

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Nikola Zelić

**ULTRAZVUČNA OBILJEŽJA LIMFNIH
ČVOROVA AKSILE U DIJAGNOSTICI
ZLOĆUDNIH BOLESTI**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Nikola Zelić

ULTRAZVUČNA OBILJEŽJA LIMFNIH
ČVOROVA AKSILE U DIJAGNOSTICI
ZLOĆUDNIH BOLESTI

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Ovaj rad izrađen je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tatjana Rotim, dr. med

Rad ima 27 listova i 8 tablica.

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Tatjani Rotim dr. med., na velikodušnoj pomoći, strpljivosti i stručnim savjetima za vrijeme pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem se i prof. Kristini Kralik na nesebičnoj pomoći pri obradi i realizaciji statističkih podataka.

Posebno hvala mojoj djevojci, obitelji i prijateljima na strpljenju i podršci tijekom svih godina studiranja.

Nikola Zelić

Sadržaj

POPIS KRATICA	II
1. UVOD.....	1
1.1. Zloćudne bolesti	1
1.2. Limfni čvorovi.....	2
1.3. Ultrazvučna dijagnostika limfnih čvorova	3
2. CILJ RADA.....	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA.....	16
6. ZAKLJUČAK.....	21
7. SAŽETAK	22
8. SUMMARY	23
9. LITERATURA.....	24
10. ŽIVOTOPIS	27

POPIS KRATICA

CD – obojeni dopler (prema engl. *Color Doppler*)

CEUS – kontrastni ultrazvuk (prema engl. *contrast enhanced ultrasound*)

CT - kompjuterizirana tomografija (prema engl. *computed tomography*)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

FNAC – aspiracijska punkcija (prema engl. *fine needle aspiration cytology*)

HCCA - hilarni kolangokarcinom (prema engl. *hilar cholangiocarcinoma*)

MR- magnetska rezonancija

PHD- patohistološka dijagnostika

RIS- radiološki informacijski sustav

UZV- ultrazvuk

1. UVOD

1.1. Zloćudne bolesti

Zdravlje je, sukladno definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, stanje koje je obilježeno potpunim fizičkim, psihičkim i socijalnim blagostanjem, dok ju sama odsutnost bolesti ne čini takvom. Definicija je shodna ciljevima i aspiracijama iste te zajednice, ali je pojam zdravlja i bolesti teško prosto definirati jer nam ista ne kazuje ništa o osnovnim procesima u zdravlju i bolesti (1). Stanica je osnovna živa jedinica svakog tijela te je svaki organ nakupina mnoštva različitih stanica. U ljudskom tijelu ih je 100 bilijuna te se često razlikuju, ali su im neke komponente zajedničke. Uz mnoštvo raznih mikroelemenata, najosnovniji bi svakako bili: voda, ioni, bjelančevine, lipidi te ugljikohidrati. Većina stanica ima sposobnost ponovnog stvaranja dodatnih stanica. Na taj način, budu li specifične stanice tijela uništene, ostale stanice istog porijekla najčešće se dijele bez prestanka sve dok izgubljeni broj ne bude nadoknađen. S druge strane, kada dioba stanica više nije potrebna ili kada predstavlja prijetnju za organizam, stanice su podložne programiranoj smrti ili apoptozi. Apoptoza je stanična smrt koja se događa točno određenim redoslijedom, tako da, za razliku od nekroze, susjedne stanice ostaju bez oštećenja. Apoptoza može igrati ključnu ulogu u bolestima poput Alzheimerove bolesti, razvoja zloćudnih bolesti ili razvoja autoimunih bolesti. Čini se da neki lijekovi, koji su uspješno korišteni u kemoterapiji, potiču odgođenu staničnu smrt tumorskih stanica (2). Rak je skup različitih bolesti u čijoj se etiologiji krije poremećen rast promijenjenih, zloćudnih stanica. Svim vrstama zloćudnih stanica zajedničko je da proizlaze iz zdravih stanica koje su podvrgnute procesu zloćudne pretvorbe. Promjene koje su odgovorne za zloćudnu pretvorbu stanica su većinom genske mutacije, stoga smijemo reći da je rak u temelju genska bolest. Genske mutacije su nasljedne, u manjem broju slučajeva, dok najčešće nastaju kao rezultat mutacije u somatskim stanicama ili kao greška pri replikaciji deoksiribonukleinska kiselina (DNK). Zloćudne su bolesti, na svjetskoj razini, pri samom vrhu kada pričamo o javnozdravstvenom problemu. U razvijenim su zemljama na drugom mjestu po incidenciji, odmah iza kardiovaskularnih bolesti. Na učestalost pojave zloćudnih bolesti utječu razni čimbenici poput trenda starenja opće populacije te ponajviše čimbenici životnih navika (pušenje, prehrana, tjelesna aktivnost itd.). Najčešća zloćudna bolest u svijetu je rak pluća, zatim rak dojke. Slijede ga kolorektalni rak i rak prostate.

Na razini Hrvatske, karta zloćudnih bolesti prati europske i svjetske trendove te su one na drugom mjestu po uzrocima smrti u svijetu. Na prvom mjestu su, kao i u ostatku svijeta, bolesti kardiovaskularnog sustava. Za muškarce su najčešće to dakako pluća, na prvom mjestu, zatim rak prostate te kolorektalni karcinom. U žena su sjedišta karcinoma nešto drukčija. Na prvom mjestu je rak dojke, slijede ga rak pluća, debelog crijeva te trupa maternice. U žena su podatci za 2014. godinu pokazali učestalost zloćudnih bolesti 452,8 / 100.000, dok je u muškaraca ta stopa iznosila 551,2 / 100.000 (3).

1.2. Limfni čvorovi

Limfni sustav kao model sadrži mehanizam vraćanja viška tekućine iz međustaničnog prostora natrag u krvotok, čineći tako jedan od najosnovnijih mehanizama održavanje homeostaze čovjeka. Limfnim sustavom tako putuju i prijeko potrebne bjelančevine i krupne čestice čija je reapsorpcija također vrlo važna u imunološkoj obrani organizma. Sustav čine organi poput timusa, koštane srži, slezene i sami limfni čvorovi koji kao cjelina služe stvaranju i sazrijevanju limfocita. U grupu sekundarnih limfnih organa uvršteni su slezena s limfnim čvorovima te nakupinama limfnog tkiva sa svom pripadajućom sluznicom probavnog i respiracijskog trakta i kožom. Oni su odgovorni za sazrijevanje stanica imunološkog sustava. Pozicioniranje u slijedu ili u nizu limfnih žila je karakteristično za limfne čvorove. Najčešće se nalaze s fleksorne strane zglobova te su ovalna oblika, konzistencija im je meka i svijetlocrvene su boje te ih je u ljudskom tijelu oko 600. Vanjskom stranom ih obavija vezivna ovojnica (*capsula*), od nje u dubinu samoga čvora odlaze vezivne pregrade (*trabeculae*). Sadrže konkavnu udubinu (*hilum*). Na tom mjestu u čvor ulaze arterija i živac, a izlaze vena i dvije limfne žile (*vassa efferentia*). Ulazne limfne žile (*vassa afferentia*) su brojnije te im je ulazak u čvor smješten perifernije. *Cortex* – kora, u kojoj se nalaze limfni čvorići, je periferni dio limfnog čvora, dok je *medulla* – srž, duboki središnji dio limfnog čvora. Limfni čvorovi u isto vrijeme vrše zadaću izvorišta limfocita, ali i zadržavanja stranih tijela, mikroorganizama, naročito bakterija, koje se nalaze u limfi. Uz navedene tvari, limfni čvorovi sprječavaju transport i malignim stanicama, toksinima i antigenima. Tako se limfom može prenijeti i sama upala iz drugog upalnog središta u regionalne limfne čvorove – limfadenitis (4).

