

Submitted: 13.11.2013

Accepted: 25.11.2013

Zastosowanie dożylnych ultrasonograficznych środków kontrastujących w porównaniu z innymi metodami obrazowymi u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej

Intravenous ultrasound contrast agents versus other imaging methods in pediatric patients with neoplastic diseases – a comparison

Maciej Piskunowicz¹, Wojciech Kosiak², Tomasz Batko²,
Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska², Arkadiusz Szarmach¹

¹ Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

² Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Dziecięcej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Correspondence: Maciej Piskunowicz, Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Dębinki 7, 80-310 Gdańsk, e-mail: mpiskunowicz@wp.pl, tel.: +48 58 349 36 80

Słowa kluczowe

CEUS, dzieci,
ultrasonografia,
środki kontrastujące,
onkologia

Key words

CEUS, pediatric
patients, ultrasound,
contrast agents,
oncology

Streszczenie

Istotnym ograniczeniem stosowania ultrasonograficznych środków kontrastujących w populacji pediatrycznej jest brak ich rejestracji dla osób poniżej 18. roku życia. Mimo to w wielu ośrodkach wykonywane są badania z ich użyciem, głównie w diagnostyce refluksu pęcherzowo-moczowodowego. Badania po dożylnym podaniu środków kontrastujących przeprowadzane są sporadycznie. Wynika to nie tylko z ograniczeń rejestracyjnych, ale również braku prac oceniających profil bezpieczeństwa ultrasonograficznych środków kontrastujących u dzieci czy też braku schematów dawkowania. Wydaje się, że obrazowanie z ich zastosowaniem mogłoby pomóc w rozwiązaniu problemów klinicznych w sytuacjach, gdy zawodzą inne metody diagnostyczne. W pracy zaprezentowano wybrane przypadki kliniczne dzieci leczonych na oddziale onkologii, u których badanie z użyciem ultrasonograficznych środków kontrastujących istotnie wpłynęło na proces diagnostyczny lub leczniczy.

Abstract

The lack of registration of ultrasound contrast agents for use in patients below the age of 18 is a significant limitation of their usage. Despite this, examinations with the use of contrast agents are conducted in numerous centers, mainly as part of the diagnostic process of vesicoureteral reflux. Examinations after an intravenous administration of contrast agents are conducted rarely. The reason for this is not only the lack of registration, but also the lack of studies on their safety profile in paediatric patients or no guidelines concerning the dosage. It seems that imaging with the use of such agents could help solve certain clinical problems when other diagnostic methods fail. The paper presents selected cases of pediatric patients treated in oncological departments, in whom the examination with the use of ultrasound contrast agents had a considerable influence on the diagnostic and therapeutic process.

Wstęp

Nowoczesne metody obrazowe, których intensywny rozwój nastąpił w ostatnich latach, zmieniły schematy postępowania w diagnostyce chorób nowotworowych. Lekarze diagnozujący dzieci z podejrzeniem choroby nowotworowej oczekują obecnie nie tylko szybkiej oceny rozległości procesu, lecz także coraz dokładniejszego rozpoznania różnicowego. Z tego powodu postęp takich metod diagnostycznych, jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), pozytronowa tomografia emisyjna (PET) czy ultrasonografia (USG), zmierza nie tyle ku poprawie różnicowania szczegółów morfologicznych, ile w kierunku kontroli czynności tkanek poprzez ocenę mikrokrążenia lub nawet procesów zachodzących na poziomie komórki.

Perfuzyjne badanie TK pozwala na ilościową i jakościową ocenę przepływu krwi w obrębie badanego obszaru, lecz ze względu na bardzo dużą dawkę promieniowania jonizującego jest techniką ograniczoną narządowo, niemającą obecnie zastosowania u dzieci.

Duże nadzieje pokładane są w badaniach dyfuzyjnych i spektroskopowych MR. W przypadku tych technik istotnym elementem ograniczającym ich dostępność w populacji pediatrycznej jest długi czas trwania badania w pozycji przymusowej, co wiąże się z koniecznością sedacji u najmłodszych pacjentów.

Kosztowną metodą diagnostyczną, opartą na promieniowaniu jonizującym, jest technika PET/CT. Obraz uzyskany w tym badaniu jest efektem uwidocznienia metabolizmu znakowanej fluorem deoksyglukozy. Istotnymi ograniczeniami tej metody w populacji pediatrycznej są jej niska przydatność w obrazowaniu zmian rozrostowych o niskim metabolizmie glukozy⁽¹⁾, konieczność sedacji i obecność promieniowania jonizującego.

Najbardziej „przyjazną” dzieciom techniką obrazową jest USG. Po wprowadzeniu ultrasonograficznych środków kontrastujących (UŚK) drugiej generacji uzyskano między innymi możliwość oceny unaczynienia zmian rozrostowych w czasie rzeczywistym. U pacjentów dorosłych pozycja UŚK jest obecnie ugruntowana. W wielu sytuacjach badanie z użyciem UŚK jest końcowym etapem procedury diagnostycznej, zwłaszcza w przypadku zmian ogniskowych w wątrobie^(2,3). Ze względu na brak rejestracji obecnych na rynku UŚK dla osób poniżej 18. roku życia możliwości ich diagnostycznego wykorzystania w populacji pediatrycznej są znacznie ograniczone^(4,5).

