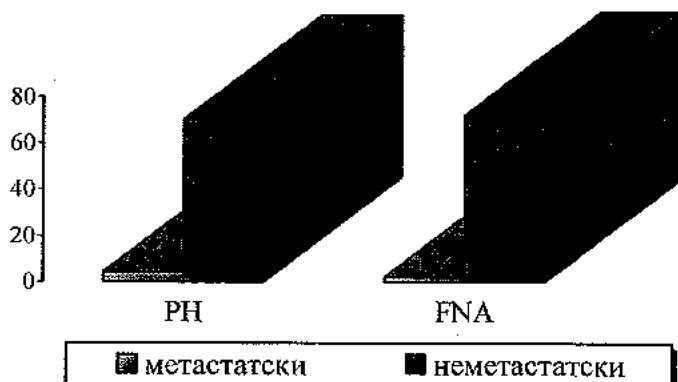
*Дијагностички постапки во претератски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 12. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на метастатски лимфаденопатии

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Метастатски (+)	0 (истина +)	2 (ложно +)	2
Неметастатски (-)	4 (ложно -)	68 (истина -)	72
вкупно	4	70	74

$$Se = 0\%; \quad Sp = 97\%; \quad + PV = 0\%; \quad - PV = 94,4\%;$$

Графикон бр. 12. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на метастатски лимфаденопатии



## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 83% ги дијагностицира малигните лимфоми (вистина позитивните).

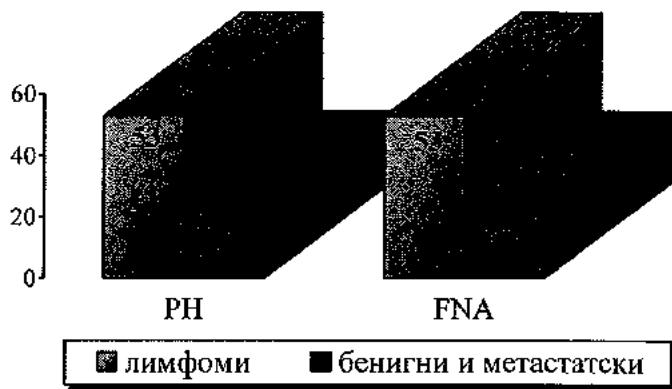
Тестот за специфичност покажа дека тенкоиглената аспирациона биопсија со сигурност од 57% ги дијагностицира вистина негативните – бенигни лимфаденопатии и метастатските. Позитивната предиктивна вредност изнесува исто така 83% и покажува колку од дијагностицираните како малигни лимфоми со FNA се навистина малигни лимфоми. Негативната предиктивна вредност изнесува 57% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни и метастатски се навистина бенигни и метастатски. Резултатите покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на малигните лимфоми (глобална точност - accuracy = 75,7%).

Табела бр. 13. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на малигните лимфоми

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		Вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Малигни лимфоми (+)	44 (вистина +)	9 (лажно +)	53
Малигни лимфоми (-)	9 (лажно -)	12 (вистина -)	21
вкупно	53	21	74

$$Se = 83\%; \quad Sp = 57\%; \quad + PV = 83\%; \quad - PV = 57\%;$$

Графикон бр. 13. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на малигните лимфоми



Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 16,7% ги дијагностицира Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (истина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 94% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (истина негативните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 28,6% и покажува колку од дијагностицираните како Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica со FNA се истински специфични грануломатози. Негативната предиктивна вредност изнесува 88,6% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се истински други наоди.

Резултатите покажуваат дека FNA нема значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica.

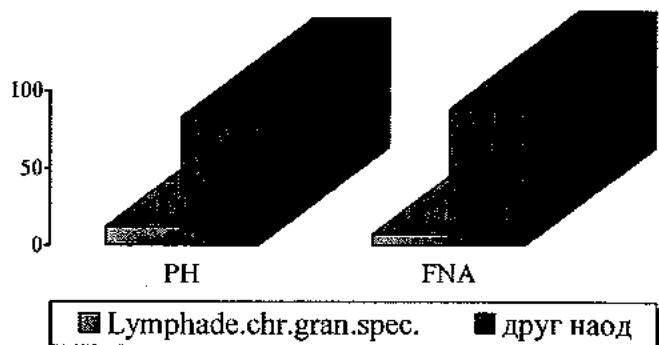
*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 14. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (+)	2 (истина +)	5 (ложно +)	7
Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica (-)	10 (ложно -)	78 (истина -)	88
Вкупно	12	83	95

Se = 16,7%; Sp = 94%; + PV = 28,6%; - PV = 88,6%;

Графикон бр. 14. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica



*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност на FNA во однос на РН наодот покажа дека FNA не ги дијагностицира Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica (истина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 98,9% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica (истина негативните).

Позитивната предиктивна вредност е 0 и покажува дека дијагностицираните како Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica со FNA не се истина неспецифични грануломатози. Негативната предиктивна вредност изнесува 97,9% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се истина други наоди.

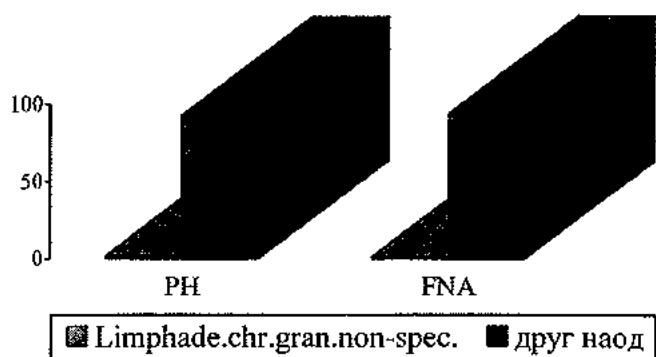
Резултатите покажуваат дека FNA нема значајна дијагностичка вредност во дијагностиирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica.

Табела бр. 15. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностиирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Lymphadenitis chr. granulomat. non-specifica (+)	0 (истина +)	1 (ложно +)	1
Lymphadenitis chr. granulomat. non-specifica (-)	2 (ложно -)	92 (истина -)	94
Вкупно	2	93	95

$$Se = 0\%; \quad Sp = 98,9\%; \quad + PV = 0\%; \quad - PV = 97,9\%;$$

Графикон бр. 15. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica



Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 33,3% дијагностицира Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (истина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 87,2% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на Lymphadenitis chr. reactiva benigna (истина негативните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 21,4% и покажува колку од дијагностицираните како Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica со FNA се истински реактивни неспецифични бенигни лимфаденити. Негативната предиктивна вредност изнесува 92,6% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се истински други наоди.

Резултатите покажуваат дека FNA нема многу значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica.

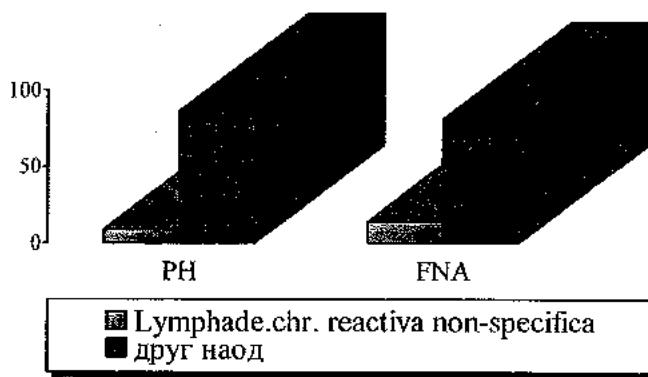
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 16. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica benigna

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (+)	3 (истина +)	11 (ложно +)	14
Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica (-)	6 (ложно -)	75 (истина -)	81
Вкупно	9	86	95

$$Se = 33,3\%; \quad Sp = 87,2\%; \quad + PV = 21,4\%; \quad - PV = 92,6\%;$$

Графикон бр. 16. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica



*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 58% ги дијагностицира Hodgkin's lymphoma (вистина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 90,6% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на Hodgkin's lymphoma (вистина негативните).

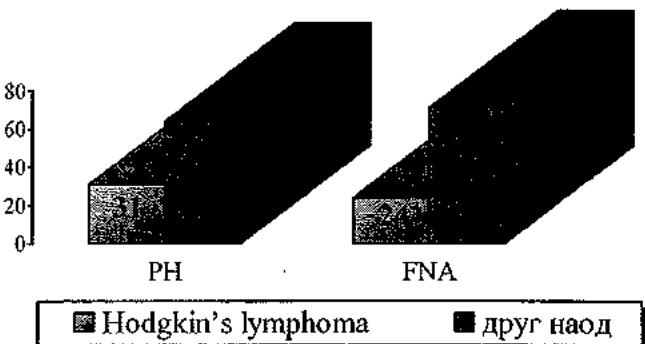
Позитивната предиктивна вредност изнесува 75% и покажува колку од дијагностицираните како Hodgkin's lymphoma со FNA се навистина Hodgkin's lymphoma. Негативната предиктивна вредност изнесува 81,7% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се навистина други наоди (Hodgkin's lymphoma (-)). Резултатите покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностиирањето на Hodgkin's lymphoma. (accuracy = 80,0%).

