

Submitted: 07.08.2012
Accepted: 06.12.2012

Badanie ultrasonograficzne węzłów wartowniczych z użyciem środków kontrastujących

Contrast enhanced ultrasound of sentinel lymph nodes

XinWu Cui¹, Andre Ignee¹, Michael Bachmann Nielsen²,
Dagmar Schreiber-Dietrich¹, Chiara De Molo¹, Clara Pirri¹,
Maciej Jędrzejczyk¹, Dietrich F. Christoph¹

¹ Department of Internal Medicine 2, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Academic Teaching Hospital of the University of Würzburg, Bad Mergentheim, Germany

² Department of Radiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Adres do korespondencji: Prof. Dr. med. Christoph F. Dietrich, Medizinische Klinik 2, Caritas-Krankenhaus, Uhlandstr. 7, 97980 Bad Mergentheim, e-mail: christoph.dietrich@ckbm.de, tel.: +49 7931 58 2201

Słowa kluczowe

badanie ultrasonograficzne z użyciem środka kontrastującego, węzeł chłonny wartowniczy, nowotwór piersi, czerniak, przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania nowotworu, mikropęcherzykowe środki kontrastujące

Streszczenie

Węzły wartownicze są pierwszymi węzłami chłonnymi na drodze spływu chłonki z okolicy guza pierwotnego. Wykluczenie lub potwierdzenie mikroprzerzutów w węzle wartowniczym odgrywa istotną rolę w ustalaniu stanu zaawansowania nowotworu, szczególnie nowotworu piersi i czerniaka, ponieważ bezpośrednio wpływa na rokowanie i wybór metody chirurgicznego leczenia. Obecnie śródoperacyjna biopsja węzłów wartowniczych z użyciem niebieskiego barwnika oraz radioizotopów są metodami z wyboru umożliwiającymi zidentyfikowanie węzłów wartowniczych. W przeciwieństwie do biopsji standardowe badanie ultrasonograficzne z reguły nie pozwala na ich uwidocznienie. Dzięki badaniu ultrasonograficznemu z użyciem środka kontrastującego oraz opcji obrazowania właściwych dla ultrasonografii ze środkami kontrastującymi można zdiagnozować położone obwodowo nieprawidłowe węzły chłonne. Metoda ta umożliwia ocenę węzłów w czasie rzeczywistym w każdej fazie naczyniowej, a także na uwidocznienie wewnątrz-węzłowych ogniskowych obszarów „nieunaczynionych”, które reprezentują obszary martwicy lub skupiska komórek nowotworowych. W ostatnich latach w wielu badaniach przeprowadzanych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że badanie ultrasonograficzne z użyciem środka kontrastującego może uwidocznić węzeł wartowniczy i stać się rutynowym badaniem diagnostycznym. W badaniach tych zastosowano kilka środków kontrastujących, takich jak roztwór albuminy, skrobia hydroksyetylowana oraz SonoVue®, Sonazoid® i Definity®. Niniejsza praca stanowi podsumowanie obecnej wiedzy dotyczącej zastosowania ultrasonografii w diagnostyce węzłów chłonnych wartowniczych.

Key words

contrast enhanced ultrasound, sentinel lymph node, breast cancer, melanoma, preoperative staging, microbubble contrast agents

Abstract

Sentinel lymph nodes are the first lymph nodes in the region that receive lymphatic drainage from a primary tumor. The detection or exclusion of sentinel lymph node micrometastases is critical in the staging of cancer, especially breast cancer and melanoma because it directly affects patient's prognosis and surgical management. Currently, intraoperative sentinel lymph node biopsies using blue dye and radioisotopes are the method of choice for the detection of sentinel lymph node with high identification rate. In contrast, conventional ultrasound is not capable of detecting sentinel lymph nodes in most cases. Contrast enhanced ultrasound with contrast specific imaging modes has been used for the evaluation and diagnostic work-up of peripherally located suspected lymphadenopathy. The method allows for real-time analysis of all vascular phases and the visualization of intranodal focal "avascular" areas that represent necrosis or deposits of neoplastic cells. In recent years, a number of animal and human studies showed that contrast enhanced ultrasound can be also used for the detection of sentinel lymph node, and may become a potential application in clinical routine. Several contrast agents have been used in those studies, including albumin solution, hydroxyethylated starch, SonoVue®, Sonazoid® and Definity®. This review summarizes the current knowledge about the use of ultrasound techniques in detection and evaluation of sentinel lymph node.

Wstęp

Standardowe badanie ultrasonograficzne (USG) B-mode jest metodą obrazową pierwszego wyboru w diagnostyce chorób zapalnych lub nowotworowych węzłów chłonnych⁽¹⁻³⁾. Obecnie coraz częściej wykonuje się także badanie USG z zastosowaniem środków kontrastujących (*contrast enhanced ultrasound*, CEUS), które ma ustaloną pozycję w diagnostycznym algorytmie postępowania. Ostatnio zostały opublikowane wytyczne⁽³⁻⁶⁾ i zalecenia⁽⁷⁾ EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) dotyczące badań CEUS wątroby oraz innych narządów, z węzłami chłonnymi włącznie⁽³⁾. W przeciwieństwie do badań CEUS węzłów chłonnych ze środkiem kontrastującym podawanym dożylnie (*i.v.*)⁽⁸⁾ wykorzystanie ultrasonograficznych środków kontrastujących (UŚK) do wykrywania węzłów wartowniczych (WW) nie jest, pomimo obiecujących wyników, rozpowszechnioną techniką. W niniejszym artykule zaprezentowano aktualną wiedzę dotyczącą użycia CEUS w diagnostyce WW.

