

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo XXVIII Settore Scientifico disciplinare di afferenza: MED22

Settore Concorsuale di afferenza : 06/E1

*L'ecografia con mezzo di contrasto nella diagnosi degli
endoleak nel paziente sottoposto ad embolizzazione
preventiva della sacca aneurismatica*

Coordinatore Dottorato

Prof . Mauro Gargiulo

Presentata da

Dott.ssa Chiara De Molo

Relatore

Prof. Andrea Stella

ESAME FINALE ANNO 2016

INTRODUZIONE.....	pag. 3
Cenni storici ed epidemiologia.....	pag. 3
Nuove tecniche chirurgiche.....	pag. 4
Tecniche di Imaging ed ecografia col mezzo di contrasto.....	pag. 8
OBIETTIVO DELLA RICERCA.....	pag.12
MATERIALI E METODI.....	pag.12
Definizione dei pazienti.....	pag.13
Eco-color Doppler e con mezzo di contrasto.....	pag.14
Angio-TC.....	pag.16
Tecnica chirurgica.....	pag.17
ANALISI STATISTICA.....	pag.18
RISULTATI.....	pag.19
DISCUSSIONE.....	pag.26
CONCLUSIONI.....	pag.29
BIBLIOGRAFIA.....	pag.30

Introduzione

Cenni storici ed epidemiologia

La prevalenza nella popolazione degli Aneurismi dell'Aorta Addominale (AAA) varia tra l'1 ed il 10 %, ed è direttamente proporzionale all'età, con un rapporto uomini: donne di 4:1, rappresenta la 14° causa di morte nei paesi industrializzati con lo 0,9% dei decessi in USA e l' 1% in Europa (1,2). Non esiste una definizione unanime di aneurisma, tuttavia “ un diametro aortico maggiore del 50% rispetto al “teorico normale” può essere considerata valida (3). L'aterosclerosi rappresenta il fattore predisponente almeno nel 90% dei casi. Ipertensione arteriosa, dislipidemia, fattori genetico-familiari e fumo indeboliscono la parete aortica ed insieme all'alterato rapporto elastina/elastasi e collagene/collagenasi, determinano l'evoluzione dilatativa dell'aorta (4).

La storia naturale dell'aneurisma è caratterizzata da tre fasi: in una prima fase la patologia è asintomatica (riscontro occasionale clinico di massa pulsante, eventualmente associata all'auscultazione di soffio sistolico nella stessa sede; segni di compressione di organi vicini, dolore da distensione della parete; eventi tromboembolici distali, questi ultimi più tipici di aneurismi iliaci e periferici). Segue la fase di fissurazione, durante la quale si creano dissecazioni localizzate nella parete vasale ed ematomi intramediali e subavventiziali, e la lesione può andare incontro ad una rapida espansione volumetrica. Nella fase di rottura, con completa soluzione di continuo della parete, si instaura un quadro acuto caratterizzato da dolore intenso, addominale o lombare, e shock emorragico. Tale eventualità aggrava notevolmente la prognosi (la mortalità raggiunge il 50%) anche nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Il diametro dell'aneurisma è risultato finora l'unico fattore correlato con certezza al rischio di rottura, tuttavia è ancora dibattuta la soglia dimensionale oltre la quale è indicato l'intervento chirurgico. Il vantaggio clinico è risultato assente per aneurismi con diametro inferiore a 5.5

cm (5), il follow up si è dimostrato sicuro in dilatazioni inferiori a 5 cm (6). Con l'avvento della chirurgia endovascolare, stante la minore invasività, è dibattuta l'indicazione per diametri inferiori.

Storicamente il primo intervento di correzione di aneurisma risale al 1888 quando Matas eseguì la prima endoaneurismoraffia; nel 1948 Rea propose di avvolgere l'aorta aneurismatica con il cellophane per indurre fibrosi e limitarne la dilatazione; due anni dopo Oudot sostituì l'aorta con un homograft. Già nell'ottocento ebbero l'idea di trattare per via endovascolare la patologia aneurismatica mediante trombosi della sacca con fili metallici elettrificati. Solo dopo gli anni '60 Dotter utilizzò metodi ricostruttivi impiantando protesi di nuova generazione. L'inizio della vera era endovascolare fu dopo gli anni '70 grazie a Parodi, il quale impiantò la prima endoprotesi aortica (Dacron con stent di Palmaz) (7).

Nuove tecniche chirurgiche

Negli ultimi 30 anni il trattamento della patologia aneurismatica dell'aorta addominale ha presentato importanti evoluzioni sia grazie all'introduzione della metodica endovascolare, sia per l'ottimizzazione della diagnostica precoce. Le nuove tecniche chirurgiche, insieme all'approccio multidisciplinare, hanno permesso il trattamento di pazienti ad alto rischio anche con anatomie aneurismatiche complesse, abbassando ulteriormente i tassi di mortalità e morbilità post-operatori. La crescente richiesta di minore invasività, specialmente nel paziente complesso con molteplici comorbidità, ha spinto il chirurgo vascolare a rivedere le indicazioni al trattamento, riducendo di molto lo spazio per la chirurgia tradizionale gravata da maggiori rischi; il risultato ottenuto è stato quello di migliorare l'*outcome* chirurgico nell'immediato, a scapito dei risultati a lungo termine. Il tasso di successo

immediato del posizionamento di endoprotesi ha raggiunto mediamente valori di oltre il 90% (8). A tutt'oggi l'intervento endovascolare di riparazione degli aneurismi dell'aorta addominale (Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair, E.V.A.R.) è universalmente accettato come valida alternativa, meno invasiva, all'intervento chirurgico standard per via laparotomica (Open Repair, OR), con tassi di morbilità e mortalità perioperatoria ridotti rispetto alla chirurgia tradizionale; tuttavia, lo stesso dato non si riscontra nella mortalità a lungo termine rispetto alla chirurgia open (8).

Il rischio di reintervento è dovuto principalmente alla presenza degli endoleak (EL), cioè al rifornimento della sacca aneurismatica con l'incompleta esclusione dal circolo che espone il paziente al rischio di rottura.

Gli endoleak sono suddivisi, secondo la classificazione di White (White GH,) in cinque tipi:

