



**HAL**  
open science

# Résultats à moyen terme après cryoablation percutanée de malformations vasculaires veineuses : 5 ans d'expérience

François Marin

► **To cite this version:**

François Marin. Résultats à moyen terme après cryoablation percutanée de malformations vasculaires veineuses : 5 ans d'expérience . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416794

**HAL Id: dumas-01416794**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01416794>**

Submitted on 14 Dec 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse n°3055

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 8 septembre 2016

Par François MARIN

Né le 26/01/1987 à Bruges (33)

**RESULTATS A MOYEN TERME APRES CRYOABLATION  
PERCUTANEE DE MALFORMATIONS VASCULAIRES  
VEINEUSES : 5 ANS D'EXPERIENCE**

**Directeur de thèse**

M. le Docteur François CORNELIS

**Rapporteur de thèse**

Mme le Professeur Hélène VERNHET-KOVACSIK

**Membres du Jury**

M. le Professeur Nicolas GRENIER..... Président

Mme le Docteur Christine LABREZE ..... Juge

M. le Professeur Dominique MIDY.....Juge

M. le Professeur Vincent PINSOLLE ..... Juge

## **REMERCIEMENTS**

A mon directeur de thèse, Monsieur le **Dr François Cornélis**,

Je ne saurais comment te remercier de m'avoir pris sous ton aile pour la réalisation de ce travail, pour ton aide et ta disponibilité. Ce fut un honneur de travailler à tes côtés. Je te remercie de m'avoir permis de participer à ce congrès de radiologie interventionnelle dans cette ville qui nous est chère à tous les deux, une super expérience, enrichissante, un peu stressante quand même, qui m'a aussi réconcilié avec la langue anglaise. Je te souhaite le meilleur pour la suite, et qui sait, peut-être se croisera-t-on un jour dans les immenses avenues de Manhattan ...

Au Président du Jury, Monsieur le **Pr Nicolas Grenier**,

J'ai débuté cette spécialité dans votre service il y a déjà cinq ans de cela, dans lequel j'ai beaucoup appris, notamment grâce à vos enseignements. Travailler à vos côtés m'a notamment permis de me rendre compte de la rigueur qu'il fallait maintenir dans notre profession. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Aux membres du Jury,

Madame le **Dr Christine Labrèze**,

Monsieur le **Pr Dominique Midy**,

Monsieur le **Pr Vincent Pinsolle**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail sur ce domaine complexe des malformations vasculaires. La réalisation de cette étude m'a confirmé l'importance d'une cohésion multidisciplinaire, pour améliorer la prise en charge parfois difficile de ces lésions. Recevez l'expression de ma plus haute considération.

Au rapporteur, Mme le **Pr Hélène Vernhet-Kovacsik**,

Merci pour avoir accepté et consacré du temps pour lire et juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

- **Mes parents** : merci de m'avoir soutenu depuis le début de ces études, d'avoir cru en moi, j'ai toujours pu compter sur vous, je ne saurais jamais comment vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi, je n'en serai jamais arrivé là sans vous. MERCI.

- **Ma sœur Sophie** et mon **beau-frère Julien**, prenez soin de vous de la part de Didier Pharmasseunberg.

- **Ma famille,**

**Mes grands-mères**, Josette et Rolande (pensées pour Jeanine)

**Mes cousines et mon cousin** : Manon, Estelle, Carole et JB, Laëtitia (et sa famille), Flo et Grégory

**Mes tantes et oncles** : Pierre et Isabelle, Dominique et Serge, Pascal, Didier et Geneviève, Colette

Toujours un plaisir de passer du temps avec vous, bonne continuation à tout le monde ...

- **Ma petite chérie Lina**, la plus adorable, je te promets beaucoup de futurs voyages comme je sais que tu kiffes ;). L'histoire continue, toi et moi ...

- **Tous mes amis d'enfance**

Orthez : Robin, Nicolas, Tony, Rémi (et à leurs familles et femmes respectives) : premiers anniversaires, premières férias, ... Les souvenirs d'enfance commencent à s'effacer de nos mémoires avec le temps qui passe, mais c'est toujours un bonheur pour moi de revoir tout le monde. Mentions spéciales à la cuisine de Louisa et à mon petit beau gosse Jean !

Laval : mon bro Aurélien « Kiri » (tour à tour copain, ami, coéquipier, partenaire, associé, voisin, ... Des heures à jouer au basket puis à regarder la NBA et le foot à la télé ... Toujours là pour moi dans tous les cas), ses frères Arnaud et Kevin, Ahmed, Fakaba, Aurélien « Gabdou », Mahamat, Julien, Maxime « Gars-Chêne », Nicolas C, Anne et Charline, ...

Angers : JP « la Jeep » « le mélange de Xavi-Iniesta-Pirlo-Ozil », Christian « Krysmatik », Mehdi, Messan « le roi de la Salsa angevine », Pierre « PG » « Pierre de Gourbeyre », ... Ces potes qui aiment raconter n'importe quoi !

**- Mes collègues de l'hôpital :**

Antoine « Bigou » : le plus gentil, un crissement de rire pour valider la vanne, deux-trois conseils bien placés, on obtient une crème d'homme sauce basquaise. La patrouille mon vieux !

Sylvain : le plus marrant, je compte plus le nombre de fous rires que tu m'as donné, toi qui aimes bâtir des légendes totalement non fondées. Super rencontre, « j'te jure ! » et n'oublies pas « c'est arrivé près d'chez toi, ouais presque sous ton nez, cesses de prendre cet air étonné ... ».

Jean-Thomas : le plus kainry, à la base plutôt LeBron James, converti à Stephen Curry (peut-être sous mon influence ?), j'espère qu'on arrivera à se caler un petit game sur la Baie un de ces quatre, puis après un petit tour au Lower Antelope Canyon (parce qu'on sait que c'est un des plus stylés). Beaucoup de fous rires grâce à toi aussi.

Florent : le plus marrant \*2, un savant alliage d'humour et de sérieux.

Clément : le plus globe-trotteur

Gaultier : le plus chambreur.

A toutes mes charmantes co-internes : Sophie Borghol (la plus râleuse), Amandine (la meilleure d'entre nous), Fanny, Caroline, Louise, Marjorie, Claudia « Claudio Puypoudot », Julie, ...

Aux anciens internes, jeunes chefs ou déjà installés, pour toutes les bêtises qu'ils nous ont racontées (mais aussi pour leurs conseils avisés) : Damien (le plus calme), Nicolas (merci pour ton aide dans la dernière ligne droite, au plaisir de trinquer avec toi avec un rhum de la Réunion), FPTP (« chien fou », un surnom tellement fait pour toi), Vitto (tudo bem ?!), Arnaud, Jean-Pierre, Mathieu F, Julien J, ...

Aux plus jeunes : Grégoire (le plus indécis), Pierre-Antoine D, F Hocké (Père-Hocké), ...

- A tous mes chefs qui m'ont permis de progresser (dans l'ordre de mes stages) : Gérald, Jean-Rémy, YLB, Mounir (merci pour tous les cafés que tu m'as offert à SA, et pour nous avoir managé dans le terrifiant service des urgences quand nous débarquions en 1<sup>er</sup> semestre), Pierre Bessou (nos discussions notamment sur le niveau footballistique médiocre des Girondins de Bordeaux vont me manquer ... Au fond, on les aime bien ... Non, je plaisante ! Merci pour vos conseils par ailleurs), Thibault C (mon idole de fluffer), Pierre Balageas (tu m'as battu aux concours de shoots sur petit panier, j'attend un

affrontement sur terrain réel, mais apparemment t'es plus joignable), Cécile, Hélène, Muriel, au service de radiologie d'imagerie cardio-thoracique (sûrement un de mes meilleurs semestres : Olivier, Pr Montaudun, Pr Laurent, Hubert, Gaël, ...), toute l'équipe du Centre Hospitalier de la Côte Basque (Christophe, Charles, Iñaki, Paul, ...), Xavier B, Jean P, Stéphane F, Pr Hauger (désolé pour le bruit de ma gourmette), ...

- Au groupe d'imagerie de Dax, notamment au Dr Bertrand Marque, qui m'a fait confiance dès le début ... See you very soon !

- Au service de Médecine Nucléaire de HL : Clémence, Ghoufrane, Eric Laffon, JBR, JBP, Alexandre, Charles, MG, EH ... Pour m'avoir offert une dernière année d'internat plutôt sympa, et aussi pour cette chasse aux trésors des radiodétecteurs dans le service ... Un grand moment pour la radioprotection en MN !

- à toutes les équipes de secrétaires des services dans lesquelles je suis passé pour leur gentillesse (mention spéciale pour le secrétariat du Pr Grenier au rez-de-chaussée à Pellegrin pour leurs aides pour le recueil des données de ma thèse)

- à toutes les équipes de manips, merci pour votre gentillesse, mentions spéciales pour les garçons de l'IRM et de l'interventionnel Pellegrin qui nous ont souvent battus au futsal, aux équipes de SA, de HL (radio et MN), mentions spéciales pour Guillaume, Cyril, Fabien, Rémi, Kiki ...

- en vrac à tous mes bordelais, Delphine, Isabelle, Alexia (merci pour les cours d'anglais), Mike, Haydee, Julien Monsinjon (parce que je sais que ça te fera plaisir de voir ton nom marqué, félicitations pour ton concours, tu vas enfin servir à quelque chose lol), au coach Boule (et à l'équipe 3 de l'union Saint-Bruno où j'ai appris que le basket n'avait finalement aucune logique (une équipe qui bat les premiers du championnat, pour perdre lamentablement contre les derniers la semaine suivante, seriously ? Et que les entraînements deviennent facultatif avec l'âge), pour mes Brésiliens (mention spéciale à André), pour mes New-Yorkais Marco et Sabri, ...

Pour tous ceux que j'ai oublié ... Sorry !

Voilà, les études sont longues mais le temps passe tellement vite ! Difficile de se situer entre la fin du début ou le début de la fin ... Dans tous les cas, partout où je suis passé, j'ai fais de superbes rencontres, école, université, basket, hôpital, ... Des bons souvenirs, des gens fidèles en amitié. Merci pour tout, j'espère que nous deviendrons tous de bons médecins et qu'on aura l'occasion de se revoir pour passer de bons moments !

Ma dernière pensée est pour nos êtres chers partis trop tôt :

Mon grand père Marino, Mme F D, Mr F J.

## **SOMMAIRE**

<b><u>REMERCIEMENTS</u></b>	2
<b><u>RESUME</u></b>	8
<b><u>I - Généralités sur les malformations vasculaires</u></b>	9
<b>A : Malformations vasculaires à haut débit</b>	11
1 - Les malformations artério-veineuses (MAV)	11
2 - Les fistules artério-veineuses (FAV)	13
<b>B : Malformations vasculaires à faible débit</b>	13
1 - Les malformations veineuses (MVe)	14
2 - Les malformations capillaires (MC)	19
3 - Les malformations lymphatiques (ML)	19
<b><u>II - Prise en charge thérapeutique des malformations vasculaires veineuses périphériques</u></b>	22
<b>A - Traitement médical symptomatique</b>	22
<b>B - Sclérothérapie percutanée sous contrôle radiologique</b>	23
<b>C - Traitement chirurgical</b>	27
<b><u>III - Problématique de la prise en charge thérapeutique des malformations vasculaires veineuses périphériques et introduction de la cryothérapie</u></b>	28
<b>A - Problématique de la prise en charge des malformations vasculaires veineuses périphériques</b>	28
<b>B - Principes de la cryothérapie</b>	29
1 - Les lésions cellulaires directes	30
2 - Les lésions vasculaires	32
3 - Les paramètres optimaux	33
4 - Le mode de guidage et les risques	34
<b><u>IV - Article: Mid-term outcomes after percutaneous cryoablation of venous vascular malformation : a five-year single institution experience</u></b>	39
<b><u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u></b>	61

## RESUME

**Introduction :** Rappporter les résultats à moyen terme de la cryoablation percutanée dans le traitement des malformations vasculaires veineuses (MVe).

**Matériel et Méthodes :** Dans cette étude unicentrique rétrospective, 24 patients (18 femmes, 6 hommes, âge moyen : 31 ans [12-64 ans]) présentant une MVe des tissus mous et traités par cryothérapie ont été inclus consécutivement entre 2011 et 2015. L'indication de cryothérapie était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire, proposée en seconde ligne thérapeutique après sclérothérapie percutanée, ou lorsque qu'une exérèse chirurgicale en mono-bloc n'était pas réalisable (en rapport avec la localisation de la lésion, la taille ou un échec antérieur), ou refusée par le patient. Les autres critères d'éligibilité étaient un diagnostic initial radiologique de MVe, et un suivi clinique et par IRM d'au moins six mois après la cryoablation. La tolérance était évaluée en utilisant l'échelle de toxicité du National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI-CTCAE). Les taux de survie sans récurrence et de contrôle lésionnel local étaient évalués en se basant, respectivement, sur les symptômes et l'évolution du volume à l'IRM.

**Résultats :** La durée moyenne de suivi a été de 18.7 mois [6-48]. Neuf (37.5%, 9/24) événements indésirables sont survenus, mais seulement 3 (12.5%, 3/24) sévères (grade 3 de la NCI-CTCAE). La douleur moyenne, évaluée par échelle visuelle analogique était de 41.7mm [0-80] avant le traitement, et 20.3mm [0-80] ( $P=0.01$ ) à moyen terme. Le volume lésionnel moyen a significativement diminué après la cryoablation, passant de 22.4 (0.9-146) à 8.35cm<sup>3</sup> (0-81.3) ( $P<0.001$ ). La douleur a récidivé chez 9 patients (37.5%, 9/24), et une MVe a progressé en volume. Les taux de survie sans récurrence et de contrôle lésionnel local étaient de 54% [IC95% : 22.94-77.27] et 93.33% [IC95% : 61.26-99.03] à 24 mois, respectivement. Seul un volume lésionnel > 10cm<sup>3</sup> de la MVe était associé à un risque plus important de récurrence locale ( $P=0.05$ ).