Poniżej na przykładzie czterech przypadków przybliżono różne aspekty zastosowania UŚK drugiej generacji w ocenie zmian rozrostowych u dzieci.

Przypadek 1.

Z rozpoznaniem masy patologicznej w prawym podbrzuszu przyjęto do szpitala 5-letniego chłopca. W badaniu wykonanym z użyciem UŚK ustalono rozpoznanie guza

Introduction

Modern imaging techniques, which have developed intensively in the recent years, have changed the procedure in the diagnostic process of neoplastic diseases. Physicians who diagnose pediatric patients with suspected neoplasms expect not only a fast assessment of their extensiveness, but also require more and more accurate differential diagnoses. This is why, the advancement of diagnostic methods, such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) or ultrasonography (US), not only aims at improving the differentiation between morphological details, but also leads to monitoring tissue functions by assessing the microcirculation or even processes occurring at the cellular level.

The CT perfusion scanning enables a quantitative and qualitative assessment of blood flow within the examined region. However, due to a very large dose of radiation, this technique is limited to certain organs and is not currently used in pediatric patients.

The diffusion MRI and MR spectroscopy are highly promising. Nevertheless, a significant element which limits their usage in the pediatric population is a long duration of the examination which is conducted in a specified position. This entails sedating the youngest patients.

The PET/CT, a method based on ionizing radiation, is an expensive one. The image obtained in this examination is the effect of visualizing the metabolism of fluorinated deoxyglucose. A significant limitation of this method in the pediatric population is its low usefulness in imaging proliferative lesions with low glucose metabolic rate⁽¹⁾, but also the necessity to sedate patients and the presence of ionizing radiation.

The most “children-friendly” technique is sonography. Following the introduction of the second-generation ultrasound contrast agents (UCAs), it became possible to assess vascularity of proliferative lesions in real-time. In adult patients, the position of the UCAs is well-established. In numerous cases, contrast-enhanced ultrasound examination (CEUS) is the last stage of the diagnostic procedure, particularly in the case of focal lesions of the liver^(2,3). Due to the off-licence use of the UCAs available on the market in patients below 18 years old, the possibilities of their diagnostic application in the pediatric population are considerably limited^(4,5).

Below, based on four medical cases, we present various aspects of using the second-generation UCAs for the assessment of proliferative lesions in pediatric patients.

Case 1

A 5-year-old boy was admitted to hospital with a pathological mass in the right lumbar region. Following a contrast-enhanced US examination, the diagnosis of Wilms tumor

Wilmsa (ryc. 1 A), co zostało potwierdzone w późniejszym badaniu TK. Cztery tygodnie po włączeniu chemioterapii przeprowadzono kontrolne badanie USG z podaniem UŚK. Stwierdzono nie tylko zmniejszenie wymiarów zmiany, lecz również znaczną redukcję unaczynienia (ryc. 1 B).

Komentarz

W przypadku guzów litych u osób dorosłych radiologiczną miarą oceny odpowiedzi na leczenie są kryteria RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*)^(6,7). Jednym z głównych markerów odpowiedzi w tej skali jest ocena wymiarów guza w trakcie terapii. Powszechnie znane są jednak liczne ograniczenia tych kryteriów. Wiadomo, że odpowiedź na leczenie może doprowadzić do przejściowego zwiększenia wymiarów zmian. Powiększenie może być spowodowane powstawaniem przestrzeni płynowych, jak również być następstwem krwawienia do zmiany. Skala RECIST do tej pory nie została wprowadzona do oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych u dzieci – głównie z powodu braku randomizowanych badań w populacji pediatrycznej, a także wyżej wymienionych ograniczeń^(8,9).

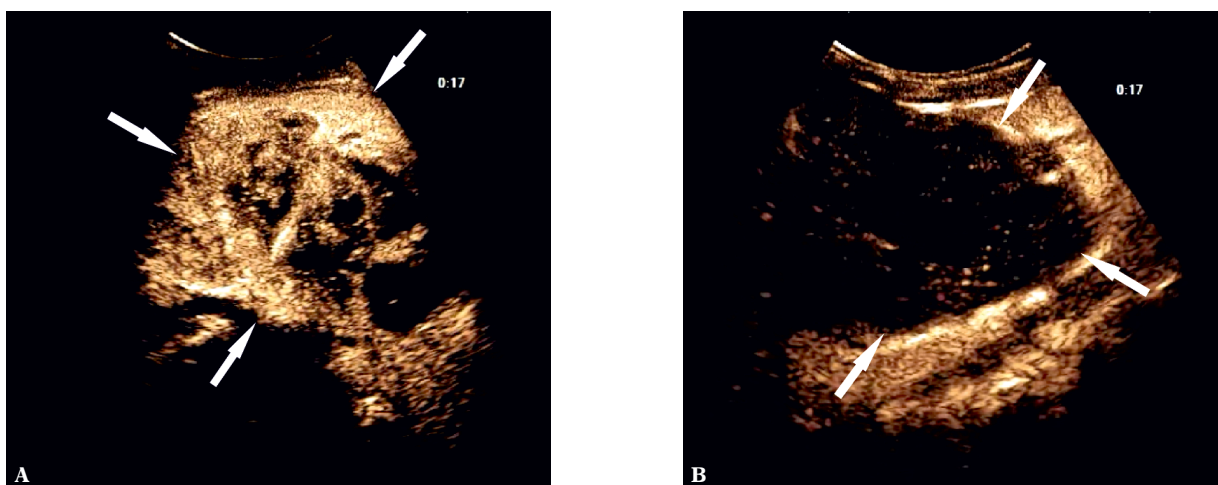
W prezentowanym przypadku dzięki użyciu UŚK możliwa była ocena nie tylko wielkości zmiany, ale również unaczynienia, które w odpowiedzi na terapię uległo wyraźnej redukcji (ryc. 1 A, B). Być może w przyszłości dzięki jednoczesnej ocenie wielkości i unaczynienia w badaniach z wykorzystaniem UŚK możliwe będzie określenie nowych kryteriów odpowiedzi na terapię guzów litych u dzieci. Pozwoliłoby to na eliminację ograniczeń skali RECIST oraz jednoczesne zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie jonizujące i uniknięcie ewentualnej sedacji w badaniach TK/MR.