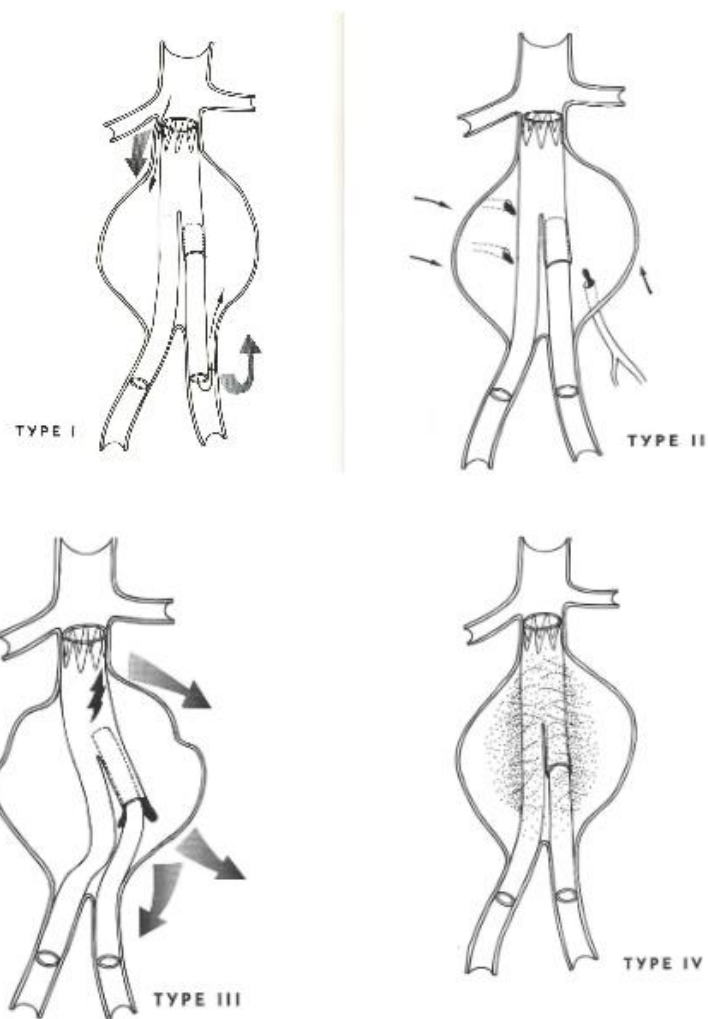
TIPO I (A): mancata o incompleta espansione degli stent di ancoraggio, prossimalmente a livello del colletto aortico e/o distalmente a livello degli assi iliaci.

TIPO II (B): rifornimento della sacca ad opera di vasi da essa emergenti, con inversione del flusso (lombari, mesenterica inferiore, renali accessorie che durante OR vengono normalmente esclusi, mentre con la tecnica EVAR non vengono embolizzati routinariamente).

TIPO III (C): perdita di coesione delle componenti strutturali dell'endoprotesi (cuffie di estensione, branche per gli assi iliaci).

TIPO IV (D): permeabilizzazione o rottura della parete dell'endoprotesi.

TIPO V (E): endotension: continua espansione della sacca aneurismatica senza chiara evidenza di uno specifico EL



Il corretto posizionamento dell'endoprotesi viene affidato, in fase intraoperatoria, all'angiografia che esclude in prima istanza la presenza degli EL più pericolosi per il Paziente (tipo I e III), e può già evidenziare l'eventuale presenza di ELII, che hanno un'incidenza dell' 8%–23% (9–12). L'incidenza di endoleak tipo II è circa doppia rispetto a quella del tipo I e III (13). L'endoleak è più frequente in aneurismi di grandi dimensioni con un rischio del 2% per diametri < di 6 cm e del 10% > 6 . Gli ELII vengono definiti “benigni” poiché possono andare incontro a correzione spontanea e, diversamente dagli

altri tipi di EL, non richiedono immediato reintervento bensì follow up mediante tecniche di imaging e, se dopo 6 mesi di follow up, si confermano come “persistenti” prevedono un reintervento se la sacca aneurismatica residua presenta un’ espansione di 5/10 mm (14). Ancora oggi non è chiaro se la presenza di un ELII subito dopo EVAR abbia un importante valore prognostico in termini di outcome a lungo termine. Questo dato riveste una importanza decisiva su quanto “aggressiva” debba essere la sorveglianza a lungo termine di questi pazienti.

Alcuni autori suggeriscono di adottare routinariamente l’embolizzazione intraprocedurale preventiva della sacca aneurismatica residua, utilizzando svariati materiali (spiraline metalliche, fibrina, colle), per promuovere la trombosi della sacca e ridurre l’incidenza degli ELII. Tuttavia in letteratura non vi è ancora evidenza scientifica riguardo l’efficacia e la *cost-effectiveness* di questo metodo (15-17). In alcuni studi si evince come la presenza di fattori morfologici pre-operatori (ad esempio la presenza di più vasi efferenti l’aorta pervi, e la percentuale di trombo della sacca aneurismatica) aumentino il rischio di sviluppare ELII post EVAR. (18-23). Il nostro gruppo ha presentato recentemente un’esperienza preliminare in cui vengono suggeriti come fattori di rischio per lo sviluppo di ELII la presenza di *efferent patent vessels* (EPV) ≥ 6 e/o la percentuale di trombo (VR%) $\leq 40\%$ del volume totale dell’aneurisma (24). Proprio in questa categoria di pazienti, con fattori morfologici predittivi di complicanze, è interessante valutare l’opzione di embolizzare preventivamente la sacca aneurismatica di modo tale da favorirne la trombosi.

Tecniche di imaging, ecografia con mezzo di contrasto

Per quanto riguarda il ruolo delle tecniche di immagine, mentre la fase di posizionamento dell’endoprotesi (fase intraoperatoria) si affida storicamente

all'angiografia, la problematica del monitoraggio post-operatorio della tecnica EVAR risulta a tutt'oggi ancora molto discussa. Dall'esperienza derivata dal registro EUROSTAR (European collaborators on Stent-Graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm repair) veniva proposto un protocollo di follow-up mediante l'esecuzione di Angio-TC con mdc (CTA) a 1-6-12-18-24 mesi dopo E.V.A.R. e poi 1 volta l'anno (25, 26). Tuttavia tale tecnica comporta notoriamente complicanze legate all'utilizzo del contrasto radio-iodato sulla funzionalità renale (27) ed effetti stimolanti la carcinogenesi legati alla cronica esposizione alle radiazioni ionizzanti (28, 29). Tali rischi, in considerazione dell'età avanzata dei pazienti sottoposti ad E.V.A.R., ed alla tendenza alla riduzione dell'età media dei pazienti trattati, non sono assolutamente trascurabili stante la necessità di una sorveglianza *lifelong*. Si raccomanda infatti di eseguire il follow-up in tutti i pazienti in cui si è impiantata un'endoprotesi addominale per non meno di 5 anni. Un esempio di protocollo recentemente proposto secondo la SICVE (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare) prevede l'esecuzione della CTA con mdc a 1 e a 12 mesi (30-34). La tendenza generale è quindi quella di ridurre il peso del follow-up in termini di spesa economica, invasività e *discomfort* per il paziente rispetto ai primi protocolli proposti.

Per quanto riguarda l'aspetto dei costi della procedura endovascolare, bisogna tener conto che complessivamente la tecnica EVAR comporta una percentuale di re-interventi pari al 10% l'anno e di conversione chirurgica del 5%, e se sommiamo a questo la necessità di uno stretto follow up mediante metodica "pesante", assistiamo ad uno sbilanciamento notevole della spesa complessiva di tale procedura (in un recente studio sembra che la CTA con mdc possa ammontare fino al 65% del suo costo totale, 35). Inoltre il 55-81% dei re-interventi avviene in pazienti sintomatici con un esame CTA di sorveglianza negativo, e solo l'1.4-9% avviene per effetto della sorveglianza (36), quindi è verosimile che il problema principale del follow up non sia la metodica, bensì il timing fra i controlli successivi.