Węzły chłonne wartownicze są pierwszymi węzłami chłonnymi na drodze sływu chłonki z okolicy guza pierwotnego. Wykluczenie lub potwierdzenie mikroprzerzutów w WW odgrywa istotną rolę w ustalaniu stopnia zaawansowania nowotworu, szczególnie raka piersi i czerniaka, ponieważ bezpośrednio wpływa na rokowanie i wybór metody leczenia⁽⁹⁾. Biopsja węzła wartowniczego dołu pachowego jest niezbędna do określenia stopnia zaawansowania choroby u pacjentów, którzy nie mają objawów klinicznych powiększonych węzłów pachowych – zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych i chorobowości związanej z wycięciem węzła pachowego⁽¹⁰⁻¹³⁾. Obecnie śródoperacyjna biopsja WW z użyciem niebieskiego barwnika oraz radioizotopów są metodami z wyboru umożliwiającymi skuteczne uwidocznienie WW⁽¹⁴⁾. Niemniej jednak obserwuje się, choć rzadko, reakcje anafilaktyczne w odpowiedzi na podany barwnik^(15,16). Z drugiej strony przy metodzie radioizotopowej identyfikacja WW jest możliwa zazwyczaj po wielu godzinach od podania koloidu radioaktywnego, ponadto występują problemy związane

Introduction

Conventional B-mode ultrasound (US) is the first imaging method for inflammatory and neoplastic lymph node disease⁽¹⁻³⁾. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) techniques have been broadly established. EFSUMB guidelines⁽³⁻⁶⁾ and EFSUMB recommendations⁽⁷⁾ have been recently published focusing on the liver and many additional organs including lymph nodes⁽³⁾. In contrast to intravenous CEUS techniques dealing with lymph node examinations⁽⁸⁾ the detection of sentinel lymph nodes (SLNs) using ultrasound contrast agent (UCA) is not an established technique despite some promising efforts. The article focuses on current knowledge about ultrasound techniques for the detection and evaluation of SLNs.

SLNs are the first lymph nodes in the region that receives lymphatic drainage from a primary tumor. The detection or exclusion of SLN micrometastases is critical in staging cancer, especially breast cancer and melanoma, because it directly affects patient's prognosis and surgical management⁽⁹⁾. SLNs biopsy is essential for axillary staging of the breast cancer patients who are clinically node negative, as it decreases the postoperative complications and morbidity of axillary nodal dissection⁽¹⁰⁻¹³⁾. Currently, intraoperative SLN biopsies using blue dye and radioisotopes are the method of choice for the detection of SLNs with high identification rates⁽¹⁴⁾. However, anaphylactic reactions to the dye, although rare, have been reported^(15,16). Radioisotope method usually needs many hours to detect SLNs after radioactive colloid is injected and it produces radiation protection problems. Moreover, potential repeat surgery is needed in up to 35% of patients who show nodal metastases on SLN biopsy⁽⁹⁾.

It is well known that conventional ultrasound is not capable of detecting SLNs in most cases, however, studies⁽¹⁷⁻²⁰⁾ showed that CEUS can be also used for detecting SLN, which may become a potential application in clinical routine, like lymphoscintigraphy. This method requires an US apparatus and ultrasound contrast agent (UCA).

z promieniowaniem. Co więcej, u prawie 35% pacjentów, u których na podstawie biopsji WW wykryto przerzuty do węzłów chłonnych, konieczne jest ponowne przeprowadzenie operacji⁽⁹⁾.

Powszechnie wiadomo, że w standardowym badaniu USG w większości przypadków nie ma możliwości uwidocznienia WW. Wykazano⁽¹⁷⁻²⁰⁾, że skuteczną metodą w tym zakresie jest CEUS, która może stać się rutynową metodą diagnostyczną, podobnie jak limfoscintygrafia. Metoda ta wymaga odpowiedniego aparatu USG i zastosowania środka kontrastującego.

UŚK podaje się podskórnie lub śródskórnie wokół guza nowotworowego, na przykład u chorych na nowotwór piersi środek kontrastujący jest wstrzykiwany podskórnie do każdego kwadrantu w otoczeniu guza. Po miejscowym masażu środek zostaje wychwycony przez naczynia limfatyczne i ostatecznie dostaje się do WW, które będzie można uwidocznnić w badaniu USG z niskim indeksem mechanicznym. Jak dotąd w badaniach CEUS stosowano kilka środków kontrastujących, takich jak 25% roztwór albuminy^(21,22), skrobia hydroksyetylowana⁽²³⁾, SonoVue^{®(24-26)}, Sonazoid^{®(17,18)} i Definity^{®(27)}.

Przegląd literatury

Badania eksperymentalne

Badanie CEUS z użyciem Sonazoid[®]

W jednym z badań na zwierzętach przeprowadzonym z wykorzystaniem podawanego podskórnie, wokół guza Sonazoidu[®] Goldberg i wsp.⁽²⁸⁾ wykazali, że środek ten gromadził się jedynie w WW i nie był wykrywany w badaniu elektronowym mikroskopem skaningowym w węzłach drucianych.

W latach 2004 i 2011 ten sam autor zidentyfikował WW za pomocą badania CEUS z podaniem Sonazoidu[®] u świń^(17,18). Dokładność wykrycia WW w tych badaniach wyniosła odpowiednio 90% i 81,8%. Wyniki te były istotnie wyższe niż w przypadku limfoscintygrafii – odpowiednio 81% i 63,2%. Wykazano zatem przewagę CEUS nad limfoscintygrafią w ocenie WW. Stwierdzono również, że badanie CEUS pozwala uwidocznnić zmiany przerzutowe w WW, co nie było możliwe za pomocą limfoscintygrafii. W diagnostyce przerzutów do WW dokładność CEUS wyniosła odpowiednio 86% i 80% w dwóch cytowanych badaniach^(17,18). Kawai i wsp. opisali ponadto przydatność badania CEUS z użyciem Sonazoidu[®] w obrazowaniu naczyń limfatycznych i WW żołądka na modelu świni poprzez jej porównanie z konwencjonalną metodą barwnikową Evansa⁽²⁹⁾. Nie wykazano istotnej różnicy w czułości detekcji WW między badaniem CEUS a metodą barwnikową. Niebieski barwnik Evansa dość szybko (≈15 min po podaniu) spływał z WW, podczas gdy Sonazoid[®] pozostawał w węzle wartowniczym do 2 godzin po wstrzyknięciu.