Табела бр. 17. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностиирањето на Hodgkin's lymphoma

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Hodgkin's lymphoma (+)	18 (вистина +)	6 (лажно +)	24
Hodgkin's lymphoma (-)	13 (лажно -)	58 (вистина -)	71
Вкупно	31	64	95

$$Se = 58,1\%; \quad Sp = 90,6\%; \quad + PV = 75\%; \quad - PV = 81,7\%;$$

Графикон бр. 17. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Hodgkin's lymphoma



Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 60% го дијагностицира Non-Hodgkin's lymphoma (вистина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 95,7% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на Non- Hodgkin's lymphoma (вистина негативните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 83,3% и покажува колку од дијагностицираните како Non- Hodgkin's lymphoma со FNA се навистина Non- Hodgkin's lymphoma. Негативната предиктивна вредност изнесува 87% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се навистина други наоди ( Non-Hodgkin's lymphoma (-) ).

Резултатите покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на Non- Hodgkin's lymphoma. (accuracy = 86,3%).

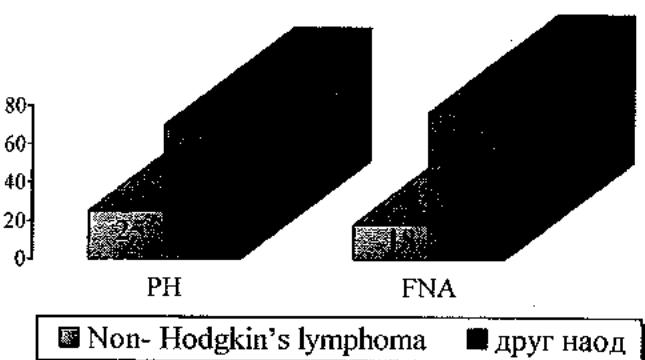
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 18. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Non- Hodgkin's lymphoma

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (PH)		вкупно
	PH (+)	PH (-)	
Non- Hodgkin's lymphoma (+)	15 (истина +)	3 (лажно +)	18
Non- Hodgkin's lymphoma (-)	10 (лажно -)	67 (истина -)	77
Вкупно	25	70	95

Se = 60,0%; Sp = 95,7%; + PV = 83,3%; - PV = 87%;

Графикон бр. 18. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на Non- Hodgkin's lymphoma



## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA), во однос на патохистолошкиот наод покажа дека FNA со сигурност од 70% ги дијагностицира останатите вратни маси (вистина позитивните) (браниогени цисти, липоми, хигром, Warthin tumor, неурофибром, екстрамедуларна хематопоеза во лимфни јазли, струма и ектопична тироидеа).

Тестот за специфичност покажа дека FNA со сигурност од 87% ги дијагностицира наодите кои не се во прилог на останатите вратни маси (вистина негативните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 38,9% и покажува колку од дијагностицираните како останатите вратни маси со FNA се наистина останати вратни маси. Негативната предиктивна вредност изнесува 96% и покажува колку од дијагностицираните како други наоди се наистина други наоди.

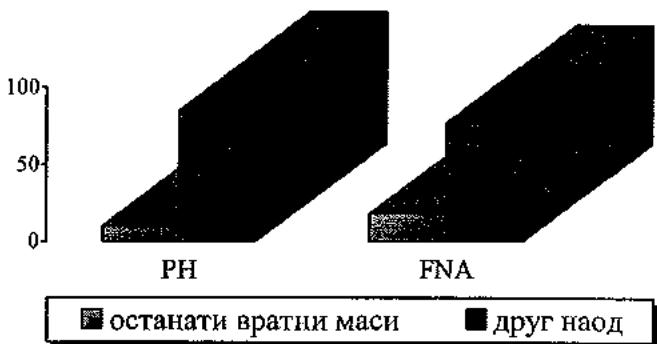
Резултатите покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностиирањето на останатите вратни маси (accuracy = 85,3%).

Табела бр. 19. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностиирањето на останати вратни маси

тенкоиглена аспирациона биопсија (FNA)	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Останати вратни маси (+)	7 (вистина +)	11 (лажно +)	18
Останати вратни маси (-)	3 (лажно -)	74 (вистина -)	77
Вкупно	10	85	95

$$Se = 70,0\%; \quad Sp = 87,1\%; \quad + PV = 38,9\%; \quad - PV = 96,1\%;$$

Графикон бр. 19. Тест за сензитивност и специфичност на тенкоиглената аспирациона биопсија (FNA) во дијагностицирањето на останати вратни маси

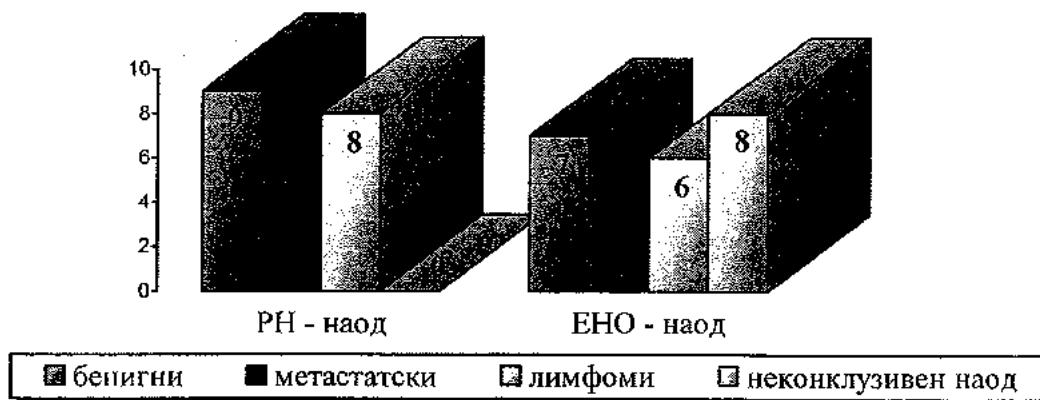


Со цел да се споредат патохистолошкиот наод и наодот од ултрасонографијата (USG), направена е дистрибуција на пациентите според типот на лимфаденопатиите: бенигни (Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica, Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica и Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica), метастатски (Lymphadenitis chr. reactiva maligna) и малигни лимфоми (Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma и Malignant lymphoma). Кај 8 од вкупно 22 лица, USG наодот е неконклузивен. Анализата покажа дека непостои корелација помеѓу патохистолошки наод и USG наодот добиен за нашите испитаници ( $\chi^2 = 5,732$     $df = 6$     $p = 0,4539$ ). Во однос на добиениот наод помеѓу двете дијагностички методи постои статистички значајна разлика (Wilcoxon Matched Pairs Test:  $Z = 2,068$     $p = 0,0385$ ). (Табела број 20 и Графикон број 20)

Табела бр. 20. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од ултрасонографија (USG)

Тип на промени / заболувања	Патохистолошки наод (PH)	USG наод
Бенигни	9 (40,9%)	7 (31,8%)
Метастатски	5 (22,7%)	1 (4,5%)
Малигни лимфоми	8 (36,4%)	6 (27,3%)
Неконклузивен наод	/	8 (36,4%)
Вкупно	22 (100,0%)	22 (100,0%)

Графикон бр. 20. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од ултрасонографија (USG)



Тестот за сензитивност на ултрасонографијата (USG) во однос на патохистолошкиот наод, покажа дека ултрасонографијата со сигурност од 22,2% ги дијагностицира бенигните лимфаденопатии (истина позитивните / бенигните ).

Тестот за специфичност покажа дека ултрасонографијата со сигурност од 61,5% ги дијагностицира небенигните лимфаденопатии (истина негативните/небенигни).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 28,6% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни со ултрасонографијата се наистина бенигни. Негативната предиктивна вредност изнесува 53,3% и покажува колку од дијагностицираните како небенигни се наистина небенигни (малигни лимфоми и метастатски).

Резултатите покажуваат дека ултрасонографијата нема многу значајна дијагностичка вредност во дијагностиирањето на бенигните лимфаденопатии (accuracy = 45,5%).

