

# Оценка возможностей ультразвукового исследования в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта

Ю.В. Алымов

Кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России; Россия, 125993 Москва, Баррикадная, 2/1

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

**Цель исследования** — оценка возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике субклинических регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта.

**Введение.** Стандартизованные показатели заболеваемости раком полости рта в 2015 г. в Российской Федерации составили 3,86 случая на 100 тыс. населения, при этом отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста, равным 1,88 %. Злокачественные опухоли области головы и шеи характеризуются высокой (40–80 %) частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы. При этом состояние лимфатических узлов шеи не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором. Оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и выборе тактики лечения.

Одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта является ультразвуковой метод исследования (УЗИ). Однако эффективность УЗИ в В-режиме и режимах эластографии и эластометрии в диагностике скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта не изучена. Отсутствуют данные о пороговых величинах эластометрии, а также не уточнены эластографические параметры диагностики скрытых метастазов.

**Материалы и методы.** В исследование включались первичные больные раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0. Диагноз плоскоклеточного рака был морфологически верифицирован. На первом этапе (амбулаторном) до включения в исследование выполнялась пальпация зон регионарного метастазирования, которая дополнялась УЗИ в В-режиме. При выявлении подозрения (на основании данных УЗИ) на метастаз в лимфатическом узле проводилась пункция последнего. При положительном результате пункции пациент не включался в исследование. Затем в рамках клинического испытания было выполнено исследование 102 (82,3 %) пациентам в В-режиме и 22 (17,7 %) пациентам с использованием новых методик — эластометрии и эластографии. Результаты УЗИ сопоставлялись с данными гистологического исследования удаленной клетчатки шеи. Производился расчет информативности УЗИ в В-режиме и в режимах эластометрии и эластографии.

**Результаты.** УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов характеризовалось чувствительностью (0 %), специфичностью (88,2 %), точностью (80,4 %), эффективностью (44,1 %), прогностической ценностью положительного (0 %) и отрицательного (90,1 %) результата. Чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность — 100 %, точность — 95,5 %, эффективность — 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 100 и 94,1 % соответственно. Критической точкой для выявления субклинического метастазирования при проведении эластографии являлась величина показателя в 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности 87,5 %. Точность методики равнялась 86,4 %, а эффективность — 85,4 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

**Выводы.** УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта. Применение методик эластографии и эластометрии позволяет увеличить точность УЗИ в диагностике субклинических метастазов плоскоклеточного рака полости рта в лимфатических узлах шеи с 80 до 86–95,5 %, а эффективность — в 2 раза (с 44 до 85–92 %).

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, слизистая оболочка, полость рта, субклинические регионарные метастазы, ультразвуковое исследование, В-режим, эластометрия, эластография

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-31-41

Evaluation of capability of ultrasound with elastometry and elastography for diagnosis of subclinical regional metastases of cancer of the oral mucosa

Yu. V. Alymov

Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia;  
2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Objective.** Evaluation of ultrasound capabilities for diagnosis of subclinical regional metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

**Introduction.** Incidence of oral cancer in Russia is 3.86 per 100,000 population, and it's increasing with the mean annual rate of 1.88 %. Head and neck cancer is characterized by high risk of metastases in regional lymph nodes which varies from 40 to 80 %. Lymph nodes status affects the treatment plan and appears to be the main predictive factor. Therefore, evaluation of the pathways of regional lymphatic outflow in oral mucosa cancer is of prime importance for disease prognosis and treatment selection.

Ultrasound investigation (USI) is one of the main instrumental methods of regional lymph node investigation in oral mucosa cancer patients. Nevertheless, effectiveness of B-mode USI, elastometry and elastography for diagnosis of occult metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa has not been investigated. There is no consensus on the threshold values of S-wave velocity and elastographic parameters in diagnosis of occult metastases.

**Materials and methods.** Patients with oral mucosa squamous cell carcinoma (stage cT1–3N0M0) were included in the study. All patients had morphologically verified diagnosis. At the first stage (outpatient) before inclusion into the study, all patients were evaluated by palpation and B-mode USI. If during USI metastases were suspected, FNAB was performed. Patients with cytologically confirmed metastases were not eligible for the study.

During the clinical trial, 102 (82.3 %) patients underwent B-mode USI, and 22 (17.7 %) patients underwent USI with elastometry and elastography. USI results were compared with results of histological examination of cervical lymph nodes. Statistical evaluation of USI in different modes was performed.

**Results.** B-mode USI was characterized by 88.2 % specificity, 0 % sensitivity, 80.4 % accuracy, and 44.1 % efficacy. Positive predictive value (PPV) was estimated as 0 %, and negative predictive value (NPV) as 90.1 %. USI with elastography was characterized by 100 % specificity, 83.3 % sensitivity, 95.5 % accuracy, and 91.7 % efficacy. PPV was estimated as 100 %, and NPV as 94.1 %. Threshold value of elastometry for diagnosis of occult metastases was 2.42 m/s with 83.3 sensitivity, and 87.5 % specificity. Method was characterized by 86.4 % accuracy, 85.4 efficacy, 71.4 % PPV and 93.3 % NPV.

**Conclusion.** B-mode USI is characterized by low capability for diagnosis of subclinical regional metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Elastometry and elastography offer a possibility to increase USI accuracy for diagnosis of subclinical regional metastases from 80 % to 86–95.5 % and efficacy from 44 % to 85–92 %.

**Key words:** squamous cell carcinoma, mucosal lining, oral cavity, subclinical regional metastases, ultrasound investigation, B-mode, elastometry, elastography

## Введение

Стандартизованные показатели заболеваемости раком полости рта в 2015 г. в Российской Федерации составила 3,86 случая на 100 тыс. населения, при этом отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста равным 1,88 % [1]. В 97 % случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представлены плоскоклеточным раком, реже аденокарциномами и саркомами [2].