was established (fig. 1 A) and later confirmed in a CT examination. Four weeks after the initiation of chemotherapy, a follow-up CEUS examination was performed. It was observed that the lesion decreased in size and its vascularity reduced considerably (fig. 1 B).

Comment

In the case of solid lesions in adult patients, the radiological measure of response to treatment is the RECIST scale (*response evaluation criteria in solid tumors*)^(6,7). One of the main response markers in this classification is the assessment of tumor size during treatment. However, the limitations of these criteria are commonly known. We know that the response to treatment may lead to a transient increase in the tumor size. Such an enlargement may be caused by the appearance of fluid spaces as well as by the consequences of bleeding into the lesion. As of today, the RECIST criteria have not been introduced as a means to assess the response to treatment of solid tumors in pediatric patients. This mainly results from the lack of randomized trials among the pediatric population and from the aforementioned limitations^(8,9).

In the case presented above, the UCA enabled the assessment of not only the size, but also vascularity of the lesion which underwent a visible reduction in response to the treatment (fig. 1 A, B). Perhaps in the future, thanks to the simultaneous assessment of the size and vascularity in a CEUS examination, it will be possible to determine new criteria of the response to treating solid tumor in pediatric patients. This would eliminate the RECIST scale limitations, reduce exposure to ionizing radiation and make it possible to avoid potential sedation of patients for a CT/MRI scan.



Ryc. 1. Nephroblastoma u 3-letniego chłopca: **A.** badanie przed rozpoczęciem chemioterapii – widoczne silne wzmocnienie zmiany w 17. sekundzie po podaniu UŚK (strzałki); **B.** badanie po pierwszym cyklu chemioterapii – widoczne wyraźnie słabsze wzmocnienie zmiany w 17. sekundzie po podaniu UŚK (strzałki) w porównaniu z ryc. 1 A

Fig. 1. Nephroblastoma in a 3-year-old boy: **A.** examination prior to chemotherapy – a strong enhancement of the lesion 17 seconds after the administration of the UCA (arrows); **B.** examination after the first cycle of chemotherapy – 17 seconds after the UCA administration, a considerably weaker enhancement is observed (arrows) by comparison with the fig. 1 A

Przypadek 2.

Rok po zakończonej terapii z powodu chłoniaka nieziarniczego (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) do szpitala przyjęto 14-letnią dziewczynkę zgłaszającą silny ból lewego śródbrzucha. Pierwszym badaniem obrazowym wykonanym w dniu przyjęcia było badanie USG. Uwidoczniono w nim trudny do interpretacji obszar o niskiej echogeniczności w dolnym biegunie lewej nerki (ryc. 2 A) oraz powiększone węzły chłonne o niskiej echogeniczności w obrębie dołów pachowych i śródpiersia (ryc. 3 A). Przeprowadzono badanie z zastosowaniem UŚK, dwukrotnie podając środek kontrastujący w celu oceny węzłów chłonnych śródpiersia oraz nerki. W badaniu z użyciem UŚK w obrębie nerki uwidoczniono obszar unaczynienia odmienny od pozostałej części mięszu (ryc. 2 B). Przebieg naczyń nie był typowy dla układu naczyń w nerce, poza tym uwagę zwracało szybkie „wypłukiwanie się” środka kontrastującego w tym obszarze (ryc. 2 C, D). W obrębie węzłów chłonnych śródpiersia zaobserwowano intensywne wzmocnienie z następującym szybkim wypłukiwaniem się UŚK (ryc. 3 B–D). Na podstawie podobnego zachowania się środka kontrastującego w nerce i badanych węzłach chłonnych ustalono rozpoznanie wznowy węzłowej oraz zajęcie nerki w przebiegu NHL.