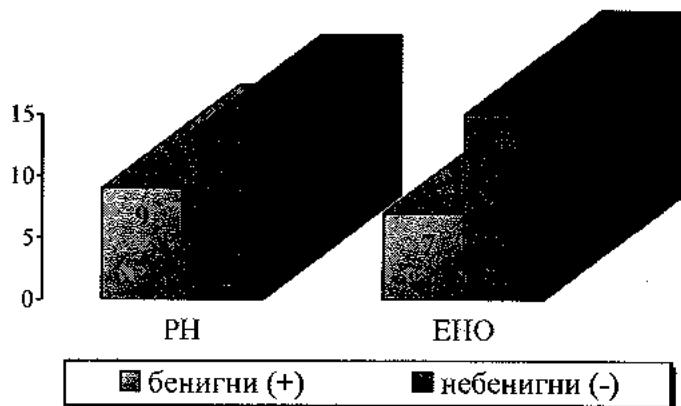
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 21. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии

USG наод	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Бенигни (+)	2 (истина +)	5 (ложно +)	7
Небенигни (-)	7 (ложно -)	8 (истина -)	15
вкупно	9	13	22

$$Se = 22,2\%; \quad Sp = 61,5\%; \quad + PV = 28,6\%; \quad - PV = 53,3\%;$$

Графикон бр. 21. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии



## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност покажа дека ултрасонографијата (USG) не ги дијагностицира метастатските лимфаденопатии (вистина позитивните метастатски ).

Тестот за специфичност покажа дека ултрасонографијата (USG) со сигурност од 94% ги дијагностицира неметастатските лимфаденопатии (вистина негативните / неметастаски).

Позитивната предиктивна вредност е 0% и покажува дека едната дијагностицирана метастатска лимфаденопатија со ултрасонографијата е лажно позитивна (не е метастатска промена). Негативната предиктивна вредност изнесува 76,2% и покажува колку од дијагностицираните како неметастатски лимфаденопатии се наистина неметастатски.

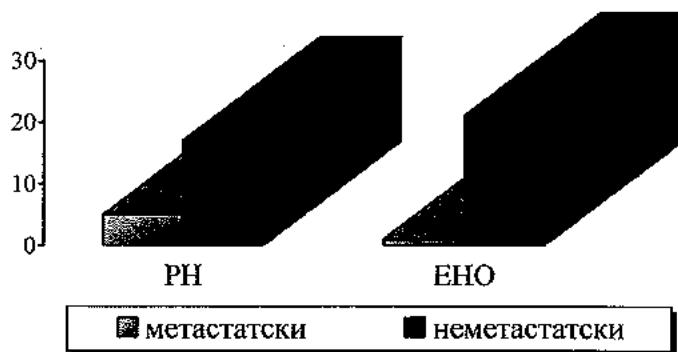
Според резултатите, ултрасонографијата нема дијагностичка вредност при дијагностиирање на метастатските лимфаденопатии, но високата Sp и – PV ја прават оваа метода погодна за дијагностиирање на неметастатските промени (бенигни лимфаденопатии и малигни лимфоми) (accuracy = 72,7%).

Табела бр. 22. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностиирањето на метастатски лимфаденопатии

USG наод	Патохистолошки наод (РН)		Вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Метастатски (+)	0 (вистина +)	1 (лажно +)	1
Неметастатски (бенигни аденооп.и лимфоми) (-)	5 (лажно -)	16 (вистина -)	21
вкупно	5	17	22

$$Se = 0\%; \quad Sp = 94\%; \quad + PV = 0\%; \quad - PV = 76,2\%;$$

Графикон бр. 22. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностицирањето на метастатски лимфаденопатии



Тестот за сензитивност на ултрасонографијата (USG) во однос на патохистолошкиот наод покажа дека ултрасонографијата со сигурност од само 12,5% ги дијагностиира малигните лимфоми (вистина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека ултрасонографијата со сигурност од 64,3% ги дијагностиира лимфаденопатиите кои не се малигни лимфоми (метастатските и бенигните лимфаденопатии (вистина негативните)).

Позитивната предиктивна вредност исто така е ниска – 16,7% и покажува колку од дијагностицираните како малигни лимфоми со ултрасонографија се наистина малигни лимфоми. Негативната предиктивна вредност изнесува 56,3% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни и метастатски се наистина бенигни или метастатски.

Резултатите покажуваат дека ултрасонографијата нема голема / значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на малигните лимфоми (accuracy = 45,4%).

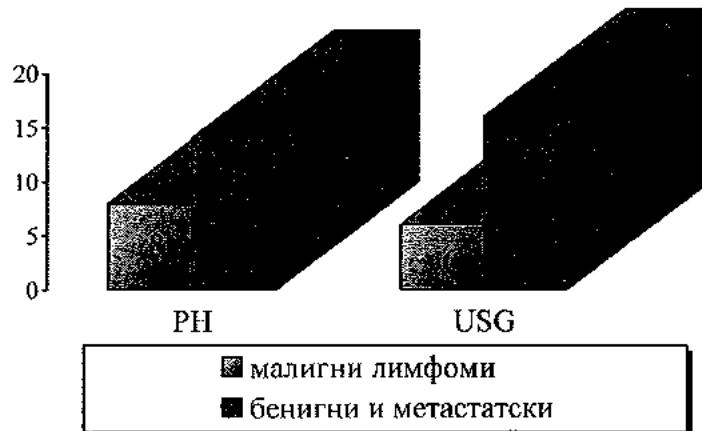
*Дијагностички постапки во претераписки пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 23. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностицирањето на малигните лимфоми

USG наод	Натохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
<b>Малигни лимфоми (+)</b>	1 (истина +)	5 (ложно +)	6
<b>Бенигни лимфаденопатии и метастатски (-)</b>	7 (ложно -)	9 (истина -)	16
<b>вкупно</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>22</b>

$$Se = 12,5\%; \quad Sp = 64,3\%; \quad + PV = 16,7\%; \quad - PV = 56,3\%;$$

Графикон бр. 23. Тест за сензитивност и специфичност на ултрасонографијата (USG) во дијагностицирањето на малигните лимфоми



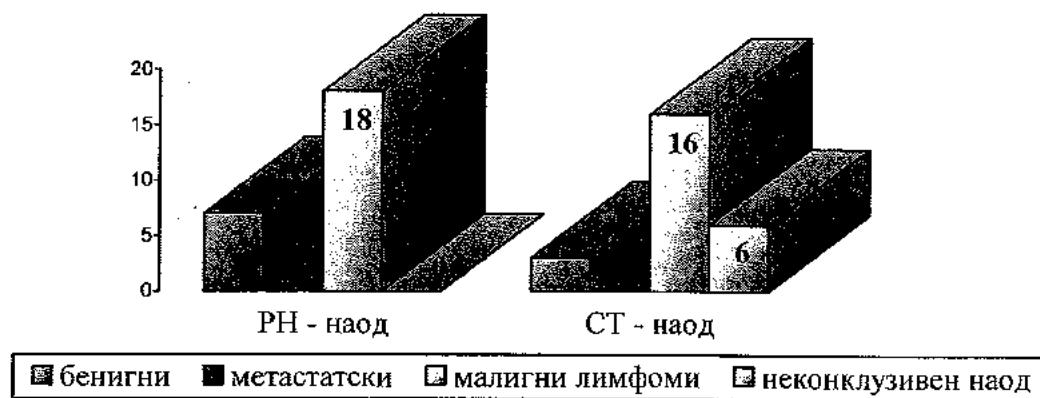
## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

И кај споредбата помеѓу патохистолошкиот наод и наодот од компјутерската томографија (СТ), направена е дистрибуција на пациентите според типот на лимфаденопатиите: бенигни лимфаденопатии (Lymphadenitis chr. granulomatosa specifica, Lymphadenitis chr. granulomatosa non-specifica и Lymphadenitis chr. reactiva non-specifica), метастатски лимфаденопатии (Lymphadenitis chr. reactiva maligna) и малигни лимфоми (Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma и Malignant lymphoma). Направената анализа покажа дека непостои корелација помеѓу патохистолошки наод и наодот добиен од компјутерската томографија за нашите испитаници ( $\chi^2 = 3,061 \quad df = 6 \quad p = 0,8012$ ). Во однос на добиениот наод помеѓу двете дијагностички методи постои статистички значајна разлика (Wilcoxon Matched Pairs Test:  $Z = 1,851 \quad p = 0,0640$ ) (разликата е гранична). (Табела број 24 и Графикон број 24)

Табела бр. 24. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од компјутерска томографија (СТ)

Тип на промени / заболувања	Патохистолошки наод (РН)	СТ наод
Бенигни	7 (27,0%)	3 (11,5%)
Метастатски	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Малигни лимфоми	18 (69,2%)	16 (61,6%)
Неконклузивен наод	/	6 (23,1%)
Вкупно	26 (100,0%)	26 (100,0%)

Графикон бр. 24. Дистрибуција на вкупниот број на испитаници според патохистолошки наод и наод од компјутерска томографија (СТ)



Тестот за сензитивност на компјутерската томографија (СТ) во однос на патохистолошкиот наод, покажа дека СТ со сигурност од 14,3% ги дијагностицира бенигните лимфаденопатии (вистина позитивните – вистина бенигните ).

