



available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jus



Ecocontrastografia (CEUS) nella valutazione dell'embolizzazione superselettiva dei miomi uterini (SUFE): esperienza preliminare

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) assessment of superselective uterine fibroids embolization (SUFE): preliminary experience

L.M. Sconfienza^a, F. Lacelli^b, N. Gandolfo^b, P. Gazzo^b, N. Perrone^a, G. Serafini^b

^a *Di.Me.S. Sezione di Radiodiagnostica, Università degli Studi di Genova - Genova*

^b *Dipartimento di Diagnostica per Immagini ed Alta Tecnologia, Azienda Ospedaliera 'Ospedale Santa Corona' - Pietra Ligure (SV)*

Indirizzo per corrispondenza. Luca Maria Sconfienza - Di.Me.S. Sezione di Radiodiagnostica, Università degli Studi di Genova – Via L.B. Alberti 2, 16132 Genova – Tel. 010 3538811

E-mail: io@lucasconfienza.it

SIUMB 2007 – Premio SIUMB per le migliori comunicazioni presentate al XVIII Congresso Nazionale SIUMB

Sommario *Obiettivi:* L'introduzione della embolizzazione superselettiva dei miomi uterini (SUFE) in radiologia interventistica ha reso necessario lo studio di metodiche di imaging che consentano di definire correttamente il risultato terapeutico. Lo scopo di questo lavoro è di descrivere i reperti ottenuti tramite CEUS prima e dopo SUFE e di stabilire se la CEUS può giocare un ruolo nella valutazione dei risultati e nel follow up di questa procedura.

Materiali e metodi: Abbiamo valutato tramite CEUS 21 miomi in 12 pazienti immediatamente prima e dopo la SUFE direttamente in sala angiografica. A causa della dimensione dei miomi (da 3,5 a 9 cm di diametro, media 5,2 cm), tutte le valutazioni sono state effettuate per via transaddominale. In caso di miomatosi multipla, abbiamo valutato solo i tre miomi più grandi. In tutti i pazienti, è stato iniettato un singolo bolo di mezzo di contrasto. Il protocollo di follow up ha previsto una valutazione CEUS dopo un mese ed una valutazione con CEUS e risonanza magnetica (RM) dopo sei mesi.

Risultati: In 20/21 casi, la CEUS ha dimostrato una devascolarizzazione totale delle lesioni immediatamente dopo l'embolizzazione. In un caso di lesioni multiple, un fibroma ha mantenuto la propria vascolarizzazione. Questi risultati sono coerenti con i reperti angiografici. Non è stata osservata alcuna recidiva di malattia durante il follow up. Una paziente ha riferito la ricomparsa dei sintomi dopo 18 mesi dall'esecuzione della procedura; in questo caso, la CEUS ha dimostrato nuovamente la presenza di vascolarizzazione intralesionale.

Conclusioni: La CEUS è efficace nel dimostrare il grado di devascolarizzazione al termine delle procedure di SUFE. I risultati della CEUS sono concordi con i risultati clinici dopo uno e sei mesi. La CEUS è affidabile ed economica se confrontata con la RM.

Parole chiave: Miomi; Embolizzazione terapeutica; Ecografia; Ecografia con mezzo di contrasto

Abstract *Purpose:* The introduction of superselective uterine fibroids embolization (SUFE) procedures in interventional radiology has made it necessary to have imaging technique that allows detecting the success of such therapy. The purpose of our paper is to describe CEUS findings before and after SUFE and to understand if CEUS can play a role in the assessment of outcomes and in SUFE follow up.

Materials and methods: We assessed 21 fibroids in 12 patients by CEUS immediately before and after embolization directly in the angiographic room. Due to fibroids size (range 3.5 to 9 cm, mean size 5.2 cm), all ultrasound examinations were performed with a transabdominal approach. We assessed only the three largest fibroids in case of multiple lesions. In all patients, a single bolus of contrast agent was injected. Follow up protocol included CEUS evaluation after one month and CEUS and dynamic magnetic resonance (MR) evaluation after six months.

Results: In 20/21 cases, CEUS showed total devascularization of the fibroids immediately after embolization. In one case of multiple lesions, one among the embolized fibroids maintained its vascularization. These findings are consistent with angiographic data. No recurrence was observed during follow up. One patient reported the reappearance of symptoms after 18 months and CEUS showed the persistence of intra-lesional vascularization.