UCA can be injected subcutaneously or intradermally or around the tumor, e.g. in patients with breast cancer, it is often injected subcutaneously in each quadrant near/around the tumour site. After a local massage, the agent will be taken up by lymphatic channels and finally will reach the SLN, which can be imaged by low mechanical index (MI) US. So far, several contrast agents have been used in the studies, including 25% albumin solution^(21,22), hydroxyethylated starch⁽²³⁾, SonoVue^{®(24-26)}, Sonazoid^{®(17,18)}, and Definity^{®(27)}.

Review of literature

Experimental studies

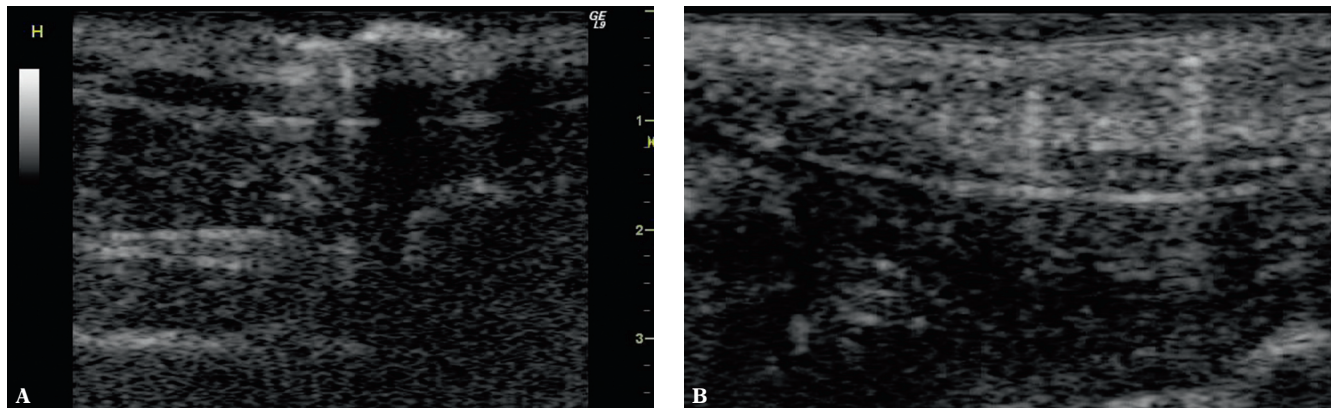
Lymphatic CEUS with Sonazoid[®]

One animal study by Goldberg *et al.* using subcutaneous peritumoral administration of Sonazoid[®] showed that this agent was only confined to the SLNs and was not detected in the second echelon nodes at scanning electron microscopy⁽²⁸⁾.

In 2004 and 2011, the same author also reported SLN detection using CEUS with Sonazoid[®] in swine models^(17,18). The accuracy of SLN detection in these studies were 90% and 81.8% for lymphatic CEUS, respectively, and were significantly higher than the 81% and 63.2% achieved with lymphoscintigraphy, respectively. Therefore, the detection of SLNs with lymphatic CEUS compared favorably with that at lymphoscintigraphy. And it is also pointed out that lymphatic CEUS can depict metastases within the SLN, which was not possible with lymphoscintigraphy. For characterization of SLN metastases, the accuracy of lymphatic CEUS in the two studies was 86% and 80%, respectively^(17,18). Kawai *et al.* recently evaluated the usefulness of a CEUS-guided method with Sonazoid[®] for imaging of the lymphatic channels and SLN of the stomach by comparing it with the conventional Evans blue dye-guided method in a porcine model⁽²⁹⁾. The sensitivity for the detection of SLN was not significantly different between the CEUS- and dye-guided methods. The Evans blue dye flowed out rather quickly (≈15 min after the injection) through the SLN whereas Sonazoid[®] remained in the SLN until 2 h after the injection.

Lymphatic CEUS with SonoVue[®]

Lymphatic CEUS with SonoVue[®] also has a high sensitivity for the detection of SLN, it is reported that the sensitivity of CEUS was 89.5% in a rabbit model⁽²⁵⁾ and 91.3% in a dog model⁽²⁶⁾. On CEUS, the lymphatic channels were demonstrated as hyperechoic linear structures deriving from the injection site which could be readily followed to their SLNs. The enhancement pattern of SLN could be divided into complete enhancement and partial enhancement. Compared with the histopathologic results, proliferation of lymphatic follicles or lymphatic sinus were found in



Ryc. 1. Okolica wstrzyknięcia środka kontrastującego oraz naczynia limfatyczne po jego podaniu. Po wstrzyknięciu SonoVue® widoczny jest hiperechogeniczny obszar wzmocnienia w tkance podskórnej (A). Wzmocnienie dwóch powierzchniowo położonych naczyń limfatycznych na modelu świni (B)⁽³⁰⁾. Ryciny pochodzą z artykułu opublikowanego w *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1203–1209 i zostały zamieszczone za zgodą American Institute of Ultrasound in Medicine

Fig. 1. Contrast enhanced images of the injection site and lymphatic channels. After injection of SonoVue®, contrast enhancement is shown as a hyperechoic area in the subcutaneous tissues (A). Contrast enhanced images of two superficially located contrast-filled lymphatic channels (echogenic) in a swine model (B)⁽³⁰⁾. The figures are from *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1203–1209, reproduced with permission from the American Institute of Ultrasound in Medicine

Badanie CEUS z użyciem SonoVue®

Również badanie CEUS z użyciem SonoVue® cechuje się wysoką czułością w identyfikacji WW. Jego wartość wyniosła 89,5% w badaniach przeprowadzonych na królikach⁽²⁵⁾ oraz 91,3% w badaniach prowadzonych na psach⁽²⁶⁾. W badaniu CEUS naczynia limfatyczne uwidoczniają się jako hiperechogeniczne linijne struktury biegnące od miejsca wstrzyknięcia środka do WW. Wzorzec wzmocnienia WW można podzielić na wzmocnienie całkowite i częściowe. W odniesieniu do wyników badań histopatologicznych wzmocnienie częściowe WW obserwowano w przebiegu proliferacji grudek chłonnych lub zatoki węzła chłonnego, natomiast prawidłowa tkanka limfatyczna manifestowała się całkowitym wzmocnieniem WW⁽²⁶⁾.