Тестот за специфичност покажа дека компјутерската томографија со сигурност од 89,5% ги дијагностицира небенигните лимфаденопатии (вистина негативните - небенигните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 33,3% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни со СТ се наистина бенигни. Негативната предиктивна вредност изнесува 74% и покажува колку од дијагностицираните како небенигни се наистина небенигни (вистина негативни).

Резултатите покажуваат дека компјутерската томографија нема многу значајна дијагностичка вредност за бенигните лимфаденопатии (accuracy = 53%).

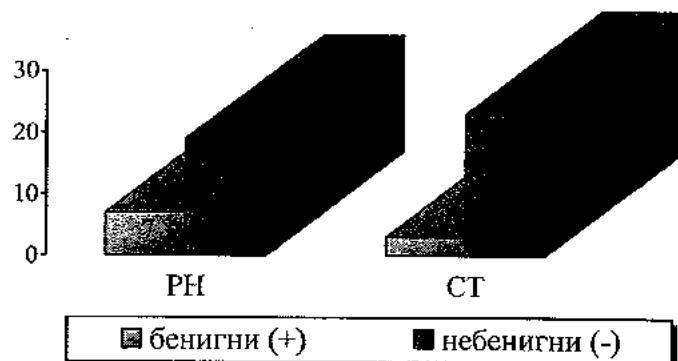
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 25. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (CT) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии

СТ наод	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Бенигни (+)	1 (истина +)	2 (ложно +)	3
Небенигни (-)	6 (ложно -)	17 (истина -)	23
вкупно	7	19	26

$$Se = 14,3\%; \quad Sp = 89,5\%; \quad + PV = 33,3\%; \quad - PV = 74\%;$$

Графикон бр. 25. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (CT) во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии



## *Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Тестот за сензитивност покажа дека компјутерската томографија (СТ) не ги дијагностицира метастатските лимфаденопатии (вистина позитивните метастатски).

Тестот за специфичност покажа дека компјутерската томографија со сигурност од 96% ги дијагностицира неметастатските лимфаденопатии (вистина негативните) (бенигни лимфаденопатии и лимфоми).

Позитивната предиктивна вредност е 0% и покажува дека едната дијагностицирана метастатска лимфаденопатија со СТ е лажно позитивна, односно не е метастатска промена. Негативната предиктивна вредност изнесува 96% и покажува колку од дијагностицираните како неметастатски лимфаденопатии се наистина неметастатски.

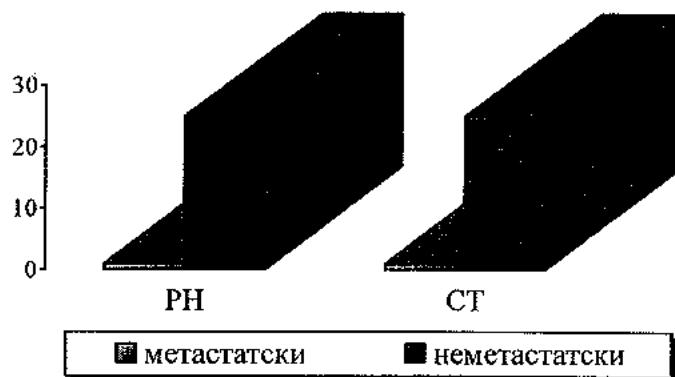
Според резултатите, компјутерската томографија (КТ) нема дијагностичка вредност при дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии, но оваа метода е погодна за дијагностицирање на неметастатските промени (accuracy = 92%).

Табела бр. 26. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (СТ) во дијагностицирањето на метастатски лимфаденопатии

СТ наод	Патохистолошки наод (РН)		Вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Метастатски (+)	0 (вистина +)	1 (лажно +)	1
Неметастатски (-)	1 (лажно -)	24 (вистина -)	25
вкупно	1	25	26

$$Se = 0\%; \quad Sp = 96\%; \quad + PV = 0\%; \quad - PV = 96\%;$$

Графикон бр. 26. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (СТ) во дијагностицирањето на метастатски лимфаденопатии



Тестот за сензитивност на компјутерската томографија (СТ) во однос на патохистолошкиот наод покажа дека СТ со сигурност од 66,7% ги дијагностиира малигните лимфоми (истина позитивните).

Тестот за специфичност покажа дека компјутерската томографија со сигурност од 50,0% ги дијагностиира оние кои не се малигни лимфоми (истина негативните).

Позитивната предиктивна вредност изнесува 75% и покажува колку од дијагностицираните како малигни лимфоми со СТ се истински малигни лимфоми. Негативната предиктивна вредност изнесува 40,0% и покажува колку од дијагностицираните како бенигни лимфаденопатии или метастатски се истински бенигни или метастатски.

Резултатите покажуваат дека компјутерската томографија нема многу голема дијагностичка вредност во дијагностицирањето на малигните лимфоми (accuracy = 61%).

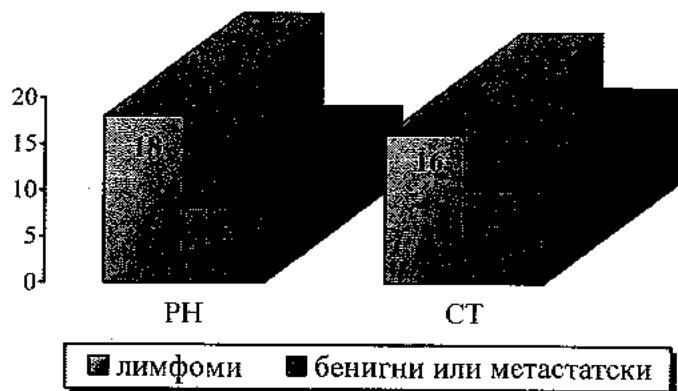
*Дијагностички постапки во претератиски пристап на лимфогени оболувања во вратна регија*

Табела бр. 27. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (КТ) во дијагностицирање на малигните лимфоми

СТ наод	Патохистолошки наод (РН)		вкупно
	РН (+)	РН (-)	
Малигни (+)	12 (истина +)	4 (лажно +)	16
Бенигни или метастатски (-)	6 (лажно -)	4 (истина -)	10
вкупно	18	8	26

Se = 66,7%      Sp = 50,0%;      + PV = 75%;      - PV = 40%;

Графикон бр. 27. Тест за сензитивност и специфичност на компјутерската томографија (КТ) во дијагностицирање на малигните лимфоми



## **Дискусија**

---

## Дискусија

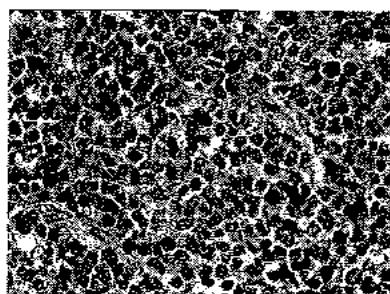
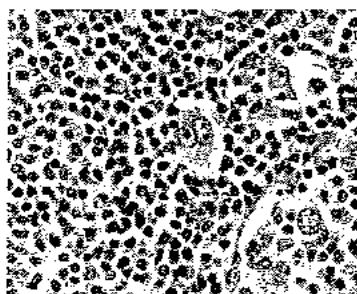
Лимфаденопатијата е една од најчестите клинички презентации на амбулантските пациенти. Есенцијално е да се уврди дали отекувањето на вратот е навистина лимфен јазол. Анамнезата и клиничкиот преглед заедно со останатите релевантни инвестигации (FNA, USG и CT) даваат прелиминарни податоци дали отекувањето е лимфен јазол или пак некоја друга вратна маса.

Идентификување на пациент со периферна лимфаденопатија кој би имал корист од биопсијата е многу тешко, бидејќи задочното поставување на дијагнозата на сериозна, особено малигна дијагноза може да биде критично за пациентот, а од друга страна треба да се избегне непотребна биопсија на лимфниот јазол (Matsumoto<sup>48</sup>, 2009).

Статистичката анализа на 116 пациенти со клиничка дијагноза *Tu colli* и клиничка дијагноза *Lymphadenopathy colli* покажа дека не постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи според полот и возрастта. Просечната возраст на испитаниците од првата група беше 44,25 год, а на испитаниците од втората група 42,10 год. Најмладиот пациент од двете испитувани групи беше на возраст од 8 со хистопатолошка дијагноза на *Lymphadenitis chronic granulomatosa specifica probabile tuberculos*, а најстариот на возраст од 83 год. со дефинитивна хистопатолошка дијагноза од хируршката биопсија *non-Hodgkin lymphoma*, subtype *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL).

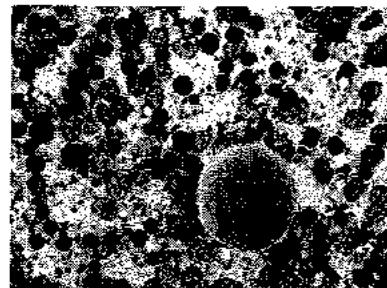
Тестирање на значајност на разлики меѓу двете испитувани групи (*Tu colli* и *Lymphadenopathy colli*) направено со Mann-Whitney U Test покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на патохистолошкиот наод помеѓу испитаниците од двете испитувани групи. Високата процентуална застапеност на лимфаденопатиите во клинички дијагностицираните испитаници како *Tu colli* покажува дека анамнезата и клиничкиот преглед не се многу вредни дијагностички методи кај цервикалната лимфаденопатија; дефинитивна дијагноза се поставува само на основа на хистопатолошки наод од хируршки биопсираниот материјал.

