

Submitted: 13.08.2014

Accepted: 16.12.2014

Modyfikacja sonoelastograficznych skal oceny węzłów chłonnych pod kątem chłoniaków – doniesienie wstępne

Modified sonoelastographic scale score for lymph node assessment in lymphoma – a preliminary report

Mateusz Łasecki¹, Cyprian Olchowy¹, Dąbrówka Sokołowska-Dąbek¹,
Anna Biel¹, Radosław Chaber², Urszula Zaleska-Dorobisz¹

¹ Department of Radiology, Medical University of Wrocław, Poland

² Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology;
Medical University of Wrocław, Poland

Correspondence: Prof. Urszula Zaleska-Dorobisz, MD, PhD, M. Curie-Skłodowskiej 68,
50–369 Wrocław, Poland, tel.: +48 717 842 651,
e-mail: urszula.zaleska-dorobisz@umed.wroc.pl

DOI: 10.15557/JoU.2015.0004

Słowa kluczowe

sonoelastografia,
węzły chłonne,
chłoniaki, chłoniak
Hodgkina,
limfadenopatia

Key words

sonoelastography, lymph
nodes, lymphoma,
Hodgkin lymphoma,
lymphadenopathy

Streszczenie

Elastografia jest nową metodą pozwalającą ocenić spistość węzłów chłonnych. Większość prac skupia się na wykrywaniu przerzutów raków okolicy głowy i szyi oraz sutka. Typowa dla raków reakcja desmoplastyczna podścieliska łącznotkankowego, odpowiadająca za wzmożoną spistość, w chłoniakach występuje rzadziej. **Materiał i metoda:** Badanie przeprowadzono na grupie 15 pacjentów z aktywną postacią chłoniaka Hodgkina i chłoniaków nie-Hodgkinowskich oraz 16 pacjentów po zakończonym leczeniu i bez cech wznowy. Grupę kontrolną stanowiło 60 osób z odczynową limfadenopatią. Węzły chłonne oceniono pod kątem wielkości, wyglądu, typu unaczynienia oraz wyglądu elastogramu. **Wyniki:** Elastogram typu C wykazywał silną korelację dodatnią z węzłami chłonnymi prezentującymi co najmniej trzy cechy patologii w obrazie 2D. Duże węzły chłonne przekraczające 3 cm w największym wymiarze zamiast klasycznego elastogramu C mogą prezentować wygląd „sera z dziurami”. **Wnioski:** Typ C według naszej uproszczonej skali sonoelastograficznej obecny był głównie u chorych z aktywnym chłoniakiem w węzłach wykazujących wszystkie cztery cechy, jakie ocenialiśmy w klasycznym USG, ale obserwowany był także w limfadenopatiach odczynowych. Obraz „sera z dziurami” jest charakterystyczny tylko dla dużych węzłów chłonnych u pacjentów z aktywnymi postaciami chłoniaków i choć odpowiada typowi B mapy sonoelastograficznej, to może być traktowany na równi z obrazem C.

Abstract

Elastography is a new method of assessment of lymph node consistency. The majority of papers focus on metastases detection of head and neck or breast tumors. The typical desmoplastic reaction in connective tissue stroma in cancer, which is responsible for tissue's hardening, is seen in lymphoma less frequently. **Material and methods:** Study of 15 patients with active Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas and 16 previously treated patients with no evidence of recurrence. A total of 60 patients suffering from reactive lymphadenopathy was the control group. The size, appearance, vascularity and elastogram of lymph node was analyzed. **Results:** Type C elastogram correlated strongly

with lymph nodes which presented at least three pathologic features in 2D image. Large lymph nodes with long axis diameter over 3 cm may have ‘cheese with holes’ appearance rather than common type C elastogram. **Conclusion:** According to our simplified sonoelastography scoring system, type C elastogram was present mainly in patients with active lymphoma affecting lymph nodes, which showed all four features that we analyzed using conventional ultrasonography. This elastogram was also present in reactive lymphadenopathies. Distinctive for large lymph nodes in patients with active forms of lymphoma “cheese with holes” appearance, can be considered as equal with type C image, although it is corresponding to type B sonoelastographic map.

Wstęp

Pierwszą publikacją zwracającą uwagę na istotę oceny spistości węzłów chłonnych w badaniu palpacyjnym była *Peri adenôn* (grec. *O gruczołach*) autorstwa Hipokratesa⁽¹⁾. Tkanki objęte procesem nowotworowym mają wyższą spistość od tkanek zdrowych. W guzach nowotworowych wiąże się to ze zjawiskiem desmoplazji, czyli indukowanym przez cytokiny nowotworowe masywnym rozplemem miofibroblastów wraz ze wzmożonym wytworzeniem kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej⁽²⁻⁴⁾.

Palpacja przez stulecia była jedynym sposobem oceny zaawansowania desmoplazji. Sytuacja uległa zmianie dopiero na przełomie XIX i XX wieku, kiedy to technologia mikroskopu umożliwiła dokładniejszą ocenę komórek⁽⁵⁾. Do końca minionego wieku lekarze mieli do dyspozycji tylko te dwie metody.

Pojęcie „elastografia” po raz pierwszy zostało użyte przez Ophira i wsp. w 1991 roku⁽⁶⁾. Istotą metody jest moduł Younga, opisujący wielkość odkształcenia w zależności od wartości zastosowanej siły nacisku⁽⁷⁾.

Pierwsze badania elastograficzne węzłów chłonnych opierały się na quasi-statycznej elastografii⁽⁸⁾. Największą słabością pierwszych technik sonoelastografii był brak możliwości równoczesnej interpretacji obrazu elastograficznego i klasycznego 2D. Opierając się na niej, Lyshchik, badając węzły chłonne pod kątem przerzutów z raków okolicy głowy i szyi, wykazał wysoką specyficzność (98%) i czułość (85%) punktu odcięcia dla wartości współczynnika odkształcenia (*strain ratio*, SR) >1,5 węzeł chłonny/mięsień⁽⁸⁾. Obserwacje Lyshchika zostały kilka lat później potwierdzone przez Tana⁽⁹⁾.

Lyshchik zwrócił także uwagę na doświadczenie osoby wykonującej sonoelastografię – wówczas dokładność badania wahała się w przedziale 79–92% (analiza retrospektywna). Z czasem pojawiły się bardziej zaawansowane technologicznie rodzaje elastografii, jak elastografia w czasie rzeczywistym (*real-time elastography*, RTE) czy elastografia fali poprzecznej (*shear wave elastography*, SWE). RTE pozwala na zilustrowanie spistości tkanek ujętych w ROI (*region of interest* – obszar badania) w postaci kolorowej mapy, na której najczęściej „ciepłe” (czerwony, żółty) kolory oznaczają miękki obszar, a „zimne” (niebieski) – twardy. Po zainstalowaniu odpowiedniego oprogramowania RTE dodatkowo umożliwiła **względne** wyznaczenie współczynnika odkształcenia (SR), pod warunkiem że w wybranym

Introduction

The significance of lymph node consistency on palpation was introduced by Hippocrates in *Peri adenôn* (Gr. *On glands*)⁽¹⁾. Neoplastically changed tissue has greater consistency than in health. It is caused by desmoplastic reaction, which is a massive, neoplastic cytokine-induced myofibroblast proliferation with increased collagen and other components of extracellular matrix production⁽²⁻⁴⁾.

