

Možnosti zobrazování lymfatických uzlin

Radka Šlaisová¹, Karel Benda¹, Petr Szturz², Hana Petrášová¹, Marek Mechl¹

¹Radiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Lymfatické uzliny mohou být postiženy mnoha patologickými procesy, které zahrnují zánětlivé změny specifické a nespecifické etiologie, řadu benigních reaktivních změn a postižení primárními a sekundárními nádory. Zobrazení a následné vyhodnocení lymfatických uzlin jako benigní nebo potenciálně maligní je důležité zejména v rámci stagingu nádorových onemocnění a u pacientů s náhodně zjištěnou lymfadenopatií. Práce předkládá přehled zobrazovacích metod používaných v diagnostice lymfadenopatií. V textu je uvedena i moderní metoda kontrastní ultrasonografie hodnotící perfuzní změny uzliny po intravenózní aplikaci mikrobublinové kontrastní látky, doplněná o obrazovou dokumentaci našich pacientů. Uvedeny jsou i další metody – výpočetní tomografie a magnetická rezonance včetně jejich limitací a dnes již výjimečně používaná přímá rentgenová lymfografie.

Klíčová slova: lymfatické uzliny, ultrasonografie, lymfografie, výpočetní tomografie, kontrastní látka.

Possibilities of lymph nodes imaging

Many pathological processes can affect lymph nodes including specific and nonspecific inflammation, further a number of benign reactive changes and primary and secondary tumour processes. Imaging and evaluation of lymph nodes as benign or potentially malignant is particularly important mainly in case of cancer staging and for patients with incidental lymphadenopathy. The work presents an overview of imaging methods used for the diagnosis of lymphadenopathy. We mention modern imaging method of contrast-enhanced ultrasound that requires a microbubble contrast agent for evaluation of nodal perfusion. The method is supplied with pictorial documentation of ultrasound findings. Other methods are also listed – computed tomography and magnetic resonance imaging, including their limitations and currently rarely used conventional lymphography.

Key words: lymph nodes, ultrasonography, lymphography, computed tomography, contrast media.

Onkologie 2012; 6(6): 320–322

Úvod

Lymfatické uzliny mohou být postiženy širokou škálou procesů od benigních, resp. reaktivních, přes potenciálně maligní až po procesy nádorové etiologie (1). Tyto procesy vedou kromě změn v histologické struktuře i ke změně makroskopického obrazu uzliny. Detekce těchto změn na základě různých diagnostických kritérií je důležitá zejména pro včasné odhalení maligní příčiny lymfadenopatie v rámci stagingu nádorových onemocnění i u pacientů s náhodně zjištěnou lymfadenopatií. Autoři předkládají přehled radiologických zobrazovacích metod používaných v diagnostice lymfadenopatií, včetně moderní metody kontrastní ultrasonografie.

Lymfografie

Přímá rentgenová lymfografie byla v minulosti zlatým standardem pro zobrazení lymfatických uzlin. Jednalo se o invazivní metodu, která vyžadovala preparaci míznice po jejím předchozím nabarvení subkutánně aplikovaným barvivem (patentní modří). Do vypreparované míznice, nejčastěji na dorzu nohy (bipedální lymfografie) byla následně aplikována olejová kontrastní látka. Komplikacemi vyšetření rentgenovou lymfografií byla plicní embolie

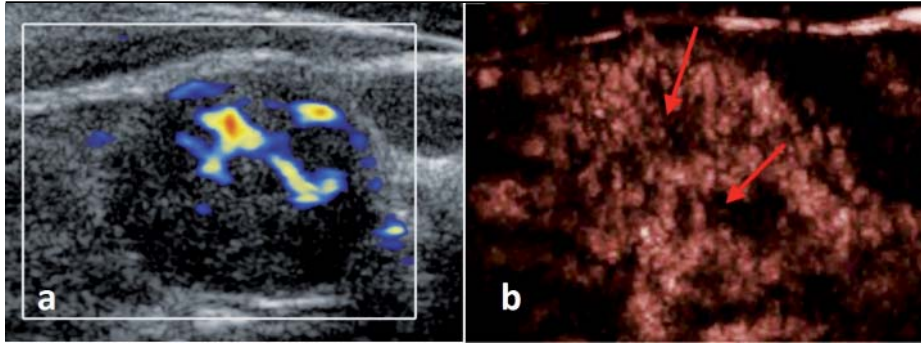
olejovou kontrastní látkou, alergie na aplikované látky, reverzibilní intraalveolární krvácení a hypotyreóza (2). Vzácnou komplikací byla arteriální embolizace do mozku a ledvin u pacientů s pravo-levým srdečním zkratem (3).