Limfadenopatija se definira kao povećanje limfnih čvorova više od 1 cm u promjeru (osim u regiji prepona gdje u fiziološkom stanju čvor može biti veličine i do 2 cm). Uzroci limfadenopatije mogu

biti razni pa tako imamo upalno-reaktivne limfadenopatije (virusi, bakterije, granulomatozna upala), imunološke limfadenopatije (serumske bolesti, bolesti vezivnog tkiva), maligne limfadenopatije (primarni ili sekundarni tumori) te ostala jedinstvena stanja (5). Limfadenopatija može biti lokalizirana ili generalizirana. Bolesnike s lokaliziranom limfadenopatijom potrebno je podvrgnuti procjeni etiologije koja je klasično povezana s zahvaćenom regijom. Generalizirana limfadenopatija, definirana kao limfadenopatija dvije ili više zahvaćenih regija, često ukazuje na sistemsku bolest (6). Periferna limfadenopatija, kod koje su u većini slučajeva zahvaćeni limfni čvorovi vrata, uzrokovana je prvenstveno bakterijskim i virusnim infekcijama. Ponekad, uzročnici poput Epstein-Barr virusa ili cytomegalovirusa, mogu prouzročiti bilateralni limfadenitis (7). Limfadenopatija aksilarne regije može biti povezana s raznim stanjima od kojih su nam najznačajniji limfom ili maligni tumor dojke. Može biti i povezana s infekcijama kao što je bolest mačjeg ogreba. Osnovu u dijagnostici limfadenopatije čine temeljita anamneza, detaljan fizikalni pregled te laboratorijski nalazi. Kod limfadenopatija sumnjiva uzroka, te indicije na zloćudnu bolest, neophodno je proširiti dijagnostiku i uključiti detaljnije preglede (engl. *screening, imaging*) (8).

1.3. Ultrazvučna dijagnostika limfnih čvorova

Po završetku kliničkog pregleda upuštamo se u slijedeću dijagnostičku pretragu, a to je ultrazvučni pregled. Ultrazvuk kao tehnologija se široko koristi. To je neionizirajući i neinvazivni zahvat te je upravo zbog svoje jednostavnosti, dostupnosti i niže cijene pregleda u usporedbi s ostalim tehnikama, poput magnetske rezonancije (MR) i kompjuterizirane tomografije (CT), postupak prvog izbora (9). U medicinskoj dijagnostici u uporabi prednjače longitudinalni valovi frekvencije od 2-15 MHz. Viša frekvencija dakako označava veću rezoluciju prikaza, ali je istovremeno prodornost manja. Upravo zbog toga se višim frekvencijama ne mogu prikazati dubinska tkiva i organi. Za vizualizaciju limfnih čvorova koriste se višefrekventne linearne sonde čija frekvencija a iznosi više od 7,5 MHz te se zbog toga uvrštava u visoku. Ultrazvučni snop generira se u samoj sondi, gdje su smješteni piezoelektrični kristali, te se prenosi u pacijenta. Dio ultrazvučnog snopa koji prolazi kroz tkivo reflektira se prema sondi, a dio se raspršuje i oslabljuje. Reflektirani odjeci vraćaju se u sondu, obrađuju se u računalu ultrazvučnog uređaja i prikazuju na zaslonu uređaja u tonovima sive skale. Uređaj je moguće i koordinirati posebnim postavkama programa koje su prilagođene pregledu limfnih čvorova koji bi spadali u kategoriju manjih organa. Iste te postavke

nam služe i u prepoznavanju blaže izraženih promjena te u možebitnoj kasnijoj usporedbi (10). Prikaz obojenim doplerom (CD) prikaz je vrlo važan pri opisu stupnja vaskularizacije, pravca kretanja i brzine protoka unutar limfnog čvora. CD prikazuje i morfološke i vaskularne značajke limfnog čvora koje su uvjetovane njegovom patologijom (11). Elastografija i kontrastni ultrazvuk (CEUS) su modernije neinvazivne slikovne tehnike koje pomažu u diferencijaciji benignih od malignih limfnih čvorova. Doduše, nisu lako dostupni u okruženju primarne ili sekundarne skrbi te je potrebno više stručnosti prilikom njihova rukovanja. Međutim, u odnosu na CD korisniji su u dijagnostici mikrovaskulature. CEUS označava i primjenu kontrastnih sredstava čija je primjena intravenozna u perifernu venu. Nakon kraćeg vremena se opserviraju promjene u ciljanom organu, u našem slučaju limfnom čvoru (12). Metoda elastografije koristi prednost izmijenjene elastičnosti mekih tkiva kao posljedica jedinstvenih patoloških ili fizioloških procesa. Poznato je da se solidni tumori samom svojom konzistencijom razlikuju od okolnog zdravog tkiva. Osnovni principi ove metode počivaju na tome da je maligna promjena uvijek tvrđa od benigne. Ultrazvučna elastografija pokazala je obećavajuće rezultate i napredak u dijagnostici fibroze jetre, vidljiv je napredak i u slikovnim prikazima dojke, štitne žlijezde, prostate i limfnih čvorova (13). Limfni čvor normalnih karakteristika bi na ultrazvučnom pregledu sadržavao vanjsku hipoehogenu koru (korteks) i unutarnju hiperehogenu medulu (hilus). Na ove dvije strukture tijekom vremena mogu utjecati infekcije, razne upale te dugogodišnji odgovor imunološkog sustava u općem smislu. Može dovesti i do atrofičnih promjena te stvaranja ožiljaka na limfnim čvorovima odnosno stanjivanja korteksa i povišenja njegove ehogenosti. Vremenom dolazi i do adipoznih promjena hilusa čineći ga ehogenijim što rezultira uvećanim čvorom. Ovakve promjene mogu uzrokovati krivu interpretaciju bitnih značajki pri postavljanju dijagnoze. Limfni čvorovi su u pravilu ovalna ili oblika nalik bubregu, hilarno vaskularizirani ili su avaskularni. U utvrđivanju promijenjenog limfnog čvora vodimo se važnim činjenicama od kojih bi najbitnije bile: diferenciranje limfnog čvora od ostalih izraslina, procjena izgleda čvora i etiologija promjene koja se dogodila čvoru (upalni ili maligni proces) (10).