For centuries, palpation was the only method of assessment of desmoplastic reaction progression. It has changed at the turn on XIX-XX century, when microscope technology enabled more precise cell evaluation⁽⁵⁾. Physicians used these two methods solely by the end of the last century.

In 1991, for the first time, Ophir *et al.* used the term ‘elastography’⁽⁶⁾. The essence of this method is Young’s modulus, which measures the ratio of deformation upon the stress being put⁽⁷⁾.

Elastography of lymph nodes was initially based on quasi-statistic analysis⁽⁸⁾. The biggest drawback back then, was an inability to evaluate elastographic and 2D images simultaneously. Lyshchik, relying on that, reported high specificity (98%) and sensitivity (85%) for examining lymph nodes in detection of metastases of head and neck tumors, for cutoff point >1,5 for the lymph node-to-muscle strain ratio (SR)⁽⁸⁾. A few years later Tan confirmed these results⁽⁹⁾.

Additionally, Lyshchik retrospectively observed that accuracy of the examination is altered by ultrasonographer’s experience, ranging from 79–92%. Over time, more advanced types of elastography appeared, for example real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE). RTE depicts consistency of tissue in ROI (*region of interest*) on color map, where usually ‘warm’ (red, yellow) colors correspond to soft, while ‘cool’ (blue) to hard areas. Having installed additional software, RTE visualize **relative** strain distribution on condition that a reference tissue (for example muscle, adipose tissue) is within the ROI⁽¹⁰⁾. On comparison, SWE measures exact **absolute** value of consistency (not a relative strain distribution as in RTE) in kilopascals (kPa)⁽¹¹⁾. SWE probe produces an acoustic radiation force (‘virtual finger’) that deforms tissue and creates shear waves, which velocity is directly dependent on tissue consistency and is based

ROI znajduje się tkanka referencyjna (np. mięsień, tkanka tłuszczowa)⁽¹⁰⁾. Dla odmiany SWE w badanych tkankach pozwala na uzyskanie dokładnych, **bezwzględnych** wartości liczbowych spistości tkanek (a nie ich odkształcenia po zastosowaniu kompresji jak w przypadku RTE), wyrażanych w kilopaskalach (kPa)⁽¹¹⁾. W celu uzyskania danych głowica SWE generuje fale dźwiękowe („wirtualny palec”) odkształcające tkanki i wtórnie tworzące w nich fale poprzeczne, których prędkość rozchodzenia się bezpośrednio zależy od spistości tkanek i opiera się na module odkształcenia liniowego Younga⁽¹²⁾. Jak udowodnił w 2014 roku Youk, SWE prezentuje nieco lepszą wartość diagnostyczną niż RTE (zmiany BI-RADS IV w sutkach)⁽¹³⁾.

Sonoelastografia RTE poza wyznaczeniem stosunku elastyczności węzłów względem okolicznych tkanek pozwala na stworzenie kolorowej mapy elastyczności. Próbując ująć to nowe narzędzie diagnostyczne w ramy umożliwiające interpretację danych, kilku autorów pokusiło się o stworzenie skali sonoelastograficznych przeznaczonych tylko dla węzłów.

Najpopularniejszymi i obecnie stosowanymi skalami są: Alam⁽¹⁴⁾, Tsukuba (Ishibashi)⁽¹⁵⁾ oraz Furukawa⁽¹⁶⁾ (ryc. 1). Ostatnio pojawiła się także publikacja Dudei i wsp., którzy w ciekawy sposób połączyli cechy sonoelastograficzne w odniesieniu do klasycznego obrazu 2D⁽¹⁷⁾. Pewną przewagą kolorowych map sonoelastograficznych nad obliczaniem współczynnika spistości w RTE może być skrócenie całkowitego czasu badania. Powyższe stwierdzenie opieramy na własnych doświadczeniach związanych z chorobami limfoproliferacyjnymi, w przebiegu których obserwowaliśmy dużą liczbę powiększonych węzłów chłonnych. Deng-Ke Teng⁽¹⁸⁾ oraz Zhi i wsp.⁽¹⁹⁾ udowodnili wprawdzie, że współczynnik odkształcenia daje wynik bardziej wiarygodny niż skale oparte jedynie na mapowaniu elastyczności za pomocą koloru, jednak ich badania opierały się na diagnostyce obecności przerzutów raków do węzłów chłonnych. Ostatnim argumentem przemawiającym za wartością map kolorystycznych jest fakt, że część producentów nie wyposaża (bądź nie wyposażała) standardowo aparatów w funkcje umożliwiające obliczenie współczynnika odkształcenia. Tak było w naszym przypadku, gdy zakupiony na przełomie 2011 i 2012 roku aparat Aplio 500 posiadał jedynie opcję elastografii mapowanej kolorem, a funkcja SR została dokupiona kilka miesięcy później.

W najnowszym piśmiennictwie dostępnych jest wiele klasyfikacji sonoelastograficznych opartych na mapowanej kolorem spistości węzłów chłonnych⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Klasyfikacje te powstały w związku z diagnostyką przerzutów do węzłów raków płaskonabłonkowych okolicy głowy i szyi oraz raków sutka. Do najczęściej używanych należą skala Tsukuba (nazywana również Ishibashi), Alam oraz Furukawa⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Wedle naszej wiedzy w dostępnej literaturze brak jest publikacji przedstawiających sonoelastograficzną klasyfikację węzłów chłonnych w przebiegu chłoniaków. Celem naszej pracy było stworzenie nowej skali lub modyfikacja i uproszczenie już istniejących pod kątem oceny węzłów chłonnych zajętych przez chłoniaki.

on Young's modulus⁽¹²⁾. In 2014, Youk proved SWE to be of more diagnostic value than RTE (BI-RADS IV in the breast)⁽¹³⁾.

RTE sonoelastography in addition to computing the lymph node-to-surrounding tissue elasticity ratio can create a color map of elasticity. In order to make this new modality useful in reading data, several authors established sonoelastographic scale scores for lymph node assessment.

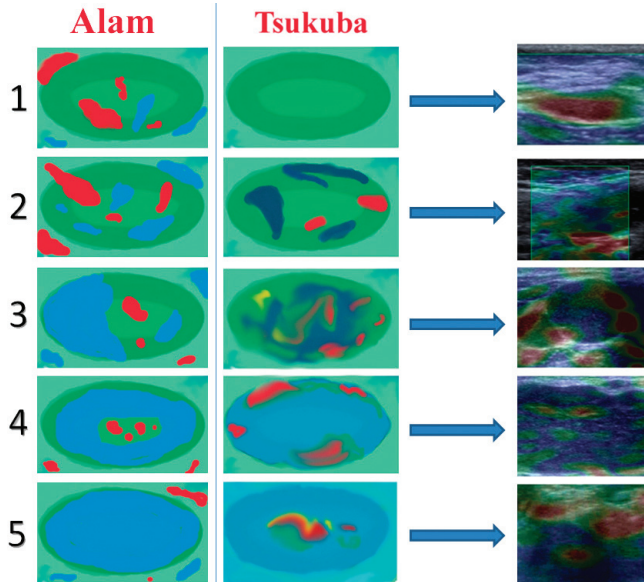
Most common and currently used scales are the following: Alam⁽¹⁴⁾, Tsukuba (Ishibashi)⁽¹⁵⁾ and Furukawa score⁽¹⁶⁾ (Fig. 1). Recently, Dudei *et al.* fused wisely sonoelastographic features with traditional 2D image⁽¹⁷⁾. Assured advantage of sonoelastographic color map over RTE-based estimation of consistency ratio is shortening of the duration of examination. Above mentioned statement is applied on our own experience in diagnosing lymphoproliferative disorders, where a high number of enlarged lymph nodes was reported. However, Deng-Ke Teng⁽¹⁸⁾ and Zhi *et al.*⁽¹⁹⁾ proved deformation ratio to be more credible than scale scores using elasticity color-mapping only, yet their studies were based on lymph node metastasis detection. Last but not least, the fact in favour of color mapping is that many companies do not facilitate (or did not so) ultrasound devices with software enabling measurement of deformation ratio. As in our case, when ultrasound machine Aplio 500 bought at the turn of 2011/2012 was featured only with a color map elastography, while SR option was acquired several months later.