Díky detailnímu zobrazení vnitřní struktury uzliny bylo pomocí této metody možné odhalit nádorovou infiltraci i v nevětšených uzlinách (4). Vyšetření bylo indikováno zejména k zobrazení retroperitoneálních a mediastinálních uzlin v rámci stagingu Hodgkinovy choroby, celková přesnost metody byla vysoká, 82–95 % (5, 6). Metoda se dále využívala při stagingu urogenitálních maligních chorob (nádorů varlat a gynekologických nádorů) (7). Výhodou metody byla i skutečnost, že lymfatické uzliny zůstaly opacifikované kontrastní látkou i několik měsíců až let, čehož se využívalo k monitoraci efektu terapie těchto nádorových onemocnění a ke sledování eventuální progresse choroby (2). Nevýhodou metody byla technická a časová náročnost, výše uvedené komplikace spojené s aplikací kontrastní látky i omezená možnost zobrazení různých skupin lymfatických uzlin. S postupným rozvojem nových zobrazovacích metod (ultrazvuku, výpočetní tomografie, magnetické rezonance) došlo k ústupu použití přímé rentgenové lymfografie z běžné diagnostické praxe (8).

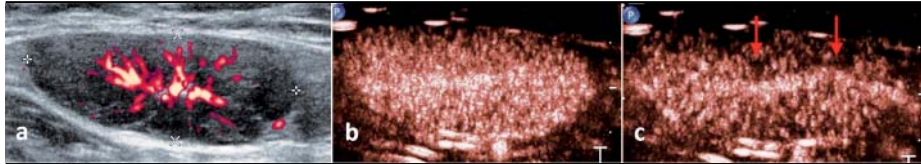
Ultrasonografie

Ultrasonografie je snadno dostupná, neinvazivní metoda s absencí radiační zátěže, používaná k vyšetření především povrchově lokalizovaných lymfatických uzlin (krčních, supraklavikulárních, axilárních, tříselných). Díky vysoké rozlišovací schopnosti vysokofrekvenčních sonografických sond používaných při vyšetření je možné zobrazit vnitřní strukturu uzliny a vyhodnotit několik parametrů, na základě kterých lze uzlinu označit jako benigní nebo naopak vyslovit podezření na nádorovou infiltraci. Mezi tyto parametry patří tvar uzliny hodnocený na základě poměru největšího longitudinálního a největšího transverzálního rozměru (LT index), dále echogenita a homogenita uzliny a typ vaskularizace hodnocený v dopplerovském módu (9). Vyšetření v dopplerovském módu s možností odhalení patologických cév vykazuje vysokou senzitivitu (83–89 %) i specificitu (87–98 %) (10, 11). Signifikantní rozdíly mezi benigními a maligními uzlinami byly také popsány při hodnocení jejich LT indexu (12). Ostatní kritéria rozlišující benigní a maligní uzliny jsou již méně spolehlivá, např. přítomnost hyperchogenního centrálně lokalizovaného hilu je popisována u 84–92 % benigních uzlin, ale také

Obrázek 1. Maligní lymfatická uzlina. Hypoechogenní uzlina lokalizovaná supraklavikulárně s LT indexem 1 a periferním typem vaskularizace při barevném zobrazení dopplerovské energie (a), nehomogenní perfúzi po i. v. aplikaci kontrastní látky (arteriální fáze) podmíněnou přítomností perfuzních defektů (b, šipky). Histologicky prokázaná metastáza níže diferencovaného adenokarcinomu s nekrózami