Conclusions: CEUS is effective to demonstrate the degree of vascular occlusion at the end of SUFE procedures. CEUS findings correlate with clinical results after 1 and 6 months. CEUS is reliable and cost-effective if compared to MRI.

Key words: Fibroids; Therapeutic embolization; Ultrasonography; CEUS

Introduzione

L'introduzione in ambito della radiologia interventistica di metodiche come l'embolizzazione superselettiva dei miomi uterini (SUFE) ha reso necessario lo studio di tecniche diagnostiche che consentano di monitorare il trattamento in ogni fase, di definire il raggiungimento dell'obiettivo embolizzante e di definirne le probabilità di successo [1,2]. Infatti, un'embolizzazione anche di poco inferiore al 100% configura un fallimento della terapia [3,4]. Le procedure attuali prevedono l'embolizzazione progressiva e selettiva del mioma uterino che, grazie ad un adeguato calibro delle embosfere, permettono solamente l'embolizzazione dei vasi afferenti al mioma e non al resto dell'utero, fino al raggiungimento del tipico aspetto angiografico ad 'albero potato' [5]. Il follow up viene eseguito ad un mese con risonanza magnetica dinamica che è in grado di valutare il grado di vascolarizzazione ed è

in grado di valutare sia il macrocircolo che il microcircolo intramiomatoso. Attualmente quindi la risonanza magnetica rappresenta lo standard of reference nel controllo del successo della terapia embolizzante [6]. Oltre che con la risonanza magnetica, tuttavia, il microcircolo è efficacemente valutabile anche con ecografia con mezzo di contrasto. E' stato dimostrato che la CEUS è una tecnica altamente sensibile, capace di dimostrare anche un minimo livello di perfusione. L'utilizzo della CEUS durante la SUFE è stata descritta da Marret et al. In un case report pubblicato nel 2004 e da Dorenberg et al in uno studio pilota pubblicato nel 2007 [1,2].

Pertanto, lo scopo di questo studio è valutare se l'utilizzo del mezzo di contrasto in ecografia e l'applicazione di algoritmi ecografici di evidenziazione del mezzo di contrasto consentano di fornire gli elementi diagnostici mancanti alla valutazione ecografica convenzionale, quali il grado di perfusione prima del trattamento ed il grado di devascolarizzazione dopo embolizzazione superselettiva con embosfere, e di stabilire se la CEUS possa configurarsi come valida alternativa alla RM nel controllo intra- e post-procedurale della terapia embolizzante.

Materiali e metodi

Sulla base del quadro clinico e del risultato di precedenti indagini diagnostiche, abbiamo incluso nel nostro studio 21 miomi uterini (da 3,5 a 9 cm di diametro, media 5,2 cm) in 12 donne portatrici di miomi unici o multipli, candidate ad embolizzazione superselettiva uterina. Le pazienti sono state valutate con CEUS per via sovrapubica, prima (Fig. 1) e dopo il trattamento di embolizzazione del mioma con microsferi. In un ridotto numero di casi (4), è stata eseguita anche un'ecografia transvaginale, i cui risultati non sono stati considerati ai fini di questo studio.

Il protocollo contrastografico prevedeva l'utilizzo di una confezione di mezzo di contrasto ecografico di II generazione (4.8 ml di SonoVue[®], Bracco, Italia) seguito da 5 ml di soluzione fisiologica.

L'indagine ecografica è stata eseguita con apparecchiatura ecografica (iU22, Koninklijke Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands) provvista di algoritmi di evidenziazione del contrasto in pulse inversion, nonché di un particolare software sperimentale side-by-side che consente di visualizzare in contemporanea sulla stessa schermata sia la normale immagine in B-mode che l'immagine contrastografica.

I parametri considerati relativamente alla procedura angiografica sono stati il grado di perfusione prima del trattamento (più è elevata la vascolarità, più il mioma tende a crescere e più sarà responsivo all'embolizzazione) ed il grado di devascolarizzazione dopo embolizzazione superselettiva con embosfere, identificando l'eventuale presenza di aree di persistente vascolarità che determinano la ripresa della malattia a medio-lungo termine.

Al termine della procedura di embolizzazione, tutte le pazienti sono state ricontrollate con una nuova indagine CEUS direttamente in sala angiografica e, successivamente, a distanza di 1 (con sola CEUS) e 6 mesi (CEUS e dynamic-MR) [5]. Le procedure di somministrazione di contrasto e di esecuzione dell'indagine sono state sempre le stesse utilizzate nella valutazione preliminare.