Злокачественные опухоли области головы и шеи характеризуются высокой частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы, которая варьирует от 40 до 80 % [2]. При этом состояние лимфатических узлов шеи не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором [3]. При реализованных регионарных метастазах рака слизистой оболочки полости рта отмечается двукратное снижение пятилетней выживаемости [4, 5].

Таким образом, оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и в выборе тактики лечения.

Одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта является ультразвуковой метод исследования (УЗИ) ввиду его общедоступности, без-

опасности, отсутствия больших экономических и временных затрат, а также высокой точности. При этом чувствительность УЗИ в В-режиме в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи при злокачественных опухолях головы и шеи колеблется от 71 до 98 %, а специфичность — от 46,6 до 97,5 % [6–14]. Точность ультразвуковой методики в диагностике метастазов в лимфатических узлах возросла после внедрения в практику таких методик, как эластометрия и эластография.

Эластография представляет собой метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов, а эластометрия — это метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткостных свойств тканей). Информативность указанных методик обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли.

Эластометрия с оценкой скорости распространения поперечной волны нашла широкое применение в диагностике заболеваний печени, включая цирроз, доброкачественные и злокачественные опухоли [15–17], новообразования молочной [18] и предстательной [19] желез. И тем не менее на сегодняшний день эф-

фективность данной методики в оценке состояния лимфатических узлов шеи практически не изучена. Так, к концу 2011 г. в научной медицинской литературе было опубликовано лишь 4 исследования ценности эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи, при этом точность исследования варьировала от 83 до 98,2 %, а специфичность — от 53,4 до 100 % [10–12, 20]. Кроме того, нет данных об эффективности УЗИ в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических метастазов в лимфатических узлах шеи и не вызывает сомнений то, что необходимы дополнительные исследования для установления пороговых величин скорости распространения ультразвуковой волны в ткани лимфатического узла, а также уточнение эластографических параметров для диагностики субклинических метастазов, что и послужило причиной к проведению представленного исследования.

### Материалы и методы

**Критерии включения и исключения пациентов в исследование.** В исследование включались первичные больные раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0, которые на момент включения в исследование не получали лечения за пределами ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Диагноз был подтвержден на основании результатов цитологического или гистологического исследования пунктата или биоптата первичной опухоли. По данным обследования (пальпация, УЗИ шеи, пункция при подозрении на наличие опухолевого поражения лимфатических узлов), у пациентов не обнаружено поражения регионарных лимфатических узлов до момента проведения хирургического этапа лечения, включавшего удаление первичной опухоли и шейную лимфодиссекцию.

Критериями исключения являлись: cT4 индекс заболевания; наличие поражения лимфатических узлов шеи (N+), подтвержденное результатами цитологического исследования; наличие отдаленных метастазов (M+), первично-множественных злокачественных опухолей головы и шеи; проведенное лечение по поводу рака слизистой оболочки полости рта за пределами ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

**Общая характеристика пациентов.** В исследование с 2009 г. по сентябрь 2016 г. было включено 124 пациента с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0. Когорта больных состояла из 2 групп: архивной, которая включала в себя 68 пациентов, наблю-

давшихся и получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и проспективной из 56 больных, из которых наблюдался и находился на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 41 пациент, а в МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России — 15 пациентов. В исследование включены 67 (54 %) мужчин и 57 (46 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 80 лет (средний возраст —  $56,0 \pm 12,2$  года, медиана — 57 лет).

У пациентов относительно локализации и распространенности первичной опухоли (табл. 1) чаще всего отмечалось поражение слизистой оболочки языка ( $n = 72$ , или 58,0 %) и дна полости рта ( $n = 29$ , или 23,4 %). Распространенность первичной опухоли в большинстве случаев соответствовала индексу cT1 ( $n = 42$ , или 33,0 %) и cT2 ( $n = 63$ , или 50,0 %).

**Методика ультразвукового исследования.** Использовались датчики с частотами сканирования 4,0–7,5 и 9–13,0 МГц. Исследование состояния лимфатических узлов проводилось в В-режиме и режиме эластометрии и эластографии.

В В-режиме оценивали состояние аксессуарной, надключичной, подчелюстной, подбородочной зоны; верхней, средней и нижней трети шеи вдоль магистральных сосудов; паратрахеальной зоны, а также области бокового треугольника шеи. Неизменными, как правило, считались лимфатические узлы продолговатой формы («плоские») с гипоехогенным ободком, однородной эхоструктурой и отсутствием сосудов или наличием единичных сосудов в области ворот. В качестве признаков возможного метастатического поражения лимфатических узлов рассматривались округлая форма узла, неоднородная эхоструктура, выраженная васкуляризация с распределением кровотока в основном по периферии лимфатического узла.

В группе проспективного набора пациентов проводилось УЗИ с использованием эластометрии и эластографии наиболее крупных лимфатических узлов в случаях отсутствия признаков метастатического поражения и наиболее подозрительного узла при предположении о наличии регионарных метастазов.

Затем с помощью программы обработки изображений ImageJ выполнялась цифровая обработка изображения в целях оценки степени жесткости лимфатических узлов (табл. 2).

Мягкий и относительно мягкий лимфатические узлы рассматривались как потенциально неизмененные, а относительно жесткий — как потенциально пораженный опухолью.