L'eco- color- Doppler (ECD) potrebbe essere utilizzato per la sorveglianza ma la sua accuratezza ed affidabilità non sono ancora ben definite: alcuni studi hanno dimostrato una scarsa sensibilità nella detection degli EL (37-39), altri mostrano la sua efficacia ed i suoi vantaggi: sicuro, non invasivo, facilmente disponibile e meno costoso, senza effetti collaterali, paragonabile, e qualche volta addirittura più affidabile, della CTA nella detection degli EL con capacità di determinare la necessità di reintervento (40-43). Va considerato d'altra parte che si tratta di un'indagine operatore-dipendente e "paziente-dipendente", cioè con molti limiti legati al soma ed alla presenza di meteorismo. Per questi motivi negli ultimi anni sono state introdotte metodologie più innovative nel follow up come la Risonanza Magnetica con mdc (MRA), che risulta costosa, indaginosa, non sempre disponibile nè effettuabile per i frequenti artefatti, e da evitare nei portatori di endoprotesi con stent in acciaio o leghe magnetizzabili. Nel caso dei pazienti sottoposti ad embolizzazione intraoperatoria preventiva della sacca aneurismatica tali artefatti non permettono alle metodiche suddette di risultare "performanti", in particolare con l'eco color-Doppler la visualizzazione di un eventuale leak è fortemente inficiata dalla presenza del cono d'ombra posteriore, del rinforzo posteriore dei materiali utilizzati e del *twinkling artifact* che possono alterare il segnale Doppler di flusso, farlo scomparire o addirittura mimarlo qualora assente.

In conclusione la metodica ideale di follow up dovrebbe essere una tecnica affidabile, non inficiata dai materiali utilizzati in sede intraoperatoria, senza effetti collaterali, ripetibile e possibilmente di basso costo.

A questo panorama si è affacciata negli anni più recenti l'ecografia con mdc (CEUS), una tecnica ecografica più sensibile dell'ECD e facilmente effettuabile per la sorveglianza delle E.V.A.R. nella detection degli EL (44). Tale tecnica ha il vantaggio, rispetto alla CTA, di fornire oltre alla valutazione morfologica, informazioni emodinamiche in tempo reale sulla presenza di flusso ematico e sulla sua direzione, con la possibilità di comparare sullo stesso schermo l'immagine ecografica semplice (B-mode) e quella contrastografica;

tale indagine viene eseguita comodamente al letto del paziente anche nell'immediato post-operatorio, e può essere ripetuta in caso dubbio con l'iniezione di un altro bolo di mdc (atossico e sicuro, già utilizzato routinariamente in ambito ecografico con indicazioni sia epatiche che extraepatiche (EFSUMB guidelines, 45). Mediante l'ecografia con mezzo di contrasto è possibile valutare, *in real time*, il corretto posizionamento e funzionamento dell'endoprotesi grazie all'ottimale visualizzazione della sua pervietà, la sua esclusione completa dal circolo, il diametro della sacca aneurismatica residua, l'integrità strutturale, la pervietà dei vasi splancnici, renali ed iliaci, la eventuale presenza di complicanze, la stadiazione di endoleak, migrazioni e dislocazioni. Inoltre la CEUS si è dimostrata essere più accurata dell'AngioTC nella identificazione e caratterizzazione degli endoleaks di II tipo a basso flusso e nell'evidenziare la dinamica del leaks dando informazioni chiare riguardo l'*inflow* e l'*outflow* del mdc (46,47).

Dirimente appare il suo ruolo nell'identificazione di EL "a basso flusso" che potrebbero essere la causa principale dell'ELV o "endotension" non identificati alla CTA, e potrebbe risultare la sola tecnica in grado di superare i limiti legati agli artefatti nei pazienti sottoposto ad embolizzazione della sacca aneurismatica.

In studi recenti è stato dimostrato come l'accuratezza di questa tecnica nella diagnosi di EL post EVAR sia migliore rispetto all'ECD e simile a quella di CTA e MRA (36, 46). Fattori limitanti principali sono la dipendenza dall'esperienza dell'operatore ed il soma del paziente.

A tutt'oggi non esistono dati sulla *detection* degli EL mediante CEUS in sede intra- e post-operatoria nei pazienti sottoposti ad embolizzazione preventiva della sacca aneurismatica residua.

In caso di risultati positivi, la tecnica CEUS potrebbe in futuro essere definitivamente introdotta nel *work up* diagnostico degli EL rimpiazzando la CTA con mdc con i suoi artefatti, gli effetti indesiderati e gli elevati costi. L'ottimizzazione del protocollo di follow-up dopo EVAR è quindi essenziale,

soprattutto in considerazione del crescente utilizzo di questa metodica rispetto al trattamento OPEN, in particolare è essenziale definire una metodica standard affidabile, rapida e sicura anche nei pazienti più complessi come quelli sottoposti ad embolizzazione.

Obiettivo della ricerca

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia dell'ecografia con mdc nell'identificare gli endoleak, in particolare gli ELII, nei pazienti sottoposti a procedura preventiva di embolizzazione della sacca aneurismatica residua. La nostra metodica verrà confrontata con l'eco color Doppler ed il gold standard (angioTC con mdc). Le indagini sono state eseguite a 12 mesi dall'operazione; sono stati registrati, inoltre, la presenza di artefatti in grado di inficiare l'indagine ed i tempi di *inflow* ed *outflow* del mezzo di contrasto per valutare la possibile associazione con la visualizzazione del leak alla TC.

Materiali e metodi

Fra il 2012 ed il 2013 tutti i pazienti sottoposti a correzione elettiva endovascolare di aneurisma dell'aorta addominale infrarenale sono stati registrati in un *database* dedicato. Sono state registrate le caratteristiche demografiche, morfologiche preoperatorie, l'outcome perioperatorio ed i dati del follow up. Tutti i pazienti con caratteristiche morfologiche preoperatorie a

rischio di sviluppo di ELII sono stati sottoposti, durante EVAR, alla procedura aggiuntiva di embolizzazione mediante spirali metalliche della sacca aneurismatica residua. Tutti i pazienti hanno firmato e depositato il consenso informato a tale manovra; sono quindi stati sottoposti a 12 mesi ad ecografia color-Doppler e con mdc ed angioTC con mdc. Lo studio è stato effettuato secondo le regole del comitato etico interno al nostro istituto.

Definizione dei pazienti

I soggetti arruolati sono tutti afferenti ad una coorte di pazienti sottoposti ad embolizzazione della sacca aneurismatica residua, selezionati fra gli altri pazienti sottoposti ad EVAR per la presenza di fattori di rischio morfologici preoperatori quali la pervietà di più di sei *effluent patent vessels* (EPV) e/o VR (*thrombus volume*) % < 40% alla TC. (24).

Si definiscono EPV tutti i vasi pervi efferenti localizzati fra l'ostio delle arterie renali e la biforcazione aortica; questi vasi includono: arterie lombari, arteria mesenterica inferiore, renali accessorie e sacrale media.

VR% si definisce come il rapporto fra il volume totale dell'aneurisma (TV) e quello del trombo (THV). Questi valori sono stati calcolati semi-automaticamente dal limite con l'arteria renale inferiore e la biforcazione aortica usando un software dedicato (3Mensio, Vascular Imaging, Bilthoeven, Netherlands).