Најчестата нодална патологија во двете групи се малигни лимфоми (Hodgkin's lymphoma и non-Hodgkin's lymphoma), потоа специфични грануломатозни лимфаденити, неспецифични бенигна реактивни лимфаденити, метастатски и хронични грануломатозни неспецифични лимфаденити (Сл. 16, Сл. 17). Нашите наоди се разликуваат од наодите на Olu-eddo AN<sup>54</sup>, 2011 кој во својата ретроспективна студија за спектарот на хистопатолошки наоди од биопсии на вратни лимфни јазли на 357 пациенти, ги објавува како најзастапени грануломатозните лимфаденити, а потоа малигните. Во анализата на патохистолошки наоди на биопсии на цервикални лимфни јазли кај вкупно 452 пациенти во спроведената ретроспективна студија на Al-Tawfiq<sup>7</sup> во источна Saudi Arabia 2012 година, исто така, најчеста хистолошка дијагноза е бенигна лимфаденопатија



(реактивен и грануломатозен лимфаденитис, а потоа малигни лимфаденопатии.

Сл. 16. Hodgkin lymphoma и Diffuse large B – cell lymphoma – хистолошки препарат



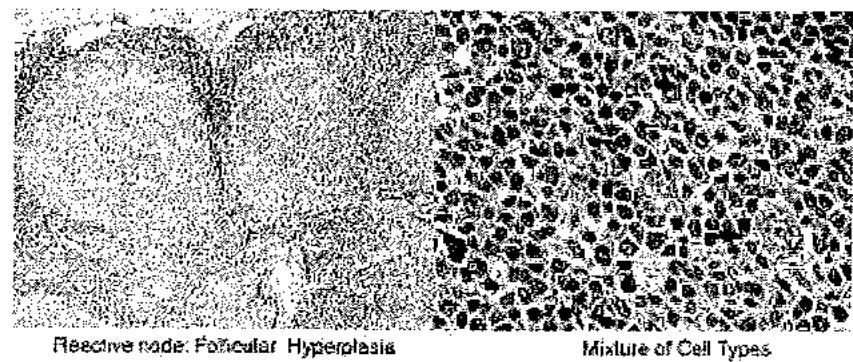
Сл. 17. Метастатски планоцелуларен карцином во лимфен јазол – хистолошки препарат

Во бенигните лимфаденопатии најзастапени се хронични грануломатозни специфични лимфаденити, а потоа бенигни неспецифични реактивни и хронични грануломатозни неспецифични лимфаденити (Сл. 18, Сл. 19). Најчеста хронична специфична грануломатоза беше туберкулозен лимфаденитис. Туберкулозниот цервикален лимфаденитис е најчест наод и во студијата на Olu-eddo AN<sup>54</sup>, во чија студија

туберкулозата е воедно и единствениот наод од грануломатозните лимфаденити. Резултатите од нашето истражување укажуваат дека хроничната лимфаденопатија во нашата средина има сеуште висока инциденца на туберкулоза.



Сл. 18. Хистопатолошки наод од биопсиран туберкулозан лимфаденитис - гранулум со казеозна некроза



Сл. 19 . Хистопатолошки наод од реактивен јазол – фоликуларна хиперплазија

Пациентите со ТБ лимфаденитис беа на просечна возраст од 33,7 години. Епидемиолошките студии на Jose-Mario Fontanilla<sup>23</sup> и спр. 2011 за туберкулозен цервикален лимфаденитис, покажале дека иако порано била болест на децата, сега е болест најзачестена на возраст од 30-40 год., додека истражувањата на Dr Yuranga Weerakkody<sup>81</sup> покажале дека најчесто се афектирани деца и возрасни на возраст од 11-30 години.

Пациентите со саркоидоза беа на просечна возраст од 49,8 години. Faroux B<sup>21</sup>, 2005 во литературата објавува податоци дека саркоидозата како болест со непозната етиологија, најчесто ги афектира младите возрасни.

Според податоците на Ahmad<sup>1</sup>, од хируршкиот оддел во Lahore компилирани во период од 1-1/2 години, NSRH (неспецифична реактивна хиперплазија) ги афектирала помладите пациенти. Испитаниците во нашиот труд беа на просечна возраст од 43 години.

Според анализата на варијанса, во однос на возрастта постои статистички значајна разлика помеѓу пациентите со малигни лимфаденопатии; помеѓу возрастта на пациентите со метастатски промени и со Hodgkin's lymphoma, и помеѓу пациентите со метастатски промени и со Non-Hodgkin's lymphoma разликите не се значајни. Но, помеѓу возрастта на пациентите со Hodgkin's и Non-Hodgkin's lymphoma разликата е значајна; пациентите со Hodgkin's lymphoma се значајно помлади од оние со Non-Hodgkin's lymphoma. Ретроспективна серија случаи со биопсија на лимфните јазли и консеквентна хистопатолошка егзаминација која ги истражувала варијаблите кои корелираат со малигнитет, резултирала со заклучокот дека поголема возраст сигнификантно корелира со малигнитет. т.е инциденца на метастатски карцином е висока во тек и после 40-тата година, па наодите на овие автори се совпаѓаат со нашите наоди.<sup>40, 76</sup>. Истражувањата на Ellen Mullen<sup>51</sup>, 2007 година за епидемиологија на Hodgkin's lymphoma покажале дека HL е уникална болест со бимодална дистрибуција, со првиот пик на возраст меѓу 15 и 34 години, и втор пик на возраст >50 години. Епидемиолошките истражувања на Sanjay Vinjamara<sup>78</sup> и сор. дошле до заклучок дека средната возраст при презентација за повеќето подтипови на NHL е >50 години. Резултатите од нашето истражување се во согласност со наодите на овие автори.

Во студијата на Latta<sup>42</sup> и сор. и Zhang<sup>87</sup> и сор. објавени 2013 година кои ги истражувале клиничките карактеристики на Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), клиничките податоци со хистопатолошки и имунохистохемиски потврден DLBCL, индицирале дека 9 од 10 пациенти биле постари од 60 години и дека de novo DLBCL е болест на постари луѓе. И во нашата студија најстариот пациент од 83 год. беше со дијагноза de novo DLBCL.

#### *FNA (Тенкоиглен аспирациона биопсија)*

Цервикалната маса сугерира на неколку можни дијагнози, од бснигни состојби до сериозни патологии, дури и канцер. Детална анамнеза и внимателен клинички преглед често овозможуваат дистинкција меѓу бенигна и сериозна состојба. Но, во случаите каде постои сомневање или со цел да се постави прецизна етиолошка дијагноза потребни се дополнителни инвестигации како што е FNA (Costa de Araujo<sup>18</sup>, 2011).

Најчест FNA наод кај испитаниците со клиничка дијагноза *Tu coli* се малигните лимфоми, а метастатска лимфаденопатија не е дијагностицирана. Потоа следат хроничен грануломатозен специфичен и неспецифичен лимфаденити, и најмалку застапен е неспецифична реактивна хиперплазија. Нашите наоди не се совпаѓаат со резултатите од студијата на *Tatomirović<sup>73</sup>* и сор. објавени во 2009 год. кои ја проценувале дијагностичката прецизност на FNA цитологија за палпабилни вратните маси кај 164 пациенти, во тек на две години. Базирано само на цитологија, најчест наод во оваа студија бил реактивна лимфоидна хиперплазија, метастатски карцином, и лимфоми, редоследно.

Во испитуваната група со клиничка дијагноза *Lymphadenopathio coli*, кај најголем број на испитаници се дијагностицирани малигните лимфоми. Нашите наоди не се совпаѓаат со искуствата на *Ajai Kumar Kochhar<sup>40</sup>*, 2012 за FNA наоди на периферна цервикална лимфаденопатија кај 182 пациенти од рурална средина чија студија покажува дека туберкулозниот лимфаденитис е најчеста причина за лимфаденопатиите.

Анализата во нашиот труд покажа дека постои корелација помеѓу патохистолошки наод на лимфаденопатиите и наодот добиен со тенкоиглена аспирациона биопсија. Овие резултати силно го поддржуваат заклучокот на *Matsumoto<sup>48</sup>* во неговата студија 2009 год. дека, FNAC која е често прва линија на инвестигација (screening test) во случаи со лимфаденопатија, се користи за диференцирање на лимфоретикуларен малигнитет, метастатски канцер, специфични инфекции како туберкулозен лимфаденитис, и неспецифичен реактивен лимфаденитис.

