



Indicazioni all'utilizzo del mezzo di contrasto in ecografia (CEUS) nel follow-up dei sarcomi muscoloscheletrici e dei tessuti molli dei cingoli e delle estremità

Gruppo di Studio sui Sarcomi

Coordinatori: Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

Comitato estensore:

Alda Borrè, Claudio Arrondello, Paolo Balocco, Armanda De Marchi, Paola De Petro, Alessandra Gallo, Giannunzio Giudice, Domenico Martorano, Guido Regis, Tiziana Robba, Agostino Seccia, Lucia Verga

Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento

Sandra Aliberti, Daniela Antonini, Emanuela Arvat, Nadia Birocco, Antonella Boglione, Alda Borrè, Carolina Cauchi, Armando Cinquegrana, Lorenzo D'Ambrosio, Lorenzo Daniele, Desiree Deandreis, Giulia Gallizzi, Alessandra Gallo, Maria Teresa Gallo, Marco Gatti, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Elena Maldi, Alessandra Mosca, Raimondo Piana, Alessandro Piovesan, Alberto Pisacane, Carlo Poti, Monica Rampino, Paola Razzore, Marisa Ribotta, Daniele Ricci, Nadia Russolillo, Dimitros Siatis, Pietro Sozzi

<p>Quesito relativo al documento di consenso</p>
<p>In un paziente con sarcoma muscoloscheletrico o dei tessuti molli dei cingoli o delle estremità da sottoporre a follow-up con esame ecografico del distretto anatomico sede di lesione è indicato l'utilizzo di routine del mezzo di contrasto (CEUS)?</p>
<p>Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema</p>
<p>Su questa tematica, il Gruppo di Studio adotta le raccomandazioni contenute nelle seguenti linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACR Appropriateness criteria follow-up of malignant or aggressive musculoskeletal tumors, 2016; 2. ACR-SPR-SSR Practice parameter for the performance and interpretation of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of bone and soft tissue tumors, 2015; 3. Soft tissue sarcoma. NCCN Guidelines for Patients, 2014; 4. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014; 5. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. NCBI, 2010; 6. AIOM Linee guida. Sarcomi dei tessuti molli e GIST, 2016; 7. PDTA per pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, sarcomi uterini e GIST. Regione Veneto, 2015; 8. Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte, 2004; 9. Sarcoma dei tessuti molli dell'adulto. Basi scientifiche per linee guida, 2002; 10. Linee guida per il trattamento del sarcoma di Ewing, 2010; 11. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto (ad istotipo fusocellulare), 2002.
<p>Statement di consenso del Gruppo di Studio</p>
<p>In un paziente con sarcoma muscoloscheletrico o dei tessuti molli dei cingoli o delle estremità da sottoporre a follow-up con esame ecografico del distretto anatomico sede di lesione l'utilizzo del mezzo di contrasto non è indicato di routine ma solo nel sospetto di recidiva/ripresa locale, a giudizio del medico radiologo sulla base anche dei risultati dell'esame ecografico basale completato da studio powerdoppler, indagine utilizzata nel follow-up secondo quanto previsto dalle LG adottate; la CEUS può essere eseguita anche indipendentemente da uno studio di secondo livello con RM ma è preferibile che preceda l'eventuale prelievo biotico, se queste indagini (RM e biopsia) sono ritenute necessarie dal team multidisciplinare.</p> <p>Nei casi di utilizzo del mdc, si deve procedere all'esame con mdc solo dopo informazione del paziente sui possibili rischi correlati all'introduzione ev del mdc ed acquisizione del suo consenso informato.</p>
<p>Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto tossicità/beneficio</p>
<p>Come si evidenzia dalle numerose LG, esiste consenso scientifico sulla necessità di sottoporre a follow-up clinico e strumentale i pazienti con sarcoma muscoloscheletrico o dei tessuti molli; le variazioni di comportamento nei diversi protocolli proposti riguardano la tempistica della cadenza dei controlli programmati, peraltro quasi sempre correlata in primo luogo alla tipizzazione istologica e differenziata per pazienti ad alto o basso rischio, in base al grado elevato-intermedio o basso di malignità.</p> <p>Le metodiche maggiormente utilizzate, a supporto dell'imprescindibile esame clinico, sono Rx, TC e RM. Il ruolo della metodica ecografica nella diagnosi è riconosciuto ma il suo utilizzo nel follow-up è assai meno codificato (12, 13); sporadiche sono infine le segnalazioni dell'uso della CEUS in corso di diagnosi e di follow-up, a fronte di un attuale consolidato ruolo del mdc ecografico in molte altre applicazioni</p>

cliniche, soprattutto di pertinenza oncologica (14, 15, 16, 17).