**Conclusion :** La cryoablation percutanée apparaît bien tolérée et efficace dans le contrôle local des malformations vasculaire veineuses, selon ces résultats à moyen terme.

**Mots-clés :** Malformation vasculaire, cryoablation, tissus mous, échographie, tolérance

## **I - Généralités sur les malformations vasculaires**

Les **anomalies vasculaires**, regroupant malformations vasculaires et tumeurs vasculaires, sont des affections rares qui concernent les nourrissons, les enfants, les adultes, atteignant autant les femmes que les hommes.

Les **malformations vasculaires** sont des anomalies du développement des vaisseaux survenant au cours de l'embryogénèse. Ces malformations congénitales rares atteignent 0.3 à 0.5% de la population [1]. Elles sont présentes dès la naissance (parfois asymptomatiques, passant inaperçues dans un tiers des cas), parfois découvertes plus tardivement au cours de la vie, sous l'action de divers facteurs (modifications hormonales, dont la grossesse, contraception par oestro-progestatif, traumatisme, ...), et ne vont jamais régresser. Elles ont une croissance cellulaire normale, sans prolifération anormale, et peuvent envahir les structures adjacentes. Il faut les distinguer d'emblée des **tumeurs vasculaires**, qui ont une capacité de prolifération des cellules endothéliales, et qui peuvent régresser au cours du temps (la forme la plus fréquente et la plus classique étant l'hémangiome infantile du nourrisson) [2].

Les hypothèses étiopathogéniques des anomalies vasculaires sont nombreuses, probablement intriquées (participation génétique, tératogène, hémodynamique, ...).

Les vaisseaux capillaires, veineux, lymphatiques ou artériels peuvent être concernés de manière isolée ou associée dans des malformations complexes combinées réalisant plusieurs sous-groupes.

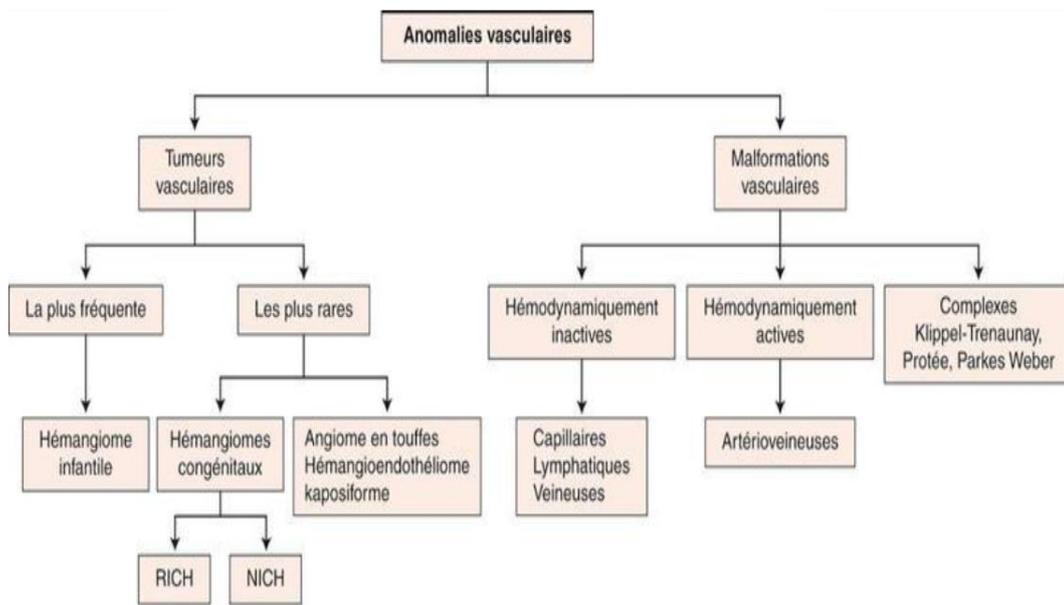
Les anomalies vasculaires sont le plus souvent sporadiques, mais peuvent entrer dans la cadre de syndromes plus ou moins complexes, associant malformations vasculaires et autres anomalies congénitales (malformations vasculaires syndromiques) [3]. Elles atteignent autant la femme que l'homme avec un sex-ratio de 1.

Ces malformations vasculaires peuvent être différenciées sur le **plan hémodynamique** en deux catégories (mettant au premier plan l'importance de l'échographie - Doppler pour la caractérisation, examen à réaliser en première intention devant toute suspicion de malformation vasculaire) : **malformations vasculaires à haut débit** et **malformations vasculaires à faible débit**, selon la classification établie par la Société Internationale pour l'Etude des Anomalies Vasculaires (ISSVA) [2-4] (figures 1 et 2), dont la dernière version date de 2014.

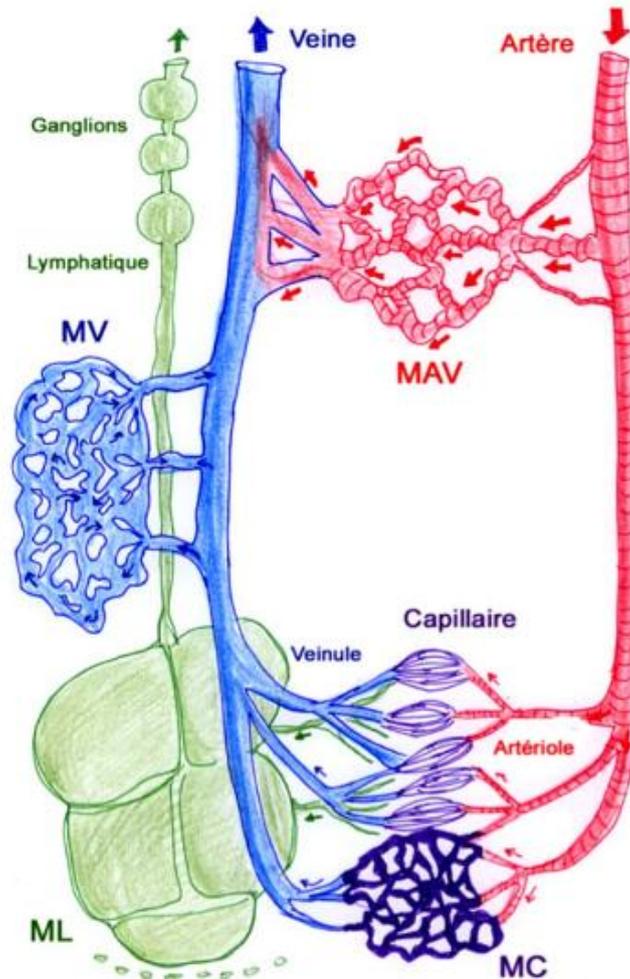
Le terme d'angiome, utilisé auparavant pour désigner toutes les lésions d'origine vasculaire était source de confusion à la fois pour les médecins et pour les patients.

La réalisation d'un prélèvement à visée histologique ne doit en aucun cas être systématique, mais peut éventuellement être discutée en cas de doute diagnostique (notamment avec une tumeur solide).

La prise en charge thérapeutique globale des malformations vasculaires (ainsi que des tumeurs vasculaires) est complexe. La mise en place de **réunion de concertation pluridisciplinaire** permet au mieux d'optimiser celle-ci, favorisant également le partage des connaissances entre les différents acteurs médicaux (pédiatre, dermatologue, radiologue, chirurgien), ainsi qu'une amélioration de l'approche physiopathologique [1-5].



**Figure 1:** Classification de l'ISSVA pour les anomalies vasculaires (International Society for Study of Vascular Anomalies)



**Figure 2 :** Représentation schématique illustrée regroupant les différents types de malformations vasculaires

### **A : Malformations vasculaires à haut débit :**

Hémodynamiquement actives, elles regroupent les malformations artério-veineuses (MAV) et les fistules artério-veineuses (FAV) (plus rares) [2]. Ce sont les plus graves des anomalies vasculaires, avec une agressivité locale potentielle, et un risque hémorragique non négligeable. Elles résultent d'une communication anormale entre artères et veines.

**1 - Les MAV** sont des anomalies malformatives vasculaires à flux rapides, composées de vaisseaux dysmorphiques reliés au sein d'un nidus sans l'intermédiaire de capillaire (réalisant un shunt artério-veineux). Le nidus est un amas d'artérioles nourricières et de veinules de drainage directement connectées entre elles, réalisant des shunts multiples [5]. L'étude histologique retrouve de multiples artères distendues, et des veines

présentant une musculature épaissie [6]. Elles sont presque toutes sporadiques, se développant précocement pendant la vie fœtale (une prédisposition génétique est possible dans certains cas) [7]. Rarement, elles peuvent être associées à des malformations complexes (exemple du syndrome de Cobb, associant MAV cutanée ou angiome plan, et MAV médullaire au niveau du même métamère). La moitié d'entre elles va être reconnue dès la naissance, tandis que les autres se révéleront plus tardivement, lors de modifications hormonales (puberté, grossesse, contraception) ou après un traumatisme local par exemple, à la faveur d'une accélération du shunt [1].

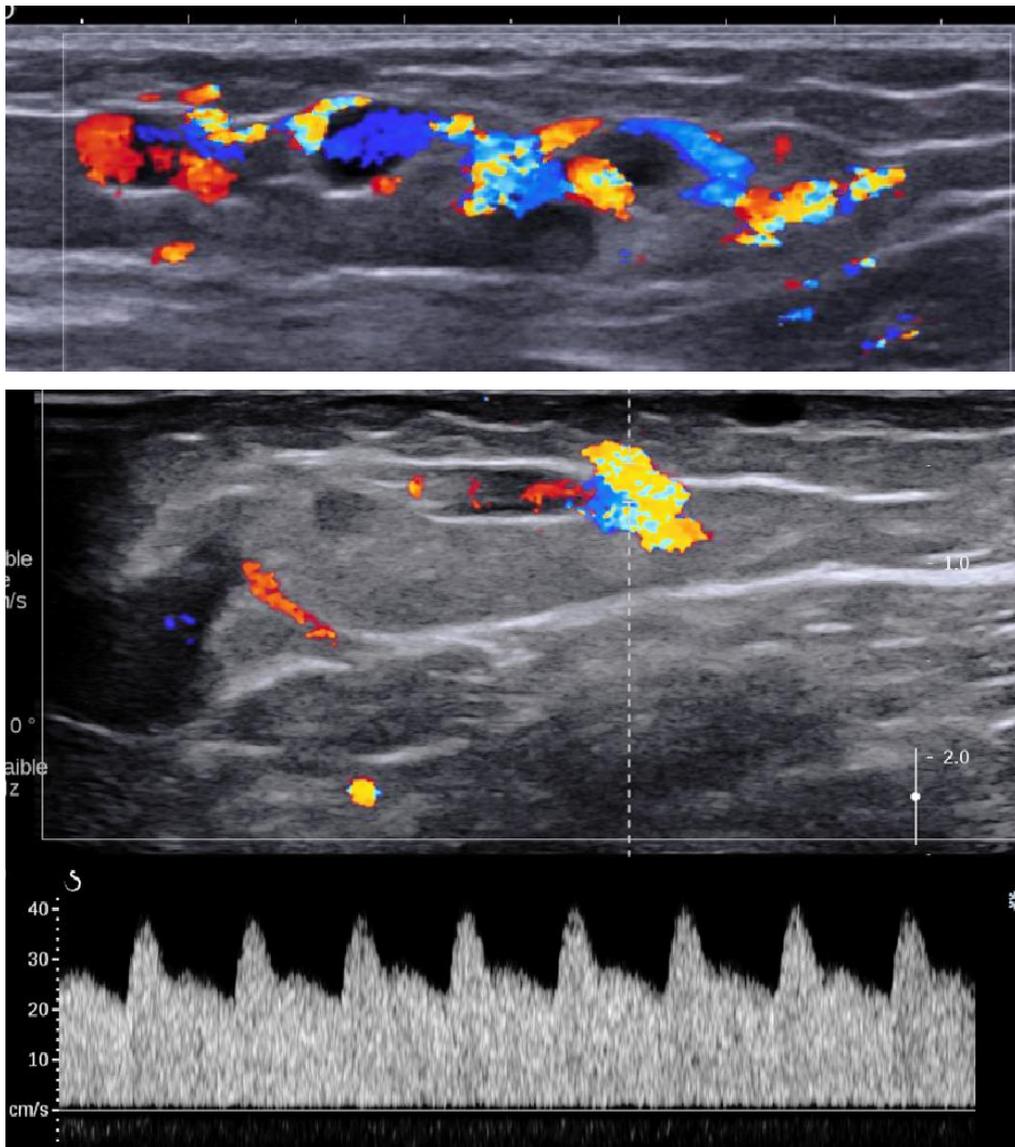
Dans 70% des cas, les MAV sont localisées au niveau de la région de la tête et du cou [8]. Cliniquement, il s'agit d'une tuméfaction ou d'une masse, avec un revêtement cutané en regard de coloration rose - rouge, chaud, avec présence d'un thrill (« frémissement ») à la palpation (très en faveur d'une lésion hémodynamiquement active), et d'un souffle vasculaire à l'auscultation [2]. Les MAV peuvent être responsable d'une gêne fonctionnelle, d'un retentissement sur le plan esthétique, de douleurs. D'abord quiescentes, les MAV présentent un potentiel évolutif, allant d'une agressivité locale destructrice, jusqu'à un retentissement systémique avec insuffisance cardiaque [2].