FNA на цервикалната лимфаденопатија покажа дека малигните лимфаденопатии се многу почести од бенигните. Нашите резултати се слични на резултатите од студијата за "Дијагностичката прецизност на FNA како дијагностичка алатка во случаи со цервикална лимфаденопатијана" на *Hafez<sup>30</sup>*, (цитолошките дијагнози беа бенигни во 30,6% и малигни во 69,45 % случаи).

Малата сензитивност, но високата специфичност на FNA покажуваат дека FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на бенигните лимфаденопатии наспроти резултатите на *Matsumoto<sup>48</sup>* во чија студија сите пациенти со бениген хистопатолошки наод немале малиген наод со FNAC.

Нашите резултати покажуваат дека FNA нема дијагностичка вредност при дијагностицирањето на метастатските лимфаденопатии, наспроти резултатот од ретроспективната студија на Hafez NH и Tahoun NS<sup>30</sup>, 2011 год., за 100% дијагностичка прецизност на FNA за метастатски карциноми во цервикални лимфни јазли. Веројатно овој резултат се должи на малиот број регистрирани метастатски лимфаденопатии, па сметаме дека ќе се добие повисок резултат за прецизноста на FNA доколку бројот на испитаниците беше поголем.

Своите искуства Hay<sup>32</sup> и сор., од единицата за канцери при Одделот за Отоларингологија во Велика Британија ги објавиле во Acta oto-laringologica во 2011 год. Секупната прецизност на FNAC дијагнозата кај лимфоми кои презентираат на вратот е 68,6%, што укажува дека нашите резултати за прецизноста на FNA во дијагностицирање на малигните лимфоми се повисоки (75,7%). Вреди да се спомне дека, FNA во нашето истражување не беше поткрепена со имуноцитохемија.

Kuvezzdic<sup>41</sup> и сор., 2010 уважувајќи ги препораките на Светската Здравствна Организација за класификација на лимбоидните неоплазми, спровеле студија за ефикасноста на FNA и имуноцитохемијата во дијагностицирање на лимфомите во регијата на главата и вратот. Според добиените резултати, авторите заклучуваат дека FNA поткрепена со имунофенотипизација користејќи имуноцитохемија може да биде метод на избор при дијагностицирање на примарни лимфоми како метод комплементарен на хистопатологијата.

Резултатите кои ги добиле Hafez NH и Tahoun NS<sup>30</sup>, 2011 за дијагностичка прецизност на FNA од 70% и 85%, во дијагностицирање на хронични грануломатозни лимфаденити и реактивната лимбоидна хиперплазија, се спротивни од нашите анализи кои покажуваат дека FNA нема значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на овие бенигни лимфаденопатии, секоја посебно.

Според резултатите, FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на HL, па нашите резултати се повисоки и близки со резултатите на Hafez<sup>30</sup>, 2011 год. кои во своето истражување за дијагностичка прецизност на FNA за Hodgkin's lymphoma дошле до резултат од 77,8%.

Das<sup>19</sup>, 2011 во својата студија за "Вредноста и лимитациите на FNA цитологијата во дијагностика и класификација на лимфомите" кој како извор за податоците го користи Институтот за Цитологија и Превентивна Онкологија, објавува резултати за дијагностичка прецизност на FNA за Хочкинова болест >85%, и прецизност за не-Хочкинов лимфом од 80-90%. Заради тоа, улогата на цитологијата во поставување примарна дијагноза, субкласификација и менаџмент на пациентите со малиген лимфом останува контролерзна.

Резултатот за високата прецизност (86,3%) на FNA во однос на хистопатолошкиот наод кај non-Hodgkin's lymphoma покажува дека, FNA има значајна дијагностичка вредност во дијагностицирањето на Non- Hodgkin's lymphoma.

Резултатите на Hafez NH и Tahoun NS<sup>30</sup>, 2011 год. од нивното истражување "Reliability of fine needle aspiration cytology (FNAC) as diagnostic tool in cases of cervical lymphadenopathy" на 157 селектирани пациенти со цервикална лимфаденопатија и кај кои цитопатолошките дијагнози биле компарирани со хистопатолошки резултати на истиот ексцидиран јазол укажуваат на 75% дијагностичката прецизност за не-Хочкинов лимфом..

#### *Имицинг на цервикална лимфаденопатија*

Диференцијалната дијагноза на имицингот на цервикална лимфаденопатија вклучува: бактериски, вирусни и микобактериски инфекции, грануломатозни состојби како саркоидоза, примарна и секундарна инволвираност кај лимфом, метастатски планоцелуларен карцином на горен аеродигестивен тракт и други метастатски неоплазми како што се од градата и белите дробови, како и од други не толку чести состојби како синус хистиоцитоза, еозинофилен гранулом, Kimura и Kikuchi's disease (Kaji<sup>37</sup>, 1997).

#### *USG (Ултрасонографија)*

Анализата покажа дека во однос на добиениот наод помеѓу двете дијагностички методи (USG и хистопатолошки наод) постои статистички значајна разлика.

Во однос на бенигните лимфаденопатии USG нема многу значајна дијагностичка вредност. Нашите резултати се пониски од резултатите до кои дошла Slaisova<sup>70</sup>, во своите истражувачки студии за улогата на конвенционалната ултрасонографија во дијагностицирање на периферната цервикална лимфаденопатија. Исто така, нашите

резултати се спротивни од резултатите на Niedzielska<sup>53</sup>, 2007 кој во својот заклучок истакнува дека USG имицинг е од екстремно голема помош во дијагностика, диференцијација и следење по третман при детска лимфаденопатија, кај кој палпабилни лимфни јазли се чести заради реактивна хиперплазија на лимфатичното ткиво воглавно заради локален инфламаторен процес. Според нашите резултати, ултрасонографијата нема дијагностичка вредност при дијагностиирање на метастатските лимфаденопатии, спротивно на резултатите на Sarashwathi и соработниците кои покажуваат дека при компарирање на USG и CT во диференцирање на бенигни од метастатски цервикални лимфни јазли кај пациенти со планоцелуларен карцином на глава и врат, сонографијата се покажала сигнификантно подобра во детектирање на метастатски јазли со севкупна ефикасност од околу 82%. Исто така, на основа на резултатите од преоперативен скрининг на метастатските цервикални јазли Mohammad Ashraf<sup>9</sup>, 2011 потврдува дека и во неговите истражувања, високата прецизноста на USG во детекција на метастатски цервикални лимфни јазли ја прави потенцијално ветувачка и ефтина преоперативна алатка за стејцинг на вратните метастази.

Иако, некои студии објавени во литературата за улогата и дијагностичката вредност на USG за малигните лимфоми, меѓу кои и студијата на Golder<sup>25</sup>, 2004 дошли до заклучокот дека меѓу различните имицинг модалитети, ултразвукот има највисока сензитивност во проценка на малигните лимфни јазли (метастатски и лимфоми), нашите резултатите покажуваат дека ултрасонографијата нема голема / значајна дијагностичка вредност во дијагностирањето на малигните лимфоми.

#### *CT-scan (Компјутеризирана томографија)*

На СТ се дијагностицира зголемен лимфен јазол, но дифузно зголемување на лимфните јазли (од реактивна природа) заради инфективна или грануломатозна болест не може да биде разликувано од метастази или системски лимфом, иако сепак можат да помогнат суптилни знаци (Frija<sup>24</sup>, 2005).

Сепак, некои автори објавувајќи ги резултатите од своите истражувања силно се спротивставуваат, велејќи дека СТ има слична или поголема севкупна прецизност отколку другите имицинг модалитети во детектирање на малигните лимфни јазли на вратот (Dooms<sup>20</sup>, 1986).

При споредбата меѓу патохистолошкиот наод и наодот од СТ, нашата анализа покажа дека непостои корелација помеѓу патохистолошки наод и наодот добиен од СТ.

Во однос на бенигната лимфаденопатија, резултатите покажуваат дека компјутерската томографија нема многу значајна дијагностичка вредност, и нашите резултати се во согласност со заклучокот од студијата која ја спровел Frija<sup>24</sup>, 2005.

Според статистичките резултати во нашата студија, СТ нема дијагностичка вредност при дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии. Според тоа, овие резултати сугерираат како и заклучоците на Innara Unzirunzaga дека, иако способноста на СТ да детектира метастатски лимфни јазли кај тумори на глава и врат е прифатлива, сепак треба да се бараат други имицинг модалитети кои ќе обезбедат поголема прецизност за да се избегнат неенотребни елективни вратни дисекции, и да се редуцира морбидитетот и морталитетот од нив. Заради тоа треба да им се даде значење на новите имицинг техники како PET и PET/CT.