There are dozens of different sonoelastographic scores based on color map consistency of lymph node⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. These scores were created to serve in lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck region or breast detection. The most common scales in use are Tsukuba score (referred to as Ishibashi score), Alam score and Furukawa score⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

As far as our research is concerned, there is no paper available on sonoelastographic scale score used for lymph node assessment in lymphoma.

In contrast to carcinoma, in the majority of non-Hodgkin lymphomas (NHL), desmoplastic reaction is absent or limited if present. In these disorders, consistency of lymph nodes is determined by dense 'folding' of rapidly proliferating cells, especially in aggressive type of NHL, for example in Burkitt's lymphoma⁽²⁰⁻²³⁾. Exceptions are the advanced subtypes of NS (*nodular sclerosis*) and MC (*mixed-cell*) of Hodgkin's lymphoma, where desmoplastic reaction is usually observed.

The TNM system is commonly used in cancer staging. If any metastasis in lymph node is present, a disease is in stage III or IV (for example papillary thyroid carcinoma). Som demonstrated, that in case of the head and neck region carcinoma, presence of metastasis in lymph node



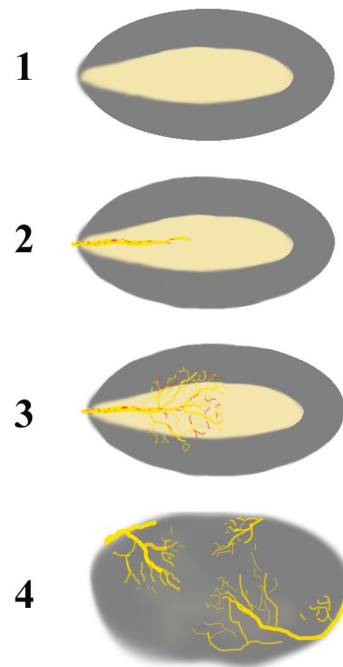
Ryc. 1. Porównanie sonoelastograficznych skal dla węzłów chłonnych i obraz odpowiednich węzłów chłonnych według skali Alam oraz Tsukuba. Dla skali Tsukuba zamieszczono dodatkowo zdjęcia

Fig. 1. Comparison of sonoelastographic scale scores for lymph node and image of lymph node according to Alam score and Tsukuba score. Additional images for Tsukuba score

W przeciwieństwie do raków w przeważającej większości chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) zjawisko desmoplazji nie występuje wcale lub obecne jest tylko w ograniczonej postaci, a na spistość węzłów chłonnych wpływa przede wszystkim gęste „upakowanie” szybko dzielących się komórek – zwłaszcza w agresywnych postaciach NHL, np. chłoniaku Burkitta⁽²⁰⁻²³⁾. Wyjątkiem są zaawansowane postaci podtypów NS (*nodular sclerosis* – stwardnienie guzkowe) i MC (*mixed cellularity* – postać mieszana) chłoniaka Hodgkina, w których desmoplazja jest typowym znaleziskiem⁽²⁴⁾.

Dla raków powszechnie używany jest system TNM, w którym obecność jakiegokolwiek przerzutu do węzłów chłonnych automatycznie podnosi stadium zaawansowania choroby na III lub IV stopień (np. rak brodawkowy tarczycy). Som wykazał, że w przebiegu raków okolicy głowy i szyi obecność przerzutów w węzłach chłonnych zmniejsza o 50% szanse na 5-letnie przeżycie, a w przypadku istnienia przerzutu kontrlateralnego szanse maleją aż o 75%⁽²⁵⁾.

W chłoniakach liczba zmienionych nowotworowo węzłów ma mniejsze znaczenie niż w klasyfikacjach TNM, na znaczeniu zyskuje natomiast topografia zmian względem kopuł przepony, a do określenia stopnia zaawansowania klinicznego stosuje się klasyfikację według Ann Arbor (ziarnica złośliwa oraz NHL u osób dorosłych)⁽²⁶⁾ lub klasyfikację Murphy’ego (NHL u dzieci)^(27,28). Znając różnicę na podłożu patomorfologicznym oraz inny algorytm oceny zaawansowania klinicznego, poza wykonaniem badania sonoelastograficznego postanowiliśmy stworzyć skalę oceny okolic węzłowych i uprościć istniejące. U każdego pacjenta



Ryc. 2. Rodzaje unaczynienia węzłów chłonnych według Westhofena
Fig. 2. Westhofen’s lymph nodes vascularisation types

decreases 5-year survival rate for 50%, and in case of contralateral metastasis for 75%⁽²⁵⁾.

The number of neoplastically altered lymph nodes in lymphoma is not so important as in the TNM system. In lymphoma, a focus is put on the topography of changes to the diaphragm and as for staging, Ann Arbour Staging for Hodgkin’s disease and NHL is used in adults⁽²⁶⁾ and Murphy Staging for NHL in children^(27,28). Bearing in mind pathomorphologic discrepancies and different staging system, we decided to conduct sonoelastographic study and create a scale score for lymph node assessment trying to make the existing ones more accessible. Examination of superficial lymph nodes were carried out as follows: the neck (Rouvière’s regions I–IV)⁽²⁹⁾, the axilla (I region), the infraclavicular fossa, the groin and parasternal lymph nodes.

Patients and methods

Ultrasonographic examination was performed with UIMV-Aplio500A device, including RTE sonoelastography, using a PLT-805AT probe with a frequency of 12 MHz.

The research group aged 10–67 was made up of: 15 patients presenting active disease (HL – 9 i NHL – 6), 16 previously treated patients with no evidence of recurrence (HL – 6 i NHL – 10). A total of 60 patients suffering from reactive lymphadenopathy was the control group. 2 patients suffering from HL were excluded as

badano powierzchownie położone regiony węzłowe: szyja (regiony I–VI według Rouvière'a)⁽²⁹⁾, doły pachowe (region I), doły podobojczykowe, pachwiny oraz węzły chłonne przymostkowe.