В режиме эластографии (рис. 1 а, в, д) более плотные зоны лимфатического узла окрашены в желтый и красный цвета, в то время как более мягкие зоны зе-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли стадии T1–T3

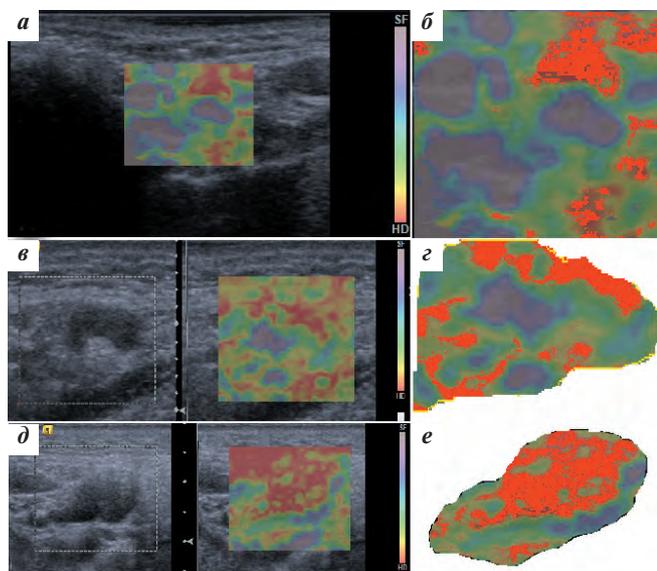
Table 1. Patient distribution by stage T1–T3 primary tumor localization and advancement

Локализация опухоли Tumor localization		Число больных, абс. (%) Number of patients, total (%)			
		cT1, n = 41 cT1, n = 41	cT2, n = 62 cT2, n = 62	cT3, n = 21 cT3, n = 21	Всего, n = 124 Total, n = 124
Язык Tongue		23 (56,1)	40 (64,6)	9 (43)	72 (58,0)
Дно полости рта Mouth floor		9 (22,0)	16 (25,8)	4 (19)	29 (23,4)
Альвеолярный отросток: Alveolar process					
нижней челюсти mandibula		5 (12,2)	3 (4,8)	4 (19)	12 (9,7)
верхней челюсти maxilla		1 (2,4)	—	—	1 (0,8)
Щека Cheek		3 (7,3)	3 (4,8)	4 (19)	10 (8,1)
Сторона поражения Affected side	левая left	26 (63,4)	30 (48,4)	5 (23,8)	61 (49,2)
	правая right	13 (31,7)	28 (45,2)	13 (61,9)	54 (43,5)
	с 2 сторон both sides	2 (4,9)	4 (6,4)	3 (14,3)	9 (7,3)

Таблица 2. Система оценки результатов эластографии лимфатических узлов шеи (адаптировано из [12])

Table 2. System of evaluation of results of neck lymph nodes elastography (adapted from [12])

Эластографический показатель Elastography measurement	Лимфатический узел при эластографии Lymph node in elastography	
	Интерпретация показателя ES Interpretation of ES measurement	Внешний вид Appearance
ES1	Мягкий Soft	Преобладание фиолетового, зеленого или желтого цвета, при этом красный цвет занимает не более 10 % площади лимфатического узла. По жесткости лимфатический узел не отличается от мягких тканей Prevalence of violet, green or yellow colors; red color occupies 10 % of the lymph node area or less. Lymph node's stiffness doesn't differ from soft tissue
ES2	Умеренно мягкий Moderately soft	Преобладание желтого или зеленого цвета, площадь красных зон — от 10 до 50 %. По жесткости лимфатический узел несколько отличается от прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между ними Prevalence of yellow or green colors, red areas occupy 10–50 % of the lymph node area. Lymph node's stiffness differs somewhat from neighboring tissue, which gives an indistinct border between them
ES3	Умеренно жесткий Moderately stiff	Преобладание красного цвета, площадь желтых и зеленых зон — от 10 до 50 %. По жесткости лимфатический узел несколько отличается от прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между ними Prevalence of red color, area of yellow and green colors is 10–50%. Lymph node's stiffness differs somewhat from neighboring tissue, which gives an indistinct border between them
ES4	Жесткий Stiff	Преобладание красного цвета, площадь желтых и зеленых зон не более 10 %. Лимфатический узел имеет четкую границу Prevalence of red color, yellow and green occupy 10 % of the lymph node area or less. Lymph node has a distinct border



**Рис. 1.** Оценка лимфатического узла с помощью ультразвукового исследования в режиме эластографии в программе ImageJ (пояснения в тексте)

Fig. 1. Evaluation of a lymph node with ultrasound investigation with elastography in ImageJ software (see text)

ленного и фиолетового цветов. Цифровая обработка в программе ImageJ (рис. 1 б, з, е) позволяет установить площади лимфатического узла и красных зон, измеренные в пикселях, и вычислить процентное отношение красных зон к площади лимфатического узла. Так, в 1-м случае (рис. 1 а и б) общая площадь ткани лимфатического узла составила 13965 пикс, а площадь красных зон — 1393 пикс, отношение красных зон к общей площади лимфатического узла — 9,97 %, что по критериям соответствует эластографическому показателю ES1. В 2-м случае (рис. 1 в и з) общая площадь лимфатического узла равнялась 11771 пикс, в то время как площадь красных зон — 2359 пикс. Отношение площади красных зон к площади лимфатического узла составило 20,04 %, что соответствует ES2. В 3-м случае (рис. 1 д и е) эти показатели были 19151 и 11082 пикс соответственно, а отношение красных зон к площади лимфатического узла — 57,86 %, что соответствует ES3.