L'indagine ecografica preliminare ed il controllo ecografico ad 1 e 6 mesi sono stati eseguiti separatamente a distanza di un'ora da due medici radiologi con esperienza ultradecennale in radiologia ginecologica. Parimenti, la valutazione delle immagini RM del controllo a sei mesi è stata effettuata separatamente dai due medici. I due operatori, inoltre, non erano a conoscenza del risultato della valutazione precedentemente effettuata dal collega. L'ecografia in sala angiografica è stata invece eseguita dai due stessi medici radiologi 'in consensus'.

Dal nostro protocollo è stata esclusa una paziente poiché nella fase di studio preliminare della vascularizzazione con CEUS ha dimostrato una completa avascolarità dei miomi da sottoporre ad embolizzazione.

Lo studio è stato condotto secondo le regole della dichiarazione di Helsinki del 1964. Tutte le pazienti hanno firmato un consenso scritto prima di essere incluse nello studio.

Analisi statistica

E' stata effettuata un'analisi statistica per calcolare il valore medio delle dimensioni delle lesioni e per valutare la variabilità interosservatore nello studio dei miomi da parte dei due diversi operatori, utilizzando il valore κ di Cohen. Il livello di concordanza per il valore di κ è stato fissato secondo i limiti seguenti: 0 – 0,20 scarsa; 0,21 – 0,40 modesta; 0,41 – 0,60 moderata; 0,61 – 0,80 sostanziale; maggiore di 0,81 quasi perfetta.



Fig. 1. Paziente di 56 anni con fibroma uterino singolo. Immagine ecografica di mioma uterino pre-trattamento embolizzante e dopo somministrazione endovenosa in bolo di mezzo di contrasto ecografico. Si noti il ricco enhancement contrastografico intralesionale. M=mioma.

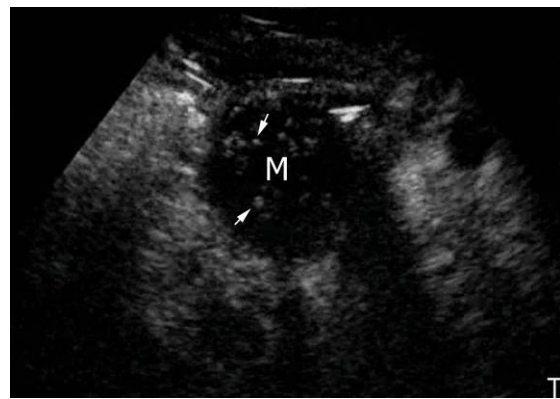


Fig. 2. Stessa paziente della Figura 1. Immagine ecografica di mioma uterino post-trattamento di embolizzazione e dopo somministrazione endovenosa in bolo di mezzo di contrasto ecografico. Si noti la completa avascolarità della lesione. Gli spot iperecogeni presenti all'interno dell'area avascolare (freccette) costituiscono il normale aspetto delle microsfere utilizzate per la procedura di embolizzazione. M=mioma.

Risultati

Effettuando il controllo CEUS direttamente in sala angiografica, la procedura di embolizzazione è stata ritenuta completata solo quando la CEUS abbia escluso la presenza di enhancement intralesionale (Fig. 2). Abbiamo pertanto ottenuto una completa devascularizzazione di tutte le lesioni trattate.

Il controllo CEUS ad 1 mese di distanza dalla procedura di embolizzazione ha evidenziato una progressiva tendenza al decremento volumetrico di 15 miomi su 21. E' stata confermata la totale avascolarità di tutte le lesioni trattate, coerentemente con i risultati ottenuti dalla prima CEUS post-embolizzazione.

Il controllo a 6 mesi ha evidenziato un decremento volumetrico e la persistenza di una totale avascolarità di tutte le lesioni embolizzate. I risultati delle indagini CEUS sono sempre risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con dynamic-MR.

La concordanza tra gli osservatori che hanno valutato separatamente le pazienti e le immagini di RM è stata quasi perfetta (valori di κ corrispondenti a 0.86, 0.84, 0.85 e 0.96 rispettivamente per ciò che riguarda la valutazione CEUS pre-embolizzazione, ad 1 e 6 mesi di distanza e la valutazione delle immagini RM).

