

KONTRASTNÍ ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ PERIFERNÍCH LYMFATICKÝCH UZLIN – RADIOLOGICKO-PATOLOGICKÁ KORELACE

CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND OF PERIPHERAL LYMPH NODES – RADIOLOGIC-PATHOLOGIC CORRELATION

původní práce

Radka Jakubcová¹
Mojmír Moulis²
David Šálek³
Jakub Foukal¹

¹Radiologická klinika LF MU a FN,
Brno

²Ústav patologie LF MU a FN, Brno

³Interní hematologická klinika
FN, Brno

Přijato: 15. 8. 2009

Korespondenční adresa:

MUDr. Radka Jakubcová
Radiologická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
e-mail: ra.jakubcova@seznam.cz

SOUHRN

Jakubcová R, Moulis M, Šálek D, Foukal J. Kontrastní ultrazvukové vyšetření periferních lymfatických uzlin – radiologicko-patologická korelace

Cíl. Na základě korelace ultrazvukových a histologických nálezů zjistit změny ve struktuře vyšetřených benigních a maligních lymfatických uzlin, které vedly k různým typům syčení při kontrastním ultrazvukovém vyšetření.

Metoda. Od ledna 2008 do července 2009 bylo vyšetřeno 78 pacientů s periferní lymfadenopatií, kterým bylo exstirpováno celkem 82 uzlin (27 žen a 51 mužů ve věku 22–86 let). Pacienti byli vyšetřeni na ultrazvukovém přístroji Philips iU22 nativně 17MHz sondou a 9MHz sondou s intravenózní aplikací 1,5 ml kontrastní látky hexafluoridu sírového (SonoVue®, Bracco, Itálie). Podle postkontrastního syčení byly uzliny rozděleny na skupinu uzlin benigních a maligních. Vyšetřené uzliny byly exstirpovány a histologicky vyšetřeny. Ultrazvukové a histologické nálezy byly korelovány.

Výsledky. Celková přesnost metody CEUS byla 92,7 %. Celkem 76 uzlin (92,7 %) bylo správně zhodnoceno ve smyslu jejich benigního nebo maligního postižení. Pět histologicky benigních uzlin (6,1 %) bylo chybně označeno za maligní. Jedna uzlina maligní byla dle CEUS chybně označena za benigní. Ve skupině maligních lymfadenopatií bylo možné ve většině případů rozlišit mezi metastázou a lymfoproliferací.

Závěr. Různé procesy probíhající v uzlině se odráží i v makroskopickém obraze uzliny při kontrastním ultrazvukovém vyšetření. Podle

SUMMARY

Jakubcová R, Moulis M, Šálek D, Foukal J. Contrast-enhanced ultrasound of peripheral lymph nodes – radiologic-pathologic correlation

Aim. On the basis of correlation of ultrasound and histological findings to determine changes in the structure of examined benign and malignant lymph nodes, that led to various types of enhancement in contrast-enhanced ultrasound examination.

Method. 78 patients with peripheral lymphadenopathy were examined from January 2008 to July 2009 (27 women and 51 men, age 22–86 years), total number of 82 lymph nodes were extirpated. All patients were examined with Philips iU22 ultrasound machine with 17MHz probe natively and with 9MHz probe after intravenous application of 1.5 ml sulphur hexafluoride contrast agent (SonoVue®, Bracco, Italy). According to postcontrast enhancement lymph nodes were divided into benign and malignant group. Lymph nodes were subsequently extirpated and examined histologically. Ultrasound and histological findings were correlated.

Results. The overall accuracy of the method was 92,7% for CEUS. In total 76 lymph nodes (92,7%) were correctly evaluated in terms of their benign or malignant changes. Five histologically benign lymph nodes (6,1%) were incorrectly identified as malignant ones. One malignant node was incorrectly classified as benign by CEUS. In most cases of malignant lymphadenopathy it was possible to distinguish between metastasis and lymphoproliferative disorder.

typu distribuce kontrastní látky v uzlině lze ve většině případů posoudit zachování či naopak zánik její obvyklé struktury, a tím odlišit proces benigní od maligního.

Klíčová slova: hexafluorid sírový, kontrastní ultrazvukové vyšetření, lymfadenopatie.

Conclusion. Various processes developing in the lymph node are also reflected in the macroscopic image of the node in contrast-enhanced ultrasound examination. Depending on the type of contrast agent distribution in the node, we can assess the maintenance or, on the contrary, disappearance of its normal structure in most cases, and thus to distinguish between benign and malignant process.

Key words: sulphur hexafluoride, contrast-enhanced ultrasound, lymphadenopathy.

ÚVOD

Normální lymfatickou uzlinu tvoří korová vrstva (kortex) složená z folikulů, parakortex, dále dřev a síť sinusů. Folikuly kortexu (primární a sekundární) jsou tvořeny B-lymfocyty. Primární folikul vzniká během vývoje migrací B-lymfocytů z kostní dřevě do kůry lymfatické uzliny. Sekundární folikul vzniká během primární imunitní reakce na antigenní stimuly, během které se v centru primárního folikulu vytvoří zárodečná centra, původní primární folikul zůstává pouze na periferii v podobě lymfocytárního pláště. Folikuly kortexu jsou odpovědné za humorální imunitu. Mezi jednotlivými folikuly je parakortex, tvořený zejména T-lymfocyty, které jsou naopak odpovědné za buňkami zprostředkovanou imunitu. Folikuly kortexu a parakortex jsou uloženy na periferii uzliny. V oblasti blízké hilu uzliny je dřev, tvořená zejména malými lymfocyty a plazmatickými buňkami. Poslední součástí uzliny je systém sinusů (splavů), tvořený sítí lymfatických kanálů pod pouzdrem uzliny (marginální sinus), dále v korové vrstvě a ve dřevě, obsahující zejména makrofágy (1).

