

УНИВЕРЗИТЕТ „Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА МАКСИЛОФАЦИЈАЛНА ХИРУРГИЈА

Асс. Д-р Горан Панчевски

**ВАЛОРИЗАЦИЈА НА УЛТРАСОНОГРАФИЈАТА И УЛТРАСОНОГРАФСКИ ВОДЕНАТА
АСПИРАЦИОНА БИОПСИЈА ВО ЕВАЛУАЦИЈА НА ВРАТНИТЕ ЛИМФНИ ЈАЗЛИ КАЈ
МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ГЛАВАТА И ВРАТОТ**

-докторска дисертација-

Ментор: Проф. Д-р Владимир Поповски

Скопје
2017

Содржина

1	ВОВЕД	8
2	ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА	12
2.1	Лимфни јазли на главата и вратот	12
2.2	TNM класификација	14
2.3	Поделба на цервикални лимфни јазли во анатомски нивоа и поднивоа.....	15
2.4	Хирургија на цервикални лимфни јазли кај малигни тумори	16
2.5	Начини на метастазирање зависно од локализација на примарен тумор	21
2.6	Дијагностички модалитети за тумори на главата и вратот.....	22
2.7	Ултрасонографија - дијагностички ултразвук	24
2.8	Ултрасонографијата во дијагностиката на лимфните јазли на главата и вратот	28
2.9	Аспирациона биопсија и ултразвучно водена аспирациона биопсија.....	44
3	ЦЕЛИ НА ТРУДОТ.....	54
4	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	55
4.1	Примерок	55
4.2	Рутински испитувања	56
4.3	Ултрасонографски испитувања	56
4.4	Ултразвучно водена аспирациона биопсија	58
4.5	„N“ Класификација (според TNM).....	59
4.6	Хируршки третман.....	60
4.7	Хистопатолошки анализи	60
4.8	Групирање.....	60
4.9	Статистичка обработка.....	60
5	РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	62
5.1	Дистрибуција на пациентите по пол и возраст.....	62
5.2	Локализација на примарниот процес по патохистолошка дијагноза	64
5.3	Дистрибуција на испитуваните лимфни јазли кај пациентите	65
5.4	Ултрасонографски испитувања	69
5.5	Цитодијагностика	100
5.6	N (TNM) класификација кај карциноми - клинички преглед & УЗ и УЗАБ	106
6	ЗАКЛУЧОЦИ	108
7	Литература.....	110

КРАТКА СОДРЖИНА

Статусот на вратните лимфни јазли при малигни заболувања во регија на главата и вратот е од исклучителна важност за хирургот при планирање на третманот и има прогностичко значење. Дијагностичката точност при испитувањата на цервикалните лимфни јазли е многу значајна, бидејќи го детерминира хируршкиот пристап и постоперативниот морбидитет. Компјутерската томографија (КТ) и магнетната резонанца (МР) се стандардни дијагностички модалитети кај малигните болести, но со умерена сензитивност за промени со мали димензии, како и недоволно информации за биологијата на лимфните јазли.

Ултрасонографијата и ултрасонографски водената аспирациона биопсија се дијагностички методи кои имаат потенцијал за прецизна евалуација на цервикалната лимфаденопатија, и во последната декада се наметнуваат да го превземат приматот при овој тип дијагностика. Ова се должи на технолошкиот напредок на ултразвучните апарати, можноста за евалуација на ултрасонографски промени со мошне мали димензии и нивни васкуларни карактеристики, како и на теоретските предности поради лесна достапност, безбедност за пациентот и можноста за неограничено повторување.

Според литературните податоци ултразвучниот преглед и ултразвучно водената аспирациона биопсија имаат сензитивност и специфичност најмалку еднаква на останатите визуелни методи и претставуваат метод на избор како иницијална дијагностика со значајна улога во дистинкција меѓу клинички позитивен и клинички негативен врат.

Поттикнати од овие сознанија го реализиравме истражувањето кое претставува евалуација на дијагностичките модалитети при примарни или секундарни малигни промени на цервикалните лимфни јазли. Мотивот за такво истражување лежи во зголемената инциденца на овие заболувања и тоа што нивната дијагностика и третман станаа дел од секојдневната пракса на максилофацијалната хирургија во нашата држава.

Целта која си ја поставивме беше да ја валоризираме дијагностичката вредност на ултразвучните испитувања во евалуацијата на вратните лимфни јазли преку одредување на статистички докажани корелации на наодите на димензиите и К/Д индексот, васкуларноста, ехогеноста, и другите параметри на ултразвучните наоди со патохистолошката дијагноза. Со тоа добивме и податоци за значајност на разлика во одредување на статусот на регионалните лимфни јазли кај карциномите на глава и врат (вредности за „Н“ во ТНМ системот) помеѓу клиничкиот преглед и ултрасонографијата и ултрасонографски водената аспирациона биопсија. Исто така ги компариравме дијагностичките тестови за класичната палпаторна аспирациона биопсија и ултрасонографски водената аспирациона биопсија.

За реализација на поставените цели, беше спроведено истражувањето на проспективна група од 47 испитаници со верификувани или суспектни малигни тумори на главата и вратот, кај кои беа евалуирани 68 цервикални лимфни јазли. За компарација на ултразвучните наоди се користеа наодите на проспективна контролна група од 34 испитаници со дентогени воспаленија и реактивна вратна лимфаденопатија, без други патолошки состојби; за компарација на наодите од ултразвучно водената аспирациона биопсија беа користени наодите од ретроспективна група од 36 испитаници со малигни тумори на главата и вратот кај кои била спроведена палпаторна аспирациона биопсија во дијагностика на цервикална лимфаденопатија и оперативен третман.

Ултразвучните испитувања беа реализирани според однапред утврден протокол кој се состоеше од опис на бројот на зголемени лимфните јазли и нивна локализација, димензии, односно мерење на најкратка и најдолга оска и нивен меѓусебен однос, (К/Д индекс), ехогеност, васкуларна слика на лимфните јазли со опис на нивниот хилус, евентуална појава на интранодална некроза, калцификација и екстракапсуларно ширење.

Кај овие пациенти, беше направена и ултразвучно водена аспирациона биопсија на репрезентативни лимфни јазли, со одредување на постоење на малигна алтерација на лимфниот јазол по критериумите дефинирани со цитолошки карактеристики на малигнитет во пет класификациони групи, од бенигна до цитологија конклузивна за малигност. Наодите од 4 и 5 класификациона група беа сметани за позитивен наод.

Сите пациенти беа хируршки третирани, а резултатите од хистопатолошките анализи добиени постоперативно беа користени како златен стандард за валоризација на дијагностичките модалитети преку одредување на сензитивност, специфичност, точност, ППВ и НПВ на одредената варијабла и одредувањето на статистички докажани корелации на одредените дијагностички параметри изразени како варијабли.

Анализата на резултатите од испитувањата на поединечните параметри на УЗ наод покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу вредностите на К/Д индексот ($p=0,000$) на реактивните и малигно променетите лимфни јазли. Во исто време најдовме дека кај 76,5% малигните јазли недостасува ехоген хилус (сензитивност 83,87%, специфичност 83,33%). Наодот на патолошка (паренхимна) васкуларизација сигнализира малигна алтерација има висока прогностичка вредност (95,92%). Ехогеноста покажа ниската сензитивност (69,35%) и овој параметарот нема особена вредност во однос на дијагностицирањето на малигната алтерација на лимфните јазли. Од испитувањата на нашиот материјал може да се види дека интранодалната некроза, екстракапсуларното ширење и наодот на калцификати во лимфогландулите се ретки (45,6%, 13,2%, 7,3%), а наодите од овие параметри се многу несензитивни, но високо специфични (100%) во однос на појавата на малигност.

Можеме да заклучиме дека освен К/Д индексот, ниту еден од ехогените параметри на УЗ наод не покажа статистичка сигнификантност во дијагностиката на цервикалната лимфаденопатија, но заради ниската специфичност и НПВ не може да биде употребен како самостоен индикатор за малигност. Но, граничната вредност од 4 позитивни параметри при ултразвучна анализа е со висока специфичност (83,33%), и претставува есенцијална помош при селекција на репрезентативен лимфен јазол за пункција. Од друга страна, наодите од УЗ преглед покажуваат сигнификантна разлика во однос на УЗАБ ($p=0,003$), и треба да бидат цитолошки потврдени за донесување на клиничка одлука за евентуален третман.

Ултрасонографски водената аспирациона биопсија и покрај високите вредности на дијагностичките тестови (сензитивност 88,71%, специфичност 100%) покажа статистички значајна разлика во однос на конечните патохистолошки наоди ($p=0,000$) и тој наод не треба да се зема како дефинитивна дијагноза. И покрај поголемата сензитивност на УЗАБ, дијагностичките тестови на палпаторната и ултрасонографски водената аспирациона биопсија не покажаа статистички сигнификантна разлика.

Ова истражување беше реализирано со идеја да се согледаат моменталните состојби, предложат подобрувања, креираат доктринарни ставови и зголеми ефикасноста на нашето работење, затоа што тоа им го должиме на нашите пациенти.

Клучни зборови: ултрасонографија, ултрасонографски водена аспирациона биопсија, лимфни јазли, метастази, малигни тумори на глава и врат

SUMMARY

The status of cervical lymph nodes in head and neck malignancies is of great importance in planning treatment and prognosis. Their diagnostic accuracy determines the surgical approach, as well as the post-operative morbidity. Computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are widely used as standard diagnostic modalities, but with reduced sensitivity in evaluation of small changes, and insufficient data regarding the biology of the lymph nodes.

Ultrasound (US) and ultrasound guided FNAB are diagnostic methods with the potential for precise evaluation of cervical lymphadenopathy, and in the last decade, they have been taking over as the main diagnostic tool in these types of cases. This is due to the technological advancements in ultrasound units, the ability to evaluate very small structures and their vascularity, as well as the affordability, patient safety, and the ability for unlimited retesting.

According to the literature, US and US-FNAB have the sensitivity and specificity on par with imaging methods, and represent a method of initial diagnostics with special significance in distinguishing between a clinically positive and negative neck.

In this study, we evaluate these diagnostic modalities in primary or secondary malignant changes in cervical lymph nodes, due to the increasing incidence of these diseases. The goal was to analyze the diagnostic value of US in the evaluation of cervical lymph nodes by comparing statistically proven correlations between the findings in S/L ratios, vascularization, echogenicity, and other US features, with pathohistological findings. Also, we quantified the difference in staging outcomes between clinical examination and US, US-FNAB, as well as compare the statistical measures of FNAB and US-FNAB.

To realize these goals, a study was conducted on 47 patients with verified or suspected malignancies of the head and neck, in which a total of 68 cervical lymph nodes were evaluated. A control group of 34 patients with odontogenic inflammatory conditions and reactive cervical lymphadenopathy and no other pathological findings was used as a reference for US, while a retrospective group of 36 participants with malignant tumors of the head and neck which have undergone FNAB as well as surgical treatment was used to compare the findings for US-FNAB.

The US examinations were conducted according to predefined protocols consisting of describing: the number of enlarged nodes, their localization, dimensions (S/L index), echogenicity, vascularization, description of the hilum, as well as the appearance of intranodal necrosis, calcification, or extracapsular spreading.

In these patients, US-FNAB was performed on the largest lymph nodes, and determination of the existence of malignant changes in the node was performed by cytological criteria of malignancy on a scale of 1-5 (from benign, to conclusive malignancy). Findings classified in groups 4 and 5 were considered positive.

All the patients underwent surgical treatment, and the results from the post-operative histopathological findings were used as a gold standard to which we compare the other diagnostic tools by determination of their sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV, as well as determination of certain statistically proven correlations of the diagnostic parameters.

Analysis of the individual parameters in the US findings show that there is a statistically significant difference between the values of S/L ratio ($p=0.000$) of the reactive and malignant lymph nodes. Also notable, is that the echogenic hilum was missing in 76,5% of the malignant lymph nodes (sensitivity 83,87%, specificity 83,33%). The finding of parenchymal vascularization shows malignant alteration of the node and has a high prognostic value (95.52%) in terms of malignancy. Echogenicity shows low sensitivity (69.35%) and this parameter is of low value of the diagnosis of malignancies. Intranodal necrosis, extracapsular spread and calcification in the lymph nodes were found to be rare (45,6%, 13,2%, 7,3%) and such findings are of low sensitivity but high specificity (100%) in the diagnosis of malignancies.

We can conclude that besides the S/L index, none of the other US parameters does not show statistical significance in the diagnosis of cervical lymphadenopathy, but due to low specificity and NPV, cannot be used as a sole indicator of malignancy. Nevertheless, the cut-off value of 4 positive US parameters has a high specificity (83,3%) and represents an essential tool in the selection of representative lymph nodes for US-FNAB. On the other hand, US results show a significant difference in regards to US-FNAB ($p=0,003$), and need to be cytologically confirmed by in order to make decisions about further treatments.

US-FNAB, despite the high diagnostic value (sensitivity 88,71%, specificity 100%), showed a significant difference in comparison to the gold standard ($p=0,000$), and should not be taken for granted. Even with the increased sensitivity of US-FNAB, it doesn't show a significant difference compared to FNAB.

This study was conducted with the goal of evaluation of the current state of diagnostic tools, in order to suggest improvements, and increase the efficiency of our work, because it is something that we owe to our patients.

Keywords: ultrasound (US), ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB), lymph node, metastasis, malignancy of the head and neck

1 ВОВЕД

Малигните тумори на главата и вратот се релативно честа патологија во светски рамки и претставуваат значаен дел од вкупната проблематика која ја обработува специјалноста максилофацијална хирургија.

Тука спаѓаат малигни неоплазми од епително и мезенхимално потекло на ткивата на усната шуплина, носната празнина и параназалните синуси, голтникот, ждрелото, плунковните жлезди, кожата како и оние од ендокрино и лимфатично потекло – тироидни, паратиroidни и лимфоми.

Овој труд се однесува на евалуација на дијагностички модалитет на заболувањата на цервикалните лимфни, односно метастазирање кај малигни болести, или пак кај примарни заболувања на лимфни јазли. Мотивот за такво истражување лежи во причината што дијагностиката и третманот на цервикалната лимфаденопатија кај овие болести стана дел од секојдневната пракса на максилофацијалната хирургија во нашата држава.

Станува збор за анатомски и хистолошки сложена регија, во која се соочуваме со многу диверзна туморска патологија. Процентуалната застапеност варира на глобално ниво, но доминира планоцелуларниот карцином со приближно 90% од малигните тумори на главата и вратот, а тие во светски рамки претставуваат петта најчеста локализација на карцином (Shah, 2001; Johnson, 2011). Во инциденцата на овие малигноми свое значење имаат географските, расните и половите специфики. Нивната појава може да се доведе во релација со етиолошки фактори како употребата на цигари и алкохол, потоа вирусна етиологија (EBV, HIV, HPV), изложеност на јонизирачко зрачење, професионална експозиција на канцерогени материи и конечно генетска и имунолошка предиспозиција.

Од хируршки аспект третманот на примарниот тумор е сосема јасен и логичен – радикалност како императив со хистолошки потврдени слободни ивици, со што се минимизира можноста за појава на локлен рецидив. Но, третманот на вратните лимфни јазли зависи од екстензијата односно стадиумот на малигната болест. Дијагностичката точност е многу значајна бидејќи го детерминира хируршкиот пристап, има прогностичко значење и е неопходна за евалуација на третманот (AJCC, 2010).

Карциномите на главата и вратот се пратени со рана појава на цервикални метастази и често се прв, а некогаш и единствен знак на постоење на малигна болест (Bernier, 2011). Статусот на регионалните лимфни јазли има големо прогностичко значење и мора да се евалуира за секој пациент и тумор. Присуството на метастази во лимфните јазли претставува најзначајна прогностичка варијабла во утврдување на преживувањето кај овие пациенти (Hollenbeck и сор. 2001). Унилатералните метастази го редуцираат времето на преживување за 50 %, додека билатералните за дополнителни 25%, а околу третина од

клиничките негативни N0 вратови имаат окултни метастази (Som 1992; Shah 2001). Терапевтскиот приод најчесто е со хируршка доминантна позиција во повеќе аспекти, започнувајќи од дијагностика, па се до третман на сложени состојби во терминални фази на болеста. Прецизните дијагностички податоци се од голема важност, бидејќи претставуваат арбитражен момент за хируршка експлорација во регијата (Meyers 2010; Shah 2012).

Третманот на пациентите со малигни тумори на главата и вратот и палпабилни лимфни јазли во вратните ложи е најчесто со дефиниран оперативен протокол околу кој не постојат несогласувања. Но, третманот на пациентите со клинички негативен (**N0**) врат е сеуште контроверзен, заради постоење ризик од појава на **окултни метастази** во различен процент, зависно од локализација на примарниот тумор. Со тоа хирурзите се ставени во дилема:

-да ја **екстендираат оперативата**, во смисла на елективна вратна дисекција, за минимизирање на веројатноста за појава на метастатски промени во вратните лимфни јазли, или,

-да **не превземаат елективна хирургија**, водени од логиката за редукција на морбидитетот од непотребна хирургија; дека стапката на излекување не е помала при следење (follow up) и рана детекција на конверзија на вратниот статус од N0 во N1; и дека радиотерапијата и вратната дисекција се еднакво ефективни кај N0 врат (Harish, 2005).

Најголем број хирурзи, соочени со оваа дилема, претпочитаат екстендиран, елективен хируршки и радиолошки третман на вратот, и покрај непостоењето сигурни докази за присуство на регионален метастатски депозит, процедура која во принцип, е трауматична за пациентот. Можеме да кажеме дека клучот за решавање на оваа дилема е во прецизното одредување на стадиумот на цервикалните лимфни јазли. Од дијагностички аспект примарниот тумор претставува помал проблем бидејќи најчесто се работи за регии достапни на инспекција, палпација и биопсија, а сликовните дијагностички модалитети имаат доминантна улога.

Изборот на метода за дијагностицирање на малигната алтерација на лимфните јазли на вратот, или диференцијација на малигниот процес на лимфниот јазол од друга етиологија, е реален клинички предизвик за лекарот во случаите кога треба да дијагностицира:

- малигно заболување на лимфните јазли без познат примарен тумор,
- примарно малигно заболување на лимфните јазли,
- малигно метастазирање во случаи каде примарниот малигном е познат,
- следење на состојбата после спроведена терапија на примарниот малигном и/или регионална лимфаденектомија.

Овие дијагностички групи се различни по структура и на лекарот му поставуваат специфични барања при изборот на најдобар дијагностички приод. Не постои ниту еден дијагностички модалитет кој во целост би ги исполнил сите критериуми за сите групи со доволно висока дијагностичка точност. Ултимативен предизвик е **можноста** со некоја од методите на **предоперативно** испитување, со голема сигурност да се **одреди N статусот**, заради круцијална улога во планирање на третманот.

Во евалуација на цервикалната лимфаденопатија за малигност, покрај клиничкиот преглед (ниска сензитивност, лажно негативен над 20%), најчесто експлоатирани се компјутерската томографија (КТ) со и.в. контраст, магнетна резонанца (МР), ултразвучен преглед (УЗ), (сензитивност во граници околу 80% - Haberal, 2004; Liu, 2015), палпаторна аспирациона биопсија и ултразвучно водена аспирациона биопсија (УЗАБ). Кај процеси на цервикалните лимфни јазли ултрасонографскиот преглед и аспирационата цитологија може сериозно да придонесат за рана и прецизна дијагностика или пак за дистинкција меѓу одредени заболувања (Richards, 2007).

Ултрасонографијата е широко употребувана во медицината како во дијагностички така и во терапевтски цели. Во последната декада, со развојот на технологијата, ултрасонографијата се наметна како релевантна **клиничка** метода за дијагностика на оваа регија, заради одредени теоретски предности во однос на сите други дијагностички модалитети, (РТГ, КТ, МР), поради тоа што е:

- безопасна по пациентот и може да се повторува безброј пати,
- лесно достапна, ефтина, не бара специјални просторни услови, сем основната апаратура,
- овозможува евалуација на промени со мошне мали димензи (почнувајќи од 3-4 мм), како по специфични ултрасонографски карактеристики така и по васкуларност, така што значајно придонесува за детекција и дистинкција на патолошки промени,
- се изведува клинички, но е оператор зависна метода.

Поради тоа, од голем клинички интерес е да се утврдат можностите, но и лимитите на ултрасонографијата за дијагностицирање на патолошките промени на вратната регија употребена како:

- основно средство за дијагностика на малигните процеси на вратните лимфни јазли,
- помошно средство при ултрасонографски водена аспирациона биопсија на вратните лимфни јазли.

При инвестирации на процеси на цервикалните лимфни јазли од различна етиологија, ултрасонографскиот наод опфаќа презентација на специфични ехогени параметри: локализација, форма и големина при што се мерат најголемата и најмалата оска и се презентира К/Д индекс; ехогеност, васкуларизација, калцификација, зони на некроза,

отсуство на ехоген хилус и сл. (Ahuja, 2005). Исто така, односот на патолошки процеси кон васкуларни структури може во голема мерка да се детерминира со помош на ултразвучна дијагностика (Iro, 2013). Овие информации се суфициентни за превземање понатамошни постапки за обезбедување на цитолошка и или хистолошка дијагноза која во голема мерка влијае на креирање на хируршката стратегија. Промени на цервикалните лимфни јазли суспектни за малигна алтерација детектирани при ултрасонографски преглед (хипоехогеност, екстракапсуларно ширење, неправилни marginи, периферна васкуларност, отсуство на хилус на лимфниот јазол и т.н.) треба да се евалуираат понатаму со аспирациона биопсија (Lutz, 2015).

Палпаторната аспирациона биопсија со своите предности и недостатоци е широко употребувана дијагностичка метода за одредување на цитолошкиот карактер на палпабилни тумефакти. Релативно високиот процент на лажно негативни наоди и лимитираните перформански кај тешко палпабилни промени со помали димензии ја прават инфериорна во однос на сликовните дијагностики. Можноста ултрасонографијата да се користи како навигација за интервентни процедури е одговор на потребата од унапредување на техниката, што претставува чекор напред, посебно во вратната регија. Ултразвучно водената аспирациона биопсија е постапка при која под ултразвук се пунктира промената при што се визуелизира позицијата од која се аспирира материјал за цитодијагноза (Dietrich и Nurenberg, 2015). Ова е особено важно кај промени со мали димензии, потоа промени кај кои постои некротичен дел, промени со цистично солидна структура или оние кои се наоѓаат во подлабоки слоеви и блиску до васкуларни елементи. Според податоци од литературата, сензитивноста и специфичноста на УЗ водената аспирациона биопсија за евалуација на вратни лимфни јазли кај пациенти со малигноми е најмалку еднаква со КТ и МР (Takes, 1998; Knappe, 2000; Ahuja, 2002). Во најголем број случаи оваа процедура ја елиминира потребата од хируршка агресивност во рани фази на дијагностицирање на пациентите. Во суштина АБ е безбедна, но специфична процедура која бара искусен и добро организиран тим, во кој многу е значајна улогата на искусен цитопатолог во анализирање и интерпретирање на биоптичниот материјал.

Според податоци од GLOBOCAN 2012, малигните заболувања на наведените регии имаат тенденција на пораст. Иако не постои директна естимација за нашата држава (расположивост на податоци класа G), со моделација на регионална анализа на базите на податоци, претпоставка е дека инциденцата ќе бележи зголемување и до 25% во период не поголем од 10 години. Од тие причини потребно е да вложат сите сили за изнаоѓање на најрационалните начини на дијагностика и третман на малигните заболувања, бидејќи претставуваат и ќе претставуваат сериозен личен, медицински и општествен проблем.

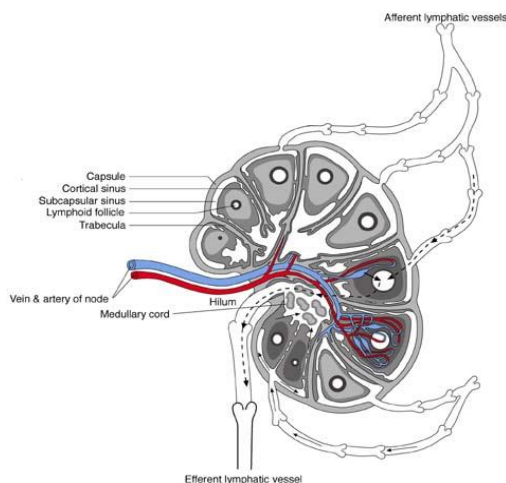
2 ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА

Значаен момент кај малигните тумори на главата и вратот е ширењето на болеста односно метастазирањето, кое претставува дисеминација на туморски клетки надвор од примарниот тумор. Тоа се одвива или лимфогено или хематогено. Првиот начин е карактеристичен најмногу за карциномите и се одвива преку мрежата на лимфни садови до регионалните лимфни јазли, додека вториот е повеќе одлика на саркоми и некои типови карциноми и најчесто хематогената дисеминација резултира со далечни метастази. Во регионата која ја обработува специјалноста максилофацијална хирургија за регионални лимфни јазли се сметаат лимфните јазли на главата и вратот.

Познавањето на антомијата на цервикалните лимфатици, садовната мрежа и начините на дренирање на лимфата има свој импакт на хирургијата на оваа регија.

2.1 Лимфни јазли на главата и вратот

Се смета дека во цервикалната регија има околу 300 лимфни јазли распоредени во повеќе поголеми кластери, меѓусебно поврзани со лимфни садови. Се наоѓаат во меките ткива на вратот, делумно или целосно во масно ткиво и имаат округол, овален или бубрежест облик.



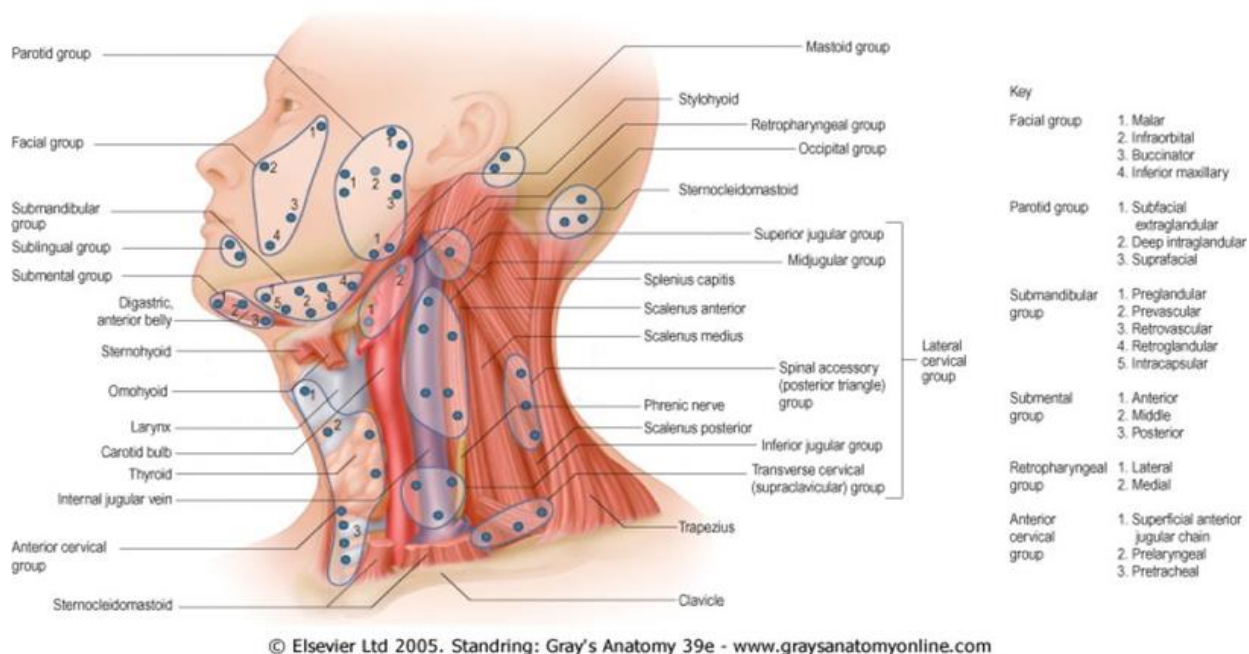
Сл. 1. Лимфен јазол

Големината варира, најчесто изнесува неколку милиметри; составени се од лимфоретикуларно ткиво опкружено со капсула. Внатрешноста е компонирана од кортекс и медула, а имаат мали аферентни и еферентни лимфни садови. Еферентните и крвните садови се наоѓаат во хиларната регија на лимфниот јазол. (сл. 1)

Лимфните јазли на вратот се достапни за дијагностички постапки, палпација и пункција со што рано можат да се откријат воспалителни процеси, примарни малигни процеси или метастази на тумори (Križan, 1989). Тие ја филтрираат лимфата и играат улога на заштитен орган, односно биолошки филтер. Од

анатомски аспект се делат на лимфни јазли на главата и лимфни јазли на вратот, а вторите на површински, длабоки и југуларно стебло (Šljivić, 1976).

Збирно место на лимфата на главата и вратот се длабоките лимфни јазли (*lymphonoduli cervicales profundi*). Лимфата претходно поминува низ помали групи на лимфни јазли лоцирани на граничната линија меѓу главата и вратот и нивните одводни садови завршуваат во длабоките лимфни јазли. Се изучуваат како лимфни јазли на главата и тоа: *nody lymphatici occipitales* (2-3) - собираат лимфа од тилната регија и задната страна на вратот; во *nody lymphatici retroauriculares* (2-3) се дренира лимфа од задната страна на ушната школка и мастоидниот израсток; *nody lymphatici parotidei* (6-16) - делумно од уво, паротидната плунковна жлезда, солзната жлезда, латералниот дел очните капаци и челото, темпоралната и париеталната регија; *nody lymphatici submandibulares* (3-6) – во нив се дренира лимфа од јазик, подјазичната и подвиличната плунковна жлезда, гингивата и забите, слузокожата и кожата на усните и образите, носот и слузокожата на предниот дел на носната шуплина; *nody lymphatici submentales* (2-3) – примаат лимфа од предниот дела на јазикот и делумно од рабовите, долните инцизиви и гингивата околу нив и кожата на долната усна и брадата; *nody lymphatici retropharyngei* (1-2) – во нив се дренира лимфа од слушната туба и длумно од средното уво, делумно епифаринкс, задниот дел на носната шуплина и параназалните синуси. Во лимфни јазли на вратот спаѓаат: *nody lymphatici cervicales superficiales* (2-4) – кои со доводните садови собираат лимфа делумно од надворешно уво и кожата околу виличниот агол. (сл. 2)



Сл. 2. Группи лимфни јазли на главата и вратот

Сите групи дренираат во длабоките лимфните јазли на вратот и тоа во *nody lymphatici cervicales profundi* (20-30) кои се наоѓаат бочно во парафарингелниот простор и каротидниот триаголник. Поголемиот дел од нив се наоѓаат на внатрешната страна на

стерноклеидомастоидниот мускул, распоредени по должина на внатрешната југуларна вена, од черепната база до клучната коска. Се делат на горна и долна подгрупа. Горната продолжува во латералната вратна регија пратејќи го аксесорниот нерв, а во долната припаѓаат супраклавикуларните лимфни јазли. Во нив се дренираат споменатите помали групи и директно лимфа од коренот на јазикот и делумно од другите негови делови, непцето и тонзилата, делумно од фарингсот, слузокожата на задниот дел на носната шуплина и параназалните синуси. Супраглотициот дел на ларингсот дренира директно во лимфните јазли на горната подгрупа, а инфраглотициот во долната. Тироидната жлезда дренира во длабоките лимфни јазли директно или преку трахеалните лимфни јазли. Посебно практично значење имаат *nl. jugulodigastricus* кој прима лимфа од коренот на јазикот и крајникот и *nl. juguloomohyoideus* кој прима лимфа од јазикот. Одводот билатерално на вратот од длабоките лимфни јазли е *truncus jugularis* кој на левата страна завршува во *ductus thoracicus*, а на десната во *ductus lymphaticus dexter*. Предните лимфни јазли на вратот се наоѓаат покрај ларингсот и трахеата и во нив се вбројуваат *nl. prelaryngei* и *nl. tracheales*, поделени на претрахеални и паратрахеални. Првите дренираат лимфа од дел од инфраглотициот регија, а другите од инфраглотициот регија, делумно од тироидната жлезда, трахеата и езофагусот (**Карговска-Клисарова, 1984; Križan, 1989**).

Наведеното погоре е приказ на цервикалните лимфни јазли и дренажната мрежа од чисто анатомски аспект, но целиот лимфен систем на главата и вратот во праксата се разгледува од дијагностички и онкохируршки аспект. Статусот на цервикалните, односно регионалните лимфни јазли кај малигните тумори на главата и вратот е од огромна прогностичка важност и мора да се евалуира за секој пациент и тумор (**AJCC, 2010**).

2.2 TNM класификација

Класификацијата и одредувањето на стадиумот на карциномите им овозможува на лекарите униформно регистрирање и стратифицирање на пациентите со што се постигнува заедничко делување на поединци и институции во светски рамки. На тој начин се постигнува вкупен подобар третман, се согледуваат можностите за подобрување или промена на одредени сегменти од лекувањето или следењето на пациентите.

Одредувањето на стадиумот на карциномот според TNM системот е клучен фактор за прогнозата и го детерминира третманот. Тоа е значајно и во периодот на евалуација и донесување на правилни заклучоци врз база на клиничките искуства. Периодичните ревизии (на 6-8 години) се во функција на негово подобрување и усовршување во секој сегмент. Стадиумот кај карциноми се одредува врз база на податоци за туморот (T), регионалните лимфни јазли (N) и далечните метастази (M), посебно за секоја регија и тумор.

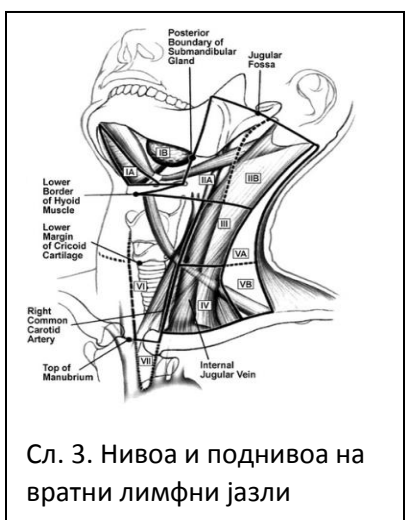
N класификацијата за цервикалните лимфни јазли е скоро униформна (таб.1) со исклучок на тироидеа, назофаринкс и кожа.