Le diagnostic est confirmé par l'échographie-Doppler, qui confirme la nature vasculaire à hyperdébit de la lésion, retrouvant des vaisseaux tortueux, dilatés, parfois une masse hétérogène hypoéchogène (plus ou moins bien limitée). En mode Doppler, il est retrouvé des vitesses rapides, des résistances artérielles basses (la diminution de ces index de résistance sur les Doppler successifs au cours de la surveillance témoigne d'une évolutivité). Le drainage veineux apparaît continu, pulsatile (artérialisation du flux veineux). Cet examen peut également permettre de mesurer le débit au niveau de la MAV [2].

L'IRM avec injection de chélates de Gadolinium permet une évaluation plus précise de la taille, ainsi que des rapports anatomiques avec les structures de voisinage. L'artériographie est un examen complémentaire de seconde intention, réalisée en pré-thérapeutique, pour faire une analyse précise de l'architecture de la MAV et ainsi mieux visualiser les artères afférentes, le nidus, les veines de drainage de la malformation, ainsi que les anomalies associées (anévrismes d'hyperdébit) [5].

**2 - Les FAV** sont secondaires à un shunt direct entre l'artère et la veine, sans nidus, dans un contexte post-traumatique le plus classiquement [5] (et sont donc acquises contrairement aux MAV).

Le traitement, comme dans tous les cas de malformations vasculaires, repose sur une prise en charge pluridisciplinaire.



**Figure 3 :** Echographie-Doppler d'une MAV focale symptomatique développée au niveau des tissus mous superficiels sous-cutanés de la face postérieure du tiers distal du bras droit chez un homme de 48 ans : l'examen retrouve un amas vasculaire relativement mal limité en mode B, avec en mode Doppler, la présence de flux rapides, avec des artérioles circulantes à basse résistance

**B : Malformations vasculaires à faible débit :**

Hémodynamiquement inactives, elles regroupent les malformations veineuses (les plus fréquentes), les malformations capillaires, les malformations lymphatiques, et les formes combinées.

**1 - Les malformations veineuses (MVe)** sont les plus fréquentes des malformations vasculaires (50% de l'ensemble de ces malformations) [9]. Elles sont dans la majorité des cas sporadiques (>90%), mais peuvent rarement être transmises génétiquement, notamment sur un mode de transmission autosomique dominant, donnant des entités distinctes (les malformations veineuses mucocutanées : CM-VMe, et les malformations glomu-veineuses : GVM) [5]. Elles sont présentes dès la naissance, pouvant passer inaperçues, et ainsi devenir symptomatique lors de l'enfance ou de l'adolescence, avec une augmentation de taille proportionnelle à la croissance de l'individu. Une croissance rapide de l'anomalie vasculaire peut-être observée en cas de complication à type d'infection, de thrombose intra-lésionnelle. Elles ne régressent pas spontanément.

Sur le plan clinique, les malformations veineuses se présentent sous forme de nappes ou de masses des parties molles de taille variable, parfois très volumineuses, avec une coloration bleutée ou pourpre pour les lésions présentant une composante superficielle. Elles sont souples, compressibles, sans thrill à la palpation, qui s'avère non douloureuse en l'absence de complication thrombotique [1]. La palpation de nodules durs intra-lésionnels est possible, faisant évoquer la présence de phlébolithes, correspondant à la calcification de thrombi, pathognomonique d'une stase veineuse, et donc très en faveur d'une MVe [3]. Elles augmentent de volume à l'effort, ou selon la position du patient (notamment en position déclive) et diminuent de volume en surélévation ou en compression [2]. Elles touchent préférentiellement la région cervico-faciale (40%) et les extrémités (40%), et à un moindre degré le tronc (20%) [10].

Les MVe peuvent être indolores, mais sont souvent à l'origine d'une gêne voire d'un réel handicap pour le patient. Outre les complications thrombotiques potentielles, elles peuvent entraîner des œdèmes, des douleurs ou altérations fonctionnelles en fonction de leurs tailles et des rapports avec les structures adjacentes (muscles, tendons, articulations, cavités orbitaires ...). Elles sont fréquemment responsables d'une plainte esthétique, en particulier les localisations faciales [1-4]. Les symptômes sont classiquement majorés chez les femmes pendant les menstruations ou lors d'une grossesse.

Elles atteignent classiquement les tissus cutanés et sous-cutanés, mais peuvent atteindre également les muqueuses buccales, génitales, oculaires, et également s'étendre, au niveau des membres et du tronc notamment, en intra-musculaire et au niveau des articulations [1]. L'extension en profondeur n'est alors pas corrélée à la partie visible, avec un aspect cutané pouvant être normal en regard [10].

Elles peuvent être associées à une coagulopathie locale secondaire à la stase vasculaire, menant à la thrombose, surtout pour les malformations veineuses étendues de grande taille (et/ou multiples), justifiant dans ce cas de réaliser un bilan de coagulation (élévation des D-Dimères, diminution des facteurs de la coagulation, notamment du taux de fibrinogène et de la prothrombine, diminution du taux de plaquettes) [5].

L'étude anatomo-pathologique retrouve des vaisseaux distendus avec un déficit en cellules musculaires lisses, et un endothélium vasculaire plat (cavités vasculaires avec revêtement endothélial) [6].

L'échographie retrouve en mode B une masse plus ou moins bien limitée, hypoéchogène, hétérogène, multicloisonnée, compressible, en l'absence de complication thrombotique (les phlébolithes apparaissent sous formes de spots hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur, et sont alors évocateurs d'une stagnation et d'une thrombose veineuse, et donc du diagnostic de malformation veineuse comme décrit précédemment) [2]. Parfois, l'étude morphologique retrouve de multiples structures tubulées à parois fines, anéchogènes, regroupées en amas, avec possiblement un contenu mobile, ou bien seulement un épaissement sous-cutané isoéchogène. L'utilisation d'un garrot peut être utile, permettant une distension des espaces vasculaires, et donc une amélioration de l'évaluation de ceux-ci. En mode Doppler, l'examen retrouve des flux veineux spontanés monophasiques avec des vitesses faibles. Une absence de flux spontané peut être en rapport avec une thrombose ou bien une limite technique (flux très lent, inférieur au seuil de détection de la machine). Les manœuvres de chasses ou les simples mouvements de la sonde échographique peuvent alors provoquer éventuellement l'apparition d'un flux veineux. [2-10].

L'IRM permet une meilleure évaluation lésionnelle anatomique, principalement pour l'extension en profondeur et pour les rapports avec les structures de voisinage [5], notamment grâce à une meilleure résolution en contraste, comparativement à la TDM. Cet examen peut retrouver une masse multiloculée, des structures serpiginieuses,

tubulées (correspondant à des veines dilatées) qui apparaissent en hypersignal T2 (anomalie de signal la plus importante, mieux visualisée avec saturation du signal graisseux, qui améliore le contraste entre l'anomalie vasculaire et les tissus sains adjacents). Sur les séquences T1, la lésion peut apparaître en iso ou hyposignal T1, plus ou moins hétérogène en fonction des épisodes hémorragiques ou de thrombose. Les structures apparaissant en hyposignal sur toutes les séquences font évoquer des phlébolithes. Après injection, il existe un rehaussement des zones circulantes [10-11].

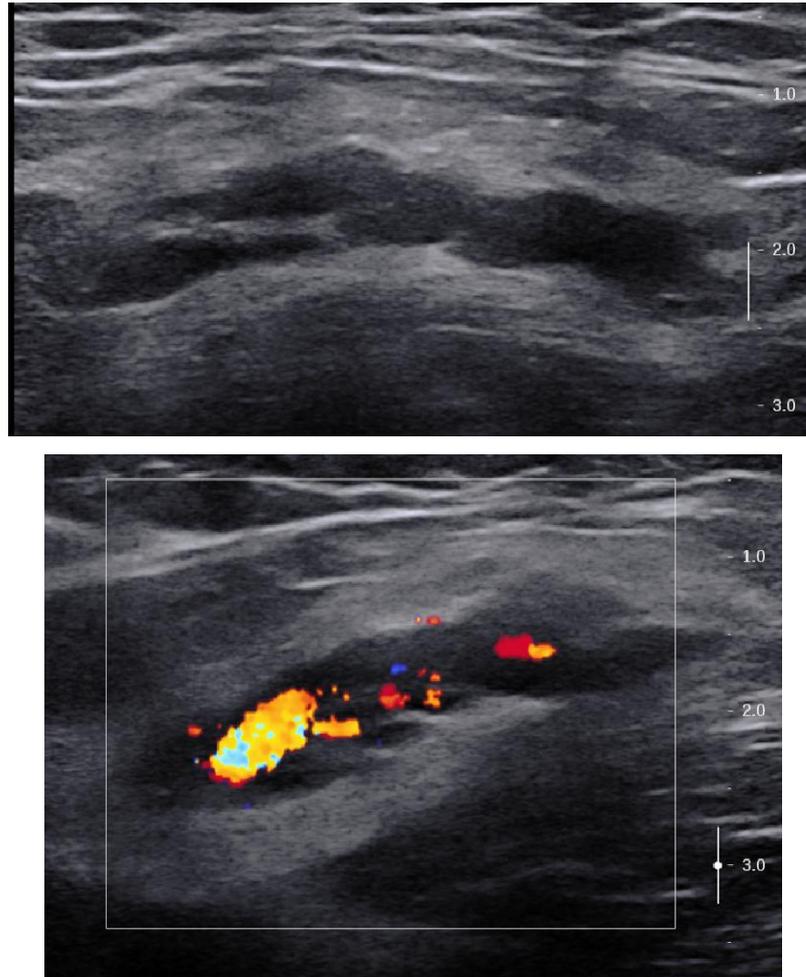
Les radiographies standards peuvent éventuellement mettre en évidence une masse aspécifique des parties molles, et surtout des phlébolithes sous forme d'opacité de tonalité calcique. Ces phlébolithes sont inconstants, mais évoquent fortement le diagnostic. Elles permettent également de rechercher des altérations des structures osseuses adjacentes en cas de lésion étendue [10].

La tomодensitométrie est relativement peu utile au diagnostic ou dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. Elle retrouve les anomalies décrites en radiographie standard de manière un peu plus sensible, pouvant être nécessaire lorsque les lésions atteignent les structures digestives profondes [9]. L'artériographie diagnostique n'est pas indiquée.

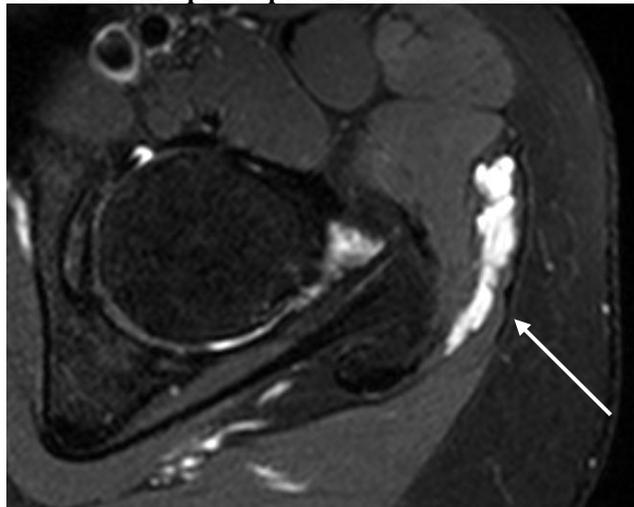
La principale complication des malformations veineuses est la douleur, dont les causes peuvent être nombreuses, notamment par apparition de thromboses in-situ ou par augmentation du volume de la malformation, pouvant entraîner une mise en tension par stase veineuse et phénomène compressif sur les structures adjacentes (structures nerveuses, muscles, ...). L'extension en profondeur au plan musculaire et l'atteinte articulaire peuvent également être douloureuse. Les complications hémorragiques sont plus rares, mais graves notamment en cas d'atteinte intra-articulaire (hémarthrose récidivantes, pouvant conduire à terme à un équivalent d'arthropathie hémophilique secondaire à l'atteinte cartilagineuse) [2]. En fonction de la localisation, les malformations veineuses peuvent être responsables d'un retentissement fonctionnel (au niveau cervico-facial : troubles du langage, apnées du sommeil, gêne à la mastication ; au niveau des membres : amyotrophie, douleurs neuropathiques, arthralgies). Des phénomènes de coagulation intra-vasculaire localisés ou disséminés peuvent être rencontrés, favorisés par un traumatisme, une chirurgie, ou des modifications hormonales [5]. Le préjudice peut-être également esthétique, notamment pour les lésions localisées au niveau de la sphère cervico-faciale.

Les malformations glomu-veineuses (GVM) ont un caractère familial (mutation au niveau du gène codant pour la glomuline, avec une transmission sur le mode autosomique dominant, dans plus de la moitié des cas, une pénétrance incomplète et une expressivité variable) [2]. Cliniquement, ces malformations veineuses se présentent sous la forme de nodules cutanés bleutés, pourpres ou violacés, parfois hyperkératosiques, avec un caractère ferme voire pierreux à la palpation. Celle-ci se révèle par ailleurs douloureuse, et la vidange de la malformation lors de la compression est incomplète [2-5]. Ces lésions peuvent être disséminées ou regroupées en grappe, avec une localisation préférentielle au niveau des extrémités. L'atteinte est classiquement cutanée ou sous-cutanée, sans infiltration en profondeur [5]. Histologiquement les GVM ont des lumières vasculaires entourées de cellules glomiques rondes, qui correspondent des cellules musculaires lisses anormales (vimentine et actine positives) [6].