W przypadku modelu świni po podskórnym podaniu 1 ml SonoVue® poniżej brodawki sutkowej kontrast w spływającej chłonce można było obserwować po 5 minutach⁽³⁰⁾. W 22 z 26 przypadków metoda barwnikowa potwierdziła, że spływ następował w kierunku węzłów chłonnych pachwinowych, zaś w pozostałych 4 przypadkach w kierunku szyi. Uwidoczniono także naczynia limfatyczne (ryc. 1).

W badaniach na zwierzętach wykazano także, że możliwe jest przezskórne usunięcie wszystkich WW pod kontrolą CEUS z użyciem SonoVue®. Sever i wsp.⁽³¹⁾ testowali środek SonoVue® zmieszany z niebieskim barwnikiem, wstrzykując go wokół brodawek sutkowych dwóm młodym świniom. Z łatwością zidentyfikowano ulegające wzmocnieniu węzły pachwinowe powierzchniowe, które następnie z powodzeniem usunięto przezskórnie metodą BLES (ang. *breast lesion excision system*). Okazało się, iż jest to szybka i bezpieczna metoda, możliwe jest więc jej potencjalne zastosowanie kliniczne.

Wartości czułości badania CEUS w wykrywaniu WW w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zestawiono w tab. 1.

partial enhanced SLNs while normal lymphatic tissue was demonstrated in completely contrast enhanced SLNs⁽²⁶⁾.

In a swine model subcutaneous injections of 1 ml SonoVue® were given below the mamilla and the contrast could be detected in the draining lymph nodes after five minutes⁽³⁰⁾. In 22 of 26 injections the drainage was confirmed with blue dye to go to an inguinal lymph node, in the remaining ones, the drainage was towards the neck. Also, the lymphatic tracts were visualized (fig. 1).

Animal study also showed that CEUS with SonoVue® could guide the percutaneous removal of the entire SLN. Sever *et al.*⁽³¹⁾ injected SonoVue® that was mixed with blue dye around the mammary papillae in two young pigs. The enhancing superficial inguinal lymph nodes were easily identified and successfully removed percutaneously by the breast lesion excision system (BLES). This method was safe and timesaving, and thus may have some potential for the clinical use.

The sensitivity of lymphatic CEUS for the detection of SLN in animal studies is summarized in tab. 1.

Patient studies

Breast cancer

Lymphatic CEUS with Sonazoid®

UCAs have been proven to be safe in human applications which has been widely shown in liver and non-liver organs^(3,4). Two more recent studies show that UCA could be reliably taken in the SLN and suggest the SLN detection with CEUS is feasible for breast cancer patients^(19,20). In 2009, Omoto *et al.* published their results of preliminary clinical study on SLN detection using lymphatic CEUS with subareolar Sonazoid® injection in 20 breast cancer

Autor <i>Author</i>	Rok <i>Year</i>	Obiekt badań <i>Subjects</i>	Guz <i>Tumor</i>	Liczba obiektów <i>Number of subjects</i>	Środek kontrastujący <i>Contrast agent</i>	Czułość <i>Sensitivity</i>	Złoty standard <i>Gold standard</i>
Sever i wsp. ⁽³¹⁾ <i>Sever et al.⁽³¹⁾</i>	2012	Świnie <i>Swine</i>	Normalny <i>Normal</i>	2	SonoVue® zmieszany z niebieskim barwnikiem <i>SonoVue® mixed with blue dye</i>	100% (3/3)	-
Nielsen i wsp. ⁽³⁰⁾ <i>Nielsen et al.⁽³⁰⁾</i>	2008	Świnie <i>Swine</i>	Normalny <i>Normal</i>	13	SonoVue®	84% (22/26)	Niebieski barwnik <i>Blue dye</i>
Goldberg i wsp. ⁽¹⁸⁾ <i>Goldberg et al.⁽¹⁸⁾</i>	2011	Świnie <i>Swine</i>	Czerniak <i>Melanoma</i>	63	Sonazoid®	81,8% (293/351)	Scyntygrafia + niebieski barwnik <i>Scintigraphy + blue dye</i>
Wang i wsp. ⁽²⁵⁾ <i>Wang et al.⁽²⁵⁾</i>	2009	Króliki <i>Rabbit</i>	Nowotwór piersi <i>Breast cancer</i>	12	SonoVue®	89,5% (17/19)	Niebieski barwnik <i>Blue dye</i>
Wang i wsp. ⁽²⁶⁾ <i>Wang et al.⁽²⁶⁾</i>	2009	Psy <i>Dog</i>	Normalny <i>Normal</i>	5	SonoVue®	91,3% (21/23)	Niebieski barwnik <i>Blue dye</i>
Lurie i wsp. ⁽²⁷⁾ <i>Lurie et al.⁽²⁷⁾</i>	2006	Psy <i>Dog</i>	Guz głowy lub szyi <i>Head or neck tumor</i>	10	Definity®	80% (8/10)	Scyntygrafia <i>Scintigraphy</i>
Goldberg i wsp. ⁽²⁸⁾ <i>Goldberg et al.⁽²⁸⁾</i>	2005	Świnie, króliki, psy, małpy <i>Swine, rabbit, dog, monkey</i>	Normalny <i>Normal</i>	8 świń, 4 króliki, 7 psów, 1 małpa <i>8 pigs, 4 rabbits, 7 dogs, 1 monkey</i>	Sonazoid®	100% (20/20)	Scyntygrafia + niebieski barwnik <i>Scintigraphy + blue dye</i>
Goldberg i wsp. ⁽¹⁷⁾ <i>Goldberg et al.⁽¹⁷⁾</i>	2004	Świnie <i>Swine</i>	Czerniak <i>Melanoma</i>	6	Sonazoid®	90% (28/31)	Scyntygrafia + niebieski barwnik <i>Scintigraphy + blue dye</i>