Představíme-li si jednotlivé části v ultrazvukovém obrazu, zjednodušeně lze říci, že korová vrstva je hypoechogenní vrstva lokalizovaná na periferii uzliny, zatímco dřev je součástí hyperechogenního centra. Během stimulace antigeny infekčního agens i během infiltrace uzliny nádorovými buňkami postupně dochází ke změně její normální struktury. Podle stupně těchto změn dochází k rozšíření korové vrstvy uzliny, redukci až zániku hyperechogenního centra, uzlina se postupně stává kompletně hypoechogenní. Důkladné posouzení a zhodnocení charakteru hypoechogenní uzliny ve smyslu jejího zánětlivého nebo naopak nádorového poškození je velmi důležité i vzhledem k faktu, že u řady pacientů je prvním projevem maligních nádorů právě periferní lymfadenopatie. V naší práci jsme se zaměřili na podrobnější radiologicko-patologickou korelaci jednotlivých nálezů v souboru pacientů s lymfadenopatií s cílem zjistit, jaké změny vedly k typickým obrazům při kontrastním ultrazvukovém vyšetření (CEUS) a co bylo příčinou atypického sycení v jednotlivých skupinách, zejména ve skupině maligních lymfadenopatií.

MATERIÁL A METODIKA

Od ledna 2008 do července 2009 bylo vyšetřeno 78 pacientů ve věku 22–86 let (27 žen, 51 mužů), kterým bylo exstirpováno celkem 82 uzlin. Pacienti byli vyšetřeni pro klinické podezření na periferní lymfadenopatii při hmatné rezistenci v oblasti krku, axil, lokte nebo třísel, část pacientů s hematologickým onemocněním v anamnéze byla vyšetřena pro podezření na možný relaps lymfomu a někteří pacienti byli vyšetřeni ke zhodnocení přítomnosti metastaticky postižených uzlin při již známém tumoru ve spádové oblasti uzlin. Všichni pacienti byli vyšetřeni na ultrazvukovém přístroji Philips iU22. Vyšetření bylo provedeno nejprve nativně lineární 17MHz sondou, následně 9MHz sondou s aplikací kontrastní látky hexafluoridu sírového (SonoVue®, Bracco, Itálie) intravenózně. Všem pacientům bylo podáno 1,5 ml kontrastní látky s proplachem 10 ml fyziologického roztoku. Vyšetření bylo provedeno v režimu power modulation s mechanickým indexem sníženým na 0,04. Hodnotili jsme typ sycení lymfatické uzliny v arteriální fázi (zejména v prvních 10–15 s). Na základě postkontrastního sycení byly uzliny rozděleny do dvou základních skupin – na skupinu uzlin benigních a maligních. Skupina maligních uzlin byla dále rozdělena na podskupinu lymfoproliferací a podskupinu metastáz. V tabulce 1 je přehled kritérií postkontrastního sycení, podle kterých byly uzliny do jednotlivých skupin zařazeny. Vyšetřené uzliny byly následně exstirpovány a histologicky vyšetřeny. Ultrazvukové a histologické nálezy byly korelovány.

Tab. 1. **Kritéria pro dělení uzlin podle postkontrastního sycení**
Table 1. **Lymph node classification criteria according to postcontrast enhancement**

Benigní	homogenní sycení uzliny z centra do periferie pravidelné větvení cév absence nenasyčených okrásků
Lymfoproliferace	homogenní sycení uzliny s následným wash-outem absence pravidelného větvení cév absence nenasyčených okrásků
Metastáza	nehomogenní sycení uzliny z periferie do centra absence pravidelného větvení cév přítomnost nenasyčených okrásků

VÝSLEDKY

Celkem bylo vyšetřeno 82 uzlin. Lokalizace uzlin a jejich histologické typy jsou uvedeny v tabulce 2. Z celkového počtu 82 uzlin bylo 25 uzlin benigních (30,5%) a 57 uzlin maligních (69,5%). Při hodnocení uzliny ve smyslu jejího benigního nebo maligního postižení bylo na základě CEUS správně

Tab. 2. **Sumarizace kategoriálních proměnných u uzlin**
Table 2. **Summary of categorical variables in lymph nodes**

Proměnná	Kategorie	N	%
lokalizace uzlin	krk	63	76,8
	axila	8	9,8
	kubitální jamka	1	1,2
N = 82	tříslo	10	12,2
typ uzliny	benigní	25	30,5
	metastáza	23	28,0
N = 82	lymfoproliferace	34	41,5

Tab. 3. **Histologické typy maligních lymfoproliferací**
Table 3. **Histological types of malignant lymphoproliferative diseases**

Hodgkinův lymfom	12
folikulární lymfom	5
B-CLL/SLL	7
DLBCL	5
mantle-cell lymfom	3
T-lymfom	1
indolentní B-NHL -blíže neurčený	1
celkem	34

Tab. 4. **Přehled karcinomů (Ca), které metastázovaly do uzlin**
Table 4. **Review of carcinomas (Ca), which metastasized to lymph nodes**