Ecografia color-Doppler e con mdc

L'indagine ecografica è stata eseguita a 12 mesi dall'intervento da due operatori esperti con la stessa esperienza in eco color Doppler e CEUS, l'ecografo commerciale utilizzato è un Philips iU 22 con sonda convex C 5-1, implementato con software contrasto-specifico utilizzando la tecnica di imaging non lineare Pulse Inversion, applicata su sonda convex multifrequenza da 5-2 MHz con indice meccanico compreso tra 0.09 e 1.3 e riduzione del guadagno. Contestualmente è stata eseguita, come di routine nel follow up dell'EVAR, l'ecografia color-Doppler con il medesimo ecografo commerciale e sono stati registrati i seguenti parametri:

- *diametro AP della sacca residua*
- *presenza di EL e tipo*
- *direzione del flusso dell'EL*
- *analisi spettrale degli EL con calcolo degli indici di resistenza (RI):*

alta resistenza (flusso bidirezionale o $RI > 0.7$)

bassa resistenza (flusso monodirezionale con $RI < 0.5$)

Il mdc utilizzato nella CEUS è il Sonovue (Bracco, Italia), ossia un mdc di II generazione, iniettabile solo dopo combinazione con soluzione salina (0.9%), isotonico, con viscosità simile a quella del sangue, composto da esafluoruro di zolfo (SF6), gas scarsamente solubile eliminato per via polmonare, con guscio composto da fosfolipidi di membrana metabolizzati a livello epatico, con un'emivita di circa 12 minuti. Tale mdc è atossico e sicuro, viene già utilizzato routinariamente in ambito ecografico con indicazioni sia epatiche che extraepatiche (43).

L'indagine viene preceduta dal posizionamento di un catetere venoso periferico attraverso cui si inietta il mdc con una dose standard raccomandata di 2.4 ml seguita da un bolo di soluzione fisiologica (10 cc); stante l'utilizzo nel

setting vascolare, con una buona visualizzazione delle strutture esaminate, talora è sufficiente mezza dose di mdc. Il timer e la registrazione videoclip vengono attivati al momento dell'iniezione del mdc, la fase arteriosa termina a circa 30-45 sec quando inizia la fase venosa.

Il paziente viene esaminato in decubito supino dall'epigastrio in senso cranio-caudale con scansioni trasversali e longitudinali, prestando particolare attenzione alle anastomosi prossimali e distali ed alla vascolarizzazione delle arterie mesenterica inferiore e lombari; la presenza di EL è stata definita come la comparsa di mdc all'interno della sacca stessa. Le caratteristiche di tale reperto sono state classificate come segue:

- ***presenza di EL e tipo (classificazione): I, II, III, IV***
- ***nel caso di ELII timing di comparsa (inflow = tempo dall'iniezione del mdc alla comparsa nella sacca) e sincronia con la vascolarizzazione del graft :***

rapido: entro i 60 s,

tardivo: dopo i 60 s

- ***morfologia del flusso:***

a nidus o "cavity filling"

a "spandimento diffuso"

- ***timing di outflow (dall'iniezione del mdc alla sua scomparsa dalla sacca)***

rapido: entro 3 min

tardivo: dopo 3 min

Gli EL con inflow < 60 s e rapido outflow (< 3 min) verranno definiti "iperdinamici"

Quelli con wash in lento (> 60 s) e wash out lento (> 3 min) o assente verranno definiti “ipodinamici”.

- *presenza e numero di vasi di inflow e out flow*
- *presenza di artefatti e loro descrizione*

Visualizzazione ottimale

Visualizzazione inficiata dagli artefatti

L'indagine complessivamente è durata 10 min (tempo massimo di persistenza del mdc in circolo).

Nei casi dubbi è stato somministrato a breve distanza temporale, un ulteriore bolo di mdc. L'ecografista che ha effettuato le indagini era all'oscuro dei risultati delle altre metodiche ecografiche e radiologiche. Tutte le indagini sono state registrate in un hard disk dedicato.

Angio TC con mdc

L'angio TC multistrato (CTA) è stata eseguita in tutti i pazienti a 12 mesi dalla procedura. Tale indagine viene eseguita routinariamente nell'ambito del normale percorso assistenziale di monitoraggio dell'EVAR.

Gli esami Angio TC sono stati eseguiti con un' apparecchiatura TC multistrato (16 Slices G.E. Ligth Speed, tagli da 5 mm con retroricostruzione da 2,5 mm). L'indagine consiste nella iniezione endovenosa di contrasto Iodato

non ionico (MDC Iomeron 400® (Bracco) da 130 a 140 cc: 4ml/sec i primi 100cc poi 100 ml/sec, con sequenze a vuoto, in fase angiografica ed in fase tardiva a 3 minuti.

Successivamente le immagini sono trasferite su stazioni di elaborazioni elettroniche ove il radiologo elabora le immagini sia in tecnica MIP nonché Volume Rendering. Il tempo di esecuzione degli esami Angio TC è attorno ai trenta minuti circa, mentre il tempo di elaborazione da parte del radiologo su workstation è attorno ai 60 minuti circa.

Mediante questa tecnica sono state valutate la presenza di endoleak e l'eventuale presenza di artefatti che rendono l'indagine insoddisfacente. Non essendo un esame dinamico non è stata valutata la cinetica dei leaks.

Tecnica chirurgica

Previa eparinizzazione sistemica con 5000 unità internazionali (IU) di eparina sodica e profilassi antibiotica (Cefuroxime 2 g), e tramite accesso chirurgico femorale bilaterale, è stata eseguita puntura controcorrente con ago 18-gauge di entrambe le arterie femorali, e posizionamento su guida di introduttore 10F. E' stata quindi effettuata una seconda puntura dell'arteria femorale comune sopra all' introduttore 10F (Figura 1a), in parallelo alla gamba controlaterale, e sotto guida fluoroscopica è stata avanzata all'interno della sacca aneurismatica una guida terumo floppy J 0.035. Un introduttore Destination Terumo® 5F lungo 45-cm è stato quindi fatto progredire sulla guida. La punta dell'introduttore è stata posizionata all'altezza degli EPVs sulla base dei reperi ossei evidenziati allo studio angioTC pre-procedurale e con conferma angiografica intraoperatoria (Figura 1b).

Si è quindi proceduto all'posizionamento del main body e delle branche iliache come da procedura EVAR standard.