Komentarz

W prezentowanym przypadku dwukrotnie podano środek kontrastujący. Podczas pierwszego podania oceniono jego dystrybucję w obrębie zmienionego obszaru nerki lewej. Po 6 minutach powtórnie podano UŚK, oceniając pakiet węzłowy w obrębie śródpiersia. Kluczowe dla oceny było stwierdzenie bardzo zbliżonych czasów napływu i odpływu UŚK z obu obserwowanych obszarów. Na tej podstawie stwierdzono podobną etiologię zmian i wobec wcześniejszej diagnozy ustalono rozpoznanie wznowy w przebiegu NHL.

Przypadek 3.

U 16-letniej dziewczynki z rozpoznaniem zespołem Nijmegen (*Nijmegen breakage syndrome*, NBS) stwierdzono zmianę ogniskową w obrębie wątroby. We wniosku wykonanego badania za pomocą MR wysunięto podejrzenie zmiany łagodnej naczyniaka bądź ogniskowego rozrostu guzkowego wątroby (*focal nodular hyperplasia*, FNH). Stwierdzono jednak, że nie można jednoznacznie wykluczyć innego charakteru zmiany. Rozszerzono diagnostykę, wykonując biopsję, w wyniku której uzyskano komórki typowe dla prawidłowego mięszu wątroby. Wobec niejednoznacznych wyników i niepokoju onkologicznego wykonano badanie z UŚK. Po analizie badania stwierdzono typowy wzorzec unaczynienia dla zmiany o charakterze ogniskowego rozrostu guzkowego wątroby (ryc. 4 A–F).

Komentarz

Ultrasonografia z użyciem UŚK w przypadku zmian w obrębie wątroby cechuje się wysoką czułością i specyficnością,

Case 2

One year after the therapy for non-Hodgkin lymphoma (NHL), a 14-year old girl was admitted to hospital with severe pain in the left umbilical region. The first examination performed on the day of admission was a US examination. It revealed an area with low echogenicity in the lower pole of the left kidney which was difficult to interpret (fig. 2 A) and enlarged lymph nodes with low echogenicity in the region of the axillary fossae and mediastinum (fig. 3 A). A contrast-enhanced ultrasound examination was conducted. The UCA was administered twice to assess the mediastinal lymph nodes and the kidney. The examination of the kidney revealed an area of vascularity that was different from the remaining parenchyma (fig. 2 B). The course of vessels was not typical of those in the kidney. Moreover, fast contrast washout in this region drew the examiner's attention (fig. 2 C, D). Within the mediastinal lymph nodes, intensive enhancement with a subsequent fast contrast washout was observed (fig. 3 B–D). Based on a similar behavior of the contrast agent in the kidney and in the examined lymph nodes, the diagnosis of a relapse of NHL and renal involvement was diagnosed.

Comment

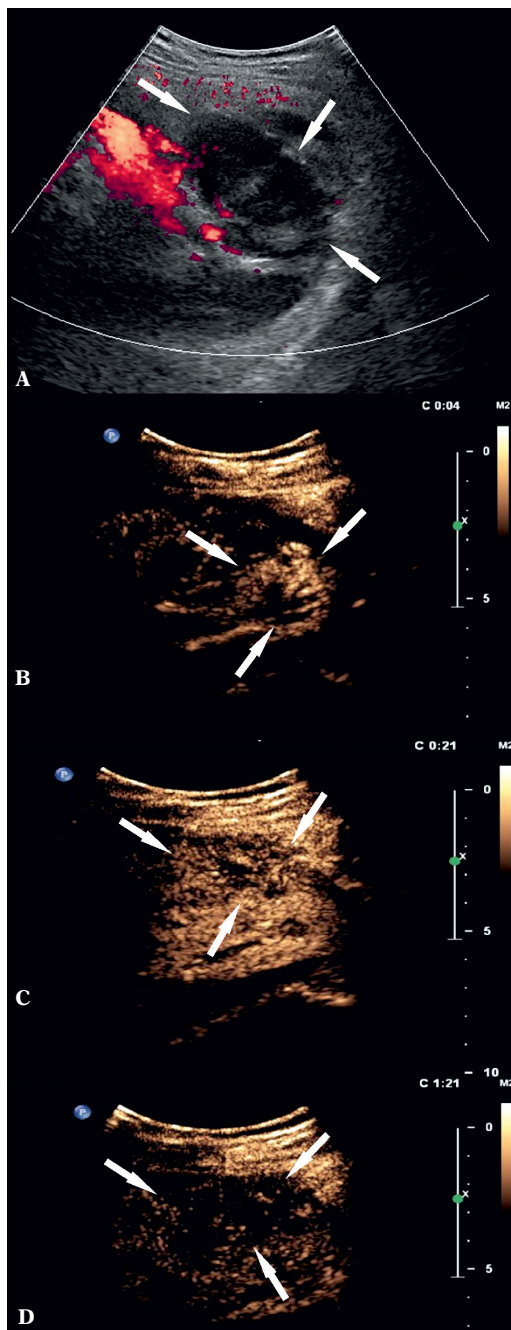
In this case, the contrast agent was administered twice. During its first administration, its distribution within the altered area of the left kidney was assessed. After 6 minutes, the UCA was administered again, this time for the assessment of the nodal package within the mediastinum. The key aspect in the assessment was the observation of similar UCA inflow and outflow times in both observed regions. It was therefore decided that the lesions are similar in etiology and based on a previous diagnosis, a relapse of NHL was identified.