Ca tonsily	1
Ca jazyka	2
Ca měkkého patra	1
Ca spodiny dutiny ústní	1
Ca bukalní sliznice	1
Ca alveolárního výběžku mandibuly	2
Ca prsu	3
Ca plic	3
Ca žaludku	1
Ca pankreatobiliárního origa	1
Ca neznámého origa	7
celkem	23

Tab. 5. **Porovnání ultrazvukových a histologických nálezů**
Table 5. **Comparison of ultrasound and histological findings**

Histologie	CEUS						Celkem
	Benigní		Lymfoproliferace		Metastáza		
benigní	20	95,24 %	3	7,69 %	2	9,09 %	25
lymfoproliferace	1	4,76 %	32	82,05 %	1	4,55 %	34
metastáza	0	0,00 %	4	10,26 %	19	86,36 %	23
celkem	21	100,00 %	39	100,00 %	22	100,00 %	82

zhodnoceno celkem 76 uzlin (92,7 %). Pět histologicky benigních uzlin (6,1 %) bylo chybně označeno za maligní. Jednalo se o uzlinu se specifickým tuberkulózním zánětem, o dvě uzliny po chemoterapeutické léčbě a dvě uzliny s nespecifickými reaktivními změnami. Jedna uzlina maligní byla dle CEUS chybně označena za benigní (histologicky folikulární lymfom grade 1).

V tabulce 3 a 4 je přehled histologických nálezů skupiny maligních lymfadenopatií. Celkem čtyři uzliny postižené metastázou byly metodou CEUS mylně považovány za lymfoproliferaci (metastáza nediferencovaného karcinomu, metastáza karcinomu pankreatobiliárního origa, metastáza adenokarcinomu z prstenčitých buněk, metastáza lobulárního karcinomu prsu), jedna uzlina postižená lymfoproliferací byla chybně označena za metastázu (Hodgkinův lymfom, typ nodulární skleróza).

Celková přesnost metody CEUS byla 92,7 %, senzitivita 98,2 %, specificita 80,0 %. Pozitivní prediktivní hodnota odpovídala 91,8 %, negativní prediktivní hodnota 95,2 %.

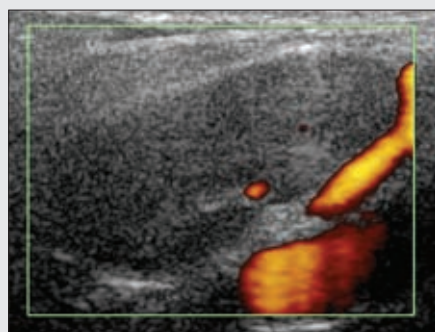
Přehled korelace ultrazvukových a histologických nálezů je uveden v tabulce 5.

DISKUSE

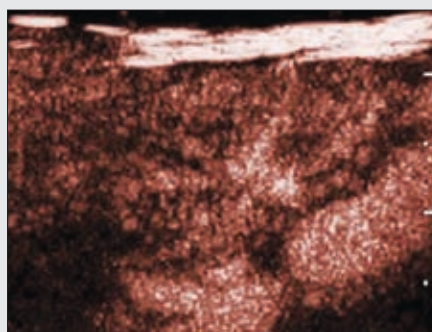
Při klinickém podezření na periferní lymfadenopatii je ultrazvukové vyšetření zobrazovací metodou první volby, jejíž hlavní úlohou je především vyloučení či potvrzení malignity. K rozlišení benigní a maligní lymfadenopatie existují všeobecně známá kritéria, jako jsou velikost, tvar, echogenita a homogenita lymfatické uzliny včetně přítomnosti hyperechogenního centra, typ vaskularizace (2–4).

Použití kontrastní látky k určení typu vaskularizace je výhodné zejména u hypovaskularizovaných uzlin, kdy na základě zvýraznění cévních struktur dochází k vzestupu senzitivity i specificity (5–7). V naší práci jsme se zabývali hodnocením distribuce kontrastní látky v uzlině, na základě které jsme pozorovali různé typy syčení uzlin (8).

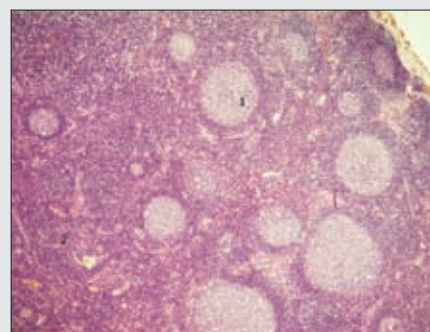
Nejčastější jednotkou nacházenou u benigních lymfadenopatií jsou reaktivní nespecifické změny. Tyto nespecifické změny zahrnují folikulární a parakortikální hyperplazii, sinusovou histiocytózu nebo smíšenou hyperplazii celé uzliny. Folikulární hyperplazie je přítomná zejména u reakcí na bakteriální záněty, dále u osob s revmatoidní artritidou nebo u osob s AIDS, kde mimo jiné nacházíme folikulolýzu, tj. pronikání buněk folikulárního pláště do centra folikulu. U parakortikální hyperplazie mohou být naopak folikuly atrofické a zatlačeny na periferii uzliny. Tuto jednotku nacházíme u virových lymfadenitid (např. u infekční mononukleózy, herpetické či cytomegalovirové lymfadenitidy), dále v rámci reakce



