



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rolul ecografiei bidimensionale, Doppler și elastografiei în diagnosticul limfadenopatiilor cervicale

Doctorand Lavinia-Manuela Pop (căs. Lenghel)

Conducător științific Prof. Dr. Sorin Marian Dudea

Cluj-Napoca 2015

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Adenopatiile cervicale: anatomie și fiziologie	17
1.1. Introducere	17
1.2. Anatomie și fiziologie	18
1.3. Manifestări clinice	19
1.4. Entități patologice ale limfonodulilor	20
2. Clasificarea limfonodulilor. Căi de drenaj limfatice	21
2.1. Clasificarea chirurgicală. Relația între localizare și patologie	22
2.1.1. Nivelul I	22
2.1.2. Nivelul II	22
2.1.3. Nivelul III	23
2.1.4. Nivelul IV	23
2.1.5. Nivelul V	23
2.1.6. Nivelul VI	23
2.2. Clasificarea topografică (triunghiurile cervicale)	24
2.2.1. Triunghiul cervical anterior	24
2.2.2. Triunghiul cervical posterior	25
3. Tehnica de examinare ultrasonografică	27
3.1. Considerații tehnice	27
4. Aplicațiile tehnicilor ultrasonografice de investigație a adenopatiilor cervicale	29
4.1. Criterii bidimensionale	29
4.1.1. Dimensiunea	29
4.1.2. Forma	29
4.1.3. Hilul	30
4.1.4. Ecogenitatea	30
4.1.5. Marginile	30
4.1.6. Modificări structurale	31
4.1.6.1. Hipertrofia focală corticală (hiperplazia corticală)	31
4.1.6.2. Necroza	31
4.1.6.3. Aspectul reticular	31
4.1.6.4. Calcificările	31
4.1.6.5. Confluența și edemul tisular periganglionar (haloul periferic)	32
4.1. Criterii Doppler	32
4.2.1. Absența sau prezența vascularizației	32
4.2.2. Distribuția și localizarea vaselor	32
4.2.3. Pediculi vasculari	32
4.2.4. Rezistența vasculară	33

4.3. Criteriile elastografice	33
4.3.1. Elastografia strain (în timp real)	33
4.3.1.1. Scorurile elastografice. Valoare diagnostică	33
4.3.1.2. Strain ratio sau indicele relativ al rigidității (SR). Valoare diagnostică	34
4.3.2. Elastografia shear-wave	34
4.4. Ecografia cu contrast	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	39
2. Metodologie generală	41
2.1. Standardul de referință - histologia	41
2.2. Protocolul de examinare ultrasonografică	41
2.3. Analiza imaginilor	42
2.4. Analiza statistică	42
3. Studiul I. Valoarea diagnostică a unui scor nou pentru diferențierea sonoelastografică a limfonodulilor cervicali benigni și maligni	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru	45
3.3. Material și Metodă	46
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	50
3.6. Concluzii	52
4. Studiul II. Studiu comparativ a trei scoruri sonoelastografice pentru diferențierea limfonodulilor cervicali benigni și maligni	53
4.1. Introducere	53
4.2. Ipoteza de lucru	53
4.3. Material și Metodă	54
4.4. Rezultate	56
4.5. Discuții	62
4.6. Concluzii	65
5. Studiul III. Valoarea diagnostică a criteriilor bidimensionale, Doppler și sonoelastografice pentru diferențierea limfonodulilor benigni și maligni din regiunea cervicală	67
5.1. Introducere	67
5.2. Ipoteza de lucru	68
5.3. Material și Metodă	68
5.4. Rezultate	69
5.5. Discuții	76
5.6. Concluzii	78
6. Concluzii generale	79
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	81
REFERINȚE	83

Cuvinte cheie: ultrasonografie, limfonoduli, regiune cervicală, elastografie, bidimensional, Doppler.