Limfni se čvor dijagnostičkim pregledom opisuje prema više značajki. Najvažnija morfološka obilježja su: dimenzije i oblik limfnog čvora, izgled rubova, hilus, debljina korteksa, ehogenost te vaskularizacija.

1. Dimenzije i oblik limfnog čvora. Veličina limfnog čvora je značajka koja ukazuje na njegovu promjenu, neovisno je li u pitanju benigna ili maligna promjena. Oblik mu je u principu ovalan i duguljast.
2. Izgled rubova. Normalan limfni čvor u pravilu sadrži gladak i pravilan rub.
3. Hilus. Kao što smo naveli ranije, hilus je u limfnih čvorova hiperehogen. Maligno promijenjene limfne čvorove se u najvećem postotku opisuju bez vidljiva hilusa. Pošto je navedeno stanje moguće i u benignih limfnih čvorova, ova značajka svakako nije jedina i definitivna za postavljanje dijagnoze.
4. Debljina korteksa. Normalan korteks je debljine 1 - 2 mm. Njegovu debljinu je moguće odrediti samo uz postojanje hilusa. Izgleda korteksa i hilusa se uvijek definiraju zajedno. Za maligne promjene karakteristično je ekscentrično zadebljanje korteksa.
5. Ehogenost. Unutrašnja građa i ehogenost uključuju opis ehogenosti, postojanje mikrokalifikata, kortikalnih kalifikata, zona nekroze, periferni edem.
6. Vaskularizacija. Kod zdravih limfnih čvorova je hilarna, druga varijanta je da su čvorovi bez vidljivih žila (avaskularni). Periferna vaskularizacija vrlo je jasan pokazatelj maligno promijenjenog limfnog čvora (14).

Kao što smo ranije naveli, ultrazvuk je zbog brojnih prednosti prvi izbor u dijagnostici uvećanih limfnih čvorova. Razlog tomu je prvenstveno njegova jednostavnost, brzina, niska cijena, neinvazivnost, što je jedan od mogućih razloga dobrog odaziva pacijenata tom dijagnostičkom postupku. Ultrazvuk se usporedno primjenjuje s aspiracijskom punkcijom (FNAC) koja je u pravilu citološka tehnika, a vrši se u slučaju suspektnog mišljenja uvećanog limfnog čvora. FNAC je prva linija istraživanja u malignih bolesti, jednostavan je, siguran, isplativ i relativno manje invazivan (izbjegavanje ekscizijske punkcije) s prijavljenom specifičnošću od 89,8 % do 99 % i osjetljivošću od 43,8 % do 95 %. Samim time što je relativno manje invazivan, svodi moguće komplikacije na minimum. Ukratko, FNAC postupak je koji se koristi za ispitivanje površinskih masa ili

nepravilnosti koje se nalaze neposredno subkutano. U ciljanu masu uvodi se šuplja hipodermična igla. Aspirirane stanice su uzorkovane te obojane i istražene pod mikroskopom. Daljnje pozitivan citološki nalaz upućuje na nastavak pretraga, točnije patohistološku dijagnozu (PHD) (15, 16). U današnje vrijeme nerijetko se uz ultrazvučni pregled radi i CD. Temelji se na principu Dopplerovog efekta koji je baziran na varijaciji visine zvučnih valova. CD se koristi za procjenu i određivanje prisutnosti vaskularnosti, pravca kretanja i brzine protoka unutar limfnog čvora. Između ostalog može se koristiti za razna stanja kao na primjer procjenu protoka krvnog žilja, štitnjače i žlijezde slinovnice, otkrivanje vaskularnih struktura i vaskularnosti promatranih masa (17). FNAC ambulanti je zahvat koji se izvodi kod utvrđivanja izmijenjenog ili povećanog limfnog čvora. U postupku se koristi tanka igla, a debljina igle temelji se na vanjskom promjeru. Igle bi trebale biti veličine oko 23 gauge-a (promjer 0,6 mm) ili manje (promjer 0,7 mm). Nekoliko je razloga zašto je važno koristiti tanje igle: zahvat je manje bolan, uzrokuje manje krvarenja i rizik, iako rijedak, od širenja tumora iglom je znatno smanjen. Deblje igle (promjer 1,2 mm ili šire) povisuju rizik od komplikacije uključujući značajno krvarenje. Daljnji postupak uključuje primjenu šprice volumena 10 ili 20 ml koja se postavlja na iglu. Za vršenje postupka nije potrebna lokalna anestezija, osim u postupcima koji obuhvaćaju bolne regije pacijenta (bradavica, usna, vjeđa). Postupak je kratkotrajan, jeftin, pacijenti ga solidno toleriraju te su rezultati dostupni relativno brzo. Eventualna greška citološke punkcije je mogući neprimjeren, neadekvatan uzorak za analizu prouzročen greškama u pripremi i/ili bojanju preparata. Poslije navedenih postupaka, citolog je dužan izvršiti odgovarajuću analizu prikupljenih podataka, te je promjene potrebno razvrstati s obzirom na benigni ili maligni potencijal. Dijagnostička sposobnost punkcije liječnika ovisi dakako i o učestalosti vršenja navedenog postupka (18). Otkrivanje metastaza u limfnim čvorovima značajno utječe na liječenje bolesnika s primarnom zloćudnom bolešću u smislu stadija, liječenja i prognoze. Primarna zadaća radiologa je identificirati i utvrditi prisutnost bolesti u nepalpabilnim aksilarnim limfnim čvorovima. Takvi limfni čvorovi bi trebali imati odgovarajuću prediktivnu vrijednost određenu promijenjenim značajkama koje su zadovoljile kriterij za inicijalni odabir pacijenata za prethodnu disekciju aksilarnih limfnih čvorova. Značajke ili obilježja koja upućuju na aksilarnu limfadenopatiju mogu se vidjeti različitim principima snimanja, ali ultrazvuk je prva metoda izbora za procjenu aksilarnih limfnih čvorova i za izvođenje intervencija na limfnim čvorovima vođenih slikom (19).

2. CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su ispitati postoje li razlike u: dimenzijama, ehogenosti te vaskularizaciji benigno i maligno izmijenjenih limfnih čvorova aksile.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 25 ispitanika svih dobnih skupina s pristankom roditelja ili skrbnika za maloljetne osobe. Od 25 ispitanika, 18 su žene, a 7 muškarci. Obuhvaćeni ispitanici su pregledani u periodu od prosinca 2013.godine, pa sve do svibnja 2015.godine. Obuhvaćeni su pacijenti koji su otprije zaprimljeni na ultrazvučni pregled regije aksile. Uključeni su i ispitanici u kojih su limfni čvorovi bili suspekti te su ispunjavali kriterij za citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka. Na pregled su upućeni pacijenti koji su bolovali od malignih bolesti regije vrata, pluća te melanoma. Uključeni su i pacijenti s palpabilnim limfnim čvorom koji bi zbog toga bili uvršteni u skupinu limfadenopatije nepoznata uzroka. Za vrijeme ultrazvučnog pregleda, utvrdili smo da je limfni čvor morfološki izmijenjen ili je većih dimenzija od očekivanog, to je indikacija za citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka. Ukoliko bolesnik nije dao pismeno odobrenje za isti taj pregled, bio je isključen iz istraživanja. Jedan ispitanik je maloljetan te je prikupljena potvrda pristanka roditelja /skrbnika.