▲ Obr. 1A



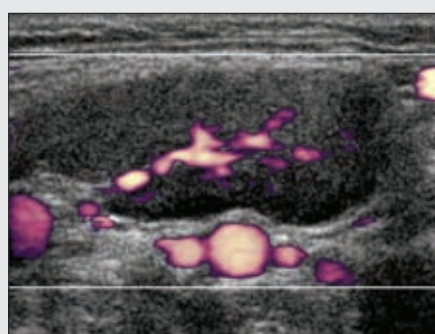
▲ Obr. 1B



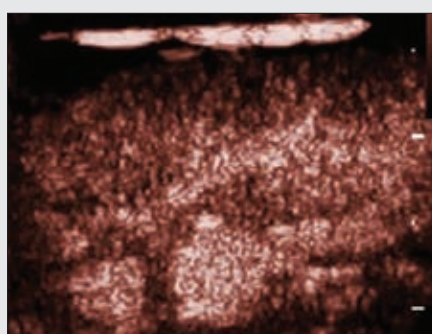
▲ Obr. 1C

Obr. 1. Folikulární a parakortikální hyperplazie – 53letá žena s krční lymfadenopatií. A – hypoechoic uzlina s LT indexem 2,3 a náznakem centrálního typu vaskularizace při zobrazování dopplerovské energie; B – postkontrastně s homogenním syčením uzliny v arteriální fázi a pravidelným větvením cév; C – histologicky nacházíme zachovanou strukturu uzliny s nespecifickými reaktivními změnami charakteru folikulární a parakortikální hyperplazie: 1 – zvětšený lymfatický folikul; 2 – expandovaný parakortex

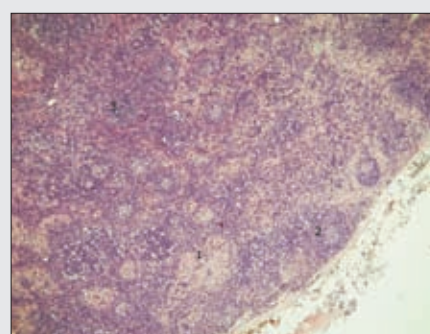
Fig. 1. Follicular and paracortical hyperplasia – 53-year old woman with cervical lymphadenopathy. A – hypoechoic node with LT ratio 2,3 and an indication of the central pattern of vascularization on power Doppler imaging; B – with homogeneous enhancement in the arterial phase and regular branching of vessels; C – histologically the structure of the node is preserved with non-specific reactive changes characteristic of follicular and paracortical hyperplasia: 1 – enlarged lymphoid follicle; 2 – expanded paracortex



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C

Obr. 2. Sinusová histiocytóza – 25letá žena s krční lymfadenopatií. A – hypoechoic uzlina s LT indexem 3 a centrálním typem vaskularizace při zobrazování dopplerovské energie; B – postkontrastně s homogenním syčením v arteriální fázi a pravidelným větvením cév; C – histologicky je struktura uzliny zachovaná, přítomná je sinusová histiocytóza: 1 – dilatovaný sinus vyplněný histiocyty; 2 – normální lymfatický folikul; 3 – normální parakortex

Fig. 2. Sinus histiocytosis – 25-year old woman with cervical lymphadenopathy. A – hypoechoic node with LT ratio 3 and central pattern of vascularization on power Doppler imaging; B – with homogeneous enhancement in the arterial phase and regular branching of vessels; C – histologically the structure of the node is preserved, sinus histiocytosis is present: 1 – distended sinus filled with histiocytes; 2 – normal lymphoid follicle; 3 – normal paracortex

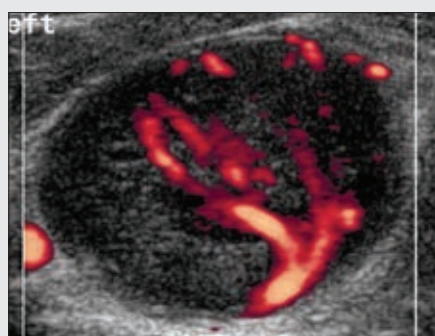
na vakcinaci a léky nebo u dermatické lymfadenopatie jako reakci na chronickou dermatitidu. Sinusová histiocytóza je charakterizována dilatovanými sinusy vyplněnými histiocyty. Kromě reakce na různé antigenní stimuly ji nacházíme také u uzlin drenujících ložisko tumoru (1, 9).

Tyto nespecifické změny byly přítomny i ve většině případů benigních lymfadenopatií našeho souboru. Při kontrastním ultrazvukovém vyšetření až na několik málo výjimek měly změny identický obraz, rozdíly v jednotlivých typech, tj. folikulární anebo parakortikální hyperplazii (obr. 1) či sinusové histiocytóze (obr. 2) jsme nepozorovali. Uzliny měly zachovanou strukturu, s absencí neovaskularizace. Syčení celé uzliny tedy bylo pravidelné, homogenní, s absencí nenasyčených okrsků a pravidelným větvením krevních cév do periferie. V korelaci s klinickým nálezem bylo v jednom případě vysloveno podezření na poškození uzliny toxoplazmózou, v jednom případě na systémové autoimunitní onemocnění.

Výjimkou v syčení bylo pět uzlin z celkového počtu 25, které byly na základě sonografického nálezu chybně označeny za maligní. Jednalo se o uzlinu postiženou tuberkulózou, dále

o dvě uzliny s nespecifickými reaktivními změnami a dvě uzliny po chemoterapeutické léčbě. Postkontrastní syčení těchto uzlin bylo nehomogenní, uzlina postižená tuberkulózou navíc obsahovala vícečetné nesytící se okrsky nekrotizace. Podle našich předběžných zkušeností se ukazuje, že metoda kontrastního ultrazvuku v případě uzlin pozměněných protinádorovou léčbou selhává a ve většině případů nelze odlišit poterapeutické fibrotické změny od rezidua tumoru.