INTRODUCERE

Adenopatiile cervicale maligne reprezintă o problemă de sănătate națională și internațională, cu prevalență aflată în creștere, în pofida avansării tehnologiei medicale. Limfonodulii cervicali pot fi afectați și de patologii benigne, uneori mimând aspecte maligne. O situație dificilă este când o adenopatie malignă este eronat interpretată ca fiind benignă. Această eroare poate produce consecințe severe asupra prognosticului pacienților, tratament inadecvat sau întârzierea instituirii terapiei optime. Rolul cel mai important al tehnicilor imagistice este de a oferi informații valoroase privind caracteristicile adenopatiilor cervicale și de a distinge cu acuratețe crescută între entitățile benigne și maligne, cu impact complet diferit asupra ratei de supraviețuire și calității vieții pacientului. Ultrasonografia (US) este tehnica imagistică de primă intenție utilizată pentru evaluarea structurilor și organelor superficiale, drept urmare fiind folosită de asemenea în examinarea regiunii cervicale. Un număr mare de avantaje recomandă US ca metoda de primă linie pentru detectarea malignității.

În practica clinică curentă sunt folosite tehnicile ultrasonografice bidimensionale și Doppler. Dezvoltarea recentă a ultrasonografiei pentru estimarea rigidității tisulare poate duce la îmbunătățirea acurateței diagnostice a US pentru diagnosticul diferențial al adenopatiilor benigne de cele maligne. Beneficiind de un aparat dotat cu sondă liniară având modulul de elastografie în timp real (strain) în Departamentul de Ultrasonografie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj și Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, primul pas a fost de a testa această tehnică recent introdusă pentru diagnosticul adenopatiilor cervicale maligne. În acest scop, un scor sonoelastografic nou, original, a fost propus și evaluat, cu rezultate promițătoare în ceea ce privește aplicabilitatea clinică. Rămânând în acest domeniu, de mare actualitate, un al doilea studiu a fost efectuat, analizând o variantă simplificată a scorului propus, comparând valoarea diagnostică cu alte două scoruri elastografice din literatură. Al treilea studiu își propune să analizeze valoarea diagnostică a criteriilor bidimensionale, Doppler și elastografice și să aprecieze acuratețea acestora în detectarea malignității. Rezultatele obținute au fost comparate cu datele raportate în literatura de specialitate. Toate studiile descrise în cadrul tezei au inclus și limfomul în categoria malignă. Această idee a condus la două analize separate, în fiecare studiu, pentru a observa efectul particular al acestuia asupra aspectului ecografic și valorii diagnostice.

Rezultatele obținute sunt încurajatoare, dar studiile viitoare sunt necesare, cu evaluarea unor loturi mai mari de pacienți, includerea în cadrul studiilor a tehnicilor ultrasonografice noi (elastografia shear-wave, ecografia cu contrast), pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului diferențial benign-malign al adenopatiilor cervicale.

Au fost considerați pentru evaluare pacienți cu adenopatii cervicale care au fost examinați ecografic în perioada octombrie 2009 - septembrie 2013. Baza de date obținută a conținut imagini bidimensionale, Doppler și elastografice. Standardul de aur a fost reprezentat de rezultatele histopatologice. Pacienții au semnat consimțământ informat înainte de toate intervențiile terapeutice, cum ar fi biopsia sau evidarea ganglionară. S-a renunțat la

consimțământul informat scris pentru analiza retrospectivă a datelor. Lotul de studiu a fost selectat folosind criteriile de includere și excludere descrise în fiecare studiu.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul I. Valoarea diagnostică a unui scor nou pentru diferențierea sonoelastografică a limfonodulilor cervicali benigni și maligni

Scopul studiului. Studiul propune explorarea valorii diagnostice a sonoelastografiei pentru diferențierea caracterului benign-malign al limfonodulilor superficiali.

Material și Metodă. Timp de 30 de luni, 42 de pacienți au fost examinați prin ultrasonografie, cu evaluarea adenopatiilor cervicale superficiale. Imaginile obținute au fost stocate într-o bază de date, conținând informații bidimensionale, Doppler și sonoelastografice. Au fost analizate imaginile elastografice a 69 de limfonoduli (30 benigni și 39 maligni). Acestea au fost clasificate conform unui scor elastografic nou, cu 8 modele. Au fost evaluate variabilitatea interobservator și aria de sub curba ROC (AUROC).

Rezultate. Analiza variabilității interobservator pentru scorul investigat a avut un indice Kappa = 0.687, 95% CI [0.572-0.802], cu o eroare standard = 0.059. În cazul diferențierii caracterului benign-malign, AUROC a fost de 0.846, cu sensibilitate de 66.67% și o specificitate de 96.67% pentru un scor > 3. După excluderea limfoamelor, în cadrul analizei limfonodulilor benigni și metastatici, același criteriu a demonstrat o arie sub curba ROC de 0.855, cu o sensibilitate de 71.43% și o specificitate de 96.67%.