**Морфологическая верификация.** При выявлении (по данным УЗИ) регионарных лимфатических узлов, подозрительных на наличие метастазов, производилась пункция последних с цитологическим исследованием по общепринятой методике. Ни в одном случае цитологического подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов шеи получено не было. После обследования всем пациентам было проведено хирургическое лечение, включавшее в себя удаление первичной опухоли ( $n = 124$ ) и операцию на лимфатических узлах шеи — фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи в архивной группе ( $n = 68$ ) или расширенная супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция в группе проспективного набора ( $n = 56$ ). Удаленный препарат

подвергался патоморфологическому исследованию по общепринятой методике, в том числе оценивалось наличие или отсутствие скрытого метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Данные УЗИ сопоставляли с результатами патоморфологического исследования удаленных тканей.

**Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерных программ Microsoft Excel (электронные таблицы), Statistica for Windows v. 10 Ru и SPSS v. 13.0 for Windows.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Использовали результаты корреляционного, одно- и многофакторного регрессионного анализа.

Информативность УЗИ оценивали по формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где чувствительность — это вероятность положительного результата у больного, характеризующая способность метода выявлять болезнь в тех случаях, когда она действительно имеется, а ИП и ЛО — истинно положительные и ложноотрицательные данные;

$$\text{специфичность} = \text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где специфичность — это вероятность отрицательного результата у здорового человека, характеризующая способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет, а ИО и ЛП — истинно отрицательные и ложноположительные данные;

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО})/(\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где точность — доля правильных результатов теста;

$$\text{эффективность} = (\text{чувствительность} + \text{специфичность})/2;$$

где эффективность — параметр, характеризующий возможность методики одновременно правильно определять позитивные пробы как позитивные, а негативные пробы — как негативные;

$$\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где прогностическая ценность положительного результата — это доля пациентов с положительным результатом диагностического теста, которые имеют заболевание;

$$\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где прогностическая ценность отрицательного результата – доля пациентов с отрицательным результатом теста, которые не имеют заболевания.

## Результаты

### Патоморфологическое исследование

Во всех случаях ( $n = 124$ ) результаты патоморфологического исследования подтвердили гистологическую принадлежность опухоли слизистой оболочки полости рта к плоскоклеточному раку. Среднее количество исследованных лимфатических узлов составило  $14,4 \pm 7,1$  (от 4 до 45, медиана – 12). Субклинические метастазы в лимфатических узлах шеи были выявлены у 15 пациентов (11,8 %).

Следует отметить, что у 2/3 (66,7 %) пациентов ( $n = 10$  из 15) было выявлено поражение 1 лимфатического узла (pN1), значительно реже было отмечено поражение 2 лимфатических узлов – 33,3 % случаев ( $n = 5$ ). Распределение субклинических регионарных метастазов по уровням лимфатических узлов шеи представлено в табл. 3. В подавляющем большинстве случаев (93,3 %,  $n = 14$ ) скрытые метастазы локализовались в лимфатических узлах 1-го порядка (I–II уровень), а в IV и V уровне лимфатических узлов шеи они не были отмечены.

### Результаты ультразвукового исследования

В целях определения эффективности УЗИ в диагностике регионарных субклинических метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости

рта стадии cT1–3N0M0 было выполнено УЗИ лимфатических узлов и мягких тканей шеи 124 больным, из них 102 (82,3 %) пациентам – в В-режиме и 22 (17,7 %) с использованием новых методик – эластометрии и эластографии. По данным УЗИ подозрение на регионарные скрытые метастазы было диагностировано у 13,4 % ( $n = 17$ ).

### Эффективность ультразвукового исследования в В-режиме

В группе больных, которым УЗИ было выполнено в В-режиме ( $n = 102$ ), подозрение на наличие субклинических метастазов наблюдалось в 11 (10,8 %) случаях. По результатам сопоставления данных УЗИ в В-режиме и гистологического исследования клетчатки шеи (табл. 4) гипердиагностика (ложноположительный результат) отмечена всего в 11 (10,8 %) случаях, когда был поставлен диагноз «подозрение на метастаз», не подтвердившийся при гистологическом исследовании, а ложноотрицательный результат (пропустили метастаз) – в 9 (8,8 %) случаях, когда вместо метастаза была диагностирована гиперплазия или обычные лимфатические узлы. Таким образом, из 9 метастазов, обнаруженных при гистологическом исследовании, ни один случай не был заподозрен при УЗИ в В-режиме (ИП результаты), 7 – расценены как гиперплазия, 2 – не были выявлены при УЗИ. Ошибочный диагноз поставлен 20 (19,6 %) пациентам.

На основании полученных результатов был произведен расчет параметров, отражающих информатив-

**Таблица 3.** Частота скрытого метастазирования рака слизистой оболочки полости рта в группе селективной и стандартной шейной лимфодиссекции во всей выборке пациентов с учетом уровней лимфатических узлов шеи

**Table 3.** Rate of occult metastases of oral mucosa cancer in the group of selective and standard neck dissection for the whole patient sample taking into account level of the neck lymph nodes

Характеристика лимфатических узлов Lymph node characteristics		Всего пациентов, абс. (%), $n = 124$ Number of patients, total (%), $n = 124$
Среднее количество исследованных лимфатических узлов, $M \pm StDev$ Mean number of investigated lymph nodes, $M \pm StDev$		14,4 ± 7,1
Пациенты с субклиническими регионарными метастазами (по данным гистологии) (pN+) Patients with subclinical regional metastases (histological confirmation) (pN+)		15 (12,1)
Уровень лимфатических узлов, пораженных метастазами Level of metastatic lymph nodes	Ia	1 (6,7)
	Ib	6 (40,0)
	II	3 (20,0)
	Ia–Ib	3 (20,0)
	Ib–II	1 (6,7)
	II–III	1 (6,7)

**Сокращения:** pN+ – наличие метастаза по данным гистологического исследования;  $M \pm StDev$  – средний показатель ± средне-квадратичное отклонение.