Nx	Регионални лимфни јазли не можат да се проценат
N0	Нема метастази во регионалните лимфни јазли
N1	Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, 3 цм или помалку во најголемата димензија
N2	Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, поголем од 3 цм но не поголем од 6 цм во најголемата димензија; или во повеќе ипсилатерални лимфни јазли, не поголеми од 6 цм во најголемата димензија; или билатерални или контралатерални лимфни јазли, не поголеми од 6 цм во најголемата димензија
N2_a	Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, поголем од 3 цм не поголем од 6 цм во најголемата димензија
N2_b	Метастази во повеќе ипсилатерални лимфни јазли, не поголеми од 6 цм во најголемата димензија
N2_c	Метастази во билатерални или контралатерални лимфни јазли, не поголеми од 6 цм во најголемата димензија
N3	Метастаза во лимфен јазол поголем од 6 цм во најголемата димензија

Таб. 1. Регионални лимфни јазли (N)

Клиничкото одредување на стадиумот е базирано на најдобрата можна проценка на екстензија на болеста пред првиот третман. Сите наоди од дијагностичките процедури користени за поставување дијагноза пред почеток на третманот го овозможуваат одредувањето на стадиумот на болеста и креирањето на планот на терапија. По спроведениот оперативен третман, можно е стејцирање (pTNM) според сите предоперативни наоди и хистопатолошкиот наод од оперативниот материјал, **но не претставува замена за клиничкиот стејџинг.**

2.3 Поделба на цервикални лимфни јазли во анатомски нивоа и поднивоа



Сл. 3. Нивоа и поднивоа на вратни лимфни јазли

Но, со цел да се воспостави униформен и лесно репродуктивен метод за дескрипција на регионалните цервикални лимфни јазли употреблив за сите мултидисциплинарни специјалности инволвирани во терапијата на малигните тумори на главата и вратот, општо прифатена е поделбата која потекнува од Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA).

Оваа класификација се базира на начинот на метастатска дисеминација анализирана кај голем број пациенти третирани оперативно со радикални вратни дисекции во овој центар. Таа ги класифицира вратните лимфни јазли од латерален аспект во 5 групи, плус централниот

компаратмент како 6 група. Американската Академија за Оториноларингологија – Хирургија

на Глава и Врат (AAO-HNS) во 1998 го модифицира системот додавајќи поднивоа во нивоата 1,2 и 5 за развивање на стандардизиран класификационен систем за вратни дисекции, како и 7 група. (Shah,2001; Robins,2002; AJCC, 2010) (Сл. 3 и Таб. 2)

Ниво (квадрант)	Граници (горна, долна, предна и задна)
IA (субментални)	Симфиза на мандибула, телото на хиоидната коска и предните вентери на на дигастричните мускули
IB (субмандибуларни)	Телото на мадибулата, задниот венгер на дистричниот мускул, предниот венгер на дигастричниот мускул и стилохиоидниот мускул
IIA (горни југуларни)	База на череп, ниво на долен раб на хиоидна коска, стилохиоиден мускул и акцесорниот нерв
IIB (горни југуларни)	База на чеереп, ниво на долен раб на хиоидна коска, акцесорен нерв и латералната ивица на стерноклеидомастоидниот мускул
III (средни југуларни)	Ниво на долен раб на хиоидна коска, ниво на долен раб на крикоидна рскавица, латерален раб на стернохиоиден мускул и латералната ивица на стерноклеидомастоидниот мускул
IV (долни југуларни)	Ниво на долен раб на крикоидна рскавица, клучна коска, латерален раб на стернохиоиден мускул и латералната ивица на стерноклеидомастоидниот мускул
VA (заден триаголник)	Врв на триаголник од стерноклеидомастоидниот и трапезоидниот мускул, ниво на долен раб на крикоидна рскавица, задна ивица на строноклеидомастоидниот мускул и предна ивица на трапезоиден мускул
VB (заден триаголник)	Ниво на долен раб на крикоидна рскавица, клучна коска, , задна ивица на строноклеидомастоидниот мускул и предна ивица на трапезоиден мускул
VI (централен компартмент)	Хиоидна коска, супрастернална инцизура, заедничка каротидна артерија билатерално
VII (горна медијастинална група)	Супрастернална инцизура, артерија иномината, градна коска и дишник, хранопровод и превертебрална фасција

Таб. 2. Граници на нивоа и поднивоа на вратни лимфни јазли

2.4 Хирургија на цервикални лимфни јазли кај малигни тумори

Во раните години на 19ти век проширување на карцином во вратните жлезди се сметало за инкурабилна состојба, се до 1847 кога **Warren** опишал оперативен зафат за отстранување на метастатски карцином на вратот кај два случаи. Во втората половина на 19^{ти} век значајни имиња во светската хирургија - **von Langebeck, Billroth, Volkman** и **Kocher** развиваат и реферираат различни типови на вратни интервенции, односно обиди за отстранување на метастатска цервикална болест во блок. Во 1885 **Butlin** предложил начин на отстранување на цервикални лимфни јазли низ инцизија по **Kocher** и предложил ротинска елективна дисекција на вратот кај пациенти со карциноми на јазикот. Во 1888 година полскиот хирург **Jawdynski** извел и објавил екстендирана радикална en bloc ресекција. Првата оперативна процедура за отстранување на цервикалните лимфни јазли базирана на антомски принципи

со систематски приод именувана како радикална дисекција на вратот е опишана од George Crile во 1906 година (**Harish, 2005; Rinaldo, 2008**).

Ваквиот приод бил прифатен како патоказ во третманот на пациенти со орален карцином се до 1951 година и публикацијата на **Hayes Martin** за вратна дисекција. Трудот се однесувал на екстензивна серија од 1450 радикални вратни дисекции со што се стандардизира интервенцијата како облигаторен приод кај метастази во цервикалните лимфни јазли. Во 1963 **Suarez** преложил можна презервација на мускули, крвни садови и нерви, како и терминот функционална вратна дисекција. **Bocca** и **Pignataro** 1967 опишале отсуство на болест во вратни лимфни јазли кај повеќе од 100 пациенти кај кои биле оперирани само лимфатички структури со функционална вратна дисекција, практично модифицирана радикална дисекција, а подоцна во 1984 објавиле резултати од серија од 843 интервенции. Селективната вратна дисекција, модификација на MRND, која презервира лимфни нивоа еволуира со појава на студии за лимфатичка дренажа и начин на ширење на метастази во цервикалните лимфни јазли (**Ducic, 2010**). Значаен труд во таа насока е објавен од **Lindberg (1972)**; анализираше инциденца и дистрибуција на клиничка цервикална лимфаденопатија кај 2044 пациенти од 7 примарни туморски регии, односно кои групи лимфни јазли се најчесто инволвирани кај одреден примарен тумор.

Shah и соp., (1990), објавиле ретроспективна анализа на 501 пациенти третирани со радикална вратна дисекција кај орален карцином во 20 годишен период 1965-1986. Од нив 71% биле мажи, а 29% жени, на возраст меѓу 17 и 95 години. Најзастапени биле пациентите со карцином на јазикот, подот на усната шуплина и гингивата (90%). Повеќето од нив (65%) биле во II и III стадиум на болеста. Во првата група 192 биле елективни, додека 106 одложени терапевтски дисекции. Кај елективните хистолошки биле дијагностицирани вратни метастази во 34%, кај одложените 90%, а кај терапевтските кај позитивен врат 68%. Биле изведени 516 радикални дисекции – 192 елективни кај клинички негативен врат, 105 одложени терапевтски кај претходно клинички негативен врат и 219 терапевтски кај позитивен врат. Клинички окултни метастази кај првата група имало кај 34% од пациентите кај кои хистолошки се најдени метастази во ниво IV во 6 случаи (3%), а во ниво V само кај еден (0,5%). Кај одложените терапевтски биле направени 105 радикални дисекции кај 103 пациенти кои имале почетен N0 врат. По хирургија на примарниот тумор со тек на време биле дијагностицирани како клинички N+ врат и кај нив во 90% (94/105) биле дијагностицирани вратни метастази. Значаен податок е дека за конверзија на почетниот N0 во N+ било потребно просечно време од 7 месеци. Кај 16% бил позитивен и IV квадрант, а метастази биле најдени кај само 2% во ниво V. Кај групата на клинички позитивен врат биле спроведени 219 радикални вратни дисекции кај 206 пациенти. Во 69% од случаите имало хистолошка потврда за цервикални метастази, 15% во ниво IV, а 4% во ниво V. Кај сите каде биле дијагностицирани метастатски промени во ниво V имале метастатски депозит и во

другите нивоа. Заклучокот води кон тоа дека вратните нивоа I, II, III се со најголем ризик за метастазирање при примарен орален карцином. Вратниот квадрант IV бил зафатен само кај 3% од N0, но кај половината од нив имало и метастази и во I, II и III. Кај пациентите со N+ тој квадрант бил афектиран значајно повеќе (15%). Петтиот квадрант бил позитивен само кај еден пациент од N0 групата и 10 од N+, но секогаш биле присутни метастази и во останатите квадранти.

Големото значењето на овој труд е во иницирање на промена на концептот за хируршки третман на регионални лимфатици кај орален карцином, односно почеток на сериозна примена на селективни вратни дисекции - приод актуелен и во денешно време.

Дисекцијата на вратот претставуваат стандардна, базична терапевтска процедура за вратна лимфаденектомија. Ги има неколку типови и се разликуваат по индикациите и по својот опсег.

Радикалната вратна дисекција (RND) претставува стандард и подразбира отстранување на лимфните јазли од сите 5 нивоа и поднивоа ипсилатерално, вклучувајќи ги и нелимфатичните структури како акцесорниот нерв, внатрешната југуларна вена и стерноклеидомастоидниот мускул. Индикации за Нејзините модификации подразбираат еднаква радикалност во однос на лимфатичните структури, но се однесуваат на презервација на една или повеќе нелимфатички структури наведени претходно, со тоа што презервираната структура мора да се нотира. Предности на модифицираната во однос на класичната радикална се зачувување на функцијата на рамото, подобри естатски резултати, протективен слој анатомски структури врз каротидната артерија и овозможува симултани билатерални дисекции (**Shah и McCammon 2001, Robbins, 2002**).

Варијанта на радикалната е **екстендираната вратна дисекција**. Се однесува на дополнителна лимфатичка група или нелимфатичка структура или двете. Од првите се мисли на парафарингеални, горни медијастинални, перифацијални, паратрахеални групи лимфни јазли а од нелимфатични на каротидната артерија, кожа зафатена од томорскиот процес, хипоглосниот нерв, вагалниот нерв или параспинални мускули.

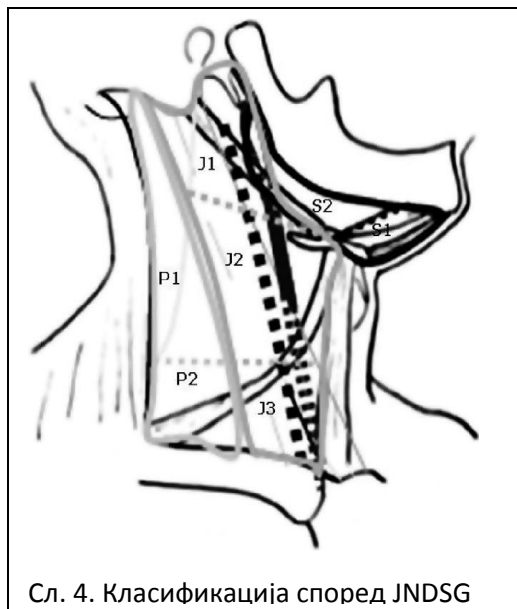
Селективната вратна дисекција (SND) се однесува на вратна лимфаденектомја со презервација на една или повеќе групи лимфни јазли кои рутински се отстрануваат при радикалната. Индикацијата се поставува врз основа на локализацијата на примарниот тумор и патот на лимфната дренажа; за оралниот карцином во најчесто се однесува на нивоата I-III, со екстензија на IV ниво кај карциноми на јазикот, а кај малигни процеси во медијална линија, билатерална селективна дисекција (SND I-III). За орофарингеални, хипофарингеални и ларингеални карциноми дисекција на избор е II-IV, а во одредени случаи и VI квадрант, односно ниво. За малигни тумори на тироидеа, хранопровод, дишник и напреднати процеси на ларинкс, процедура на избор е селективна вратна дисекција на

VI ниво, но кај тироидните карциноми во некои случаи и дисекција на II-V и VI квадрант. За карциноми на кожа на задниот дел на скалпот и горен врат најчесто се дисецираат нивоата II-V плус постаурикуларни и субокципитални лимфни јазли; за карциноми во преаурикуларна регија, предниот дел на скалпот и темпоралната регија се дисецираат паротидните и лимфните јазли, нивоата IIA, IIB, III и VA. Кај кожни карциноми на лице покрај паротидните и лицевите лимфни јазли се дисецираат нивоата IA, IB, II и III (Ferlito, 2005).

Од деведесетите години на минатиот век во оптек се неколку поделби на вратните и дисекции како и елаборација за индикациите и нивната примена. Заради потреба од стандардизација на терминологијата и нивна класификација, **Одборот за хирургија на глава и врат на Американската Академија за Отоларингологија-Хирургија на Глава и Врат (AAO-HNS)** во 1988 покренува иницијатива за реализација на таа цел. Тоа е постигнато во соработка со Едукативниот одбор на Американското Друштво за Хирургија на Глава и Врат (ASHNS). Изразена е поддршка за понатамошна употреба на ниво системот за опис на групите лимфни јазли на вратот, без препорака за употреба на 7 квадрант, односно горен медијастинум. Системот на 6 нивоа претставува комплетна анатомотопографска дескрипција на вратот и е оценет како основа за опис на разните типови вратни дисекции. Одборот го претставува концептот на поднивоа во квадрантите I, II, и V, заради познатите патишта на лимфна дренажа и потребата од селективност во вратните дисекции кај различен морбидитет. Поделбата на вратни дисекции од 1991 година била во употреба до нејзината модификација од 2002 година (таб. 3). Во својот труд **Robbins и соp., (2002)**, даваат детален осврт на последната прифатена класификација на вратните дисекции.

КЛАСИФИКАЦИЈА 1991 ГОДИНА		КЛАСИФИКАЦИЈА 2002 ГОДИНА	
1	Радикална вратна дисекција	1	Радикална вратна дисекција
2	Модифицирана радикална вратна дисекција	2	Модифицирана радикална вратна дисекција
3	Селективна вратна дисекција <ul style="list-style-type: none"> • Супраомохиоидна • Латерална • Постеролатерална • Предна 	3	Секоја варијанта е означена со СВД и во заграда се означени отстранетите нивоа и поднивоа
4	Екстендирана вратна дисекција	4	Екстендирана вратна дисекција

Таб. 3. Класификација на вратни дисекции



Сл. 4. Класификација според JNDSG

Промените се повеќе од терминологски, а не од суштински карактер, па така имињата на селективните вратни дисекции се заменети со означување (во загради) на нивоата и поднивоата опфатени со дисекцијата. Јапонското здружение Japan Neck Dissection Study Group (JNDSG) во 2005 предлага поинаква класификација за вратните дисекции, базирана на класификацијата на лимфните јазли во Јапонија. Системот ги дели цервикалните лимфни јазли на 3 основни регии и нивни суб-регии означени со “S” (submental-submandibular) “J” (jugular), “P” (posterior triangle). Стерноклеидомастоидниот мускул, југуларната вена и акцесорниот нерв се одбележани со

латиничните букви M, V, N, кои во описот се одвојуваат со коса црта (/). Другите нелимфатични структури се одбележуваат со две мали букви vn (вагалниот нерв), sn (симпатички нерви), ca (каротидната артерија), dm (длабоки цервикални мускули). Запирките се употребени за да се одвојат лимфатични од нелимфатични структури. Другите лимфатички структури се означени исто така со две мали букви (sm –superior mediastinal или горни медијастинални, pt – paratracheal или паратрахеални, pg – parotid gland или паротидни лимфни јазли). Се оперира со термините Тотална вратна дисекција (TND) и селективна вратна дисекција (SND). Првиот се однесува на дисекциите кои ги вклучуваат сите базични регии (S,J,P) додека вториот на дисекции кои вклучуваат намалку една од базичните регии и т.н. (сл. 4, таб. 4).

КЛАСИФИКАЦИЈА НА JNDSG	ААО – HNS КЛАСИФИКАЦИЈА
ND (SJP/VNM)	Радикална вратна дисекција
ND (SJP/VM)	Модифицирана радикална вратна дисекција со презервација на акцесорниот нерв
ND (SJP/V)	Модифицирана радикална вратна дисекција со презервација на акцесорниот нерв и стерноклеидомастоидниот мускул
ND (SJP/M)	Модифицирана радикална вратна дисекција со презервација на ИЈВ и акцесорниот нерв
ND (SJP)	Модифицирана радикална вратна дисекција со презервација на ИЈВ, акцесорниот нерв и стерноклеидомастоидниот мускул
ND (J) или ND (J1-3)	Селективна вратна дисекција (II-IV)
ND (SJ1-2)	Селективна вратна дисекција (I-III)
ND (J,pt)	Селективна вратна дисекција (II-IV,VI)
ND (pt,sm)	Селективна вратна дисекција (VI,VII)
ND (JP, pt)	Селективна вратна дисекција (II-VI)
ND (JP, gp/VNM, vn)	Селективна вратна дисекција (II-V со дисекција на ретрофарингеалните јазли, ресекција на ИЈВ, акцесорниот нерв, стерноклеидомастоидниот мускул и вагалниот нерв)

Табела 4. Споредба на класификации JNDSG/ААО-HNS

Сепак, малку е вродено дека овој систем има потенцијал да биде општо прифатен затоа што е многу различен од оној што е во употреба во останатиот дел на светот.

За допрецизирање на постоечката, **Robbins и соp., (2008)**, предлагаат модифицирана класификација за вратни дисекции со опишани граници на цервикалните лимфни јазли.

ПРЕДЛОЖЕНА НОМЕНКЛАТУРА	НОМЕНКЛАТУРА ПРЕПОРАЧАНА ОД ААО-HNS/AHNS
ND (I-V, SCM, IJV, CN XI)	Радикална вратна дисекција
ND (I-V, SCM, IJV, CN XI and CN XII)	Екстендирана вратна дисекција со отстранување на хипоглосниот нерв
ND (I-V, SCM, IJV)	Модифицирана вратна дисекција со презервација на аксесорниот нерв
ND (II-IV)	Селективна вратна дисекција (II-IV)
ND (II-IV, VI)	Селективна вратна дисекција (II-IV, VI)
ND (II-IV, SCM)	/
ND (I-III)	Селективна вратна дисекција (I-III)
ND (I-III, SCM, IJV, CN XI)	/
ND (II, III)	Селективна вратна дисекција (II, III)
ND (IIA, III)	Селективна вратна дисекција (IIA, III)
ND (VI)	Селективна вратна дисекција (VI)
ND (VI,VII)	Селективна вратна дисекција (VI,VII)

Табела 5. Споредба на предложена и препорачана номенклатура за вратни дисекции

Идејата на предлогот е униформна терминологија што ќе биде лесно разбирлива за хирурзите, онколозите и радиолозите, и прецизно ќе ги презентира отстранетите нивоа на лимфни јазли посебно кај селективните вратни дисекции. Се однасува на 7 нивоа на лимфни јазли. Дескрипцијата е означена со симболот “ND” (neck dissection), односно вратна дисекција и на тој симбол е додадена голема латинична буква за да се означи страната, а ако се работи за билатерални дисекции се обележуваат двете страни независно. Следат отстранетите нивоа означени со римски броеви по асцендентен ред. Нивоата кои имаат поднивоа (I,II,V) се означуваат како подниво само ако другото подниво е презервирано (**Ferlito и соp., 2011**). Значајно е што дел од дескрипцијата претставуваат и отстранетите нелимфатички структури означени со универзално прифатени акроними (таб. 5).

2.5 Начини на метастазирање зависно од локализација на примарен тумор

Со патохистолошка анализа на вратните дисектати се распознаваат предвидливи начини на ширење на малигната болест од примарниот тумор во цервикалните лимфни јазли. **Lindberg, (1972)**, објавил анализа на 1155 пациенти со клинички евидентни метастази (57% од 2044) со претходно нетретиран планоцелуларен карцином на горниот респираторен и дигестивен тракт. Локализацијата на примарниот тумор е поделена во 7, а вратните лимфни

јазли еднострано во 9 региони. Според тоа, најчеста локализација на метастазирање од сите регии на примарен тумор е денешното ипсилатерално ниво II. Примарни тумори на оралната празнина во нивоата I-III, а ретко во нивоата IV и V; Орофаринкс и хипофаринкс ретко метастазираат во I ниво, најчесто во II и поретко во III, IV и V ниво; назофаринкс како примарна локализација метастазира во нивоата II-V. До слични сознанија дошол и **Byers, (1988)**, со ретроспективна студија на вратни дисектати од елективни дисекции кај 428 пациенти со клинички N0 врат и претходно не третиран примарен тумор. Секако најзначен труд во трој правец е анализата на **Shah, (1990)**, елаборирана претходно. **Candela, (1990)**, објавил анализа на начинот на метастазирање на примарен карцином на орофаринкс и хипофаринкс според ретроспективна анализа на 333 претходно не третирани пациенти. Доминантно метастази се појавуваат во нивоата 2,3 и 4, а метастази во нивоата 1 и 5 секогаш се асоцирани со метастази и во други нивоа. Повторно **Candela, (1990)**, со анализа на метастазирање од примарен тумор на ларинкс, со приближно еднакви согледувања како и за карциномите на оро и хипофаринкс. **Ducic, (2010)** во својот труд за вратните дисекции ги сублимира сознанијата за образецот на појава на цервикални метастази базирани на анализите од повеќе автори, и според тоа, во првата подгрупа на првото ниво (IA) метастазираат малигни тумори кои потекнуваат од подот на усната шуплина, предните 2/3 на јазикот, предниот дел на долновеличниот алвеоларен гребен и долната усна. Во втората подгрупа (IB) најчесто метастазираат малигните тумори од усната шуплина, предниот дел на носната шуплина, кожата и меките ткива на средно лице и подвиличната плунковна жлезда. Во првата и втората подгрупа на второто ниво (IIA и IIB) метастазираат тумори од оралната шуплина, назалната шуплина, фаринкс, ларинкс и паротидната плуновна жлезда. Во третото (III) малигни тумори од оралната празнина, фаринкс и ларинкс. Во четвртото ниво (IV) најчесто метастазираат тумори кои потекнуваат од хипофаринкс, тироидната жлезда, вратниот дел на хранопроводот и ларинксот. Во првата и втората подгрупа на петтото ниво (VA и VB) метастазираат тумори од назофаринкс, орофаринкс и кожни тумори задниот дел на скалпот и вратот. Во шестото ниво (VI) ризикот за појава на метастази е најголем од тумори на тироидната жлезда, ларинкс и вратниот дел на езофагусот. Во последното, седмо ниво (VII) метастазираат малигни тумори на тироидеата и хранопроводот.

2.6 Дијагностички модалитети за тумори на главата и вратот

Сликовните (визуелните) дијагностички методи имаат битна улога во детекцијата и одредување на стадиумот на малигните болести, но не постои ниту еден дијагностички модалитет кој во целост би ги исполнил сите критериуми за сите групи малигни заболувања со доволно висока дијагностичка точност. Мора да се нагласи дека околу **третина** од клиничките N0 вратови имаат **окултни метастази**, заради што прецизните и

детални податоци во предопертивната фаза се од огромна важност (van den Breckel, 1999, Shah, 2001).

Заради ниска сензитивност на физикалниот преглед во евалуација на цервикалната лимфаденопатија за малигност, улогата на сликовните техники добива на значење (**Ginsberg, 2010**). Најчесто експлоатирани методи се: компјутерската томографија (КТ) со интравенски контраст, магнетна резонанца (МР), , ултразвучен преглед (УЗ), аспирациона биопсија (АБ) и ултразвучно водена аспирациона биопсија (УЗАБ), како и позитрон емисиона томографија (ПЕТ).

Секој од дијагностичките модалитети се базира на одредени критериуми во проценката на метастатски променетите лимфни јазли. Во литературата се сретнуваат податоци за евалуација на дијагностичките модалитети, компаративно кај одредена туморска патологија во споредба со патохистолошките наоди како златен стандард.

Haberal и соp.,(2004), правеле компаративна анализа на клиничките, КТ и УЗ наодите во однос на откривањето на МС лимфни јазли на вратот кај 48 пациенти со потврден малиген тумор на главата и вратот. Тие нашле дека вредностите за сензитивност, специфичност, НПВ и ППВ се: 64%, 85%, 74%, 78% за клиничкиот преглед, и 72%, 96%, 80%, 94% за УЗ дијагностика и 81%, 96%, 86%, 90% за КТ на вратот.

Sakaguchi и соp. (2001), компаративно ја исптрежувале можноста за диференцијација на лимфни јазли со помош на УЗ и КТ. Со УЗ ја испитувале васкуларната слика и заклучиле дека хилусната васкуларизација е во корелација со бенигните јазли кај 91% од случаите а периферниот тек со 91% од случаите со малигна алтерација. За КТ нашле дека точноста на методата е 77% додека за колор доплер УЗ точноста е 85%. Употребата на двете техники точноста ја подига до 94%.

King и соp. (2004), ги споредиле наодите од КТ, МР и УЗ за откривање на интранодална некроза на серија од 903 лимфни јазли од кои 98 биле малигни. Тие нашле дека параметарот **интраглангуларна некроза** е редок и се открива кај 10 % од жлездите помали од 10 мм и околу 50% кај жлездите поголеми од 10 мм. Сензитивноста била најголема кај МР (93%), КТ (91%) и УЗ (77%) додека специфичноста е скоро еднаква и се движи околу 94%.

Yuasa и соp. (2000), во својата студија се обидуваат да ги дефинираат критериумите за КТ и УЗ во диференцирање на вратни метастази кај пациенти со орален планоцелуларен карцином. КТ и/или УЗ дијагностика се спроведени кај 230 метастатски лимфни јазли и 228 бенигни лимфни јазли кај вкупно 147 пациенти со орален карцином. Тие наоди се компарирани со хистопатолошките наоди. Презентирани се критериумите за КТ и УЗ анализа. ППВ за КТ била 90,8%, а НПВ 70,4%. ППВ кај УЗ била 96,5%, а НПВ 88,1%,. Со КТ не можеле да се класифицираат 65,7 од сите лимфни јазли, додека со УЗ 25,5% од сите лимфни

јазли не можеле да се класифицираат ниту како метастатски ниту како бенигни. Заклучиле дека дијагностичката точност е скоро еднаква кај двата модалитета, ама ниту еден не е доволен да се **постави точна конечна дијагноза**.

Eida и сор. (2003), компаративно ја испитувале вредноста на УЗ и КТ на случаи со N0 вратен статус и нашле дека во периодот на следење на пациентите, 24% од МС се појавуваат во првата година, додека 86% во преостанатите 2 години. Со употреба на двете техники добиваат специфичност 87%, сензитивност 100%, ППВ 100%, НПВ 99%, додека со употребата на секоја посебно овие вредности се менуваат и за КТ изнесуваат 83%, 97%, 87%, 99%, а за УЗ истражувања 87%, 94%, 67%, 99%.

Sumi и сор. (2001), Во својата серија ги испитувале можностите за диференцијација на бенигните и малигно променетите лимфни јазли со КТ и УЗ кај 209 лимфни јазли, од кои 102 метастатски и 107 бенигни. ROC анализата покажала дека вредностите се поголеми за УЗ отколку за КТ. (Az за УЗ = 0,95 +/- 0,004 , за КТ = 0,87 +/- 0,018) а за комбинирани испитувања = 0,97 +/- 0,005).

Lakshmi и сор., (2014) во својата студија се обиделе да ја детерминираат ефикасноста на устразвукот во диференцијација на бенигни од малигни лимфни јазли. Тие се децидни дека УЗ е супериорен во откривањето на малите лимфни јазли во однос на КТ и МР бидејќи, ни една овие методи не можат да откријат елементи под 5мм. додека со УЗС можат да се откријат и лимфни јазли со големина од 2 -3 мм. Заклучокот води кон тоа дека евалуирањето на лимфни јазли може да се реализира со повеќе **дијагностички** процедури, како КТ, МР и ПЕТ но тие се скапи и не секаде достапни. Ултрасонографијата е брза, ефтина, нејонизиращка и едноставна за диференцијација на вратни лимфни јазли преку ехогени параметри кои се многу сугестивни за малигност.

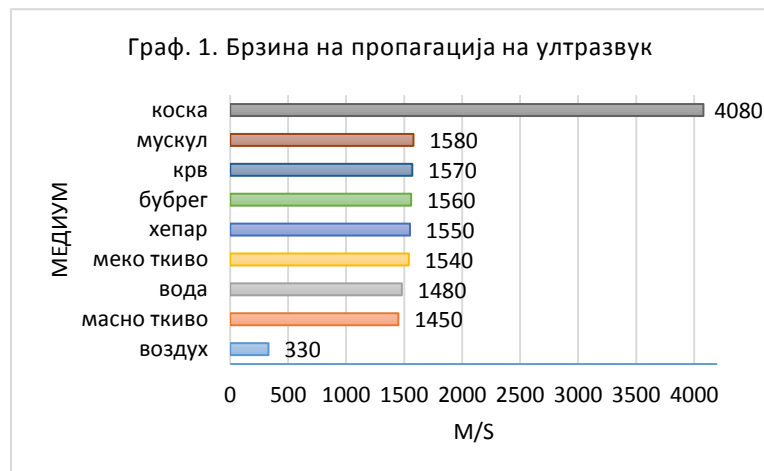
2.7 Ултрасонографија - дијагностички ултразвук

Дијагностичкиот ултразвук се базира на детекција и приказ на акустичната енергија рефлектирана од испитуваните внатрешни површини на човековото тело. Оваа интеракција обезбедува информации за генерирање на сликовни прикази со висока резолуција како на испитуваните органи така и на крвотокот.

Од првата апликација на ултразвук во испитувањата на главата и вратот во втората половина на минатиот век, техничкиот напредок на овој вид сликовна дијагностика доведе до подобро разбирање на анатомијата и патологија во оваа регија (**Iro, 2013**).

Во денешно време ултразвучна дијагностичка апаратура е со високи перформанси, значајно унапредена, споредено со апаратурата од времето на нејзиното појавување, но сама по себе не е доволна за добивање на значаен дијагностички наод. Потребни се

базични познавања од физика на ултразвук и начинот на добивање на сликовен приказ, како и за можностите на мултипни подесувања на апаратурата. Тоа овозможува добивање на квалитетни податоци при прегледот, избегнување на грешки и правилно толкување на артефакти (Rumac, 2011).



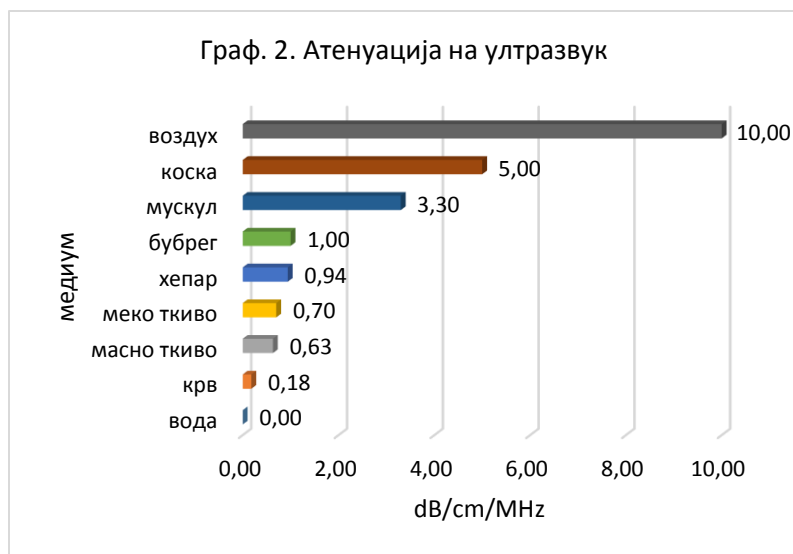
Ултразвукот е дефиниран како звук со фреквенција поголема од 20 kHz и се разликува од звукот што го слушаме единствено по фреквенцијата, која е 500 – 1000 пати поголема. Дијагностичкиот ултразвук има фреквенција во рангот од 2 MHz па нагоре. Во цервикалната регија се користат фреквенции во рангот од 5 – 18 MHz, обично 7,5 MHz, кои ја

обезбедуваат бараната пенетрација и висока просторна резолуција. Фреквенцијата (f) и брзината (c) ја одредуваат брановата должина (λ).

Брзината на ширење на ултразвукот низ ткивата е различна, но современата апаратура функционира на претпоставена просечна брзина од околу 1540 м/с, што е просечна брзина добиена од мерења на различни нормални меки ткива и претставува интернационален стандард.

Брзината на пропација на ултразвукот низ ткивата во релација со времето е многу значајна вредност за одредување на прецизни растојанија до испитуваните површини, односно рефлектирачкиот интерфејс. Бидејќи брзината на пропација не е еднаква низ сите ткива, сликовниот приказ може да содржи артефакти, кои треба да бидат препознаени и протолкувани. (графикон 1.)

Брановата должина се одредува според формулата $\lambda = c/f$ Брановата должина е резолуциски лимит кој е поголем за пократка бранова должина, што значи дека резолуцијата ќе биде поголема кај поголеми фреквенции. Поминувајќи низ ткивата доаѓа до ослабување, односно атенуација на ултразвукот, која се зголемува со растојанието и зависи од густина на ткивата и од фреквенцијата. Длабочина на пенетрација е максималното растојание помеѓу трансдусерот и најдлабоките структури сликовно коректно прикажани. Таа е обратно пропорционална со фреквенцијата, па така високите фреквенции се адекватни за блиски структури, додека пониските се соодветни за длабоки. Ова е од големо клиничко значење затоа што влијае на длабочината од која може да се добијат употребливи сигнали.



Атенуацијата се должи на апсорпција, расејување и на рефлексија. Повисоките трансдусерски фреквенции ослабуваат побрзо за разлика од пониските, па според тоа фреквенцијата е главна детерминанта за корисна длабочина. (графикон 2.)

Современата опрема за ултрасонографија е составена од трансмитер, трансдусер, ресивер и процесорска единица за за детекција, појачување и обработка на рефлектирачките сигнали, дисплеј за приказ на ултразвучните слики и податоци и дел за снимање и зачувување на сликовните прикази (сл. 5). Трансдусерот или популарната сонда претставува комбинација на трансмитер и ресивер и ја конвертира електричната енергија

овозможена од трансмитерот во акустична пулсација и служи како ресивер за рефлектирачките ехо во електрични сигнали за понатамошно процесирање. Исто така, овозможува компензација на атенуираните ехо сигнали од ткивата преку напредните сетинзи на апаратурата - DGC (depth gain compensation) и TGC (time gain compensation).