Case 3

A focal lesion within the liver was detected in a 16-year-old girl with Nijmegen breakage syndrome (NBS). In the conclusion of the MRI examination, a benign lesion was suspected: angioma or focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. It was stated, however, that a malignant character of the lesion cannot be absolutely ruled out. The diagnostic process was extended to include biopsy which revealed the presence of cells typical of normal hepatic parenchyma. Due to ambiguous findings and oncological concern, a CEUS examination was conducted. The analysis of the examination revealed a typical vascular pattern of focal nodular hyperplasia of the liver (fig. 4 A–F).

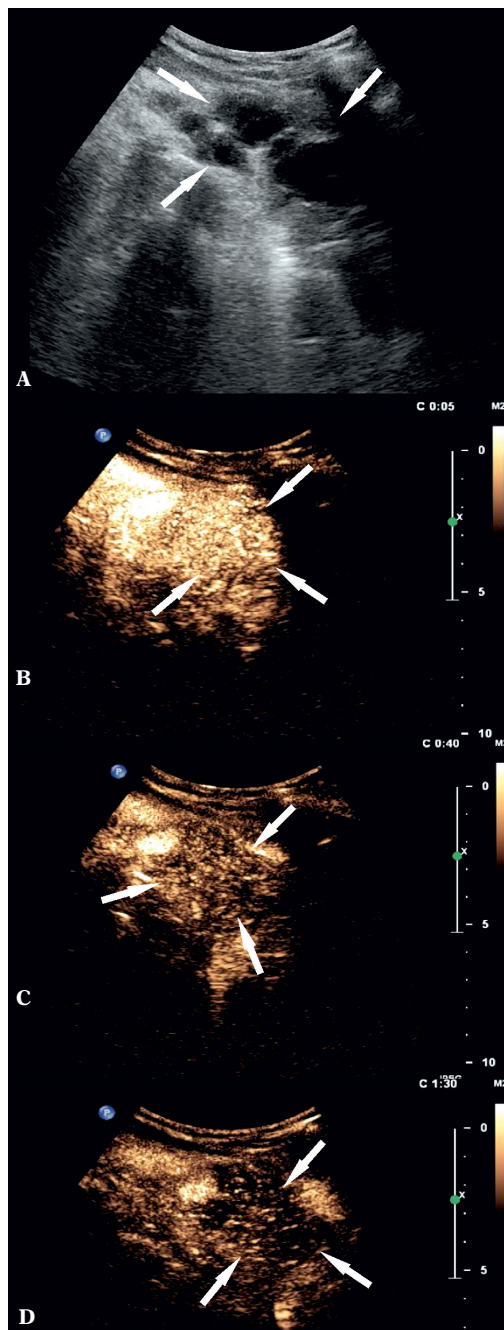
Comment

In the case of hepatic lesions, contrast-enhanced sonography is characterized with high sensitivity and specificity, which was proven by numerous studies in the adult



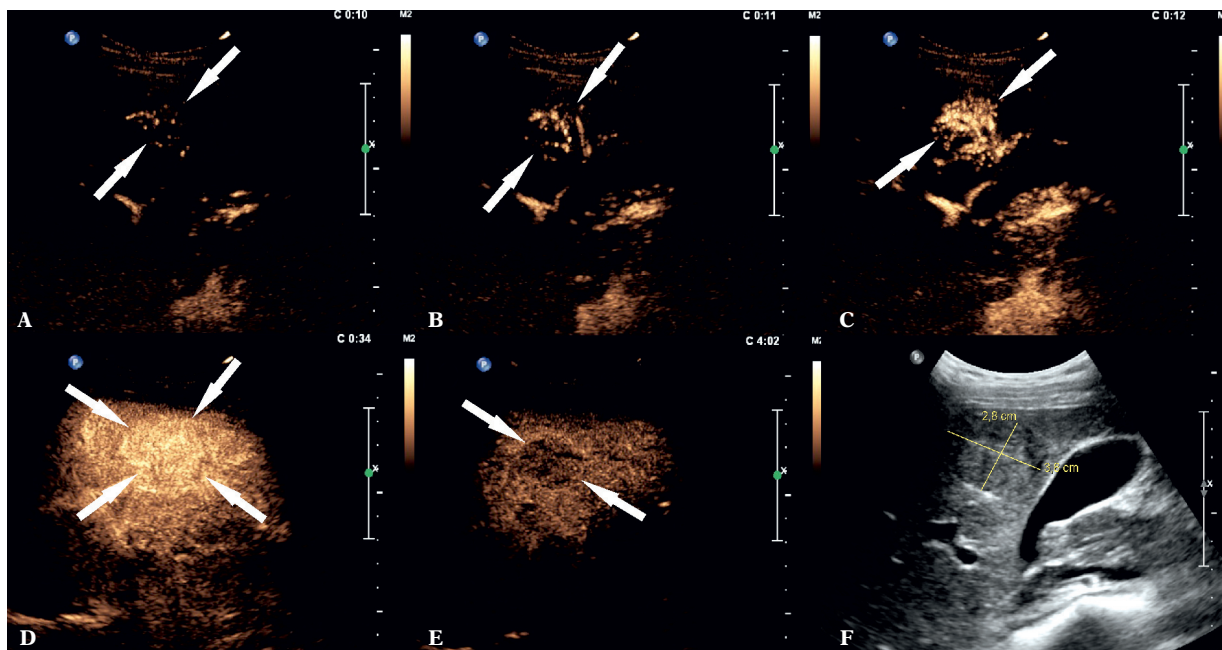
Ryc. 2. Obszar o niskiej echogeniczności w dolnym biegunie lewej nerki (strzałki): **A.** zmiana w dolnym biegunie lewej nerki w obrazowaniu dopplera mocy (strzałki); **B.** obszar intensywnej wzmocnienia widoczny w 4. sekundzie po podaniu USK, wzmacniającej się wcześniej niż pozostały miąższ nerki (strzałki); **C, D.** obszar w dolnym biegunie lewej nerki o wyraźnie szybszym wash-out od pozostałego miąższu nerki (strzałki)