Tab. 1. Wartości czułości badania CEUS w identyfikacji WW w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach

Tab. 1. The sensitivity of lymphatic CEUS for the detection of SLN in animal studies

Badania na pacjentach

Rak piersi

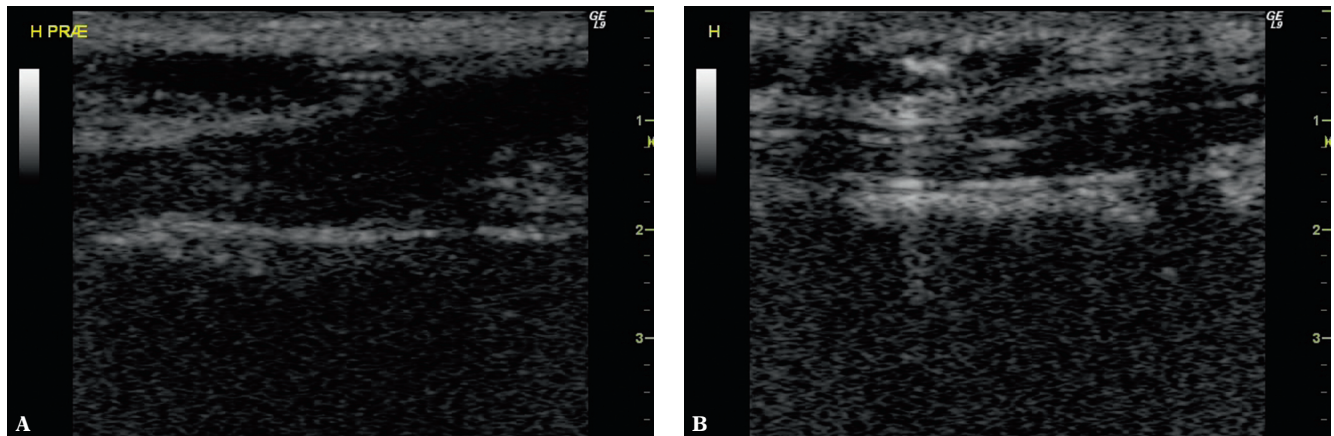
Badanie CEUS węzłów chłonnych z użyciem Sonazoid®

W przeprowadzonych badaniach wątroby i innych narządów z użyciem USK udowodniono bezpieczeństwo stosowania środków kontrastujących u ludzi^(3,4). Dwa badania z 2009 roku potwierdziły skuteczność CEUS w detekcji WW u pacjentów z rakiem piersi^(19,20). W 2009 roku Omoto i wsp. opublikowali wyniki wstępnych badań klinicznych dotyczących identyfikacji WW za pomocą badania CEUS z podotoczkowym podaniem środka Sonazoid® 20 pacjentkom z rakiem piersi⁽²⁰⁾. Czułości badania CEUS węzłów chłonnych, metody barwnikowej oraz zastosowania sondy

patients⁽²⁰⁾, the sensitivity of lymphatic CEUS, blue dye and γ -probe-guided methods were 70%, 70%, and 100%, respectively. Lymphatic CEUS has the same sensitivity as blue dye, but significantly lower than that of γ -probe detection method.

Lymphatic CEUS with SonoVue®

Sever *et al.*^(19,24,32) published three papers about the detection of SLN using CEUS with SonoVue®, the sensitivity in the three studies were 93% (126/136), 89% (71/80) and 89% (48/54), respectively. After SLNs were identified, guide-wires could be inserted. Operative findings using conventional blue dye and radioisotope techniques confirmed that the wired nodes in these patients were SLNs. These results



Ryc. 2. Węzeł chłonny przed podskórnym podaniem środka SonoVue® (A) i po jego podaniu (B). Wzmocnienie obejmuje mniejszą część węzła chłonnego

Fig. 2. Lymph node before (A) and after (B) subcutaneous injection of SonoVue®. The contrast enhancement was limited to a smaller part of the lymph node

gamma wyniosły odpowiednio 70%, 70% i 100%. Czulość badania USG węzłów chłonnych z użyciem środka kontrastującego była więc taka sama jak czulość metody barwnikowej, ale istotnie niższa niż w przypadku zastosowania sondy gamma.

Badanie CEUS węzłów chłonnych z użyciem SonoVue®

Sever i wsp.^(19,24,32) opublikowali trzy prace dotyczące wykrywania WW za pomocą CEUS ze środkiem kontrastującym SonoVue®. Czulości w tych trzech badaniach wyniosły odpowiednio 93% (126/136), 89% (71/80) i 89% (48/54). Po identyfikacji do WW wprowadzono „kotwiczki”, a śródoperacyjne badanie z zastosowaniem konwencjonalnego błękitnego barwnika i radioizotopu potwierdziło właściwą ich lokalizację w WW. Wyniki te sugerują, że CEUS węzłów chłonnych może stać się nową przydatną metodą identyfikacji WW (ryc. 2).