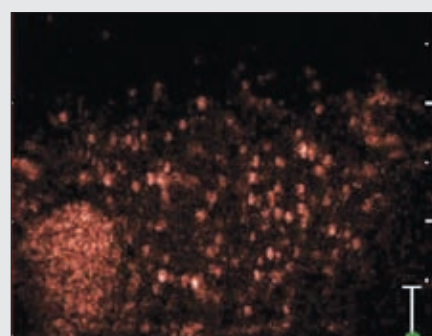
Postižení uzliny lymfoproliferací, tj. primárním nádorem, vzniká klonální expanzí T- nebo B-lymfocytů, onemocnění tedy začíná v korové vrstvě uzliny. Z histopatologického hlediska rozeznáváme lymfom Hodgkinův a lymfomy non-hodgkinské. Obě jednotky se mimo jiné liší poměrem nádorových a zánětlivých buněk v uzlině. Pro Hodgkinův lymfom je typický malý počet nádorových Hodgkinových a Reedových-Sternbergových buněk. Většinu buněk uzliny tvoří nenádorové zánětlivé buňky, zejména lymfocyty, plazmocyt, eozinofily a histiocyty (1). Poměr mezi nádorovými buňkami a buňkami zánětlivého pozadí se udává až 1 : 100 (10). Naopak v uzlině postižené non-hodgkinským lymfomem převládají nádorové



▲ Obr. 3A



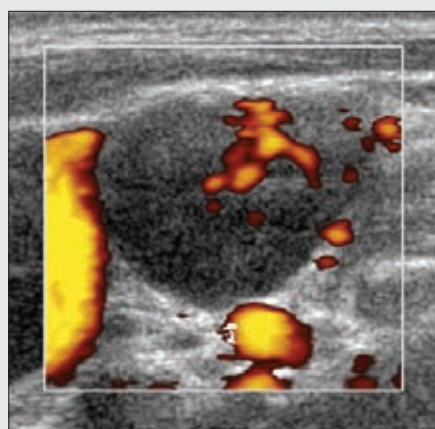
▲ Obr. 3B



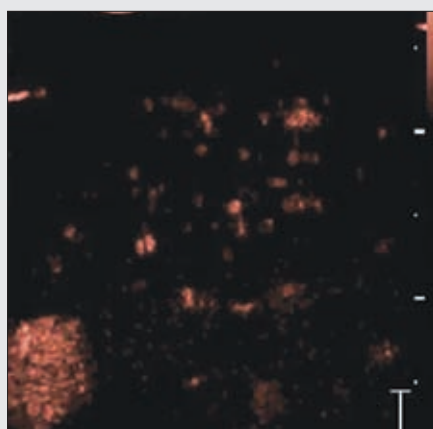
▲ Obr. 3C

Obr. 3. **Mantle cell lymphom (lymfom z pláštěvé zóny) – 68letý muž s krční lymfadenopatií.** A – hypoechogenní uzlina s LT indexem 1,3, při zobrazení dopplerovské energie s centrálním typem vaskularizace a ojedinělými cévami i na periférii uzliny; B – postkontrastně s homogenním nasycením celé uzliny; C – a následným vymytím kontrastu. Na rozdíl od reaktivní lymfadenopatie nelze postkontrastně diferencovat normální větvení cév.

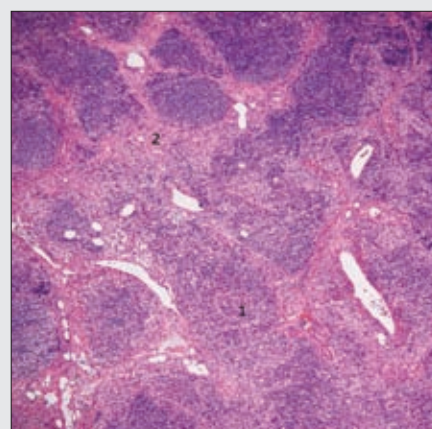
Fig. 3. **Mantle cell lymphoma – 68-year-old man with cervical lymphadenopathy.** A – hypoechoic node with LT ratio 1,3, power Doppler imaging with central pattern of vascularization and sporadic vessels in the periphery of the node; B – homogeneous enhancement of the whole node; C – wash-out of the contrast material. On the contrary to reactive lymphadenopathy normal branching of vessels cannot be differentiated.