**Abbreviations:** pN+ – presence of histologically confirmed metastasis;  $M \pm StDev$  – mean value ± standard deviation.

Таблица 4. Сравнительные данные заключения ультразвукового исследования в В-режиме и гистологии, абс. (%)

Table 4. Comparison of data from B-mode ultrasound investigation and histological investigation, total (%)

Заключение УЗИ USI conclusion	Число пациентов Number of patients	ИП TP	ИО TN	ЛП FP	ЛО FN
Обычные лимфатические узлы Normal lymph nodes	45	—	43 (95,6)	—	2 (4,4)
Гиперплазия Hyperplasia	46	—	39 (84,8)	—	7 (15,2)
Подозрение на метастаз Suspicion of metastasis	11	0 (0,0)	—	11 (100)	—
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>102</i>	<i>0 (0,0)</i>	<i>82 (80,4)</i>	<i>11 (10,8)</i>	<i>9 (8,8)</i>

**Сокращения:** ИП и ИО – истинно положительный и истинно отрицательный результаты, ЛП и ЛО – ложноположительный и ложноотрицательный результаты, УЗИ – ультразвуковое исследование.

**Abbreviations:** TP and TN stand for true positive and true negative results, FP and FN stand for false positive and false negative results, USI is ultrasound investigation.

ность методики УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов. Чувствительность по выявлению скрытых метастазов составила 0 %, специфичность – 88,2 %, точность – 80,4 %, эффективность – 44,1 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 0 и 90,1 % соответственно.

#### Эффективность УЗИ с использованием эластографии и эластографии

В группе больных, которым УЗИ выполнено с использованием эластографии и эластографии ( $n = 22$ ) подозрение на наличие скрытых метастазов встречалось в 5 (22,7 %) случаях (табл. 5). Истинно положительные и истинно отрицательные результаты были зафиксированы в 100 ( $n = 5$ ) и 94,1 % случаев (16 из 17 больных). На основании данных эластографии наблюдался 1 ложноотрицательный результат (5,9 %), когда вместо субклинического метастаза была диагно-

стирована гиперплазия или обычные лимфатические узлы. Случаев гипердиагностики (ложноположительный результат) отмечено не было (0 %). В результате, из 6 субклинических метастазов, обнаруженных при гистологическом исследовании, 5 (83,3 %) случаев были заподозрены при УЗИ в режиме эластографии. Ошибочный диагноз поставлен в 1 (4,5 %) случае.

На основании расчетных данных чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность – 100 %, точность – 95,5 %, эффективность – 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 100 и 94,1 % соответственно.

Для оценки возможности использования эластографии в целях диагностики субклинических метастазов был проведен статистический анализ полученных

Таблица 5. Сравнительные данные УЗИ в режиме эластографии и гистологии, абс. (%)

Table 5. Comparison of data from ultrasound investigation with elastography and histological investigation, total (%)

Эластографический показатель и расшифровка Elastography measurement and its interpretation		Число пациентов Number of patients	Статус лимфатических узлов по данным гистологического исследования (pN) Lymph node status according to histological investigation (pN)	
			pN0	pN+
ES1	нормальный лимфатический узел normal lymph node	10	9 (90)	1 (10)
ES2	гиперплазия hyperplasia	7	7 (100)	—
ES3	метастаз metastasis	5	—	5 (100)
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>22</i>	<i>16 (72,7)</i>	<i>6 (27,3)</i>

**Сокращения:** pN0 и pN+ – соответственно отсутствие и наличие метастаза по данным гистологического исследования.

**Abbreviations:** pN0 and pN+ – absence and presence of metastases according to histological investigation, respectively.

Таблица 6. Данные эластометрии в лимфатических узлах и прилежащих тканях в зависимости от заключения ультразвукового исследования  
Table 6. Elastometry data for lymph nodes and neighboring tissues depending on ultrasound investigation conclusion

Эластография и ее расшифровка Elastography measurement and its interpretation		Число пациентов Number of patients	Эластометрия, м/с, $M \pm StDev$ Elastometry, m/s, $M \pm StDev$	
			в лимфатическом узле in lymph node	в прилежащих тканях in neighboring tissues
Число пациентов Number of patients		22/21	22	21
ES1	нормальный лимфатический узел normal lymph node	10/10	1,76 $\pm$ 0,42 <sup>+</sup>	1,65 $\pm$ 0,47
ES2	гиперплазия hyperplasia	7/6	2,08 $\pm$ 0,37 <sup>+</sup>	1,57 $\pm$ 0,52
ES3	подозрение на метастаз suspicion of metastasis	5/5	2,54 $\pm$ 0,07	1,56 $\pm$ 0,14*
Всего (диапазон значений) Total (range of values)			2,04 $\pm$ 0,46 (1,19–2,61)	1,60 $\pm$ 0,41* (0,94–2,76)

\* Достоверные различия по сравнению с показателем в лимфатическом узле,  $p < 0,05$ ;

<sup>+</sup> достоверные различия по сравнению с подозрением на метастазы в лимфатические узлы,  $p < 0,05$ ;

**Сокращение:**  $M \pm StDev$  – средний показатель  $\pm$  среднеквадратичное отклонение, м/с.

\* Significant difference compared to the lymph node value,  $p < 0.05$ ;

<sup>+</sup> significant difference compared to the suspicion of lymph node metastases,  $p < 0.05$ ;

**Abbreviation:**  $M \pm StDev$  – mean value  $\pm$  standard deviation, m/s.

показателей скорости распространения волны в лимфатическом узле и прилежащих тканях (табл. 6).