Una volta rilasciato completamente l'endograft ed escluso l'aneurisma, sono state introdotte nella sacca aneurismatica attraverso l'introduttore 5F alcune spirali metalliche Cook M-Reye (M-Reye Embolization Coil, IMWCE-38-16-45; Cook Medical, Limerick, Ireland) (Figura 1c). Durante l'embolizzazione della sacca l'introduttore è stato progressivamente retratto in modo tale da rilasciare le spirali ai vari livelli di origine degli EPV, sulla base dei markers ossei e della conferma tramite infusione di 5 cc di mezzo di contrasto nella sacca. Al termine della procedura di embolizzazione l'assenza di rifornimento della sacca è stata confermata con una ulteriore iniezione di 5 cc di mezzo di contrasto. Complessivamente la quantità di mezzo di contrasto utilizzata nella procedura di embolizzazione è stata di 10-15 cc. Il numero totale di spirali non è stato determinato a priori ma deciso durante l'angiografia intraoperatoria. Non sono state usate colle di fibrina o altri materiali liquidi per l'embolizzazione. La procedura è stata conclusa gonfiando due palloni non complianti in entrambe le branche iliache durante la rimozione dell'introduttore 5F dalla sacca, di modo tale da evitare lo sposizionamento e la migrazione delle coils. Al termine della procedura è stata eseguita un'angiografia finale per verificare la trombosi della sacca e documentare la presenza di endoleak. Dal giorno seguente la procedura sono stati somministrati eparina a basso peso molecolare in dose profilattica per 20 giorni ed anti-aggregante piastrinico 100 mg/die come terapia a lungo termine.

Analisi statistica

Per analizzare la concordanza fra CEUS ed angioTC è stata utilizzata la k di Cohen, l'analisi è stata eseguita mediante software Spss 13.

Abbiamo seguito le linee guida di Landis e Koch per interpretare i valori: un valore di 0.00-0.20 indica scarsa concordanza, 0.21-0.40 concordanza favorevole, 0.41-0.60 moderata, 0.61-0.80 buona, 0.81-1.00 concordanza perfetta.

Parallelamente abbiamo valutato tale concordanza anche mediante McNemar test.

Per valutare l'impatto della presenza degli artefatti e l'impatto della dinamica del flusso alla CEUS sulla visualizzazione degli endoleak in TC abbiamo utilizzato rispettivamente il test di Fisher e Kruskal Wallis.

Risultati

Dal gennaio 2012 al dicembre 2013, 161 pazienti sono stati sottoposti a procedura standard EVAR per correzione di aneurisma dell'aorta addominale. Fra questi, 26 pazienti (16.1%) soddisfacevano i criteri morfologici per lo sviluppo di ELII e venivano quindi sottoposti ad embolizzazione preventiva contestuale. Fra questi pazienti è stato possibile studiarne 23 mediante tutte e tre le metodiche radiologiche (eco-color Doppler, CEUS e angio-TC).

L'età mediana è risultata di 73 anni (IQR 9.2), il 96% erano uomini, il diametro mediano preoperatorio dell'aneurisma era di 56 mm (IQR 8.3).

Le caratteristiche cliniche e demografiche sono risultate omogenee fra i pazienti (età, sesso, comorbidità come insufficienza renale cronica, ipertensione, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fumo, terapia antiaggregante o anticoagulante, obesità), così come risultavano omogenee le caratteristiche morfologiche preoperatorie (EPV, VR%, diametro dell'AAA ed anatomia del colletto prossimale). (Tabella 1).

La procedura è riuscita nel 100% dei pazienti senza complicanze. Sono stati utilizzati 4 diversi tipi di endograft e tutti i pazienti sono stati trattati dallo stesso team di chirurghi vascolari (MG, AF, GF, AS). Non sono stati osservati angiograficamente casi di endoleak di tipo I o III, occlusione o kinking delle

braghetto, né sono state registrate complicanze correlate alla procedura di embolizzazione. Il numero medio di spirali posizionate è stato di 4 (IQR 1), il tempo medio della procedura di embolizzazione è stato di 8 minuti (IQR 3).

CARATTERISTICHE CLINICHE	(%)
Età (anni)	73 (10)*
Sesso (donne)	1 (3.8)
Ipertensione	22 (85)
BPCO	7 (27)
Arteriopatia cronica	12 (46)
Dislipidemia	11 (42)
IRC	5 (19)
Fumo	9 (35)
Obesità	5 (25)
ASA score ≥ 3	25 (96)
Terapia anticoagulante	5 (19)
Duplicata terapia antiaggregante	-
CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE	
EPV (n°)	7 (1)*
VR%	37 (13)*
Diametro AAA (mm)	57 (11)*
Colletto prossimale	
▪ grado 3	-
▪ grado 2	9 (35)
▪ grado 1/0	17 (65)

* median and Interquartile range (IQR)

Tabella I. caratteristiche cliniche e morfologiche dei pazienti arruolati.

La CEUS è risultata agevolmente effettuabile sul 100% dei pazienti, e non sono stati registrati artefatti nella visualizzazione dell'immagine con contrasto, mentre la stessa indagine all'eco color-Doppler è stata parzialmente inficiata dalla presenza di *twinkling artifact* e cono d'ombra posteriore creati dalle spirali che hanno ostacolato l'evidenziazione di un flusso periprotesico nel 30% dei casi (7/23) (Figura 2); all'indagine angio TC gli artefatti creati dalle spirali metalliche hanno determinato difficoltà diagnostiche nel distinguere i leak e nella visualizzazione ottimale della sacca aneurismatica residua sottoposta ad

embolizzazione nel 17% dei casi (4/23) (Figure 6 e 7). In base al test di Fisher la presenza di tali artefatti non è risultata comunque associata significativamente alla mancata visualizzazione TC degli EL ($p = 0.162$).

La concordanza fra CEUS ed eco-color Doppler è risultata moderata, $k = 0.475$, $p < 0.030$, confermata dal Mc Nemar test $p = 1.000$.

La concordanza fra CEUS e angioTC è risultata ottima, $k = 0.893$, $p < 0.001$, confermata dal Mc Nemar test $p = 1.000$.

L'analisi delle caratteristiche emodinamiche degli endoleak alla CEUS ha dimostrato un *inflow time* di 80 sec *outflow time* di 180 sec nel paziente con endoleak non visualizzato in TC, (tabella 2), mentre nei pazienti con endoleak confermati alla TC l'*inflow* è risultato con una media di 50,83 sec (SD 22,89; 15-70), *outflow* medio 185 sec (SD 48,06; 120-240), evidenziando l'assenza di un impatto significativo della cinetica dei leak sulla sensibilità dell'angioTC ($p = 0.127$, $p = 1.000$).

Quattro endoleak avevano le caratteristiche di distribuzione a "nidus" all'interno della sacca, mentre i restanti tre a "spandimento" diffuso (Figura 1).

Complessivamente sono stati visualizzati in 3 pazienti *inflow* da arteria mesenterica inferiore, in 3 pazienti *outflow* da arteria lombare; in un unico paziente sono stati visualizzate sia *inflow* che *outflow*.

In un unico isolato caso l'angio TC ha evidenziato due endoleak mentre la CEUS un singolo leak (Tabella 2).

La quantità di mezzo di contrasto ecografico non ha influenzato la possibilità di visualizzare vasi di *inflow* e/o *outflow*, né le caratteristiche emodinamiche dei leak.