▲ Obr. 4A



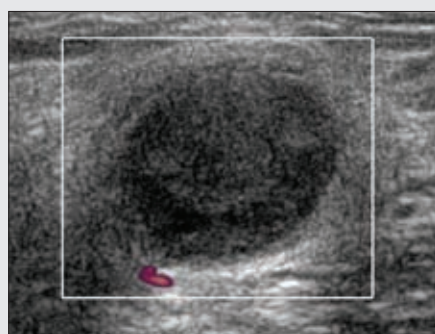
▲ Obr. 4B



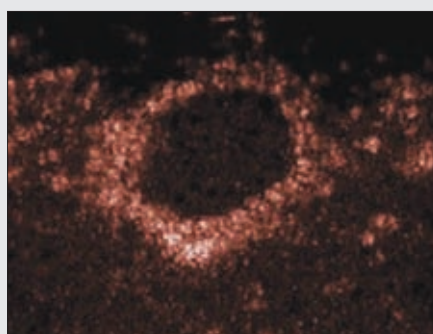
▲ Obr. 4C

Obr. 4. **Klasický Hodgkinův lymfom, typ nodulární skleróza – 33letá žena s krční lymfadenopatií.** A – hypoechogenní uzlina s LT indexem 1, při zobrazení dopplerovské energie převážně s centrálním typem vaskularizace; B – postkontrastně s minimálním syčením uzliny v arteriální fázi; C – histologicky je struktura uzliny setřelá vágně nodulární infiltrací tvořenou diagnostickými Hodgkinovými a Reedové-Sternbergovými buňkami na reaktivním pozadí z malých kulatých lymfocytů, histiocytů, eosinofilů a oj. plazmocytů, regionálně je přítomna kompartmentalizační fibróza: 1 – nádorový uzel; 2 – kompartmentalizační fibróza

Fig. 4. **Classical Hodgkin's lymphoma, nodular sclerositis pattern – 33-year old woman with cervical lymphadenopathy.** A – hypoechoic node with LT ratio 1, power Doppler imaging mainly with central pattern of vascularization; B – with minimal enhancement in the arterial phase; C – histologically the structure of the node is blurred with vague lumpy infiltration consisting of diagnostic Hodgkin and Reed-Sternberg cells on the reactive background of small round lymphocytes, histiocytes, eosinophils and sporadically plasmacytes, compartmentalizing fibrosis is present regionally: 1 – tumorous node; 2 – compartmentalizing fibrosis



▲ Obr. 5A



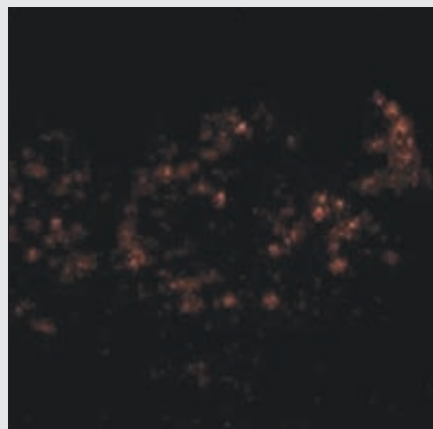
▲ Obr. 5B

Obr. 5. **Metastáza nediferencovaného karcinomu – 65letý muž s krční lymfadenopatií.** A – hypoechogenní uzlina s LT indexem 1, hypovaskularizovaná při zobrazení dopplerovské energie; B – postkontrastně se sytícím se periferním lemem v arteriální fázi

Fig. 5. **Metastasis of undifferentiated carcinoma – 65-year-old man with cervical lymphadenopathy.** A – hypoechoic node with LT ratio 1, hypovascular on power Doppler imaging; B – with enhancement of the peripheral rim in the arterial phase



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6. **Metastáza duktálního karcinomu prsu – 43letá žena s axilární lymfadenopatií.** A – uzlina s lokálně rozšířenou korovou vrstvou, LT indexem 2; B – postkontrastně se sytícím se periferním lemem v arteriální fázi a absencí syčení zbytku zesílené korové vrstvy

Fig. 6. **Metastasis of ductal breast cancer – 43-year old woman with axillary lymphadenopathy.** A – node with locally enlarged cortical layer, LT ratio; B – with enhancement of the peripheral rim in the arterial phase and unenhanced central part of enlarged cortical layer

lymfoidní buňky, které jsou většinou monoklonální. Nenádorových buněk je malé množství (1).

Náš soubor obsahuje celkem 34 uzlin postižených lymfoproliferací, z toho 12 uzlin s Hodgkinovým lymfomem a 22 uzlin s non-hodgkinským lymfomem (tab. 3). Rozdíly v postkontrastním syčení jsme u obou typů až na jednu výjimku nepozorovali, uzliny se sytily identicky, v arteriální fázi homogenně s následným vymytím kontrastu (obr. 3). Nekrózy na rozdíl od metastáz nebyly přítomné. Výjimkou v syčení byla uzlina postižená klasickým Hodgkinovým lymfomem, typem nodulární sklerózy. V histologickém obraze uzlina obsahovala četné vazivové pruhy, postkontrastní syčení v arteriální fázi bylo minimální a imitovalo postižení metastázou (obr. 4). Kromě klasického Hodgkinova lymfomu se v souboru vyskytly i dvě uzliny postižené dalším typem tohoto lymfomu, a to nodulárním predominantně lymfocytárním Hodgkinovým lymfomem. Tento typ lymfomu se od klasického typu liší absencí typických Reedové-Sternbergových buněk a přítomností neoplastické populace velkých buněk s členitými lobulárními jádry. Oba typy se odlišují i odlišnou expresí CD antigenů. Nodulární predominantně lymfocytární typ je méně agresivní než klasický typ, má ale tendenci k pozdním relapsům (10–12).

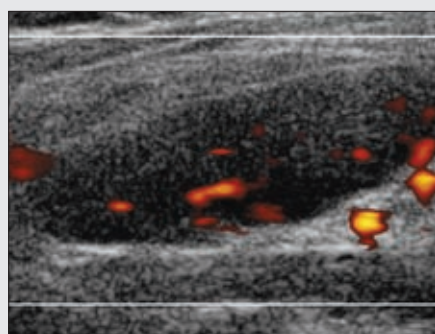
Non-hodgkinské lymfomy jsou v našem souboru zastoupeny jak indolentními, níže agresivními formami (lymfom z malých lymfocytů- B-CLL/SLL, folikulární lymfom grade 1), tak středně až vysoce agresivními formami (lymfom z pláštových buněk – mantle cell lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom – DLBCL, T-lymfom). Všechny typy non-hodgkinských lymfomů se při kontrastním ultrazvukovém vyšetření opět sytily identicky, nezávisle na jejich biologické povaze.