Obrázek 2. Benigní lymfatická uzlina. Hypoechogenní tříselná uzlina s LT indexem 2,6 a centrálním typem vaskularizace při barevném zobrazení dopplerovské energie (a). Homogenní perfúze po i. v. aplikaci kontrastní látky (b – arteriální fáze) a přítomnost hlavní hilové cévy (c – šipky, parenchymatózní fáze) jsou známky odlišující uzlinu od uzliny postižené nádorovým procesem. Histologicky kortikální a parakortikální hyperplazie



u uzlin postižených maligním procesem, podle některých autorů až u 51,5 % uzlin postižených metastázou solidního tumoru (12).

Limitací ultrasonografie včetně dopplerovského módu je omezená schopnost detekovat fokální avaskulární okrsky, které představují nekrózy a okrsky nádorové infiltrace. Použitím mikrobublinových kontrastních látek vyvinutých pro ultrasonografické použití je možno tyto nedostatky konvenční ultrasonografie a dopplerovského módu odstranit (metoda kontrastní ultrasonografie).

Kontrastní ultrasonografie

Kontrastní ultrasonografie (CEUS – Contrast-enhanced ultrasound) je moderní zobrazovací metoda, která je schopná detailního zobrazení vnitřní struktury lymfatické uzliny na základě hodnocení perfúze tkáně uzliny v reálném čase. Pro vyšetření touto metodou je nezbytná intravenózní aplikace mikrobublinové kontrastní látky a zároveň je nutné vybavení ultrazvukového přístroje speciálními technikami schopnými perfúzní změny v uzlině detekovat. Látky používané k vyšetření jsou tvořené mikrobublinami o velikosti 2–6 μm , které jsou plněné plynem o vysoké molekulární hmotnosti – perfluorokarbyny nebo hexafluoridem sírovým. Pro stabilitu v krvi jsou opatřeny biokompatibilním obalem tvořeným proteiny, lipidy nebo biopolymery. Velikost mikrobublin dovoluje jejich přestup kapilárami do systémové části řečiště, kde zvyšují odrazivost cév a tkání. Stabilita mikrobublin v krevním řečišti je 10–15 min od aplikace v podobě intra-

venózního bolusu, po destrukci je plyn obsažený v mikrobublinách vydechován plicemi, složky obalu jsou metabolizovány játry nebo jsou vyloučeny ledvinami (13). Nežádoucí účinky jsou vzácné, patří mezi ně dyspnoe, bolesti na hrudi, hypotenze i hypertenze, nauzea, zvracení, bolesti hlavy, vertigo, pocit tepla, kožní vyrážky. Aplikace kontrastní látky s hexafluoridem sírovým není doporučována u pacientů s onemocněním srdce, zejména u pacientů s akutním infarktem myokardu, nestabilní anginou pectoris, akutním či chronickým srdečním selháním III.–IV. stupně, s těžkou dysrytmií nebo po provedené koronární katetrizaci. Několik málo vážných nežádoucích účinků od těžké dysrytmie, anafylaktického šoku až po smrt bylo popsáno u pacientů, kteří podstoupili kontrastní echokardiografii (14).

Kontrastní látky první generace se stabilitou v krevním řečišti několika minut (např. Levovist, Schering AG, Berlin, Germany) byly použity pro zobrazení cévních struktur uzliny při barevném dopplerovském vyšetření. Použití kontrastní látky přispělo ke zviditelnění cév a tím ke zvýšení senzitivity i specifity vyšetření. Někteří autoři (15) ve své studii zvětšených krčních uzlin uvádí dokonce 100% senzitivitu a 98% specifitu barevného dopplerovského vyšetření s použitím kontrastní látky oproti 81% senzitivitě a 88% specifitě vyšetření bez kontrastní látky.