Средняя скорость распространения ультразвуковой волны при подозрении на метастаз (2,54 м/с) была достоверно выше, чем в неизмененных (1,76 м/с) лимфатических узлах и с признаками гиперплазии (2,08 м/с) ( $p < 0,05$ ). Аналогичные различия были получены при сравнении скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатических узлах, подозрительных в отношении наличия метастаза, и в прилежащих неизмененных тканях (2,04 против 1,60 м/с;  $p < 0,05$ ). Таким образом, метастатически измененные лимфатические узлы характеризовались большей плотностью, чем прилежащие ткани и неизмененные лимфатические узлы.

Результаты эластометрии были сопоставлены с результатами гистологического исследования удаленной клетчатки шеи (табл. 7). При этом эластометрические показатели в метастатически измененных лимфатических узлах оказались существенно выше по сравнению с показателями в неизмененных лимфатических узлах.

Для определения критического значения скорости распространения ультразвуковой волны для выявления скрытого метастазирования нами построена ROC-кривая (рис. 2). Площадь под кривой равнялась 0,802 при  $p = 0,033$ . Критической точкой явилась величина показателя 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности 87,5 %. Точность методики была равна 86,4 %, а эффективность – 85,4 %. Прогностическая ценность положительного

Таблица 7. Сопоставительные данные ультразвукового исследования лимфатических узлов в режиме эластометрии и гистологического заключения

Table 7. Comparison between ultrasound investigation with elastometry and histological conclusion

Гистологический статус лимфатических узлов (pN) Lymph node histological status (pN)	Число пациентов Number of patients	Эластометрия, м/с, $M \pm StDev$ Elastometry, m/s, $M \pm StDev$
pN0	16	1,92 $\pm$ 0,41
pN+	6	2,35 $\pm$ 0,43*

\* Достоверные различия по сравнению с pN0,  $p < 0,05$ .

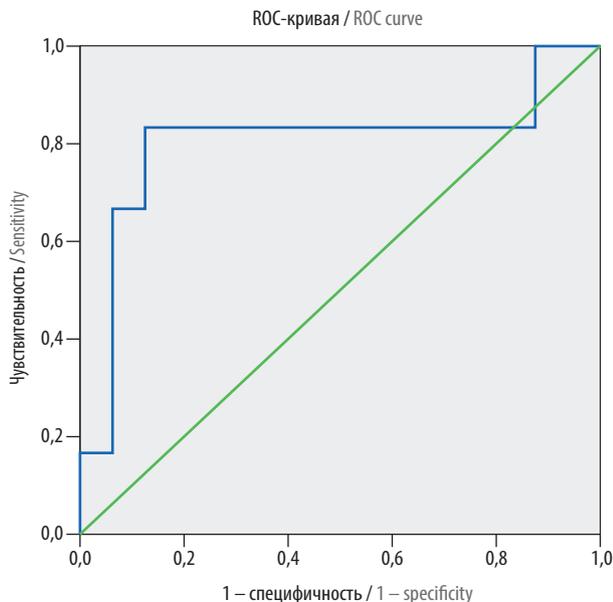
**Сокращения:** pN – статус лимфатических узлов по данным гистологического исследования; pN0 и pN+ – соответственно отсутствие и наличие метастаза по данным гистологического исследования;  $M \pm StDev$  – средний показатель  $\pm$  среднеквадратичное отклонение.

\* Significant difference compared to pN0,  $p < 0.05$ .

**Abbreviations:** pN – lymph node status according to histological investigation; pN0 and pN+ – absence and presence of metastases according to histological investigation, respectively;  $M \pm StDev$  – mean value  $\pm$  standard deviation.

и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

Частота скрытого метастазирования при величине показателя менее 2,42 м/с равнялась 7,1 %, а при 2,42 м/с и более увеличивалась практически в 9 раз – до 62,5 % (5 из 8) (различия достоверны,  $p = 0,011$ ) (табл. 8).



**Рис. 2.** ROC-кривая по оценке критического значения скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатическом узле для выявления скрытого регионарного метастазирования

**Fig. 2.** ROC curve for critical value of ultrasound wave velocity in lymph node for diagnosis of occult regional metastases

**Таблица 8.** Частота субклинических метастазов в зависимости от показателя эластометрии

**Table 8.** Rate of subclinical metastases depending on elastometry measurement

Скорость распространения ультразвуковой волны в лимфатическом узле, м/с Ultrasound wave velocity in lymph node, m/s	Число больных Number of patients	Частота скрытого метастазирования (pN+), абс. (%) Rate of occult metastases, (pN+), total (%)
Менее 2,42 Less than 2.42	14	1 (7,1)
2,42 и более 2.42 and more	8	5 (62,5)*

\* Достоверные различия между группами,  $p < 0,011$ .

**Сокращение:** pN+ — наличие метастаза по данным гистологического исследования.

\* Significant difference between groups,  $p < 0.011$ .

**Abbreviation:** pN+ — presence of histologically confirmed metastasis.

## Обсуждение

УЗИ является одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта, что объясняется общедоступностью, безопасностью, отсутствием значимых экономических и временных затрат, а также высокой точностью метода.