V uzlině postižené nádorem dochází k novotvorbě cév. Za jeden z nejdůležitějších mediátorů angiogeneze se v případě lymfoproliferace považuje VEGF (vascular endothelial growth factor) (13, 14). V ultrazvukovém obraze jsme u lymfomů na rozdíl od uzliny postižené metastázou pozorovali vyšší vaskularizaci uzliny, s lépe vizualizovanými cévami při zobrazení dopplerovské energie nebo při barevném dopplerovském

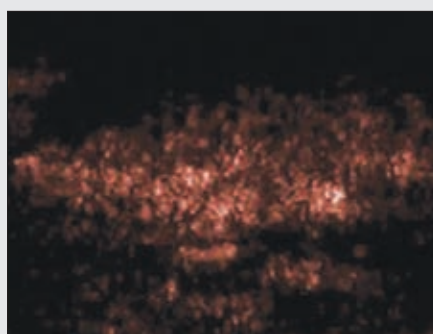
mapování. Kromě smíšeného typu vaskularizace byl často přítomen i centrální typ (obr. 3).

Největší variabilitu v postkontrastním syčení vykazovala skupina uzlin postižených metastázou tumorů, histologicky karcinomů. Nádorové buňky se do uzliny šíří nejčastěji cestou aferentních lymfatických cév, méně často cestou krevních cév (9). Jako první obvykle osídlují marginální sinusy pod pouzdrem uzliny (obr. 5), výsledkem dalšího postupného šíření je kompletní infiltrace uzliny. Reakci lymfatické tkáně na přítomnost nádorových buněk je její antigenní stimulace s následnou folikulární hyperplazií, difuzní hyperplazií parakortexu a sinusovou histiocytózou (9). V kontrastním ultrazvukovém obraze jsme u většiny uzlin postižených metastázou pozorovali pouze sytící se periferii uzliny s absencí syčení centra (obr. 6B). U několika málo uzlin (metastáza nediferencovaného karcinomu, metastáza karcinomu pankreatobiliárního origa, metastáza adenokarcinomu z prstenčitých buněk a metastáza lobulárního karcinomu prsu) bylo syčení odlišné. Předpokládali jsme, že toto odlišné syčení bylo založeno právě na reaktivním podkladě vyvolané antigenní stimulací, při podrobném histologickém rozboru jsme ale tento fakt nepotvrdili. Tyto uzliny byly naopak kompletně infiltrovány nádorovými buňkami, mezi kterými byly rozloženy mikroskopické okrsky nekrotizace. Při kontrastním ultrazvukovém vyšetření jsme pak na podkladě těchto změn pozorovali obraz identický lymfoproliferativnímu postižení uzliny (obr. 7). V některých případech se uzliny postižené metastázou od lymfoproliferace lišily pouze přítomností okrsků nekrotizace. Jednalo se o metastázu špatně diferencovaného karcinomu s možným origem v oblasti nazofaryngu, metastázu karcinomu jazyka, metastázu rohovějícího dlaždicobuněčného karcinomu a metastázu nemalobuněčného karcinomu.

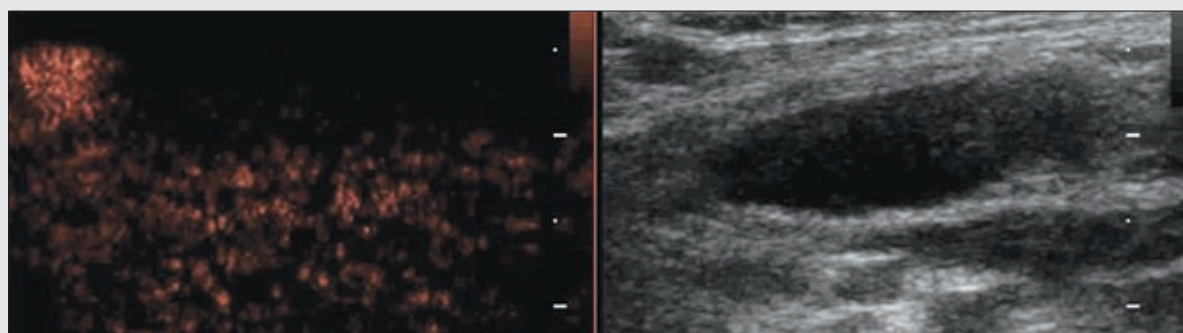
Podobně jako u uzlin postižených lymfoproliferací, produkcí specifických angiogenetických faktorů, zejména TNF- α , β (tumor necrosis factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor), TGF β^1 (transforming growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) dochází v uzlině postižené metastázou k novotvorbě cév