Kontrastní látky druhé generace používané v současné době se stabilitou několika minut hodnotí kromě velkých cév uzliny i její mikrovaskularizaci. V České republice a evropských ze-

mích je pro toto použití schválena a registrovaná látka SonoVue (Bracco Imaging SpA, Milan, Italy), u které jsou mikrobubliny plněné hexafluoridem sírovým. V několika málo publikovaných studiích s použitím této kontrastní látky byla dokumentována odlišná perfúze uzlin postižených benigním procesem od nádorově postižených uzlin. Celková přesnost metody byla 80–92,8 % ve srovnání s 55–78% přesností konvenční ultrasonografie a dopplerovského vyšetření bez použití kontrastní látky (16, 17). Histologickým podkladem perfúzních změn nádorově postižených uzlin je kromě přítomnosti novotvorby patologických cév i přítomnost okrsků nádorové infiltrace a nekróz, které jsou na ultrasonografickém obraze patrné jako perfúzní (avaskulární) defekty (obrázek 1). Přítomnost těchto změn odlišuje nádorově postiženou uzlinu od uzliny postižené benigními, resp. reaktivními procesy (obrázek 2) (16, 18). Perfúzní změny uzliny lze dobře zobrazit zejména u povrchově lokalizovaných uzlin, u hluboko uložených uzlin může být hodnocení perfúzních změn problematické.

Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT – computed tomography) slouží k zobrazení lymfatických uzlin lokalizovaných v mediastinu, v dutině břišní, retroperitoneu, pánvi, dále k zobrazení hlubokých krčních uzlin nedostupných ultrasonografií (např. retrofaryngeálních). Obrazy uzlin vyšetřené touto metodou jsou často nespecifické, problematické je detailní zobrazení vnitřní struktury uzliny. Kritériem patologické uzliny je často pouze zvětšení její velikosti, někteří autoři považují každou uzlinu větší 10 mm v kratší ose za abnormální (19). V kombinaci s pozitronovou emisní tomografií dochází ke zvýšení senzitivity CT vyšetření s možností odhalení nádorového postižení nezvětšených uzlin (20).

Magnetická rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí (MR – magnetic resonance) je neinvazivní, bez radiační zátěže. Přestože se jedná o metodu poskytující vysoký tkáňový kontrast, v diagnostice lymfadenopatií má vyšetření ve standardních sekvencích a s aplikací paramagnetických kontrastních látek na bázi gadolinia nízkou specifitu a nejvíce spolehlivým kritériem patologické uzliny je největší rozměr uzliny v krátké ose podobně jako při hodnocení na CT (19).

Slibnou metodou se zdála kontrastní MR-lymfografie, využívající k zobrazení uzlin tkáňově specifickou superparamagnetickou kontrastní látku oxidů kovu, nejčastěji železa, řazenou mezi

USPIO (Ultra Small Particles of Iron Oxid) kontrastní látky. Tyto látky jsou specificky vychytávány monocyto-makrofágovým systémem lymfatické uzliny, zatímco retikuloendotelovým systémem jater a sleziny jsou vychytávány v menší míře (21).

Autoři provádějící multicentrickou studii (22) zabývající se studiem přínosu superparamagnetické kontrastní látky Sineremu (Guerbet, France) v diferenciální diagnostice lymfadenopatií prokázali po podání kontrastní látky zvýšení specifity na 77 %, ovšem senzitivita se výrazně nezvýšila (88 %) a blížila se senzitivitě vyšetření bez použití kontrastní látky. Problematické bylo i zobrazení extrémně malých uzlin. Praktickou nevýhodou byla dlouhá doba potřebná k vyhodnocení lymfatických uzlin, doba vychytávání kontrastní látky uzlinou se pohybovala mezi 10–48 hod. od aplikace látky intravenózně (23). Standardního použití se tyto lymfotropní látky nedočkaly.

Testování nových typů superparamagnetických kontrastních látek probíhalo i na našem pracovišti v experimentu na zvířeti (24). Zobrazení jednotlivých uzlin vychytávajících mikročástice železa bylo sice dostatečné, avšak pouze v případě uzlin velikosti nad 10 mm a navíc byly pozorovány i některé negativní vedlejší účinky aplikace kontrastní látky. Vedlejší účinky jsou zřejmě i jedním z důvodů nemožnosti využití těchto kontrastních látek v širší klinické praxi v současné době.