Materiał i metoda

Badania wykonano przy wykorzystaniu aparatu UIMV-Aplio500A z sonoelastografią RTE i 12 MHz głowicy PLT-805AT. Grupę badawczą stanowili pacjenci w wieku 10–67 lat: 15 z aktywną postacią choroby (HL – 9 i NHL – 6), 16 po zakończonym leczeniu bez cech wznowy (HL – 6 i NHL – 10). Grupę kontrolną stanowiło 60 chorych z odczynowymi limfadenopatiami. Spośród osób z aktywną postacią choroby wykluczaliśmy 2 pacjentów z HL, które otrzymały leczenie chemioterapeutyczne przed wykonaniem badania. Łącznie badaniu sonoelastograficznemu poddaliśmy 243 węzły i pakiety węzłowe u osób z aktywną postacią chłoniaka, 16 węzłów w grupie z chłoniakiem w stanie remisji i 202 węzły odczynowe. Procedura badania polegała na wykonaniu klasycznego USG regionów węzłowych powierzchownie położonych węzłów chłonnych przy użyciu głowicy liniowej (12 MHz) – szyi (regiony I–VI), dołów pachowych (region I), dołów podobojczykowych, pachwin oraz węzłów chłonnych przymostkowych – i interpretacji obrazów w oparciu o: normy wielkości węzłów chłonnych w danej lokalizacji⁽³⁰⁾ (tab. 1), **typ unaczynienia III lub IV według Westhofena**⁽³¹⁾ (ryc. 2), obniżenie echogeniczności części korowej, brak hiperechogenicznej

chemoterapeutycznej, która została zastosowana przed badaniem. Sonoelastografię 243 węzłów i węzłowych paczek u pacjentów z aktywną postacią choroby, 16 węzłów u pacjenta z remisją choroby i 202 węzłów odczynowych wykonano.

Procedura badania polegała na wykonaniu klasycznego USG regionów węzłowych powierzchownie położonych węzłów chłonnych przy użyciu głowicy liniowej (12 MHz) – szyi (regiony I–VI), dołów pachowych (region I), dołów podobojczykowych, pachwin oraz węzłów chłonnych przymostkowych – i interpretacji obrazów w oparciu o: normy wielkości węzłów chłonnych w danej lokalizacji⁽³⁰⁾ (tab. 1), **typ unaczynienia III lub IV według Westhofena**⁽³¹⁾ (ryc. 2), obniżenie echogeniczności części korowej, brak hiperechogenicznej chemoterapeutycznej, która została zastosowana przed badaniem. Sonoelastografię 243 węzłów i węzłowych paczek u pacjentów z aktywną postacią choroby, 16 węzłów u pacjenta z remisją choroby i 202 węzłów odczynowych wykonano.

Lokalizacja węzłów chłonnych <i>Localization</i>	Norma wielkości w USG <i>Ultrasonographic standard size</i>
Szyjne* <i>Neck*</i>	<5–8 mm – oś krótka ⁽³⁷⁾ <5–8 mm – short axis ⁽³⁷⁾
Dół nadobojczykowy <i>Supraclavicular fossa</i>	<5 mm – oś krótka ⁽³⁸⁾ <5 mm – short axis ⁽³⁸⁾
Węzły okolicy kąta żuchwy** (szyjno-dwubrzuścowe oraz szyjno-łopatkowe) <i>At the angle of mandible** (jugulodigastric and omohyoid nodes)</i>	<15–20 mm – oś długa ^(39,40) <9 mm – oś krótka ⁽⁴¹⁾ <15–20 mm – long axis ^(39,40) <9 mm – short axis ⁽⁴¹⁾
Miąśzowe ślinianki przyusznej/przyusznice <i>Parenchymal parotid lymph nodes</i>	<5 mm – oś krótka ⁽³⁷⁾ <5 mm – short axis ⁽³⁷⁾
Doły pachowe i podobojczykowe (poziomy I–III) <i>Axilla and infraclavicular fossa (levels I–III)</i>	<20 mm – oś długa i <10 mm – oś krótka ⁽⁴²⁾ <20 mm – long axis and <10 mm – short axis ⁽⁴²⁾
Przymostkowe <i>Parasternal</i>	<6 mm – oś długa ⁽⁴³⁾ <6 mm – long axis ⁽⁴³⁾
Pachwinowe <i>Groin</i>	<15 mm – oś krótka ⁽⁴²⁾ <20 mm – oś długa ^(44,45) <15 mm – short axis ⁽⁴²⁾ <20 mm – long axis ^(44,45)
* Ze względu na częste występowanie limfadenopatii szyjnej u dzieci (według Parka – 90% dzieci w przedziale wiekowym 4–8 lat) część źródeł (Cummings CW: Otolaryngology: Head and Neck Surgery) podaje, by za powiększone szyjne węzły chłonne u dzieci uważać te przekraczające w osi długiej 2 cm	
** Węzły te zaliczane są do II poziomu węzłowego szyi, ale z uwagi na fakt, że większość chłonki spływa do nich z okolicy migdałków i śluzówki jamy ustnej, przez co są stale pobudzone odczynowo, ich wymiary są większe	
* Due to high prevalence of cervical lymphadenopathy in children (90% in children aged 4–8 according to Park) some sources (Cummings CW: Otolaryngology: Head and Neck Surgery) imply that an enlarged lymph node in children means lymph node >2 cm in long axis.	
** These lymph nodes are classified as II nd cervical nodular level, yet they are permanently enlarged reactively as they drain the majority of lymph from tonsillar region and oral mucosa	

Tab. 1. Normy wielkości węzłów chłonnych w badanych regionach

Tab. 1. Standard size of lymph node according to localization

zatoki. Ocenie sonoelastograficznej poddano węzły wykazujące przynajmniej dwa z wymienionych kryteriów oraz węzły w ich bezpośrednim sąsiedztwie (nawet jeśli prezentowały prawidłowy obraz w USG). W przypadku policyklicznych pakietów cały konglomerat węzłowy traktowaliśmy jak „pojedynczy węzeł chłonny”. Nie rozróżniliśmy zbadanych węzłów na nowotworowe i odczynowe, choć u dzieci z HL było to możliwe – wszystkie objęte były eksperymentalnym protokołem leczniczym (EuroNet-PHL-C1), według którego rutynowo wykonywano badania PET-CT przed rozpoczęciem terapii (czyli w terminie zbliżonym do badania sonoelastograficznego). Ponieważ osoby dorosłe z HL oraz pacjenci z NHL nie miały rutynowego PET-CT, co było zgodne z zaleceniami ESMO (European Society for Medical Oncology)⁽³²⁾, postanowiliśmy nie uwzględniać jego wyników w tej pracy. Badanie polegało na wielokrotnym pulsacyjnym i prostopadłym do powierzchni skóry ucisku wybranego obszaru węzłowego, tak by obraz krzywej ucisku przedstawiał sinusoidę o „zaokrąglonych szczytach” (ryc. 3). W poprawnie technicznie wykonanym badaniu elastogramy w punktach przejścia przez linię bazową oraz maksymalnej kompresji i dekompresji były podobne (ryc. 4 A). Jeśli nie, najczęściej oznaczało to niewystarczającą dekompresję tkanek i badanie powtarzano. W przypadku, gdy grubość tkanek miękkich była mniejsza (np. ocena węzłów chłonnych karkowych), zadowalaliśmy się obrazem płaskiej sinusoidy, a obraz interpretowaliśmy w punktach maksymalnej kompresji i przejścia przez krzywą w chwili kompresji, ponieważ te typy obrazów cechowały się nieco lepszym kontrastem kolorów w obrębie węzłów chłonnych niż obrazy w fazie dekompresji (ryc. 4 B). Choć aktualnie zaleca się ocenę tkanek w czasie dekompresji, to niektórzy autorzy⁽³³⁾ uważali, że ocena w punkcie maksymalnej kompresji jest również diagnostyczna.