Concluzii. Studiul demonstrează că scorul original propus prezintă o variabilitate interobservator redusă. Scorul propus are o specificitate foarte bună și o sensibilitate rezonabilă în diferențierea caracterului benign-malign al adenopatiilor cervicale.

Studiul II. Analiza comparativă a trei scoruri sonoelastografice pentru diferențierea limfadenopatiilor cervicale benigne și maligne

Scopul studiului. A fost explorată valoarea diagnostică a elastografiei în timp real în diferențierea limfadenopatiilor cervicale benigne și maligne. Acest studiu a evaluat utilitatea a trei scoruri elastografice diferite: două propuse în literatură (de către Alam și colaboratorii - S1 și de Furukawa și colaboratorii - S2) și a unui scor original (S3).

Material și Metodă. S-au evaluat retrospectiv un număr de 64 de pacienți cu 120 de limfonoduli, 50 benigni și 70 maligni (50 metastatici și 20 cu limfom). Scorul elastografic propus de grupul nostru include șase modele: 1 – întreg limfonodulul este moale (roșu sau verde, similar cu țesuturile adiacente), 2 – <50% din suprafața limfonodulului este rigidă, fără noduli hipoecogeni individualizați sau cu noduli hipoecogeni elastici în structura limfoganglionului, 3 – <50% din suprafața limfonodulului este rigidă și sunt identificați noduli hipoecogeni rigizi în structura limfoganglionului, 4 – 50% - 100% din suprafața limfonodulului este rigidă, cu sau fără noduli hipoecogeni duri vizibili în structura limfoganglionului, 5 – rigiditatea ocupă în întregime suprafața limfonodulului cu sau fără extensie în țesuturile moi învecinate și 6 – limfonodul rigid care conține arii lichidiene (necroza). Au fost interpretate imaginile sonoelastografice a 50 de limfonoduli benigni și 70 maligni. A fost analizată aria de sub curba ROC (AUROC) pentru diferențierea între adenopatiile benigne vs. maligne și benigne vs. metastatice pentru toate cele trei scoruri elastografice.

Rezultate. În prima analiză statistică au fost luate în considerare toate adenopatiile maligne (metastatice și limfoame). Scorul S1 a avut o curbă AUROC = 0.873 (95%CI [0.805 - 0.918], unde CI = intervalul de confidență; $p < 0.001$), sensibilitatea (Se) = 58.57%, și specificitatea (Sp) = 96%. Pentru scorul S2 AUROC a fost 0.890 (95%CI [0.824 - 0.933], $p < 0.001$), Se=92.86%, și Sp=72%. Pentru scorul S3, AUROC a fost 0.852 (95%CI [0.778 - 0.902], $p < 0.001$), Se = 64.29%, și Sp = 94%). În cea de-a doua analiză au fost incluse doar adenopatiile metastatice și benigne. Pentru scorul S1 AUROC a fost 0.884 (95%CI [0.809 - 0.932], $p < 0.001$), Se = 64%, și Sp = 96%. Scorul S2 a produs o curba AUROC = 0.894 (95%CI [0.818 - 0.939], $p < 0.001$), Se = 92%, și Sp = 72%. Pentru scorul S3, AUROC a fost 0.856 (95%CI [0.771 - 0.911], $p < 0.001$), Se = 66%, și Sp = 94%.

Concluzii. Studiul de față nu identifică diferențe statistic semnificative în ceea ce privește valoarea diagnostică a celor trei scoruri elastografice investigate.

Studiul III. Valoarea diagnostică a criteriilor bidimensionale, Doppler și sonoelastografice pentru diferențierea limfonodulilor benigni și maligni din regiunea cervicală

Scopul studiului. Studiul își propune să exploreze valoarea diagnostică a criteriilor ecografice bidimensionale, Doppler și elastografice în vederea diferențierii caracterului benign / malign al limfonodulilor din regiunea cervicală..