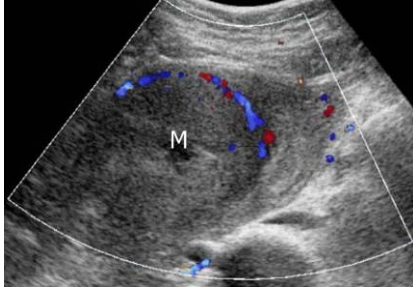


Fig. 3. Aspetto color Doppler normale di mioma uterino. Si noti il caratteristico aspetto circolare ('a canestro') della macrovascolarizzazione periferica afferente alla lesione. M=mioma.

Discussione

I miomi uterini rappresentano la neoplasia benigna del miometrio di più frequente riscontro, la cui incidenza è stimata intorno al 20-25% nelle donne con età superiore a 35 anni. Tali lesioni costituiscono l'indicazione per il 30% delle isterectomie eseguite per malattia non neoplastica [7]. Il pattern vascolare dei miomi è rappresentato da un macrocircolo periferico 'a canestro' ben valutabile con color Doppler (Fig. 3) [8], ma il microcircolo, che è sostenuto da microvasi intramiomatosi, non è valutabile con le metodiche ecografiche tradizionali. Oltre che con tomografia computerizzata (ormai scarsamente utilizzata) e MR, tale microcircolo è valutabile anche con ecografia con mezzo di contrasto [9-12].

L'embolizzazione transcateretere dell'arteria uterina per il trattamento dei miomi sintomatici è stata per la prima volta segnalata da Ravina et al nel 1995 [1]. Secondo i dati di una ricerca eseguita dalla Society of Interventional Radiology, ogni anno negli Stati Uniti vengono eseguite circa 13-14.000 procedure interventistiche di embolizzazione uterina.

Molti studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato l'efficacia e l'innocuità della procedura nel ridurre o eliminare i sanguinamenti, i sintomi compressivi ed il dolore con una minima morbilità e mortalità, con successi a breve e medio termine nell'85% dei pazienti [13,14].

Le procedure comunemente utilizzate per l'identificazione delle pazienti suscettibili di embolizzazione sono, nella pratica clinica, l'ecografia convenzionale (con approccio sovrapubico e transvaginale) e RM con sequenze T1 pesate prima e dopo somministrazione di gadolinio e acquisizione con tecnica dinamica. Entrambe le metodiche consentono una valutazione morfovolumetrica dei miomi e la RM con gadolinio permette in più una valutazione funzionale-perfusoriale della lesione. Tuttavia, l'ecografia convenzionale non consente di identificare le modificazioni strutturali del mioma dall'ischemia, ma permette solamente un bilancio "a consuntivo" dell'efficacia della terapia sulla base della riduzione volumetrica. Infatti, anche l'utilizzo del color Doppler non è idoneo per verificare il risultato della devascularizzazione, a causa della scarsa sensibilità di tale metodica nella valutazione del microcircolo. D'altra parte, la RM consente una buona identificazione della morfovolumetria, delle alterazioni strutturali indotte dall'ischemia e della perfusione dei miomi, utilizzando la tecnica della dynamic-MR con perfusione di gadolinio. Essa tuttavia è gravata da una scarsa disponibilità delle apparecchiature e da un costo molto elevato [9-12].

Attualmente le linee guida, come detto in precedenza, prevedono, dopo l'embolizzazione progressiva sino al raggiungimento dell'aspetto angiografico "ad albero potato", il controllo ad 1 mese con dynamic MR contrast. Infatti il semplice controllo angiografico in sala subito dopo la procedura può essere gravato da falsi negativi determinati dalla slatentizzazione di piccoli circoli a bassa portata e non evidenti al momento del trattamento. Il microcircolo risulta apprezzabile solamente con le tecniche di angio-RM e con l'utilizzo del mezzo di contrasto. Tali tecniche diventano tuttavia assai dispendiose e non sempre agevolmente disponibili [10].

La CEUS rappresenta attualmente l'unica metodica a costo medio-basso in grado di monitorare con accuratezza il microcircolo e le modificazioni vascolari indotte dalla embolizzazione con microsfele. In più, la possibilità di utilizzare la metodica nel contesto della procedura di embolizzazione, conferisce alla CEUS uno scopo prognostico [1,2].

Abbiamo escluso una paziente dal nostro studio poichè la crescita dei miomi era avvenuta durante una gravidanza e la valutazione era stata effettuata a 6 mesi dal parto. E' probabile che, in questo caso, la caduta del tasso estrogenico abbia determinato una severa riduzione del flusso ematico conseguente alla riduzione della vasodilatazione con trombosi diffusa dei vasi intramiomatosi.