Fig. 2. Area with low echogenicity in the lower pole of the left kidney (arrows): **A.** lesion in the lower pole of the kidney in a power Doppler examination (arrows); **B.** area of intense enhancement visible 4 seconds after the administration of the UCA; the lesion undergoes enhancement earlier than the remaining renal parenchyma (arrows); **C, D.** area in the lower pole of the kidney with a visibly faster washout than in the remaining renal parenchyma (arrows)



Ryc. 3. Zmiany węzłowe w obrębie śródpiersia przedniego (strzałki): **A.** powiększone węzły chłonne w obrębie śródpiersia przedniego w skali szarości; **B–D.** szybki napływ i odpływ USK ze zmian węzłowych; dynamika dystrybucji USK podobna do zmiany w obrębie nerki

Fig. 3. Nodal lesions within the anterior mediastinum (arrows): **A.** enlarged lymph nodes within the anterior mediastinum in grey scale; **B–D.** fast inflow and outflow of the UCA in the nodal lesions; the dynamics of the UCA distribution resembles the lesion of the kidney



Ryc. 4. Zmiana ogniskowa w obrębie wątroby (strzałki): **A–E.** widoczne typowe odśrodkowe wzmocnienie zmiany i szybsze wypłukiwanie UŚK ze zmiany w fazie późnej (strzałki); **F.** zmiana w skali szarości wraz z wymiarami

Fig. 4. Focal lesion of the liver (arrows): **A–E.** typical centrifugal enhancement of the lesion and faster contrast washout in the delayed phase (arrows); **F.** grey-scale image with its size

co zostało potwierdzone licznymi badaniami w populacji osób dorosłych^(2,3). Część wyników tych badań, jak w ocenie zmian ogniskowych w wątrobie, można interpolować na populację pediatryczną (zwłaszcza dzieci starsze).

Zespoły chorobowe związane z łamliwością chromosomów są przeciwwskazaniem do badań i zabiegów z użyciem promieniowania rentgenowskiego, które nasila proces łamliwości. W tej grupie pacjentów badanie z zastosowaniem UŚK w przypadku zmian w narządach mięszzowych może być równoważne dla badania MR bądź komplementarne do niego.

Przypadek 4.

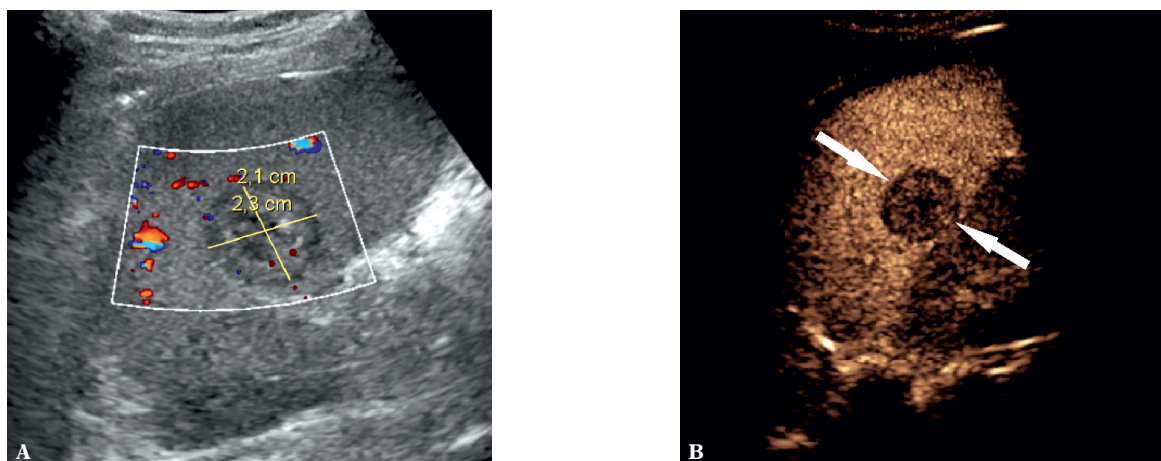
U 13-letniego chłopca, z powodu trwającego od dłuższego czasu bólu brzucha, w przychodni rejonowej wykonano badanie USG, w którym stwierdzono zmianę ogniskową w śledzionie o niejasnej etiologii (w wywiadzie brak urazu). W dniu przyjęcia na oddział onkologii powtórzono badanie – zaobserwowano wówczas zmianę izoechogeniczną, okrągłego kształtu, o wymiarach 23 × 21 mm. Wokół zmiany widoczna była bezechowa obwódka, a w obrębie zmiany obszar o niższej echogeniczności. W opcji kolorowego dopplera zmiana nie wykazywała cech unaczynienia (ryc. 5 A). Jeszcze tego samego dnia wykonano badanie z użyciem UŚK, w którym stwierdzono zmianę wzmocniającą się od obwodu, nieco wolniej od otaczającej tkanki śledziony. „Wypłukiwanie” środka kontrastującego ze zmiany było umiarkowanie szybkie, w porównaniu z mięszzem śledziony (ryc. 5 B). Na podstawie badania z zastosowaniem środka kontrastującego nie udało się jednoznacznie ustalić