СТ дијагностиката помага во разликување на лимфомите од другите чести патолошки еентитети на главата и вратот, но не може да ги разликува Хочкиновите од не-Хочкиновите лимфоми, и не може да ги диференцира нивните субтипови заради имицинг карактеристиките кои се преклопуваат. Иако дефинитивната дијагноза се поставува хистолошки, клиничките параметри можат да бидат од помош во диференцијација на двете големи категории на лимфоми, бидејќи субтиповите на лимфомите имаат предилекција за различни места на главата и вратот (Weber<sup>80</sup>, 2003). Нашите резултати кои покажуваат дека компјутерската томографија нема многу голема дијагностичка вредност во дијагностицирањето на малигните лимфоми (accuracy = 61%), исто така сугерираат дека СТ е само дополнување на дијагностичкиот алгоритам за малигните лимфоми на вратот.

## **Заключоци**

---

## **Заклучоци**

Врз основа на поставените цели и добиените резултати, и врз основа на статистичката анализа поединечно, произлегуваат следниве заклучоците од нашата студија:

1. **Не постои корелација** на клиничката дијагноза *Tu colli* со дефинитивниот хистопатолошки наод.  
**Постои корелација** на клиничката дијагноза *Lymphadenopathio colli* со дефинитивниот хистопатолошки наод како "златен стандард", од ексцидираниот лимфен јазол.
2. **Постои корелација** (асоцијација) помеѓу патохистолошкиот наод и наодот од тенкоиглената аспирациона биопсија. Оваа метода е погодна за дијагностицирање на бенигните лимфаденопатии и малигните лимфоми, но нема дијагностичка вредност при дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии. Дијагностичка прецизност на FNA за бенигни лимфаденопатии е 75,7%, за малигни лимфоми 75,7% и за метастатски лимфаденопатии е 0%.
3. **Не постои корелација** помеѓу патохистолошкиот наод и наодот од ултрасонографијата (USG). USG нема многу голема / значајна дијагностичка вредност во дијагностицирање на бенигните лимфаденопатии и малигните лимфоми, и нема дијагностичка вредност при дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии. Дијагностичка прецизност на USG за бенигни лимфаденопатии е 45,5%, за малигни лимфоми 45,4%, и метастатски лимфаденопатии е 0%.

**Не постои корелација** помеѓу патохистолошки наод и наодот добиен од компјутерската томографија за нашите испитаници. Компјутеризираната томографија (CT) нема многу голема / значајна дијагностичка вредност за бенигните лимфаденопатии и малигните лимфоми , и нема дијагностичка вредност

при дијагностицирање на метастатските лимфаденопатии. Дијагностичка прецизност на CT – scan за бенигни лимфаденопатии е 53%, за малигни лимфоми 61% и за метастатски лимфаденопатии е 0%.

*Од горенаведеното, може да се заклучи дека анамнезата и физикалниот преглед, FNA, USG и CT-scan се важни методи во дијагностичкиот алгоритам на цервикалната лимфаденопатија, но поставување на егзактна и дефинитивна дијагноза е хистопатолошки наод од лимфаденектомија.*

4. Можно е да се постави дијагноза на некои типови и подтипови на лимфоми само на основа на клеточната морфологија; но, еден голем број на случаи не можат да се категоризираат прецизно без имунохистохемија. Заради тоа, во хистопатолошките лаборатории треба да стане стандардна практика конфирматорна имунохистохемија на сите биопсии на малигни лимфоми заради нивните различни терапевтски протоколи.

## **Литература**

---

## Литература

1. Ahmad I. Non-specific reactive hyperplasia of cervical lymph nodes: a follow-up. *J Pak Med Assoc.* 1992 Oct;42(10):237-8.
2. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 May;184(5):1691-9.
3. Ahuja A.T., Ying M, S.Y. Ho, G. Antonio, Y.P. Lee, A.D. King, K.T. Wong. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer imaging.* 2008;8(1): 48-56.
4. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):363-78, ix-x.
5. Akindé OR, Abudu EK, Anunobi CC, Daramola AO, Banjo AA, Abdulkareem FB, Osunkalu VO. Accuracy of fine needle aspiration in the diagnosis of peripheral lymph node enlargements. *Nig Q J Hosp Med.* 2011 Jan-Mar;21(1):59-63
6. Al-Mulhim AS, Al-Ghamdi AM, Al-Marzooq YM, et al. The role of fine needle aspiration cytology and imprint cytology in cervical lymphadenopathy. *Saudi Med J* 2004;25:862–865.
7. Al-Tawfiq JA, Raslan W. The analysis of pathological findings for cervical lymph node biopsies in eastern Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2012 Apr;5(2):140-4. doi: 10.1016/j.jiph.2011.11.006. Epub 2012 Feb 3.
8. Anzai Y, Brunberg JA, Lufkin RB. Imaging of nodal metastases in the head and neck. *J Magn Reson Imaging.* 1997 Sep-Oct;7(5):774-83.
9. Ashraf M, Biswas J, Jha J, Nayak S, Singh V, Majumdar S, Bhowmick A, Dam A.. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography. *J Clin Oncol.* 2011 Dec ;16 (6):686-93.
10. Armitage JO. Approach to the patient with lymphadenopathy and splenomegaly. In Goldman L, Ausiello A (eds), *Cecil Textbook of Medicine*, 22<sup>nd</sup> ed. Chapter 164. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2004.
11. Bazemore A., Smucker Douglas. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 2002 Dec 1;66(11):2103-2111.

12. Braunwald, Eugene; Jameson, J. Larry; Longo, Dan L.; Hauser, Stephen L.; Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S. *Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes - 18<sup>a</sup> Ed.* 2013.
13. Buis J, de Jongh TO. [Examining the lymph nodes]. Ned Tijdschr Geneeskde. 2011;155:A2652.
14. Burgener F.A., Herzog C, Meyers S.P., Zaunbauer W. Differential diagnosis in computed tomography. 2<sup>nd</sup> Edition 2011. ISBN 978-3-13-102542-5.
15. Cebesoy FB, Balatt O, Aydin A. Virchow's node as a first manifestation of ovarian serous carcinoma: case report. Eur J Gynaecol Oncol. 2008;29(2):182-3.
16. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, et al. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: Analysis of 550 patients. Br J Cancer 2003;88:354–361.
17. Chhabra S, Mohan H, Bal A. A Retrospective Histological Evaluation of Non-neoplastic Superficial Lymphadenopathy. The Internet Journal of Internal Medicine. 2006 Volume 6 Number 1. DOI: 10.5580/1fc2.
18. Costa de Araujo P, Battisti O. [How to explore ... a cervical mass in the child]. [Article in French] Rev Med Liege. 2010 Jan;65(1):40-5.
19. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A. Elastography: the next step. J Oral Sci. 2011 Jun;53(2):137-41.
20. Dooms GC, Hricak H. Radiologic imaging modalities, including magnetic resonance, for evaluating lymph nodes. West J Med. 1986 Jan;144(1):49-57.
21. Fauroux B, Clément A. Paediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev. 2005 Jun;6(2):128-33.
22. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1998 Oct 15;58(6):1313-1320.
23. Fontanilla J-M. Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis. Clin Infect Dis. (2011) 53 (6): 555-562.
24. Frija J, Bourrier P, Zagdanski AM, De Kerviler E. [Diagnosis of a malignant lymph node]. J Radiol. 2005 Feb;86(2 Pt 1):113-25.
25. Golder WA. Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved. Onkologie. 2004 Apr;27(2):194-9.
26. Goldman L , Schafer A.I .Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition (Cecil Textbook of Medicine) [Kindle Edition] July 8, 2011.

27. Goroll Allan H., Mulley Albert G. Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient. 6th Edition 2009. ISBN 978-0-7817-7513-7.ISBN 0-7817-7513-2.
28. Grosjean P, Monnier P. [Cervical nodules: diagnosis and management]. Rev Med Suisse Romande. 2004 Jun;124(6):361-6..
29. 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 Mar;33(3):297-302. doi: 10.1002/hed.21448.
30. Hafez NH, Tahoun NS. Reliability of fine needle aspiration cytology (FNAC) as a diagnostic tool in cases of cervical lymphadenopathy. J Egypt Natl Canc Inst. 2011 Sep;23(3):105-14. Epub 2011 Oct 24.
31. Hamdan AL, Sabra O, Rameh C, Fuleihan N. Glomus vagale--case report. Middle East J Anesthesiol. 2012 Jun;21(5):753-5.
32. Hay A, Pai I, Pitkin L, Williamson P, Wilson P, Deery A. Value of fine needle aspiration cytology in head and neck lymphoma: experience in a head and neck cancer unit in the United Kingdom. Acta Otolaryngol. 2011 Nov;131(11):1226-31. Epub 2011 Aug 15.
33. Heller H, Fromowitz F, Fuhrer J. Luetic cervical adenitis in patients with HIV type 1 infection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:757-758.
34. Henry PH, Longo DL. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, et al (eds). Harrison's principles of Internal Medicine, 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002;1-8.
35. Jenssen C. [Clinical value of lymph node sonography]. Praxis (Bern 1994). 2009 May 27;98(11):581-8.
36. Jung W, Trümper L. [Differential diagnosis and diagnostic strategies of lymphadenopathy]. Internist (Berl). 2008 Mar;49(3):305-318.
37. Kaji AV, Mohuchy T, Swartz JD. Imaging of cervical lymphadenopathy. Semin Ultrasound CT MR. 1997 Jun;18(3):220-49.
38. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World J Surg Oncol. 2011 Feb 28;9:29. doi: 10.1186/1477-7819-9-29.