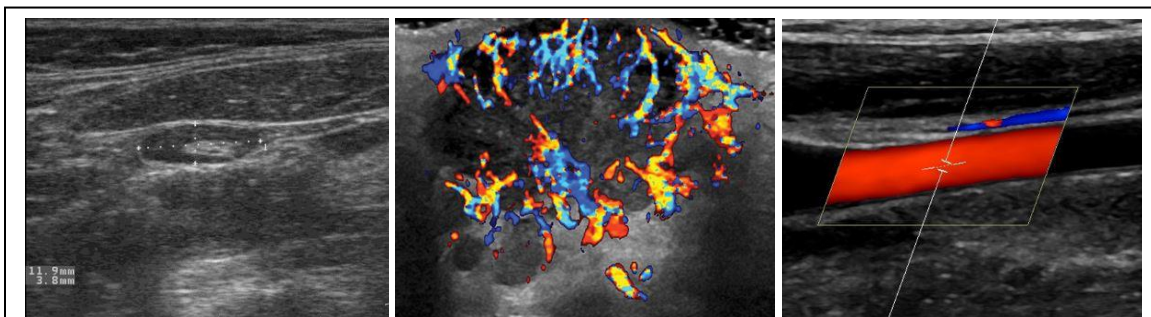
Слика 5. Современ ултрасонографски апарат / трансдусери

Слабеенето на звукот е пропорционално на фреквенцијата и е константно за одредени ткива. Ехо сигналот од подлабоките ткива е послаб за разлика од тој од суперфицијалните, па мора да биде повеќе засилен од ресиверот за да се да се добие униформен приказ на ткивата. Мануелното подесување е меѓу најбитните сетинзи кој значително влијае за добивање на квалитетен сликовен приказ. Постојат повеќе начини за визуелизација на дијагностички ултразвук; почетоците се поврзани со A-mode, едноставниот M-mode па се до денешните real-time односно B-mode прикази и се однесуваат за статични објекти за

анализа. При анализа на динамичен објект доаѓа до промена на фреквенцијата на рефлектираните сигнали, односно **Doppler** ефект. Doppler – овата фреквенција е дефинирана со равенката $\Delta F = (F_R - F_T) = 2F_T v/c$, каде F_R е рефлектирана фреквенција од движечки објект, F_T е емитирана фреквенција на трансдусерот, v е брзината на објектот кој се движи кон трансдусерот и c е брзината на звукот во медиумот. Спротивно на стандардините прикази на статичен, ткивен интерфејс, Doppler ултразвучната апаратура е оптимизирана за приказ на проток. Најчеста форма на ултразвучен Doppler во радиологијата е color Doppler – от. Познавањето на детали за формирање на сликовен приказ е резервирано и значајно за професионалците од таа област.

Дигиталната обработка на сликите и трансдусерите со врвна технологија допринесоа за квалитет на сликовниот приказ со субмилиметарска резолуција што ги прави видливи и најмалите промени во ткивата, па заради тоа за одредени индикации **ултрасонографијата ја прави супериорна** во однос на КТ и МР (сл.6).

Новите процедури како соединети прикази (compaund imaging), еластографија, панорамски прикази, контрастна ултрасонографија и color Doppler комбинирани во еден систем, овозможуваат информации не само за состојба туку и за функција и активност на одреден орган (**Hetzel, 2013**).



Слика 6. B –mode/васкуларност/ Doppler

2.8 Ултрасонографијата во дијагностиката на лимфните јазли на главата и вратот

Ултрасонографијата е широко употребувана во дијагностиката на лимфните јазли на главата и вратот како:

- основно средство** за дијагностика на малигните процеси на вратните лимфни јазли,
- помошно средство** при интервентни процедури (аспирациона биопсија) на вратните лимфни јазли.

Употребата и лимитите на ултрасонографијата во дијагностиката на вратните лимфаденопатии е посебен и карактеристичен дел од севкупната ултрасонографска рутина и е тема на нашиот интерес во оваа студија. Методата се применува за дијагностицирање на малигната алтерација на лимфните јазли на вратот, и диференцијација на малигниот процес на лимфниот јазол од други немалигни промени во различни околности во кои е потребно:

А- диференцирање на суспектно малигно метастазирање од примарно заболување на лимфните јазли или дијагностицирање на заболување на лимфните јазли **без познат примарен тумор,**

Б- дијагностицирање на малигно метастазирање во случаи каде **примарниот малигном на главата и вратот е веќе познат,** и диференцирање на реактивни од малигно алтерирани лимфни јазли во вратот,

Ц- следење на **малигната болест** после терапијата на примарниот малигном.

Овие дијагностички групи се различни по структура и на лекарот му поставуваат специфични барања при изборот на најдобар дијагностички модалитет. Не постои ниту еден дијагностички модалитет кој во целост би ги исполнил сите критериуми за сите групи со доволно висока дијагностичка точност. Ултрасонографијата според литературните податоци има потенцијал да ги задоволи горенаведените критериуми, ако е изведена по протокол и ги анализа зададените параметри за кои се направени голем број истражувања. Во основа можеме да кажеме дека при ултразвучна евалуација на било која промена на лимфниот јазел се опишуваат следните параметри: **ехогеност, големина преку мерење на најкратка и најдолга оска - К/Д индекс, ехоген хилус, васкуларизација, интранодална некроза, калцификати, екстракапсуларно ширење и т.н.**

2.8.1 Ехогеност

За разлика од нормалните лимфни јазли кои се изоехогени и тешко може да се детектираат, метастатските лимфонодули се во главно **хипоехогени** во однос на околната мускулатура. Метастатските цервикални јазли од **папиларниот тироиден карцином** кој покажуваат тенденција да даде хиперехоген сигнал во својот развој, и поради тоа е битен знак за можен примарен тироиден карцином (**Ahuja, 2005**). Заради технолошкиот напредок и употребата на ултрасонографски апарати со висока резолуција, се поредок е наодот на комплетно хомоген приказ, а пофреквентен е на нехомогена ехогена структура (**Iro, Bozzato, Zenk, 2013**). Според тоа, толкувањето на униформна ехогеност ќе биде посложено, како и нејзината евалуацијата како ехогена карактеристика во прилог на одредено заболување. Во случај на малигна алтерација на лимфните јазли, кортико-хиларната дистинкцијата се губи и состојбата најчесто се визуелизира како нехомогена ехотекстура.



Слика 7. Изоехогеност/Хипоехогеност/Хиперехогеност

Во литературата се сретнуваат различни податоци евалуација на ехогеноста како ултрасонографски критериум за малигност, затоа што од големо значење е статусот на регионалните лимфни јазли, односно стадиумот на болеста. Нерегуларна ехогеност ретко се сретнува во почетни фази на болеста, кај клинички негативен врат и кај јазли со мали димензии. Со развој на малигниот процес доаѓа до структурна промена која јасно се презентира како променета ехогеност.

Во литературата се сретнуваат различни податоци евалуација на ехогеноста како ултрасонографски критериум за малигност, затоа што од големо значење е статусот на регионалните лимфни јазли, односно стадиумот на болеста. Нерегуларна ехогеност ретко се сретнува во почетни фази на болеста, кај клинички негативен врат и кај јазли со мали димензии. Со развој на малигниот процес доаѓа до структурна промена која јасно се презентира како променета ехогеност. Според **Dudea и соp., (2012)**, ехогеноста не е сигурен предиктор за малигност. Сметаат дека метастатските промени од папиларен или медуларен тироиден карцином имаат тенденција да покажуваат фокална или дифузна хиперехогеност заради интранодален тиреоглобулински депозит; метастазите од

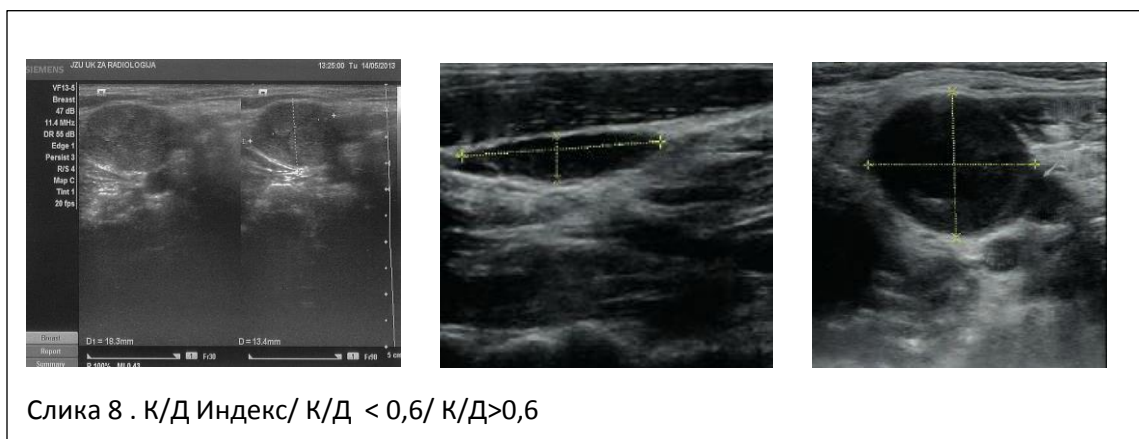
планоцелуларен карцином релативно често се со еднаква или појака ехогеност од околната мускулатура. Во студијата на **Lakshmi и соp., (2014)**, наоѓаат дека метастатските лимфни јазли се најчесто хиперехогени, односно на нивниот материјал нашле 60 % од метастатските жлезди со хиперехогена структура, додека реактивните биле доминантно хипоехогени. Во прилог на тоа цитираат други автори (Yusha, 1999) во чие истражување 86% од метастатските и 2 % од реактивните биле хиперехогени. Во трудот на **Khanna и соp., (2011)**, во кој се испитува улогата на ултрасонографијата во диференцирање на заболувањата на лимфните јазли се наведува дека хипоехогеност се сретнува кај 77% од туберкулозните, 66% од метастатските и само кај 21 % од лимфоматозните лимфни јазли и ехогеноста не може да се смета за убедлив знак во прилог на некое заболување. Според **Richards и Peacock, (2007)**, изнаоѓањето на доволно сензитивен ехоген параметар за дијагностика на N0 врат сеуште претставува предизвик. Го потврдуваат наодот дека метастатските лимфни јазли се хипоехогени кон околната мускулатура, но во исто време и лимфомите и туберкулозните и реактивните лимфонодули ја потврдуваат таа слика.

2.8.2 Димензии на лимфниот јазол и К/Д индекс

Од многу автори големината на лимфниот јазол е акцентирана како критериум за диференцијација на бенигни и малигни состојби на лимфните јазли, и рутински се употребува со таа цел. Искуствено се знае дека зголемените јазли имаат поголема инциденца за малигност, но исто така и реактивните можат да бидат зголемени (Ahuja, 2008). Границите за диференцијација сеуште се предмет на истражување; Современата апаратура овозможува релативно лесно одредување на големината на објект во две димензии, преку одредување на најдолгата и најкратката оска. Односот помеѓу две димензии се презентира како К/Д (кратка/долга оска) индекс или според некои автори обратната варијанта Д/К, ја одредуваат формата на лимфниот јазол. Постојат различни мислења за граничната вредност која ја детерминира формата, односно асоцијацијата за малигна алтерација или бенигност. Најчесто експлоатирана во истражувањата е границата од 0,5 при евалуација на К/Д индекс; поголеми вредности одат во прилог на малигност, а помалите вредности за реактивни односно бенигни лимфни јазли. Обратниот однос Д/К кај нормалните лимфни јазли би требало да изнесува повеќе од 2. Користејќи го тој податок, **Steinkamp и соp., (1995)** направиле анализа на 730 лимфни јазли кај 285 пациенти со различни N. Коректна идентификација според патохистолошките наоди за бенигност имале кај 95% од лимфните јазли со индекс поголем од 2 додека малигните со индекс помал од 2 биле идентификувани со 95% точност. **Lakshmi и соp.,(2014)**, во својата студија се обиделе да ја детерминираат ефикасноста на устразвукот во диференцијација на бенигни од малигни лимфни јазли според повеќе параметри. Тие се децидни дека УЗ е супериорен во откривањето на малите лимфни јазли во однос на КТ и МР заради можност за детекција на

промени под 5мм. Истражувањето е спроведено на 45 субјекти поделени во три групи. Првата сочинета од пациенти без клиника за инфламација или за малигно заболување. Втората од пациенти со симптоми на малигна болест и третата од испитаници со одонтогена инфекција. Кај сите биле спроведени ултразвучен преглед и ултразвучно водена аспирациона биопсија. Средна големина на лимфен јазол во првата група била 0,82 цм, во втората 2,29, а во третата 1,24 цм со статистичка сигнификантност за малигната група. Во оваа студија 86,6% од малигните лимфни јазли имале округла форма со К/Д оска поголема од 0,6, додека инфламаторните имале помала од 0,6. Тие наоѓаат дека за параметарот облик изразен преку индекс сензитивноста изнесува 86,6%, а специфичноста 75,4%. **Yuasa и сор.,(2000)**, во својата студија се обидуваат да ги дефинираат критериумите за КТ и УЗ во диференцирање на вратни метастази кај пациенти со орален сквамозен карцином. КТ и/или УЗ дијагностика се спроведени кај 230 метастатски лимфни јазли и 228 бенигни лимфни јазли кај вкупно 147 пациенти со орален карцином. Тие ги апострофирале вредностите на К/Д индексот погоем од 0,3, заедно со позитивен хилусен проток и димензија на кратката осовина помала од 10 мм како основен услов за еден јазол да се прогласи за малиген.

Ahuja и Ying, (2003), потенцираат дека и нормалните лимфогландули се разликуваат по величина со тоа што најмали се вратните и субменталните со димензии од 3мм, додека субмандибуларните и паротидните можат да бидат и до 8 мм. во подолгата осовина. Според нив големината не е карактеристичен параметар поради тоа што и **воспалителните и реактивните** жлезди можат да достигнат поголеми димензии.



Истите автори **Ying и Ahuja, (2012)** ги апострофираат наодите за големина на жлездите како некарактеристични, и наведуваат дека и инфламаторните жлезди можат да бидат големи, а напротив, може да се најдат и микрометастазирани жлезди. Ја препорачуваат големината на жлездата само како помошен параметар во случаите на **мониторинг** на оперираните пациенти. Најголемиот број автори го посочуваат односот меѓу најкратката и најдолгата

оска (К/Д индекс), а не големината на лимфниот јазол како најзначаен параметар за диференцијација на карактерот на лимфните јазли во однос на малигнитетот. Нормалните лимфни јазли се **долгнавести**, со К/Д индекс со вредности до 0,5 додека патолошки променетите лимфни јазли се со повеќе овален до **округол облик** каде К/Д индексот расте до вредност 1,00, што за повеќето истражувачи е еден од сигнификантните знаци на малигнизација. **Arifi и соp., (1998)**, ја испитувале можноста за диференцијација на метастатските од бенигните лимфни јазли кај пациенти со карцином на серија од 77 малигни и 220 неметастатски лимфни јазли, со употреба на гранична вредност за К/Д индекс поголем од 0,65. Наоѓаат дека К/Д индексот има сензитивност 66% и специфичност 92% што е помалку отколку истите параметри кај васкуларноста односно 83% и 98%. Меѓутоа заклучиле и дека употребата на два критериума, во овој случај К/Д индексот и периферната васкуларизација ја покачува дијагностичката сензитивност на 92% и специфичност од 100%. Истражувањето на **Kuna и соp. (2006)**, било спроведено на 631 пациент со тироиден карцином за детекција на потенцијални метастази предоперативно или во постоперативниот период со ултразвук и ултразвучно водена аспирациона биопсија. Ултразвучниот преглед бил спроведен по протокол преку мерење на димензи на лимфниот јазол, ехогеност, форма, присуство на хилус, калцификации и сл. + Овие наоди се потврдени хистопатолошки. Од пунктираните 578, 51,2% биле хиперпластични или бенигни, 38,2% метастатски, сврзно цикатриелно ткиво кај 3,6% и други наоди кај 6,9%. Статистичка сигнификантност постои кај големина на лимфните јазли (метастатски повеќе кај групата поголеми од 3 цм и од 2-3 цм - 14,03% и 21,72% спрема 1,35% и 11,82%, додека значајно повеќе бенигни има во групата на максимален дијаметар од 1-2 цм – 69,93% спрема 45,7%). Меѓутоа не постоела сигнификантна разлика меѓу малигни и бенигни лимфни јазли во групата на дијаметар помал од 1 цм – 18,55% спрема 16,89%. Доминантно малигните биле локализираны во долна третина на вратот – 66,52%. Разликите во дистрибуцијата на лонгитудинална и трансверзална оска исто така имала статистичка значајност. Од 296 бенигни лимфни јазли 88,2% имале индекс поголем од 2, што значи дека имале приближно овална форма, а од 221 малигни 65,6% имале индекс помал од 2 или округла форма. Инциденцата на останатите ултрасонографски параметри била различна без значајност. Во заклучокот се наведува дека предоперативниот или постоперативниот ултразвучен преглед кај пациенти со тироиден карцином е обигаторен бидејќи дава информации за екстензија на болеста и овозможува адекватно планирање на третманот. **Richards и Peacock (2007)**, го земаат К/Д индексот како вреден параметар но во релација со големината на кратката осовина и во релација со вратното ниво, поради разликите на природните разлики во големината на лимфните јазли во поединешни региони на главата и вратот. Во тие релации тие наоѓаат сензитивност од 21-87% (кај мали жлезди во II квадрант) и специфичност од 78-100%. Според Sohn, (2010), Д/К со вредности < 1,5 е знак за овален облик и за малигност, а во истражувањето тој параметар покажал сензитивност од 55%,

специфичност од 89% и точност од 63%. Со ултрасонографија, **Kim и сор., (2002)**, се обидуваат да го одредат волуменот на испитуваниот лимфен јазол користејќи наменски софтвер во дистинкција на малигни од реактивни јазли. Граничната вредност од 0,7 cm^3 имала ППВ од 80% и НПВ од 90%. Според **Khanna, (2011)**, односот Д/К од 2,2 оди во прилог на реактивни, 1,2 - 1,5 на малигни, 1,5 - 1,9 на лимфоматозни и 1,8 – 2,4.

2.8.3 Видливост на хилус

Видливоста на хилусот, или хиларниот знак е најчесто е структура која проминира ко внатрешноста на лимфниот јазол виден на ултрасонографија. **Нормалните и реактивните** инфламаторни лимфни жлезди покажуваат **централен** хилус кој изгледа како продолжеток од околното масно ткиво, а на color Doppler се визуелизира васкуларна компонента што кореспондира со хстолошката градба. Најголемиот број автори го сметаат за еден од покарактеристичните параметри за диференцијација на лимфаденопатиите (**Adoga и сор., 2009, Ahuja, 2007, Chandak и сор., 2011, Gor и сор., 2006**).



Слика 9. Лимфни јазли со ехоген хилус

Процентот на видливост на хилусот се движи од 80% до 90% кај жлездите поголеми од 5 мм. Кај патолошки променетите жлезди, на доплер УЗ **хилусот недостасува**, и тоа во сите патолошки променети жлезди со различен процент. Така **Khanna и сор., (2011)**, наоѓаат недостаток на хилус кај метастатските жлезди во 83% од случаите, и само 28% кај лимфоматозните и 26% кај туберкулозно променетите жлезди. Поради тоа **Ying и сор.,(2006)**, препорачуваат ултразвучното иследување на хилусот на лимфните јазли да не се смета како единствен критериум за диференцијација на лимфаденопатиите. Во истражувањето на **Ariji и сор. (1998)**, ја испитувале можноста за диференцијација на метастатските и неметастатските лимфни јазли кај пациенти со канцер. Препорачуваат основни критериуми за диференцијација на малигните лимфни лезии да биде дека кај малигните лимфни јазли отсуствува хилусен проток, има засилена периферна

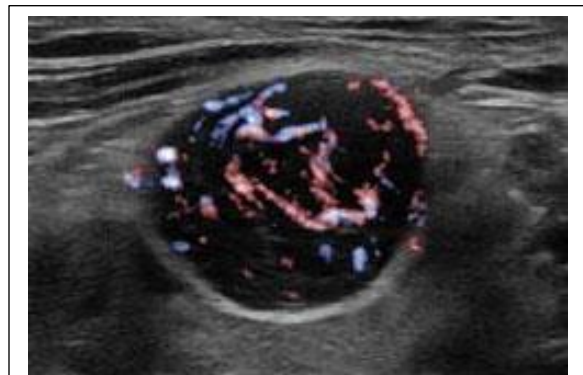
васкуларизација, К/Д индекс поголем од 0,65. Тие наоѓаат дека К/Д индексот има сензитивност од 66% и специфичност 92% што е помалку отколку истите параметри кај васкуларноста односно 83% и 98%. Според **Ahuja и Ying, (2003)**, само 4% од метастаски променетите жлезди покажуваат ехоген хилус, истиот наод го имаме кај 90% од бенигните. Авторите се оградуваат во однос на големината на јазолот, бидејќи кај помалите јазли **во раната фаза на болеста** хилусот се уште не е деструиран од метастатските промени. Поради ова тие не препорачуваат ова да биде единствен параметар за одредување на малигнитетот. **Sakaguchi и соp., (2001)**, компаративно ја испрежувале можноста за диференцијација на мали округли лимфни јазли со помош на УЗ и КТ. Со УЗ ја испитувале васкуларната слика и заклучиле дека хилусната васкуларизација е во корелација со бенигните јазли кај 91% од случаите, а периферниот тек со 91% од случаите со малигна алтерација. За КТ нашле дека точноста на методата е 77% додека за колор доплер УЗ точноста е 85%. Употребата на двете техники **точноста ја подига до 94%**.

2.8.4 Патолошка васкуларизација

Со помош на ултразвучните апарати од понови генерации можно е да се добие приказ на васкуларноста на анализирана регија, со т.н Doppler ултрасонографија. Најчесто се евалуираат васкуларниот цртеж, васкуларното поместување, васкуларниот отпор и васкуларниот пулсативен индекс. Анализирајќи ги динамичките компоненти, **Richards (2007)** опишува неколку состојби: аваскуларност; васкуларно изместување заради присуство на фокална интранодална лезија; паренхимна васкуларност; периферна васкуларност како резултат на неоваскуларизација со кортикална пенетрација; и комбинација на на некои од претходно наведените начини. Нормалните и реактивните лимфни јазли покажуваат хилусна васкуларизација, (хиларен проток) или изгледаат скоро аваскуларни, додека патолошки променетите жлезди покажуваат промена во васкуларната слика. Со ваквите согледување се сложуваат повеќе автори. Така Lebouilleux, (2007), во анализа на на ултразвучни критериуми за малигност кај пациенти со тироидни карциноми нашла дека васкуларноста имала најдобар однос сензитивност-специфичност 86%-82%.



Слика 10. Хилусна васкуларност



Слика 11. Периферна васкуларност

Туберкулозно проментите ЛЈ покажуваат мешана васкуларност, или повеќе периферна васкуларност поради зони на (Kagawa и сор., 2011, Pilko и сор., 2012, Rettenbacher и сор., 2006).

Ahuja и Ying, (2002), препорачуваат појавата на периферна васкуларност да биде индикатор за постоење на патолошки процес во жлездата и покрај постоењето на нормална хиларна васкуларизација. Тие нашле висока сензитивност (83-89%) и висока специфичност (87-98%) во разграничувањето на метастатските од реактивните лимфонодули. Покрај тоа, ја испитувале точноста на УЗ васкуларни карактеристики во диференцијација на цервикална лимфаденопатија од различна етиологија. Анализирани биле Doppler сонограмите на 270 пациенти со палпабилни вратни лимфни јазли (метастатски $n = 101$, лимфоми $n = 21$, туберкулозни $n = 76$ и реактивни $n = 72$). Дијагнозата била конфирмирана со АБ или ексцизиона биопсија на најголемиот лимфен јазол и тие биле вклучени во студијата. Евалуацијата вклучувала повеќе васкуларни параметри (цртеж, дислокација, индекси) и првиот се покажал како најкорисен во дистинкција на реактивни од малигни јазли со сензитивност од 88% за метастатски и 67% за лимфоми и специфичност од 100%. Васкуларните индекси се од голема помош за диференцијација на метастази од лимфом со точност од 65 и 75%. Васкуларната дислокација има прецизност од 67% кај дијагностицирање на туберкулозни лимфни јазли и диференцијација од реактивни 100% и лимфом 95%. Заклучок е дека при одбирање на соодветни критериуми Doppler е значајно дополнување на сонографската евалуација на цервикалната лимфаденопатија.

Ying и сор., (2004), правеле истражување на веродостојноста на УЗ наоди и можноста за диференцијација кај различни заболувања. Васкуларната слика најјасно ги диференцира реактивните лимфонодули од малигно алтерираниите со сензитивност од 87% за метастатски променетите и 67% за лимфоматозните, со специфичност од 100%. Поместената васкуларизација е од помош за диференцијација од ТБЦ од малигните и лимфоматозните лимфонодули со точност од 95-100%.

Sakaguchi и сор. (2001), компаративно ја истражувале можноста за диференцијација на мали округли лимфни јазли со помош на УЗ и КТ. Со УЗ ја испитувале васкуларната слика и заклучиле дека хилусната васкуларизација е во корелација со бенигните јазли кај 91% од случаите а периферниот тек со 91% од случаите со малигна алтерација. За КТ нашле дека точноста на методата е 77% додека за колор доплер УЗ точноста е 85%. Употребата на двете техники точноста ја подига до 94%. Аваскуларната слика е асоцирана и со бенигно променетите и непроменетите лимфонодули подеднакво, (58%, и 42%).

Kagawa и сор. (2011) спровеле квантитативна евалуација на васкуларизацијата во лимфните жлезди во однос на нивната големина со употреба на **васкуларен индекс**. Нашле дека со малигна алтерација и растот на жлездата васкуларниот индекс опаѓа, додека кај

реактивните жлезди тој не се менува значајно. Doppler анализата покажала дека поголемата васкуларност е карактеристична за помалите метастатски лимфонодули, додека кај поголемите васкуларноста се намалува, а и сигналот се расејува заради раст на индексот на растурање. Тие нашле дека и сензитивноста и специфичноста на васкуларниот индекс е 70%, споредбено со 69-96% кај другите истражувања што го припишуваат на големата група помали жлезди кои биле работени во нивната серија.

2.8.5 Интранодална некроза

Интранодалната некроза се смета како параметар кој се појавува подоцна во развојот на патолошките промени на лимфните јазли. Најчесто се појавува како хипоехогена (ехолуцентна) зона во самата жлезда. Според **Ahuja и Ying, (2008)**, интрагландуларната некроза се наоѓа најчесто кај метастатските жлезди но ретко може да се сретне и кај лимфоматозните јазли, кај пациенти кои претходно биле на терапија.



Слика 12 . Интранодална некроза



Слика 13. Интранодална некроза кај метастатски лимфен јазол

Во серијата на **Kuna (2006)**, 21,3 % од метастатските лимфни јазли имале интрагландуларна цистична некроза. Според повеќе автори некрозата е честа и е специфична за метастатски променетите лимфни јазли кај пациенти со планоцелуларен карцином (**King, 2004; Sakaguchi, 2001**). **Richards Peacock, (2007)** апострофираат дека таков наод е можен и кај жлезди со димензии помали од 10 мм во 1/3 од случаите, па препорачуваат внимателна евалуација за овој сигнификантен ехоген параметар, затоа што често е присутно воспаление на околните ткива и се презентира како заматување. **Dudea и сор. (2012)**, наоѓаат дека **цистичната некроза е многу честа кај МС** променетите жлезди, но може да се најде и кај другите афекции конкретно кај ТБЦ и ретко кај лимфомите, најчесто после спроведена зрачна терапија.

Ahuja и Ying (2002), нашле дека патолошки променетите лимфни јазли (ТБЦ, лимфоми и метастатски) се повеќе округли, (63-94%) без ехоген хилус (57-91%), со остри ивици кои се карактеристични за метастаски јазли, ТБЦ и лимфоми, додека сите овие знаци не се карактеристични за реактивните лимфни јали. Интранодала цистична некроза, едем на околно сврзно ткиво и недостаток на хиларна васкуларизација е карактеристична за ТБЦ.

King и соp. (2004), ја испитувале можноста за детекција на централана некроза на лимфните јазли компарирајќи три дијагностички модалитети (КТ, МР и УЗ на 89 малигни лимфни јазли кај 27 пациенти) и заклучуваат дека КТ и МР имаат скоро еднаква сензитивност, а таа е поголема од онаа на УЗ, но не и во однос на специфичноста која е во основа иста. Потенцираат дека интраглангуларна некроза помала од 3 мм не се детектира. Сензитивност е најголема кај МР (93%), КТ(91%) и УЗ(77%) додека специфичноста е скороеднаква и се движи околу 94%. Наоѓаат дека УЗ дијагноза на интраглангуларната некроза е со сензитивност од 77%, специфичноист од 93% и точност од 85%.

2.8.6 Екстракапсуларно ширење

Екстракапсуларното ширење е параметар за кој можат да се најдат оскудни податоци во литературата кој се занимава со УЗ испитувања на вратни лимфатици. Во принцип во литературата е опишано дека е параметар кој многу ретко се наоѓа, но не е секогаш поврзан со поодминати фази на болеста. Се карактеризира екстракапсуларен продор, односно зони на нејасно ограничување од околните структури.



Слика 13. Екстракапсуларно ширење

Steinkamp и соp., (2003), реферираат за сензитивност од 78,6% и специфичност од 81,8% при ултрасонографско испитување за детерминирање на екстракапсуларно ширење на серија од 110 пациенти со планоцелуларен карцином во регии на главата и вратот. Релативно ниската сензитивност ја објаснуваат со можна микроскопска екстракапсуларна

неопластичка инфилтрација, која не може да се види на ултрасонографија и дава лажно негативни резултати. Според **Richards и Peacock, (2007)**, екстракапсуларно ширење се регистрира кај 20-46% од метастатските жлезди кај орофацијалниот карцином. Како наод е карактеристичен за случаите со брзи рецидиви и докажана редукција на петгодишното преживување (**Jose, 2002**). Екстракапсуларно ширење и најдено кај 16% од клинички негативните вратови, по направени 114 дисекции. Се работело за микрометастази и метастази и тоа со димензии помали од 1,7 цм (**Woolgar, 1994**).

2.8.7 Интрагландуларна калцификација

Многу ретка слика во УЗ дијагностиката на вратната регија, обично во **покасните** стадиуми на развојот на болеста. Обично една половина од **метастазите на тироидните карциноми** ја покажуваат таа слика (Ying, 2004).



Слика 14. Калцификација во лимфен јазол

Dudea SM, и сор., (2012), реферираат дека микрокалцификатите **Калцификацијата** ја земаат како **патогномонична за тироидален карцином**, како папиларен исто така и медуларн тип. Тие потенцираат дека е редок наод за другите видови тумори. **Shin и сор., (2009)**, ја испитувале интрагландуларната калцификација како наод кој би допринесувал за дијагностиката на метастатски промени. Тие потенцираат дека комплетно калцифицирани лимфни јазли кај метастаски променетите лимфогландули се многу редок наод и поради тоа прикажуваат случаи на таквата состојба.

Ahuja, (2003), потенцира дека калцификацијата е редок наод и може да се најде во вратните лимфатици **најчесто после зрачна терапија**.

Kupa и сор. 2006, ја наоѓаат оваа состојба кај 2,24% од вкупнио број испитувани жлезди кај пациенти со тироиден карцином (17/578), а 12 од нив биле малигни.

Според претходно изнесеното, може да се заклучи дека дијагнозата по спроведен ултрасонографски преглед практично би била **збир на веродостојноста** на сите параметри кои се видливи и препознатливи како поединечни на ехографските снимки. Од нив, во крајна линија, терапевтот ќе го извлече **општиот впечаток** по кој ќе ја дијагностицира состојбата на лимфните јазли, како поединечни ентитети или како група.

Непостоењето на поединечен параметар со доволна сензитивност, специфичност, ППВ и НПВ за донесување конечна одлука за природата на лимфниот јазол е јасно посочена во литературата (Khanna, 2011, Yuasa, 2000, Sakaguchi, 2001, Ahuja, 2003, Richards, 2007, Eida, 2003). Повеќе автори реферираат за вредности на дијагностички тестови при различно поставени испитувања. Така **Yuasa и соп., (2000)**, во својата студија се обидуваат да ги дефинираат критериумите за КТ и УЗ во диференцирање на вратни метастази кај пациенти со орален сквамозен карцином. КТ и/или УЗ дијагностика се спроведени кај 230 метастатски лимфни јазли и 228 бенигни лимфни јазли кај вкупно 147 пациенти со орален карцином. Тие наоди се компарирани со хистопатолошките наоди. Презентирани се критериумите за КТ и УЗ анализа. ППВ за КТ била 90,8%, а НПВ 70,4%. ППВ кај УЗ била 96,5%, а НПВ 88,1%,. Со КТ не можеле да се класифицираат 65,7 од сите лимфни јазли, додека со УЗ 25,5% од сите лимфни јазли не можеле да се класифицираат ниту како метастатски ниту како бенигни. Заклучиле дека дијагностичката точност е скоро еднаква кај двата модалитета, но ниту еден не е доволен да се **постави точна конечна дијагноза**.

Haberal и соп., (2004), правеле комаративна анализа на 48 пациенти со потврден малиген тумор на главата и вратот и клиничките, КТ и УЗ наодите во однос на откривањето на МС лимфни јазли на вратот. Тие нашле дека вредностите за сензитивност, специфичност, НПВ и ППВ се: 64%,85%,74%,78% за клиничкиот преглед, и 72%,96%,80%,94% за УЗ дијагностика и 81%, 96%, 86%, 90% за КТ на вратот.

Eida и соп.,(2003), ја испитувале компаративната вредности на УЗ и КТ на случаи со N0 вратен статус во подолг период. Тие нашле дека со употреба на двете техники добиваат специфичност 87%, сензитивност 100%, ППВ 100%, НПВ 99%, додека со употребата на секоја посебно овие вредности се менуваат и за КТ изнесуваат 83%, 97%, 87%, 99%, а за УЗ истражувања 87%, 94%, 67%, 99%. Кај пациентите кој биле подложени на елективна дисекција не биле барани микрометастази, но поради децидното постоперативно следење повеќе од три години, може да се заклучи, дека, или микрометастази немало, или не се развиле.

Sumi и соп.,(2001), во својата серија правеле компаративна анализа на можностите за диференцијација на бенигните и малигно променетите лимфни јазли со КТ и УЗ кај 209 лимфни јазли од кој 102/107 метастатски и неметастатски. Р.О.К. анализата покажала дека вредностите под РОК кривата –Az-вредностите, се поголеми за УЗ отколку за КТ. (Az за УЗ =

0,95 +/- 0,004, за КТ = 0,87 +/- 0,018) а за комбинирани испитувања = 0,97 +/- 0,005) заклучиле дека УЗ значајно подобро ги валоризира променетите лимфни јазли од КТ.

2.8.8 Ултрасонографија кај цервикална лимфаденопатија од друга етиологија

Дијангостичката вредност на ултрасонографијата можеме да ја разгледуваме и низ призмата на нејзините лимити во дијагностицирање на заболување на лимфните јазли **без познат примарен тумор**, или диференцирање на суспектно малигно метастазирање од **примарно заболување** на лимфните јазли, малигно или бенигно. Со тоа би се задржале на верификација на параметрите на ехосонограмот за диференцијација на **поединечно заболување** на лимфните јазли а не единствено на диференцијација помеѓу малигно алтерираните од патолошки непроменети лимфни јазли. Сите досега наброени ехосонографски параметри имаат свои карактеристични слики во однос на патолошките промени на лимфните јазли (таб. 6) (**Lakshmi, 2014; Khanna, 2011; Arijji, 2004; Dudea, 2012; Ghafoori, 2015; Whitman, 2011**).