Les malformations veineuses muco-cutanées (CM-VM) ont également une transmission familiale sur un mode autosomique dominant, avec mutation d'un gène différent des GVM (gène TIE-2), et se présentent sous forme de multiples lésions cutanéomuqueuses de petites tailles, bleutées, généralement asymptomatiques [2-5].



**Figure 4:** Echographie – Doppler d’une MVe symptomatique des tissus mous profonds développée sur le versant profond du muscle petit fessier gauche chez un jeune homme de 21 ans : l’examen retrouve des cavités vasculaires veineuses dilatées hypoéchogènes, avec mise en évidence d’un flux vasculaire provoqué lors mouvements de chasse



**Figure 5 :** IRM correspondante au patient de la figure 4 en séquence axiale pondérée T2 avec saturation du signal graisseux : l’examen retrouve l’anomalie vasculaire (MVe) profonde intramusculaire en franc hypersignal T2, aux contours polycycliques, restant bien limitée, non infiltrante, sans anomalie de signal des tissus sains adjacents

**2 - Les malformations capillaires (MC)** résultent d'une anomalie des petits vaisseaux du réseau vasculaire superficiel, caractérisées par des anomalies cutanées en regard. Les MC intéressent la peau et les muqueuses, sous forme d'une lésion colorée (allant du rose pâle au violet), plane, non pulsatile, froide, non douloureuse. Présente à la naissance, elle va pâlir progressivement sans régresser [1]. L'évolution à l'âge adulte se fait vers un épaissement, entraînant parfois la formation de nodules violacés. Une hypertrophie des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux est possible [5]. Unique ou multiple, elles sont de taille variable, de topographie ubiquitaire, touchant préférentiellement la face dans les dermatomes du nerf trijumeau (V1 : front et paupière supérieure ; V2 : paupière inférieure et lèvre supérieure ; V3 : lèvre inférieure et menton) [3].

La forme la plus fréquente est l'angiome plan (connu également sous l'expression « tâche lie-de-vin »). Le préjudice est essentiellement esthétique. Il n'y a en effet aucun retentissement général ou régional associé.

Dans la forme typique, aucun examen radiologique n'est nécessaire. Une échographie – Doppler complémentaire est la plupart du temps réalisée en pratique, notamment en cas de doute avec une MAV afin d'éliminer une lésion hémodynamiquement active en cas de lésion plane chaude à la palpation [10]. En cas d'atteinte faciale systématisée au territoire du nerf trijumeau, une IRM cérébrale avec injection de chélates de Gadolinium et un bilan ophtalmologique complet doivent être réalisés à la recherche d'un syndrome de Sturge-Weber-Krabbe. En cas d'atteinte systématisée à un dermatome à l'étage thoracique, une IRM médullaire complémentaire doit être réalisée à la recherche d'arguments en faveur d'un syndrome de Cobb [3].

**3- Les malformations lymphatiques (ML)** résultent d'anomalies congénitales du développement du système lymphatique, avec formation de kystes contenant de la lymphe (anciennement appelées lymphangiomes kystiques) [2]. Parfois détectées en anténatal, les malformations lymphatiques sont présentes à la naissance dans deux tiers des cas (90% avant 2 ans). Elles sont dans la majorité des cas sporadiques. Elles peuvent être de deux formes : micro ou macrokystiques [5]. Cliniquement, elles correspondent à de tuméfactions plus ou moins volumineuses, fermes, bien limitées, rénitentes, pour la forme macrokystique, avec une coloration et une chaleur de la peau normales. Le volume de la malformation est indépendant de l'effort ou de la position [2, 5]. Elles sont

localisées préférentiellement en situation cervico-faciale (75%), axillaire, au niveau du tronc, des membres et moins fréquemment en situation médiastinale, rétropéritonéale, pelvienne, ... [10].

Les macrokystes (forme la plus fréquente de ML, avec généralement plusieurs cavités kystiques, dont le volume est supérieur à 2cm<sup>3</sup>) sont souvent localisés au niveau de la tête et du cou, de la paroi thoracique et des régions axillaires [2].

Les lésions microkystiques (classiquement de multiples petites cavités kystiques dont le volume est inférieur à 2cm<sup>3</sup>) sont des plaques de microkystes cutanés translucides, mal limitées, atteignant principalement la face, et les racines proximales des membres. Les formes mixtes sont possibles.

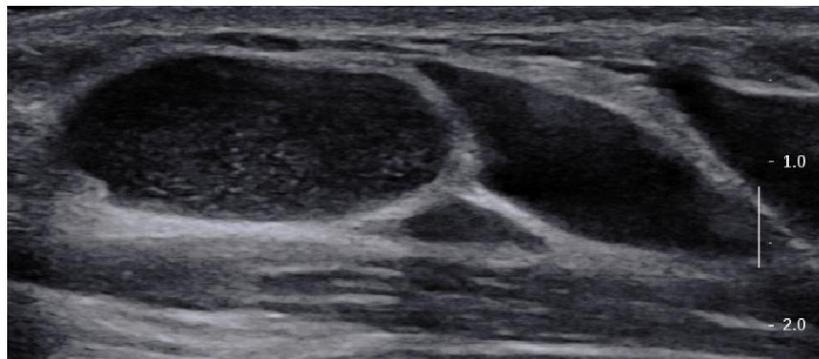
Sur le plan histologique, les malformations lymphatiques sont caractérisées par des vaisseaux lymphatiques dilatés avec un endothélium plat [6]. Il n'y a pas de cellule sanguine dans ces anomalies lymphatiques, sauf en cas de complication hémorragique intrakystique ou en cas de malformation mixte lymphatico-veineuse.

L'échographie retrouve en mode une lésion anéchogène, multiloculaire, cloisonnée avec septa intra-lésionnels pour les malformations macrokystiques non compliquées. Un contenu hétérogène, iso à hyperéchogène (avec possibles sédiments mobiles et niveau liquide - liquide) peut être détecté en cas de complication, notamment d'hémorragie intra-kystique. Les formes microkystiques apparaissent sous forme de lésion infiltrante, composées de multiples logettes microkystiques confluentes, mal limitée, pouvant apparaître hyperéchogène. En mode Doppler, l'examen ne retrouve pas de flux spontané (malformation hémodynamiquement inactive) ou de flux provoqué lors des manœuvres de chasse dans les cavités kystiques, les différenciant des malformations vasculaires veineuses. Une vascularisation en mode Doppler - couleur peut éventuellement être retrouvée au niveau des cloisons [2].

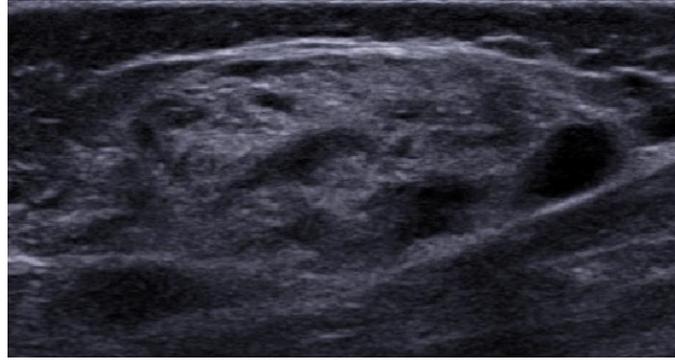
L'IRM, comme dans les malformations veineuses, permet une meilleure visualisation de l'extension lésionnelle. Elle permet notamment de distinguer les formes macrokystiques des formes microkystiques. Les malformations lymphatiques macrokystiques apparaissent sous formes de structures kystiques en hypersignal T2, pouvant être regroupées en conglomérat, avec des septa visibles. Sur les séquences T1, les lésions macrokystiques apparaissent en hypo ou isosignal comparativement aux muscles. Les septa peuvent être alors difficiles à distinguer sur l'imagerie pondérée T1. Après injection de chélates de Gadolinium, les septa intra-lésionnels peuvent se

rehausser, à l'inverse des composantes kystiques. Les malformations lymphatiques de type microkystique apparaissent en hypersignal T2, hyposignal T1 ou sous forme de masse iso-intense, les aspects dépendant de la taille des kystes. Les lésions composées de kystes de petites tailles peuvent également apparaître sous forme de masse solide rehaussée après injection de produit de contraste, pouvant rendre le diagnostic difficile.

L'évolution est fluctuante et variable. Les complications éventuelles sont les hémorragies intra-kystiques (spontanées, post-traumatiques, ...), responsables de douleurs parfois importantes et d'une augmentation rapide du volume de la lésion vasculaire, ou la survenue de phénomènes inflammatoires, pouvant être en rapport avec une infection. Comme pour les autres types de malformations vasculaires, il peut y avoir un retentissement esthétique, mais aussi fonctionnel important en fonction de la localisation (compression des voies aériennes, ...). Une régression spontanée est possible, pouvant survenir dans 2 à 16% des cas [2].



**Figure 6 :** Echographie – Doppler d'une ML de type macrokystique chez une enfant de 12 ans, située au niveau des tissus mous superficiels sous cutanés du flanc gauche au niveau abdominal, constituée de cavités hypoéchogènes communiquant entre elles, présentant un contenu échoïque en faveur d'une complication (hémorragie intra-lésionnelle dans ce cas)



**Figure 7 : Echographie - Doppler d'une ML de type microkystique des tissus mous superficiels sous cutanés de la face antérieure de la cuisse chez un nourrisson de 24 mois : l'examen met en évidence des cavités anéchogènes liquidiennes de petite taille, non compressible, avec des cavités ne communiquant pas entre elles, sans argument échographique pour une éventuelle complication**

## **II - Prise en charge thérapeutique des malformations vasculaires veineuses périphériques**

Cette deuxième partie n'abordera ici que le traitement des malformations veineuses périphériques (à flux lent), les plus fréquentes des malformations vasculaires.

Dans tous les cas d'anomalies vasculaires, notamment de malformations vasculaires veineuses, la prise en charge doit être discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire, regroupant chirurgien vasculaire, radiologue, dermatologue, pédiatre, médecins vasculaires [2]. Le traitement des malformations vasculaires veineuses périphériques est indiqué en cas de retentissement fonctionnel, de préjudice esthétique, de crises douloureuses récidivantes, de symptômes douloureux persistant, ou de localisation à risque potentiel (articulaire, neuro-oculaire, ...).

Un traitement médical symptomatique est possible.

Les traitements interventionnels reconnus à l'heure actuelle pour ces lésions sont la sclérothérapie et l'exérèse chirurgicale, dont les possibilités et indications dépendent du volume et de la localisation de la MVe, de son caractère diffus ou localisé, des espaces vasculaires décelables à l'échographie - Doppler, et des rapports anatomiques avec les structures cutanées et vasculo-nerveuses à proximité [2-5].

### **A - Traitement médical symptomatique :**

Ce type de traitement à visée symptomatique n'influe pas sur la malformation « lésion » en elle-même.

La contention – compression élastique permet de diminuer les douleurs et le risque de thrombose intra-lésionnel, en luttant contre la distension veineuse liée à l'insuffisance en cellules musculaire lisse des veines pathologiques pour les lésions vasculaires des extrémités. Cette contention est surtout possible pour les malformations des membres, et doit être adaptée à la morphologie [1-2].

La thérapeutique médicamenteuse n'est pas standardisée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un rôle antalgique et peuvent être utilisés en cas de complication thrombotique douloureuse. Les héparines de bas poids moléculaires sont indiquées en cas de thrombose. Les thromboses récidivantes peuvent faire discuter d'un traitement par anti-aggrégants plaquettaires ou par anticoagulant type anti-vitamines K (pas de données sur l'utilisation des anticoagulant de nouvelle génération dans cette indication). En cas de douleurs neuropathiques, les traitements à visée « neurologique » ont un intérêt antalgique [2].

Par ailleurs, l'abstention thérapeutique pour les malformations veineuses de petite taille, asymptomatiques, dans des localisations non à risque, est possible, avec mise en place d'une surveillance clinique qui reste indispensable [2].

### **B – Sclérothérapie percutanée sous contrôle radiologique :**

La sclérothérapie est le traitement initial de choix des MVe à l'heure actuelle. Elle repose sur l'injection d'un produit sclérosant au sein même des espaces vasculaires dilatés, sous guidage scopique et/ou échographique (beaucoup plus rarement sous TDM ou IRM). La voie d'abord est percutanée. Cette procédure est réalisée par un radiologue interventionnel, dans une salle de radiologie interventionnelle dédiée [12]. Elle peut être réalisée sous anesthésie loco-régionale (lors d'une prise en charge en ambulatoire) ou générale, en fonction de la taille de la malformation, de sa localisation, et de l'agent sclérosant utilisé. Plusieurs gestes de sclérothérapie peuvent être réalisés, adaptés à l'évolution clinique et aux aspects radiologiques [13]. Il apparaît difficile de prédire l'évolution du volume lésionnel de la lésion vasculaire après le geste, dont le but principal est la régression des symptômes (douloureux notamment).