Porównanie SonoVue® i Sonazoid®

W badaniach przeprowadzonych na ludziach^(19,20,24,32) u każdego pacjenta udało się uwidocznnić 1–2 węzły wartownicze. Czas od wstrzyknięcia UŚK do momentu jego pojawienia się w WW wynosił 15–45 sekund dla SonoVue® i średnio 5 minut w przypadku Sonazoid®. SonoVue® był obecny w WW 1–3 minut, z kolei Sonazoid® utrzymywał się w węzłach chłonnych znacznie dłużej, co pozwoliło na śródoperacyjne zlokalizowanie WW za pomocą USG podczas resekcji. Według Severa cały zabieg, łącznie z identyfikacją WW za pomocą SonoVue® i wprowadzeniem kotwiczki, można przeprowadzić w ciągu 15 minut⁽²⁴⁾. Ponadto oba środki pozwalają na uwidocznienie drogi przepływu środka kontrastującego w czasie rzeczywistym – od okolicy guza do naczyń limfatycznych i WW^(19,20,24).

Czerniak

Mimo że CEUS okazał się przydatny w identyfikacji WW u pacjentów z nowotworem piersi, rezultaty jednego z badań⁽³³⁾, w którym użyto środka SonoVue® w grupie

suggest that the lymphatic CEUS may become a useful new modality for sentinel node identification (fig. 2).

Comparison of SonoVue® and Sonazoid®

In the studies on humans^(19,20,24,32), between one or two SLNs could be detected in each patient. The transit time from injection of UCA to arrival in the SLN was 15–45 seconds with SonoVue® but it needed an average time of 5 minutes with Sonazoid®. The time of UCA remaining in the SLN was 1–3 minutes with SonoVue®, whereas Sonazoid® could stay for much longer time in the nodes, which may allow for sufficient time for intraoperative ultrasound localization of the SLNs during resection. Sever reported that the whole procedure including detection of SLN with SonoVue® and the insertion of guidewire could be completed in 15 minutes⁽²⁴⁾. In addition, both UCAs allow the real-time visualization of contrast agent flowing from the tumor region to the lymphatic vessels and entering SLN^(19,20,24).

Melanoma

Although CEUS has been proven useful in the detection of SLN in breast cancer patients, one study⁽³³⁾ using SonoVue® revealed disappointing results in 10 patients with melanoma. The author used a similar method to that reported by Goldberg with Sonazoid® in a swine model^(17,18), but SLNs were visualized only in one patient (1/10). This suggested that CEUS might not be used for the SLN detection in patients with melanoma, despite the high sensitivity in a swine model with melanoma. The possible explanations, made by the authors, included: 1) the structure of the lymph nodes and the afferent lymphatic vessels are different than those of humans, 2) the echogeneity of the hilum in humans is more hyperechoic than in swine which makes it more difficult to decide whether the hyperechogeneity is normal or due to the contrast agent, 3) Sonazoid® seems to fill the lymph nodes better than SonoVue® giving higher contrast to the surroundings. However, the exact reasons for the different results are still not clear. The sensitivity of lymphatic CEUS for the detection of SLN in patient studies is summarized in the tab. 2.

Autor Author	Rok Year	Guz Tumor	Liczba pacjentów Number of subjects	Środek kontrastujący Contrast agent	Czułość Sensitivity	Złoty standard Gold standard
Sever i wsp. ⁽³²⁾ Sever et al. ⁽³²⁾	2012	Nowotwór piersi Breast cancer	136	SonoVue®	93% (126/136)	-
Sever i wsp. ⁽²⁴⁾ Sever et al. ⁽²⁴⁾	2011	Nowotwór piersi Breast cancer	80	SonoVue®	89% (71/80)	-
Rue Nielsen i wsp. ⁽³³⁾ Rue Nielsen et al. ⁽³³⁾	2009	Czerniak Melanoma	10	SonoVue®	10% (1/10)	Scyntygrafia + gammakamera + niebieski barwnik Scintigraphy + γ -probe + blue dye
Sever i wsp. ⁽¹⁹⁾ Sever et al. ⁽¹⁹⁾	2009	Nowotwór piersi Breast cancer	54	SonoVue®	89% (48/54)	Radioizotop + niebieski barwnik Radioisotope + blue dye
Omoto i wsp. ⁽²⁰⁾ Omoto et al. ⁽²⁰⁾	2009	Nowotwór piersi Breast cancer	20	Sonazoid®	70% (14/20)	Scyntygrafia + gammakamera + niebieski barwnik Scintigraphy + γ -probe + blue dye
Omoto i wsp. ⁽²¹⁾ Omoto et al. ⁽²¹⁾	2006	Nowotwór piersi Breast cancer	23	25% roztwór albuminy 25% albumin solution	52% (12/23)	Scyntygrafia + gammakamera + niebieski barwnik Scintigraphy + γ -probe + blue dye

Tab. 2. Wartości czułości badania CEUS w identyfikacji WW w badaniach przeprowadzonych na ludziach

Tab. 2. The sensitivity of lymphatic CEUS for the detection of SLN in patient studies

10 pacjentów z czerniakiem, były rozczarowujące. Autor zastosował metodę podobną do opisanej przez Goldberga (badanie przeprowadzone na modelu świni z użyciem środka Sonazoid®)^(17,18), a mimo to WW uwidocznił jedynie u jednego pacjenta (1/10). Nasuwał się więc wniosek, że pomimo wysokiej czułości w badaniach na świniach chorych na czerniaka badanie CEUS może nie być przydatne w rozpoznawaniu WW u ludzi. Dokładne przyczyny rozbieżności wyników CEUS u ludzi i świń nie są jasne, niemniej autorzy twierdzą, że: 1) struktura węzłów chłonnych i aferentnych naczyń limfatycznych u ludzi i świń jest inna; 2) echogeniczność wnętrza węzła u ludzi jest wyższa niż u świń, przez co trudno ocenić, czy hiperechogeniczny obraz wnętrza stanowi normę, czy wynika z obecności środka kontrastującego; 3) Sonazoid® wydaje się lepiej wypełniać węzły chłonne niż SonoVue®, przez co silniej kontrastuje z otaczającymi strukturami. Wartości czułości badania CEUS w identyfikacji węzłów wartowniczych w badaniach przeprowadzonych na ludziach zestawiono w tab. 2.