УЗИ по своим параметрам (чувствительность 71 %, специфичность 87 %) является более эффективной методикой диагностики метастатически измененных лимфатических узлов шеи, чем компьютерная томо-

графия (КТ) — чувствительность 32 %; специфичность 96 % [6]. Аналогичные результаты были получены и в другой сравнительной работе, в которой у 62 пациентов было исследовано 209 лимфатических узлов шеи (102 лимфатических узла с наличием метастазов и 107 без метастазов). Чувствительность УЗИ в В-режиме составила 0,69, а в сочетании с доплерографией — 0,74; чувствительность же КТ — 0,68. Специфичность УЗИ в указанных режимах соответствовала 0,90 и 0,96, а специфичность КТ — 0,82 [21].

Тем не менее эффективность УЗИ в диагностике скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта не изучена.

В представленном исследовании информативность методики УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов характеризовалась следующими показателями: чувствительность 0 %, специфичность 88,2 %, точность 80,4 %, эффективность 44,1 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 0 и 90,1 % соответственно. По данным научной литературы, чувствительность УЗИ в В-режиме в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи при злокачественных опухолях головы и шеи колеблется от 71 до 98 %, а специфичность — от 46,6 до 97,5 % [6–14].

Нулевая чувствительность методики в нашем исследовании объясняется его дизайном. В исследование заведомо включались пациенты с клинически неопределяемыми метастазами в лимфатических узлах шеи. А именно: на первом этапе (амбулаторном) до включения в исследование выполнялась пальпация зон регионарного метастазирования, которая дополнялась УЗИ в В-режиме. При возникновении по данным УЗИ подозрения на метастаз в лимфатическом узле проводилась пункция последнего, а при положительном ее результате пациента не включали в исследование.

Кроме того, в большинстве исследований, описанных в научной литературе, по гистологической характеристике метастазов и локализации первичной опухоли приведенные данные были неоднородными. Так, в изучаемую группу включались пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации, раком щитовидной железы, меланомой [14], гранулематозным лимфаденитом, лимфомой, а также с метастазами аденокарциномы легких, мелкоклеточного и плоскоклеточного рака легкого, рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, низкодифференцированного рака ротоглотки, рака щитовидной железы, аденокарциномы яичников [10–12], регионарными метастазами рака рото-, гортаноглотки и гортани [9].

Таким образом, по результатам нашего исследования, УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики субклинических метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на ранних стадиях.

Как известно, одним из наиболее точных методов подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов шеи при раке головы и шеи является пункция подозрительного лимфатического узла с цитологическим исследованием. Тем не менее данная манипуляция является инвазивной и не позволяет тут же получить результат. Кроме того, ошибки методики могут быть обусловлены проведением пункции не того лимфатического узла, который стоило бы исследовать. На сегодняшний день активно изучается УЗИ с использованием эластометрии и эластографии в диагностике метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи. Ввиду этого активно изучаются новые методики визуализации и оценки лимфатических узлов, к которым относится УЗИ с использованием эластометрии и эластографии. Хотя данные методики еще не стали стандартом клинической практики, в предварительных исследованиях были получены многообещающие результаты их применения. Согласно данным научной литературы, ценность эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи характеризуется высокой точностью и специфичностью исследования (соответственно 83–98,2 и 53,4–100 %) [10–13, 20, 22, 23].

Тем не менее большинство представленных исследований характеризовались отсутствием четкой стратификации больных на группы в зависимости от локализации первичной опухоли и гистологических параметров. Так, в исследуемую группу включались больные не только плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации, но и раком щитовидной железы, лимфомой, раком легкого, аденокарциномой [10, 20, 22], гранулематозным лимфаденитом, лимфомой, аденокарциномой, мелко- и плоскоклеточным раком легкого, раком молочной железы, аденокарциномой яичников [12], меланомой, неходжкинской лимфомой и лимфомой Ходжкина [11]. Кроме того, необходимы дополнительные исследования для установления пороговых величин эластометрии, а также уточнение эластографических параметров диагностики субклинических метастазов. Пороговая величина для дифференциальной диагностики между непораженными и пораженными опухолью лимфатическими узлами, по данным различных исследований, колеблется в пределах 1,5–4,82 м/с [20, 24–28].

На основании расчетных данных нашего исследования чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность – 100 %, точность – 95,5 %, эффективность – 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – соответственно 100 и 94,1 %, что сопоставимо с данными научной литературы.

В нашем исследовании средняя скорость распространения ультразвуковой волны при подозрении на метастаз была достоверно выше, чем в лимфатических узлах как неизмененных, так и с признаками гиперплазии (2,54 м/с в сравнении с 1,76 и 2,08 м/с соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогичные различия были получены при сравнении скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатических узлах, подозрительных в отношении наличия метастаза, и в прилежащих неизмененных тканях (2,04 м/с против 1,60 м/с;  $p < 0,05$ ). Критической точкой в дифференциальной диагностике неизмененных лимфатических узлов и лимфатических узлов, пораженных субклиническими метастазами плоскоклеточного рака, явилась величина показателя в 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности, равной 87,5 %. Точность методики достигала 86,4 %, а эффективность – 85,4 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

### Выводы

УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта (чувствительность 0 %, специфичность 88,2 %, точность 80,4 %, эффективность 44,1 %).

Применение методик эластографии и эластометрии характеризуется чувствительностью, равной 83,3 %, специфичностью – от 87,5 до 100 % и позволяет увеличить точность УЗИ в диагностике субклинических метастазов плоскоклеточного рака полости рта в лимфатических узлах шеи с 80 до 86–95,5 %, а эффективность – в 2 раза (с 44 до 85–92 %).

В качестве критической точки в дифференциальной диагностике неизмененных и пораженных опухолью лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта следует использовать скорость распространения поперечной волны, равную 2,42 м/с.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.:

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 17. [State of oncological care in Russia in 2015 (morbidity and mortality).

Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2017. P. 17. (In Russ.).]