La première étape du geste consiste en une ponction directe de la malformation par un cathéter de petit calibre (21 à 25 G) au sein même des espaces vasculaires sous

contrôle scopique et/ou échographique, puis de réaliser une opacification de la malformation (avec du produit de contraste). Le but de cette première analyse anatomique est d'évaluer le mode de drainage de la malformation, rechercher un reflux ou une éventuelle extravasation au sein des tissus adjacents à la lésion (qui contre-indiquerait le geste, du fait du risque potentiel d'atteinte des tissus adjacents pouvant aller jusqu'à la nécrose), et de déterminer la quantité de produit sclérosant nécessaire en évaluant les espaces vasculaires perméables [14]. Un garrot peut être utilisé pour améliorer la visibilité des espaces vasculaires, éviter un drainage vers le système veineux normal, permettant également d'augmenter le temps de stagnation du produit sclérosant au sein de la cavité, et ainsi son temps de contact avec les parois vasculaires.

Différents produits sclérosant existent [14-15], mais il n'y a, à l'heure actuelle, aucune étude prospective comparative contrôlée randomisée comparant l'efficacité et la tolérance ces agents sclérosant [15-16-17]:

- ❖ Alcool absolu (éthanol) : agent fluide à 95 - 98%, avec une posologie qui doit être comprise entre 0.3 – 0.8 mL/kg. Cet agent entraîne une précipitation des protéines membranaires des cellules endothéliales, avec pour conséquence une thrombose rapide, avec réaction inflammatoire, menant à une fibrose cicatricielle [15]. Ce geste nécessite une anesthésie générale. Sur le plan local, le risque majeur est la nécrose cutanée ainsi que tissus mous péri-vasculaire, la fibrose musculaire, les lésions nerveuses, un retard à la cicatrisation. Les douleurs post-procédure peuvent être intenses [1]. La recirculation de l'éthanol dans la circulation systémique et une posologie trop forte (> 1mL/kg), peuvent engendrer des complications générales (vasospasme pulmonaire, insuffisance cardiaque droite, hypoglycémie, convulsions, détresse respiratoire aigüe, hémolyse, insuffisance rénale, coagulation intra-vasculaire disséminée, arythmie cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque). Dans la majorité des publications, l'efficacité de cet agent sclérosant sur la symptomatologie avoisine les 90% [17].
- ❖ Ethibloc ® : solution très pâteuse (composée d'un mélange d'alcool (60%), de protéines végétales de maïs, et de diatrizate de sodium) pouvant être utilisée sous anesthésie locale, difficile à injecter avec des aiguilles de calibre très réduits. Il provoque une réaction inflammatoire immédiate ou retardée. Le risque principal est

local, avec fistulisation fréquente et évacuation spontanée à la peau, pouvant induire des ulcérations cutanées.

- ❖ STS (sodium tetradecyl sulfate) : cet agent solubilise les protéines des membranes cellulaires endothéliales, entraînant une instabilité membranaire conduisant à la thrombose et à la fibrose. Il est considéré comme présenter une meilleure tolérance que l'alcool absolu [15].
- ❖ Polidocanol (Aetoxysclérol ®) : agent sclérosant fluide, utilise principalement pour les malformations superficielles ou muqueuses de petite taille, d'utilisation simple. La concentration et le volume injecté diffèrent, au cas par cas. Le risque est local, avec possibilité de nécrose cutanée.
- ❖ Bléomycine : il s'agit d'un antibiotique cytotatique glycopeptidique provoquant une altération des cellules endothéliales et une thrombose. La capacité sclérosante est moindre que celle de l'alcool absolu. Cet agent est souvent préféré dans le traitement des MVe ou ML des structures aéro-digestives ou orbitaires symptomatiques. Les effets secondaires classiques sont un syndrome pseudo-grippal, une perte de pilosité transitoire, une hyperpigmentation du tissu cutané. L'effet indésirable théorique d'atteinte pulmonaire fibrosante n'a pas été décrit dans le cadre de sclérothérapie percutanée.

Le choix de l'agent sclérosant repose sur la décision et l'expérience du radiologue interventionnel réalisant le geste ainsi que du staff pluridisciplinaire. Une collaboration multicentrique pourrait permettre de faire progresser cette prise en charge thérapeutique, afin de traiter les lésions les plus à même de répondre au traitement, afin de déterminer le meilleur choix d'agent sclérosant [16-17].

Selon certains auteurs [16], une approche « agressive » dès la première session permettrait une meilleure réussite sur le long terme, avec un taux de complications mineures un peu plus élevé, sans complications séquellaires à long terme. Les traitements itératifs pourraient devenir moins efficaces au cours du temps, du fait d'une compartimentalisation de la lésion, et de la nécessité d'un nombre plus important de ponction lors du traitement.

Il est objectivé, selon les données la littérature, une amélioration clinique chez 75 – 95% des patients [15-24], englobant les différents agents sclérosant, dans les huit semaines suivant le traitement.

Différentes revues de la littérature [16, 24] suggèrent que tous les agents sclérosants ont une efficacité certaine, mais un consensus ne peut pas encore être établi formellement du fait des limitations méthodologiques (études souvent rétrospectives non randomisées notamment).

Des sessions de sclérothérapie supplémentaires sont souvent requises (d'où la nécessité d'informer absolument, avant la procédure, le patient de la possibilité d'un traitement initial incomplet), entre 2 et 4 en moyenne suivant les patients et le type d'agent sclérosant utilisé [16, 24]. Dans le cadre d'une session de traitement complémentaire, les auteurs s'accordent à dire qu'il faut respecter un intervalle de temps optimal entre deux sessions, une durée de 1 à 3 mois étant la durée la plus communément suggérée [16].

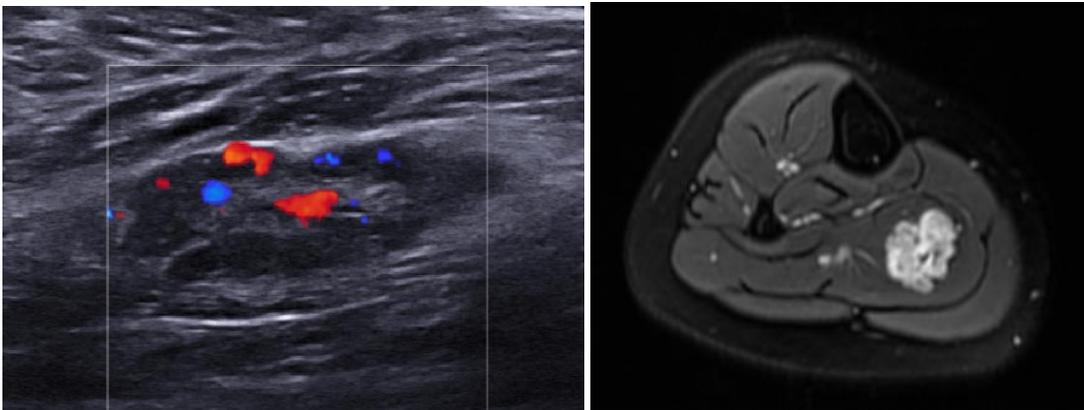
Le taux d'évènements indésirables d'intensité légère à modérée est de l'ordre de 10-12% [16, 24], locaux la plupart du temps (sous forme d'ulcération du tissu cutané, œdème, inconfort, dépigmentation du tissu cutané). Les évènements indésirables sévères sont plus rares (0-3%), plus fréquents avec l'alcool absolu [16].

Le rythme de surveillance clinico-radiologique n'est pas consensuel [16]. Il est surtout basé sur la clinique et l'échographie - Doppler dans un premier temps. Un contrôle clinique et échographique précoce est souvent proposé à trois mois après l'intervention. Une IRM dans l'année suivant le geste est souvent proposée par ailleurs [18].

Le patient est, dans la plupart des cas, arrêté les 24 heures suivant le geste de sclérothérapie [16]. Les interventions à risque (voies aéro-digestives supérieures notamment) nécessitent une prise en charge en unité de soins intensifs en post-interventionnel immédiat, pour une surveillance attentive minimale de 24 heures, période post-traitement durant laquelle le risque d'œdème est maximal, justifiant fréquemment une intubation oro-trachéale.



**Figure 8 :** Opacification lors d'une session de sclérothérapie d'une MVe symptomatique profonde intra-musculaire du compartiment postérieur du tiers moyen de la jambe droite chez une patiente de 16 ans : l'examen montre une opacification d'espaces vasculaires veineux (sous forme de « poches vasculaires ») (flèche blanche pleine), avec mise en évidence d'un drainage veineux vers le tronc veineux tibio-fibulaire (flèche blanche pointillée). Pas d'extravasation du produit de contraste en extra-vasculaire.



**Figure 9 :** Imagerie pré-sclérothérapie correspondante à l'opacification précédente (figure 8) : à gauche, l'échographie - Doppler retrouvait des espaces vasculaires compressibles, avec des flux veineux mis en évidence après manœuvre de chasse ; à droite : IRM en séquence axiale pondérée T2 avec saturation du signal graisseux retrouvant l'anomalie vasculaire profonde intra-musculaire en franc hypersignal, aux contours polycycliques, siège d'un hyposignal punctiforme en rapport avec une complication thrombotique intra-lésionnel

### **C - Traitement chirurgical :**

L'exérèse chirurgicale pour être radicale doit être « carcinologique », avec de larges marges de résection, plutôt réservée pour les malformations veineuses superficielles de petite taille, circonscrites, en fonction de la localisation. Le traitement chirurgical peut supprimer la malformation totalement ou partiellement, mais peut être délabrante, avec un préjudice esthétique au niveau de la cicatrice parfois majeur, en fonction du volume et de la localisation de la lésion. L'efficacité est évaluée jusqu'à 90% dans la littérature, lors de l'exérèse complète [24-25-26].

Les récurrences sont également fréquentes, estimées entre 10 et 22% [25-26], notamment favorisées par une exérèse partielle [18].

Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant la chirurgie et la sclérothérapie disponible dans la littérature [16, 24]. Les publications portent fréquemment sur des études unicentriques et rétrospectives [16, 24].

### **III - Problématique de la prise en charge thérapeutique des malformations vasculaires veineuses périphériques et introduction de la cryothérapie**

#### **A - Problématique de la prise en charge des malformations vasculaires veineuses périphériques**

Les malformations vasculaires sont rares, et constituent encore à l'heure actuelle un challenge pour la pratique médicale, à la fois sur le plan du diagnostic et sur le plan thérapeutique [2-3, 16].

L'anamnèse des patients souffrant d'une malformation vasculaire veineuse périphérique est la plupart du temps marquée par une latence diagnostique (les présentations cliniques étant protéiformes), et une fois le diagnostic posé, une prise en charge thérapeutique difficile, souvent émaillée de récurrence après traitement pour ces lésions bénignes [2-3].

La sclérothérapie nécessite généralement plusieurs sessions radio-interventionnelles, et l'efficacité peut s'avérer relative pour les lésions à prédominance tissulaire (espaces vasculaires de petites tailles voir inexistant)

La prise en charge chirurgicale peut s'avérer invasive, avec des cicatrices dysesthétiques, comme il a été mentionné plus haut.

Les traitements standards peuvent donc s'avérer donc limités en termes d'efficacité ou contre-indiqués.

Des traitements locaux mini-invasifs (radiofréquence [27-28], laser [29], cryothérapie [31-32]) se sont développés ces dernières années, afin d'élargir l'éventail thérapeutique potentiel adéquat tout en étant le moins agressif possible, pour tenter notamment de pallier les récurrences symptomatiques des malformations vasculaires veineuses après traitement initial par sclérothérapie et/ou chirurgie.

Parmi les traitements locaux mini-invasifs disponibles actuellement et compatibles pour une application au niveau des parties molles (malformation vasculaire veineuse dans notre étude), la **cryothérapie** (ou cryoablation) est une technique prometteuse. Elle permet un excellent contrôle local, avec un taux de progression tumorale de 5% et de ré-intervention de l'ordre de 1%, principalement évaluée sur des organes profonds (rein [32-34], os [35], foie [36], prostate). Elle a été utilisée récemment dans le traitement des tumeurs desmoïdes du tronc et des membres [37-38], ainsi que les sarcomes des tissus mous [39]. Cette technique a également fait l'objet d'études préliminaires pour la prise en charge des malformations vasculaires veineuses [30-31], montrant des résultats à court terme prometteurs. Cette procédure peut-être réalisée sous anesthésie locale (permettant alors au radiologue interventionnel de maintenir une interaction avec le patient) ou générale.

### **B – Principes de la cryothérapie [39-41]**

La cryothérapie consiste à détruire les cellules par le froid, en introduisant par voie percutanée une sonde de cryothérapie (ou cryosonde) au sein d'une lésion, puis en réalisant une alternance de phase de congélation – décongélation. Les appareils actuels utilisent du gaz argon pour produire des températures extrêmement basses (de l'ordre de -185°C). La phase de réchauffement est réalisée en utilisant de l'hélium, participant au processus de destruction tissulaire, mais également pour extraire plus rapidement les sondes à la fin de la procédure.