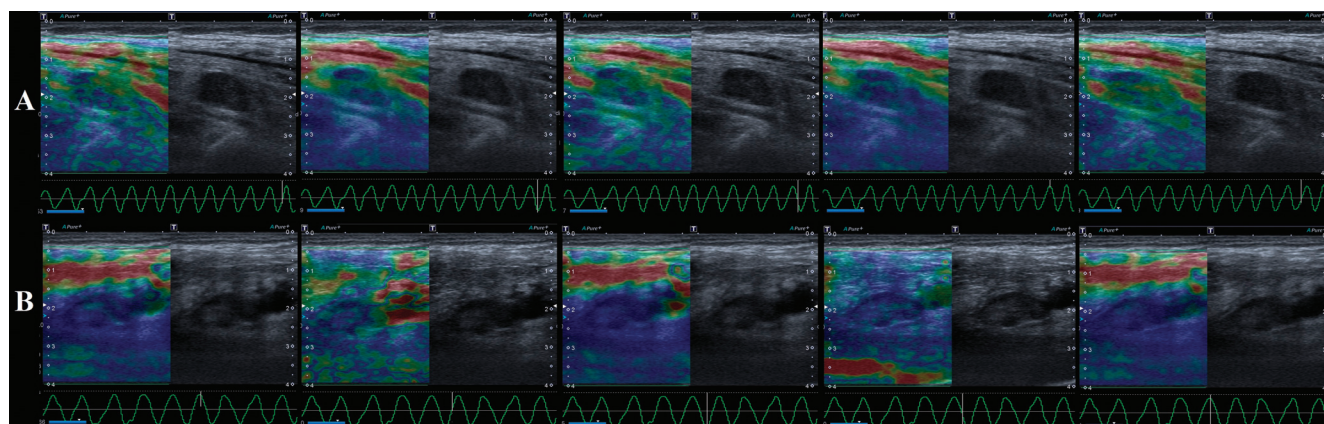
The examination consisted of multiple pulsating pressure, that was perpendicular to the skin over nodular areas, so as compression curve was sinusoid-shaped with ‘rounded peaks’ (Fig. 3).

Elastograms in properly performed examination were similar in crossing points of the baseline and points of maximal compression and decompression (Fig. 4 A). Otherwise the study was repeated, as it indicated insufficient decompression of tissue. When thickness of soft tissue was smaller (for example assessing nuchal lymph nodes), we were satisfied of plane sinusoid-shaped curve. In those cases we interpreted images in their point of maximal compression and transition through the curve on time of compression, as color contrast of lymph nodes in these type of images was better than in those obtained on time of decompression (Fig. 4 B). Several authors⁽³³⁾ claimed that evaluation at the point of maximal compression is also of diagnostic value, yet nowadays assessment during decompression is recommended.

The evaluation was based on created and used in our center modified sonoelastographic scale score for lymphoproliferative disorders, which is a chimera of Tsukuba and Furukawa scores (Fig. 5).

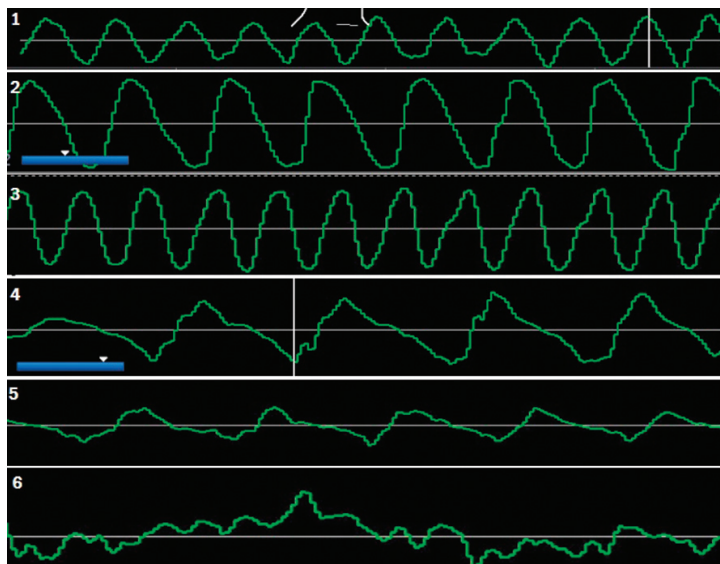
Results

One previously treated patient was diagnosed with a extensive residual mass in the mediastinum (medical history: PET-CT scan result), which was partly seen on 2D ultrasonography scans. RTE was not reproducible, thus we excluded that patient from our study.



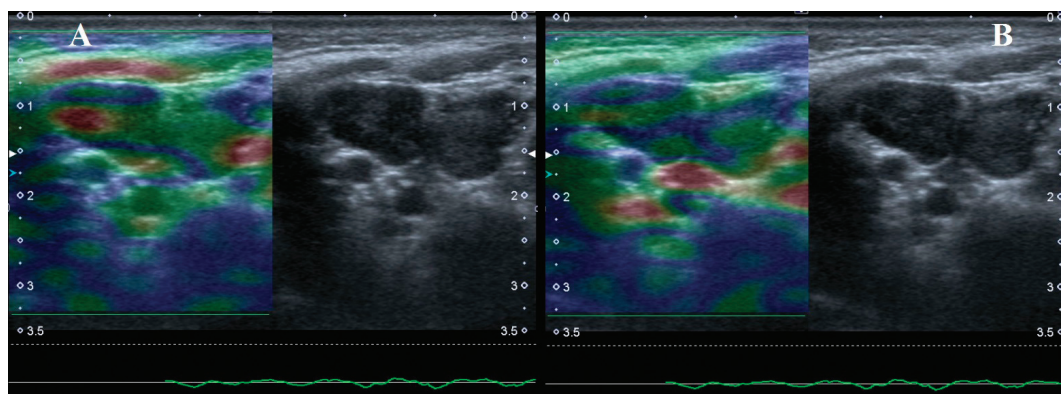
Ryc. 3. Szereg ilustracji przedstawia ten sam węzeł chłonny okolicy podkolanowej u chorego po chirurgicznym wyluszczeniu stawu kolanowego i wszczepieniu protezy z powodu mięsaka kości. Szereg obrazów A: Badania wykonane nieprawidłowo mają inny obraz w punkcie maksymalnej kompresji niż na poziomie linii bazowej (patrz też: ryc. 4). Warto zwrócić uwagę na iglicowy zapis krzywej kompresji tkankowej. Szereg obrazów B: Badanie tej samej okolicy u tego samego pacjenta wykonane prawidłowo prezentuje zbliżony obraz zarówno w szczycie krzywej, jak i na poziomie linii bazowej. Krzywa kompresji tkankowej ma kształt bardziej hiperboliczny

Fig. 3. A series of images of the same lymph node in the popliteal region in patient who has undergone enucleation of knee joint and prosthesis implantation due to sarcoma. Series of images A: Inappropriately performed examination presents different image at point of maximum compression than at baseline (see also: Fig. 4). Note a spiked wave of tissue compression curve. Series of images B: Examination of the same region and patient performed properly presents similar images both at the peak of the curve and at baseline. Parabolic shape of tissue compression curve