Material și Metodă. Timp de 47 de luni (între Octombrie 2009 - Septembrie 2013) au fost înregistrate datele aparținând a 64 de pacienți examinați ecografic în Divizia de Ultrasonografie a Departamentului de Radiologie, din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență, pentru evaluarea adenopatiilor superficiale cervicale, au fost stocate. Au fost colectate date privind distribuția demografică, localizarea și dimensiunile limfonodulilor cervicali, precum și imaginile obținute la examinarea în scara gri (dimensiunea, ecogenitatea, marginile, delimitarea, modificările de structură), Doppler (prezența și distribuția vascularizației, indicii de rezistivitate - RI, indicele de pulsilitate - PI) și sonoelastografice (precum elasticitatea sau rigiditatea și măsurarea valorii indexului relativ de rigiditate - strain ratio, SR, comparativ cu musculatura laterocervicală). Lotul inclus în studiu este similar cu cel din studiul II.

Rezultate. Dintre criteriile bidimensionale utilizate pentru diagnosticul adenopatiilor maligne, forma rotundă a avut o sensibilitate = 70%, dar nu a fost specifică; modificările marginilor limfonodulare au demonstrat o sensibilitate (Se) = 97%, o specificitate (Sp) = 88%; hipoecogenitatea a avut o Se = 94% și o Sp = 14%; modificările structurale (ariile lichidiene, hipoecogene, microcalcifierile) au avut o Se = 58% și o Sp = 100%. Dintre criteriile Doppler, prezența semnalului vascular atât în hilul ganglionar cât și în cortex sau predominant în cortex au indicat o Se = 84% și o Sp = 92%, iar $RI > 0.7$ a avut o Se = 42% și o Sp = 93%. Scorul elastografic propus de grupul nostru a avut o Se = 64.29 % și o Sp = 94% când au fost incluși toți limfoganglionii maligni, și o Se = 66% și o Sp = 94 % când au fost excluse limfoamele. Acest scor a demonstrat cea mai mică variabilitate interobservator (ambii examinatori au atribuit același scor) (indicele kappa =0.879). SR la o valoare prag de 1,56 a avut o Se = 75% și o Sp = 74 % când au fost considerate toate adenopatiile maligne, cu o creștere a Se la 82% și fără modificarea Sp când au fost excluse limfoamele.

Concluzii. Dintre criteriile bidimensionale și Doppler, modificările marginilor nodulare și prezența semnalului vascular în corticala ganglionară au indicat atât o sensibilitate cât și o sensibilitate crescute, în timp ce restul criteriilor luate în considerare au avut fie o sensibilitate

ridicată cu o specificitate scăzută sau o sensibilitate scăzută cu o specificitate ridicată. Scorul elastografic propus de grupul nostru a avut o variabilitate interobservator foarte bună, o sensibilitate rezonabilă și o specificitate foarte crescută în diferențierea adenopatiilor cervicale benigne și maligne.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Îmbunătățirea permanentă a tehnicilor ultrasonografice existente și dezvoltarea unor metode noi, determină un avantaj important în detectarea aspectelor maligne cervicale.

Lucrarea de față scoate în evidență aportul ultrasonografiei cu evaluarea tehnicilor utilizate de rutină în practica clinică (în scară gri și Doppler), cu includerea sonoelastografiei pentru evaluarea limfadenopatiilor cervicale. Mergând pe această direcție un scor elastografic nou a fost propus pentru îmbunătățirea acurateții diagnostice a acestei metode. Scorul este modificat ulterior pentru a-i crește aplicabilitatea clinică. Un studiu comparativ cu alte două scoruri deja bine cunoscute și studiate a demonstrat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea diagnostică. După cunoștințele noastre, la momentul implementării acestui studiu, nu s-a mai descris în literatura de specialitate o astfel de comparație.

Se abordează o analiză defalcată pe patologie malignă, urmărind efectul particular al limfoamelor asupra criteriilor ultrasonografice de diagnostic diferențial.

Abordarea ultrasonografică multimodală a limfoganglionilor superficiali va fi principala noastră preocupare în viitorul apropiat, cu includerea în analiză și a altor tehnici ultrasonografice de actualitate (elastografia shear-wave și ecografia cu contrast).