La cryothérapie engendre la mort cellulaire via deux phénomènes : des **lésions cellulaires directes** et des **lésions vasculaires**. L'importance de chacun de ces deux

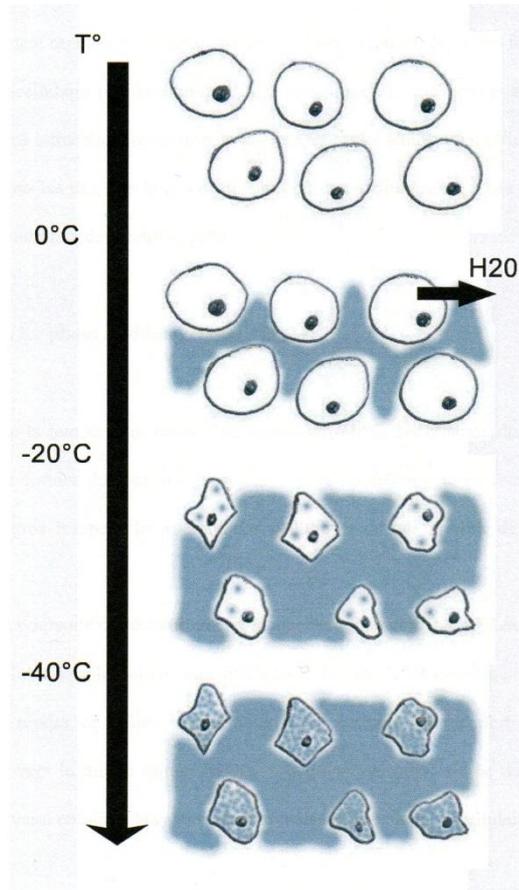
mécanismes lésionnels dépend de la température de congélation, de la vitesse à laquelle les tissus sont refroidis puis réchauffés et du nombre de cycle de congélation – décongélation. Dans le cadre de la prise en charge de lésion tumorale, il semblerait que les cellules cancéreuses soient plus sensibles que les cellules « normales » aux lésions induites par la congélation.

**1 - Les lésions cellulaires directes** sont quasi-immédiates et s'aggravent au fur et à mesure que la température chute. Ces lésions résultent à la fois d'un effet mécanique et d'un effet osmotique du froid, à l'origine d'une altération de la structure et du métabolisme cellulaire. Le réchauffement du tissu congelé va compléter l'effet du froid en entraînant de nouvelles lésions cellulaires par rupture membranaire principalement.

Pendant la phase de congélation, en dessous de 0°C, l'eau présente un phénomène de « cristallisation ». Ce phénomène intéresse d'abord le milieu extracellulaire qui congèle presque entièrement pour des températures d'environ -15°C. Cette congélation du milieu extracellulaire génère des forces de traction à l'origine d'une destruction cellulaire : c'est l'effet mécanique. La congélation de l'eau de ce milieu extracellulaire le rend alors hyperosmolaire, produisant un appel d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, aboutissant à une déshydratation cellulaire : c'est l'effet osmotique. Ce dernier intervient pour des températures comprises entre 0°C et -20°C, de façon simultanée à l'effet osmotique.

L'état de déshydratation cellulaire est à l'origine d'une chute du métabolisme cellulaire, qui maintenu suffisamment longtemps, peut suffire pour entraîner la lyse cellulaire. Parfois, cette déshydratation cellulaire n'entraîne pas la mort cellulaire, celle-ci n'est alors obtenue de façon certaine qu'avec la formation de glace intracellulaire qui commence vers -15°C, et qui devient totale en dessous de -40°C : la cristallisation intracellulaire est alors complète. Cette formation de glace intracellulaire est d'autant plus importante que la vitesse de congélation est rapide. Un refroidissement rapide

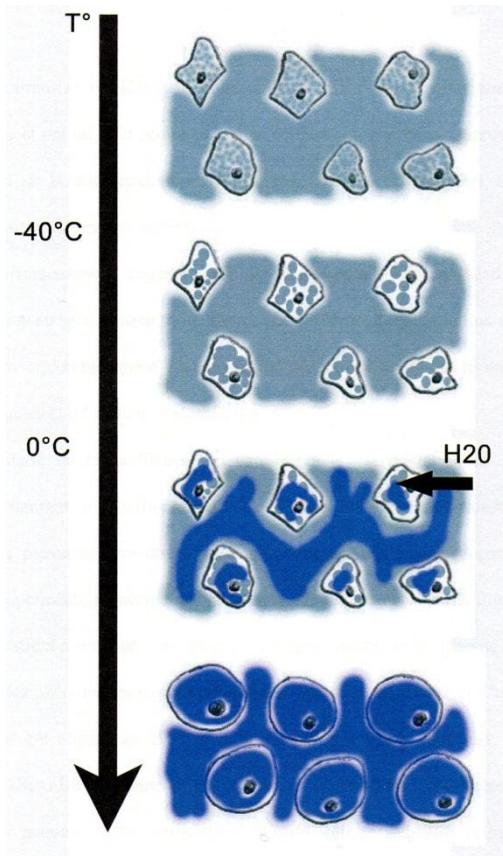
est à l'origine d'une diminution de l'effet osmotique (l'eau intracellulaire n'a pas le temps de passer vers le milieu extracellulaire), mais permet de former plus de cristaux de glace intracellulaires, et donc d'augmenter l'effet létal sur les cellules.



**Figure 10 :** Schéma illustré de la répartition de la glace (couleur bleu) pendant le processus de congélation : vers -15°C, l'eau du milieu extracellulaire congèle complètement. Ce milieu extracellulaire devient alors hyper-osmolaire, entraînant un mouvement d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (flèche H2O) . La cristallisation intracellulaire devient complète à des températures plus basses vers -40°C. Cette formation de glace intracellulaire est d'autant plus importante que la vitesse de congélation est rapide

Durant la phase de décongélation, la température remonte au dessus de -40°C provoquant la fusion des cristaux de glace entre eux, pour former des cristaux plus gros : c'est le phénomène de « recristallisation ». Ces cristaux plus gros entraînent des ruptures des membranes cellulaires, produisant ainsi de nouvelles morts cellulaires. Avec la poursuite du réchauffement, la glace commence à fondre. En raison de l'effet osmotique décrit plus haut, les cristaux de glace prédominent plutôt dans le milieu

extracellulaire. La fonte va alors rendre ce milieu hypo-osmolaire, et engendrer ainsi un transfert d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. L'augmentation rapide du volume des cellules qui en résulte peut aussi entraîner des ruptures membranaires, et donc la mort cellulaire.



**Figure 11 :** Schéma illustré de la répartition de la glace (couleur bleu) pendant le processus de décongélation : lorsque la glace commence à fondre lorsque la température repasse au dessus de -40°C, le milieu extracellulaire, contenant plus de glace que le milieu intracellulaire, devient hypo-osmolaire, entraînant donc un mouvement d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (flèche H2O) : les cellules augmentent alors rapidement de volume (provoquant des altérations des membranes cellulaires)

**2 - Les lésions vasculaires,** contrairement aux lésions cellulaires directes (quasi-immédiat), surviennent de façon retardée et ont un effet prolongé sur les cellules. La cryothérapie est responsable de lésions des vaisseaux de la microcirculation (capillaires, artérioles, veinules) aboutissant à des nécroses cellulaires d'origine ischémique.

Le refroidissement engendré par la phase initiale de congélation provoque une vasoconstriction au sein du tissu traité avec pour effet une diminution voire une

interruption complète du flux sanguin. La congélation est également à l'origine de lésions directes sur les cellules endothéliales et les cellules sanguines.

Le réchauffement va lui entraîner une vasodilatation de ce même réseau vasculaire, restaurant ainsi le flux sanguin. Ce passage rapide de l'état de vasoconstriction à l'état de vasodilatation provoque une distension vasculaire responsable de brèches pariétales. La perméabilité accrue des parois vasculaires permet alors la fuite du plasma vers le milieu interstitiel, augmentant ainsi la viscosité sanguine.

Ces phénomènes sont alors responsables d'une stase vasculaire et d'une activation des plaquettes, aboutissant finalement à la survenue de thromboses au niveau des petits vaisseaux. Celles-ci intéressent d'abord les capillaires et les veinules, apparaissant 3 à 4 heures après le geste, les artérioles pouvant rester perméable jusqu'à 24 heures.

L'ischémie cellulaire en rapport avec ces thromboses provoque donc la mort cellulaire.

**3 - Les paramètres optimaux de « congélation - décongélation »** conditionnent le degré de destruction tissulaire induit par la cryothérapie, et sont au nombre de quatre principaux (température minimale atteinte dans le tissu traité, vitesse de congélation, vitesse de décongélation, nombre de cycles de congélation - décongélation).

La température létale pour la plupart des cellules est de  $-50^{\circ}\text{C}$ , constituant une « température minimale pallier », démontrée in vivo après un cycle de congélation - décongélation. Si la température au sein du tissu traité est inférieure à ce seuil, la durée pendant laquelle le tissu doit être maintenu congelé semble peu importante. En revanche, pour des températures supérieures à  $-50^{\circ}\text{C}$ , la durée de congélation doit être prolongée pour augmenter le nombre de morts cellulaires (obtenue principalement par effet osmotique).

La vitesse de congélation doit être la plus élevée possible, mais varie selon que l'on se situe à la pointe ou à distance de la pointe de la sonde de cryothérapie (pouvant atteindre  $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$  à la pointe de la sonde). Néanmoins, cette vitesse de refroidissement ne semble pas être le paramètre le plus important dans la genèse des lésions tissulaires.

La vitesse de décongélation doit être lente pour favoriser au maximum le phénomène de recristallisation et les mouvements d'eau vers le secteur intracellulaire. Ainsi, une décongélation lente est un facteur de lésion cellulaire plus important qu'une congélation rapide.

La répétition des cycles de congélation – décongélation permet d'obtenir une destruction tissulaire plus complète et plus large. En effet, les cellules survivantes après le premier cycle apparaissent plus vulnérables du fait des altérations métaboliques et structurelles induites par celui-ci, et les cristaux de glace intracellulaires sont plus volumineux et donc plus néfastes lors du deuxième cycle. La réalisation d'un deuxième cycle potentialise alors les effets du premier, et permet de majorer d'autant plus les destructions tissulaires. Cette répétition de cycle est donc particulièrement importante pour lyser les cellules situées à distance des sondes de cryothérapie, notamment sur la périphérie de la lésion. (à cet endroit, la température peut être supérieure à -50°C). En pratique, deux cycles de congélation – décongélation sont la plupart du temps réalisés, en l'absence de différence significative de mortalité cellulaire au-delà.

**4 - Le guidage** lors de la procédure de cryothérapie peut être réalisé via plusieurs modalités d'imagerie. L'objectif est de guider la mise en place des cryosondes au sein de la lésion, puis permet de visualiser l'étendue de la boule de glace (« ice-ball » des anglos-saxons) lors de la phase de congélation au niveau de la zone d'ablation. Cette planification et ce suivi en temps réel permet de réduire le risque de complications, particulièrement utile lorsque la lésion cible se situe à proximité de structures nobles telles que les nerfs ou la peau, et donc notamment dans le cadre des malformations vasculaires veineuses périphériques.

Il peut être réalisé sous échographie, particulièrement intéressante pour les lésions superficielles, de par sa disponibilité et son caractère non irradiant. La tomodensitométrie peut être également utilisée, notamment pour sa résolution spatiale, avec comme inconvénient principal son caractère irradiant. L'IRM présente l'avantage de bénéficier d'une excellente résolution en contraste, mais la disponibilité réduite de machine dédiée spécifiquement à des procédures interventionnelles en limite l'utilisation.

Certains auteurs utilisent l'échographie pour le placement initial des cryosondes au sein de la lésion, puis le monitoring de la formation de l'ice-ball est réalisé par la TDM.

La cryothérapie peut être réalisée sous anesthésie générale ou locale.

**Les risques éventuels** du geste percutané en lui-même sont le plus souvent mineurs et transitoires [41-42] :

- ❖ Augmentation de la douleur en post-opératoire immédiat
- ❖ Infection du foyer traité (risque estimé à moins de 2% dans la littérature)
- ❖ Hémorragie ou hématome (risque estimé à moins de 4% selon la littérature)
- ❖ Brûlure du tissu cutané au niveau du trajet des cryosondes

A la différence de la sclérothérapie, la cryothérapie ne présente pas de risque de diffusion locale ou systémique de l'agent sclérosant, et à l'inverse de la chirurgie, les risques septiques, hémorragiques, ou de cicatrisations difficiles sont modérés avec cette technique.

Aucune complication modérée ou sévère n'a été rapportée jusqu'à présent, notamment dans les publications préliminaires concernant les malformations vasculaires veineuses, même si la population traitée et le recul restent limités [30-31].