2. Матякин Е.Г., Подвизников С.О. Онкология: Справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 162, 163. [Matyakin E.G., Podvyznikov S.O. Oncology: Guidelines for practicing physicians. Ed. I.V. Poddubnaya. Moscow: MEDpress-inform, 2009. P. 162, 163. (In Russ.)].
3. Snow G.B., Patel P., Leemans C.R., Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(4):187–94. PMID: 1642874
4. Абузарова Г.Р., Алексеев Б.Я., Антипов В.А. и др. Онкология: клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. 2009. С. 154. [Abuzarova G.R., Alekseev B.Ya., Antipov V.A. et al. Oncology: Clinical guidelines. Eds. V.I. Chissova, S.L. Daryalova. 2009. P. 154. (In Russ.)].
5. Woolgar J.A., Triantafyllou A., Lewis J.S. Jr. et al. Prognostic biological features in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1581–92. DOI: 10.1007/s00405-012-2170-9. PMID: 22983222
6. Jank S., Robatscher P., Emshoff R. et al. Norer: The diagnostic value of ultrasonography to detect occult lymph node involvement at different levels in patients with squamous cell carcinoma in the maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:39–42. DOI: 10.1054/ijom.2002.0326. PMID: 12653231
7. Eichhorn T., Schwerk W., Schroeder H.G. Hochauflösende Real-Time-Sonographie von Tumoren der Halsweichteile. *Laryng Rhinol Otol* 1985;64:506–12. [Article in German]. PMID: 3906321
8. Gritzmann N., Czembrik H., Hajek P. et al. Sonographie bei cervicalen Lymphknotenmetastasen. *Radiologie* 1987; 27:118–22. PMID: 3295982
9. Heppt W., Haels J., Lenarz T. et al. Detection and assessment of cervical lymph node metastases in head-neck tumors. A comparison of methods. *Laringorhinotologie* 1989; 68:327–32. DOI: 10.1055/s-2007-998346. PMID: 2662991
10. Alam F., Naito K., Horiguchi J., et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR* 2008; 191:604–10. DOI: 10.2214/AJR.07.3401. PMID: 18647939
11. Tan R., Xiao Y., He Q. Ultrasound elastography: Its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol* 2010;17:849–55. DOI: 10.1016/j.acra.2010.03.014. PMID: 20540909
12. Bhatia K.S., Cho C.C., Yuen Y.H. et al. Realtime qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: Interobserver agreement and correlation with malignancy. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1990–7. DOI: 10.14366/usg.15007.
13. Ishibashi N., Yamagata K., Sasaki H. et al. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound in Med & Biol* 2012;38(3):389–95. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.004
14. Аллахвердиева Г.Ф., Синукова Г.Т., Шолохов В.Н., Романов И.С. Возможность комплексного ультразвукового исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005;1:18–22. [Allakhverdieve G.F., Sinukova G.T., Sholokhov V.N., Romanov I.S. Complex ultrasound investigation opportunities in diagnostics of metastatic lesion of the neck lymph nodes. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2005;1:18–22. (In Russ.)].
15. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S. et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: Non-invasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595–604. DOI: 10.1148/radiol.2523081928.
16. Shuang-Ming T., Ping Z., Ying Q. et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse imaging in the differential diagnosis of benign and malignant liver lesions. *Acad Radiol* 2011;18:810–5. DOI: 10.1016/j.acra.2011.01.026. PMID: 21419668
17. Бердников С.Н., Шолохов В.Н., Патютко Ю.И., и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гиперэхогенных образований печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2014;3:63–9. [Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Patutko Yu.I. et al. Elastometry and elastography in differential diagnosis of hyperechoic liver masses. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2014;3:63–9. (In Russ.)].
18. Tozaki M., Isobe S., Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol* 2011;80:p182–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.020. PMID: 21788111
19. Zhai L., Polascik T.J., Foo W.C. et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates: Initial in vivo demonstration. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:50–61. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.10.002. PMID: 22104533
20. Lyschik A., Higashi T., Asato R. et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography: initial experience. *Radiology* 2007;243:258–67. DOI: 10.1148/radiol.2431052032. PMID: 17293571
21. Sumi M., Ohki M., Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(4):1019–24. DOI: 10.2214/ajr.176.4.1761019. PMID: 11264102
22. Teng D.K., Wang H., Lin Y.Q. et al. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2081–5. PMID: 22901174
23. Choi Y.J., Lee J.H., Lim H.K. et al. Quantitative shear wave elastography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2013;39: 935–40. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.009. PMID: 23453381
24. Fujiwara T., Tomokuni J., Iwanaga K. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound in Med & Biol* 2013;39(7):1178–83. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.001. PMID: 23562011
25. Gu J., Du L., Bai M., et al. Preliminary study on the diagnostic value of acoustic radiation force impulse technology for differentiating between benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2012;31:763–71. PMID: 22535724
26. Kishimoto R., Tachibana Y., Obata T. et al. Diagnostic potential of shear wave velocity measurement using acoustic radiation force impulse imaging for cervical lymph node metastasis. Poster # C-0368 Congress: ECR 2014. Available: [http://poster.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&doi=10.1594/ecr2014/C-0368](http://poster.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&doi=10.1594/ecr2014/C-0368). DOI: 10.1594/ecr2014/C-0368
27. Zhang Y.F., Xu H.X., He Y. et al. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One* 2012; 7: e49094. DOI: 10.1371/journal.pone.0049094. PMID: 23152855
28. Cheng K.L., Choi Y.J., Shim W.H. et al. Virtual touch tissue imaging quantification shear wave elastography: prospective assessment of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:378–86. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.003. PMID: 26553206