Големина:	големи, мали.
Облик:	кружен, овален, лобулиран, полигонален, неправилен;
Граници:	многу јасни, релативно јасни, местимично нејасни, лошо видливи, екстракапсуларно ширење
Интензитет на сигналот:	хипоехогени, хиперехогени, мешовита ехогеност,
Некроза	централни, цистична, казеозна
Калцификати:	макроклцификати, микроалцификати
Постериорна ехогеност:	непроменета, зголемена, мешовита ехогеност,
Васкуларна слика:	хиларна, периферен, мешовита, аваскуларна

Табела 6. Ултрасонографски параметри

Цистичните промени се карактеризираат со: хипоехогена ултразвучна карактеристика, со многу јасна граница округол или овален облик, хомогена ткивна архитектура, засилена постериорна ехогеност и аваскуларна слика.

Бенигните неопластични промени се карактеризираат со: јасни граници, неправилен облик, нехомогена архитектоника во зависност од видот на промената, мешовита васкуларна слика, солидна карактеристика на ткивата, хипоехогеност, со засилена постериорен ехо сигнал.

Малигните неопластични промени се карактеризираат со: неправилен облик, нејасни граници, хипоехоген сигнал, со хетерогена ткивна архитектура, со непроменета постериорна ехогеност, со појава на цистична некроза во солидни туморски маси.

Лимфоматозните лимфни јазли се прикажуваат ултрасонографски со различна големина, но најчесто најкратка оска не помала од 1 цм. Во однос на ехогеноста, доминантно се хипоехогени без видлив хилус и во овие свои карактеристики не се ралкуваат од метастатски променетите лимфни јазли (**Ahuja, 2008**). Како редок наод се наведуваат и интранодалната некроза и микрокалцофикацијата. Вакуларната слика може да биде доста шаренолика, заради истовремено зголемена и хиларна и периферна васкуларност. Doppler сонографијата и мерењето на васкуларниот отпор обезбедуваат значајни информации кои можат да придонесат во диференцијалното дијагностицирање. Васкуларните иследувања се посебно значајни во периодот после хемотерапијата, затоа што радукцијата на вкупната васкуларност се смета за позитивен прогностички знак (**Ho, 2000**). Кај лимфомите често се засегаат и други групи лимфни јазли, и покажуваат тенденција на групирање околу поголеми крвни садови.

Тубекулозно променетите лимфни јазли имаат округол облик, умерено јасни граници, со јасен недостаток на хилус, со јасна тенденција да формираат интранодална цистична некроза. Вакуларната слика може да симулира и бенигност и малигнитет со различен периферен проток, заради некроза и едем.

Chandak и сор., (2011), ја испитувале ефикасноста на ултрасонографијата при појава на вратни тумефакти од инфламаторно, цистично, туморско или малигно потекло. Тие ја опишуваат дијагностичката вредност на карактеристиките на ултразвучните наоди во однос на нивната дистинкција помеѓу разните групи на патолошки промени во вратната регија. Нашле дека поголемиот број критериуми покажуваат статистички сигнификантни разлики во однос на групите: инфламаторни промени, цистични промени, бенигни тумефакти и малигни тумефакти што овозможуваат јасна и веродостојна диференцијација. Заклучиле дека оваа метода е прва после рутинскиот клинички преглед и со нејзина помош може да се придонесе многу во диференцијална дијагноза.

Состојби пратени со цервикална лимфаденопатија, кои може да претставуваат диференцијално дијагностички проблем, најчесто споменувани во литературата се хистиоцитен некротизирачки лимфаденитис (Kikuchi – Fujimoto disease) – со ехогена презентација која одговара на бенигна промена; Kimura disease – бенигна презентација на лимфните јазли; Rosai – Dorfman disease – синус хистиоцитоза, сигнификантна лимфаденопатија со презентација суспектна за малигност за која е потребна патолошка

диференцијација ; Castleman's disease (ангиофоликуларна хиперплазија на лимфни јазли), и саркоидоза. Во оваа група спаѓаат и вирусни заболувања предизвикани од Epstein-Barr вирус, cytomegalovirus, human immunodeficiency вирус, потоа токсоплазмоза , cat scratch disease, туларемија, бруцелоза, актиномикоза и т.н. (Ahuja, 2005; Iro, 2013; Dudea 2012).

Следењето после третман (follow-up) е нешто што не е многу застапено во литературата, посебно за утилизација на ултрасонографијата во тој правец. Во ситуацији на wait and see, односно третман на примарниот тумор без дополнителни интервенции во смисла на вратни дисекции, потребно е месечно контролирање. При ресекција на примарен тумор и вратна дисекција без дополнителен ирадијационен третман, потребни се контроли во интервали од 4- 6 седмици. Специфики кои треба да се земат предвид се дека по хируршка интервенција е можно да се појават зголемени реактивни лимфни јазли и дека прегледот е отежнат заради променета анатомија и постоперативни лузни.

2.8.9 Помошни ултрасонографски методи за дијагностика

ЕЛАСТОГРАФИЈА

Еластографијата или соноеластографијата е една од поновите визуелни дијагностички техники која претставува приказ на ткивниот еластичитет, заснована на премисата дека малигниот процес ги менува физичките карактеристики на ткивата. Со трансдусерот истовремено се врши компресија на испитуваното ткиво (лимфниот јазол) и сликовниот приказ е кодиран, односно бојата е показател за ткивната еластичност. Така, црвената боја претставува висока еластичност, интермедиерната е зелена, а нееластичните ткива се сини. Сливковните прикази се симултани со оние во В-mode ултрасонографијата и се вредности од 1-5 или од 1-10, зависно од софтверот на ултрасонографските единици.



Слика . Еластографија – реактивен лимфен јазол/ метастаза

Das и сор. (2011), се осврнуваат на можностите на поновата ветувачка ултразвучна техника еластографија која се заснова на мерење на карактеристиките на ткивната комплианса. Иако сеуште не претставува клиничка рутина, се покажала корисна во диференцијалната дијагноза кај карциноми на дојка, тироидеа и простата. Цервикалните лимфни јазли имаат многу погодна позиција за еластографска анализа бидејќи се лесно достапни и можна е безбедна компресија со трансдусерот во однос на останатите структури. Можни грешки гледаат во неконтролиран притисок врз лимфниот јазол, а решение за тој проблем се гледа во примената на ARFI (acoustic radiation force impulse). Веруваат дека со понатамошен развој, еластографијата ќе биде техниката која многу ќе придонесе во дијагностиката на цервикалната лимфаденопатија кај оралните карциноми.

Alam F и сор. (2008), во проспективна студија испитуваат 85 лимфни јазли кај 37 пациенти (53 метастатски и 32 реактивни) со еластографија и ултрасонографија. Еластографските наоди се регистрирани од 1-5 (од елстично кон тврдо) со граница 2-3. Вредности од 3-5 се разгледувани како метастатски. Ултрасонографската дијагноза е базирана на збир на вредности од пет критериуми: кратка оска, облик, граници, ехогеност и присуство или отсуство на хилус. Гранична вредност е меѓу 6 и 7, односно вредности од 7 – 10 се сметани за малигни. Сензитивноста, специфичноста и точноста на B-mode ултрасонографијата се 98%, 59% и 84%, за еластографијата 83%, 100%, и 89%, а за комбинираната евалуација 92%, 94% и 93%. Комбинацијата на високо специфичната еластографија и високо сензитивната ултрасонографија имаат потенцијал за подобрување на дијагностиката на метастатски зголемени цервикални лимфни јазли.

Hefeda и Badawy (2014), ја евалуираат дијагностичката вредност на еластографијата за диференцијација на реактивни од малигни лимфни јазли кај пациенти со примарен карцином на глава и врат во споредба со класична ултрасонографија комбинирана со Доплер параметри. Обработени се 127 лимфни јазли кај 78 пациенти. Ултразвучно водена аспирациона биопсија направена е на 57 лимфни јазли, а ексцизиона биопсија на 52. Осумнаесет биле третирани успешно конзервативно и истите биле разгледувани како реактивни. Најголемиот дел или 85,3 % од метастатските лимфни јазли имале вредности на еластографија од 3-5. Овие вредности ги имале само 5% од реактивните. Еластографијата во ова истражување покажала сензитивност од 85,3%, специфичност од 95,5%, ППВ од 97,2%, НПВ од 78,1% и точност од 88,9%. Кај ултрасонографијата најзначајно се покажало отсуството на хилус 83%, додека Доплер –от покажал точност од 70,8%. Според овие вредности еластографијата покажала поголема точност од стандардните ултрасонографски методи според авторите тоа може да биде придонес кон редукција на хируршките процедури.

Rubatelli и сop. (2009), ги презентираат своите искуства со еластографијата применета за евалуација на тироидни нодули и суспектни цервикални лимфни јазли. Во првиот случај дијагностичката точност изнесувала 86,2% со ППВ од 64% и НПВ од 94,5%. При евалуацијата на лимфните јазли сензитивноста била 75%, специфичноста 80%, ППВ 80%, НПВ 70% и дијагностичка точност 77%. Во заклучокот се наведува дека резултатите се за нијанаса послаби од оние кај тироидни нодули, но еластографијата има потенција за дополнителен многу корисен наод при ултрасонографијата.

КОНТРАСТНА УЛТРАСОНОГРАФИЈА

Контрастната ултрасонографија е техника во развој, при која се дава контрастно средство при реализација на ултрасонографски испитување. Начесто употребувано контрастно средство се микромеурчиња и можат да бидат администрирани интрадермално, субареоларно и интравенски, а за детекција на сентинел лимфен јазол со перитуморска инфилтрација (**Yang, 2011**). Во евалуација на лимфни јазли, методата покажува подобар приказна периферните крвни садови и овозможува добра проценка на васкуларноста (**Rubaltelli, 2004**). Контрастната ултрасонографија може да ја зголеми специфичноста на ултразвучната анализа (**Withman, 2011**). Во студијата на **Zenk, (2005)**, се анализира употребата на контрастна ултрасонографија во евалуација на зголемени лимфни јазли, преку процена на динамичката перфузија. Истражувањето било спроведено кај 28 пациенти, а сигналите обработувани со посебен софтвер. Васкуларизацијата била сигнификантно поголема кај метастатските отколку кај реактивните лимфни јазли.

2.9 Аспирациона биопсија и ултразвучно водена аспирациона биопсија

Почетоците, односно првите обиди за употреба на хируршки игли за дијагностика и третман на болестите датираат од крајот на 19^{ти} и почетокот на 20^{ти} век. Hirschfeld во 1912 објавил примена за аспирациона за обезбедување на цитолошки материјал при дијагностика на кутан лимфом. Во годините потоа, повеќе автори објавиле свои искуства со разни типови на пункции при дијагностички процедури (Guthrie 1921 – резултати од пункции на лимфни јазли за успешно дијагностицирање на разни заболувања; Dudgeon – искуства од аспирациона биопсија со обид за научен приод, Martin и Ellis примена на иглени биопсии кај различни патолошки состојби и т.н.) Техниката на тенкоиглена аспирациона биопсија кај тумори за првпат е опишана далечната 1931 година од германскиот патолог Manheim. Во 50 тите години на минатиот век објавена е употребата на уште помали игли за аспирација (Lopez-Cardozo, Sodestrom). По објавените публикации кон крајот на седумдесетите години (Zajicek, Esposti, Lowhagen) и усовршувањето на подготовката на цитолошкиот материјал, процедурата влегува во широка употреба.

Од денешен аспект, може да се опише како дијагностичка метода при која се обезбедува цитолошки примерок од суспектни патолошки промени, погоден за микроскопска анализа.

Туморски метастази можат да бидат дијагностицирани кај пациенти со позитивна историја за малигна болест или кај пациенти со метахроно метастазирање (**Kinkel, Neurnberg, 2015**).

Повеќе автори потенцираат дека тоа е минимално инвазивна, ефтина, безбедна техника со висока дијагностичка сензитивност и специфичност за малигност; се изведува како амбулантска процедура и не бара специфичен инструментариум; во најголем број случаи обезбедува предопративна дијагноза, а некогаш и дефинитивна кај иноперабилни пациенти; овозможува избегнување на експлоративни техники и подразбира дека има дијагностичка точност поголема од 90%.

Како негативности се наведуваат дека е оператор зависна, што значи дека се потребни вештина и обука, дека се можни незадоволителни аспирати и дека се бара значајно искуство за експертиза на лимитиран цитолошки материјал (**Kocjan, 2006**).

Употребата на ултрасонографска навигација при оваа процедура датира од осумдесеттите години на минатиот век. Значајна предност е тоа што ултрасонографијата дава можност за селекција на репрезентативен лимфен јазол за пункција, контрола на иглата за аспирирање од виабилни делови, детекција на промени со помали димензии посебно во подлабоки слоеви и во близина на васкуларни елементи. Комбинацијата има потенцијал и за промена одредување на статусот на регионалните лимфни јазли, односно на клиничкото N0 во N1 и обратно, а со тоа и стадиумот на малигната болест (**Selinko, 2004**).

Во вратната регија се изведува со класичен шприц и игла (најчесто 20 ml и 21 G) и со специјален CAMECO држач за шприц; или капиларен метод (**Zajdela, 1987**). Материјалот се собира во хабот на иглата и потоа со помош на шприц се истиснува на предметното стакло и со помош на друго се развлекува. За прецизни манипулации кои овозможуваат добра клеточна презервација потребно е искуство во подготовка на земениот материјал. Иmediјатна фиксација на примерокот има круцијално значење (**Jenssen, Beyer, 2015**).



Слика . Улрасонографски водена аспирациона биопсија

Зависно за каков аспират се работи, различен е и начинот на подготовка на материјалот за цитодијагностика. Течностите се подготвуваат со центрифугирање (помалите волумени со Cytospin). Пунктатот од солидни лезии се подготвува директно на предметно стакленце, водејќи сметка за униформноста на слојот. Фиксацијата и боењето се круцијални постапки за добивање стабилна клеточна адхезија која овозможува квалитетна цитоанализа. Размаските може да бидат процесирани со алкохолна фиксација за боење по Papanicolaou и хематоксилин & еозин (H&E) и сува фиксација за боење по May-Grünwald-Giemsa (MGG). Сувата фиксација е компатибилна скоро со сите боења, како и за помошни техники како цитохемија, имунохистохемија. Влажната фиксација обезбедува добра целуларна презервација и јадрена морфологија (**Dietrich, Nuernberg 2015**).

2.9.1 Помошни техники во подготовка

За обезбедување поголема дијагностичка точност се користат и други дополнителни техники како Flow cytometry, Polymerase chain reaction (PCR), Fluorescence in situ hybridization (FISH), генетска анализа. Помошните тестови се особено корисни за дијагностицирање на лимфопролиферативни заболувања (**Davis, 2002**). На пример, FISH и PCR при овој вид биопсија може да имаат значаен придонес за примарна дијагноза кај non-Hodgkin лимфоми. Микрометастази кај лимфни јазли можат да се детектираат со хиперметилација на промоторни гени, со PCR микобактериски лимфаденитис кај деца и сл. Значајни и најчесто употребувани маркери за имунохистохемија, односно нивна употреба за диференцијална дијагноза се: епителни маркери (EMA, pancytokeratin, CK 5/6, p63, CD56, CK7, CK20), специфични епителни тумор маркери (CEA, CA125, TTF-1, CDX2, HMB-45, PSA, NSE, CD56), мезенхимални тумор маркери (vimetin, CD34, SMA, desmin, CD117), маркери за

дијагноза и диференцијална дијагноза на лимфоми (LCA, CD3, CD20,CD5, CD10,CD15) пролиферативен маркер (Ki67) и т.н.

ROSE (rapid on-site evaluation) е специфична подготовка на препарати со сува фиксација и имедијатна подготовка (боење со DiffQuick, Hemacolor), или комбинација од алкохолна фиксација и модифициран рапидно боење по Papanicolaou при што за неколку минути може да се обезбеди прелиминарна дијагноза. Постапката е многу повеќе употребувана во центри во САД, за разлика од Европа и карактеристично е што е применлива во ситуации каде цитопатологот е и изведувач на пункцијата. Со овој протокол може и да се добие одговор на значајни прашања како што се: дали се работи за репрезентативен материјал кој е адекватен за цитоморфолошка евалуација, дали е во прашање малигна или бенигна патологија, дали се потребни дополнителни специфични боења и подготовки и сл. (**Jenssen, Beyer, 2015**). Според литературни податоци повеќе од 20% од примероците земени за цитодијагностика се несоодветни за анализа заради лоша подготовка или оскудна целуларност. Според Nasuti и сор. при аспирациона биопсија без имедијатна евалуација процентот на недијагностички примероци изнесува 20%, а со ROSE само 0,98%.

Зголемената цена на чинење се компензира со тоа што се елиминира потребата од повторување на стандардната аспирациона биопсија, а и со поголемата сензитивност и специфичност при дијагностиката. (**Nasuti 2002**). Во случаи каде не е можна изведба на ROSE, се препорачува стандардна подготовка на препарати за цитодијагностика.

2.9.2 Интерпретација на наоди

Првичната класификација потекнува од времето на Papanicolaou; се однесува на цервиковагинална цитологија и дефинира 5 групи, односно класи:

1. Отсуство на атипични или абнормални клетки
2. Атипична цитологија без докази за малигност
3. Цитологија сугестивна но не и конклузивна за малигност
4. Јако сугестивна цитологија за малигност
5. Цитологија конклузивна за малигност

Како одговор на критиките за репродуктивност на класификацијата, Regan, 1956 воведува нова терминологија (градации на дисплазија и CIS). Терминот CIN (cervical intraepithelial neoplasia) е воведен од Richart, 1967, а WHO во 1975 доделува три категории и во описот кореспондираат со претходно споменатите. Потребата од понатамошни подобрувања доведува до појава на Beethesda класификацијата од 1988 за цервиковагинална цитологија која првично содржи 2 категории: LSIL и HSIL, а нејзиното подобрување од 2001 година податоци за адекватност на примерокот, и три генерални категоризации: негативен за интраепителијална лезија или малигност, епителијална клеточна абнормалност и друго со

нивна прецизна дескрипција. Бидејќи овие класификации се однесуваат за цервиковагинална цитологија, не одговараат во потполност за опис на цитологија на други регии, се појавуваат номенклатури за реферирање на екстрагенитална цитологија. (тироидна жлезда, дојка, урогенитална и сл.). Реферирањето треба да е во согласност со некоја од прифатените општи класификации (на пр. Papanicolaou Society of Cytopathology for Fine-Needle Aspiration Procedure - 1. Недијагностички или незадоволителен аспират 2. Бенигност 3. Целуларна атипичност 4. Суспектна малигност и 5. Малигност. Сличен е и Bethesda System-от за реферирање на тироидна цитопатологија со мали дополнувања - додадена е категорија Фоликуларна неоплазија или суспектност за фоликуларна неоплазма. Дијагностичките категории: 1. Негативен 2. Еквивокален 3. Многу суспектен 4. Позитивен и 5. Неадекватен - се користат за оценување на вродена малигност според стандарди за реферирање на екстрагенитална цитологија според Германското Друштво за Цитологија и Патологија (**Bocking, 1998**) и т.н.

Интерпретација на наодот е постапка која треба да обезбеди информации кои се однесуваат на клеточната морфологија, клеточната интеракција, градбата на ткивните фрагменти и на екстрацелуларниот матрикс како и податоци од повеќе нивоа (пациент, клиничка дијагноза, претходни патохистолошки или цитолошки дијагнози, визуелни дијагностики, потекло и начин на харвестирање на примерокот). Наодот може да биде еквивалент на хистолошка дијагноза, на диференцијална дијагноза, дескриптивна дијагноза, како и во прилог на исклучување на специфични дијагнози. Така **Crothers и соп. (2009)**, сугерираат начини на кои треба да се состави дефинитивниот цитопатолошки извештај; пожелно е да се оди на дефинитивна дијагноза и да се дискутираат можните диференцијални дијагнози. Ако не е можно изјаснување во тој правец, треба да се побараат дополнителни процесирања на примерокот или да се сугерираат алтернативни начини за да се дојде до дијагноза. Микроскопските описи не треба да бидат замена за дефинитивниот наод, бидејќи не се доволно јасни за лекарите-терапевти од други специјалности. Употребената терминологија треба да биде во согласност со SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), а интерпретацијата концизна и лесно разбирлива.

2.9.3 Литературни податоци за проценка на вредност на методата

Литературните податоци опфаќаат презентација на податоци кои се однесуваат на проценка на вредноста на палпаторната аспирациона биопсија како дијагностичка метода универзално и за одредени регии, нејзина компарација со ултрасонографски водената аспирациона биопсија, па резултати на втората за одредени регии, па компарација на техники на изведување, резултати зависни од перформансите на изведувачот, компаративна анализа со другите дијагностички модалитети како предоперативно, така и постоперативно во процесот на следење на пациентите.

Dedivitis и соp., (2009), ги испитувале перформансите на ултразвучно водената аспирациона биопсија кај цервикална аденопатија, поаѓајќи од премисата дека истата може да ја замени оперативната екстирпација како дијагностичка опција. Испитувањето е спроведено на 186 пациенти, кај кои последователно е реализирана хируршка екстирпација на лимфниот јазол за хистолошка анализа или е спроведен опционален follow up во едногодишен период. Вкупно 54 од нив биле малигни дијагнози, 5 туберкулозни лимфни јазли, а 127 неспецифични хронични лимфаденитиси. Сензитивноста, специфичноста, NPV, PPV и точноста изнесувале 79,5%, 99,1%, 88,2%, 98,3% и 91,4 %. Сите позитивни наоди ги оценуваат како високо предиктивни за финалната хистолошка дијагноза, со напомена дека е потребна претпазливост во интерпретацијата кај негативните наоди.

Компаративните анализи меѓу палпаторната и ултразвучно водената аспирациона биопсија во најголем дел правени се кај пункција на тироидни нодули. Така **Deandrea и соp., (2002)**, вршеле испитувања во ендемична регија за струма кај голема група од 420 испитаници. Групата со непалпабилни јазли, на ултрасонографски преглед покажала 106 со поединечен тумефакт и 34 пациенти со мултинодална болест. Од сите цитолошки примероци, 11% биле позитивни за тироиден канцер, 74,5% биле негативни додека 14,5% биле недијагностицирани. Од групата малигни дури 45% биле непалпабилни, така што во тие случаи палпабилната метода е практично неизводлива. **Izquierdo и соp., (2006)**, спровеле компаративна анализа на палпаторната и ултрасонографски водената аспирациона биопсија. Испитувана била ефикасноста на двете методи. Палпаторната била применета кај 157 јазли а ултрасонографски водената кај 219 јазли. Кај 21 лимфни јазли биле применети и двете. За првата точноста изнесувала 60,9% наспроти 80%. Сите параметри, како сензитивност, специфичност, НПВ, ППВ се подобриле со статистичка сигнификантност, а процентот на несоодветни примероци се намалил од 11,2% на 7,1%. **Yoon и соp., (2011)**, истражувале како коректно да се менаџираат тироидни нодули со цитолошки наод за неадекватен примерок. Од 393 такви наоди, дури 25,4% се покажале како малигни според крајниот патохистолошки наод. Без повторување на постапката, се советува на ултрасонографско следење заради сигнификантните перформанси при иследување на тироидни нодули и цервикални лимфни јазли. **Selcukcan и Peker, (2008)**, објавуваат резултати од компаративна анализа меѓу палпаторна и ултрасонографски водена аспирациона биопсија кај тироидна патологија. Статистички најзначајна разлика постои меѓу неадекватните примероци 27,2% и 12,5%. Палпаторната имала сензитивност од 100%, специфичност од 94%, PPV од 67% и NPV од 100%. Кај ултразвучно водената резултатите биле 100%, 80%, 73% и 100%. Во заклучокот се наведува дека значајно се намалува процентот на неадекватни примероци и се препорачува универзална употреба на ултразвук при оваа дијагностичка процедура. **Addams-Williams и соp., (2009)**, ја испитувале зачестеноста на недијагностички примероци кај палпаторна и ултразвучно водена аспирациона биопсија за

нетироидна цервикална патологија. Направена е ретроспективна анализа на 625 пациенти. Кај 396 била направена палпаторна и 34% имале недијагностички примерок, додека другата била спроведена кај 229 пациенти со 12% недијагностички примерок, со потврдена статистички значајна разлика. **Mehotra и сор.,(2005)**, ги испитувале перформансите на палпаторната и ултразвучно водената аспирациона биопсија кај тироидни нодули кај 262 пациенти во едногодишен период. Кај првата имало 46,8% незадоволителни примероци наспроти 15,6%, а кај 11 била применета ултрасонографски асистираниа после неуспешна палпаторна со успешност од 91%, со што се потврдува подобриот перформанс. **Ghofrani и сор., (2006)**, ја испитувале улогата на симултаната проценка на примерокот при двата вида на аспирациона биопсија кај тироидна патологија. Палпаторната била изведена кај 521 (34,7%) од случаите, а ултразвучната кај 981 (65,3%). Кај 323 (21,5%) била направена имедијатна проценка за адекватност на цитолошкиот материјал. Кај палпаторната недијагностички примерок е најден во 16,7% од случаите без проценка наспроти 6,8%. Кај ултрасонографски асистираниата 7,1% и 4,5%, со што јасно се потврдува бенефитот од примена на ултрасонографска асистенција и имедијантна проценка на аспиратот. **Goret и сор., (2015)**, во својата студија објавуваат дијагностичка валоризација на аспирационата биопсија кај нетироидни промени на главата и вратот. Во ретроспективна серија, компарирани се наоди од 866 аспирати со наодите од ексцизиони биопсии кај три групи пациенти: со промени на саливарни жлезди, заболувања на лимфни јазли и мекоткивни промени. Кај целата серија сензитивноста изнесувала 94,6%, специфичноста 97,9%, PPV 96,7%, NPV 95,9% и точност од 97,2%. За саливарна патологија изнесувале 88,9%, 100%, 98,8%, 100%, 98,7%, за лимфни јзали 94,7%, 89,3%, 92,9%, 94,7% и 89,2% и за мекиткивни(цистични) промени сите вредности 100%. Заклучокот е дека претставува лесна, безбедна, ефтина и сигурна дијагностичка процедура за заболувања во вратна регија. **Hafez и Tahoun, (2011)**, ја евалуирале доверливоста и дијагностичката точност на аспирационата биопсија на вратни лимфни јазли со акцент на различните цитолошки и хистолошки наоди. Ретроспективната анализа опфаќала 157 селектирани пациенти со цервикална лимфаденопатија подложени на аспирациона биопсија. Цитодијагнозата била компарирана со хистолошката дијагноза. Според цитологијата 48 случаи (30,6%) биле бенигни заболувања, а 109 (69,4%) малигни. Процентната сензитивност, специфичност, PPV, NPV изнесувале 90,9%, 67,2%, 82,6% и 81,3%. Точноста изнесувала 82,2% (129 од 157); кај реактивни лимфаденити 85%, хронични лимфаденити 83,3%, цервикални метастатски депозити 100%, разни типови лимфоми во границите 75-77,8%, со процент на недијагностицирани од 17,8. Заклучокот ги потврдува добрите перформански на аспирационата биопсија, со напомена дека за малигни заболувања потребни се сите расположиви дијагностички модалитети за дефинитивна дијагноза.

Кнарре и сор., (2000), ја испитуваат **ултрасонографски водената аспирациона биопсија** во дијагностицирање на вратните метастази кај пациенти со карциноми на главата и вратот.

Ги компарираат предоперативните цитолошки наоди со хистолошките наодите од вратните дисекции. Процедурата е спроведена кај 56 пациенти; сензитивноста е 89,2 % а специфичноста 98,1% со прецизност од 94,5%. Точен стејџинг е постигнат кај 52 пациенти или 93%, за разлика од 61% (34) со палпација. Според авторите ултрасонографски водената аспирациона биопсија е високо прецизна метода во евалуацијата на вратни лимфатици и претставува сериозна помош во одредување на стадиумот лај пациенти со карциноми на главата и вратот.

Van den Brekel и соp., (1999), ја истражуваат УЗ водената АБ на вратните јазли за селекција на третманот и следењето на пациенти со клинички N0 врат кај кои е дијагностициран карцином на главата и вратот. Ретроспективната студија е спроведена кај 77 пациенти; 44 мажи и 33 жени со просечна старост 61 година, со орален, oro-фарингеален и супраглотични карциноми во сите T.

Kim и соp., (2007), ја евалуираат ефикасноста на УЗ водената биопсија во ретроспективна студија кај 155 пациенти со вратна лимфаденопатија и непозната локализација на примарната малигност. Завршната дијагноза е поставувана по хистолошка анализа на екстирпиран лимфен јазол, или по клинички и УЗ 12 месечен фоллоњ-уп. Бенигност наУЗ преглед и УЗ водената цоре биопсија е сметана зе коректна дијагноза. Пост терапиското перзистирањеили зголемување претставува индикација за ексцизиона биопсија. Хистолошката дијагноза од цоре биопсија можела да се постави кај 146 од 155 пациенти (94%). Реактивна хиперплазија кај 44 пациенти, метастази кај 16, лимфом кај 16 и тн. Компликации поврзани со интервенцијата не се евидентирани. Заклучокот оди во прилог на тоа дека цоре-биопсијата е сигурен и ефикасен метод за дијагностицирање на причините за цервикална лимфаденопатија со непозната примарна малигност и може да продонесе за избегнување на непотребни хируршки процедури.

Takes и соp., (1998), ја проценуваат вредноста на УЗ водената АБ во споредба со КТ во детекција на регионални метстази кај клинички негативен врат кај пациенти со сквамозен карцином на главата вратот. Иситувањата биле спроведени кај 64 пациенти предоперативно и наодите биле споредувани со хистопатологијата на вратните дисектати. УЗ водената АБ била со сензитивност од 48% и специфичност од 100%, со прецизност од 79%. Три случаи биле недијагностицирани со АБ и се исклучени од студијата. КТ покажала сензитивност од 54%, специфичност од 92% и просечна точност од 77%. УЗ водената АБ детектирала 2 дополнителни метастази недетектирани на КТ. Заклучокот води кон тоа дека двете методи имаат приближно еднакви вредности во детекција на окултни метастази, но не се суплементарни. Изборот зависи од локализација на примарниот тумор, T стадиумот и искуството и преференцијата хирургот и радиологот.

Cheung и соp., (2000), објавуваат студија со евалуација на ефикасноста на УЗ водената перкутана core биопсија за дијагностика на палпабилни цервикални лимфни јазли. Испитувањето е спроведено врз триесет пациенти без историја за претходна малигност или инфекција, со зголемени лимфни јазли меѓу 1,5 и 3,5 цм во најголемиот дијаметар во времетраење од повеќе од 2 месеци. Дијагноза е поставена кај 24 случаи или 80%. Кај половина од нив се работело за малигност, а процедурални компликации не се забележани. Заклучокот е дека овој тип биопсија на зголемени лимфни јазли е безбеден и минимално инвазивен, обезбедува хистолошка дијагноза за планирање на третманот и може да биде алтернатива на хируршка биопсија.

Righi и соp.,(1997), ја компарираат УЗАБ со КТ при дијагностицирање на суспектни лимфни јазли кај клинички негативен врат. Кај дваесет и пет пациенти спроведени се двете дијагностики пред елективна вратна дисекција, а повеќето од нив биле со сквамозен орален карцином. Хистопатолошкиот наод од вратниот дисектат бил компариран со наодите од клиничкиот преглед, УЗ преглед, УЗАБ и КТ. Резултатите биле приближни: КТ 87,9% точност, а УЗАБ 84,9%. Двете супериорни во однос на клинички преглед (69,7%) и УЗ преглед (72,7%). КТ со сензитивност од 60%, УЗАБ со 50%, а двете со специфичност од 100%. Заклучно, и двете методи имаат компарабилни перформанси, а одлуката за примена зависи од повеќе фактори.

Solivetti и соp., (2014), ја испитуваат улогата на ултрасонографијата и ултрасонографски водената аспирациона биопсија на површински лимфни јазли кај кожни карциноми. Во период од 7 години 480 пациенти со кожни малигноми биле на навигирана аспирациона биопсија на суспектни метастатски лимфни јазли. Петходно кај сите е правен ултразвучен преглед. Кај пациентите со позитивни наоди превземен е хируршки третман, додека кај останатите само следење на состојбата. Кај 90% од испитаниците големината на лимфните јазли била 2 цм или помали. Од вкупниот број на ултрасонографски позитивни (336 -70%), 68,8% биле позитивни и на аспирациона биопсија. Од негативните на ултрасонографија, 91,7% биле негативни и на цитодијагноза. Ултразвукот покажал сензитивност и специфичност од 95% и 55,7%, НПВ од 91,7% и ППВ од 68,8%. Хистопатолошките наоди ја потврдиле цитолошката позитивност кај 97,5%. Потенцираат дека ултразвукот е сензитивна метода во евалуација на суперфицијални лимфни јазли при следење на пациенти со малигни кожни тумори и се потврдува високата позитивна предиктивна вредност на цитодијагностиката.

Gillani и соp., (2012), ја истражуваат дијагностичката точност, специфичност, сензитивност и ППВ на аспирационата биопсија кај интраорални тумори во споредба со хистопатолошките наоди. Во серија од 40 испитаници, цитолошките наоди биле 32 во прилог на малигно, а 8 на бенигно заболување. Хистолошките наоди биле конфирмација за

31 од 32 со еден лажно позитивен наод во малигната група и за сите 8 во бенигната. Сензитивноста била 100%, специфичноста 89%, ППВ 97% и НПВ 100%. Според авторите аспирационата биопсија, односно цитодијагнозата за интраорални тумори е скоро еднакво вредна како хистопатолошката, покажувајќи висока дијагностичка точност.

Dabirmoghaddam и соp., (2014), во својот истражувачки труд ја проценуваат улогата на ултразвучно навирирана тенкоиглена аспирациона биопсија во евалуација на цервикални метастази кај пациенти кај кои е изведувана елективна вратна дисекција. Предоперативно на серија од 42 пациенти правена е ултрасонографија и по индикација консекутивно пункција за цитодијагноза (61 кај 40 пациенти), а вратна дисекција кај оние каде ризикот за окултни метастази бил поголем од 20% базирано на локализација и големина на примарен тумор. За суспектни се сметани лимфогландули со дијаметар поголем од 7мм, збришан хилус, со округла форма и сл. Кај 15 наодот бил позитивен, кај 46 негативен, со тоа што 5 од нив се проценети како неадекватни. Од 53 дисектати, дијагностицирани се метастази кај 16. Точноста на УЗАБ, УЗ и палпацијата биле 96%, 68% и 70%. Специфичноста на УЗАБ била супериорна во однос на УЗ самостојно и палпаторниот преглед исто како и сензитивноста, ППВ и точноста во детекција на цервикални метастази. Заради тоа авторите сметаат дека е супериорна метода за дијагностика на клинички негативен врат, односно пациенти без палпабилни метастази.