populacji^(2,3). A part of these studies, as with the assessment of hepatic focal lesions, may be also interpreted with respect to the pediatric population (particularly to older children).

The syndromes associated with chromosome breakage constitute a contraindication to examinations and procedures with X-rays since they intensify chromosome breakage processes. In such a group of patients, the examination of lesions in parenchymal organs with the use of the UCA may be equivalent or complementary to MRI.

Case 4

A 13-year-old boy underwent a US examination in the regional health care center due to a persisting abdominal pain. The examination revealed a focal lesion in the spleen with unclear etiology (no trauma in the interview). On admission to the oncology department, the examination was repeated. It revealed an isoechoic and round lesion with the size of 23 × 21 mm. An anechoic rim was visible around the lesion, and within it, an area of lower echogenicity was observed. A color Doppler examination showed no signs of flow (fig. 5 A). A contrast-enhanced examination was conducted on the same day and revealed a lesion which showed peripheral enhancement that was slightly slower than in the adjacent splenic tissue. The contrast washout from the lesion was moderately fast by comparison with the splenic parenchyma (fig. 5 B). Based on the contrast-enhanced examination, it was not possible to unequivocally determine the character of the lesion, but the specificity of the contrast inflow and outflow was typical of



Ryc. 5. Zmiana w obrębie śledziony: **A.** zmiana w obrębie śledziony w opcji kolorowego dopplera (strzałki) – dokładny opis w tekście; **B.** zmiana w obrębie śledziony w pierwszej minucie po podaniu UŚK (strzałki)

Fig. 5. Lesion of the spleen: **A.** lesion of the spleen in a color Doppler examination (arrows) – see the text for a detailed description; **B.** lesion of the spleen in the first minute after administration of the UCA (arrows)

charakteru zmiany, jednak specyfika napływu i odpływu UŚK była typowa dla zmian „łagodnych”. Również w badaniach TK i MR nie udało się jednoznacznie określić charakteru zmiany. Jest ona obecnie kontrolowana w badaniu z użyciem UŚK, a jej morfologia i wymiar nie zmieniają się.

Komentarz

Nie zawsze możliwe jest ustalenie dokładnego rozpoznania przy użyciu metod obrazowych. Niekiedy jednak wystarczy określenie charakteru zmiany rozrostowej, aby zdecydować o dalszym sposobie postępowania, np. obserwacji, biopsji bądź zabiegu operacyjnym. Możliwość wykonania badania z UŚK wkrótce po przyjęciu, bez konieczności transportu pacjenta, także przyłóżkowo, w większości przypadków pozwala na szybkie ustalenie charakteru zmiany. Jest to niewątpliwie duże ułatwienie dla lekarza opiekującego się chorym, jak również dla chorego i jego rodziny.

Bardzo ważne jest zmniejszenie ewentualnych powikłań, do jakich może dojść w przypadku podania jodowych środków kontrastujących w badaniu TK bądź w trakcie sedacji pacjenta. Nie bez znaczenia jest też skrócenie ścieżki diagnostycznej z możliwością ograniczenia wykonywania procedur z użyciem promieniowania jonizującego i całkowitą sedacją.

Omówienie

Mała liczba publikacji dotyczących użycia UŚK u dzieci, wynikająca pośrednio z ograniczeń *off-licence use*, nie pozwala na miarodajną ocenę korzyści z ich zastosowania. Jednocześnie w dostępnych do tej pory pracach, których autorzy wykorzystywali UŚK u osób poniżej 18. roku życia, nie stwierdzano wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych po ich dożylnym podaniu⁽¹⁰⁾. Stosowanie u dzieci leków poza zarejestrowanymi wskazaniami jest w większości krajów Europy nie tylko dozwolone, ale nawet

benign lesions. CT and MRI also failed to unambiguously determine the character of the lesion. It is currently being monitored with the use of contrast-enhanced sonography; its size and morphology do not change.

Comment

It is not always possible to establish an accurate diagnosis using imaging methods. Sometimes, it is sufficient to determine the character of a proliferative lesion to decide about further actions, e.g. monitoring, biopsy or surgical procedure. The possibility to conduct a CEUS examination shortly after the admission or at the patient's bedside, without the necessity to transport the patient, makes it possible to quickly determine the character of the lesion in the majority of cases. Undoubtedly, this is very helpful for the attending physician as well as for the patients and their families.