**L'objectif de cette étude est donc d'étudier la tolérance et l'efficacité à moyen terme de la cryothérapie percutanée dans la prise en charge malformations vasculaires veineuses périphériques symptomatiques en récurrence d'un traitement par sclérothérapie et/ou chirurgie, ou en cas de non-indication de ceux-ci, sur une plus grand population de patient, et d'étudier les variables éventuelles prédictives de récurrence symptomatique après cryothérapie.**

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Garzon MC., Huang JT., Enjolras O., Frieden IJ. Vascular malformations: part I. *Journal American Academic Dermatology* (2007), 56:353 - 70.
- [2] Nou M., Laroche JP., Quéré I., Bigorre M., Kovacsik H., Tapon M., Labau D., Dauzat M., Khau Van Kien A., Tumeurs et Malformations Vasculaires, Formation Médicale Continue, La Lettre Du Médecin Vasculaire, n°24, Septembre 2013.
- [3] Philandrianos C., Degardin N., Casanova D., Petit P., Bartoli JM., Bardot J., Magalon G., Diagnosis and management of vascular anomalies, *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* (2011), 56:241-253.
- [4] ISSVA Classification for vascular anomalies (Approved at the 20th International Society for the Study of Vascular Anomalies Workshop, Melbourne, April 2014).
- [5] Barreau M., Domp Martin A, Non-syndromic cutaneous vascular malformations, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2014), 141:56-67.
- [6] Mulliken JB., Glowacki J., Hemangioma and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic Reconstruction Surgery* (1982), 69:412-22.
- [7] Boon LM., Vikkula M., Vascular malformations, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, New York: Mc Graw Hill (2012):2076-94.
- [8] Kohout MP., Hansen M., Pribaz JJ., Mulliken JB., Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plastic Reconstruction Surgery* (1998), 102:643-54.
- [9] Eifert S., Villavicencio JL., Kao TC., Taute BM., Rich NM., Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance, *Journal of Vascular Surgery* (2000), 31:462-71.
- [10] Guesmi M., Leloutre B., Albertario M., Cavaleri A., Boyer C., Leroux C., Geoffray A., Anomalies vasculaires des tissus mous de l'enfant: place de l'imagerie, *Congrès de la Société Française de Radiologie* (2011).
- [11] Navarro OM., Eoghan EL., Bo-Yee N., Pediatric soft-tissue tumors and pseudo-tumors : MR imaging features with pathologic correlation, *Radiographics* (May - June 2009), vol 23(3).
- [12] Kim YW., Proper selection of patients for percutaneous embolotherapy in patients with congenital vascular malformations, *European Journal Vascular and Endovascular Surgery* (2010), 39:S49-S54.
- [13] Blaise S., Charavin-Cocuzza M., Riom H., Brix M., Seinturier C., Diamand JM., Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review. *European journal vascular and endovascular surgery* (2011), 41(3):412-7.
- [14] Petit P., Imaging in diagnosis and treatment of vascular lesions of the hand, *Chirurgie de la main* 27S (2008):S201-210.
- [15] Heit JJ., Do HM., Prestigiacomo CJ., Delgado-Almandoz JA., English J., et al., Guidelines and parameters : percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations, *Journal of Neurointerventional Surgery* (2016), 0:1-7.
- [16] McCafferty I., Management of low-flow vascular malformations: Clinical presentation, Classification, Patient Selection, Imaging and Treatment, *Cardiovascular Interventional Radiology* (2015), 38:1082-1104.
- [17] Wayne F. Yakes, Use of Multiple Sclerosant Agents in Vascular Malformation Management : A World in Endovascular Confusion and Chaos, *Invited*

Commentary, *Journal of Vascular and Interventional Radiology* (2015), 26(10):1494-1496.

[18] Dubois J., Soulez G., Oliva VL., Berthiaume J., Lapierre C., Therasse E, Soft tissue malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues, *Radiographics* (2001), 21 (6):1519-31.

[19] Spence J., Krings T., Ter Brugge KG and al., Percutaneous sclerotherapy for facial venous malformations : subjective clinical and objective MR imaging follow-up results, *American Journal of Neuroradiology* (2010), 31:955-60.

[20] Lee BB., Do YS., Byun HS., and al., Advanced management of venous malformations: complications and a review of techniques to avoid them, *Journal of Plastic Reconstruction Esthetic Surgery* (2013), 66:215-23.

[21] Lee BB., New approaches to the treatment of congenital vascular malformations - a single centre experience, *European Journal Vascular Endovascular Surgery* (2005), 30: 184-97.

[22] O'Donovan JC., Donaldson JS., Morello FP., Pensler JM., Vogelzang RL., Bauer B., Symptomatic haemangiomas and venous malformations in infants, children, and young adults: treatment with percutaneous injection of sodium tetradecyl sulphate, *American Journal of Roentgenology* (1997), 169:723-9.

[23] Khandpur S., Sharma V., Utility of intralesional sclerotherapy with 3% STS in cutaneous vascular malformations, *Dermatology Surgery* (2010), 36:340-6.

[24] Van Der Vleuten CJ., Kater A., Wijnen MH., Schultze Kool LJ., Rovers MM., Effectiveness of sclerotherapy, surgery and laser therapy in patients with venous malformations : a systematic review, *Cardiovascular and interventional radiology* (2014), 37: 997-989

[25] Upton J., Coombs CJ., Mulliken JB., Burrows PE., Pap S., Vascular malformations of the upper limb : a review of 270 patients, *Journal of Hand Surgery* (1999), 24 (5):1019-35.

[26] Roh YN., Do YS., Park KB., Park HS., Kim YW., Lee BB., Pyon JK., Lim SY., Mun GH., Kim DI., The results of surgical treatment for patients with venous malformations, *Annals Vascular Surgery* (2012), 26 (5):665-73.

[27] Childs DD., Emory CL., Successful treatment of intramuscular venous malformation with image-guided radiofrequency ablation, *Journal of vascular and interventional radiology* (2012), 23(10):1391-93.

[28] Garg S., Kumar S., Singh YB., Intralesional radiofrequency in venous malformations, *British journal of oral and maxillofacial surgery* (2015), 53(3):213-16.

[29] Thompson SM., Callstrom MR., McKusick MA., Woodrum DA, Initial results of image-guided percutaneous ablation as second-line treatment for symptomatic vascular anomalies, *Cardiovascular and interventional radiology* (2015), 38(5):1171-78.

[30] Cornelis F., Neuville A., Labreze C., Kind M., Bui B., Midy D., Palussière J., Grenier N., Percutaneous cryotherapy of vascular malformation : initial experience, *Cardiovascular interventional radiology* (2012), 36 (3):853-856

[31] Cornelis F., Havez M., Labreze C., Taieb A., Bui B., Midy D., Grenier N., Percutaneous cryoablation of symptomatic localized venous malformations : preliminary short-term results, *Journal vascular interventional radiology* (2013), 24 (6):823-827.

- [32] Kunkle DA., Uzzo RG., Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis (Meta-analysis research support, NIH, Extramural), *Cancer* (2008), 113 (10):2671-80.
- [33] Cornelis F., Balageas P., Le Bras Y., Rigou G., Boutault JR., Bouzgarrou M., Grenier N., Radiologically-guided thermal ablation of renal tumors, *Diagnostic and Interventional Imaging* (2012), 93 (4):246-61.
- [34] Buy X., Lang H., Garnon J., Gangi A., Percutaneous ablation of renal tumors : radiofrequency ablation or cryoablation ?, *Journal of radiology* (2011), 92(9):774-88.
- [35] Tuncali K., Morrison PR., Winalski CS., Carrino JA., Shankar S., Ready JE., Van Sonnenberg E., Silverman SG., MRI-guided percutaneous cryotherapy for soft-tissue and bone metastases: initial experiences, *American journal of roentgenology* (2007), 189(1):232-9.
- [36] Jungraithmayr W., Burger D., Olschewski M., Eggstein S., Cryoablation of malignant liver tumors : results of a single center study, *Hepatobiliary and pancreatic diseases international* (2005), 4(4):554-60.
- [37] Kujak JL., Liu PT., Johnson GB., Callstrom MR., Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoids tumor, *Skeletal Radiology*, (2010), 39 (2):175-82.
- [38] Cornelis F., Italiano A., Al-Ammari S., Kind M., Stoeckle E., Gangi A., Palussière J., Bui BN., Successful iterative percutaneous cryoablation of multiple extra-abdominal desmoids tumors in a patient with Gardner syndrome, *Journal of Vascular and Interventional Radiology* (2012), 23 (8):1101-3.
- [39] Lippa N., Sargos P., Italiano A., Kind., Dallaudiere B., Hauger O., Cornelis F., Standardization of selection criteria for percutaneous image-guided cryoablation of recurrent soft-tissue sarcomas, *Diagnostic and interventional imaging* (2014), 98 (11):1071-77.
- [40] Gage AA., Baust JM., Baust JG., Experimental cryosurgery investigations in vivo, *Cryobiology* (2009), 59(3):229.
- [41] Theodorescu D., Cancer cryotherapy : evolution and biology, *Reviews in urology* (2004), 6(4):9-19.
- [42] Cornelis F., Havez M., Lippa N., Al-Ammari S., Verdier D., Carteret T., Amoretti N., Gangi J., Palussiere J., Hauger O., Grenier N., Radiologically guided percutaneous cryotherapy for soft-tissue tumors : a promising treatment, *Diagnostic and interventional imaging* (2013), 94(4)364-370.

**Mid-term outcomes after percutaneous cryoablation of venous vascular malformations: a five-year single institution experience**

F. Marin<sup>1</sup>, MD; C. Labrèze<sup>2</sup>, MD; V. Pinsolle<sup>3</sup>, MD; Y. Le Bras<sup>1</sup>, MD; D. Midy<sup>5</sup>, MD; N. Grenier<sup>1</sup>, MD; F. Cornelis<sup>1</sup>, MD, PhD

From:

<sup>1</sup> Department of Radiology, Pellegrin Hospital, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> Department of Pediatric Dermatology, Pellegrin Hospital, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Department of Aesthetic Surgery, Pellegrin Hospital, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Department of Vascular Surgery, Pellegrin Hospital, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

**Manuscript type:**

Original research

**Corresponding author:**

F. Cornelis

**Email address:**

**Telephone number:**

**Fax number:**

**Conflict of Interest statement:**

All authors have no conflicts of interest to declare.

**Word count:** 3020

**Acknowledgements:**

The authors thank Pippa McKelvie-Sebileau for medical editorial services.

**ABSTRACT:**

**Purpose:** To report the mid-term outcomes of percutaneous cryoablation (PCA) of venous vascular malformations (VVM).

**Material and Methods:** In this mono-institutional IRB-approved retrospective study, 24 patients (6 male and 18 female; mean age: 31 years, range: 12-64) presenting VVM in soft tissue and treated with PCA were consecutively included from 2011 to 2015. PCA was approved in a multidisciplinary team meeting and offered as second-line therapeutic option after sclerotherapy and when en-bloc resection was not possible (due to lesion location, size or previous failure) or refused by the patient. Other eligibility criteria included initial radiological diagnosis of VVM and clinical and MR imaging follow-up of at least 6 months. Safety was evaluated using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Events toxicity scale. Disease-free survival (DFS) and local tissue control (LTC) rates were calculated based on symptoms and volume evolution, respectively.

**Results:** Mean follow-up was 18.7 months (6-48). Nine (37.5%, 9/24) adverse effects occurred but only three (12.5%, 3/24) were severe (grade 3). Mean pain assessed by visual analogic scale (VAS) was 41.7mm (0-80) before treatment and 20.3mm (0-80) ( $P=0.01$ ) after. Mean volume decreased significantly after treatment from 22.4cm<sup>3</sup> (0.9-146) to 8.35cm<sup>3</sup> (0-81.3) ( $P<0.001$ ). Pain recurred in nine patients and size of one lesion increased. The DFS and LTC rates were 54% [95%CI: 22.94-77.27] and 93.33% [61.26-99.03] at 24 months, respectively. Only VVM volume >10cm<sup>3</sup> was associated with a higher risk of local recurrence ( $P=0.05$ ).

**Conclusion:** PCA appears to be safe and effective for local control of VVM according to mid-term results.

**Key-words:**

Vascular malformation; cryoablation; soft tissue; ultrasound; tolerance

**Advances in knowledge:**

- Percutaneous cryoablation of venous vascular malformations appeared well tolerated with only three severe adverse effects reported in this mid-term study (12.5%, 3/24).
- While transitory swelling may occurred after treatment, size of vascular malformations decreased significantly after percutaneous cryoablation ( $P<0.001$ ).
- Pain decreased significantly after percutaneous cryoablation ( $P=0.01$ ).

**Implications for patient care:**

- Local control is high after percutaneous cryoablation of small venous vascular malformations as local tissue control rate is at 93.33% [61.26-99.03] at 24-months.
- Cryoablation remain effective on pain even in mid-term as disease free survival rate is at 54% [95% confidence interval: 22.94-77.27] at 24-months.

**Summary statement:**

Percutaneous cryoablation offers satisfactory mid-term clinical outcomes, with a disease free survival of 75% at 12-months and 54% at 24-months.

## **INTRODUCTION**

The therapeutic management of symptomatic vascular malformations remains challenging [1-3]. Over the last decades minimally-invasive techniques such as trans-arterial embolization or percutaneous sclerotherapy have become the standard before surgery [4-5]. Nevertheless, in some cases, therapeutic standards offer limited efficacy or may be contra-indicated. Recently, alternative techniques such as radiofrequency [6-8], laser [9], high intensity focal ultrasound [10] or percutaneous cryoablation (PCA) [9, 11-13] have been proposed to treat venous vascular malformations (VVM) with promising preliminary results. Such alternatives would be useful to increase therapeutic options for patients experiencing recurrences or persistence of symptoms after standard treatment.

Among these newly developed techniques, PCA has emerged as an alternative to surgical resection to treat many types of inoperable tumors in several deep organs including kidneys [14-15], liver, adrenal glands, lung, and prostate [16-17] as well as in superficial tissues [18-19]. Cryoablation involves the insertion of probes into a target in order to administer tissue-ablative freezing temperatures [20]. PCA has drawn particular interest, mainly due to its minimally invasive nature and the reported control of cryoablation volume by imaging [11, 21-23]. Cryoablation leads to immediate disruption of the tissue structure and cellular damage. The necrosis observed in the ablated lesion is mediated by mechanical disruption from crystallization, osmotic changes, and vascular stasis [24]. Therefore, PCA, as sclerotic agents, may overcome the limitation of embolic agents to treat VVM by affecting the endothelial cells itself, and thus avoiding the stimulation of neovascular growth due to angiogenesis factor release and recanalization by chemotactic cellular factor released from intact endothelial cells remaining into the targeted area [25]. However compared to sclerotherapy, which

targets abnormal vessels only, cryoablation ablates the venous malformations and surrounding tissues altogether.