Ciò è da correlarsi a ragioni storiche di diffusione ed utilizzo delle metodiche ultrasonore nelle differenti realtà nazionali e scientifiche, per le quali l'Europa e soprattutto l'Italia risultano in primo piano per il ruolo diretto dei medici radiologi, come responsabili degli studi di imaging, anche nell'effettuazione e nello sviluppo degli studi ecografici, ecodoppler e CEUS nonché nel coinvolgimento nei team multidisciplinari dei GIC oncologici, come avviene da anni nella realtà piemontese.

L'esperienza maturata nei centri di alta specializzazione, riferimenti per le reti oncologiche, è basata sulle evidenze cliniche dei controlli su un numero inizialmente limitato ma in continua crescita di pazienti sottoposti a follow-up per patologia sarcomatosa muscoloscheletrica e dei tessuti molli e rappresenta un *work in progress* costantemente rivolto a sostanziare provate evidenze scientifiche.

Pur non esistendo ancora pubblicazioni di metanalisi o trial randomizzati su ampie coorti di pazienti, in considerazione del fatto che si tratta dell'utilizzo di una tecnica ancora poco diffusa (la CEUS) nell'ambito di una specifica fase di malattia (follow-up) ed inoltre di "tumori rari" in sedi specifiche (cingoli o estremità), le esperienze in atto sono da considerarsi con attenzione, rappresentando comunque opinione di esperti nell'ambito di gruppi dedicati multidisciplinari (evidenza di livello III/IV con proponibili Raccomandazioni di grado B/C).

In questa ottica rientra la valorizzazione del ruolo della CEUS: la tecnica con mdc consente di individuare le aree vascolarizzate di neoangiogenesi nell'ambito di una lesione e pertanto, come si è dimostrata utile nell'iter diagnostico primario e nella scelta delle aree da biopsiare sotto guida ecografica (15, 16, 17, 18, 19), appare indicata anche nel follow-up per la diagnosi differenziale fra recidiva e cicatrice (20).

Si raccomanda peraltro che l'esecuzione di un esame di follow-up per sarcoma muscoloscheletrico o dei tessuti molli dei cingoli o delle estremità sia eseguito da un medico ecografista esperto in materia che abbia conoscenza precisa dei dati clinico-anamnestici del paziente e sappia condurre tecnicamente in modo ineccepibile l'indagine, effettuando un'esplorazione ampia dell'area e completando sempre lo studio morfologico strutturale con la valutazione powerdoppler; nei casi dubbi (sia di presenza/assenza di malattia, sia di diagnosi differenziale con patologia di altro genere) o nei casi di negatività ecografica ma con sintomi o segni clinici sospetti per recidiva, appare indicato completare l'esame con lo studio CEUS, possibilmente presso centri di riferimento con ampia e consolidata esperienza e con possibilità di discussione dei casi in ambito di team multispecialistico di GIC oncologico.

Particolare attenzione deve essere posta nei casi in cui l'esame istologico sulla lesione precedentemente asportata non abbia evidenziato margini ampi o radicali di exeresi chirurgica (margine chirurgico marginale o, peggio, intralesionale) o si possa sospettare una persistenza di malattia, soprattutto quando in fase diagnostica sulla massa iniziale la CEUS abbia dimostrato un evidente pattern vascolare della lesione; in questi casi può essere indicata la CEUS almeno al primo controllo post-chirurgico.

Infine si precisa che, differentemente da quanto avviene per i mdc organiodati per TC e paramagnetici per RM, i rischi correlati all'utilizzo dei mdc per ecografia sono scarsissimi.