L'esame ecografico eseguito per via transvaginale si è rivelato più sensibile nella valutazione dei piccoli miomi (evento clinicamente trascurabile e poco significativo), ma assai meno sensibile nella rilevazione del mezzo di contrasto intralesionale. Questo è dovuto principalmente alle ben note difficoltà delle sonde ad alta frequenza nell'ottenere una corretta valutazione delle armoniche prodotte dal mezzo di contrasto. I risultati di questo studio si riferiscono pertanto alla sola valutazione per via sovrapubica.

Conclusioni

I risultati ottenuti in questo studio documentano come la CEUS, analogamente con quanto già dimostrato in altri studi effettuati prevalentemente sul parenchima epatico, sia in grado di evidenziare il microcircolo con una sensibilità analoga o superiore a quella ottenibile con RM dinamica. Poiché il target dei controlli si basa sulla valutazione delle dimensioni delle lesioni e sulla valutazione del risultato di deafferentazione vascolare, la CEUS appare fortemente competitiva con la RM poiché garantisce risultati analoghi ad un costo notevolmente inferiore.

Inoltre la CEUS risulta eseguibile direttamente in sala angiografica con il catetere ancora introdotto nell'arteria afferente al mioma. La metodica permette pertanto di valutare il microcircolo intralesionale dei miomi con una elevata sensibilità senza basarsi sul segno indiretto dell'aspetto ad "albero potato" valutabile con angiografia e considerato il parametro più sensibile di deafferentazione vascolare. La metodica potrebbe, se i risultati vengono confermati su casistiche più ampie, consentire una riduzione della quantità di materiale embolizzante da utilizzarsi e determinare una riduzione dei tempi di esposizione radiologica.

Per la totale assenza di radiazioni ionizzanti, essa risulta agevolmente ripetibile più volte durante la procedura sino al raggiungimento del risultato embolizzante completo.

Tutti questi parametri, infine, contribuiscono ad una sensibile riduzione dei costi complessivi del trattamento embolizzante.

Dichiarazione del conflitto di interesse

Niente da dichiarare.

Bibliografia

- [1] Marret H, Tranquart F, Sauget S, et al. Contrast-enhanced sonography during uterine artery embolization for the treatment of leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;23:77-9.
- [2] Dorenberg EJ, Jakobsen A, Brabrand K, Hafsahl G, Smith H. The Feasibility of Contrast-Enhanced Ultrasound During Uterine Artery Embolization: A Pilot Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:882-7.
- [3] Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346:671-2.
- [4] Spies JB. Uterine artery embolization for fibroids: Understanding the technical causes of failure. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:11-4.
- [5] Spies JBM, Allison SM, Flick PM, et al. Spherical polyvinyl alcohol versus tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: Results of a limited randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1431-7.
- [6] Pelage JP, Guaou NG, Jha RC, et al. Uterine fibroid tumors: Long-term MR imaging outcome after embolization. *Radiology* 2004;230:803-9.
- [7] Entman SS. Myometrial disorder. Clinical overview. In: Fleischer AC, Javitt MC, Brooke Jeffrey R, Jones HW: *Clinical gynecologic imaging*. Lippincott-Raven Press, Philadelphia, pag. 175-181, 1997.
- [8] Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal Doppler examination of uteri with myomas. *J Clin Ultrasound* 1996;24:135-40.
- [9] Casillas J, Joseph RC, Guerra JJ. CT appearance of uterine leiomyomas. *RadioGraphics* 1990;10:999-1007.
- [10] Jha RC, Takahama J, Imaoka I, et al. Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:851-6.
- [11] Gha S, Rajan DK, Benjamin MS, Asch MR, Ghai S. Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: Pre- and Postprocedural Evaluation with US. *RadioGraphics* 2005;25:1159-72.
- [12] Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, et al. Prospective sonographic assesement of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:81-7.
- [13] Ravina J, Ciraru-Vigneron N, Aymard A, Ferrand J, Merland J. Uterine artery embolization for fibroid disease: result of a 6-year study. *Minim Invas Ther Allied Technol*. 1999;8:441-7.
- [14] Goodwin SC, McLucas B, Lee M, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata : midterm results. *J Vasc Intervent Radiol* 1999;10:1159-65.