3.3. Metode

Kod ultrazvučnog pregleda limfnih čvorova koristila se linearna sonda frekvencije 5-13 MHz aparata ALOKA (SSD-ALPHA6-ST-ST ALOKA ProSound Digital Color System;), programskim postavkama za pregled malih organa. Analizu kliničkih podataka prikupili smo iz dostupne medicinske dokumentacije, Radiološkog informacijskog sustava (RIS), Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Ultrazvučni pregled je bio rađen u B-modu i Color Doppler-u uz uporabu medicinskog gela – Sonogel. Pacijent je tijekom pregleda bio u supinacijskom položaju. Ultrazvučni pregled je uključivao uzdužni i poprečni prikaz aksilarne regije. Doplerski protok ultrazvučne studije radio se optimiziranim

doplerskim parametrima poput niskog wall filtera za prikaz sporih protoka (50 - 100 Hz), niske skale brzine (oko 5cm/s), niske pulsirajuće opetovane frekvencije s visokom osjetljivošću za prikaz sporih protoka (700 - 1000 Hz). Obojena se jakost (engl. *colorgain*) optimizira tijekom pretrage kako bi se dobilo što bolji prikaz u boji bez artefakata. Limfni čvor će biti opisan slijedećim značajkama: dimenzije, ehogenost, te vaskularizacija obojenim doplerom. U medicinskoj dokumentaciji istražili smo povezanost bolesnika s pregledom na koji je isti upućen, stavljajući tako na prvo mjesto bolesnike s malignim bolestima. Nakon toga je ultrazvučni pregled bio izvršen. Pacijentima je od demografskih podataka evidentirana dob i spol. Nakon dijagnostičke potvrde izmijenjenog limfnog čvora, pacijentu se pojasnila obveza za citološkom punkcijom, ali naravno uz eventualne nuspojave procedure. Citološka punkcija izvodila se nakon vizualizacije deformacije, a vršila se tako da se uvodi igla pod pravim kutom (90°) u odnosu na zadanu deformaciju. Nakon ulaska igle u željeno mjesto, otvara se šprica, tim postupkom kreirali smo negativan tlak koji je neophodan za aspiraciju sadržaja. U trenutku dok se igla nalazi u ispitivanoj promjeni, pomjeramo ju 15-ak puta. Citološki uzorci su se obrađivali u suradnji s Kliničkim zavodom za kliničku citologiju. Dobiveni se preparat bojavao po May Grunwald-Giemsovoj metodi poslije čega je klinički citolog vršio analizu. Citološki preparati analizirali su se u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju binokularnim svjetlosnim mikroskopom Olympus BX 40 CY (Japan, Tokyo) uz povećanje x100, x200, x400 i x1000 te su se klasificirali u kategorije benigno i maligno. Pribavljen je pisani informirani pristanak ispitanika i suglasnost Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu, i zbog veličine uzorka, kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirani su Mann Whitney U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišteni su statistički programi RStudio (inačica 1.2.1335, RStudio Inc., Boston, MA, SAD).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 25 bolesnika koji su od prije upućeni na pregled aksile. S obzirom na spol 18 (72 %) je žena i 7 (28 %) je muškaraca. Medijan dobi ispitanika je 60 godina (interkvartilnog raspona od 45 do 70 godina) u rasponu od 14 do 77 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Žene	18 (72)
Muškarci	7 (28)
Dob ispitanika	
< 52 godine	9 (36)
52 – 67	8 (32)
> 67 godina	8 (32)

Raspon duljine čvora kreće se od 9 mm do najviše 50 mm, a širina od najmanje 2 mm do najviše 36 mm) (Tablica 2).

Tablica 2. Duljina i širina čvora

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Duljina čvora (mm)	18 (15 – 26)	9 – 50
Širina čvora (mm)	11 (7,5 – 14,5)	2 - 36

Prema uzdužnom promjeru, najviše ispitanika 11 (44 %), ima promjer od 16 – 23 mm. Prema ehogenosti, po 12 (48 %) ispitanika ima hiperehogeni hilus, zadebljan korteks ili su hipoehogeni, dok je jedan (4 %) ispitanika heteroehogen, pretežito hipoehogeni. vaskularizacija hiloperiferna, pravilna od hilusa prema periferiji je kod 18 (72 %) ispitanika. Maligni dojam je kod 7 (28 %) ispitanika. Prema citološkom nalazu malignih je 11 (44 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema podjeli prema uzdužnom promjeru, ehogenosti, vaskularizaciji, dojmu i citološkom nalazu

	Broj (%) ispitanika
Podjela prema uzdužnom promjeru	
< 16	7 (28)
16 – 23	11 (44)
> 23	7 (28)
Ehogenost	
hiperehogeni hilus,zadebljan korteks	12 (48)
heteroehogeni pretežito hipoehogeni	1 (4)
hipoehogeni	12 (48)
Vaskularizacija	
hiloperiferno,pravilno, od hilusa prema periferiji	18 (72)
nepravilno hipervaskularizirani	3 (12)
nepravilno hipovaskularizirani	2 (8)
nepravilno vaskularizirani	2 (8)
Dojam	
Benigni	6 (24)
Maligni	7 (28)
Suspektni	12 (48)
Citološki nalaz	
Benigni	13 (52)
Maligni	11 (44)
Suspektni	1 (4)

Nema značajne razlike u dobi ispitanika i duljini čvora, ali je značajno veća širina čvora kod malignog ultrazvučnog (UZV) dojma (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$) (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u dobi ispitanika, duljini i širini čvora u odnosu na UZV dojam

	Medijan (interkvartilni raspon) prema UZV dojmu			P^*
	Benigni	Maligni	Suspektni	
Dob ispitanika (godine)	52 (29 – 64)	57 (45 - 60)	69 (50 - 75)	0,16
Duljina čvora (mm)	14,5 (11,3 - 21,3)	27 (18 - 31)	17,5 (15,3 - 24,5)	0,08
Širina čvora (mm)	9 (3,5 - 11,25)	16 (11 - 26)	11,5 (7 - 12,75)	0,02

*Kruskal Wallis test

Nema značajne razlike u dobi ispitanika, duljini i širini čvora u odnosu na citološki nalaz (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u dobi ispitanika, duljini i širini čvora u odnosu na citološki nalaz

	Medijan (interkvartilni raspon) prema citološkom nalazu			P^*
	Benigni	Maligni	Suspektni [†]	
Dob ispitanika (godine)	62 (43 – 68)	59 (51 – 74)	72 (n = 1)	0,17
Duljina čvora (mm)	16 (13 – 22)	23 (18 – 29)	16 (n = 1)	> 0,99
Širina čvora (mm)	8 (5 – 12)	13 (11 – 23)	10 (n = 1)	0,80