Omówienie

Pomimo obiecujących wyników cytowanych badań oraz wielu zalet badania CEUS (np. badanie w czasie rzeczywistym, nieinwazyjny charakter, nakłucia pod kontrolą obrazu USG) niektóre pytania dotyczące klinicznych zastosowań metody pozostają bez odpowiedzi.

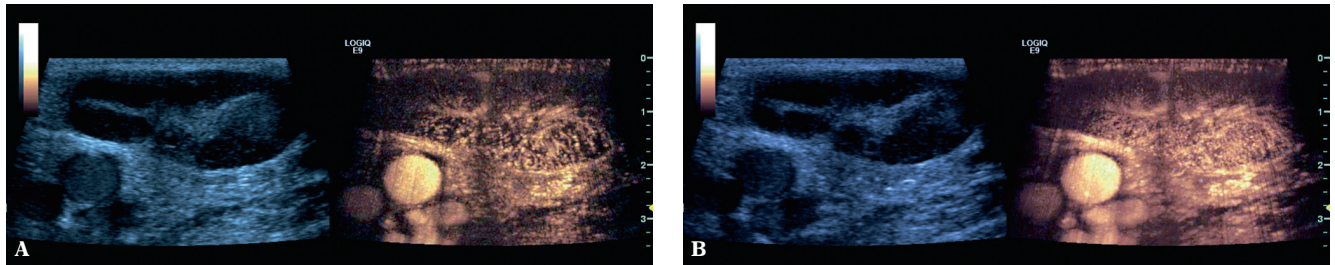
Po pierwsze badania wstępne sugerują, że CEUS z dożylnie podanym środkiem kontrastującym może pomóc

Challenges

Even though there are promising results from the above studies and the advantages of lymphatic CEUS (e.g. real-time, minimal invasive, capability of guidance puncture), some challenges and questions concerning its clinical application are still open.

First of all, preliminary studies suggest that intravenous CEUS can improve the differential diagnosis of malignant lymph nodes from reactive nodes and provide a more accurate selection of nodes to be submitted to fine-needle aspiration biopsy (fig. 3)^(34,35). However, there is a controversy on whether lymphatic CEUS for detection of SLN is capable to differentiate benign from malignant nodes, and delineate the perfusion defect which is useful for guidance of needle biopsy to preoperatively stage more accurately. In the two studies by Goldberg in a swine model, CEUS could delineate the intranodal perfusion defects, which may indicate SLN metastases, and the accuracy of lymphatic CEUS in two studies was 86% and 80%, respectively. However, Wang reported that CEUS might not be helpful for detecting metastases in SLNs in the rabbit model⁽²⁵⁾. In addition, partial enhancement of SLN indicating the proliferation of lymphatic follicles or lymphatic sinus was reported in a dog model⁽²⁶⁾.

Moreover, it is reported⁽³³⁾ that the usefulness of lymphatic CEUS for the detection of SLNs in patients with melanoma was disappointing, though it has been proven successful in the detection of SLN in breast cancer patients and in



Ryc. 3. Przerzut do węzła chłonnego widoczny po podaniu środka kontrastującego i.v. Uwagę zwracają atypowe, obwodowo zlokalizowane naczynia

Fig. 3. Malignant infiltration of a lymph node using CEUS intravenously. Note atypical vessels also peripheral located

w różnicowaniu charakteru węzłów chłonnych przerzutowych i odczynowych oraz zapewnić bardziej precyzyjną selekcję węzłów chłonnych kwalifikujących się do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (ryc. 3)^(34,35). Wciąż jednak nie ma przekonujących danych, czy rzeczywiście CEUS pozwala na różnicowanie charakteru węzłów chłonnych i określenie defektu perfuzji, co byłoby pomocne w wykonaniu biopsji w celu przedoperacyjnego, precyzyjnego określenia stadium zaawansowania choroby. W przypadku cytowanych dwóch badań Goldberga przeprowadzonych na modelu świni badanie CEUS umożliwiło określenie wewnątrzwęzłowych ubytków perfuzji, które mogą wskazywać na przerzuty do WW. Skuteczności badania CEUS w dwóch przytoczonych badaniach wyniosły odpowiednio 86% i 80%. Z drugiej strony Wang w badaniach na królikach nie wykazał przydatności CEUS w rozpoznawaniu przerzutów do WW⁽²⁵⁾. Co więcej, częściowe wzmocnienie WW wskazujące na proliferację grudek chłonnych lub zatoki węzła chłonnego obserwowano na modelu psa⁽²⁶⁾.

Ponadto badanie CEUS węzłów chłonnych nie spełniło oczekiwań⁽³³⁾ w zakresie identyfikacji WW u pacjentów z czerniakiem, pomimo bardzo dobrych rezultatów w ich rozpoznawaniu u pacjentów z nowotworem piersi oraz na modelu świń chorych na czerniaka. Ponieważ jednak dotychczas opublikowano wyniki tylko jednego badania dotyczącego wizualizacji WW u pacjentów z czerniakiem za pomocą CEUS, niezbędne jest przeprowadzenie dalszych prób z wykorzystaniem innej metodyki badań CEUS oraz różnych UŚK.

Wreszcie chociaż na rynku dostępnych jest kilka środków kontrastujących, wciąż nie wiemy, który z nich jest optymalny w diagnostyce WW. Uzyskanie odpowiedzi na to pytanie wymaga przeprowadzenia wielośrodkowego badania porównującego skuteczności różnych UŚK. Ponadto pojawia się problem krótkiego okresu półtrwania niektórych mikropęcherzyków środków kontrastujących, który jednak można rozwiązać poprzez wydłużone lub ponowne wstrzykiwanie kontrastu.