Jinou metodou zobrazování je difúzně vážené MR zobrazování založené na hodnocení difuze protonů vody v uzlinách. V několika málo studiích autoři zaznamenali rozdíly mezi benigními uzlinami, metastázami a lymfomy (25, 26).

Závěr

Použití zobrazovacích metod v diagnostice lymfadenopatií závisí na topografické lokalizaci uzlin. K zobrazení povrchově lokalizovaných uzlin je vhodná ultrasonografie, která je schopná detailního zobrazení vnitřní struktury uzliny, a která je společně s použitím mikrobublino- vých kontrastních látek schopná odhalit okrsky

nádorové infiltrace. K zobrazení hluboko uložených uzlin a uzlin nedostupných ultrasonografickému vyšetření slouží výpočetní tomografie, avšak schopnost zobrazení vnitřní struktury uzliny je ve srovnání s ultrasonografií omezená, specifita výpočetní tomografie je nízká. Role magnetické rezonance v zobrazování lymfadenopatií v běžné diagnostické praxi zůstává prozatím omezená.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Hejlová A, et al. Diagnostický postup u pacientů s lymfadenopatií nejasné etiologie. *Interní medicína pro praxi* 2001; 10: 460–465.
2. Guermazi A, Brice P, Hennequin Ch, Sarfati E. Lymphography: An Old Technique Retains Its Usefulness. *RadioGraphics* 2003; 23(6): 1541–1560.
3. Winterer JT, Blum U, Boos S, Konstantinides S, Langer M. Cerebral and Renal Embolization after Lymphography in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma: Case Report. *Radiology* 1999; 210: 381–383.
4. Castellino RA, Billingham M, Dorfman RF. Lymphographic accuracy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma with a note on the "reactive" lymph node as a cause of most false-positive lymphograms 1974. *Invest Radiol* 1990; 25: 412–422.
5. Gleeles JP, Gazet JC, MacDonald JS, Peckham MJ. The accuracy of lymphography in Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 1974; 25: 5–11.
6. Kademan MT, Wirtanen GW. Accuracy of Bipedal Lymphography in Hodgkin's Disease. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 1041–1042.
7. North LB, Lindell MM, Jing B-S, Wallace S. Current Use of Lymphography for Staging Lymphomas and Genital Tumors. *AJR* 1992; 158: 725–728.
8. Benda K. Lymfedém – patofyziologie a diagnostika. *Praktická flebologie* 2000; 9: 3–5.
9. Ying M, Ahuja A. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology* 2003; 58: 351–358.
10. Arijji Y, Kimura Y, Hayashi N, et al. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 303–307.
11. Wu CH, Chang YL, Hsu WC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 503–509.
12. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 1992; 183: 215–220.
13. Quiaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1995–2008.
14. Torzilli G. Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(3): 399–401.
15. Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical

lymph nodes in head and neck tumours. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175(5): 1279–1284.

16. Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, et al. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 829–836.
17. Yu M, Liu Q, Song HP, et al. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 735–740.
18. Jakubcová R, Moulis M, Šálek D, Foukal J. Kontrastní ultrazvukové vyšetření periferních lymfatických uzlin – radiologicko-patologická korelace. *Ces Radiol* 2010; 64(1): 577–583.
19. Van den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990; 177: 379–384.
20. Bělohávek O, Fencel P. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. *Medicína pro praxi* 2004; 2: 87–89.
21. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Rabito CA, Bengel HH, Josephson L. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1990; 175: 489–493.
22. Sigal R, Vogl T, Casselman J et al. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) — results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol* 2002; 12: 1104–1113.
23. Anzai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, et al. Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Radiology* 1994; 192: 709–715.
24. Mechl M, Benda K, Prášek J, Doubek J. Možnosti kontrastní MR lymfografie. *Čes. Radiol.*, 1999; 53(4): 224–229.
25. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, et al. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1627–1634.
26. Abdel Razek AAK, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468–1477.

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 8. 2012

MUDr. Radka Šlaisová

Radiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

radka.slaisova@gmail.com