*Mann Whitney U test; [†]zbog samo jednog ispitanika isključeni iz testiranja razlika

Nema značajnih razlika u uzdužnom promjeru i ehogenosti u odnosu na UZV dojam. Kod malignog UZV dojma značajno je više nepravilno hiper/ hipovaskulariziranih, a suspektni su značajno više nepravilno vaskularizirani u odnosu na ispitanike s hiperehogenim hilusom i zadebljanim korteksom, koji su značajnije češće benigni UZV dojam (Fisherov egzakti test, $P = 0,002$) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema uzdužnom presjeku, ehogenosti, vaskularizaciji i dojmu u odnosu na UZV dojam

	Broj/ ukupno (%) ispitanika prema UZV dojmu				P*
	Benigni	Maligni	Suspektni	Ukupno	
Podjela prema uzdužnom promjeru					
< 16	4 / 6	0 / 7	3 / 12	7 (28)	0,06
16 – 23	2 / 6	3 / 7	6 / 12	11 (44)	
> 23	0 / 6	4 / 7	3 / 12	7 (28)	
Ehogenost					
hiperehogeni hilus,zadebljan korteks	5 / 6	1 / 7	6 / 12	12 (48)	0,07
heteroehogeni pretežito hipoehogeni	0 / 6	1 / 7	0 / 12	1 (4)	
hipoehogeni	1 / 6	5 / 7	6 / 12	12 (48)	
Vaskularizacija					
hiloperiferno,pravilno, od hilusa prema periferiji	6 / 6	2 / 7	10 / 12	18 (72)	0,002
nepravilno hipervaskularizirani	0 / 6	3 / 7	0 / 12	3 (12)	
nepravilno hipovaskularizirani	0 / 6	2 / 7	0 / 12	2 (8)	
nepravilno vaskularizirani	0 / 6	0 / 7	2 / 12	2 (8)	

*Fisherov egzakti test

Nema značajnih razlika u uzdužnom promjeru i ehogenosti u odnosu na citološki nalaz. Kod malignih citoloških nalaza značajno je više nepravilno hiper/ hipovaskulariziranih te nepravilno vaskulariziranih u odnosu na ispitanike s hiperehogenim hilusom i zadebljanim korteksom, koji su značajnije češće benigni (Fisherov egzakti test, $P = 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema uzdužnom presjeku, ehogenosti, vaskularizaciji i dojmu u odnosu na citološki nalaz

	Broj/ ukupno (%) ispitanika prema citološkom nalazu				<i>P</i> *
	Benigni	Maligni	Suspekti	Ukupno	
Podjela prema uzdužnom promjeru					
< 16	6 / 13	1 / 11	0	7 (28)	0,15
16 – 23	5 / 13	5 / 11	1 / 1	11 (44)	
> 23	2 / 13	5 / 11	0	7 (28)	
Ehogenost					
hiperehogeni hilus,zadebljan korteks	7 / 13	5 / 11	0	12 (48)	0,84
heteroehogeni pretežito hipoehogeni	0	1 / 11	0	1 (4)	
hipoehogeni	6 / 13	5 / 11	1 / 1	12 (48)	
Vaskularizacija					
hiloperiferno,pravilno, od hilusa prema periferiji	13 / 13	5 / 11	0	18 (72)	0,001
nepravilno hipervaskularizirani	0	2 / 11	1 / 1	3 (12)	
nepravilno hipovaskularizirani	0	2 / 11	0	2 (8)	
nepravilno vaskularizirani	0	2 / 11	0	2 (8)	

*Fisherov egzakti test

Uspoređujući dojam i citološki nalaz, prema dojmu benigno je 6 (24 %) nalaza, a prema citološkom nalazu njih 13 (52 %), dok je prema dojmu malignih 7 (28 %), a prema citološkom nalazu značajno više, njih 11 (44 %) (McNemar Bowkerov test, $P = 0,008$) (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u raspodjeli ispitanika između UZV dojma i citološkog nalaza

	Broj/ ukupno (%) ispitanika prema citološkom nalazu				<i>P</i> *
	Benigni	Maligni	Suspekti	Ukupno	
UZV dojam					
Benigni	6	0	0	6 (24)	0,008[†]
Maligni	0	6	1	7 (28)	
Suspekti	7	5	0	12 (48)	
Ukupno	13 (52)	11 (44)	1 (4)	25 (100)	

*McNemar – Bowkerov test

5. RASPRAVA

U pozadini izmijenjenih limfnih čvorova i limfadenopatije mogu se kriti razni uzroci i razna stanja. Dakako najznačajnije i u isto vrijeme najlošije prognozirano stanje bi bila maligna promjena. Temeljito uzimanje podataka te fizikalni pregled pacijenta čine sam početak dijagnostičkog procesa. Najčešće, takav dijagnostički postupak će biti dovoljan za utvrđivanje osnovnog uzroka bolesti ili će služiti za postavljanje sumnje na promjenu koja će kasnijom laboratorijskom obradom dokazati svoje autoimuno ili infekcijsko porijeklo. U slučaju negativnog laboratorijskog testa na navedene uzroke, daljnja obrada će uključivati kompletnu krvnu sliku, ultrazvučnu dijagnostiku te na kraju biopsiju određenog limfnog čvora.

Iz ovih rezultata uočavamo kako je medijan dobi ispitanika 60 godina (interkvartilnog raspona od 45 do 70 godina) te kako su naši ispitanici većinom žene. Takav rezultat je svakako očekivan jer je aksilarna regija, zbog svoje blizine, sijelo za širenje primarnog raka dojke od kojeg većinski oboljevaju žene (20). Rak dojke je najčešće dijagnosticirani karcinom među ženama širom svijeta i postaje drugi vodeći uzrok smrti od raka. Dok je medijan dobi naših ispitanika bio 60 godina, u ostalim istraživanjima je ta dob iznosila približno 50 godina starosti (21).

U nastavku nam rezultati pokazuju da se raspon duljine limfnog čvora kreće se od 9 mm do najviše 50 mm, tj. medijan iznosi 18 mm, a širina limfnog čvora od najmanje 2 mm do najviše 36 mm, tj. medijan iznosi 11 mm. Istraživanje iz Nigerije pokazuje povezanost između dimenzija limfnih čvorova i broja limfnih čvorova zahvaćenih tumorom. U toj je studiji među 45 ispitanika gdje su veličine limfnih čvorova iznosile između 2 cm i 5 cm, samo 7 slučajeva nije imalo tumorom zahvaćene ostale limfne čvorove. Ostali brojevi kazuju kako je 6 ispitanika imalo 1-3 zahvaćena limfna čvora, 22 je imalo 3-9, a 10 slučajeva imalo je više od 10 zahvaćenih limfnih čvorova. Od 3 bolesnika s veličinom tumora višom od 5 cm, svi su imali više od 10 zahvaćenih limfnih čvorova. To pokazuje da je studija vrlo značajna. Dakle, predviđa se da s povećanjem dimenzija limfnog čvora, broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom raste (22).