Ryc. 4 A. Różne typy krzywych kompresji-dekompresji. 1 – Symetryczna sinusoida o zbliżonej prędkości narastania kompresji i dekompresji oraz podobnej wysokości załamków maksymalnej kompresji i dekompresji. Na takiej krzywej prawie identyczne obrazy uzyskuje się zarówno w miejscach maksymalnej kompresji, jak i dekompresji oraz w punkcie przecięcia wykresu przez linię bazową. 2 – Niesymetryczna iglica, prędkość narastania kompresji większa niż dekompresji, zbliżona wysokość załamków maksymalnej kompresji i dekompresji – zbliżone wyniki obserwowaliśmy tylko w miejscu maksymalnej dekompresji i przecięcia linii bazowej. 3 – Niesymetryczna iglica, prędkość narastania kompresji mniejsza niż dekompresji, zbliżona wysokość załamków maksymalnej kompresji i dekompresji – zbliżone wyniki obserwowaliśmy tylko w miejscu maksymalnej dekompresji i przecięcia linii bazowej. 4 – Niesymetryczna krzywa o spłaszczonym kształcie, ale z ostrymi załamkami maksymalnej kompresji i dekompresji. Powtarzalny wynik tylko w punkcie maksymalnej dekompresji. 5 – Niesymetryczna krzywa o spłaszczonym kształcie, z płaskimi załamkami – brak powtarzalności wyników. 6 – Niesymetryczna krzywa z widoczną arytmia kompresji-dekompresji – brak powtarzalności wyników

Fig. 4 A. Types of compression-decompression curves. 1 – Symmetric sinusoid with similar velocity of compression and decompression increase and similar height of waves during compression and decompression. As for this type of curve, almost the same images at point of maximal compression, maximal decompression and at crossing point of baseline can be obtained. 2 – Spiked wave asymmetry, velocity of compression increase is greater than of decompression, similar height of waves during compression and decompression – similar result were obtained only at crossing point of baseline during maximal compression. 3 – Spiked wave asymmetry, velocity of compression increase is smaller than of decompression, similar height of waves during compression and decompression- similar result were obtained only at crossing point of baseline during maximal compression. 4 – Flat-shaped curve asymmetry with sharp waves of maximal compression and decompression. Reproducible results only at point of maximal decompression. 5 – Flat-shaped curve asymmetry with flat waves – results not reproducible. 6 – Curve asymmetry with present compression-decompression arrhythmia – results not reproducible



Ryc. 4 B. Obraz węzłów chłonnych położonych powierzchownie, kiedy nie można uzyskać sinusoidalnego zarysu krzywej kompresji. Obraz A – sonoelastogram w punkcie maksymalnej kompresji płaskiej krzywej; obraz B – sonoelastogram w punkcie maksymalnej dekompresji. W obrazie kompresji lepiej widoczne jest zróżnicowanie elastyczności w węzle chłonny, a w obrazie dekompresji zróżnicowanie elastyczności węzeł-okoliczne tkanki

Fig. 4 B. Superficial lymph nodes ultrasound image, when sinusoid-shaped curve of compression cannot be obtained. Image A – sonoelastogram at point of maximal compression of plane curve; image B – sonoelastogram at point of maximal decompression. Different levels of elasticity in lymph node is more visible during compression, while differentiation of elasticity between lymph node and surrounding tissue is more visible on decompression

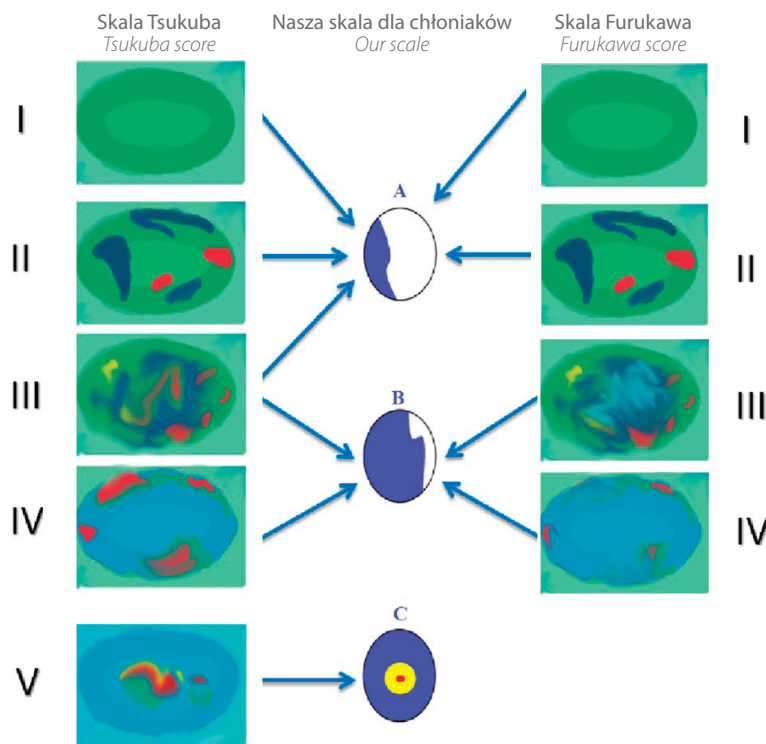
Obrazy interpretowano, bazując na opracowanej i stosowanej przez nasz ośrodek uproszczonej skali mapowania sonoelastograficznego dla zespołów limfoproliferacyjnych, stanowiącej chimerę klasyfikacji Tsukuba i Furukawa (ryc. 5).

Wyniki

W przypadku pacjentów po zakończonym leczeniu w jednym przypadku odnotowano dużą zmianę resztkową w śródpiersiu (dane z historii choroby: badanie PET-CT), widoczną jedynie fragmentarycznie w klasycznej ultrasonografii 2D. Sonoelastografia RTE (*real-time elastography*) nie dawała powtarzalnych wyników, przez co zmianę wyłączyliśmy z naszego badania.

U pacjentów z aktywnymi chłoniakami wszystkie 4 cechy w prezentacji 2D prezentowało 66 węzłów, 3 cechy – 119, 2 cechy – 58. W naszej zmodyfikowanej skali sonoelastograficznej (tab. 2) cecha A odpowiadała węzłom chłonnym mającym >50% ciepłych kolorów (zielony, czerwony), B – >50% zimnych kolorów (niebieski), C – gdy węzły odpowiadały stopniowi V według skali Tsukuba, gdy obecny był naciek na sąsiadujące tkanki lub obraz miał postać „sera z dziurami” (ryc. 6). Obraz „sera z dziurami” jest naszą obserwacją, nienotowaną we wcześniejszym piśmiennictwie. Cecha A odpowiadała obrazem Tsukuba/Furukawa IV w miejscu przecięcia linii bazowej w trakcie dekompresji oraz obecnością drobnych obszarów „miękkich kolorów” w miejscu przecięcia linii bazowej w trakcie kompresji. Obszary te odpowiadały naczyniom krwionośnym widocznym w badaniu dopplerem mocy (ryc. 5).