Според податоци од литературата современата ултразвучна дијагностика и ултразвучно водената аспирациона биопсија се значајни техники со висока сензитивност и специфичност за следење на повеќе параметри кои го дефинираат карактерот на заболување на лимфните јазли. Истражувањата во оваа област се насочени кон анализа на ехогена презентација на нормални и патолошки лимфни структури; анализа на ехогени параметри и нивна сигнификантност како индикатори за одредени малигни заболувања. Вреднувањето на УЗАБ преку сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и точност за одредени типови и фази на малигната болест, како и компарирањето со најчесто експлоатираните КТ и МР, ја позиционира високо на скалата за дијагностички процедури во процесот на преоперативно планирање и постоперативно следење (follow up) на пациентите со малигни тумори на главата и вратот.

3 ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Според литературните и научни сознанија за вредноста на ултразвучната дијагностика (УЗ) и ултразвучно водената аспирациона биопсија (УЗАБ) на цервикалните лимфни јазли (ЛЈ) во вкупниот третман малигните тумори на главата и вратот ги дефинираваме следните цели:

- 1) Да се испита дијагностичката вредност на ултразвучните (УЗ) испитувања направени по дефиниран дијагностички протокол, во однос на дијагноза на вратните ЛЈ, преку:
 - а. Одредување на сензитивност, специфичност, точност, ППВ и НПВ на наодите од ултразвучни испитувања по дефиниран протокол на вратните ЛЈ, во однос на дефинитивната патохистолошка дијагноза.
 - б. Одредување на релацијата на дијагнозата од УЗ испитувања по протокол, со дијагнозата од УЗАБ на вратни ЛЈ.
- 2) Да се одреди релацијата на наодот од УЗАБ со патохистолошките наоди на евалуираните ЛЈ преку одредување на сензитивност, специфичност, точност, ППВ и НПВ на УЗАБ.
- 3) Да се компарират дијагностичките тестови на палпаторната АБ и УЗАБ преку утврдување на значајност на разлика.
- 4) Да се утврди значајност на разлика помеѓу статусот на цервикалните лимфни јазли (вредности за клиничко „Н“ од ТНМ) кај карциноми пред и по направен УЗ преглед и УЗАБ.

4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

За реализација на поставените цели, истражувањето беше спроведено како пресечна студија на проспективна група испитаници, проспективна контролна група, додека за компарација на наодите се користеа наодите на ретроспективна група испитаници.

4.1 Примерок

а. ПРОСПЕКТИВНА ГРУПА ИСПИТАНИЦИ: беше формирана група од 47 пациенти со цервикална лимфаденопатија во периодот од 2011 до 2015 година. Кај сите испитаници постоеле верификувани или суспектни малигни тумори на главата и вратот и клинички палпабилни лимфни јазли во вратната регија. (карцином на усна и орален карцином; орофарингеален карцином; малигни тумори на големи плунковни жлезди; карциноми на ларинкс, кожен планоцелуларен карцином; непозната примарна локализација на епителни неоплазми со метастази во вратни лимфни јазли; Hodgkin – ови и non-Hodgkin – ови лимфоми, тироидни карциноми; карциноми на лакримална жлезда) третирани во соодветните Клиники во Универзитетскиот клинички центар – Скопје и Клиниката за максилофацијална хирургија – Скопје. Кај 47 пациенти беа испитувани 68 вратни лимфни јазли, претходно означени како суспектни и најрелевантни во однос на дијагнозата. Сите пациенти беа подложени на испитувања по однапред зададен протокол на иследување користен како дијагностички предтерапевтска процедура за докажување на дијагноза на лимфаденопатијата и диференцијација на малигната алтерација на лимфните јазли.

б. КОНТРОЛНА ПРОСПЕКТИВНА ГРУПА од 34 испитаници со дентогени воспаленија и реактивна вратна лимфаденопатија, без други патолошки состојби, третирани во Клиниката за максилофацијална хирургија- Скопје, во временски интервал како и проспективната група. На оваа група клинички е докажано повлекување на лимфните јазли после завршување на третманот, кај сите испитаници.

в. КОНТРОЛНА РЕТРОСПЕКТИВНА ГРУПА ИСПИТАНИЦИ: истории на болест на 36 пациенти со карцином на усна и орален карцином со патохистолошки докажани метастатски промени цервикалните лимфни јазли, хируршки третирани на Клиниката за максилофацијална хирургија – Скопје, во периодот од 2008 - 2012. Кај оваа група испитаници била користена предхируршката дијагностичка процедура – палпаторна аспирациона биопсија за евалуација на цервикална лимфаденопатија.

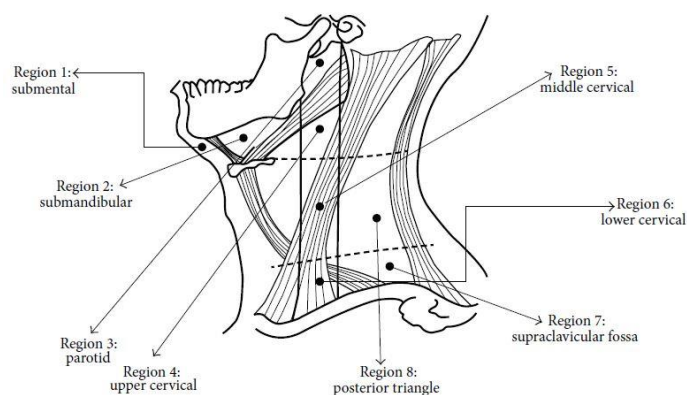
4.2 Рутински испитувања

Кај пациентите од проспективната група по поставена индикација беа спроведени следните испитувања:

- 4.2.1 Клинички преглед
- 4.2.2 Лабораториски анализи
- 4.2.3 Класична рентген дијагностика (ортопантомограм, параназални синуси) со класични проекции
- 4.2.4 Компјутеризирана томографија на примарниот тумор и врат со и.в контраст по индикација (дефиниран клинички протокол)
- 4.2.5 Магнетна резонанца на примарниот тумор и врат по индикација (дефиниран клинички протокол)

4.3 Ултрасонографски испитувања

Ултразвучните прегледи беа реализирани по протокол за ултразвучна дијагностика на врат со соврмени апарати со висока резолуција (ACUSON S3000 Siemens, GE – Voluson E6, E8) во ЕХО кабинетите на Клиничките болници на територија на град Скопје и Клиниката за патофизиологија и нуклеарна медицина при Клинички центар - Скопје. Прегледот го опфаќаше латералниот компартмент на вратот (I-V квадрант билатерално) како и централниот компартмент (VI квадрант), според критериуми општо прифатени за дијагностика и хирургија на главата и вратот (Најек-ова класификација на лимфни јазли на врат за ултрасонографски преглед) (Слика 4.1).



Слика 4.1

По завршениот ултразвучен преглед, кај лимфните јазли супектни за метстатски депозит беше спроведена ултразвучно водена аспирациона биопсија. Суспектни ги сметавме оние лимфни јазли кај кои имаше 4 и повеќе позитивни ехогени параметри, а репрезентативни за пункција се сметаат лимфните јазли со најголеми димензии.

4.4 Ултразвучно водена аспирациона биопсија

Беше користена стандардна опрема и процедура, со тоа што позицијата на иглата беше контролирана под ултразвук. Опремата за таа намена се состои од специјален држач за шприц и игла (Cameco Syringe Pistol) (слика 4.2); шприц за еднократна употреба од 5 или 10 мл; стерилна стандардна игла или игла со ехоген тракер (21G, 22G). Вратните лимфни јазли беа пункцирани во вакумски режим и позиција на иглата паралелна со трансдусерот за нејзина лесна детекција. Од аспиратот се правеше двојна размаска: едната се фиксира во 96% алкохол за стандардно боење по Рарапicolaou, додека другата се боеше стандардно по Giemsa. По техничката подготовка беа анализирани од патолог, односно цитодијагностичар, во Институции регистрирани за таа дејност на територија на град Скопје.



Слика 4.2. (Cameco Syringe Pistol) и изведба на ултрасонографски водена

Наодите беа класифицирани во групи од I – V и тоа:

I група: отсуство на атипични и абнормални клетки – класификациона група за метријал кој има бенигни карактеристики;

II група: атипична цитологија без анаци за малигност – инфламаторна компонента;

III група: цитологија сугестивна, но не и убедлива за малигност – промени каде е најдена клеточна атипичност и се советува ексцизиона биопсија;

IV група: цитологија многу сугестивна за малигност – високо суспектен наод за малигност и при хируршката постапка се советува frozen section и

V група: цитологија убедлива за клеточен малигнитет.

4.5 „N“ Класификација (според TNM)

За реализација на една од поставените цели, се спрведе клиничка N - класификација по направен клинички преглед (според TNM класификација на наодите за клинички суспектни лимфни јазли) и компаративна N - по спроведени ултрасонографски преглед и ултрасонографски водена аспирациона биопсија и тоа:

-Кај пациентите со карцином на усна и орален карцином, орофарингелаен карцином, карцином на ларинкс, карциноми на големи плунковни жлезди, кожен планоцелуларен карцином според правилата за TNM класификација (AJCC Cancer Staging Manual 7 ed.)

N_x - Регионални лимфни јазли не можат да се проценат

N₀ - Нема метастази во регионалните лимфни јазли

N₁ - Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, 3 цм или помалку во најголемата димензија

N₂ – Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, поголем од 3 цм но не повеќе од 6 цм во најголемата димензија, или во мултипли ипсилатерални лимфни јазли, ни еден поголем од 6 цм во најголемата димензија, или билатерални или контралатерални лимфни јазли, ниту еден поголем од 6 цм во најголемата димензија.

N_{2a} - Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, поголем од 3 цм но не повеќе од 6 цм во најголемата димензија

N_{2b} - Метастази во мултипли ипсилатерални лимфни јазли, ниту еден поголем од 6 цм во најголемата димензија

N_{2c} - Метастази во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ниту еден поголем од 6 цм во најголемата димензија

N₃ - Метастаза во лимфен јазол поголема од 6 цм во најголемата димензија

- Кај пациентите со **тироидни карциноми**

N_x - Регионални лимфни јазли не можат да се проценат

N₀ - Нема метастази во регионалните лимфни јазли

N₁ – Метастази во регионалните лимфни јазли

N_{1a} – Метастази во ниво VI (претрахеални, паратрахеални и преларингеални)

N1b – Метастази унилатерално, билатерално, или контралатерално во цервикалните лимфни јазли (нивоа I,II,III,IV или V) или ретрофарингеални или супериорни медијастинални лимфни јазли (ниво VII)

При ова испитувања беа исклучени примарни тумори во лимфните јазли – лимфоми.

4.6 Хируршки третман

Според индикација се спроведе хируршки третман (екстирпација на цервикален лимфен јазол, селективна или радикална модифицирана вратна дисекција според утврдени клинички протоколи)

4.7 Хистопатолошки анализи

Хистопатолошките анализи на оперативниот материјал се спроведоа во хистопатолошки лаборатории регистрирани за таа дејност на територија на град Скопје.

Добиените резултати беа табелирани во однос на бараните варијабли за изведување на дескриптивни и аналитички статистички операции.

4.8 Групирање

Групирање на пациентите се изврши по:

- пол и возраст,
- локализација на примарен малиген тумор,
- квадрант на локализација на вратна лимфаденопатија, (испитувани ЛЈ)
- број на испитувани лимфни јазли кај одредени малигни тумори.
- наоди од ултразвучните испитувања,
- наоди од ултразвучно водената аспирациона биопсија,
- наоди од патохистолошките испитувања постоперативно како златен стандард.

4.9 Статистичка обработка

Податоците беа статистички обработени за докажување на меѓусебна корелација на наодите и одредување на статистичка сигнификантност на добиените клинички параметри.

Анализата на податоците изведена е во статистички програм Statistica 7.1 for Windows и SPSS 21.0. Применети беа следните методи:

- 4.9.1 Во анализата на сериите со атрибутивни белези (пол, патохистолошки наод, локализација (квадрант) на лимфни јазли, К/Д индекс (+/-), цитолошка класификациона група, број на позитивни ехо параметри) одредувани се проценти на структура (%);
- 4.9.2 Разликите кај сериите со атрибутивни белези тестирани се со примена на Fisher Exact тест (p), Fisher's Exact тест / Monte Carlo Sig. (p);
- 4.9.3 Кај сериите со нумерички белези (возраст, најдолга оска & најмала оска & К/Д индекс на лимфни јазли) изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; $\pm 95,00\%CI$; Minimum; Maximum);
- 4.9.4 Дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p);
- 4.9.5 Разликата во вредностите на најдолга оска & најмала оска & К/Д индекс на лимфни јазли помеѓу тироиден карцином, лимфом, орален карцином тестирана е со Analysis of Variance/ Post-hoc Scheffe Test (F / p);
- 4.9.6 Разликата во вредностите на најдолга оска & најмала оска & К/Д индекс на лимфни јазли помеѓу малигните и бенигните тумори на лимфните јазли тестирана е со Mann-Whitney U test (Z/p);
- 4.9.7 Способноста на дијагностичките тестови (УЗ и УЗ водена АБ) да се утврди позитивен или негативен наод ќе биде проценувана преку патохистолошките наоди како златен стандард со утврдување на сензитивност (%), специфичност (%), позитивна предикативна вредност (%) и негативна предикативна вредност (%) како и глобална точност на дијагностичките тестови;
- 4.9.8 Предиктивните вредности на К/Д индексот (позитивен/негативен) и Ехо наодот на врат за претскажување ма малигнитет на ЛЈ проценувани се со примена на Logistic Regression (Wald, Exp(B), 95% C.I. for EXP(B), p).

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.

Податоците се табеларно и графички прикажани.

5 РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

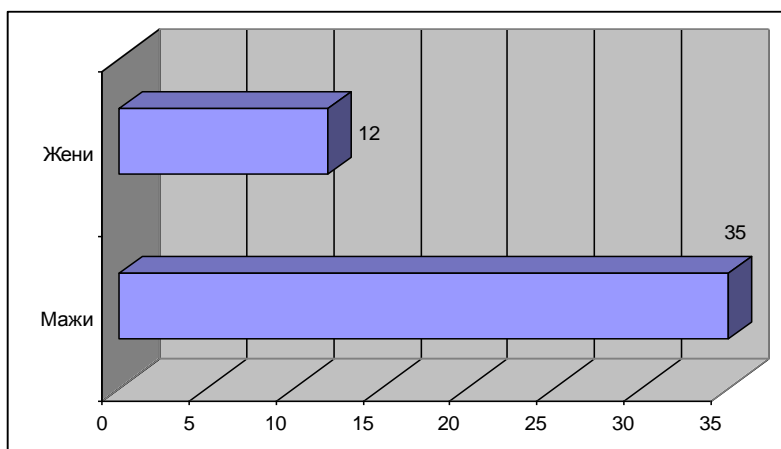
Во истражувањето беа вклучени се 47 пациенти со малигни тумори на главата вратот и цервикална лимфаденопатија, а податоците беа колектирани на униформен начин по протокол изработен за посебно за ова истражување. Пациентите во однос на бараните варијабли беа групирани по однапред дефинирани критериуми, кои се однесуваа на полот, возраста, дијагнозата локализацијата на евалуираните лимфни јазли и нивните ехогени карактеристики, ултразвучната и патохистолошката дијагноза. Беше формирана и контролна група од 34 пациенти со дијагностициран реактивен лимфаденитис за компарација на ехогените параметри со параметрите на малигно променетите лимфни јазли.

5.1 Дистрибуција на пациентите по пол и возраст

Од 47 пациенти вклучени во истражувањето, 35(74,47%) беа мажи а 12(25,53%) жени (табела 1. и графикон 1.).

Пол	Број	Кумулативно број	%	Кумулативно %
Мажи	35	35	74,47	74,47
Жени	12	47	25,53	100,00
Missing	0	47	0,00	100,00

Табела 1. Дистрибуција по пол

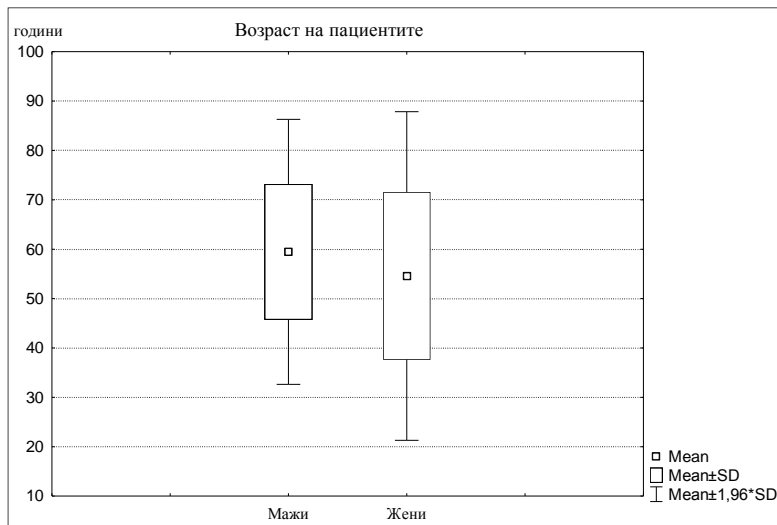


Графикон 1. Дистрибуција по пол

На табела 2. и графикон 2. прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на возраста на пациентите. Возраста на мажите варира во интервалот $59,46 \pm 13,69$ години; $\pm 95,00\%$ КИ: 54,75-64,16; минималната возраст изнесува 27 години а максималната возраст изнесува 82 години. Возраста на жените варира во интервалот $54,58 \pm 16,98$ години; $\pm 95,00\%$ КИ: 43,80-65,37; минималната возраст изнесува 24 години а максималната возраст изнесува 85 години.

Возраст	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Мажи	35	59,46	54,75	64,16	27	82	13,69
Жени	12	54,58	43,80	65,37	24	85	16,98

Табела 2. Возраст на пациентите / Дескриптивна статистика



Графикон 2. Возраст на пациентите

Овие наоди се очекувани и во потполност се во согласност со наодите од глобалните истражувачко-аналитички центри (Globocan, 2012). Преваленцата на орофарингеални малигни заболувања е во понапредната возраст, и во поголем процент во машката популација, а најголемиот дел од испитаниците се пациенти кои имаат карцином на усна и орален карцином. Тироините карциноми се среќаваат преобладајќи кај женска популација во помлада возраст, што важи и за Hodgkin-овите лимфоми, но не и за останатите кои се јавуваат доминантно кај возрасни пациенти од машки пол.

5.2 Локализација на примарниот процес по патохистолошка дијагноза

Податоците на табела 3. се однесуваат на патохистолошката дијагноза, односно локализацијата на примарниот малиген тумор. Од вкупно 47 пациенти, 18 биле од групата со карцином на усна или орален карцином или 38,3%; 2 со карциноми на големи плунковни жлезди или 4,26%; 2 со орофарингеални карциноми 4,26%; 1 пациент со карцином на ларинкс, односно 2,13%; 3 со кожен планоцелуларен карцином во регија на главата и вратот или 6,38%; 3 пациенти со епителна малигна неоплазма со непозната примарна локализација или 6,38%; 2 пациенти со примарен карцином на лакримална жлезда или 4,26%; 9 пациенти со карцином на тироидната жлезда или 19,14%; и 7 пациенти со примарни малигни тумори на лимфните жлезди, односно лимфоми со 14,89%.

МАЛИГНИ ТУМОРИ СО ЦЕРВИКАЛНА ЛИМФАДЕНОПАТИЈА	Пациент и број	кумулативно број	%	кумулативно %
Усна и Орален карцином	18	18	38,3	38,3
Саливарни	2	20	4,26	42,56
Орофарингеални	2	22	4,26	46,82
Ларинкс	1	23	2,13	48,95
Кожни	3	26	6,38	55,33
непозната примарна локализација	3	29	6,38	61,71
Лакримални	2	31	4,26	65,97
Тироидни	9	40	19,14	85,11
Лимфоми	7	47	14,89	100

Табела 3. Примарна локализација на малигниот процес

Најголемиот број на пациенти со цервикална лимфаденопатија е дефиниран со природата на оралниот карцином за брзо развивање на метастатски промени во вратната регија. Богатата васкуларна и лимфна мрежа доведува до брзо ширење на болеста во регионалните лимфни јазли. Доследната евалуација на цервикалните лимфни јазли е обврска, посебно кај случаите со клинички негативен врат N0, а со докажано постоење на примарен тумор (Takashima и сор. 1997, Wensing и сор. 2010, Withman и сор. 2011). Од друга страна, примарна локализација за лимфомите неретко е вратната регија, и можни се диференцијално дијагностички потешкотии кај пациентите кај кои нема докажана примарна малигна неоплазма. Во овие случаи акцентот е ставен на докажување, а не на следење и развој на болеста (Ahuja, 2001; Withman, 2011; Gritzmann, 2005). Тироидните карциноми се меѓу поретките во нашата серија поради посебните

карактеристики на нивното локално метастазирање и евалуирање, и заради фактот дека максилофацијална хирургија во нашата држава не го третира примарно тоа заболување, туку лекува состојби на евентуална дисеминација. Слична е состојбата и со третманот на кожни и лакримални карциноми, и во некои ситуации на дисеминирани малигни епителни неоплазми со непозната примарна локализација. Како и да е, скојдневноста пракса го соочува максилофацијалниот хирург со разнородна туморска патологија, било да се работи за третман на примарни неоплазми или за третман на дисеминирано малигно заболување, што и беше мотив за вакво истражување.

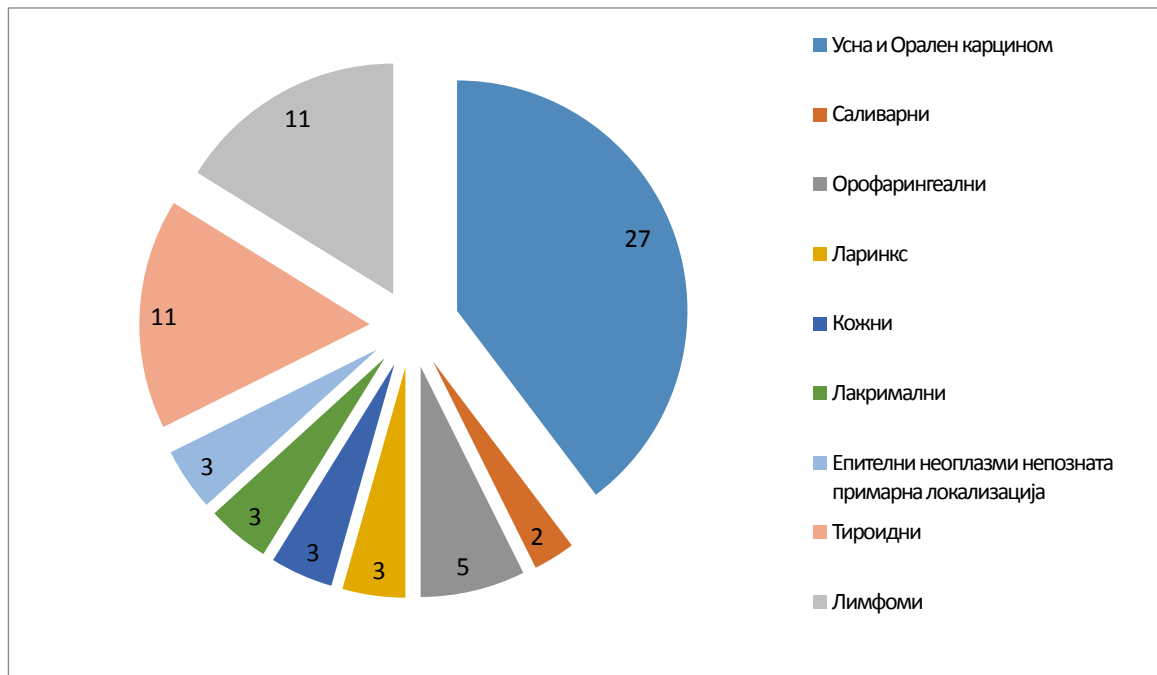
5.3 Дистрибуција на испитуваните лимфни јазли кај пациентите

5.3.1 Дистрибуција на лимфните јазли по патохистолошка дијагноза

Кај овие 47 пациенти, клинички се евалуирани се 68 цервикални лимфни јазли и тоа: 27 (39,71%) кај групата пациенти со примарен карцином на долна усна и орален карцином; 5 лимфни јазли, односно 7,35% кај пациентите со орофарингеален карцином; 2 лимфни јазли (2,94%) кај пациентите со малигни тумори на големи плунковни жлезди; по 3 (4,41%) кај групите со кожни карциноми, малигна епителна неоплазма со непозната примарна локализација, лакримални карциноми и кај еден пациент со карцином на ларинкс; 11(16,18) кај пациентите со тироидни карциноми и исто толку 11(16,18%) кај пациентите со лимфоми.

МАЛИГНИ ТУМОРИ со цервикална лимфаденопатија	број на лимфни јазли	Кумулативно број	%	кумулативно %
Усна и Орален карцином	27	27	39,71	39,71
Саливарни	2	29	2,94	42,65
Орофарингеални	5	34	7,35	50
Ларинкс	3	37	4,41	54,41
Кожни	3	40	4,41	58,82
непозната примарна локализација (епителни неоплазми)	3	43	4,41	63,23
Лакримални	3	46	4,41	67,64
Тироидни	11	57	16,18	83,82
Лимфоми	11	68	16,18	100

Табела 4. Дистрибуција на испитуваните лимфни јазли по патохистолошка дијагноза



Графикон 3. Дистрибуција на испитуваните лимфни јазли по патохистолошка дијагноза

5.3.2 Дистрибуција на испитувани лимфни јазли по квадрант

Од вкупно 68 лимфни јазли најмногу или 27 (39,71%) беа кај пациентите од групата на карциноми на усна и орален карцином и тоа 14 (51,85%) во квадрант, односно ниво IB, 8 (29,63%) во ниво IIA, 3(11,11%) во ниво IIB и 2(7,41%) во ниво III. Кај пациентите со орофарингеален карцином беа евалуирани 5 (7,35%) лимфни јазли, 1(20%) во ниво IB, 3(60%) во ниво IIA и 1(20%) во нивото IV. Кај пациентите карциноми на големи плунковни жлезди беа евалуирани 2 (2,94%), а кај групите со карцином на ларинкс, кожни карциноми, карциноми на на лакрималниот дуктус и епителните малигни неоплазми со непознато примарно потекло по 3 (4,41%). Кај тироидните карциноми беа иследени 11 лимфни јазли или (16,18%) и тоа 5 (45,45%) во ниво III, 5 (45,45%) во ниво IV и 1(9,09%) во ниво VI. Кај 7 пациенти со лимфоми направена е евалуација на 11(16,18%) лимфни јазли и тоа 5(45,45%) во нивото IIA, по 1(9,09%) во нивоата IIB, III, IV, VA и 2(18,18%) во нивото VB.

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	VI	вкупно
Усна и орален карцином		14	8	3	2					27
Орофарингелен карцином		1	3			1				5
Карцином на големи плунковни жлезди				2						2
Кожни карциноми		1	1		1					3
Епителна неоплазма со неп. прим. лок.				2	1					3
Карцином на ларинкс					2	1				3
Карцином на лакримален дуктус			2		1					3
Тироидни карциноми					5	5			1	11
Лимфоми			5	1	1	1	1	2		11
вкупно		16	19	8	13	8	1	2	1	68

Табела 5. Дистрибуција на лимфните јазли по квадранти

Појавата на МС промените во лимфните јазли е зададена со правците на лимфната дренажа. Поединечните автори ги опишуваат паровите лимфни јазли кои биваат подложни на УЗ испитување а во однос на дефинираните вратни регии. (Richards, 2007). Сето тоа има свое значење поради фактот што изборот на лимфната жлезда која ќе биде подложена на испитувањата при аспирациона биопсија исто така зависи од нејзината локализација. Според литературните податоци оралниот карцином во најголем број случаи метастатски промени дава во I, II и III ниво, ретко во IV, а исклучително ретко во V квадрант. Оттаму и идејата за фреквентна употреба на селективни вратни деиисекции (Shah, 1990). Спроведени се повеќе истражувања на екстензивни серии на таа тема и постои согласност за предвидливиот начин на метастазирање кај малигните тумори на главата и вратот, зависно од локализација на примарниот тумор. (Harish, 2005). Во нашиот материјал дистрибуцијата на метастатската дисеминација е во рамки на репортираните наоди во литературата. Појасен приказ на претходно изнесеното може да се види на збирната табела (табела бр. 6)

МАЛИГНОМ цервикална лимфаденопатија	со	Бр. На пациенти	Бр. На лимфни јазли	Вратни нивоа (квадранти)								
				IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	VI
вкупно		47	68	0	16	19	8	13	8	1	2	1
Карцином на усна и орален карцином		18	27		14	8	3	2				
	Карцином на усна	4	5		4	1						
	Карцином на јазик	3	4			3	1					
	Сублингвална регија	4	7		4	1	1	1				
	Ретромоларен карцином	1	2				1	1				
	Карцином на база на усна шуплина	2	3		2	1						
	гингива	2	3		2	1						
	образ	1	2		1	1						
	Одонтоген карцином	1	1		1							
Орофарингеален карцином		2	5		1	3			1			
	Карцином на јазик	2	5		1	3			1			
Карцином на големи плунковни жлезди		2	2				2					
	Малиген микстен тумор	1	1				1					
	Дуктален карцином	1	1				1					
Кожен карцином на глава		3	3		1	1		1				
Епителна неоплазма со непозната примарна локализација		3	3				2	1				
Карцином на ларинкс		1	3					2	1			
Тироидни карциноми		9	11					5	5			1
	Папиларен тироиден карцином	6	8					4	3			1
	Фоликуларен тироиден карцином	3	3					1	2			
Лимфоми		7	11			5	1	1	1	1	2	
	Хочкинов лимфом	3	5			2		1	1	1		
	Не-Хочкинов лимфом	4	6			3	1				2	
Лакримални карциноми		2	3			2		1				
	Дуктален аденокарцином		3			2		1				
вкупно		47	68	0	16	19	8	13	8	1	2	1

Табела бр. 6. Збирна табела на дистрибуција на лимфни јазли

5.4 Ултрасонографски испитувања

Кај сите 47 пациенти од испитуваната група после клиничкиот преглед беше реализран ултразвучен преглед на вратот билатерално. При ултрасонографскиот преглед кој беше реализиран по однапред дефиниран протокол, на детектираните лимфни јазли беа евалуирани повеќе параметри кои можат да се видат на ултрасонограмот. Протоколот беше дефиниран според сознанијата за ултрасонографските карактеристики на цервикалните лимфни јазли кои се објективни, мерливи и компарабини, кои ги најдовме во литературата (Iro, Zenk и Bozzato, (2013), Allan, Baxter и Weston (2011), Liao и сор., (2010), Khanna и сор., (2011), Ahuja и сор.,(2008).

Опишувани беа: Големина на лимфните јазли, преку најголема и најмала оска и К/Д индексот на лимфниот јазол, или односот меѓу најкратката и најдолгата оска; ехогеност на јазолот; постоење на ехоген (видлив) хилус, васкуларната слика, појава на некроза во лимфниот јазол, калцификати во лимфниот јазол и екстракапсуларното ширење на малигниот процес.

Секој од овие параметри има различна вредност за диференцијацијата на патолошките процеси на лимфните јазли и нивната релевантност во однос на дијагнозата беше цел на нашето испитување.

5.4.1 Димензија на лимфните јазли; најмала оска, најдолга оска; к/д индекс

На нашиот материјал направивме испитување на лимфните јазли во однос на нивните димензии. Ги меревме најмалата и најголемата димензија, односно најкратката и најдолгата оска на репрезентативните лимфни јазли. Односот меѓу тие две димензии го претставува К/Д индексот.

Најголемиот број автори го посочуваат односот меѓу оските на лимфниот јазол како најзначаен за диференцијација на карактерот на лимфните јазли во однос на малигнитетот. **Нормалните лимфни јазли се долгнавести**, со К/Д индекс помал од 0,5, додека патолошки променетите лимфни јазли се со повеќе **округол облик** каде К/Д индексот расте до вредност 1, што за повеќето истражувачи е еден од сигурните знаци на малигнизација на јазолот. (Atula и сор., 1996, Arijj и сор., 2004, van der Brekel и сор., 1993, Hermans, 2012.)

На нашата серија направивме испитување на наодите за К/Д индексот добиени од ултрасонографските испитувања на вратните лимфатици. Кога се обидовме да направиме споредба заклучивме дека **вредноста на К/Д индексот** која би се сметала како **референтна гранична вредност**, за одредување на малигноста на јазолот, не е универзално дефинирана кај сите автори. (Chandak и сор., 2011, Atula и сор., 1996).

Rettenbacher и сор., (2006), Lakshmi и сор., (2014), истакнуваат дека голем процент од матастатски променетите лимфни јазли се округли, со К/Д индекс над 0,60, додека големи лимфни јазли со К/Д индекс под 0,50 е најчест наод кај реактивните лимфни жлезди и оваа вредност ја сметаат и како гранична референтна вредност при диференцијацијата на лимфонодулите во групата на малигни или бенигни лимфни јазли. Yoshiko и сор., (2004), препорачуваат гранична вредност на К/Д индексот да е 0,65. Yuasa и сор., (2000), го земаат Д/К индексот вредност поголема или еднаква од 3,5 како сигнификантен знак за бенигност и должината на кратката оска поголема или еднаква на 10 мм како знак за малигна алтерација. Некои автори граничната референтна вредност ја одредуваат на 0,5, што е по наше мислење ниска вредност, со можност да добиеме голем број лажно негативни резултати. За да ја зголемиме **сигурноста** на наодот, и да ја намалиме можноста за појава на лажно негативни резултати, ја прифативме препораката на Ahuja и сор., (2008), и во нашето истражување ја применивме како **гранична референтна вредност** на К/Д индекс за диференцијација на бенигните и малигните лимфни јазли да е помал или еднаков на **0,6**. Според тоа, лимфните јазли кај кои К/Д индексот беше **помал од 0,6** ги сметавме за **реактивни**, а оние со К/Д индексот **поголем од 0,6** **патолошки променети** односно малигни.

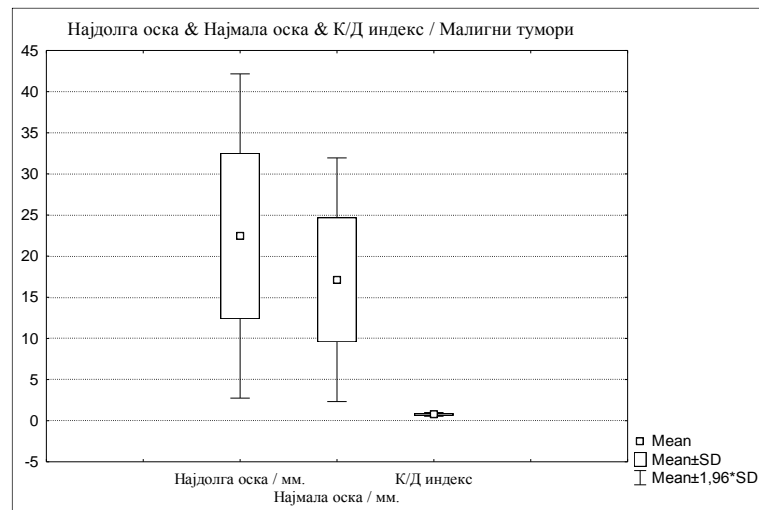
5.4.1.1 Вредности и односи на димензиите на лимфните јазли од испитуваната група

На нашиот материјал направивме испитување на лимфните јазли, во однос на димензиите на подолгата и пократката осовина, односно К/Д индексот на лимфните јазли, како што тоа е опишано во литературата за овој вид испитувања. (Yuasa и сор., 2000, Steinkamp и сор., 1995, Sumi, 2001, Sureshkannan и сор., 2011, Takashima и сор., 1997, Takes и сор., 1998, Thompson и сор., 2011, van der Brekel и сор., 1993, Wakasugi-Sato и сор., 2010, Wensing и сор., 2010)

На табела 7 и графикон 4 прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на најдолгата оска & најмалата оска & К/Д индексот на лимфните јазли кај испитуваната група со малигно променети лимфни јазли. Најдовме дека најдолгата оска варира во интервалот $22,46 \pm 10,06$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 20,02-24,89; минималната вредност изнесува 4 мм. а максималната вредност изнесува 60 мм. Најмалата оска варираше во интервалот $17,13 \pm 7,56$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 15,30-18,96; минималната вредност изнесува 3 мм, а максималната вредност изнесува 38 мм. Вредноста на К/Д индексот варира во интервалот $0,77 \pm 0,12$; $\pm 95,00\%$ КИ: 0,74-0,79; минималната вредност изнесува 0,54 а максималната вредност изнесува 1,00.