Iz naših rezultata možemo uvidjeti da prema uzdužnom promjeru, najviše ispitanika ima promjer 16 – 23 mm tj. intermedijarne su veličine. Po 7 je ispitanika imalo uzdužni promjer karakteriziran kao mali (< 16 mm) te također 7 ispitanika imalo promjer (> 23 mm) karakteriziran kao veliki. Gledajući ehogenost, po 12 (48 %) ispitanika ima hiperehogeni hilus, zadebljan korteks ili su

hipoehogeni, dok je jedan (4 %) ispitanik imao heteroehogen, pretežito hipoehogeni. Vaskularizacija limfnih čvorova je većinom hiloperiferna, pravilna od hilusa prema periferiji kod 18 (72 %) ispitanika. Gledajući ultrazvučni dojam i citološki nalaz, uočavamo da je maligni ultrazvučni dojam kod 7 (28 %) ispitanika, a prema citološkom nalazu malignih je 11 (44 %).

Gledajući dobivene rezultate ovog istraživanja možemo primijetiti povezanost pojave malignog ultrazvučnog dojma sa starijom dobi (medijanom) i veličinom samog limfnog čvora. Medijan dobi je rastao, ali ne značajno, s dojmom i kategorijama benigno < maligni < suspekti. Također je rasla i duljina čvora, ali redosljedom benigno < suspektno < maligno. Jedina značajna komponenta ove tablice je širina čvora kod malignog UZV dojma.

Rezultati nam kazuju kako nema značajne razlike u dobi ispitanika, duljini i širini čvora u odnosu na citološki nalaz. Iako je medijan duljine i širine čvora bio nešto veći kod malignih čvorova nego što je slučaj kod benignih i suspektnih čvorova. Više istraživanja, u ovom slučaju autora Raje Lakshmija i ostalih, pokazuju i govore o tome da prosječni parametri dimenzija rastu od benignih prema malignim limfnim čvorovima, odnosno da su maligno izmijenjeni čvorovi znatno veći. Prethodne studije primjenjivale su različite kriterije na temelju veličine i / ili morfologije za identifikaciju metastaza u limfnim čvorovima. Kineska studija, autora Mou A i ostalih, nam govori kako veličina i oblik limfnih čvorova, kao konvencionalna metoda, nisu pouzdani i jedini pokazatelji metastaza u limfnim čvorovima. Kako bi se riješili ti problemi, volumetrija tumora izmjerena na CT-u proučavana je kao alat za predviđanje metastaza limfnih čvorova i odgovora tumora na terapiju kod raka rektuma. Druga studija koristila je radiografske kriterije promjera limfnog čvora (> 1,0 cm) ili okruglog oblika, heterogenosti, ekscentričnosti, stanjivanja hilarnih čvorova, kalcifikacije, centralne nekroze i perinodalne infiltracije za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova s osjetljivošću od 54-88 %, specifičnosti 55-66 %, točnost 61-70 % (23,24).

Primijetili smo da nema značajnih razlika u uzdužnom promjeru i ehogenosti u odnosu na ultrazvučni dojam. Promatrajući maligni ultrazvučni dojam, može se primijetiti da je značajno više nepravilno vaskulariziranih limfnih čvorova (hiper/hipovaskularizirani), dok su suspekti značajno više pravilno vaskularizirani u odnosu na ispitanike s hiperehogenim hilusom i zadebljanim korteksom, koji su značajnije češće benigni ultrazvučni dojam. Ultrazvučni dojam je nemjerljiva značajka, kulminacija nastala analizom i slobodnom procjenom samo pregledavatelja. Rezultati ultrazvučnog dojma djelomično odskaču od citoloških rezultata u ovom istraživanju, no

velik je postotak ispitanika imalo barem jednu značajku koja je odavala sumnju na maligno. Takav postotak ukazuje na visoku osjetljivost mjerenih parametara suspekcije što svakako ukazuje na to da su opisivane ultrazvučne značajke pravi izbor pri postavljanju primarne sumnje i odabiru citološke biopsije kao pregleda. Studija autora Machado MRM i ostalih navodi kao vrlo bitnom stavkom iskustvo liječnika koji vrši pregled i smatraju da je u uskoj je vezi s točnošću rezultata. Iako bitna stavka, ultrazvučni dojam pregledatelja ne smatra se ultrazvučnom značajkom za samu analizu (25).

Kao što je bio slučaj i u prethodnim rezultatima, vidljivo je da nema značajnih razlika u uzdužnom promjeru i ehogenosti u odnosu na citološki nalaz. No može se vidjeti da je 10 od ukupnih 11 malignih limfnih čvorova bilo između 16 i 23 mm uzdužnog promjera ili veće od 23 mm uzdužnog promjera. Takav rezultat nam govori da su maligni limfni čvorovi u pravilu uvijek većih dimenzija. Gledajući uzdužni promjer benignih limfnih čvorova možemo primijetiti da i oni mogu biti povećani bez obzira na svoju benignost. Ruys i ostali opisivali su ovu temu u istraživanju koje izravno istražuje povezanost između veličina limfnih čvorova i šanse za metastatsku infiltraciju u bolesnika s hilarnim kolangokarcinomom (HCCA). Utvrdili su da, iako su metastatski zahvaćeni limfni čvorovi HCCA značajno veći u usporedbi s negativnim limfnim čvorovima, klinička korisnost veličine limfnih čvorova je sumnjiva. Dok je samo 23 % limfnih čvorova većih od 10 mm bilo zahvaćeno metastatskim stanicama, 10 % limfnih čvorova manjih od 10 mm imalo je metastatske stanice. Najveća vjerojatnost za zahvat metastaza pronađena je u limfnim čvorovima većim od 30 mm. Tako da se ova ultrazvučna značajka ne može uzeti kao siguran pokazatelj dokaza malignosti, ali svakako je njena indikacija za daljnju citološku obradu pozitivnog karaktera (26).

Promatrajući značajku ehogenosti možemo vidjeti kako su i benigni i maligni čvorovi mogli biti svakog opisa ehogenosti. Tako kod benignih imamo blagu prevagu hiperehogenih limfnih čvorova kojih je bilo 7, a koji se u radu i istraživanju autora Ungureanua, navode kao normalni i povezuju se s benignim promjenama (27). Pojavu hiperehogenog hilusa u limfnih čvorova prikazali smo i u malignim limfnim čvorovima. S druge strane, imamo pojavu zloćudnijeg opisa limfnih čvorova, odnosno hipoehogenog opisa, i kod benignih limfnih čvorova kojih je bilo 6.

Rezultati su nam pokazali i podudaranje citološko malignih limfnih čvorova s hipoehogenim opisom limfnih čvorova što je svakako za očekivati jer su često povezani s malignim dojmom.