All four features of lymph node in 2D ultrasound considering patients presenting active form of a disease were shown in 66 cases, 3 features in 119 and 2 features in 58 cases. In ours modified sonoelastographic scale score (Tab. 2) feature A corresponded to lymph nodes presenting >50% of warm color (green, red), B – >50% of cool color (blue), feature C corresponded to the Vth grade in Tsukuba’s score, where surrounding tissue was infiltrated or the image was of “cheese with holes” appearance (Fig. 6). The “cheese with holes” appearance is our own observation that was not mentioned before. This image corresponded to Tsukuba/Furukawa IVth grade and was reproducible in crossing point of baseline during decompression and was characterized by small areas of ‘soft colors’ in crossing point of baseline during compression. These areas represented blood vessels what was confirmed in power Doppler examination (Fig. 5). The results are as follows: 4 features: type A elastogram – 10; type B – 47, type C – 9; 3 features: type A – 18, type B – 96, type C – 5; 2 features: type A – 16, type B – 40, type C – 2. Type C elastogram correlated strongly with 4 and 3 features present, 0,72 and 0,51 respectively. For 2 present features the correlation was weak (0,16). Type C elastogram was also present considering reactive lymphadenopathy, but with low frequency for 2 features – 0,7%; for 3 features the frequency was surprisingly high – 10,3%, what was probably the result of low number of cases (<30 elements). It was not observed in previously treated and in remission patients. For type C we assumed lymph nodes that presented grades III–IV only, according to Alam’s or Tsukuba’s sonoelastographic scale scores.

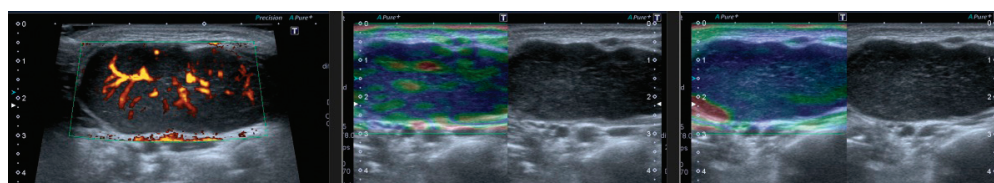


Ryc. 5. Zmodyfikowana skala sonoelastograficzna dla węzłów chłonnych w przebiegu złośliwych procesów limfoproliferacyjnych
 Fig. 5. Modified sonoelastographic scale score for lymph node assessment in malignant lymphoproliferative disorders

2 cechy 2 features			
	Aktywny HL/NHL Active HL/NHL	HL/NHL w remisji HL/NHL in remission	Odczynowa limfadenopatia Reactive lymphadenopathy
A	16	9	86
B	40	7	53
C	2	0	1
Łącznie Total	58	16	140
3 cechy 3 features			
A	18	0	18
B	96	2	9
C	5	0	3
Łącznie Total	119	2	29
4 cechy 4 features			
A	10	0	14
B	47	0	4
C	9	0	0
Łącznie Total	66	0	18

Tab. 2. Rozkład częstości występowania węzłów chłonnych wykazujących 2, 3 i 4 patologiczne cechy w badaniu USG 2D i elastogramów według uproszczonej skali przeznaczony dla chłoniaków

Tab. 2. The incidence of lymph nodes presenting 2, 3 and 4 pathologic features in 2D ultrasound and elastograms according to modified scale score for lymphoma



Ryc. 6. Duża masa węzłowa (5,3 × 2,4 cm) w prawym dole nadobojczykowym u pacjenta z HL. Widoczne silne unaczynienie typu III, brak tłuszczowej wnęki oraz obszary niejednorodnie obniżonej echogeniczności. W fazie dekompresji w miejscu przecięcia linii bazowej węzeł prezentuje obraz Tsukuba IV, w miejscu przecięcia linii bazowej w fazie kompresji – obraz Tsukuba III/IV. Obszary „dziury w serze” pokrywają się z miejscami widocznego przepływu w badaniu dopplerem mocy

Fig. 6. Extensive nodular mass (5,3 × 2,4 cm) in right supraclavicular fossa in patient presenting HL. Pronounced type III vascularisation, lack of fatty hilum and areas of heterogeneously decreased echogenicity. At crossing point of baseline on decompression, a lymph node presents type IV, whereas on compression-type III/IV of Tsukuba image. “Cheese with holes”-like areas correspond to visible flow on power Doppler

Otrzymałymi następujące wyniki: 4 cechy: elastogram A – 10; B – 47, C – 9; 3 cechy: A – 18, B – 96, C – 5; 2 cechy: A – 16, B – 40, C – 2. Cecha C występowała tym częściej, im więcej cech złośliwości wykazywał węzeł chłonny; odpowiednio: 2 cechy – 3,5%, 3 cechy – 4,2%, 4 cechy – 13,6%. Dla 4 i 3 cech częstość występowania elastogramu C wykazywała silną korelację dodatnią, wynoszącą odpowiednio 0,72 i 0,51. Dla 2 cech zaobserwowano słabą korelację dodatnią (0,16). Cecha C występowała również u osób z odczynowymi limfadenopatiami, jednak z mniejszą częstością dla 2 cech – 0,7%, a dla 3 cech wykazywała zdumiewająco wysoką częstość – 10,3%, co najpewniej było wynikiem małej próby (<30 elementów). Nie zaobserwowano jej u pacjentów po zakończonym leczeniu i bez objawów wznowy. Za węzły C uznaliśmy te, które według tradycyjnych skal sonoelastograficznych odpowiadałyby jedynie stopniom III–IV według skal Alam czy Tsukuba.

Discussion

Lymphoma requires distinct diagnostic algorithm as it presents specific for malignant lymphoproliferative disorder features. Although the methods of choice in staging are PET-CT and MR modalities, ultrasonography shows the highest level of sensitivity reaching 96,8% (for PET-CT – 91,8%). However, even with the use of FNAB (fine needle aspiration biopsy), specificity of ultrasound examination is not as high as in other modalities. Therefore finding new methods, such as sonoelastography, can attribute to specificity level improvement. Desmoplastic reaction is limited and rarely observed in NHL's, LP-HL's (nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma) and LD-HL's (lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma). The rapidly proliferating cells' 'pressure' is in charge of lymph node's consistency. Desmoplastic reaction is seen

Dyskusja

Z uwagi na specyficzny charakter złośliwych procesów limfoproliferacyjnych, którymi cechują się chłoniaki, wymagają one odmiennego algorytmu badania. Choć standardem w ocenie ich stopnia zaawansowania są badania PET-CT i MR, to USG charakteryzuje się największą czułością ze wszystkich metod obrazowania⁽³⁴⁾, sięgającą 96,8% (PET-CT – tylko 91,8%). Problem stanowi niska specyficzność, która nawet przy zastosowaniu BCI (biopsja cienkoigłowa) nie dorównuje innym metodom obrazowania. Z tego powodu istotne jest poszukiwanie sposobów pozwalających na poprawę specyficzności badania USG, do których niewątpliwie można zaliczyć sonoelastografię. W chłoniakach niezziarniczych oraz w HL LP (chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty) i LD (chłoniak Hodgkina ubogolimfocytarny) desmoplazja występuje rzadko i jedynie w ograniczonym stopniu, a za spoistość węzłów chłonnych odpowiada przede wszystkim „ciśnienie” szybko dzielących się komórek. W postaci NS (stwardnienie guzkowe) i MC (mieszanokomórkowa) chłoniaka Hodgkina desmoplazja jest obecna, ale najczęściej pojawia się dopiero w późniejszych etapach choroby, a w fazie komórkowej stwardnienia guzkowego może być nieobecna^(35,36). Taki charakter rozrostu HL NS różni się od obserwowanego w przerzutach węzłowych raków. Z powyższego powodu oraz z uwagi na fakt, że w badaniu chorych z chłoniakami często dokonuje się wielokrotnej oceny ultrasonograficznej wszystkich powierzchniowych regionów węzłowych, na znaczeniu zyskuje prosta i specyficzna dla chłoniaków skala sonoelastograficzna.