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Најдолга оска	68	22,46	20,02	24,89	4,00	60,00	10,06
Најмала оска	68	17,13	15,30	18,96	3,00	38,00	7,56
К/Д индекс	68	0,77	0,74	0,79	0,54	1,00	0,12

Табела 7. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс / Малигни тумори



Графикон 4. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс / Малигни тумори

Од резултатот се забележува дека лимфните јазли кои се примарно суспектни за малигнитет се воглавно со благо овална форма и тежнеат да имаат **сверичен** облик со просечен К/Д индекс од **0,77**, што е во согласност со наодите на Sakaguchi и сор., (2001), Khanna и сор., (2011), Sofferman, (2010) и др. Односот на големината и формата се поклопува со наодот на Lakshmi и сор., (2014), и можеме да заклучиме дека поголемите јазли имаат и поправилна кружна форма, што зборува за многу суспектен наод на малигна алтерација.

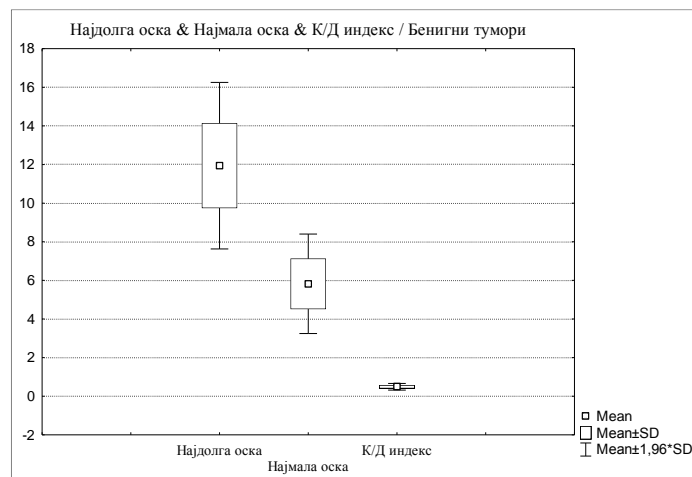
За да можеме да го компарираме наодите за К/Д индексот и наодите за референтната гранична вредност, а следијки ги препораките од литературата, формиравме **контролна група** од 34 пациенти со одентогена инфекција и клинички палпабилни реактивни лимфни јазли. На овие пациенти им беше направено УЗ испитување на вратните лимфатици, со кое ги евалуиравме параметрите по истот протокол на работа како за испитувањата направени на групата од 47 пациенти со малигни тумор на главата и вратот.

5.4.1.2 К/Д индекс на реактивни лимфни јазли при воспалителни состојби како компаративна група

Резултатите од овие испитувања се представени на табела 8 и графикон 5.

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Најдолга оска	34	11,94	11,17	12,71	8,00	18,00	2,20
Најмала оска	34	5,82	5,37	6,28	4,00	9,00	1,31
К/Д индекс	34	0,49	0,46	0,52	0,36	0,67	0,09

Табела 8. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс / Реактивни ЛЈ



Графикон 5. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс / Реактивни ЛЈ

Најдолгата оска варираше во интервалот $11,94 \pm 2,20$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 11,17-12,71; минималната вредност изнесува 8 мм. а максималната вредност изнесува 18 мм.. Најмалата оска варираше во интервалот $5,82 \pm 1,31$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 5,37-6,28; минималната вредност изнесува 4 мм. а максималната вредност изнесува 9 мм.. Вредноста на К/Д индексот варираше во интервалот $0,49 \pm 0,09$; $\pm 95,00\%$, КИ: 0,46-0,52; минималната вредност изнесува 0,36 а максималната вредност изнесува 0,67.

Вредноста за **К/Д индексот** која ја добивме на серијата од 34 пациенти со реактивно променети воспалителни лимфни јазли беше **0,49**, што значи дека реактивните лимфни јазли имаат **овална форма** со постоење на една **подолга** и една **пократка** осовина, кои се во однос од најмалку 2/1, односно 0,5. Ваквиот наод воглавно е во согласност со

наодите од литературата кои ја земаат оваа вредност за сигнификантен знак дека јазолот не е патолошки променет, туку можеме да зборуваме за реактивна хипретрофија на јазолот.

Добиените наоди покажаа дека во двете гупи, односно во групата на суспектни малигно променети лимфни јазли (испитувана група) и групата реактивни лимфни јазли (контролна група) постои видлива разлика во средните вредности на К/Д индексот. За да установиме дали оваквата разлика е **статистички сигнификантна** побаравме корелација помеѓу добиените резултати.

На табела 9 прикажаните резултати се однесуваат на разликите помеѓу малигните и реактивните, воспалително променети ЛЈ кај анализираниите параметри: најдолга оска & најмала оска & К/Д индекс.

Параметар	Rank Sum Малигни	Rank Sum Реактивни	U	Z	p-level	Valid N Малигни	Valid N Реактивни
Најдолга оска / мм.	4366,00	887,00	292,00	6,13	0,000	68	34
Најмала оска / мм.	4566,50	686,50	91,50	7,56	0,000	68	34
К/Д индекс	4573,00	680,00	85,00	7,60	0,000	68	34

Табела 9. Разлика / Малигни ЛЈ & Реактивни ЛЈ; Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс

Најдолгата оска на лимфните јазли кај малигните тумори за $Z=6,13$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) значајно е поголема отколку кај реактивните ЛЈ кај одонтогени инфекции. Најмалата оска на лимфните јазли кај малигните тумори за $Z=7,56$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) значајно е поголема него кај реактивните ЛЈ кај одонтогени инфекции. Вредноста на К/Д индексот на лимфните јазли кај малигните тумори за $Z=7,60$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) значајно е поголема отколку кај реактивните ЛЈ кај одонтогените инфекции.

Ова би значело дека постои **статистички значајна разлика** помеѓу големината на долгите и кратките оски и **К/Д индексот** на малигно променетите и реактивните лимфни јазли. Тоа е во согласност со најголемиот број испитувања објавени за ова прашање во литературата (Ying и сор., 2000, Mikami и сор., 2000, Naik и сор., 2013, Nakamura и сор., 2007, Pilko и сор., 2012, Rettenbacher и сор., 2006, Richards и Peacock, 2007). Со тоа се докажа хипотезата дека формата на **малигно променетиот лимфен јазол е овална кон округла** со однос на пократката и подолгата оска поголем од 0,6, за разлика од зголемените реактивни лимфни јазли каде односот меѓу пократката и подолгата оска е под 0,6.

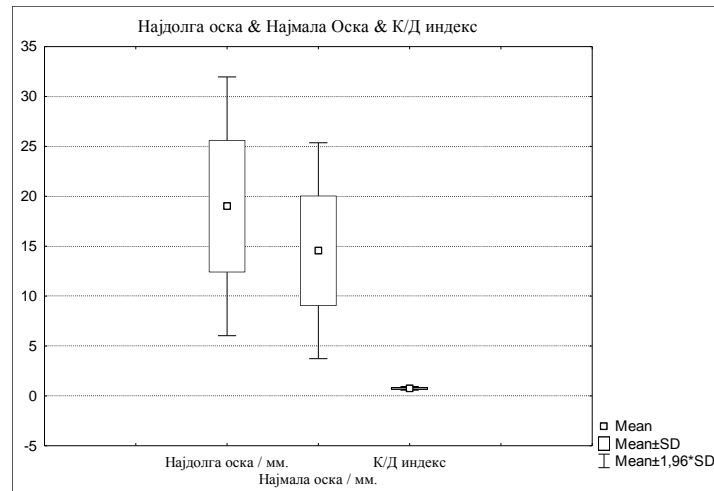
Бевме свесни дека поради некохерентноста на групата на суспектно малигни лимфни јазли се поставува прашањето дали резултатите реално се однесуваат за сите малигно променети лимфни јазли или се предизвикани од преваленција на некоја варијабла во одредена кохорта поради разликата во патохистолошките наоди на испитаниците. Пред се во групата постоеја три вида малигни промени што само по себе не натера да се посомневаме дека **високите дијагностичка вредност** на примерокот се должи на разликата во вредностите кои се резултат на некоја од различните групи на малигноми. Поради тоа направивме анализа на истите параметри кај групите на патохистолошки дијагнози кои се застапени во серијата, односно анализирани се посебно трите најголеми групи испитаници и направена е споредбена статистичка анализа на параметрите во однос на дијагнозата на примарното заболување.

5.4.1.3 К/Д индекс на лимфните јазли кај тироидните карциноми

На табела 10 и графикон 6 прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на вредностите добиени на најдолгата оска & најмалата оска & К/Д индекс на лимфните јазли. Најдолгата оска варира во интервалот $19,00 \pm 6,62$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 14,55-23,45; минималната вредност изнесува 11 мм. а максималната вредност изнесува 30 мм..Најмалата оска варира во интервалот $14,55 \pm 5,52$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 10,84-18,25; минималната вредност изнесува 7 мм. амаксималната вредност изнесува 23 мм..Вредноста на К/Д индексот варира во интервалот $0,76 \pm 0,10$; $\pm 95,00\%$ КИ: 0,70-0,82; минималната вредност изнесува 0,61 а максималната вредност изнесува 0,91.

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Најдолга оска	11	19,00	14,55	23,45	11,00	30,00	6,62
Најмала оска	11	14,55	10,84	18,25	7,00	23,00	5,52
К/Д индекс	11	0,76	0,70	0,82	0,61	0,91	0,10

Табела 10. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс тироиден карцином



Графикон б. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс

Купа и сор., (2006), опишувајќи ги карактеристиките на метастазите од тироидниот карцином дава вредности за К/Д индексот кои се блиски до вредностите кои ние ги најдовме на нашиот примерок. Овкви се наодите и на повеќе други испитувачи. (Liao и сор., 2010, Ying и сор., Mikami и сор., 2000, Naik и сор., 2013).

5.4.1.4 К/Д индекс на лимфните јазли кај лимфоми

Но, (2000), Ahuja, (2003), Ahuja, (2008), наоѓаат дека лимфомите покажуваат иста тенденција за УЗ слика како и метастатските лимфни јазли со тоа што покажуваат похомогена интрацелуларна структура. Тоа би значело дека кај нив не може да се најдат зони на калцификација или некроза, која е честа слика кај метастатски променетите лимфни јазли. К/Д индексот ги има истите обележја односно тежи да биде поголем од 0,6 што е знак за малигна алтерација (Khanna и сор., 2011). Истиот наод можеме да го најдеме и кај другите автори.

На табела 11. и графикон 7. прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на најдолгата оска & најмалата оска & К/Д индекс на лимфните јазли.

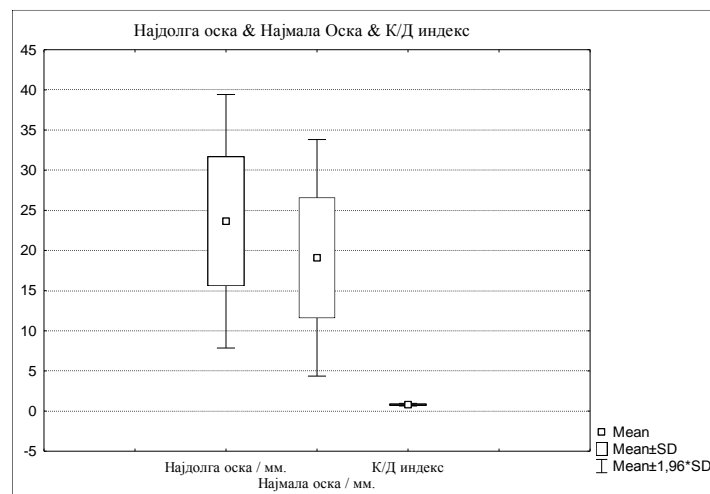
Најдолгата оска варира во интервалот $23,64 \pm 8,05$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 18,23-29,05; минималната вредност изнесува 12 мм. а максималната вредност изнесува 37 мм..

Најмалата оска варира во интервалот $19,09 \pm 7,52$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ: 14,04-24,14; минималната вредност изнесува 10 мм. а максималната вредност изнесува 33 мм..

Вредноста на К/Д индексот варира во интервалот $0,80 \pm 0,08$; $\pm 95,00\%$ КИ: 0,74-0,86; минималната вредност изнесува 0,68 а максималната вредност изнесува 0,94.

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Најдолга оска	11	23,64	18,23	29,05	12,00	37,00	8,05
Најмала оска	11	19,09	14,04	24,14	10,00	33,00	7,52
К/Д индекс	11	0,80	0,74	0,86	0,68	0,94	0,08

Табела 11. Најдолга оска & Најмала Оска & К/Д индекс лимфоми



Графикон 7. Најдолга оска & Најмала Оска & К/Д индекс

Allan и сор. (2011) даваат исцрпен приказ на односот на осовините и К/Д индексот кај метастатски променетите лимфни јазли од планоцелуларниот карцином на главата и вратот напомува дека тоа е еден од најзначајните параметри при анализата на резултатот од ултрасонографијата. Со оваквиот наод се согласни и други автори (Richards и Peacock, 2007; Yuasa и сор., 2000).

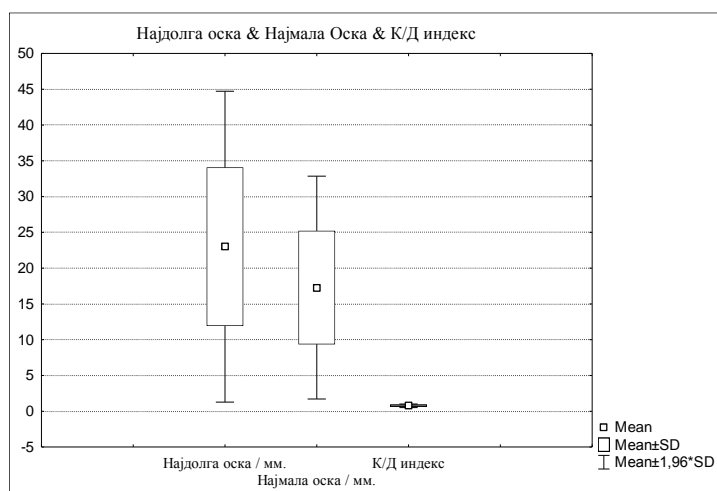
5.4.1.5 К/Д индекс на лимфните јазли кај карциноми

На табела 12 и графикон 8 прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на најдолгата оска & најмалата оска & К/Д индекс на лимфните јазли кај останатите карциноми. Најдолгата оска варира во интервалот $23,00 \pm 11,08$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ:19,71-26,29; минималната вредност изнесува 4 мм. а максималната вредност изнесува 60 мм..Најмалата оска варира во интервалот $17,28 \pm 7,94$ мм.; $\pm 95,00\%$ КИ:14,92-19,64; минималната вредност изнесува 3 мм. а максималната вредност изнесува 38 мм..

Вредноста на К/Д индексот варира во интервалот $0,76 \pm 0,13$; $\pm 95,00\%$ КИ: 0,72-0,80; минималната вредност изнесува 0,54 а максималната вредност изнесува 1,00.

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Најдолга оска	46	23,00	19,71	26,29	4,00	60,00	11,08
Најмала оска	46	17,28	14,92	19,64	3,00	38,00	7,94
К/Д индекс	46	0,76	0,72	0,80	0,54	1,00	0,13

Табела 12. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс карциноми



Графикон 8. Најдолга оска & Најмала оска & К/Д индекс

Ја испитавме статистичката значајност на разликите во мерењата на долгата оска, кратката оска и К/Д индексот кај **различните видови малигноми** застапени во серијата, односно значајноста на разликите во овие параметри кај: Тироидните карциноми, лимфомите, и метастатски променетите јазли од планоцелуларните кациноми на главата и вратот.

Параметар	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
К/Д индекс	0,01	2	0,01	0,91	65	0,01	0,53	0,59

Табела 13. Разлика во К/Д индекс помеѓу групите на малигноми

Во post-hoc анализата меѓугрупните просечни вредности на К/Д индексот (тироидни карциноми ($x=0,76$ mm.); лимфоми ($x=0,80$ mm.); карциноми на глава и врат ($x=0,76$ mm.) за $p>0,05$ не се разликуваат значајно.

Малигноми	{1} M=0,76	{2} M=0,80	{3} M=0,76
Тироидни карциноми {1}		0,74	0,99
Лимфоми {2}	0,74		0,60
Усна и Орален карцином {3}	0,99	0,60	

Табела 14. Разлика во К/Д индекс / post-hoc

За $F=0,53$ и $p>0,05$ ($p=0,59$) **нема значајна разлика** во К/Д индексот помеѓу трите групи на малигноми (табела 14).

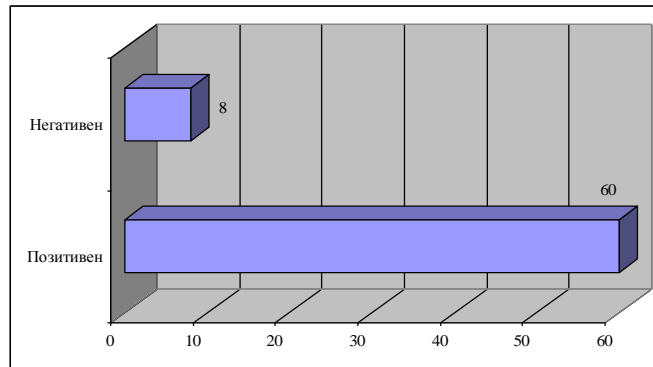
Може да се заклучи дека **не се наоѓа статистички значајна разлика** помеѓу измерените вредности за кратката и долгата оска и К/Д индексот кај **различните групи на малигни заболувања**. Таквиот наод значи дека промената во К/Д индексот е **карактеристика на малигнитетот** како процес, без разлика од кои малигни клетки туморот потекнува. Затоа направивме анализа на овој фактор во однос на воспалително променетите реактивни лимфнијазли кај одонтогени инфекции. Оваквите наоди се потврдени и од други истражувачи, што значи дека се согласни дека К/Д индексот е променет кај малигните заболувања (Kim и сор., 2002, Som, 1992, Sakaguchi и сор., 2001, Richards, 2007, Dragoni и сор., 1999, Ho и сор., 2000).

5.4.1.6 Групирање на наодите според К/Д индексот на испитувани лимфни јазли при суспектна малигна алтерација на јазелот

На нашиот материјал од вкупно 68 лимфни јазли вклучени во испитувањето, 60 (88,24%) имале позитивен К/Д индекс 8(11,76%) лимфни јазли имале негативен К/Д индекс (табела 15. и графикон 9.).

К/Д индекс	Број	Кумулативно број	%	Кумулативно %
Позитивен	60	60	88,24	88,24
Негативен	8	68	11,76	100,00
Missing	0	68	0,00	100,00

Табела 15. К/Д индекс при суспектна малигна алтерација



Графикон 9. К/Д индекс при суспектна малигна алтерација

Ваквите наоди ги **корелиравме** со наодите на истата група пациенти во однос на **патохистолошките карактеристики** и ги добивме табелата на корелација на наодот за малигнитет во однос на К/Д индексот и наодот на малигнитет во однос на патохистолошкиот наод како златен стандард. На табела 16 прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите во врска со К/Д индексот и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 60 лимфни јазли утврден е позитивен К/Д индекс, од нив 58 (96,67%) патохистолошки се потврдени како вистински позитивен наод а 2 (3,33%) наоди се означени како лажно позитивни. Кај 8 лимфни јазли утврден е негативен К/Д индекс, од нив 4(50,00%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 4(50,00%) наоди се означени како вистински негативни наоди. Во прикажаната дистрибуција на фреквенциите кои се однесуваат на наодите во врска со К/Д индексот и патохистолошките наоди како златен стандард за $p < 0,01$ ($p = 0,001$) постои значајна разлика.

	К/Д индекс	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	58	2	60
%		96,67%	3,33%	
Број	Негативен	4	4	8
%		50,00%	50,00%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82	

Табела 16. К/Д индекс & Патохистолошки наод од врат

Преваленцијата на дијагностичкиот тест изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 93,55%, специфичноста 66,67%, позитивната предикативна вредност изнесува 96,67% а негативната предикативна вредност изнесува 50,00%. (табела 16.1)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	93.55%	84.30% to 98.21%
Specificity	66.67 %	22.28% to 95.67%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	96.67%	88.47% to 99.59%
Negative Predictive Value	50.00 %	15.70% to 84.30%

Табела 16.1 Дијагностички тест К/Д индекс & Патохистолошки наод од врат

Овие наоди ја докажаа високата сензитивност на К/Д индексот во однос на малигнитетот заради големиот број вистински позитивни наоди, односно малиот број случаи кои покажаа лажно негативен наод. Од друга страна специфичноста на методата поради појавата на **лажно позитивни** резултати, го прави К/Д индексот помалку специфичен. Негативната предиктивна вредност е релативно **ниска**, заради еднаквиот број на вистински и лажно негаативни резултати. Но поради **високата точност** (91,18%) овој параметар е многу корисен за диференцијација на малигните лимфни јазли, но не може да биде употребен како единствен параметар за донесување клиничка одлука. До слични резултати доаѓаат и Chandak и сор., (2011), истакнувајќи дека 86,6% од матастатски променетите лимфни јазли се округли, со К/Д индекс под 0,60, додека големи лимфни јазли со К/Д индекс над 0,50 имаат 100% од реактивните жлезди. Lakshmi и сор., (2014), поставуваат референтна граница вредност за К/Д индексот на 0,6 за диференцијација на округли од овални, со тоа што првите ги сметаат како параметар кој оди во прилог на малигност. Тие наоѓаат дека измерените димензии на К/Д индексот во однос на поединечните патолошки состојби статистички значајно се разликуваат помеѓу себе односно вредностите за реактивните се 0,45, лимфоматозните 0,66, метастатските 0,83, и ТБЦ 0,55. Arijji и сор., (1998) го препорачуваат К/Д индексот како еден од основните параметри за диференцијација на малигните лимфни лезии, со гранична вредност од 0,65 кој покажува сензитивност од 92% и специфичност од 100%. Од посебна важност е високата специфичност на параметарот кој ни овозможува во голема мерка да бидеме сигурни во позитивниот резултат од тестот, и К/Д индексот го сметаат за едноставен и лесен параметар за дијгностика.

5.4.2 Видливост на ехоген хилус

На нашата серија ја испитувавме видливоста на хилусот на B-mode и Doppler Доплер ултрасонографија, параметар кој најголемиот број автори го сметаат за еден од покарактеристичните за диференцијација на лифаденопатиите. (Adoga и сор., 2009, Ahiја и сор., 2001, Chandak и сор., 2011, Gor и сор., 2006). **Нормалните и реактивните** инфламаторни лимфни жлезди **покажуваат** централен хилус кој изгледа како продолжеток од околното масно ткиво се должи на насобир на мултипни медуларни синуси додека малигно променетите жлезди покажуваат **отсуство на видлив** хилус.

На табела 17. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите на отсуство на хилус при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 53 лимфни јазли со Ехо на врат утврдено е отсуство на хилус, што е сметано како позитивен знак на малигнитет, од нив 52 (98,11%) патохистолошки се означени како вистински позитивен наод а 1 (1,89%) наод е означен како лажно позитивен. Кај 15 лимфни јазли со Ехо на врат утврдено е присуство на хилус, што е сметано како негативен наод на хилус, од нив 10 (66,67%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 5 (33,33%) наоди се означени како вистински негативен наод. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (хилус) на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p < 0,01$ ($p = 0,002$) постои **статистички значајна разлика**.

	Хилус	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	52	1	53
%		98,11%	1,89%	
Број	Негативен	10	5	15
%		66,67%	33,33%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 17. Хилус & Патохистолошки наод од врат

Преваленцата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (хилус) изнесува 91,18%, а точноста 83,82%; сензитивноста изнесува 83,87%, специфичноста изнесува 83,33%, позитивната предикативна вредност изнесува 98,11% а негативната предикативна вредност изнесува 33,33%. (табела 17.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	83.87%	72.33% to 91.98%
Specificity	83.33 %	35.88% to 99.58%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	98.11%	89.93% to 99.95%
Negative Predictive Value	33.33 %	11.82% to 61.62%

Табела 17.1 Дијагностички тест Хилус & Патохистолошки наод од врат

Овој параметар во нашите истражувања покажа **умерена сензитивност** и **умерена специфичност**, со високи вредности на **позитивна предикција** и висока сигурност. Оваквиот наод сугерира дека недостатокот на видлив хилус е **сигрен** знак за патолошка промена на лимфниот јазол, (52/1), додека **постоењето на видлив хилус не е секогаш знак** дека постои патолошки непроменета жлезда (15/10). Поради недоловолната специфичност и сензитивност **можна е непрецизна дијагноза** ако овој параметар го употребуваме како единствен критериум за поставување дијагноза. На тоа предупредуваат и Richards и Peacock, (2007), кои нашле поголема сензитивност на својата серија (90%) па заклучуваат дека ако ехоген хилус е видлив, јазолот е многу веројатно бениген, но и во случаи кога не е видлив, може да биде и бениген. Во податоците кои ги најдовме во литературата, поголемиот број автори се залагаат дека наодот за постоење хилус на лимфниот јазол, е добра основа **за исклучување на малигната промена на жлездата**. (Mikami и сор.,2000, Pilko и сор., 2012, Sniezek, 2010, Sofferman 2010,). Во случаите кога нема да се најде видлив хилус, неопходно е да се иследат сите параметри со поголема **сензитивност** и кои имаат поголема негативна предиктабилност. Сепак како што и предупредуваат Khanna и сор., (2011), ваквите наоди **не смееме** да ги земаме како поединечни критериуми за диференцијација на малигниот процес, особено за жлездите каде што постојат други параметри кој упатуваат на можна малигна алтерација. Кај патолошки променетите жлезди, на Doppler УЗ евалуација **хилусот недостасува**, и тоа во сите патолошки променети жлезди со различен процент. Khanna и сор., (2012) известуваат за недостаток на хилус кај метастатските жлезди во 86%

од случаите, и само 26% кај лимфоматозните и 23% кај туберкулозно променетите жлезди. Поради тоа и Ying и соp., (2016) препорачуваат оваа ехогена карактеристика да **не се смета како единствен критериум** за диференцијација на лимфаденопатиите, посебно заради фактот што во литературата се сретнуваат автори кои известуваат за наод од 45,4% **препознатлив хилус кај малигно променети жлезди**. (Vassallo, 1992).

5.4.3 Патолошка васкуларизација

Нормалните и реактивните лимфни јазли покажуваат **хилусна васкуларизација**, (хиларен проток) или изгледаат скоро **аваскуларни** (помалите жлезди во паротидната плунковна жлезда и во VI квадрант), додека патолошки променетите жлезди покажуваат промена во васкуларната слика која се движи од **мешовита** кај лимфоматозните до **периферна васкуларност** кај метастатски променетите жлезди, но и аваскуларност. (Whitman и соp., 2011, Gritzmann и соp., 2005, Kagawa и соp., 2011, Mikami и соp., 2000, Pilko и соp., 2012).

На нашиот материјал направивме анализа на васкуларноста на испитуваната серија од 68 лимфни јазли. На табела 16. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите за патолошка васкуларизација при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 49 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е позитивен наод на патолошка васкуларизација, од нив 47 (95,92%) патохистолошки се означени како вистински позитивен наод а 2 (4,08%) наоди се означени како лажно позитивни. Кај 19 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод на патолошка васкуларизација, од нив 15 (78,95%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 4 (21,05%) наоди се означени како вистински негативен наод.

	Патолошка васкуларизација	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	47	2	49
%		95,92%	4,08%	
Број	Негативен	15	4	19
%		78,95%	21,05%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 18. Патолошка васкуларизација & Патохистолошки наод од врат

Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (патолошка васкуларизација) на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p < 0,05$ ($p = 0,047$) има значајна разлика. Преваленцијата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (патолошка васкуларизација) изнесува 91,18%, со точност од 75,00%; сензитивноста изнесува 75,81%, специфичноста изнесува 66,67%, позитивната предикативна вредност изнесува 95,92% а негативната предикативна вредност изнесува 21,05%. (табела 18.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	75.81%	63.26% to 85.78%
Specificity	66.67 %	22.28% to 95.67%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	95.92%	88.25% to 98.66%
Negative Predictive Value	21.05 %	11.52% to 35.33%

Табела 18.1 Дијагностички тест Патолошка васкуларизација & Патохистолошки наод од врат

Вредностите кои ги добивме на нашиот материјал за параметарот „васкуларизацијата на лимфниот јазол“ (хилусна или паренхимна), покажуваат релативно **ниска сензитивност и специфичност**, што би значело дека овој параметар има **нема голема дијагностичка вредност** во диференцирањето на малигните и бенигните лимфонодули. Посебно е симптоматичен наодот за постоење на хилусен проток и кај случаите каде имаме метастатски променети лимфогландули. (15/19 односно 78,95%) односно појавата на, во овој случај **лажно негативни** резултати. Од друга страна најголемиот број од лимфонодулите кај кој сме нашле **патолошка васкуларизација** (паренхимна) реално се покажале како навистина малигно променети (47/49, 95,92 %), што на овој наод му дава **висока прогностичка вредност** во однос на малигноста. Тоа би значело дека на нашата серија наодот на хилусна васкуларизација не е високо специфичен за реактивна жлезда, додека паренхимната васкуларизација е.

Во достапната литература, васкуларната слика се зема како еден од посигурните параметри за дијагностицирање на малигните лимфни јазли. Ying и сор., (2004), известуваат за многу висока дијагностичка вредност на параметарот со користење на PDS (power doppler sonography) и наоѓаат сензитивност од 88 %, и специфичност од 100%. Слични се и наодите на Yoshiko и сор. (2006), но со помали вредности па тие наоѓаат

паренхимна васкуларизација кај 19% од немалигните и 81% од малигно променетите лимфни јазли. Другите извештаи се поумерени, но може да се каже дека сите се согласни во тоа дека самиот параметер има голема специфичност (70-92%) додека околу сензитивноста се наоѓаат различни мислења и таа се движи во интервалот 65-82% (Kagawa и сор., 2011, Khanna и сор., 2011, Richards, 2007, Sniezek, 2010, Som, 1992, Takashima и сор., 1997, Thompson и сор., 2011). Посебно треба да се потенцираат наодите на Kagawa и сор., 2011, кои испитувајќи ја квантитативно васкуларизацијата во лимфните жлезди во однос на **нивната големина** со употреба на **васкуларен индекс** помеѓу протокот во и околу жлездата и големината на жлездата, односно индекс на васкуларност на жлездата, нашле дека со растот на жлездата васкуларниот индекс опаѓа кај жлездите со малигна алтерација, додека кај реактивните жлезди тој останува цело време ист. Направиле истражување на односот помеѓу големината на лимфната жлезда и нејзинаат васкуларна слика со Doppler анализата. Заклучиле дека зголемувањето на васкуларноста е карактеристично за **малите** метастатски лимфонодули. Посебна вредност на истражувањето е групирањето на жлездите по големина, со што се одкажува дека васкуларниот индекс се намалува со растот на жлездата и во исто време се зголемува бројот на малигни лимфогландули. Според Richards и Peacock, (2007), периферна васкуларна слика многу ретко може да се најде кај нормалните или реактивните лимфни нодули, и дека наодот на периферна васкуларизација има голема дијагностичка вредност и укажува на многу голема веројатност за малигно алтерирани лимфен јазол, што не беше случај во нашето испитување. Според резултатите од нашето истражување, има умерена вредност како предиктор на малигна алтерација, заради, наведените сензитивност и специфичност, како и точност од 75,00%. Ова можеби се должи на релативно сложената постапка на иследување и недоволното искуство во презентација на наодот.

5.4.4 Ехогеност

Метастатските лимфонодули се воглавно **хипоехогени** во одос на околната мускулатура, освен метастатските лимфни јазли од **папиларниот тироиден карцином** кој покажува тенденција да даде хиперехоген сигнал во својот развој, и поради тоа е битен знак за можен примарен тироиден карцином.

Направивме анализа на резултатите добиени од ултразвучните наоди на испитуваната група во однос на ехогеноста. На табела 19. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите за хипоехогеност при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 48 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е позитивен наод на хипоехогеност, од нив 43 (89,58%) патохистолошки се означени како вистински позитивен наод а

5(10,42%) наоди се означени како лажно позитивни. Кај 20 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод на хипоехогеност, односно можат да се означат или како изоехогени или како мешовито ехогени, од нив 19 (95,00%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 1(5,00%) наод е означен како вистински негативен наод. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (хипоехогеност) на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p > 0,05$ ($p = 0,42$) нема значајна разлика.

	Хипоехогеност	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	43	5	48
%		89,58%	10,42%	
Број	Негативен	19	1	20
%		95,00%	5,00%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 19. Хипоехогеност & Патохистолошки наод од врат

Преваленцата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (хипоехогеност) изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 69,35%, специфичноста изнесува 16,67%, позитивната предикативна вредност изнесува 89,58% а негативната предикативна вредност изнесува 5,00%. (табела 19.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	69.35%	56.35% to 80.44%
Specificity	16.67 %	0.42% to 64.12%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	89.58%	77.34% to 96.53%
Negative Predictive Value	5.00 %	0.13% to 24.87%

Табела 19.1 Дијагностички тест Хипоехогеност & Патохистолошки наод од врат

Ниската сензитивност (69,35%) и многу **ниската специфичност** (16%) на параметарот во однос на дијагностицирањето на малигната алтерација на лимфните јазли е во согласност со наодите од литературата. Дваесетте случаи со „мешовита“ ехогеност исто така не покажаа посебно променети карактеристики во однос на малигнитетот. Воглавно, сите автори се согласуваат дека и патолошките и реактивно зголемените лимфни јазли, освен тироидниот папиларен карцином, даваат **хипоехогена УЗ слика** и се неспецифични за диференцијација помеѓу малигните и немалигните лимфни жлезди. Така Dudea и сор., (2012), наоѓаат дека и бенигните и малигните лимфонодули се хипоехогени кон околната мускулатура, па со самото тоа е екстремно тешко да се користат за диференцијација на малигниот процес. Richards и Peacock, (2007), го потврдуваат наодот дека метастатските лимфни јазли се хипоехогени кон околната мускулатура, но во исто време и лимфомите и туберкулозните и реактивните лимфонодули ја потврдуваат таа слика. Од друга страна, Lakshmi и сор., (2014), наоѓаат дека метастатските лимфни јазли се најчесто хиперехогени, односно на нивниот материјал нашле 60 % од метастатските жлезди со хиперехогена структура. Khanna и сор., (2011), наоѓаат дека лимфомите покажуваат иста тенденција за УЗ слика како и метастатските лимфни јазли со тоа што покажуваат похомогена интрацелуларна структура. Тоа би значело дека кај нив не може да се најдат зони на калцификација или некроза, која е честа слика кај метастатски променетите лимфни јазли. К/Д индексот ги има истите обележја односно е 0,6 што е јасен знак за малигнитет и во многу мал процент имаат хипоехоген центар (21%). Според нашите резултати (точност 64,71%) и според повеќето наоди од литературата, овој ултрасонографски параметар не може убедливо да се класифицира во прилог на одредена патолошка промена.