PhD SCHOOL

SUMMARY OF THE PhD THESIS

The role of grey-scale, Doppler and elastography ultrasound for the diagnosis of cervical lymph nodes

PhD Student **Lavinia-Manuela Pop (căs. Lenghel)**

PhD Scientific Coordinators **Prof. Dr. Sorin Marian Ducea**

Cluj-Napoca 2015

CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF THE ART	
1. Cervical lymphadenopathies: anatomy and pathology	17
1.1. Introduction	17
1.2. Anatomy and physiology	18
1.3. Clinical evaluation	19
1.4. The pathological entities of the lymph nodes	20
2. Classification of the lymph nodes. Pathways of lymph node drainage	21
2.1. Surgical classification. The relationship between location and pathology	22
2.1.1. Level I	22
2.1.2. Level II	22
2.1.3. Level III	23
2.1.4. Level IV	23
2.1.5. Level V	23
2.1.6. Level VI	23
2.2. Topographical classification (cervical triangles)	24
2.2.1. The anterior cervical triangle	24
2.2.2. The posterior cervical triangle	25
3. The ultrasonographic examination technique	27
3.1. Technical considerations	27
4. Application of the ultrasonographic techniques for the evaluation of the cervical adenopathies	29
4.1. Grey-scale criteria	29
4.1.1. Size	29
4.1.2. Shape	29
4.1.3. Hilum	30
4.1.4. Echogenicity	30
4.1.5. Margins	30
4.1.6. Structural changes	31
4.1.6.1. Focal cortical nodules (cortical hyperplasia, hypertrophy)	31
4.1.6.2. Necrosis	31
4.1.6.3. Reticulation	31
4.1.6.4. Calcifications	31
4.1.6.5. Matting and soft tissue edema (peripheral halo)	32
4.2. Doppler criteria	32
4.2.1. The absence or presence of the vessels	32
4.2.2. Vascular distribution and location	32
4.2.3. Vascular pedicles	32
4.2.4. Vascular resistance	33
4.3. Elastographic criteria	33
4.3.1. Strain (real-time) elastography	33
4.3.1.1. Elastographic scoring systems. Diagnostic value	33

4.3.1.2. Strain ratio or relative stiffness index (SR). Diagnostic value	34
4.3.2. Shear-wave elastography	34
4.4. Contrast enhanced ultrasound	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis and objectives	39
2. General methodology	41
2.1. Reference standard protocol—histology	41
2.2. Ultrasonographic examination protocol	41
2.3. Image analysis	42
2.4. Statistical analysis	43
3. Study I. The value of a new score for sonoelastographic differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	45
3.3. Material and Method	46
3.4. Results	48
3.5. Discussion	50
3.6. Conclusions	52
4. Study II. Comparative study of three sonoelastographic scores for the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes	53
4.1. Introduction	53
4.2. Work hypothesis	53
4.3. Material and Method	54
4.4. Results	56
4.5. Discussion	61
4.6. Conclusions	64
5. Study III. Diagnostic value of grey-scale, Doppler and sonoelastographic criteria for the differentiation between benign and malignant lymph nodes in the neck	67
5.1. Introduction	67
5.2. Work hypothesis	67
5.3. Material and Method	68
5.4. Results	69
5.5. Discussion	76
5.6. Conclusions	78
6. General conclusions	79
7. Originality and innovative contribution	81
REFERENCESES	83

Key words: ultrasonography, lymph nodes, cervical region, elastography, grey-scale, Doppler.

INTRODUCTION

Cervical lymph nodes malignancies represent a national and international health problem, with a worldwide increasing prevalence, despite the advanced medical technology. The head and neck nodes are also affected by benign conditions, some times mimicking malignant appearance. A very difficult situation is when a malignant lymph nodes is misinterpreted as benign. This error can produce severe consequences on the prognosis of the patient, inappropriate treatment or delays in providing the optimal therapy. The most important task for imaging techniques is to provide valuable informations regarding the characteristic of the cervical adenopathies and to distinguish with high accuracy between benign and malignant condition, with completely different impact on the survival rate and on the status of the patient. Ultrasonography (US) is the first imaging technique used for evaluation of superficial organs and structures, therefore is used also in cervical examination. A large number of advantages recommend US as the first line method in detecting malignancy.

Routinely, grey-scale and Doppler ultrasonographic techniques are used in the clinical practice. Recently development of the sonoelastography for the estimation of the stiffness of the tissues may improve the diagnostic accuracy of US for the differential diagnosis between benign and malignant lymph nodes. Having the benefit of a machine with real-time elastography in the Division of Ultrasound from the Emergency County Hospital and "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, the first step of the doctoral research was to test the diagnostic value of this novel method for the diagnosis of malignant cervical lymphadenopathies. In this respect a new, original, elastographic scoring system was proposed and evaluated, with promising results regarding the clinical applicability. Remaining in this area, which in these days is of highly interest, a second study was performed for analysing a simplified variant of the score in comparison with two others scoring systems in terms of diagnostic value. The third study aims to assess the diagnostic value of grey-scale, Doppler and sonoelastographic criteria and appreciate the accuracy of the signs used for detecting malignancy. The results were compared with the data reported in the literature.