Do oceny naszej skali, tak jak i innych skal sonoelastograficznych, niezbędna jest według autorów prawidłowa technika wykonywania kompresji tkanek. Tylko wówczas można uzyskać powtarzalne elastogramy.

Choć przedstawione badania nie zostały jeszcze zakończone, to wstępnie uzyskane wyniki zachęcają do ich dalszego prowadzenia. Jednocześnie liczymy na zaangażowanie ośrodków innych niż nasz w celu weryfikacji skuteczności i przydatności zaproponowanej przez nas skali w praktyce.

Piśmiennictwo / References

- Potter P (ed.): Loeb Classic Library: Hippocrates. Vol. VIII, Harvard University Press, Cambridge 1995: 108–125.
- Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 133: 571–573.
- Yen TW, Aardal NP, Bronner MP, Thorning DR, Savard CE, Lee SP *et al.*: Myofibroblasts are responsible for the desmoplastic reaction surrounding human pancreatic carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 129–134.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
- Borst M: Die Lehre von den Geschwülsten mit einem mikroskopischen Atlas. Bergmann, Wiesbaden 1902.
- Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X: Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111–134.
- Young T: A Course of Lectures on Natural Philosophy and the Mechanical Arts. Vol. I: Text, Vol. II: Plates. Joseph Johnson, London 1807: 143–145.
- Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M *et al.*: Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography – initial experience. *Radiology* 2007; 243: 258–267.
- Tan R, Xiao Y, He Q: Ultrasound elastography: its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol* 2010; 17: 849–855.
- Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB: Real-time elastography: strain ratio measurements are influenced by the position of the reference area. *Ultraschall Med* 2011; 33: 559–568.
- Barr RG, Memo R, Schaub CR: Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q* 2012; 28: 13–20.

in NS (*nodular sclerosis*) type and MC (*mixed-cell*) type of Hodgkin's lymphoma, predominantly in advanced stages of the disease, yet in cellular phase of nodular sclerosis may be absent^(35,36). This feature of NS-HL differentiates them from carcinoma metastasis in lymph node. Considering the above, together with the fact of repeated ultrasound examinations of superficial nodular regions, simple and specific sonoelastographic scale score for lymphoma emerges.

According to the authors, an appropriate tissue compression technique is required to use ours and others sonoelastographic scale scores properly. This is the only way to obtain reproducible elastograms.

Although the study is still in progress, the preliminary results are encouraging for carrying them on. We would like to ask other clinical centers for cooperation and verification of practical effectiveness and usefulness of the above proposed scale score.

12. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS: An overview of elastography – an emerging branch of medical imaging. *Curr Med Imaging Rev* 2011; 7: 255–282.
13. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim JA: Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with B-mode ultrasonography: qualitative and quantitative assessments. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2336–2344.
14. Alam F, Naito K, Horiguchi J, Fukuda H, Tachikake T, Ito K: Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 604–610.
15. Ishibashi N, Yamagata K, Sasaki H, Seto K, Shinya Y, Ito H *et al.*: Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 389–395.
16. Furukawa MK, Fujita Y, Kubota A, Furukawa M, Hanamura H: Diagnosis of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma – usefulness of power Doppler ultrasonography and elastography. *Medix* 2007; suppl.: 20–23.
17. Dudea SM, Botar-Jid C, Dumitriu D, Vasilescu D, Manole S, Lenghel ML: Differentiating benign from malignant superficial lymph nodes with sonoelastography. *Medical Ultrason* 2013; 15: 132–139.
18. Teng DK, Wang H, Lin YQ, Sui GQ, Guo F, Sun LN: Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2081–2085.
19. Zhi H, Xiao XY, Yang HY, Ou B, Wen YL, Luo BM: Ultrasonic elastography in breast cancer diagnosis: strain ratio vs 5-point scale. *Acad Radiol* 2010; 17: 1227–1233.
20. Rubesin SE, Furth EE: Other tumors of the colon. In: Gore RM, Levine MS (eds.): *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Saunders, Philadelphia 2000: 1049–1074.
21. Regenbogen VS, Ghahremani GG, Zabrowski RJ, Rochester D: Burkitt's lymphoma of the stomach. *J Comput Tomogr* 1984; 8: 273–276.
22. Al-Kaabi J, Ahmed S, Rizvi A, Burney I: Non-Hodgkin lymphoma mimicking polymyalgia rheumatica in a young patient. *Oman Med J* 2008; 23: 189–191.
23. Birgersdotter A, Baumforth KR, Porwit A, Sjöberg J, Wei W, Björkholm M *et al.*: Inflammation and tissue repair markers distinguish the nodular sclerosis and mixed cellularity subtypes of classical Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2009; 101: 1393–1401.
24. Birgersdotter A, Baumforth KR, Wei W, Murray PG, Sjöberg J, Björkholm M *et al.*: Connective tissue growth factor is expressed in malignant cells of Hodgkin lymphoma but not in other mature B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 271–280.
25. Som PM: Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 961–969.
26. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos G, Young RC *et al.*: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630–1636.
27. Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment in childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7: 332–339.
28. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW: Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7: 186–193.
29. Rouvière H: *Lymphatic System of the Head and Neck*. Edwards Brothers, Ann Arbor (MI, USA) 1938.
30. Ferrer R: Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1313–1320.
31. Westhofen M, Reichel C, Nadjmi D: Die farblose Duplexsonographie der Halslymphknoten. *Otorhinolaryngologica Nova* 1994; 4: 285–291.
32. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 5): v168–v171.
33. Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, Iijima H, Tateishi R, Yada N *et al.*: JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. *J Med Ultrasonics* 2013; 40: 325–357.
34. Ahuja AT, Ying M: Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1691–1699.
35. Rappaport H, Berard W, Butler JJ, Dorfman RF, Lukes RJ, Thomas LB: Report of the committee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31: 1864–1865.
36. Kansal R, Singleton TP, Ross CW, Finn WG, Padmore RF, Schnitzer B: Follicular Hodgkin lymphoma: a histopathologic study. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 29–35.
37. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C: Nodal shape (S/L) and its combination with size for assessment of cervical lymphadenopathy: which cut-off should be used? *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 1169–1175.
38. van Overhagen H, Brakel K, Heijnenbroek MW, van Kasteren JH, van de Moosdijk CN, Roldaan AC *et al.*: Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US, and CT. *Radiology* 2004; 232: 75–80.
39. Bartlett ES, Walters TD, Yu E: Can axial-based nodal size criteria be used in other imaging planes to accurately determine “enlarged” head and neck lymph nodes? *ISRN Otolaryngol* 2013; 2013: 232968.
40. Cummings CW: *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. Elsevier Mosby, Philadelphia 2005.
41. Van den 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.
42. Whitman GJ, Lu TJ, Adejolu M, Krishnamurthy S, Sheppard D: Lymph node sonography. *Ultrasound Clin* 2011; 6: 369–380.
43. Stavros AT: *Breast Ultrasound*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
44. Solivetti FM, Elia F, Graceffa D, Di Carlo A: Ultrasound morphology of inguinal lymph nodes may not herald an associated pathology. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 88.
45. Habermann TM, Steensma DP: Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 723–732.