CTA	CEUS	n
+	+	6
-	-	16
+	-	0
-	+	1

$K=0.893$

Tabella 2. Visualizzazione degli endoleak nelle due metodiche

PZ	TEMPO INFLOW	TIPO ENHANCEMENT	INFLOW	TEMPO OUTFLOW
1	80 sec	nidus	LOMBARE	180 sec
2	70 sec	spandimento	AMI	240 sec
3	30 sec	spandimento	AMI	180 sec
4	60 sec	nidus	AMI	240 sec
5	15 sec	nidus	N.V.	240 sec
6	70 sec	nidus	LOMBARE	150 sec
7	60 sec	spandimento	N.V.	120 sec

Tabella 3. Caratteristiche degli endoleak visualizzati in CEUS

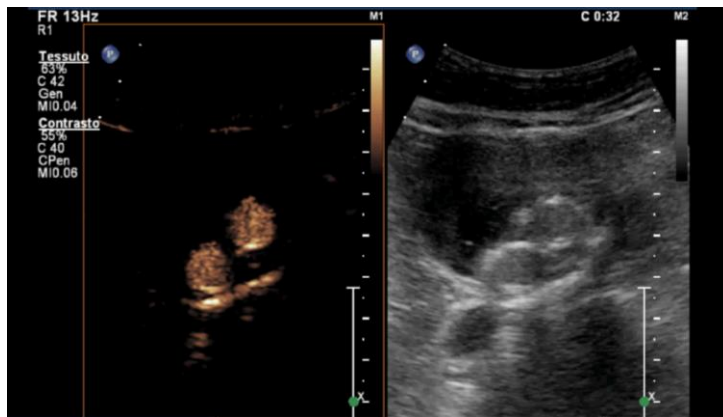


Figura 1. Sacca aneurismatica non rifornita, immagine B-mode con artefatti periprotetici

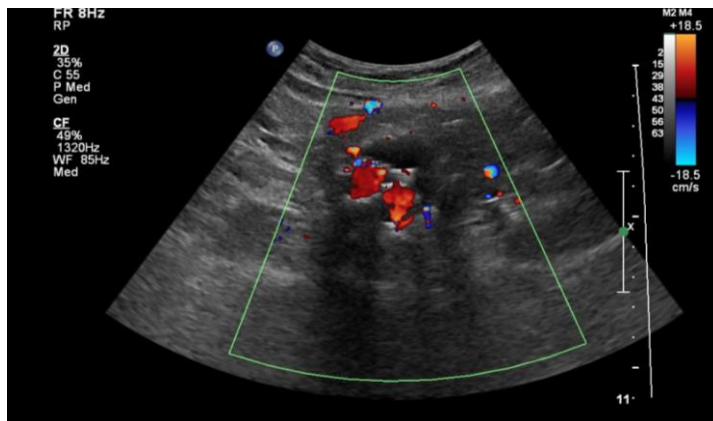


Figura 2. Immagine all'ECD con twinkling artifact da spirali metalliche

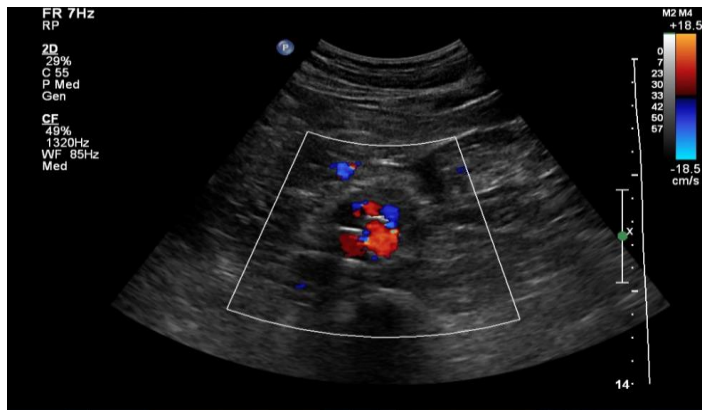


Figura 3. Endoleak di tipo 2 da AMI visualizzato all'ECD.

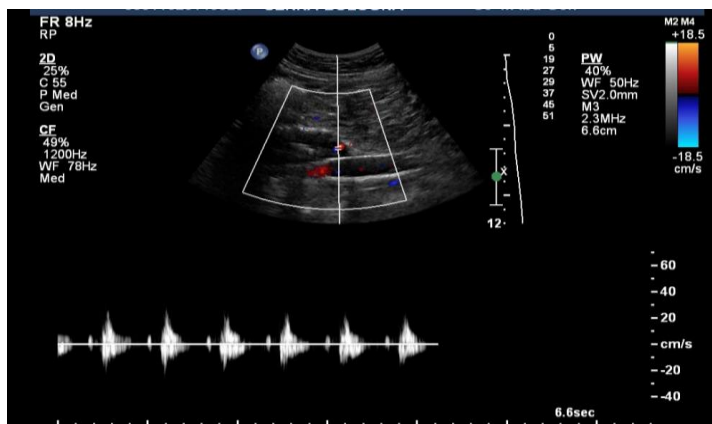


Figura 4. Analisi spettrale del flusso di ELII da AMI ad elevate resistenze

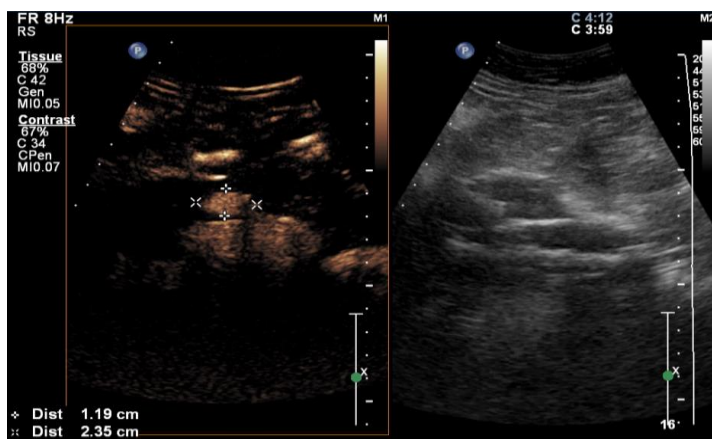


Figura 5. ELII "a nidus" da AMI visualizzato in CEUS



Figure 6 e 7. CTA: artefatti di visualizzazione dovuti alle spirali metalliche

Discussione

Gli endoleak costituiscono la complicanza più frequente dopo la procedura di EVAR, presentandosi in più del 25-30% dei pazienti e causando l'aumento dimensionale dell'aneurisma e la sua pressurizzazione, motivo per il quale in alcuni casi è richiesto un secondo intervento per evitare il rischio di rottura (48).

La classificazione degli endoleak si è modificata negli anni e oggi si distinguono endoleak “anterogradi” con riperfusione diretta della sacca aneurismatica (I,III,IV) e “retrogradi” causati dal flusso dei collaterali. In

aggiunta l'endoleak di tipo V è utilizzato per descrivere il fenomeno di incremento dimensionale della sacca seppur in presenza di una sua apparente esclusione dal flusso (c.d. *Endotension*).

Gli endoleak più frequenti sono quelli di II tipo e possono rappresentare una sfida dal punto di vista della decisione terapeutica sul come e quando trattarli. Per prevenire questo tipo di endoleak è stata proposta recentemente la tecnica di embolizzare la sacca aneurismatica residua mediante spirali metalliche o colle (15-17).