All the studies described in the thesis included lymphomatous nodes in the malignant group. This idea conducted at two separate analyses, in each study, to observe the effect of these peculiar aspects on the diagnostic value and appearance.

The results obtained were encouraging, but further studies are required. In the future, our main concern will be to assess a larger number of lymph nodes and patients and include new US techniques (shear-wave elastography, contrast-enhanced ultrasound) for improving the differential diagnosis between benign and malignant cervical lymph nodes.

Patients with cervical lymph nodes were routinely examined with ultrasound between October 2009 - September 2013. The resulting database contained grez+scale, Doppler and sonoelastographic images. The standard reference was the pathological report. The patients signed the informed consent before all the therapeutical interventions, such as biopsy or excision. Due to the retrospective character of the study, the written consent was waived. The study lot was selected according to the inclusion and exclusion criteria described in every study.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study I. Non-invasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis using gadoxetic acid-enhanced MRI In patients with non-alcoholic fatty liver disease

Purpose. The aim of this study is to explore the diagnostic value of sonoelastography for the differentiation between benign and malignant superficial lymph nodes of the neck. In this respect the utility of an original scoring system was explored.

Materials and Methods. Over a period of 30 months 42 patients were examined routinely for the assessment of superficial lymph nodes of the neck. The images obtained were recorded in a data base containing grey-scale, Doppler and sonoelastographic information and images. The sonoelastographic images of 69 lymph nodes (30 benign and 39 malignant) were assessed. The images were scored according to a new, eight pattern scoring system proposed by our group. Interobserver agreement and area under the ROC curve (AUROC) for the differentiation between benign vs. malignant and benign vs. metastatic nodes were analyzed.

Results. The analysis of the interobserver agreement for the investigated score provided a weighted Kappa = 0.687, 95%CI [0.572 to 0.802] and standard error = 0.059. In the differentiation benign – malignant, the AUROC was 0.846, with sensitivity of 66.67% and specificity of 96.67% for score >3. In the differentiation between benign and metastasis, the same criterion provided an AUROC of 0.855, with sensitivity of 71.43 and specificity of 96.67%.

Conclusions. Our study suggests that applying the proposed score provides good interobserver agreement. The score also provided very good specificity and reasonable sensitivity in the differentiation between malignant and benign lymph nodes in the neck.

Study II. Comparative study of three sonoelastographic scores for the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes

Purpose. The aim of the study was to explore the diagnostic value of real-time elastography for the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. In this respect, the present study evaluates the utility of three different sonoelastographic scoring systems: two scores proposed in the literature (by Alam et al. - S1 and by Furukawa et al. - S2) and an original score proposed by our group.

Material and Methods. The study was retrospective and assessed 64 patients with 120 lymph nodes, 50 benign and 70 malignant (50 metastatic and 20 lymphomas). The scoring system proposed by our group describe six patterns of the elastographic images: pattern 1 - the whole node is soft (red or green, similar to the surrounding tissues), pattern 2 – <50% of the node surface is blue with no individualized hypoechoic nodules or with soft hypoechoic nodules in the lymph node structure, pattern 3 – <50% of the nodule surface is blue and individualized hard hypoechoic nodules are seen in the lymph node structure, pattern 4 – 50% - 100% of the nodule surface is blue with or without individualized hard hypoechoic nodules in the lymph node structure, pattern 5 – the blue area covers the whole nodule with or without extension in the neighboring soft tissues and pattern 6 – blue (hard) nodule containing fluid areas (necrosis). The sonoelastographic images of 50 benign and 70 malignant lymph nodes were assessed. The area under the ROC curve (AUROC) for the differentiation between benign vs. malignant and benign vs. metastatic nodes were analyzed for the three scoring systems.