5.4.5 Интранодална некроза

Интранодалната некроза се смета како параметар кој се појавува во поодминати фази во еволуцијата на патолошките промени на лимфните јазли. Најчесто се појавува како **хипоехогена** (ехолуцентна) зона во самата лимфна жлезда и се **нарекува некротичен (цистичен) лимфен јазол**.

На нашиот материјал најдовме позитивен наод на интранодална некроза кај 31 лимфни јазли со Ехо на врат при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард (табела 20). Кај 37 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод на интранодална некроза, од нив 31(83,78%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 6 (16,22%) наоди се означени како вистински негативен наод. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (интранодална некроза) на УЗ реализиран по

протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p > 0,05$ ($p = 0,09$) **нема значајна разлика.**

	Интранодална некроза	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	31	0	31
%		100,00%	0,00%	
Број	Негативен	31	6	37
%		83,78%	16,22%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 20. Интранодална некроза & Патохистолошки наод од врат

Преваленцата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (интранодална некроза) изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 50,00%, специфичноста изнесува 100,00%, позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% а негативната предикативна вредност изнесува 16,22%. (табела 20.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	50.00%	37.02% to 62.98%
Specificity	100.00 %	54.07% to 100.00%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	100.00%	88.78% to 100.00%
Negative Predictive Value	16.22 %	6.19% to 32.01%

Табела 20.1 Дијагностички тест Интранодална некроза & Патохистолошки наод од врат

Од испитувањата на нашиот материјал можеме да заклучиме дека интранодалната некроза е ехогена карактеристика со **ниска сензитивност и точност** од 54,41%, што би значело дека отсуство на интрагландуларна некроза не допринесува многу во диференцијацијата на патолошките лимфни јазли во однос на нивната малигна

алтерација. Ова е во согласност со резултатите на Khanna и сор., (2011), кои информираат за наод на интрагландуларна некроза кај 26,6% од метастаските лимфни жлезди, и ниеден случај на интранодална некроза кај реактивните жлезди. Ниска сензитивност на параметарот наоѓаме и кај King, (2004), каде исто така наоѓаме голем број на лажно негативни наоди (43/10) и релативно ниска сензитивност од 70%. Richards и сор., (2007), потенцираат дека е многу ретка во лимфните жлезди помали од 10 мм. и дека компартивните методи за испитување на лимфните јазли (КТ и МР) се поверодостојни во детекцијата на интрагландуларната некроза од УЗ испитувањата. King, (2004), наоѓа дека УЗ дијагноза на интрагландуларната некроза е со сензитивност од 77%, специфичност од 99% и сигурност од 85%. И покрај малата сензитивност, вредноста на овој параметар е значајна, поради **големата специфичност**. И во нашите истражувања, и во наодите од литературата (Chang и сор., 1994, Dangore и сор., 2008, Liao и сор., 2010, Ying и сор., 2004, Mikami и сор., 2000) се апострофира дека **специфичноста на висока, како и ППВ**, односно дека позитивниот наод на интрагландуларна некроза виден на УЗ во евалуација за малигна болест најчесто е асоциран со метастатски промени на лимфниот јазол. Според Аџија и сор., (2003), се наоѓа фрквентно кај метастатски променетите жлезди, но може да се најде и кај туберкулозен лимфаденитис, кај бактериски лимфаденитис, кај некои типови леукози и поретко кај други заболувања. Истиот наод можеме да го најдеме и кај Dudea и сор., (2012), но додаваат дека кај нетретираните лимфоми овој наод најчесто е негативен.

5.4.6 Екстракапсуларно ширење

На табела 21. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите за екстракапсуларно ширење при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 9 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е позитивен наод на екстракапсуларно ширење, истиот наод патохистолошки е означени како вистински позитивен наод. Кај 59 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод на екстракапсуларно ширење, од нив 53 (89,83%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 6 (10,17%) наоди се означени како вистински негативен наод.

Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (екстракапсуларно ширење) на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p > 0,05$ ($p = 0,41$) нема значајна разлика.

	Екстракапсуларно ширење	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	9	0	9
%		100,00%	0,00%	
Број	Негативен	53	6	59
%		89,83%	10,17%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 21. Екстракапсуларно ширење & Патохистолошки наод од врат

Преваленцата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (екстракапсуларно ширење) изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 14,52%, специфичноста изнесува 100,00%, позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% а негативната предикативна вредност изнесува 10,17%. (табела 21.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	14.52%	6.86% to 25.78%
Specificity	100.00 %	54.07% to 100.00%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	100.00%	66.37% to 100.00%
Negative Predictive Value	10.17 %	3.82% to 20.83%

Табела 21.1 Дијагностички тест ЕКШ & Патохистолошки наод од врат

Од испитувањата на нашиот материјал можеме да заклучиме дека екстракапсуларното ширење на малигниот процес е прилично редок наод и во исто време многу несензитивен параметар, што би значело дека непостоењето на наод за екстракапсуларно ширење не допринесува многу во диференцијацијата на патолошките лимфни јазли во однос на нивната малигна алтерација. Големiot број УЗ наоди за отсуство на екстракапсуларно ширење (53/62 јазли) **не значат** дека тие лимфни јазли можеме да ги прогласиме за бенигни. Слични резултати нашле и Richards и Peacock,

(2007), кои информираат за известуваат за сензитивност од 39% и специфичност од 92% што одговара на наодите на нашата серија.

И покрај многу малата сензитивност, вредноста на овој параметар е значајна, поради **високата специфичност**. Во нашите истражувања, и во наодите од литературата (Mikami и сор., 2000; Pilko и сор., 2012; Sniezek, 2010; Sofferman, 2010; Ying и сор., 2004), потенцирана е големата **специфичност** на ехогената карактеристика, односно дека позитивниот наод на екстракапсуларно ширење виден на УЗ најчесто е асоциран со метастатски промени на лимфниот јазол. Така, Jose, (2003), и Coatesworth, (2002), јавуваат за наод на екстракапсуларно ширење кај 20-46% од метастатските жлезди кај орофацијалниот карцином. Во исто време не постои негативен наод на екстракапсуларно ширење кој би бил асоциран со неметастатски јазол, што позитивнта предиктабилност на параметарот ја прави 100%. Како наод е карактеристичен за случаите со брзи рецидиви и докажана редукција на петгодишното преживување. Steinkamp и сор., (2003) известуваат за сензитивност од 79% и специфичност од 82% која во овој случај е споредлива со наодите на Khanna и сор., (2011), наоѓаат дека екстрагландуларното ширење, видено како тенденција за фузија на повеќе лимфни јазли се ноѓа кај 66% од жлездите со слична сензитивност и специфичност.

5.4.7 Интрагландуларна калцификација

Интрагландуларната калцификација не претставува многу чест наод во УЗ дијагностиката на вратната регија при цервикална лимфаденопатија кај малигните тумори. Се јавува обично во **подоцните** стадиуми на развојот на болеста, или пак е наод најчесто во врска тироидните карциноми. Според Ying и сор., (2007), скоро една половина од метастазите на тироидните карциноми ја покажуваат таа слика. На табела 22. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите за интранодална калцификација при УЗ преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 5 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е позитивен наод на калцификација, истиот наод патохистолошки е означени како вистински позитивен наод. Кај 63 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод на калцификација, од нив 57 (90,48%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 6 (9,52%) наоди се означени како вистински негативен наод. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите (калцификација) на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p > 0,05$ ($p = 0,62$) нема значајна разлика.

	Калцификација	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	5	0	5
%		100,00%	0,00%	
Број	Негативен	57	6	63
%		90,48%	9,52%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 22. Калцификација & Патохистолошки наод од врат

Преваленцата на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли (калцификација) изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 8,06%, специфичноста изнесува 100,00%, позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% а негативната предикативна вредност изнесува 9,52%. (табела 22.1)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	8.06%	2.67% to 17.83%
Specificity	100.00 %	54.07% to 100.00%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	100.00%	47.82% to 100.00%
Negative Predictive Value	9.52 %	3.58% to 19.59%

Табела 22.1 Дијагностички тест Калцификација & Патохистолошки наод од врат

Од испитувањата на нашиот материјал можеме да заклучиме дека наодот на калцификати во лимфогландулите е многу редок наод, кој не може да се најде во најголемиот број малигно променети лимфни јазли. (57/62, односно 92%) Тоа би значело дека е **крајно несензитивен** параметар односно отсуството на интрагландуларни калцификати не ни допринесува многу во диференцијацијата на вратните лимфни јазли во однос на нивната малигна алтерација. Lakshmi и сор., (2014) известуваат за наод на кацификати во вратните лимфни садови кај една половина од МС променетите лимфонодули што директно не кореспондира со наодите на Shin, и сор., (2009), кои ја испитувале интрагландуларната калцификација како наод кој би допринесувал за дијагностиката на метастатски променетите лимфогландули и потенцираат дека комплетно калцифицирани лимфни јазли се многу редок наод и поради тоа прикажуваат случаи на таквата состојба. Слични резултати нашле и Ying и сор., (2007) кои потенцираат дека е редок наод и може да се најде во вратните лимфатици **најчесто после зрачна терапија**. Ниска сензитивност на параметарот наоѓаме и кај King., (2004) каде исто така наоѓаме голем број на лажно негативни наоди (43/10). И покрај многу малата сензитивност, вредноста на овој параметар е значајна, поради големата специфичност и позитивна предиктивна вредност. Во нашите истражувања, и во наодите од литературата (Esen и сор., 2006, Whitman и сор., 2011 Ghafoori и сор., 2015, King , 2004, Kuna и сор., 2006, Mikami и сор.,2000) се наведува дека специфичноста е висока, односно дека позитивниот наод на интрагландуларни калцификати асоцираат на метастатски промени. Dudea и сор.,(2012) калцификацијата ја земаат како патогномична за тироиден карцином, како од папиларен исто така и медуларн тип. Тие потенцираат дека е редок наод за другите видови тумори.

5.4.8 Збирна анализа на ехогени параметри

Разгледувајќи ги дијагностичките вредности за поединечните параметри на наодот при УЗ испитување за диференцијација на малигно променетите лимфни јазли доаѓаме до сознание дека **ниту еден од поединечните параметри** нема доволна високи **сензитивност и специфичност** за да можеме да кажеме дека одреден ехоген параметар е сигнификантен предиктор и е универзално присутен кај сите лимфни јазли кои се малигно алтерирани. Може да се каже дека ниту К/Д индексот кој покажа најголема сензитивност (93%) ставен во статистичка обработка по Баесовиот математички модел, нема доволна сензитивност за да можеме да се потпреме на него при донесување клиничка одлука во однос на потребата за вратна дисекција при N0 класификација на лимфни јазли на врат. (табела 23, граф. 9)

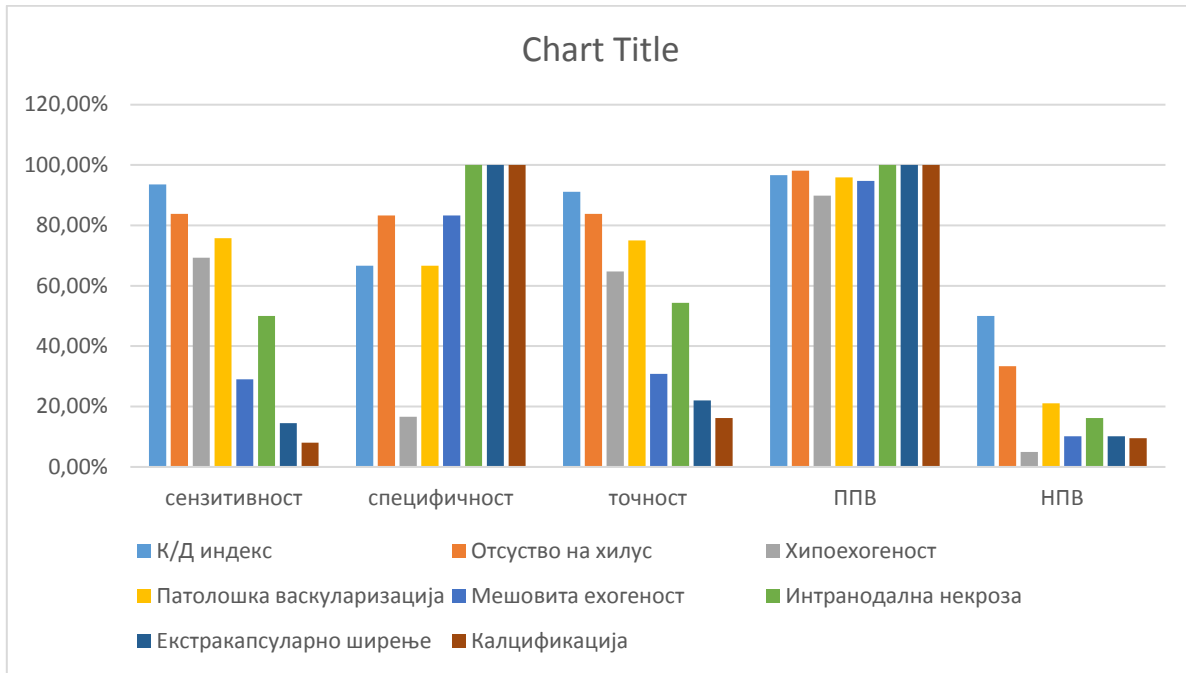
Ехогена карактеристика	сензитивност	специфичност	точност	ППВ	НПВ
К/Д индекс	93,55%	66,67%	91,18%	96,67%	50,00%
Отсуство на хилус	83,87%	83,33%	83,82%	98,11%	33,33%
Хипоехогеност	69,35%	16,67%	64,71%	89,85%	5,00%
Патолошка васкуларизација	75,81%	66,67%	75,00%	95,92%	21,05%
Интранодална некроза	50,00%	100,00%	54,41%	100,00%	16,22%
Екстракапсуларно ширење	14,52%	100,00%	22,06%	100,00%	10,17%
Калцификација	8,06%	100,00%	16,18%	100,00%	9,52%

Табела 23. Дијагностички тестови на ехогени пераметри за диференцијација на малигно променетите лимфни јазли на главата и вратот

Посебно е битно што **специфичноста** на параметрите кои имаат висока сензитивност **е мала** што би значело дека може да имаме голем број лажно позитивни резултати. Точно е дека постојат три параметри со многу висока **специфичност** (интранодална некроза, екстракапсуларно ширење и кацификација со специфичност 100%) но тие во исто време имаат толку ниска сензитивност што фактички ги прави со многу мала клиничка вредност.

Таквиот наод е очекуван поради тоа што овие параметри се многу редок наод во праксата, па нивната вредност е мала, бидејќи се наоѓаат кај лимфните јазли кои се во поодмината фаза на развој на малигната болест, па во дијагностиката на NO клиничкиот врат ни се од помала корист.

Истото би можело да се каже и за позитивната и за негативната предиктивна вредност на параметрите, каде и двете вредности на посебните параметри не ги задоволуваат стандардите за прецизна дијагностика која би довела до донесување на **исправна клиничка одлука** за хируршки третман.



Графикон 9. Дијагностички тестови на ехогени пераметри

Поради тоа, повеќе автори зборуваат за употреба на **повеќе параметри** при одредувањето на веројатноста за малигна алтерација на јазлите како збирен модалитет со што би се подобрила веродостојноста на дијагнозата (Geetha и сор. 2007, Adoga и сор., 2009, Alberico и сор., 2004, Chang и сор., 1994, Dangore-Khasbage и сор., 2009, Dudea и сор., 2012, Esen и сор., 2006, Whitman и сор., 2011). **Ariji и сор., 2004**, наоѓаат дека К/Д индексот има сензитивност 66% и специфичност 92% што е помалку отколку истите параметри кај васкуларноста односно 83% и 98%. Но при употребата на двата параметра заисти жлезди добиле покачување и на сензитивноста (92%) и на специфичноста (100%) со што методата се изравнува по својата релевантност со КТ и НМР. Заклучиле дека со иследување на ехогените параметри васкуларен проток, хиларен проток и К/Д индексот, резултатите што ќе се добијат од УЗ дијагностиката ќе бидат сосема релевантни.

Податоците прикажани на табела 24. се однесуваат на бројот на позитивни ехо параметри утврдени кај 68 лимфни јазли. Од вкупно 68 лимфни јазли, кај 5 (7,35%) лимфни јазли регистрирани се 2 позитивни ехо параметри, кај 13 (19,12%) од нив 3 позитивни ехо параметри, кај 34 (50,00%) лимфни јазли регистрирани се 4 позитивни ехо параметри, кај 15 (22,06%) регистрирани се 5 позитивни ехо параметри а кај 1 (1,47%) лимфен јазол регистрирани се 6 позитивни ехо параметри.

Број на позитивни ехо параметри	Број	Кумулативно број	%	Кумулативно %
2	5	5	7,35	7,35
3	13	18	19,12	26,47
4	34	52	50,00	76,47
5	15	67	22,06	98,53
6	1	68	1,47	100,00
Missing	0	68	0,00	100,00

Табела 24. Број на позитивни ехо параметри

Сите овие параметри во основа ја создаваат **сликата** која во конечен исход ни ја дава претпоставената **дијагноза** на промената видена како **збир на параметри**. Иако за обработка на податоци облигаторно е постоењето на гранична вредност (cut-off value) која во нашата студија беше позиционирана на 4, мора да се потенцира дека конечната дијагноза **не треба да се сфати како прост збир на позитивни ехогени карактеристики**, посебно поради тоа што сите овие параметри имаат свој **посебни дијагностички вредности** во смисла на сопствена специфичност, сензитивност, ППВ и НПВ. На сево ова мора да се додаде и фактот што интерпретацијата на наодот скоро никогаш не е може да биде идентична, поради разликите во **квантитетот** на **информации** кои ги добива операторот и кои не дозволуваат да се добие секогаш потполно јасна интерпретација, со која може да се донесе **децидна** одлука. Ове е во согласност со наодите на Yuasa и сор., 2000, кои за диференцијацијата на малигноста и бенигноста на лимфните јазли ја земаат: **големината**, мерена во кратката осовина поголема од 10 мм., **ехогениот хилус** и **Д/К индекс** помал од 3,5 (во инверзна презентација К/Д над 0,4), и со употреба на овие критериуми добива ППВ од 96,5 и НПВ 88,1. Меѓутоа авторите оставаат простор дека **25,5 % од жлездите ниту со овие три критериума не биле класифицирани**.

Поради тоа направивме испитување на корелацијата на **дефинитивната дијагноза** добиена од ултрасонографскиот преглед со постоперативниот патохистолошкиот наод. На табела 25. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 50 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е позитивен наод, од нив 49 (98,00%) патохистолошки се означени како вистински позитивен наод а 1(2,00%) наод е означени како лажно позитивен.

Кај 18 лимфни јазли со Ехо на врат утврдено е негативно наод, од нив 13 (72,22%) патохистолошки се означени како лажно негативно наод а 5 (27,78%) наоди се означени како вистински негативни наоди. Во прикажаната дистрибуција на фреквенциите кои се однесуваат на наодите на УЗ реализирани по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p < 0,01$ ($p = 0,004$) постои значајна разлика.

	Ехо на врат	Патохистолошки наод од врат		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	49	1	50
%		98,00%	2,00%	
Број	Негативен	13	5	18
%		72,22%	27,78%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 25. Ехо на врат & Патохистолошки наод од врат

Преваленцијата на ултрасонографијата реализирана по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 79,03%, специфичноста изнесува 83,33%, позитивната предикативна вредност изнесува 98,00% а негативната предикативна вредност изнесува 27,28%. (табела 25.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	79.03%	66.82% to 88.34%
Specificity	83.33 %	35.88% to 99.58%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	98.00%	89.35% to 99.95%
Negative Predictive Value	27.78 %	9.69% to 53.48%

Табела 25.1 Дијагностички тест Ехо на врат & Патохистолошки наод од врат

Добиената **сензитивност** (79%) е доказ дека ултрасонографската дијагноза на променетите лимфогландули е **вреден клинички податок**, но сепак, според наше мислење **не е доволно висока** за поставување веродостојна **конечна дијагноза** за заболувањето, ниту за сигурна диференцијација на патолошката промена во однос на малигнитет.

Специфичноста од 83% отстапува од максималната заради регистриран лажно позитивен наод, но вредноста е таква што веројатноста дека тестот ќе биде негативен кога болеста не е присутна е значајна.

Високата **позитивна предиктивна вредност** ни дава **голема сигурност** при појава на **позитивен** наод, што е значајна препорака за примена на хируршка метода за лекување, дури и без дополнителни испитувања.

Но поради многу ниската **негативна предиктивна вредност** (27,8%) негативниот наод на испитувањето е **крајно несигурен дека болеста не е присутна**, и ни е од многу мала помош при донесувањето на клиничката одлука. Посебно мора да се издвои наодот на **13 (19 %) лажно негативни** лимфни јазли, што како наод е многу неповолен затоа што создава голема несигурност кај терапевтот во однос на донесувањето клиничка одлука за видот на хируршкиот третман на пациентот. Според тоа, може да се заклучи дека клиничката вредност на ултрасонографското испитување за **детекција и класификација** на малигно променетите лимфните јазли, е **умерена (точност 79,41%)**. Поради тоа, за донесување дефинитивна клиничка одлука во најголем број од случаите со клинички суспектни состојби, а негативен ултрасонографски наод потребно е да се спроведат дополнителни дијагностички процедури.

Значаен момент при ултрасонографската анализа е можноста за селекција на репрезентативен лимфен јазол за понатамошна анализа и прецизна изведба на последователна дијагностичка метода, како што е аспирационата биопсија. Според наши согледување до кои дојдовме во оваа студија, симултана изведба на двете дијагностички процедури со сигурност ќе ја зголеми ефикасноста на евалуацијата, во смисла на квалитативно подобрување на дијагностичките тестови.

Logistic Regression

Резултатите кои се однесуваат на предиктивните вредности на К/Д индексот (позитивен/негативен) и ултрасонографскиот (ехо) наодот на врат за претскажување на малигнитет на ЛЈ (патохистологија) прикажани се на табела 31. и табела 31.1.

Вредностите на логистичкиот модел да се претскаже исходот (наодот на ЛЈ) прикажани се на табела 31.

Глобалната точност на овај модел изнесува 95,6%, сензитивноста изнесува 98,4%, специфичноста изнесува 66,7%, позитивната предикативна вредност изнесува 96,8% а негативната предикативна вредност изнесува 80,0%.

Observed			Predicted		
			Патохистологија		Percentage Correct
			Негативен	Позитивен	
Step 1	Патохистологија	Негативен	4	2	66,7
		Позитивен	1	61	98,4
Overall Percentage					95,6

Табела 31. Патохистолошки наод / К/Д индекс (+/-) & Ултрасонографија на врат

При утврдувањето на значајноста на придонесот за присуството на малиген тумор на ЛЈ, утврдено е дека поголемо влијание има К/Д индексот (Wald=6,79/ $p < 0,01$ ($p = 0,009$), додека влијанието на ултрасонографскиот наод на лимфните јазли е помало (Wald=4,05/ $p < 0,05$ ($p = 0,04$)).

Лимфните јазли кои имаат позитивен К/Д индекс за 18,08 пати (Exp(B)=18,08)/(95%CI:2,05-159,49) имаат значајно поголема веројатност за позитивен патохистолошки наод (малигном на ЛЈ) отколку лимфните јазли кои имаат негативен К/Д индекс.

Лимфните јазли кои имаат позитивен ултрасонографски наод на врат за 11,92 пати (Exp(B)=11,92)/(95%CI:1,07-133,25) имаат значајно поголема веројатност за позитивен патохистолошки наод (малигном на ЛЈ) отколку лимфните јазли на врат кои имаат негативен ултрасонографски наод.

								95% C.I. for EXP(B)	
Step 1 ^a		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
	К/Д индекс(1)	2,895	1,111	6,794	1	,009	18,084	2,051	159,489
	Ехо на врат(1)	2,478	1,232	4,048	1	,044	11,919	1,066	133,247
	Constant	-,853)	,898	,903	1	,342	,426		

a. Variable(s) entered on step 1: К/Д индекс(1), Ултрасонографија на врат(1)

Табела 31.1 Патохистолошки наод / К/Д индекс (+/-) & Ултрасонографија на врат

5.5 Цитодијагностика

Дел од истражувањето се однесуваше на ултразвучно водената аспирациона биопсија релизирана на 68 лимфни јазли кај 47 испитаници, кај кои беше споведен и ултрасонографски преглед. Наодите беа споредени со патохистолошките наоди на лимфните јазли како златен стандард. Цитолошките наоди реферирани од 1-3 класификациона група беа третирани како состојба неконклузивна за малигност, а наодите од 4 и 5 класификациона група како позитивен наод за малигност, согласно класификацијата која се употребува во нашата држава за реферирање на цитодијагностички наоди.

На табела 26. прикажаните резултати се однесуваат на ултразвучно водената аспирациона биопсија, односно на класификационите групи. Од 68 лимфни јазли вклучени во испитувањето, 9(13,24%) имаа наод на I-ва цитолошка класификациона група, 4(5,88%) припаѓаат на III-та цитолошка класификациона група, 3(4,41%) на IV-та цитолошка класификациона група а 52(76,47%) припаѓаат на V-та цитолошка класификациона група.

Цитолошка класификациона група	Број	Кумулативно број	%	Кумулативно %
I	9	9	13,24	13,24
III	4	13	5,88	19,12
IV	3	16	4,41	23,53
V	52	68	76,47	100,00
Missing	0	68	0,00	100,00

Табела 26. Цитолошка класификациона група

На табела 26.1 прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите на УЗ водената аспирациона биопсија кај евалуацијата на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард. Кај 55 лимфни јазли со УЗ водената аспирациона биопсија утврден е позитивен наод, патохистолошки како вистински позитивен наод потврдени се сите наоди на УЗ водената аспирациона биопсија. Кај 13 лимфни јазли со УЗ водената аспирациона биопсија утврден е негативен наод, од нив 7(53,85%) патохистолошки се означени како лажно негативен наод а 6(46,15%) наоди се означени како вистински негативни наоди. Во прикажаната дистрибуција на

фреквенциите кои се однесуваат на наодите на УЗ водената аспирациона биопсија кај евалуацијата на вратните лимфни јазли и патохистолошките наоди како златен стандард за $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика.

Според тоа, ултразвучно водената аспирациона биопсија не може во потполност да се поистовети и да ја замени хистопатолошката анализа, но со подобрувања во секој аспект на процедурата има можност сигнификантната разлика да се намали или да се изгуби. На мислење сме дека заради непостоење на класификациона формулација несоодветен примерок, веројатно, дел од таквите примероци кај нас се класифицираат во I класификациона група, како и заради недоволно искуство или несигурност во интерпретација на наодот за избегнување на евентуални последици кои произлегуваат од погрешен цитолошки наод. Според Уооп и сор., (2011), во нивната анализа на цитолошки наоди реферирани како несоодветен примерок, дури 25,4% се покажале како малигни според дефинитивната патохистолошка дијагноза. Можеби со примена на ROSE ќе се минимизира бројот на неадекватни примероци (Ghofrani и сор., 2006). Со тоа ќе се зголеми дијагностичкиот примерок, односно ќе се намалат лажно негативните резултати, што значи и поголема синзитивност, НПВ и точност на методата.

	Цитолошки наод од УЗАБ	Патохистолошки наод		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	55	0	55
%		100,00%	0,00%	
Број	Негативен	7	6	13
%		53,85%	46,15%	
Број	Вкупно	62	6	68
%		91,18%	8,82%	

Табела 26.1 Цитолошки наод од УЗАБ & Патохистолошки наод

Преваленцијата на УЗ водената аспирациона биопсија изнесува 91,18%, сензитивноста изнесува 88,71%, специфичноста изнесува 100,00%, позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% а негативната предикативна вредност изнесува 46,15%. (табела 26.1.1)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	88.71%	78.11% to 95.34%
Specificity	100.00 %	54.07% to 100.00%
Disease prevalence	91.18%	81.78% to 96.69%
Positive Predictive Value	100.00%	93.51% to 100.00%
Negative Predictive Value	46.15 %	19.22% to 74.87%

Табела 26.1.1 Дијагностички тест за ултразвучно водена аспирациона биопсија

Тешко е да се процени совпаѓањето на нашите наоди со наодите од литературата, затоа што импакт врз дијагностичкиот тест имаат повеќе фактори како што се екстензивност на серијата, селектирана примарна патологија, употребата на дополнителни техники во обработка на примерокот и сл. Кај повеќе автори се појавува висока специфичност во границите од 87,5%-100%, заради малиот број или отсуството на лажно позитивни наоди. Така Rottey и сор., (2006), реферираат специфичност од 87,5%, сензитивност од 86,7%, точност 87,2%, НПВ 91,3% и ППВ од 81,3%; Кнарре (2000), сензитивност 89,2%, специфичност 98,1% и точност од 94,5%; Takes и сор., (1997), сензитивност од 77% и специфичност 100%; Kim (2013), сензитивност од 69,2%, специфичност од 92,3%; Greetha и сор., (2010), сензитивност од 67% и специфичност 100%; Tatomirovic и сор., (2009), сензитивност од 91,5%, специфичност од 92,8%, точност 91,8%, ППВ од 97% и НПВ 81,25%; Dedivitis и сор., (2009), сензитивност 79,5%, специфичност 99,1%, точност 91,4%, ППВ 98,3% и НПВ 88,2%. Како што може да се види од наведеното, сензитивноста се движи во широки граници зависно од критериумите за селекција на лимфни јазли за аспирациона биопсија. Помала сензитивност се појавува кај зголемен број на лажно негативни наоди, а тие се должат на лоша техника на изведба, лоша подготовка на препарат за цитоанализа со мал број квалитетни целуларни елементи или обид за дијагностицирање на лимфни јазли со мали димензии. Не ретко се случува неконклузивни резултати да бидат интерпретирани како I-ва класификациона група односно негативни за малигност и тоа да создава проблеми во терапевтскиот приод кон цервикалната лимфаденопатија (Kim и сор., 2007). Во нашиот материјал имаше прифатлив број на ЛН наоди (7/68) и точност од 89,71%, но исто така треба да се потенцира дека најчесто се работеше за лимфни јазли со релативно големи димензии каде методата е полесно применлива.

За реализација на една поставена цел беше направена споредбена анализа на ултрасонографијата и ултразвучно водената аспирациона биопсија.

На табела 27. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и наодите на УЗ водената аспирациона биопсија како златен стандард. Кај 50 лимфни јазли со Ехо на врат

утврден е позитивен наод, со УЗ водената аспирациона биопсија како вистински позитивен наод потврдени се 45(90,00%) наоди а 5(10,00%) наоди се означени како лажно позитивни. Кај 18 лимфни јазли со Ехо на врат утврден е негативен наод, од нив 10(55,56%) со УЗ водената аспирациона биопсија се означени како лажно негативен наод а 8(44,44%) наоди се означени како вистински негативни наоди. Во прикажаната дистрибуција на фреквенциите кои се однесуваат на наодите на УЗ реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли и наодите на УЗ водената аспирациона биопсија како златен стандард за $p < 0,01$ ($p = 0,003$) постои значајна разлика.

	Ехо на врат	Цитолошки наод од УЗАБ		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	45	5	50
%		90,00%	10,00%	
Број	Негативен	10	8	18
%		55,56%	44,44%	
Број	Вкупно	55	13	68
%		80,88%	19,12%	

Табела 27. Ехо на врат & цитолошки наод од УЗАБ

Преваленцата на ултразвучен преглед реализиран по протокол за дијагностика на вратните лимфни јазли во споредба со ултразвучно водената аспирациона биопсија изнесува 80,88%, сензитивноста изнесува 81,82%, специфичноста изнесува 61,54%, позитивната предикативна вредност изнесува 90,00% а негативната предикативна вредност изнесува 44,44%. (табела 27.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	81.82%	69.10% to 90.92%
Specificity	61.54 %	31.58% to 86.14%
Disease prevalence	80.88%	69.53% to 89.41%
Positive Predictive Value	90.00%	78.19% to 96.67%
Negative Predictive Value	44.44 %	21.53% to 69.24%

Табела 27.1 Дијагностички тест за ултразвучен преглед реализиран по протокол и УЗАБ како златен стандард

Точноста на дијагностичкиот тест изнасува 77,94%, а вредностите одат во прилог на размислувањето дека суспектните лимфни јазли при ултрасонграфски преглед би требало последователно да се евалуираат со ултрасонографски водена аспирациона биопсија заради постоење на значајна разлика во наодите. Според наодите на Kuna, (2006), Dedivitis, (2009), позитивниот ехо наод е многу значаен за селекција на репрезентативен лимфен јазол за пункција.

За реализација на една од поставените цели беа споредени наодите од ултразвучно водената аспирациона биопсија од проспективната група испитаници со наодите од палпаторната аспирациона биопсија на ретроспективна група од 36 испитаници (лимфни јазли), пациенти на Клиниката за максилофацијална хирургија. На табела 28. прикажана е дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на наодите на палпаторната аспирациона биопсија и патохистолошките наоди како златен стандард, кај ретроспективната група.

Кај 27 лимфни јазли со палпаторната аспирациона биопсија утврден е позитивен наод, а со патохистолошки наод како вистински позитивен наод потврдени се сите 27(100,00%) наоди. Кај 9 лимфни јазли со палпаторната аспирациона биопсија утврден е негативен наод, од нив 6(66,67%) се означени како лажно негативен наод а 3(33,33%) наоди се означени како вистински негативни наоди.

	Палпаторна аспирациона биопсија	Патохистолошки наод		Вкупно
		Позитивен	Негативен	
Број	Позитивен	27	0	27
%		100,00%	0,00%	
Број	Негативен	6	3	9
%		66,67%	33,33%	
Број	Вкупно	33	3	36
%		91,67%	8,33%	

Табела 28. Цитолошки наод од палпаторна аспирациона биопсија

Преваленцата на палпаторната аспирациона биопсија на вратните лимфни јазли изнесува 91,67%, сензитивноста изнесува 81,82%, специфичноста изнесува 100,00%, позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% а негативната предикативна вредност изнесува 33,33%. (табела 28.1.)