Nei pazienti sottoposti ad embolizzazione preventiva della sacca, le caratteristiche stesse della nuova anatomia della sacca aneurismatica con le spirali metalliche o i materiali collanti rendono meno agevole il riconoscimento all'interno della stessa di eventuali flussi di rifornimento. Abbiamo dimostrato come gli artefatti non siano stati segnalati in nessuno studio CEUS, mentre sono stati segnalati sia nelle angioTC che negli eco-color Doppler, tuttavia non è emersa una associazione statisticamente significativa fra la presenza di questi ultimi e la mancata visualizzazione dei leak.

La metodica radiologica che rappresenta il gold standard nel follow up dell'EVAR è storicamente l'angioTC, tecnica non scevra da rischi per il paziente ed elevati costi, mentre i controlli di routine fra una TC e l'altra sono stati affidati all'eco-color Doppler. E' emerso come le complicanze insorgano anche in pazienti con angio-TC negative, quindi risulta fondamentale la frequenza del follow up, non la metodica con la quale lo si effettua. D'altra parte l'eco color Doppler nella nostra coorte di pazienti è risultato inficiato dalla nuova anatomia della sacca aneurismatica, quindi la CEUS emerge come tecnica principe in questo tipo di pazienti particolarmente delicati sia dal punto di vista anatomico che clinico; la mancanza di effetti collaterali, la sicurezza e possibilità di ripetere l'indagine permettono all'operatore di poter seguire i pazienti anche con più frequenza.

In questo studio abbiamo dimostrato come la CEUS, nei pazienti sottoposti a questa procedura, sia risultata l'indagine più sensibile nel diagnosticare la

presenza di endoleak (7 vs 6) con una ottima concordanza con la angioTC, senza risentire degli artefatti da embolizzazione. La sensibilità della CEUS, lievemente maggiore rispetto alla TC, non è da considerarsi come falso positivo, bensì è frutto della dinamicità dell'indagine, in grado cioè di evidenziare anche piccoli endoleak a basso flusso, come è già stato riportato anche in pazienti non sottoposti ad embolizzazione da Bosch, Napoli, Perini e coll. (49-51).

In particolare, nel caso dei nostri pazienti sottoposti ad embolizzazione della sacca, grazie alla possibilità di affiancare all'immagine B-mode tradizionale quella con il contrasto in tempo reale, è stato possibile seguire la dinamica dei leak senza interferenze da parte dei materiali utilizzati nella procedura, materiali che alla TC ed in eco-color Doppler possono costituire artefatti che mimano la presenza di flusso o mascherano il contrasto all'interno della sacca.

L'analisi delle caratteristiche flussimetriche degli endoleak non ha dimostrato una associazione con la loro visualizzazione alla TC; ma stante la scarsa numerosità del campione non si può escludere che endoleak "ipodinamici" siano più scarsamente visualizzabili in TC. Nel caso di questa nuova procedura che "distorce" l'anatomia della sacca aneurismatica è anche possibile che un radiologo di limitata esperienza possa non evidenziare piccoli endoleak.

Per quanto riguarda la cinetica del mdc ecografico non è stata valutata l'associazione del timing di inflow e outflow con la gittata cardiaca (Frazione di Eiezione), nè è stata valutata la presenza o meno di specifiche caratteristiche velocimetriche e/o morfologiche dei leak predittive di risoluzione spontanea, ove Bargellini et al. descrivono come endoleaks ipodinamici (wash-out > 520) correlino con un aumento delle dimensioni dell'aneurisma. Saranno quindi necessari ulteriori studi con controlli successivi nel tempo.

Conclusioni

In conclusione, dai nostri dati preliminari, emerge come la CEUS nei pazienti sottoposti ad embolizzazione della sacca aneurismatica risulti più sensibile dell'ECD e dell'angioTC nella diagnosi di endoleaks di tipo II, e non presenti difficoltà correlate con gli artefatti causati dalle spirali metalliche. Inoltre la CEUS presenta una migliore capacità di definire le caratteristiche dinamiche di endoleaks di II tipo, caratteristiche che potrebbero risultare utili in futuro dal punto di vista terapeutico. La nostra tecnica in studio è non invasiva, ben tollerata, veloce, riproducibile e sensibile, non presenta controindicazioni (se non quelle rarissime legate al mdc), permettendo uno studio in tempo reale della nuova anatomia del vaso, riducendo i falsi positivi causati dagli artefatti delle spirali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) R. Chiesa, G. Melissano. "Biomeccanica degli aneurismi aorta addominale"
Corso di tecniche in chirurgia vascolare: gli Aneurismi dell'Aorta Addominale
EUROPA SCIENZE UMANE EDITRICE 1996; pp.35-36.
- 2) Mar L., a: James, A. Jhaveri, P. Cotterill, F. Pomposelli and B. Landon.
Endovascular s. Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare
population. *N Engl J Med* 2008;358:464-74
- 3) Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC.
Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on
Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting
Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter,
International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.*1991
Mar;13(3):452-8.
- 4) Neal L., Weintraub MD. Understanding abdominal aortic aneurysm. *N Engl J
Med.* 2010 361;11
- 5) Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR et al. Immediate repair compared with
surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 346: 1437,
2002
- 6) Brown PM, Sobolev B, Zelt DT: Selective management of abdominal aortic
aneurysms smaller than 5.0 cm in a prospective sizing program with gender-
specific analysis. *J Vasc Surg* 38: 762, 2003.
- 7) Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft
implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-96
- 8) Davis C Brewster, MD, Jack L Cronenwett MD, John W Hallett, JR, MD, K.
Wayne Johnston, MD, William C Krupski, MD and Jon S. Matsumure, MD.
Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*
2003;37:1106-17
- 9) Alric P, Hinchliffe RJ, MacSweeney ST, et al. The Zenith aortic stent-graft: a
5-year single-center experience. *J Endovasc Ther* 2002; 9:719–728.
- 10) Greenberg RK, Chuter TA, Sternbergh WC III, Fearnot NE. Zenith AAA
endovascular graft: intermediate-term results of the US multicenter trial. *J
Vasc Surg* 2004; 39:1209 –1218.
- 11) Hinchliffe RJ, Goldberg J, MacSweeney ST. A UK multi-centre experience
with a second-generation endovascular stent-graft: results from the Zenith
Users Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:51–55.
- 12) Hiramoto JS, Reilly LM, Schneider DB, et al. Long-term outcome and
reintervention after endovascular abdominal aortic aneurysm repair using the
Zenith stent graft. *J Vasc Surg* 2007; 45: 461–465.
- 13) Greenhalgh RM. Commentary: impact of EVAR and DREAM trials on clinical
practice. *J Endovasc Ther* 2007;14(4):541e3.