Izrazito visoku (100 %) povezanost s malignim citološkim nalazom imali smo u skupini heteroehogenih limfnih čvorova, iako smo imali samo jednog ispitanika s heteroehogenim limfnim čvorom. Studija autora Gu Y i ostalih navode kako je bitno svojstvo malignih limfnih čvorova heteroehogenost te kako njegovom prisutnošću rizik za malignost premašuje 70 % (28). Sumiravši naše rezultate značajke ehogenosti, u ovom istraživanju ehogenost limfnog čvora se ne može smatrati izuzetno točnim pokazateljem u dokazivanju maligno izmijenjenog limfnog čvora.

Rezultati značajke vaskularizacije nam kazuju da su svi benigni limfni čvorovi bili vaskularizirani pravilno, odnosno od hilusa prema periferiji. S druge pak strane, maligni su limfni čvorovi iskazali širok spektar nalaza vaskularizacije. 54 % malignih limfnih čvorova je imalo nepravilnu vaskularizaciju dok je ostatak (46 %) imalo hilarni oblik tj. bili su vaskularizirani pravilno. Također, nepravilna vaskularizacija pokazala je visoku prediktivnu vrijednost (100 %) za maligno promijenjene limfne čvorove gdje su svi nepravilno vaskularizirani limfni čvorovi pokazali citološko malignu promjenu.

Nekoliko je autora prikazalo u svojim radovima, između ostalog i SP Agrawal, kako su rast tumora i metastaze usko povezani s angiogenezom, te se na temelju toga može racionalno zaključiti da su maligni limfni čvorovi više vaskularizirani od benignih čvorova. Normalni i reaktivni limfni čvorovi ili izgledaju avaskularni ili imaju tendenciju hilarne vaskularnosti, dok metastatski čvorovi obično pokazuju perifernu ili mješovitu vaskularnost (29).

Ovim smo istraživanjem pokazali povezanost dimenzija i vaskularizacije limfnih čvorova iako i te vrijednosti mogu varirati. Češće su mali limfni čvorovi imali pravilnu, hilarnu vaskularizaciju dok su limfni čvorovi većih dimenzija bila nepravilno vaskularizirani. U ovom smo istraživanju, iako je istraživanje rađeno na manjem broju ispitanika, imali slučaj gdje su svi benigni limfni čvorovi bili pravilno vaskularizirani.

Ovim smo istraživanjem potvrdili značaj citološke punkcije koja je izvedena kao rezultat praćenja promjena ultrazvučnih obilježja. Ultrazvuk, kao prva slikovna metoda u dijagnostici, ključ je ranog bilježenja promjena na limfnim čvorovima te njihove klasifikacije. Cjelovitost cijele dijagnostike nadopunit će citološka punkcija te obrada preparata. Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka ima više prednosti, a jedna od njih je ta što se punkcijom pod ultrazvukom osigurava skupljanje uzorka iz najsuspektnijeg dijela limfnog čvora koji je otprije ultrazvučno određen. Poznato je da ultrazvučni pregled aksilarne regije i citološka punkcija, u slučaju karcinoma dojke, imaju velik

značaj u smanjenju broja kirurških zahvata ukoliko se potvrdi prisutnost metastaza. Uočene razlike između ultrazvučnog dojma i citoloških nalaza ukazuju na važnost citološke punkcije u kategoriziranju promjena limfnih čvorova.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prikazana je važnost morfoloških značajki u ultrazvučnoj dijagnostici limfnih čvorova kao prediktora u svrhu utvrđivanja malignosti perifernih limfnih čvorova.
- Uočena je važnost tehnike citološke punkcije pod kontrolom ultrazvuka te mikroskopska obrada preparata.
- Maligni su limfni čvorovi prema uzdužnom promjeru bili veći od benignih. Limfni čvorovi većih dimenzija bili su većim brojem svrstani u malignu skupinu i po dojmu i po citološkom nalazu.
- Maligni su limfni čvorovi većim brojem bili heteroehogene ili hipoehogene strukture, dok su benigni većim brojem bili hiperehogene strukture.
- Maligni su limfni čvorovi većim brojem bili nepravilno vaskularizirani, dok su benigni bili pravilne vaskularizacije. Maligni limfni čvorovi pokazali su širok spektar nalaza vaskularizacije dok su benigni bili isključivo pravilno vaskularizirani, od hilusa prema periferiji.
- Dob ispitanika i duljina limfnog čvora nisu pokazali povezanost, dok je značajna razlika vidljiva kod usporedbe širine limfnog čvora i malignog ultrazvučnog dojma.
- Dob ispitanika nije pokazala korelaciju s duljinom i širinom čvora u odnosu na citološki nalaz.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati postoje li razlike u dimenzijama, ehogenosti te vaskularizaciji benigno i maligno izmijenjenih limfnih čvorova aksile.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 25 ispitanika svih dobnih skupina. Od 25 ispitanika, 18 su žene, a 7 muškarci. Obuhvaćeni ispitanici su pregledani u periodu od prosinca 2013.godine, pa sve do svibnja 2015.godine. Za vrijeme ultrazvučnog pregleda, utvrdi li se da je limfni čvor morfološki izmijenjen ili je većih dimenzija od očekivanog, to je indikacija za citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka. Analiza kliničkih podataka prikupit će se iz medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Rezultati: Rezultati ispitivanih ultrazvučnih značajki pokazale su, iako ne značajnu, razliku između benignih i malignih limfnih čvorova. Maligni limfni čvorovi dokazani citološkim nalazima bili su nešto većih dimenzija od benignim limfnih čvorova. Također su bili heteroehogene i hipoehogene strukture za razliku od hiperehogenih benignih limfnih čvorova. Vaskularizacija je rezultatom pokazala da su svi benigni limfni čvorovi bili pravilne vaskularizacije dok su maligni limfni čvorovi bili svih vaskularnih kategorija, ali su većinski (54%) bili nepravilne vaskularizacije.

Zaključak: Temeljem rezultata istraživanja zaključili smo i potvrdili važnost ultrazvučne dijagnostike i praćenja značajki limfnih čvorova te važnost citološke punkcije pod kontrolom ultrazvuka. Zaključili smo i da rezultati ultrazvučnih značajki limfnih čvorova mogu varirati i da nisu uvijek vjerodostojni prikaz. Pokazali smo da pravilno određivanje i praćenje ultrazvučnih značajki mogu uvelike pomoći ranu citološku dijagnozu malignih promjena.

Ključne riječi: Limfni čvorovi, neoplazma, ultrasonografija.

8. SUMMARY

Title: Ultrasound features of axillary lymph nodes in the diagnosis of malignant disorders.

Objectives: The objectives of this study were to examine whether there are differences in the dimensions, echogenicity and vascularization of benign and malignant axillary lymph nodes.

Study design: Cross-sectional research with historical data.

Participants and methods: A total of 25 respondents of all age groups participated in the study. Of the 25 respondents, 18 are women and 7 are men. The included respondents were examined in the period from December 2013 until May 2015. During the ultrasound examination, if it is determined that the lymph node is morphologically altered or is larger than expected, this is an indication for ultrasound-controlled cytological puncture. The analysis of clinical data will be collected from the medical documentation of the Clinical Institute for Diagnostic and Interventional Radiology of the Clinical Hospital Center Osijek.