39. King AD, Tse GM, Ahuja AT, Yuen EH, Vlantis AC, van Hasselt AC.Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging, and US. Radiology. 2004 Mar;230(3):720-6.
40. Kochhar A.K., Duggal G., Singh K., Kochhar S.K.: Spectrum Of Cytological Findings In Patients With Lymphadenopathy In Rural Population Of Southern Haryana, India - Experience In A Tertiary Care Hospital. The Internet Journal of Pathology. 2012 Volume 13 Number 2. DOI: 10.5580/2b94
41. Kuvezdić KG, Aurer I, Ries S, Sucić M, Glamocak MM, Ilić I, Basić-Kinda S, Radman I, Labar B. FNA based diagnosis of head and neck nodal lymphoma. Coll Antropol. 2010 Mar;34(1):7-12.
42. Latta S, Cygan PH, Fried W, Nabhan C.Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma in the very elderly: challenges and solutions. Oncology (Williston Park). 2013 Feb;27(2):126-30, 132-6, 138.
43. Layfield LJ. Fine-needle aspiration of the head and neck. Pathology (Phila). 1996;4(2):409-38.
44. Lennon P, O' Neill JP, Fenton JE, O' Dwyer T.Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of Monospot test results. Clin Otolaryngol. 2010 Oct;35(5):397-401.
45. Lerberg K.M.G, Melissa Stiles, Stephen Johnson. What evaluation is best for an isolated, enlarged cervical lymph node? Ebling Library, University of Wisconsin, Madison. February 2007 · Vol. 56, No. 2: 147-148.
46. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrisons Manual of Medicine, 18th Edition. McGraw Hill Professional, Aug 28, 2012 - 1568 pages.
47. Lüder CGK, Bohne W, Soldat D. Toxoplasmosis.:A persisting challenge. Trends Parasitol 2001;17:460-463.
48. Matsumoto F , Itoh S, Ohba S-i, Hidenori Yoko H, Furukawa M, Ikeda I. Biopsy of cervical lymph node. Auris Nasus Larynx 36 (2009) 71–74.
49. McGuirt W. F. The neck mass. Medical Clinics of North America. Volume 83, Issue 1 , Pages 219-234, 1 January 1999.

50. Meinhardt G, Schmidmaier R. [Enlarged lymph nodes--rapid diagnosis of infectious and neoplastic causes]. MMW Fortschr Med. 2005 Jun 16;147(24):24-7.
51. Mullen E, Zhong Y. Hodgkin Lymphoma: An Update. Journal for Nurse Practitioners. 2007;3(6):393-403.
52. Nakamura T, Sumi M. Nodal imaging in the neck: recent advances in US, CT and MR imaging of metastatic nodes. Eur Radiol. 2007 May;17(5):1235-41. Epub 2007 Jan 25.
53. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P. Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Jan;71(1):51-6. Epub 2006 Nov 9.
54. Olu-eddo AN, Omoti CE. Diagnostic evaluation of primary cervical adenopathies in a developing country. Pan Afr Med J. 2011;10:52. Epub 2011 Dec 6.
55. Özkırış M, Kala M. Histopathological Examination of Patients Operated on for a Neck Mass: 4-Year Follow-Up Results. 2011, Volume 27, Number 2, Page(s) 134-137.
56. Pameijer F, Beek E, Joosten F, Smithuis R. Normal anatomy and pathology. Neck spaces - Infrathyroid neck. Publication date December 7, 2009.
57. Pandit AA, Candes FP, Khubchandani SR. Fine needle aspiration cytology of lymph nodes. J Postgrad Med [cited 2011 Nov 20];33:134.
58. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 1993;20:570-582.
59. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. Pediatrics Rev 2000;21:399-405.
60. Poantă L, Pop S, Cosgarea M, Fodor D. The role of contrast enhanced ultrasound in the assessment of superficial lymph nodes. Rom J Intern Med. 2012 Jul-Sep;50(3):189-93.
61. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard JA, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. AJR Am J Roentgenol. 2008 Mar;190(3 Suppl):S1-6. doi: 10.2214/AJR.07.7001.
62. Rahman M, Nakayama K, Rahman MT, Katagiri H, Ishibashi T, Miyazaki K. Enlarged Virchow's node as an initial complaint of serous ovarian adenocarcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2012;33(5):546-8.

63. Roh JL, Lee YW, Kim JM. Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Republic of Korea. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jul;34(7):817-21. Epub 2007 Sep 5.
64. Saboorian MH, Ashfaq R. The use of fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphadenopathy. *Sem Diag Pathol* 2001;18(2):110-123
65. Scally C, Doherty G. Head and neck. 2008.
66. Schouten CS, Akrum RA, van der Velden LA. [Cystic neck mass. Cervical cleft cyst or lymph node metastasis?]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157(3):A5087.
67. Shahzad Ahmed Qasmi et al. Cervical lymphadenopathy: A common diagnostic dilemma. *Journal of surgery Pakistan (International)* 17 (2) April-June 2012.
68. Shrestha MK, Ghartimagar D, Ghosh A. Diagnostic accuracy of computed tomogram in the evaluation of a neck mass. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2011 Oct-Dec;51(184):164-70.
69. Silverman P. Lymph node imaging: multidetector CT (MDCT). *Cancer Imaging.* 2005; 5(Spec No A):S57-S67.
70. Siponen ET, Vaalavirta LA, Joensuu H, Leidenius MH. Axillary and supraclavicular recurrences are rare after axillary lymph node dissection in breast cancer. *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):295-302. doi: 10.1007/s00268-011-1399-6.
71. Slaisova R, Benda K, Jarkovsky J, Petrasova H, Szturz P, Valek V. Contrast-enhanced ultrasonography compared to gray-scale and power doppler in the diagnosis of peripherallymphadenopathy. *Eur J Radiol.* 2013 Apr;82(4):693-8.
72. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1995;39:76–81.
73. Tatomirovic Z, Skuletic V, Bokun R, Trimcev J, Radic O, Cerovic S, Strbac M, Zolotarevski L, Tukic Lj, Stamatovic D, Tarabar O. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. *J BUON.* 2009 Oct-Dec;14(4):653-9.
74. Trites J. Approach to the neck mass. Update in general surgery. November 28, 2008.
75. van den Brckel MW. Lymph node metastases: CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000 Mar;33(3):230-8.

76. Verbrugge FH, Stas M, Knockaert D, Tousseyn T, Vanderschueren S. Lymph node biopsies in a general internal medicine department: algorithm or individualized decision-making? *Acta Clin Belg.* 2011 Jul-Aug;66(4):274-9.
77. Vinay V Kumar, MDS; Neeraj Sharma, MDS Parotid Lymphoepithelial Cysts as an Indicator of HIV Infection. *Can Dent Assoc* 2011;77:b28
78. Vinjamara S. Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal for Nurse Practitioners.*
79. Wang CW, Chang WC, Chao TK, Liu CC, Huang GS. Computed tomography and magnetic resonance imaging of cat-scratch disease: a report of two cases. *Clin Imaging.* 2009 Jul-Aug;33(4):318-21. doi: 10.1016/j.clinimag.2009.01.006.
80. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 Aug;13(3):371-92.
81. Weerakkody Y, Dr Frank Gaillard F et al. Tuberculous cervical lymphadenitis. *Oxford Journals Medicine.*
82. Welkoborsky HJ. Ultrasound usage in the head and neck surgeon's office. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;17(2):116-21. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283297042.
83. Wolfensberger M. [Diagnostic procedures in obscure cervical nodes in adults]. *Ther Umsch.* 1995 Nov;52(11):763-7.
84. Wright A.C. Fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Continuing Medical Education, Vol 30, No 2 (2012).*
85. Wright DH, Bruce J. Addis B. J, Leong S.-Y. A. *Diagnostic Lymph Node Pathology.* British Library Cataloguing in Publication Data 2006. A catalogue record for this book is available from the British Library. ISBN-10 0 340 70609 0.
86. Yu M, Liu Q, Song HP, Han ZH, Su HL, He GB, Zhou XD. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Ultrasound Med.* 2010 May;29(5):735-40.
87. Zhang Q, Zhang HY, Zhong FL, Zhang WL, Xu L, Feng J, Meng QX. [Clinical Analysis of 10 Patients with de novo CD5 Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2013 Mar;21(2):399-402.