- 14) Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007; 46:1– 8.
- 15) Piazza M, Frigatti P, Scrivere P, Bonvini S, Noventa F, Ricotta JJ 2nd, et al. Role of aneurysm sac embolization during endovascular aneurysm repair in the prevention of type II endoleak-related complications. *J Vasc Surg.*2013;57:934-41.
- 16) Ronsivalle S, Faresin F, Franz F, Rettore C, Zanchetta M, Olivieri A. Aneurysm sac "thrombization" and stabilization in EVAR: a technique to reduce the risk of type II endoleak. *J Endovasc Ther.*2010;17:517-24.
- 17) Pilon F, Tosato F, Danieli D, Campanile F, Zaramella M, Milite D. Intrasc fibrin glue injection after platinum coils placement: the efficacy of a simple intraoperative procedure in preventing type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*2010;11:78-82.
- 18) Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, Lee H, Kwolek CJ, Brewster DC, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.*2010;52:19-24.
- 19) Arko FR, Rubin GD, Johnson BL, Hill BB, Fogarty TJ, Zarins CK. Type-II endoleaks following endovascular AAA repair: preoperative predictors and long-term effects. *J Endovasc Ther.*2001;8:503-10.
- 20) Marchiori A, von Ristow A, Guimaraes M, Schönholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther.*2011;18:299-305.
- 21) AbuRahma AF, Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Hass SM, Nanjundappa A, et al. The relationship of preoperative thrombus load and location to the development of type II endoleak and sac regression. *J Vasc Surg.*2011;53:1534-41.
- 22) Yeung JJ, Hernandez-Boussard TM, Song TK, Dalman RL, Lee JT. Preoperative thrombus volume predicts sac regression after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther.*2009;16:380-8.
- 23) Sampaio SM, Panneton JM, Mozes GI, Andrews JC, Bower TC, Kalra M, et al. Aneurysm sac thrombus load predicts type II endoleaks after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.*2005;19:302-9.
- 24) Gallitto E, Gargiulo M, Mascoli C, Freyrie A, De Matteis M, Serra C et al. Persistent type II endoleak after EVAR: the predictive value of the AAA thrombus volume. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015,
- 25) Hobo R, Buth J, and the EUROSTAR investigators. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report. *J Vasc Surg* 2006;43:896–902.
- 26) Harris PL, Buth J, Mialhe C, Myhre HO, Norgren L. The need for clinical trials of endovascular abdominal aortic aneurysm stent-graft repair: The

- EUROSTAR Project. EUROpean collaborators on Stent-graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm Repair. *J Endovasc Surg*. 1997 Feb;4(1): 72-7; discussion 78-9. Review
- 27) Alsac JM, Zarins CK, Heikkinen MA, Karwowski J, Arco FR, Desgranges P. The impact of aortic endografts on renal function. *J Vasc Surg* 2005;41:926-30
 - 28) Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13761-6
 - 29) Brenner DJ and Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84
 - 30) Cao PG , Zannetti S. Verzini F Parlani GB, Lupattelli L., Maselli A. Post – implant imaging of the aortic aneurysm and device. In *Surgical and Endovascular treatment of aortic aneurysms*. Edito da Brancherau e Jacobs, 2000 Futura Publishing Company, 113-120
 - 31) Armon MP , Yusuf SW, Whitaker SC , ed altri. Thrombus distribution and changes in aneurysm size following endovascular aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998, 16: 472- 476.
 - 32) Gilling-Smith GL, Cuypers P, Buth J ed altri. The significance of endoleaks after endovascular aneurysm repair: Results of a large European multicenter study. (Abstr.) *J Endovasc Surg* 1998 ; 5:1-12.
 - 33) White GH, May J, Waugh RC ed altri. Letter to the editors: Type I and Type II endoleaks: a more usefull classification for reporting results of endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg* 1998; 5:189-191.
 - 34) White GH, May J, Waugh RC, ed altri. Type II and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg* 1998, 5: 305-309.
 - 35) Prinssen M, Wixon CL, Buskens E, Blankensteijn JD. Surveillance after endovascular aneurysm repair: diagnostics, complications, and associated costs. *Ann Vasc Surg* 2004;18:421-427.
 - 36) Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, Walsh SR, Holt PJ, Hayes PD, et al. Duplex ultrasound and contrast enhanced Ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39: 418e28
 - 37) AbuRahma AF, Welch CA, Mullins BB, Dyer B. Computed tomography versus color duplex ultrasound for surveillance of abdominal aortic stent-grafts. *Endovasc Ther* 2005;12:568-573.
 - 38) Roy A, Brown LC, Rodway A, et al. Color duplex ultrasonography is insensitive for the detection of endoleak after aortic endografting: a systematic review. *J Endovasc Ther* 2005;12: 297-305.
 - 39) Raman KG, Missig-Carroll N, Richardson T, Muluk SC, Makaraoun MS. Color-flow duplex ultrasound scan versus computed tomographic scan in the surveillance of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003;38:645-651.

- 40) Schmieder GC, Stout CL, Stokes GK, Parent FN, Panneton JM. Endoleak after endovascular aneurysm repair: duplex ultrasound imaging is better than computed tomography at determining the need for intervention. *J Vasc Surg* 2009;50:1012-1018.
- 41) Chaer RA, Gushchin A, Rhee R, Marone L, Cho JS, Leers S. Duplex ultrasound as the sole long-term surveillance method post-endovascular aneurysm repair: a safe alternative for stable aneurysms. *J Vasc Surg* 2009;49:845-849.
- 42) Manning BJ, O'Neill SM, Haider SN, Colgan MP, Madhavan P, Moore DJ. Duplex ultrasound in aneurysm surveillance following endovascular aneurysm repair: a comparison with computed tomography aortography. *J Vasc Surg* 2009;49: 60-65.
- 43) Collins JT, Boros MJ, Combs K. Ultrasound surveillance of endovascular aneurysm repair: a safe modality versus computed tomography. *Ann Vasc Surg* 2007;21:671-675.
- 44) Iezzi R, Basilico R, Giancristofaro D, Pascali D, Cotroneo AR, Storto ML. Contrast-enhanced ultrasound versus color duplex ultrasound imaging in the follow-up of patients after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:552-560.
- 45) Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert DA, Correas JM, D'Onofrio M, Drudi FM, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung EM, Klauser AS, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu PS, ter Haar G, Timmerman D, Weskott HP. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012 Feb;33(1):33-59
- 46) Cantisani V, Ricci P, Grazhdani H, Napoli A, Fanelli F, Catalano C, Galati G, D'Andrea V, Biancari F, Passariello R. Prospective comparative analysis of colour-Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance in detecting endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Feb;41(2):186-92
- 47) Bargellini I, Napoli V, Petrucci P, Cioni R, Vignali C, Sardella SG, Ferrari M, Bartolozzi C. Type II lumbar endoleaks: hemodynamic differentiation by contrast-enhanced ultrasound scanning and influence on aneurysm enlargement after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2005 Jan;41(1):10-8.
- 48) Bernhard VM, Mitchell RS, Matsumura JS, Brewster DC, Decker M, Lamparello P, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2002;35:1155-62.

- 49) Ten Bosch JA, Rouwet EV, Peters CTH, Jansen L, Verhagen HJM, Prins MH, et al. Contrast-enhanced ultrasound versus computed tomographic angiography for surveillance of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21: 638e43.
- 50) Napoli V, Bargellini I, Sardella SG, Petruzzi P, Cioni R, Vignali C, et al. Abdominal Aortic Aneurysm: contrast-enhanced US for missed endoleaks after endoluminal repair. *Radiology* 2004; 233(1):217e25.
- 51) P. Perini, I. Sediri, M. Midulla, P. Delsart, S. Mouton, C. Gautier, J.-P. Pruvo, S. Haulon. Single-centre Prospective Comparison Between Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography Angiography after EVAREur *J Vasc Endovasc Surg* (2011) xx, 1e6.