Infatti il mezzo di contrasto ecografico è costituito da micro bolle di gas di esafluoruro di zolfo con parete di lipidi e non è tossico: il gas si elimina nel giro di circa 15 minuti attraverso il respiro e solo la componente della parete è metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni, in breve tempo (21).

Il consenso informato deve riportare la specifica indicazione della finalità della valutazione dei tessuti perischeletrici, a fronte di una indicazione del prodotto autorizzata attualmente di routine, per via endovenosa, per studi del sistema cardio-vascolare, del fegato e della mammella.

Bibliografia essenziale

1. ACR Appropriateness criteria follow-up of malignant or aggressive musculoskeletal tumors. 2016;
2. ACR-SPR-SSR Practice parameter for the performance and interpretation of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of bone and soft tissue tumors. 2015;
3. Soft tissue sarcoma. NCCN Guidelines for Patients. 2014,
4. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2014;
5. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. NCBI. 2010;

6. AIOM Linee guida. Sarcomi dei tessuti molli e GIST. 2016;
7. PDTA per pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, sarcomi uterini e GIST. Regione Veneto. 2015;
8. Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte. 2004;
9. Sarcoma dei tessuti molli dell'adulto. Basi scientifiche per linee guida. 2002;
10. Linee guida per il trattamento del sarcoma di Ewing. 2010;
11. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto (ad istotipo fusocellulare). 2002;
12. S. Arya, D.G. Nagarkatti, S.B. Dudhat, K.S. Nadkarni, M.S. Joshi. S.R. Shinde. Soft Tissue Sarcomas: Ultrasonographic Evaluation of Local Recurrences. *Clinical Radiology* 55 (2000): 193-197;
13. A. Tagliafico, M. Truini, B. Spina, P. Cambiaso, F. Zaottini, B. Bignotti, M. Calabrese, L.E. Derchi, C. Martinoli. Follow-up of recurrences of limb soft tissue sarcomas in patients with localized disease: performance of ultrasound. *European Radiology* 25 (2015) 2764-2770;
14. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. 2011;
15. C.P. Nolsøe, T. Lorentzen. International guidelines for contrast-enhanced ultrasonography: ultrasound imaging in the new millennium. *Ultrasonography* 2016;35:89-103;
16. N. Lassau, M. Lamuraglia, D. Vanel, A. Le Cesne, L. Chami, S. Jaziri, P. Terrier, A. Roche, J. Leclere & S. Bonvalot. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of isolated limb perfusion of limb sarcomas: prospective study of 49 cases. *Annals of Oncology* 16: 1054–1060, 2005;
17. A. De Marchi, E. Brach del Prever, F. Cavallo, S. Pozza, A. Linari, P. Lombardo, A. Comandone, R. Piana, C. Faletti. Perfusion pattern and time of vascularization with CEUS increase accuracy in differentiating between benign and malignant tumors in 216 musculoskeletal soft tissue masses. *European Journal of Radiology* 84 (2015):142-150;
18. A. De Marchi, E. Brach del Prever, A. Linari, S. Pozza, L. Verga, U. Albertini, M. Forni, G.C. Gino, A. Comandone, A. Brach del Prever, R. Piana, C. Faletti. Accuracy of core-needle biopsy after contrast-enhanced ultrasound in soft-tissue tumours. *Eur Radiol.* 2010 Nov;20(11):2740-8;
19. A. De Marchi, P. De Petro, A. Linari, S. Pozza, E. Brach del Prever, C. Faletti. A preliminary experience in the study of soft tissue superficial masses. Color-Doppler US and wash-in and wash-out curves with contrast media compared to histological result. *Radiol Med* 104:451–458, 2002;
20. G. Russo, S. Pozza, G. Regis, R. Piana, A. Linari, A. De Marchi, M. Boffano, A. Borrè. Recurrences Evaluation In Soft Tissue Extravisceral Tumors: The Contrast Enhanced Ultrasound In Comparison With Magnetic Resonance Imaging. *RSNA* 2016;
21. D. Bokor, J.B. Chambers, P.J. Rees, T.G. Mant, F. Luzzani, A. Spinazzi. Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Radiol.* 2001 Feb;36(2):104-9.