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	81.82%	64.54% to 93.02%
Specificity	100.00 %	29.24% to 100.00%
Disease prevalence	91.67% (*)	77.53% to 98.25%
Positive Predictive Value	100.00% (*)	87.23% to 100.00%
Negative Predictive Value	33.33 % (*)	7.49% to 70.07%

Табела 28.1 Дијагностички тест за палпаторна аспирациона биопсија

Точноста на палпаторната биопсија изнесува 79,41%, а на ултрасонографски водената аспирациона биопсија 89,71%. На споредбениот тест на палпаторната и ултразвучно водената аспирациона биопсија за евалуација на цервикални лимфни јазли кај малигни тумори на главата и вратот во сите случаи $p > 0,05$ што значи дека не е најдена статистички сигнификантна разлика. (табела 29.)

Statistic	УЗАБ N=68	ПАБ N=36	p
Sensitivity	88.71%	81.82%	p=0,32
Specificity	100.00 %	100.00 %	/
Accuracy	79,41%	89,71%	p=0,61
Positive Predictive Value	100.00%	100.00%	/
Negative Predictive Value	46.15 %	33.33 %	p=0,21

Табела 29. Разлика /УЗ водената аспирациона биопсија & Палпаторната аспирациона биопсија

Во нашиот материјал не се најде статистички значајна разлика меѓу палпаторната и ултрасонографски водената аспирациона биопсија иако втората има за нијанса подобри резултати. Тоа се должи на тоа што палпаторната може да се изведе на промени со релативно големи димензии кои може да се палпираат и да се фиксираат мануелно, односно лимфни јазли со најмала оска најверојатно не помала од 10 мм. Тоа значи дека тоа не е употребена како дијагностичка метода кај непалпабилни цервикални лимфни јазли, односно кај пациенти со палпаторно одреден стадиум на N0 клинички врат. Самиот факт дека УЗАБ е изводлива кај лимфни јазли со големина на кратка оска од 5мм и повеќе, а и заради симултаниот ИЗ преглед, значајно ја зголемува нејзината употребна вредност. Потребна е компаративна анализа на дијагностички тестови кај пациенти со

еднаков N стадиум, вклучувајќи го и процентот на недијагностички примероци со што според наше мислење сигурно би се нашла стаистичка значајност (Can и сор., 2008 – 27% спрема 13%; Izquierdo, 2006, 11%-7%; Ghofrani, 2006, 17% и 7%). Од друга страна, бидејќи е оператор-зависна метода не е без значење и искуството и континуираната проверка на перформансите лекарскиот профил и организацискиот концепт на единиците во кои се спроведуваат дијагностички тестови.

Со користење на паралелен тест со логички оператор „или“ ја одредивме сензитивноста (97,63%) и специфичноста (83,33%) на симултаната употреба на двата дијагностички модалитети.

5.6 N (TNM) класификација кај карциноми - клинички преглед & УЗ и УЗАБ

Најголема вредност во одредување на стадиумот на малигната болест имаат методите кои можат да разграничат клинички позитивен и клинички негативен врат, бидејќи според Eida и сор., (2003), Righi и сор., (1997), инциденцата на окултни метастази се движи во границите меѓу 30% - 40%. Иако во нашата серија немаше сигнификантен број клинички N0, сепак, од значење беше да се види потенцијалот на ултрасонографскиот преглед и ултрасонографски водената аспирациона биопсија за прецизно одредување на статусот на регионалните лимфни јазли кај карциномите на главата и вратот. Според van den Brekel и сор., (1999), кај клинички негативните вратови сензитивноста се движи до 73%, а тоа индиректно значи и редукција на ризикот од окултни метастази на помалку од 20%. Значењето на ултрасонографијата е огромно и во следење на пациентите со малигни тумори на главата и вратот, затоа што е лесно изводливо во кратки временски интервали и не претставува дискомфорт за пациентите.

На табела 30. прикажана е кростабулација на наоди за одредување на стадум на регионална лимфни јазли на врат по клинички преглед и по направен ултрасонографски преглед и ултрасонографски водена аспирациона биопсија. За анализа беа земени предвид 35 пациенти со примарен карцином, кај кои беше одреден N статусот по направен клинички преглед и по направените наведени анализи. Одредувањето на N статусот влијае на одредување на стадиумот на малигната билест и на донесување на одлуки во врска со оперативниот третман. Одредувањето на N беше според правилата за TNM класификацијата од 7та едиција. За Fisher's Exact test=58,67 и за $p < 0,001$ ($p=0,000$) / 0,000-0,000 / постои значајна разлика во прикажаната дистрибуција на наоди.

			Ултразвучен наод на врат и УЗАБ					Total	
			N1	N1A	N1B	N2A	N2B		N2C
Клинички наод на врат	N0	Count	2	0	1	0	0	0	3
		%	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	N1	Count	4	0	0	0	4	0	8
		%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	N2	Count	1	0	0	1	4	0	6
		%	16,7%	0,0%	0,0%	16,7%	66,7%	0,0%	100,0%
	N3	Count	0	0	0	0	3	0	3
		%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	N1B	Count	0	1	7	0	0	0	8
		%	0,0%	12,5%	87,5%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	N2A	Count	0	0	0	1	2	0	3
		%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	N2B	Count	0	0	0	0	1	0	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	N2C	Count	0	0	0	0	0	3	3
		%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Total	Count	7	1	8	2	14	3	35
		%	20,0%	2,9%	22,9%	5,7%	40,0%	8,6%	100,0%

Табела 30. Клинички наод на врат & УЗ и УЗАБ наод на врат

Според прикажаната анализа дијагностичките модалитети можат значајно да придонесат во прецизно одредување на статусот на регионалните лимфни јазли на вратот и стадиумот на малигната болест. Но како што наведовме претходно, најголемо клиничко значење има дистинкцијата на статуси N0 и N1 (van den Breckel и соp., 1999), отколку за останатите повисоки степени заради импликациите на хируршкиот третман. Во првиот случај ја разрешува дилемата околу индикациите за хирургија, а во вториот околу видот на хируршкиот третман. Според Richards и Peacock, (2007), можна е пресметка на потребната сензитивност на спроведените тестови при позната предвестна преваленција на окултни метастази изразена во проценти и специфичноста која влегува како параметар во статистичката формула. Од презентираната статистика се наметнува идејата дека анализа на пациенти со различен статус на регионални лимфни јазли не е значајно применлива кај пациенти со N0.

6 ЗАКЛУЧОЦИ

Во оваа студија беа анализирани ултрасонографијата и ултрасонографски водената аспирациона биопсија во евалуација на цервикалната лимфаденопатија кај малигни тумори на главата и вратот. На основа на добиените резултати ги донесовме следните заклучоци:

- I.
 - Ia. Од испитуваните ултрасонографски параметри најзначајна вредност има К/Д индексот, со статистички сигнификантен придонес во дијагностицирање на малигни алтерирани цервикални лимфни јазли, независно од типот на примарното малигно заболување. Но, заради ниската НПВ, сметаме дека не може да биде употребен како сигурен знак за поставување дијагноза.
 - Iб. Лимфните јазли со позитивен К/Д индекс имаат значајно поголема веројатност (18 пати) за позитивен патохистолошки наод за малигност.
 - Iв. Ниту еден од останатите ехогени параметри не покажа статистичка сигнификантност во дијагностиката на цервикалната лимфаденопатија. Заради одредени високи вредности на дел од дијагностичките тестови, имаат свој придонес само како групна анализа. Лимфните јазли со позитивен ултрасонографски наод (4 и повеќе позитивни параметри) имаат значано поголема веројатност (11 пати) за позитивен патохистолошки наод за малигност на лимфниот јазол.
- II. Ултрасонографскиот преглед реализиран по протокол покажа статистички сигнификантна разлика во однос на ултрасонографски водената аспирациона биопсија како златен стандард. Ултрасонографските наоди може да бидат потврдени со УЗАБ, но цитолошкиот наод е позначаен во донесување на клиничка одлука за евентуален третман.
- III. Ултрасонографски водената аспирациона биопсија покажа високи вредности на дијагностичките тестови, но постои статистички значајна разлика со патохистолошките наоди како златен стандард, и не може да претставува замена за патохистолошкиот наод како дефинитивна дијагноза.
- IV. Дијагностичките тестови на палпаторната и ултрасонографски водената аспирациона биопсија не покажаа статистички сигнификантна разлика и покрај повисоките вредности на УЗАБ. Но, земајќи ги предвид и теоретските и

- практичните предности на УЗАБ, при цитодијагностика треба да се инсистира на УЗАБ.
- V. При одредување на статусот на регионалните лимфни јазли со ултрасонографски преглед реализиран по протокол и ултрасонографски водена аспирациона биопсија постои статистички значајна разлика во однос на клиничкиот преглед кај пациенти со карциноми на главата и вратот.
- VI. Симултаната изведба на двата дијагностички модалитети има поголема сензитивност во евалуација на цервикалните лимфни јазли кај малигни тумори на главата и вратот.

Со идеја за идна поквалитетна апликација на анализираните дијагностики, сметаме дека е потребно:

- а. Да се изнајде модус за компарација на ултрасонографските и цитолошките наоди со патохистолошкиот наод како златен стандард, со што ќе се овозможи евалуација и согледување на потребата од усовршување во разни сегменти на процесот.
- б. Согледаваме потреба да се предложи дополнување на класификацијата на цитолошките наоди со воведување на категоријата несоодветен или недијагностички примерок, за да се намали бројот на лажно негативни резултати. Алтернатива е имедијатна евалуација на материјалот за цитодијагноза, но тоа е процедура која бара напредно технолошко и организационо ниво.

7 Литература

Addams-Williams J, Watkins D, Owen S, Owen S, Williams N, Fielder C. Non-thyroid neck lumps: appraisal of the role of fine needle aspiration cytology. *Head Neck Surg* 2009;266:411-415.

Adoga AA, Olubenga AS, Tonga LN. Open cervical lymph node biopsy for head and neck cancers: any benefit? *Head Neck Oncology* 2009 Apr 29:1-9.

Ahuja A, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008;8:48-56.

Ahuja A, Ying M, Yuen HY, Meterveli C. Pseudocystic appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with High-resolution transducers. *Clin Radiol* 2001;56:111-115.

Ahuja A, Ying M. An overview of neck node sonography. *Invest Radiol*. 2002 Jun;37(6):333-42.

Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 353-9.

Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes I. Normal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:351-358.

Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes II. Abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-366.

Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR* 2005;184: 1691-9.

Ahuja A, Ying M, Ho S, Antonio G, Lee Y, King A, Wong K. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008;8:48-56.

Ahuja A, Evans R. Practical head and neck ultrasound. GMM, 2000.

Alberico RA, Husian SH, Sirotkin I. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(1):13-35.

Allan PL, Baxter GM, Weston MJ. Clinical ultrasound 3rd ed. Churchill Livingstone, 2011.

Al-Mulhim AS, Al-Ghamdi AM, Al-Marzoog YM, Hashish HM, Muhammad HA, Ali AM, Gharib IA. The role of fine needle aspiration cytology and imprint cytology in cervical lymphadenopathy. *Saudi Med J* 2004; 25(7)862-5.

American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer. 2010.

Ansari NA, Derias NW. Fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol* 1997;50:541-543.

Aribaş BK, Arda K, Ciledağ N, Cetindağ MF, Doğan K, Sahin G, Yoloğlu Z, Aktaş E. Fine-needle aspiration biopsy of cervical lymph nodes: factors in predicting malignant diagnosis. *Neoplasma*.2011;58(1):51-7.

- Ariji Y, Kimura Y, Hayashi N, Onitsuka T, Yonetsu K, Hayashi K, Ariji E, Kobayashi T, Nakamura T. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 1998;19(2):303-307.
- Atula TS, Grenman R, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ. Palpation, ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996;18:545–51.
- Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ, Grenman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol*. 1997 Sep;25(2):152-61.
- Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 2000;23:425-429.
- Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. *Thyroid ultrasound and ultrasound guided FNA 2ed.* Springer 2008.
- Bernier J. *Head and neck cancer-multimodality management.* Springer 2011.
- Bocking A. A Standardization of cytopathologic diagnosis. *Patholog* 1998;19:236-241.
- Burke C, Thomas R, Inglis C, Baldwin A, Ramesar K, Grace R, Howllet D. Ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of lymphoma of the head and neck. A 9 year experience. *Br J Radiol* 2011;84(1004): 727-732.
- Byers RM, Wolf PF, Ballantine AJ. Rationale for modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988;10(3):160-7.
- Candela F, Kothari K, Shah J. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990;12:197-203.
- Candela F, Shah J, Jaques D, et al. Patterns of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:432-435.
- Carlson RE, Cheung A, Ballard S, Pfohl C. Neck Dissections for Oral/Head and Neck Cancer: 1906-2006. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:4-11.
- Carr S, Visvanathan V, Hossain T, Uppal S, Chengot P, Woodhead CJ. How good are we at fine needle aspiration cytology? *J Laryngol Otol*. 2010;124(7):765-6. doi:10.1017/S0022215109992635.
- Chandak R, Deqwekar S, Bhowte RR, Motwani M, Chandak M, Rawlani S. An evaluation of efficacy of ultrasonography in the diagnosis of head and neck swellings. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40(4):213-21.
- Chang DB, Yuan A, Yu CJ, Luh KT, Kuo SH, Yang PC. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1994;162(4):965 – 968.

Chaturvedi P, Datta S, Arya S, Rangarajan V, Kane SV, Nair D et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer. *Head Neck* 2015; 37(10):1504-8.

Cheng A, Schmidt BL. Management of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008 Aug;20(3):477-97.

Cheung YC, Wan YL, Lui KW, Lee KF. Sonographically guided core-needle biopsy in the diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(6):283-9.

Chikui T, Yonetsu K, Nakamura T. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes: contribution of blood flow features revealed by power Doppler sonography for predicting metastasis. *Am J Neuroradiol* 2000;21(3):561-567.

Chiu-Lung Chan R, Chan JY. Effect of previous radiotherapy on cervical lymph node fine-needle aspiration cytology diagnostic accuracy in head and neck cancers. *Laryngoscope* 2012;122(8):1779-81.

Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19:236-241.

Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24: 258-61.

Crothers BA, Tench WD et al. Guidelines for the reporting of nongynecologic cytopathology specimens. *Arch Pathol LabMed* 2009; 133: 1743–1756.

Cui XW, Jenssen C, Saftoiu A, Dietrich CF. New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J Gastroenterol* 2013;19(30):4850-4860.

Dabirmoghaddam P, Sharifkashany S, Mashaly L. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the assessment of cervical metastasis in patients undergoing elective neck dissection. *Iran J Radiol.* 2014; 11(3):e7928.

Dangore SB, Degwekar SS, Bhowate RR. Evaluation of the efficacy of colour Doppler ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008;37(4):205-12.

Dangore-Khasbage S, Degwekar SS, Bhowate RR, Banode PJ, Bhake A, Choudhary MS, Lohe VK. Utility of color Doppler ultrasound in evaluating the status of cervical lymph nodes in oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(2):255-63.

Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, Grassi A, Torchio B, Bradac R, Garberoglio R, Fonzo D. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002;8(4):282-6.

Dedivitis RA, Pfuetszenreiter GE, Ferari de Castro MA. Aspiration biopsy by fine needle of cervical adenopathy guided by ultrasonography. *Intl. Arch. Otorhinolaryngol;*2009;13(4):417-420.

Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47:191-197.

Dietrich CF, Nuernberg D. *Interventional ultrasound. A practical guide and atlas.* Thieme, 2015.

Dietrich CF et al. Elastographic lymph node evaluation. *Endocs Ultrasound.* 2015; 4(3):176–190.doi:10.4103/2303-9027.162995.

Dong H, Harris N, Pfeffer I, Pitman M. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: A retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001;14(5):472-481.

Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, et al. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. *Cancer* 1999;85(11):2485-2490.

Ducic Y, Young L, McIntyre J. Neck dissection: past and present. *Minerva Chir* 2010;65:45-58.

Eida S, Sumi M, Yonetsu K, Kimura Y, Nakamura T. Combination of helical CT and Doppler sonography in the follow-up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer. *Am J Neuroradiol* 2003;24:312-318.

El Graoui O, Marouane S, Zamiaty S, Faez S, Oukkach B. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology in hematology: a study of 40 cases. *Ann Biol Clin* 2013; 71(1):39-42.

Ensani F, Mehravaran S, Irvanlou G, Aghaipour M, Vaeli S, Hajati E, Khorgami Z, Nasiri S. Fine-needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping in diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma in comparison to histopathology. *Diagn Cytopathol* 2012; 40(4):305-10.

Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006;58(3)345-359.

Ferlito A et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011;33(3):445-450.

Figueiredo PT, Leite AF, Freitas AC, Nascimento LA, Cavalcanti MG, Melo NS, Guerra EN. Comparison between computed tomography and clinical evaluation in tumour/node stage and follow-up of oral cavity and oropharyngeal cancer. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39(3):140-148.

Flach GB, Tehnagen M, de Bree R, Brakenhoff RH, van der Waal L, Bloemena E, Kuik DJ, Castelijns JA, Leemans CR. Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection. *Oral Oncol* 2013; 49(2):157-64.

Florentine DB, Staymates B, Rabadi M, Barstis J, Black A. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as initial diagnostic procedure for palpable masses. *Cancer* 2006;107:406-16.

Ganguly A, Burnside G, Nixon P. A systematic review of ultrasound-guided FNA of lesions in the head and neck - focusing on operator, sample inadequacy and presence of on-spot cytology service. *Br J Radiol* 2014;87:20130571.

Geetha NT, Neelakamal H, Gayathri G, Sikkerimath BC, Santhosh G. Cervical lymph node metastasis in oral squamous carcinoma preoperative assessment and histopathology after neck dissection. *J Maxillofac Oral Surg* 9(1):42-47.

Genden ME, Ferlito A, Silver EC, Takes PR, Suarez C, Owen PR, Haigentz M, Stoeckli JS, Shaha RA, Rapidis DA, Rodrigo JP, Rinaldo A. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jul; 267(7):1001-17.

Ghafoori M, Azizian A, Pourrajabi Z, Vaseghi H. Sonographic evaluation of cervical Lymphadenopathy; comparison of metastatic and reactive lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinoma using gray scale and doppler techniques. *Iran J Radiol*. 2015;12(3):e11044.

Gilliani M, Akhtar F, Ali Z, Naz I, Atique M, Khadim MT. Diagnostic accuracy, sensitivity, specificity and positive predictive value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in intra oral tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:3611–5.

Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. *Radiol Clin North Am*. 2006;44(1):101-10.

Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P, Rettenbacher T. Sonography of soft tissue masses of the neck. *J Clin Ultrasound* 2002;30(6):356-373.

Gritzmann N. Sonography of the neck: current potential and limitations. *Ultraschall Med* 2005; 26(3):185-196.

Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes, a study of 218 cases. *Cytopathology*, 2003;14(4):201-7.

Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):197-201.

Hafez NH, Tahoun NS. Reliability of fine needle aspiration cytology (FNAC) as a diagnostic tool in cases of cervical lymphadenopathy. *J Egypt Natl Canc Int* 2010;23:105-14.

Hay A, Pai L, 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 UK. *Acta Otolaryngol* 2011; 131(11):1226-31.

Hefeda MM, Badawy ME. Can ultrasound elastography distinguish metastatic from reactive lymph nodes in patients with primary head and neck cancers? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2014) 45,715-722.

Hehn ST, Grogen TM, Miller TB. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004, 22:3046-3052.

Hermans R. Head and neck cancer: How imaging predicts treatment outcome. *Cancer imaging* (2006)6:145-53.

Hermans R. Head and neck cancer imaging 2nd ed. Springer 2012.

Ho F, Tham I, Earnest A, Mun Lee K, Lu J. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer 2012;12:98.doi:10.1186/1471-2407-12-98.

Ho SS, Ahuja AT, Yeo W, Chan TC, Kew J, Metreweli C. Longitudinal colour Doppler study of superficial lymph nodes in non-Hodgkin's lymphoma patients on chemotherapy. Clin Radiol 2000; 55(2):110-113.

Hodder SC, Evans RM, Patton DW, Silvester KC. Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg.2000;38(5):430-6.

Howlett DC, Menezes LJ, Lewis K, Moody AB, Violaris N, Williams MD. Sonographically guided core biopsy of a parotid mass. AJR 2007;188:223-227.

Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, et al. Prognostic factor of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2008,139(3):429-35.

Iro H, Zenk J, Bozzato A. Atlas of head and neck ultrasound. Thieme, 2013.

Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K, Numann PJ. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. Endocr Pract.2006 Nov-Dec;12(6):609-14.

Jacobsen JA. Ultrasound contrast agents: clinical applications. Eur Radiol 2001;11(8):1329-1337.

Jafanza P. et al. Surgical anatomy of the head and neck. Harvard University Press, 2011.

Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. Head Neck 2003; 25: 451-6.

Kagawa T, Yuasa K, Fukunari F, Shiraishi T, Miwa K. Quantitative evaluation of vascularity within cervical lymph nodes using Doppler ultrasound in patients with oral cancer: relation to lymph node size. Dentomaxillofacial Radiology (2011)40,415-421.

Карговска-Клисарова А, Јосифов Ј. Анатомија на човекот: глава и врат. Просветно дело, 1984.

Karstrup S, Balslev E, Juul N, Eskildsen PC, Baumbach L. US-guided fine needle aspiration versus coarse needle biopsy of thyroid nodules. Eur J Ultrasound. 2001;13(1):1-5.

Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World Journal of Surgical Oncology 2011,9:29.

Kim BM, Kim EK, Kim MJ, Yang WI, Park CS, Park SI. Sonographically guided core needle biopsy of cervical lymphadenopathy in patients without known malignancy. J Ultrasound Med 2007;26:585-591.

Kim DW. Ultrasound-guided fine-needle aspiration for retrojugular lymph nodes in the neck. *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:121.

Kim HC, Han MH, Do KH, Kim KH, Choi HJ, Kim AY, Sung MW, Chang KH. Volume of cervical lymph nodes using 3D ultrasonography. Differentiation of metastatic from reactive lymphadenopathy in primary head and neck malignancy. *Acta Radiol* 2002;43(6):571-4.

Kim MJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008;28:1869-1889.

King AD, Tse GMK, Ahuja AT, et al. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging and US. *Radiology* 2004;230(3):720-726.

Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1091-6.

Kocjan G, Ramsay A, Beale T, O'Flynn P. Head and neck cancer in the UK: what is expected of cytopathology? *Cytopathology* 2009;20(2):69-77.

Kocjan G. Fine needle aspiration cytology. Diagnostic principles and dilemmas. Springer-Verlag 2006.

Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2007;27:113-117.

Kraft M, Laeng H, Schmuziger N, Arnoux A, Gurtler N. Comparison of ultrasound-guided core-needle biopsy and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Head Neck* 2008;30:1457-63.

Križan Z. Pregled građe glave, vrata i leđa. Školska Knjiga, Zagreb.1989.

Kruger U, Kretschmer L, Thoms KM, Padeken M, Peter Bertsch H, Schon MP, et al. Lymph node ultrasound during melanoma follow-up significantly improves metastasis detection compared with clinical examination alone: a study of 433 patients. *Melanoma Res* 2011;21:457-63.

Lakshmi CR, Rao MS, Ravikiran A, Sathish S, Bhavana SM. Evaluation of reliability of ultrasonographic parameters in differentiating benign and metastatic cervical group of lymph nodes. *ISRN Otolaryngology*. Vol.2014, Article ID 238740, 7 p. 2014. doi: 10.1155/2014/238740.

Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2007;35:798-805.

Larsen MH, Fristrup C, Hansen TP, Hovendal CP, Mortensen MB. Endoscopic sonoelastography and strain ratio evaluation of lymph nodes with histology as gold standard. *Endoscopy* 2012;44:759-766. doi:10.1055/s-0032-1309817.

Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:3590-3594. doi:10.1210/jc.2007-0444.

Liao LJ, Wang CT, Young YH, Cheng PW. Real-time and computerized sonographic scoring system for predicting malignant cervical lymphadenopathy. *Head Neck* 2010;32(5):594-598.

Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-9.

Liu ES, Bernstein JM, Sculerati N, Wu HC. Fine needle aspiration biopsy of pediatric head and neck masses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;60(2):135-40.

Liu Z, Xun X, Wang Y, et al. MRI and ultrasonography detection of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma before reoperation. *American Journal of Translational Research.* 2014;6(2):147-154.

Metzgeroth G, Schneider S, Walz C, Reiter S, Hofmann WK, Marx A, Hastka J. Fine needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy of unknown aetiology. *Ann Hematol* 2012; 91(9):1477-84.

Myers J. Oral cancer metastasis. Springer 2010.

Mikami Y, Kamato S, Kawobata K, Nigaari T, Hoki K, Mitani H, Beppu T. Ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancers. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000;103(7):812-20.

Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. *Am J Roentgenol* 2000 May;174(5):1279-84.

Naik RM, Guruprassad APY, Singh R. Efficacy of color Doppler ultrasound in diagnostic of cervical lymphadenopathy. *J. Maxillofac. Oral. Surg.* (2013)12(2):123-129.

Nakamura T, Sumi M. Nodal imaging in the neck: recent advances in US, CT and MR imaging of metastatic nodes. *Eur Radiol* 2007;17(5):1235-41.

Nao Wakasugi-Sato et al. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. *International Journal of Dentistry* doi:10.1155/2010/639382.

Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine needle aspiration specimens: review of 5688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27:1-4.

Nasuti JF, Yu G, Boudousquie A, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology.* 2000;11:18-31.

Norton SN. *Netter's head and neck anatomy for dentistry.* 2 ed. Elsevier, Saunders. 2012.

Omoto K et al. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1249-1256.

Patra DK, Nath S, Biswas K, De J, Sarkar R. Diagnostic evaluation of childhood cervical lymphadenopathy by fine needle aspiration cytology. *J Indian Assoc* 2007; 105(12):694-6.

Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of human anatomy. Head, neck and neuroanatomy. 15th ed. Elsevier, Urban&Fischer. 2011.

Pfeifer J, Kayser G, Technau-Ihling K, Boedeker CC, Ridder GJ. Ultrasound guided core-needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses: indications, technique and results. *Head Neck Surg* 2007; 29:1033-1040.

Pfeiffer J, Kayser G, Ridder GJ. Sonography-assisted cutting needle biopsy in the head and neck for the diagnosis of lymphoma: can it replace lymph node extirpation? *Laryngoscope* 2009; 119(4):689-95.

Pilko G, Zgajnar J, Music M, Hocevar M. Lower tumour burden and better overall survival in melanoma patients with regional lymph node metastases and negative preoperative ultrasound. *Radiol Oncol* 2012; 46(1):60-68.

Pooja R, Bhardwaj Y, Dass PK, Gupta M, Malhotra D, Ghetza NK. Neck dissection for oral squamous cell carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2015;41:299-305.

Ramos CO, Mirasol RC. Ultrasound Guidance improves the diagnostic yield and accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy. *Thyroid Disorders Ther* 2014; 3:148.doi:10.4172/2167-7948.1000148.

Raymond JF. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol. V. W.B. Saunders. 2001.

Rettenbacher T, Tzankov A, Hollerweger A. Sonographic appearances of subcutaneous and cutaneous oedema-corelation with histopathology. *Ultraschall Med* 2006;27(3):240-244.

Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007;7:167-178.

Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck*. 1997;19(7):604-10.

Rinaldo A, Ferlito A, Silver C. Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008)265:1535-1538.

Robbins T, Clayman G, Levin P, Medina J, Session R, Shaha A, Som P, Wolf G, Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.2002;128(7):751-8.

Robbins T, Shaha A, Medina J, Califano J, Wolf G, Ferlito A, Som P, Day T. for the Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538.

- Rohen WJ, Yokochi C. Color atlas of anatomy 2ed. IGAKU-SHOIN. New York-Tokyo. 1988
- Rottey S, Petrovic M, Bauters W, Mervillie K, Vanherreweghe E, Bonte K, Van Belle S, Vermeersch H. Evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: a comparative study between palpation, ultrasonography, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and computed tomography. *Acta Clin Belg.* 2006;61(5):236-41.
- Roy R, Kouniavsky G, Venkat R, Felger EA, Shiue Z, Schneider E, Zeiger MA. The role of perioperative neck ultrasounds to assess lymph nodes in patients with suspicious or indeterminate thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 2012; 105(6):601-605.
- Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, Stramare R, Ferro F, Borsato S, Fiocco U, Adami F, Rossi CR. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2004;23(6):829-36.
- Rubaltelli L, Stramare R, Tregnaghi A, Scagliori E, Cecchelerio E, Mannucci M, Gallinaro E, Beltrame V. The role of sonoelastography in the differential diagnosis of neck nodules. *J Ultrasound (2009)* 12, 93-100.
- Rumac CM, Wilson RS, Charboneau JW, Levine D. Diagnostic ultrasound 4th ed. Elsevier Mosby, 2011.
- Sakaguchi T, Yamashita Y, Katahira K, et al. Differential diagnosis of small round cervical lymph nodes: comparison of power Doppler US with contrast-enhanced CT and pathologic results. *Radiat Med* 2001; 19: 119-25.
- Sakai O, Curtin HD, Romo LV, Som PM. Lymph node pathology. Benign proliferative, lymphoma, and metastatic disease. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(5):979-98.
- Sato E, Sumi M, Yonetsu K, Kimura Y, Nakamura T. Combination of helical CT and Doppler sonography in follow-up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer. *Am J Neuroradiol* 2003;24:312-318.
- Sato NW, Kodama M, Matsuo K, Yamamoto N, Oda M, Ishikawa A. et al. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. *International Journal of Dentistry*, vol. 2010, Article ID 639382, 10 pages, 2010. doi:10.1155/2010/639382.
- Seethala R. Current state of neck dissection in the United States. *Head and Neck Pathol*(2009)3:238-245.
- Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosis staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2004; 32(7):323-32.
- Sever AR, Millis P, Weeks J, Jones SE, Fish D, Jones PA, Maili W. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:465-470.
- Shah JP, Patel SG, Singh B. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology 4th ed. Elsevier Mosby 2012.

Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 66:109-113, 1990.

Shah PJ. *Cancer of the Head and Neck*. BC Decker Inc Hamilton, London, 2001.

Sharma SD, Kumar, Horsburgh A, Huq M, Alkilani R, Chawda S, Kaddour H. Do immediate cytology and specialist radiologists improve the adequacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2):292-6.

Shin LK, Fischbein NJ, Kaplan MJ, R. Jeffrey RB. Metastatic squamous cell carcinoma presenting as diffuse and punctate cervical lymph node calcifications: sonographic features and utility of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Ultrasound Med* 2009;28:1703-1707.

Silverman PM. Lymph node imaging: multidetector CT (MDCT). *Cancer Imaging* 2005;23(5) Spec No A:S57-S67.

Šljivić B. *Sistematska I topografska anatomija - glava I vrat*. Medicinska Knjiga. Beograd-Zagreb 1976.

Sniezek JC. Head and neck ultrasound: why now? *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(6):1143-1147.

Sofferman RA. Interpretation of ultrasound. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(6):1171-1202.

Solivetti FM, Elia F, Santaguida MG, Guerrisi A, Visca P, Cercato MC, Di Carlo A. The role of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of lymph nodes in patients with skin tumours. *Radiol Oncol* 2014; 48(1):29-34.

Som MP. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR* 1992;158:961-9.

Steinkamp HJ, Beck A, Werk M, Rademaker J, Felix R. Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: diagnostic relevance of ultrasound examinations. *Ultraschall Med* 2003; 24: 323-30.

Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68(807):266-70.

Suh Y, Kim M, Kim J, Yoon J, Moon H, Kim E-K. Tumor markers in fine-needle aspiration washout for cervical lymphadenopathy in patients with known malignancy. *ARJ* 2011;197:730-736.

Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR* 2001; 176: 1019-24.

Takashima S, Sone S, Nomura N, Tomiyama N, Kobayashi T, Nakamura H. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 283-92.

Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1027-32.

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.

The Papanicolaou Society of Cytopathology. Task force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagn Cytopathol* 1997;17:239-247.

Thompson JF, Haydu LE, Sanki A, Uren RF. Ultrasound assessment of lymph nodes in the management of early-stage melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104:354-60.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.

van der Brekel MW, Castelijns JA. What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck. *Cancer imaging* (2005)5, S41-S49; DOI:10.1102/1470-7330.2005.0028.

van der Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol, Head Neck Surg* 1999;125:153-6.

van der Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:11-17.

Voit C, Kron M, Schafer G, Schoengen A, Audring H, Lukowsky A, et al. Ultrasound guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1682-9.

Wakasugi-Sato N et al. Advances clinical usefulness for ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. *International Journal of Dentistry* 2010; doi:10.1155/2010/639382.

Wan YL, Cheung SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HF, Hsueh C, See LC. Ultrasonography-Guided Core-Needle Biopsy of Parotid Gland Masses. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1608–1612.

Wensing BM, Merckx MA, De Wilde PC, Marres HA, Van den Hoogen FJ. Assessment of preoperative ultrasonography of the neck and elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010; 46(2):87-91.

Wensing BM, Merckx MA, Krabbe PF, Marres HA, Van den Hoogen FJ. Oral squamous cell carcinoma and a clinically negative neck: the value of follow-up. *Head Neck* 2011;33(10):1400-5.

Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *Am J Roentgenol* 2009;193:55-60.

Withman JG, Tracy JL, Adejolu M, Krishnamurthy S, Shepard D. Lymph node sonography. *Ultrasound Clin* 6 (2011) 369-380. doi:10.1016/j.cult.2011.05.005.

Woolgar AJ, Scott J, Vaughan ED, Brown SJ. Pathological findings in clinically false-negative and false-positive neck dissection for oral carcinoma. *Am R Coll Surg Engl* 1994;76:237-244.

Xu W, Shi J, Zeng X, Li X, Xie WF, Guo J, Lin Y. EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1001-1009. Doi:10.1016/j.gie.2011.07.026.

Ying M, Pang BSF. Three-dimensional ultrasound measurements of cervical lymph node volume. *Br J Radiol* 2009;82:617-625.

Ying M, Ahuja A, Brook F. Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol* 2004;30(4):441-7.

Yoon JH, Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Inadequate cytology in thyroid nodules: should we repeat aspiration or follow-up? *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1282-9. doi: 10.1245/s10434-011-1605-7. Epub 2011 Feb 19.

Yuasa K, Kawazu T, Nagata T, Kanda S, Ohishi M, Shirasuna K. Computed tomography and ultrasonography of metastatic cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofacial Radiology* 2000;29(4):238-244.

Zajdela A, Zillhardt P, Voillemot N. Cytological diagnosis by fine needle aspiration without aspiration. *Cancer* 1987;59:1201-5.

Zenk J, Bozzato A, Steinhart H, Greess H, Iro H. Metastatic and inflammatory cervical lymph nodes as analyzed by contrast-enhanced color-coded Doppler ultrasonography: quantitative dynamic perfusion patterns and histopathologic correlation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(1 Pt 1):43-47.