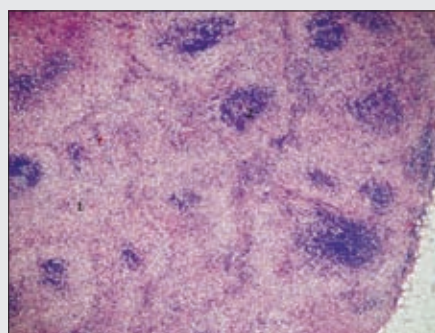
▲ Obr. 7A



▲ Obr. 7B



▲ Obr. 7C



▲ Obr. 7D

Obr. 7. Metastáza lobulárního karcinomu prsu – 62letá žena s krční lymfadenopatií. A – hypoechogenní uzlina s LT indexem 2,6 a periferním typem vaskularizace při zobrazení dopplerovské energie; B – postkontrastně s homogenním syčením v arteriální fázi; C – následným vymytím kontrastu; D – histologicky je struktura uzliny setřelá extenzivní infiltrací metastatickým lobulárním mamárním karcinomem histiocytoidního vzhledu, zachovaná jsou pouze rezidua lymfatické tkáně: 1 – metastáza mamárního karcinomu; 2 – rezidua lymfatické tkáně

Fig. 7. Metastasis of lobular breast cancer – 62-year old woman with cervical lymphadenopathy. A – hypoechoic node with LT ratio 2,6 and peripheral pattern of vascularization on power Doppler imaging; B – with homogeneous enhancement in the arterial phase; C – followed by wash-out of the contrast material; D – histologically the structure of the node is blurred with extensive infiltration of metastatic lobular breast carcinoma of histiocytoid appearance, only residue of lymphoid tissue is preserved: 1 – breast carcinoma metastasis; 2 – residue of lymphoid tissue

z již preexistujících cév (15). Výsledkem je zvýšení cévního zásobení uzliny. I přes tento teoretický fakt se v našem souboru vyskytlo několik uzlin, u kterých bylo cévní zásobení špatně diferencovatelné, ať už při barevném dopplerovském mapování, nebo při zobrazení dopplerovské energie. Tyto uzliny byly v nativním ultrazvukovém obraze hypovaskularizované (obr. 6A).

ZÁVĚR

V lymfatické uzlině probíhá řada procesů, které vedou ke změnám její struktury. Může se jednat o pouhou antigenní stimulaci v rámci benigních, nejčastěji zánětlivých procesů, ale i o reakci lymfatické tkáně na přítomnost antigenů nádorových buněk ve spádové oblasti uzlin a konečně o infiltraci

uzliny nádorem. Tyto změny se odráží i v makroskopickém obraze uzliny při kontrastním ultrazvukovém vyšetření. Podle našich dosavadních zkušeností lze shrnout několik znaků, které budí podezření na nádorovou infiltraci. Jedná se o nehomogenní syčení uzliny s absencí syčení centra, absencí pravidelného větvení cév, s vícečetnými okrsky nekrotů a rychlým vymytím kontrastu typickým zejména pro postižení lymfoproliferací. Podkladem těchto změn je zánik normální struktury uzliny, která je podmíněná difúzní nádorovou infiltrací, v případě postižení uzliny metastázou i přítomností okrsků nekrotů a dále neovaskularizací, výsledkem které je chaotické nepravidelné cévní zásobení uzliny. Kontrastní ultrazvukové vyšetření, které dokáže tyto diskrétní změny ve struktuře uzliny detekovat, nám umožňuje s vysokou senzitivitou a poměrně vysokou specificitou odlišit benigní a maligní lymfadenopatii, a tím významně přispívá ke správné diagnostice nádorů.

LITERATURA

1. **Kolektiv autorů.** Speciální patologie I. díl. Praha: Karolinum 2001; 63–70.
2. **Vomáčka J, Stárek I, Michálková K, Houserková D, Brož M.** Ultrasonografická diagnostika cervikálních lymfadenopatií. Česká radiologie 1999; 53(2): 82–87.
3. **Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE.** Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. Radiology 1992; 183(1): 215–220.
4. **Tschammler A, Ott G, Schlang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D.** Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease – color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. Radiology 1998; 208(1): 117–123.
5. **Vomáčka J, Stárek I.** Zkušenosti s využitím kontrastní látky v ultrasonografické diagnostice povrchových lymfadenopatií. Čes Radiol 1999; 53(Suppl 1): 61–64.
6. **Schade G.** Experiences with using the ultrasound contrast medium levovist in differentiation of cervical lymphomas with color-coded duplex ultrasound. Laryngorhinootologie 2001; 80(4): 209–213.
7. **Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW.** Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumours. AJR Am J Roentgenol 2000; 175(5): 1279–1284.
8. **Jakubcová R, Foukal J, Budinská E, Šmardová L.** Využití kontrastního ultrazvukového vyšetření v diferenciální diagnostice lymfadenopatií – první zkušenosti. Čes Radiol 2009; 63(1): 48–55.
9. **Plank L.** Atlas biopsie nelymfómových lymfadenopatií. Martin: Osveta 1990; 97–100.
10. **Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al.** Hematologie, přehled maligních hematologických nemocí 2. Praha: Grada Publishing 2008; 169–176.
11. **Lee AI, Lacasce AS.** Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. Oncologist 2009; 14(7): 739–751.
12. **Tsai HK, Mauch PM.** Nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. Semin Radiat Oncol 2007; 17(3): 184–189.
13. **Jørgensen JM, Sørensen FB, Bendix K, et al.** Angiogenesis in non-Hodgkin's lymphoma: clinico-pathological correlations and prognostic significance in specific subtypes. Leuk Lymphoma 2007; 48(3): 584–595.
14. **Tzankov A, Heiss S, Ebner S, et al.** Angiogenesis in nodal B cell lymphomas: a high throughput study. J Clin Pathol 2007; 60(5): 476–482. Epub 2006 Jun 21.
15. **Döme B, Hendrix MJ, Paku S, Tóvári J, Tímár J.** Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. Am J Pathol 2007; 170(1): 1–15.