It is essential to reduce potential complications which may follow the administration of iodine contrast agents for CT or take place during sedation. The shortening of the diagnostic path with the possibility to reduce the number of procedures with ionizing radiation and general sedation are also significant.

Discussion

The low number of publications concerning the administration of the UCAs to pediatric patients, which indirectly results from the limitations of the off-license use, does not enable a reliable assessment of the benefits that such agents carry. However, in the currently available publications, the authors of which administered the UCA to patients below the age of 18, no adverse reactions were noted after their intravenous administration⁽¹⁰⁾. The off-license use of medicines is not only permitted, but also

powszechnie, musi mieć jednak swoje uzasadnienie^(11,12). Ważne, aby korzyści związane z ich użyciem przewyższały potencjalne ryzyko, a lecznicze działanie było dowiedzione w rzetelny i wiarygodny sposób. Podobnie w przypadku UŚK – po pierwsze należy wskazać grupy pacjentów pediatrycznych, które będą czerpać korzyści z ich stosowania; wydaje się, że należą do nich:

- pacjenci, u których nie można było postawić jednoznacznej diagnozy na podstawie obrazowania za pomocą MR i TK;
- pacjenci narażeni na powtarzające się badania kontrolne z użyciem promieniowania jonizującego po zakończonym leczeniu;
- pacjenci z bezwzględными przeciwwskazaniami do badań z zastosowaniem promieniowania jonizującego;
- pacjenci ze zmianami, które mogą zostać zdiagnozowane w badaniu z UŚK bez konieczności wykonania badań TK.

Po drugie należy określić, w przypadku których narządów użycie UŚK może przynieść najlepszy efekt diagnostyczny, przy czym czułość i swoistość metody powinny być równie wysokie jak w przypadku badań TK i MR. W celu znalezienia odpowiedzi na te pytania konieczna jest analiza jak największej liczby badań z dożylnym podaniem UŚK, co może zapewnić tylko współpraca wieloośrodkowa. Zebrane w ten sposób dane pozwolą na ustalenie wytycznych stosowania środków ultrasonograficznych drugiej generacji oraz określenie rzeczywistego profilu ich bezpieczeństwa.

Konflikt interesów

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/05/B/NZ5/01554. Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Lucignani G, De Palma D: PET/CT in paediatric oncology: clinical usefulness and dosimetric concerns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 179–184.
2. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A *et al.*: Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med* 2009; 30: 376–382.
3. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H *et al.*: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 2010; 31: 492–499.
4. Piskunowicz M, Kosiak W, Irga N: Primum non nocere? Why can't we use second generation ultrasound contrast agents for the examination of children? *Ultraschall Med* 2011; 32: 83–86.
5. Darge K: CEUS task force of the Society for Pediatric Radiology: Contrast-enhanced US (CEUS) in children: ready for prime time in the United States. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 1486–1488.
6. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L *et al.*: New guidelines to evaluate the response to treatment in

common in the majority of European countries. Such a use must, however, be justified^(11,12). It is important that the benefits of such a use outweigh the potential risks and that their medicinal properties are proven in a reliable and credible way. The situation is similar in the case of the UCAs. Firstly, it needs to be indicated which groups of pediatric patients will benefit from their use. It appears that these patients are:

- patients in whom unambiguous diagnosis cannot be established on the basis of MRI and CT;
- patients at risk of repeated follow-up examinations with the use of ionizing radiation after the treatment;
- patients with absolute contraindications to examinations using ionizing radiation;
- patients with lesions which may be diagnosed in CEUS examinations without the need to conduct a CT scan.

Secondly, it must be determined which organs should be examined by means of contrast-enhanced sonography for the best diagnostic effect. What is more, the sensitivity and specificity of this method should be as high as in the case of CT and MRI. In order to address these issues, it is necessary to analyze a large number of patients examined with the use of the intravenous UCAs, which is feasible only when multicenter studies are conducted. Data collected this way will allow the guidelines for the use of second generation contrast agents to be specified and their genuine safety profile to be determined.

Conflict of interest

The study was financed from the means of the National Science Centre granted on the basis of the decision No DEC-2012/05/B/NZ5/01554. The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and claim authorship rights to this publication.

- solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al.*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
8. Barnacle AM, McHugh K: Limitations with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidance in disseminated pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 127–134.
9. McHugh K, Kao S: Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST): problems and need for modifications in paediatric oncology? *Br J Radiol* 2003; 76: 433–436.
10. Piskunowicz M, Kosiak W, Batko T, Piskunowicz M, Piankowski A: Czy ultrasonograficzne środki kontrastujące II generacji wykorzystywane są w diagnostyce pediatrycznej? *Ultrasonografia* 2012; 12 (48): 58–64.
11. Pandolfini C, Bonati M: A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 552–558.
12. Prandstetter C, Tamesberger M, Wagner O, Weissensteiner M, Wiesinger-Eidenberger G, Weidinger I *et al.*: [Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit]. *Klin Pediatr* 2009; 221: 312–317.