Results: The results of the examined ultrasound features showed, although not significant, the difference between benign and malignant lymph nodes. Malignant lymph nodes proven by cytological findings were slightly larger than benign lymph nodes. They were also heteroechoic and hypoechoic structures in contrast to hyperechoic benign lymph nodes. Vascularization showed that all benign lymph nodes were correct vascularizations, while malignant lymph nodes were of all vascular categories, but the majority (54%) were irregular vascularizations.

Conclusion: Based on the results of the research, we concluded and confirmed the importance of ultrasound diagnostics and monitoring of lymph node characteristics and the importance of cytological puncture under ultrasound control. We also concluded that the results of ultrasound features of lymph nodes may vary and are not always a reliable presentation. We have proven that proper determination and monitoring of ultrasound features can greatly help early cytological diagnosis of malignant changes.

Key words: Lymph nodes, neoplasm, ultrasonography.

9. LITERATURA

1. Gamulin S. , Marušić M., Kovač Z. ,Patofiziologija, 8. izd., Zagreb, Medicinska naklada 2018.
2. Guyton A.C., Hall J.E., Medicinska fiziologija, Jackson, 13., Medicinska naklada.2011.
3. Vrdoljak E., Belac Lovasić I., Kusić Z., Gugić D. , Juretić A., Klinička onkologija- 3. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada 2018.
4. Krmptić-Nemanić J., Marušić A., Anatomija čovjeka, 2.korigirano izdanje, Zagreb, Medicinska naklada. 2007.
5. Mihić D., Mirat J., Včev A., Interna medicina: udžbenik za studente medicine. Osijek, Medicinski fakultet Osijek, 2021.
6. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2016;94(11):896-903.
7. Kunitz G. An approach to peripheral lymphadenopathy in adult patients. West J Med]. 1985;143(3):393–396
8. Maini R, Nagalli S. Lymphadenopathy. In: StatPearls..StatPearls Publishing; 2021.
9. Kloth C, Kratzer W, Schmidberger J, Beer M, Clevert DA, Graeter T. Ultrasound 2020 - diagnostics & therapy: On the Way to Multimodal Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), Microvascular Doppler Techniques, Fusion Imaging, sonoelastography, Interventional Sonography. Rofo 2021;193(1):23–32.
10. Rotim T. Točnost značajki ultrazvučnog prikaza regionalnih limfnih čvorova u prepoznavanju presadnica tumora [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2017.
11. Misra D, Panjwani S, Rai S, Misra A, Prabhat M, Gupta P, et al. Diagnostic efficacy of color Doppler ultrasound in evaluation of cervical lymphadenopathy. Dent Res J (Isfahan) 2016;13(3):217–24.

12. Rohan K, Ramesh A, Sureshkumar S, Vijayakumar C, Abdulbasith K, Krishnaraj B. Evaluation of B-Mode and Color Doppler Ultrasound in the Diagnosis of Malignant Cervical Lymphadenopathy. *Cureus* 2020;
13. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017;7(5):1303–29.
14. Weskott HP, Ioanimescu ES. Diagnostic approach to lymph node disease in ultrasound. In: *EFSUMB Course Book on Ultrasound*. Dietrich CF, urednik. London: EFSUMB; 2012. p. 189-224
15. Tandon A, Patel T, Kaur K, Shah M, Trivedi P. Role of FNAC in extramammary tumors metastatic to the breast. *J Cytol* 2020;37(4):159–65.
16. Fayyaz MB, Niazi IK. Diagnostic accuracy of us-fnac of axillary lymph nodes in patients with primary breast cancer using sentinel lymph node biopsy as standard reference. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(2):242–7.
17. Misra D, Panjwani S, Rai S, Misra A, Prabhat M, Gupta P, Talukder SK. Diagnostic efficacy of color Doppler ultrasound in evaluation of cervical lymphadenopathy. *Dent Res J (Isfahan)*. 2016 13(3):217-24
18. Kocjan G, Chandra A, Cross P, Denton K, Giles T, Herbert A, et al. BSCC Code of Practice-- fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2009;20(5):283–96.
19. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: Concurrent diagnostic tools. *Oncologist* 2020;25(2):e231–42
20. Pelon F, Bourachot B, Kieffer Y, Magagna I, Mermet-Meillon F, Bonnet I, et al. Cancer-associated fibroblast heterogeneity in axillary lymph nodes drives metastases in breast cancer through complementary mechanisms. *Nat Commun* 2020;11(1):404
21. Zheng X, Yao Z, Huang Y, Yu Y, Wang Y, Liu Y, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer. *Nat Commun* 2020;11(1):1236.

22. Chand P, Singh S, Singh G, Kundal S, Ravish A. A study correlating the tumor site and size with the level of axillary lymph node involvement in breast cancer. *Niger J Surg* . 2020;26(1):9–15
23. Raja Lakshmi C, Sudhakara Rao M, Ravikiran A, Sathish S, Bhavana SM. Evaluation of Reliability of Ultrasonographic Parameters in Differentiating Benign and Metastatic Cervical Group of Lymph Nodes. *ISRN Otolaryngology* 2014;2014:1–7.
24. Mou A, Li H, Chen X-L, Fan Y-H, Pu H. Tumor size measured by multidetector CT in resectable colon cancer: correlation with regional lymph node metastasis and N stage. *World Journal of Surgical Oncology* 2021;19(1).
25. Machado MRM, Tavares MR, Buchpiguel CA, Chammas MC. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017 156(2):263–71.
26. Ruys AT, Ten Kate FJW, Busch OR, Engelbrecht MR, Gouma DJ, Van Gulik TM. Metastatic lymph nodes in hilar cholangiocarcinoma: does size matter?. *HPB* 2011;13(12):881–6.
27. Ungureanu L, Botar Jid C, Candrea E, Cosgarea R, Senila SC. The role of lymph node ultrasound evaluation in melanoma - review of the literature. *Med Ultrason*. 2016 Jun;18(2):224-30.
28. Gu Y, Shi H, Su C, Chen X, Zhang S, Li W, et al.. The role of endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Oncotarget* 2017;8(51):89194–202.
29. Agrawal SP, Ish P, Goel AD, Gupta N, Chakrabarti S, Bhattacharya D, et al.. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound features in differentiating malignant and benign lymph nodes. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2018;88(2).

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Nikola Zelić

Datum i mjesto rođenja: 21. Kolovoza 1996. , Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Ciglarska 2, 31 000 Osijek, Republika Hrvatska

Telefon: +385 91 157 0352

e-adresa: nikola.zelic96@gmail.com nzelic@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola Ljudevita Gaja, Osijek

2011. – 2015. Tehnička škola i prirodoslovna gimnazija Ruđera Boškovića , Osijek

2015. – 2016. Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

2016. – 2022. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

NAGRADE

Dekanova nagrada za izvannastavnu aktivnost u akademskoj 2020./2021. godini.