Reasumując, wykorzystanie CEUS w diagnostyce WW jest jeszcze w początkowym stadium badań na zwierzętach i nie zostało wystarczająco dobrze ocenione w badaniach z udziałem ludzi. Z tego względu technika ta nie jest obecnie zalecana jako rutynowa metoda diagnostyczna.

melanoma swine models. However, since so far there has been only one report about the visualization of SLN in patients with melanoma using CEUS, more studies with alternative setup and/or UCA are warranted.

Furthermore, there are several UCAs available on the market, but which agent is the most effective for the detection and evaluation of SLNs is unclear so far. A multicenter trial approach including comparison of UCAs is needed. Moreover, there is a problem concerning short half-life of some microbubbles, which might be solved by prolonged or repeated injections.

In conclusion the application of CEUS for the investigation of SLN is at an initial stage in animal models and has not been sufficiently evaluated in humans, therefore, this technique is not recommended for a routine application.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Acknowledgment

Thank to Dr. Kristina Rue Nielsen (Copenhagen, Denmark) for lending sonograms used in fig. 2.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Podziękowania

Podziękowania dla Dr Kristiny Rue Nielsen (Kopenhaga, Dania) za użyczenie ryc. 2.

Piśmiennictwo/References

1. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD *et al.*: Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008; 8: 48–56.
2. Rettenbacher T: Sonography of peripheral lymph nodes part 1: normal findings and B-image criteria. *Ultraschall Med* 2010; 31: 344–362.
3. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M *et al.*: The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012; 33: 33–59.
4. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F *et al.*: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29: 28–44.
5. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP *et al.*: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 187–210.
6. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP *et al.*: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012. *Ultraschall Med* 2013; 34: 11–29.
7. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas JM, Lassau N, Leen E, Piscaglia F: An EFSUMB introduction into dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med* 2012; 33: 344–351.
8. Dietrich CF, Ponnudurai R, Bachmann Nielsen M: Is there a need for new imaging methods for lymph node evaluation? *Ultraschall Med* 2012; 33: 411–414.
9. Yang WT, Goldberg BB: Microbubble contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node detection: ready for prime time? *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 249–250.
10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M *et al.*: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–1867.
11. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR *et al.*: Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer – not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998; 339: 990–995.
12. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C *et al.*: The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–946.
13. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA: Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4242–4248.
14. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP *et al.*: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528–535.
15. Rodier J, Janser J: Surgical technical details improving sentinel node identification in breast cancer. *Oncol Rep* 1997; 4: 281–283.
16. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK *et al.*: Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy – a common event. *Surgery* 2001; 130: 439–442.
17. Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Thakur M, Murphy GF, Needleman L *et al.*: Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology* 2004; 230: 727–734.
18. Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Forsberg F, Zhang K, Thakur M *et al.*: Contrast-enhanced ultrasound imaging of sentinel lymph nodes after peritumoral administration of Sonazoid in a melanoma tumor animal model. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 441–453.
19. Sever A, Jones S, Cox K, Weeks J, Mills P, Jones P: Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1295–1299.
20. Omoto K, Matsunaga H, Take N, Hozumi Y, Takehara M, Omoto Y *et al.*: Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 1249–1256.
21. Omoto K, Hozumi Y, Omoto Y, Taniguchi N, Itoh K, Fujii Y *et al.*: Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25% albumin – initial clinical experience. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 317–326.
22. Omoto K, Mizunuma H, Ogura S, Hozumi Y, Nagai H, Taniguchi N *et al.*: New method of sentinel node identification with ultrasonography using albumin as contrast agent: a study in pigs. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 1115–1122.
23. Omoto K, Hozumi Y, Nihei Y, Omoto Y, Mizunuma H, Nagai H *et al.*: New method of sentinel node detection using a combination of contrast-enhanced ultrasound and dye guidance: an animal study. *J Med Ultrasound* 2006; 33: 153–158.
24. Sever AR, Mills P, Jones SE, Cox K, Weeks J, Fish D *et al.*: Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 251–256.
25. Wang Y, Wang W, Li J, Tang J: Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography of sentinel lymph nodes in a metastatic breast cancer model. *Acad Radiol* 2009; 16: 957–962.
26. Wang Y, Cheng Z, Li J, Tang J: Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography in detecting sentinel lymph nodes: an animal study. *Eur J Radiol* 2010; 74: e55–e59.
27. Lurie DM, Seguin B, Schneider PD, Verstraete FJ, Wisner ER: Contrast-assisted ultrasound for sentinel lymph node detection in spontaneously arising canine head and neck tumors. *Invest Radiol* 2006; 41: 415–421.
28. Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Murphy G, Forsberg F: Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 953–965.
29. Kawai Y, Ajima K, Nagai T, Kaidoh M, Ohhashi T: Real-time imaging of the lymphatic channels and sentinel lymph nodes of the stomach using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in a porcine model. *Cancer Sci* 2011; 102: 2073–2081.
30. Nielsen KR, Grossjohann HS, Hansen CP, Nielsen MB: Use of contrast-enhanced ultrasound imaging to detect the first draining lymph node (FDLN) in a swine model: correlation of imaging findings with the distance from the injection site to the FDLN. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1203–1209.
31. Sever AR, Mills P, Hyvelin JM, Weeks J, Gumus H, Fish D *et al.*: Percutaneous removal of sentinel lymph nodes in a swine model using a breast lesion excision system and contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2012; 22: 545–550.
32. Sever AR, Mills P, Weeks J, Jones SE, Fish D, Jones PA *et al.*: Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 465–470.
33. Rue Nielsen K, Klyver H, Hougaard Chakera A, Nedergaard L, Hesse B, Bachmann Nielsen M: Sentinel node detection in melanomas using contrast-enhanced ultrasound. *Acta Radiol* 2009; 50: 412–417.
34. Yu M, Liu Q, Song HP, Han ZH, Su HL, He GB *et al.*: Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 735–740.
35. Yang WT, Metreweli C, Lam PK, Chang J: Benign and malignant breast masses and axillary nodes: evaluation with echo-enhanced color power Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 795–802.