Results. In the first analysis all the malignant lymph nodes were included (metastatic and lymphomatous). The S1 score showed an AUROC = 0.873 (95%CI [0.805 - 0.918], where CI = confidence interval; $p < 0.001$), sensibility (Se) = 58.57%, and specificity (Sp) = 96%. For S2 score the AUROC was 0.890 (95%CI [0.824 - 0.933], $p < 0.001$), Se=92.86%, and Sp=72%. For S3 score, the AUROC was 0.852 (95%CI [0.778 - 0.902], $p < 0.001$), Se = 64.29%, and Sp = 94%). In the second analysis only metastatic and benign lymph nodes were assessed. For the S1 score the AUROC was 0.884 (95%CI [0.809 - 0.932], $p < 0.001$), Se = 64%, and Sp = 96%. S2 score showed an AUROC = 0.894 (95%CI [0.818 - 0.939], $p < 0.001$), Se = 92%, and Sp = 72%. For S3, the AUROC was 0.856 (95%CI [0.771 - 0.911], $p < 0.001$), Se = 66%, and Sp = 94%.

Conclusion. The present study suggests that there are no significant differences between the three scoring systems included in the statistical analysis in terms of overall diagnostic value.

Study III. Diagnostic value of grey-scale, Doppler and sonoelastographic criteria for the differentiation between benign and malignant lymph nodes in the neck

Purpose. The aim of our study was to analyze the diagnostic value of grey-scale, Doppler and an elastographic criteria proposed by our team, independent and combined, in the differential diagnosis between benign and malignant lymphadenopathy.

Materials and Methods. Over a period of 47 months (October 2009 - September 2013) data belonging to 64 patients routinely examined for superficial cervical lymph nodes in the Division of Ultrasound, Department of Radiology, Emergency County Hospital Cluj-Napoca, were recorded. Data related with demographics, location and size of the investigated cervical lymph node, grey-scale (echogenicity, margins, deliniation, internal structure changes), Doppler (signal presence and distribution, resistivity index - RI, pulsatility index - PI) and sonoelastographic (such as node softness, stiffness and strain ratio value, measured compared with cervical muscles) data were collected.

Results. Statistical parameters of the diagnosis grey-scale criteria of malignancy were as follows: sensibility = 70% for rounded shape; sensibility (Se) = 97%, specificity (Sp) = 88% for changes of the nodular margins, ; Se = 94% and Sp = 14% for hypoechogenicity ; and Se = 58%, respectively Sp = 100% for structural changes (fluid areas, hypoechoic areas, and microcalcification) had a. The presence of Doppler signal equally in the node sinus and cortex or predominantly in the cortex showed a Se = 84% and Sp= 92%, while $RI > 0.7$ had Se=42% and Sp= 93%. The scoring system proposed by our group proved Se= 64.29 % and Sp=94% when all malignant lymph nodes were included in the analysis, and a Se=66% and Sp= 94 % when lymphomas were excluded. Our scoring system provided the smallest variability in regards of perfect agreement (the same score was given by both examiners) between the two examiners (kappa agreement =0.879). SR at a cut off value of 1.56 had led to a Se= 75% and a Sp=74 % when all malignant lymph nodes are included in the analysis, while the Se become higher (82%) and the Sp remained the same when lymphomas were excluded.

Conclusion. From the grey-scale and Doppler criteria, changes of the nodular margins and the presence of the vessels in the cortical part of the lymph node showed both very high sensibility and specificity, the other investigated criteria had either very good sensibility and low specificity or high specificity and low sensibility. The scoring system proposed by our group proved a very good interobserver agreement, a reasonable sensibility and a very high specificity in the differentiation of malignant and benign cervical lymph nodes.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION

The permanent improvement of the US techniques and development of new methods provides an important advantage in detection of cervical malignancies.

The thesis proposes to evaluate the routinely US techniques already widely used in clinical practice (grey-scale and Doppler) and to add studies concentrated on sonoelastography, recently introduced as an adjuvant tool for the evaluation of the lymph nodes.

In this respect a new, original, sonoelastographic scoring system was proposed. In order to make this score easier to apply, in the second study a modified variant was proposed and compared with other two elastographic scoring systems, described in the literature. To the best of our knowledge, at the time of the implementation of the study, no such of comparison was performed or described in the literature, applied on the same set of lymph nodes.

All the studies from the thesis included lymphomatous nodes in the malignant category, beside metastasis, and all the results were compared between samples which included lymphomas and groups only with metastatic nodes.

In the future, the main concern will be on analyzing the US features on larger lot of patients and lymph nodes, trying to add new techniques (such as shear-wave elastography and contrast enhanced ultrasound) in order to improve and increase the diagnostic accuracy.