An initial report on four cases of VVM treated with PCA obtained local control which was confirmed at 6-7 months [12]. Another series of 6 cases reported pain relief for all patients and 2 minor complications during follow-up ranging from 2 to 62 months [9]. However, these preliminary findings require evaluation on a larger patient population with longer follow-up before conclusions can be drawn. The purpose of this study was therefore to report the mid-term outcomes of percutaneous cryoablation of VVM. We also investigated whether patient and VVM variables would be predictive of local recurrence.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Patient selection**

This single-institution retrospective study was approved by the institutional review board and informed consent was obtained. Patients treated between January 2011 and December 2015 by PCA with presence of a symptomatic (pain or discomfort) VVM assessed either by Doppler ultrasound (US) and magnetic resonance (MR) imaging were included.

MRI examinations were performed with a 1.5T Aera Siemens scanner (Erlangen, Germany). Study protocol consisted of the following sequences: T1-weighted (TR 409–765, TE 7.8–11 ms) before and after administration of contrast medium with fat saturation (Gadovist, gadobutrol, Bayer Healthcare, Germany, at a dose of 0.1 ml/kg) and T2-weighted (TR 4440–6340, TE 96–100 ms) with fat saturation performed in three

basic planes. FOV was determined at 23×23 cm, voxel size from 0.5×0.5×3.0 mm to 0.8×0.8×4.0 mm, flip angle between 90 and 150 degrees.

The cryoablation treatment option was approved in a multidisciplinary team (MDT) meeting. PCA was offered as second-line therapeutic option after sclerotherapy and when en-bloc resection was not possible (due to lesion location, size or previous failure) or refused by the patient.

### **Cryoablation Procedures**

After the initial consultation with a radiologist, a pre-anesthesia consultation was planned. Patients were hospitalized for two days. Cryoablation was carried out under US guidance by two of the authors (F.C. and N.G. with 10 and 30 years' experience, respectively) according to the technique previously described in detail in [12] and summarized here. The percutaneous cryoprobes IceRod™ (Galil Medical, Israel) were used for all patients. Cryoablation needles are connected to a cryoablation system via thin, flexible gas tubing. The needles are intended to convert high-pressure gas to either a very cold freezing application using Argon gas or to a warm thawing application using Helium gas. Gas only flow through the system and the needles. The 17-gauge cryoprobes were introduced into the masses along their long axis, parallel to the skin when superficial. Based on operators' experience (12, 18), the mean distance between the skin or nerves and the cryoprobes had to be more than 5mm to allow adequate hydrodissection with saline and in order to avoid complications. To cover the entire lesion along the long axis, a first cycle of cryoablation could be performed with the cryoprobes fully inserted, followed by an optional second cycle after retraction of the probe along the axes or displacement of the probes, if necessary. Operators verified that no ice extension to the skin occurred during cycles which involved freezing with Argon

gas circulating into the cryoprobes, followed by an equivalent time of passive and active thawing with Helium gas, followed by another equivalent freezing. During cryoablation cycles, the ice volume was observed by real-time US. Ice extension was also assessed by real-time US monitoring. Duration of freezing, which is linked to ice-ball volume, was adapted accordingly in order to cover the lesion and to protect the skin or structures at risks. At the end of the cryoablation procedures, the probes were removed through active thawing. The patients were observed for 24 hours for possible complications such as skin burns, pain and fever or neurologic disorders, and adequate treatment was proposed if necessary.

### **Follow-up**

Clinical and imaging follow-up was planned for at least six months for all patients and collection of imaging and clinical follow-up continued until the end of June 2016 depending on symptoms. All patients received follow-up using MR imaging (Aera 1.5T, Siemens, Erlangen, Germany) with contrast injection (figure 2). The first MR imaging follow-up was performed at six months after ablation for evaluation of the primary efficacy. MR imaging were obtained thereafter depending on clinical follow-up, to assess the local efficacy and the absence of local tissue progression.

### **Data Collection and Statistical Analysis**

All patient data were compiled into a worksheet for storage (Excel; Microsoft, Redmond, WA, USA) and all images were reviewed in consensus by two board-certified radiologists (F.M. and F.C.). Pain was assessed by the visual analogic scale (VAS). Procedure-related complications and side effects were noted and classified on the basis of criteria proposed by the Society of Interventional Radiology [26] and the National Cancer

Institute Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE, version 4.0). Primary efficacy was assessed on first imaging follow-up obtained six months after cryoablation. Efficacy was based on the absence of high signal intensity on T2-weighted imaging or any enhancement within the ablated zone on the MR imaging follow-up. Complete ablation (for the evaluation of primary treatment failure) was considered to be achieved in the absence of enhancement within the VVM on the first MR follow-up. Enhancement or enlargement of the ablation area on subsequent imaging after an initially negative imaging study was considered to show in situ tissue recurrence. Enhancement on T1w or high signal intensity on T2w sequences outside the ablative zone was considered as a non-ablated tissue on first MR follow-up or local recurrence if discovered later.

Disease-free survival (DFS), assessed clinically, and local tissue control (LTC), assessed radiologically, were evaluated for all patients. DFS was defined as the time from cryoablation to recurrence of symptoms (i.e. pain) or last date of follow-up. Imaging outcomes concerning VVM evolution were evaluated on volume criteria. As it is not uncommon to observe an initial increase in size after treatment due to local inflammatory alterations caused by the procedure of cryoablation [21], only follow-up imaging performed at least 6 months after the procedure were considered to assess the LTC in order to overcome these local inflammatory alterations. The survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method.

Quality of life (QoL) and physical function were assessed by European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30) at the date of last follow-up [27].

It was assessed whether various patient and VVM variables were associated with local recurrence (age, volume (>10cm<sup>3</sup> vs. <10cm<sup>3</sup>), location (extremities vs. trunk)) using univariate regression analysis. All statistical tests were two-sided (Wilcoxon) and

$P < 0.05$  was considered to indicate a significant difference. All statistical analyses were performed using (Stata, StataCorp, College Station, Texas, USA).

## **RESULTS**

### **Patients**

Twenty four patients were consecutively included (Table 1). Patient ages ranged from 12 to 64 years (mean 31 years). Pain assessed by VAS ranged from 0 to 80 mm (mean 41.7 mm). The maximal diameter of the VVM ranged from 11 to 119mm (mean 59.2mm) and volume from 0.9 to 146cm<sup>3</sup> (mean 22.4cm<sup>3</sup>). Fourteen patients had local recurrence after receiving previous sclerotherapy (58.3%, 14/24), four after receiving surgical resection (16.7%, 4/24) and two after having received both techniques (8.3%, 2/24). Four patients (16.7%, 4/24) had not received any treatments before PCA. The initial diagnosis was made 7.9 years in mean before PCA (1 – 36 years).

Pt	Age (yrs)	Sex	Previous treatments	Location	Maximal Diameter (mm)	Volume (cm <sup>3</sup> )	Number of probes	Anesthesia	Complications (Grade NCI-CTCAE)	Follow-up (months)	Clinical outcomes	DFS (months)	Volume (cm <sup>3</sup> )	Radiological outcomes	Radiological response (%)	Local tissue Control (months)
1	32	F	sclerosis x1 surgery x2	thigh	53	12.4	2	Sedation analgesia	Discomfort (1)	32	Pain Recurrence	32	0	-	-100.0	-
2	24	F	sclerosis x4	foot	65	23.3	2	Local	Toe retraction (2)	29	Pain Recurrence	6	12.5	Residual tissue	-46.4	-
3	24	M	sclerosis x1	thigh	48	25.8	2	General	Discomfort (1)	13	-	-	1.7	Residual tissue	-93.4	-
4	19	F	sclerosis x1	thigh	40	2.3	2	General	-	13	-	-	2.5	Residual tissue	8.7	13
5	19	M	sclerosis x1	thigh	41	7.4	1	General	-	6	-	-	4	Residual tissue	-45.9	-
6	39	F	sclerosis x2	arm	115	59.1	2	General	Edema (1)	27	Pain Recurrence	13	49.2	Residual tissue	-16.8	-
7	26	F	sclerosis x1	calf	11	1.9	2	General	-	24	Pain Recurrence	6	0.5	Residual tissue	-73.7	-
8	31	M	surgery x2	foot	46	15.7	1	General	-	24	Pain Recurrence	23	5.3	Residual tissue	-66.2	-
9	27	M	sclerosis x1	thigh	30	4	2	General	-	6	-	-	0	-	-100.0	-
10	18	F	sclerosis x1	calf	30	4.4	1	General	Dysesthesia (3)	22	Pain Recurrence	2	0	-	-100.0	-
11	40	M	sclerosis x1	thigh	48	6.7	1	General	-	19	-	-	5.7	Residual tissue	-14.9	-
12	64	F	sclerosis x2	calf	17	0.9	1	General	-	12	-	-	0	-	-100.0	-
13	39	F	sclerosis x2	thigh	41	6.7	2	General	-	6	-	-	0	-	-100.0	-
14	22	F	sclerosis x1	thigh	71	12.2	1	General	Sciatic paralysis (3)	6	Pain Recurrence	6	4.7	Residual tissue	-61.5	-
15	37	F	-	pectoral	49	47.4	2	General	-	48	-	-	0	-	-100.0	-
16	19	F	sclerosis x5 Surgery x1	calf	50	6.4	2	General	Dysesthesia (3)	26	Pain Recurrence	4	0	-	-100.0	-
17	14	F	-	calf	112	6.7	2	General	-	30	-	-	0	-	-100.0	-
18	20	F	sclerosis x1	calf	36	10.9	1	General	-	21	Pain Recurrence	4	0	-	-100	-
19	45	F	surgery x2	paraspinal	87	40.5	4	General	Edema (1)	44	-	-	1.6	Residual tissue	-96.0	-
20	26	F	surgery x1	arm	119	146	3	General	-	15	-	-	81.3	Residual tissue	-44.3	-
21	54	F	surgery x1	calf	68	17.8	2	General	Edema (1)	6	-	-	1.7	Residual tissue	-90.4	-
22	12	F	-	calf	86	26.1	2	General	-	7	-	-	8.4	Residual tissue	-67.8	-
23	42	F	sclerosis x2	calf	102	25.7	1	General	-	7.5	-	-	20.8	Residual tissue	-19.1	-
24	52	M	-	pectoral	56	26.4	2	Local	-	6	-	-	0	-	-100.0	-
<i>Mean (range)</i>	<i>31 (12-64)</i>				<i>59.2 (11-119)</i>	<i>22.4 (0.9-146)</i>				<i>18.7 (6-48)</i>		<i>10.7 (2-32)</i>	<i>8.4 (0-81.3)</i>		<i>-72% (-100 - +9.0)</i>	

**Table 1: Patient and tumor characteristics for patients with venous vascular malformations treated with cryoablation**

### Procedural information

A single session of cryoablation was administered for each VVM under US guidance. Twenty-one procedures were performed under general anesthesia (87.5%, 21/24) and 3 procedures under local anesthesia and/or conscious sedation (12.5%, 3/24). One to four percutaneous cryoprobes were introduced into the masses (median: 2). Mean procedural time was 26 minutes (range 9-60). A technical success was reported for all procedures. All patients were discharged within 2 days (Table 1).

### **Tolerability**

Postoperative low level pain and soft-tissue edema disappeared within one month after cryoablation for all patients. No skin complications (infection or necrosis) were reported. According to CTCAE criteria, 9 patients had adverse effects (37.5%, 9/24). Only 3 patients (12.5%, 3/24) presented a severe complication due to neurologic disorders (2 dysesthesia, 1 sciatic paralysis). A conservative treatment was proposed for all these patients.

### **Primary efficacy**

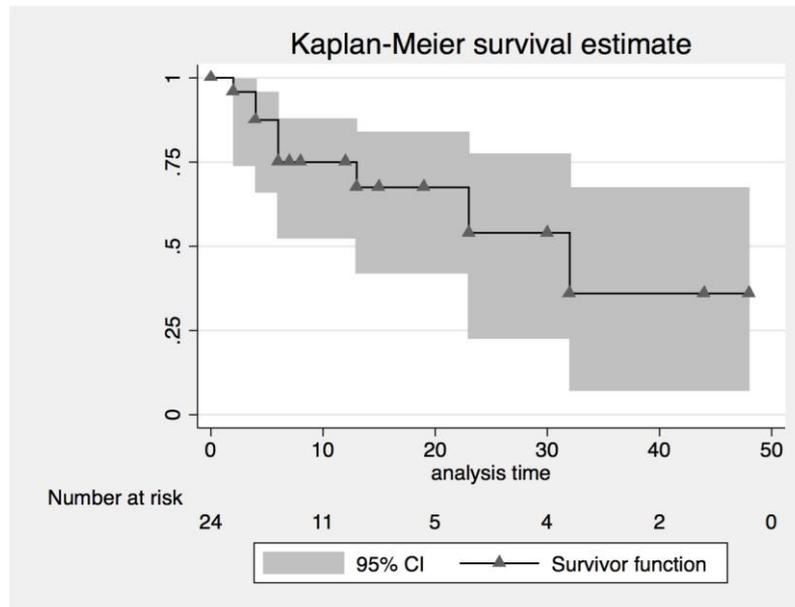
On the first imaging follow-up at six months, no residual enhancement or T2w signal intense mass was detected for 10 lesions (41.7%, 10/24), whereas residual unablated tissue segments outside the ablation zone were observed for the remaining lesions (58.3%, 14/24). No enhancement was observed within the ablation zone.

### **Clinical and radiological outcomes**

The mean follow-up was 18.7 months (SD: 12.3 months) with a median follow-up of 17 months (range: 6 to 48 months). Mean pain assessed by VAS decreased significantly to 15.3mm (range 0-75) at 6 months compared to baseline (41.7mm) ( $P=0.003$ ) and 20.3mm (range 0-80) later ( $P=0.01$ ).

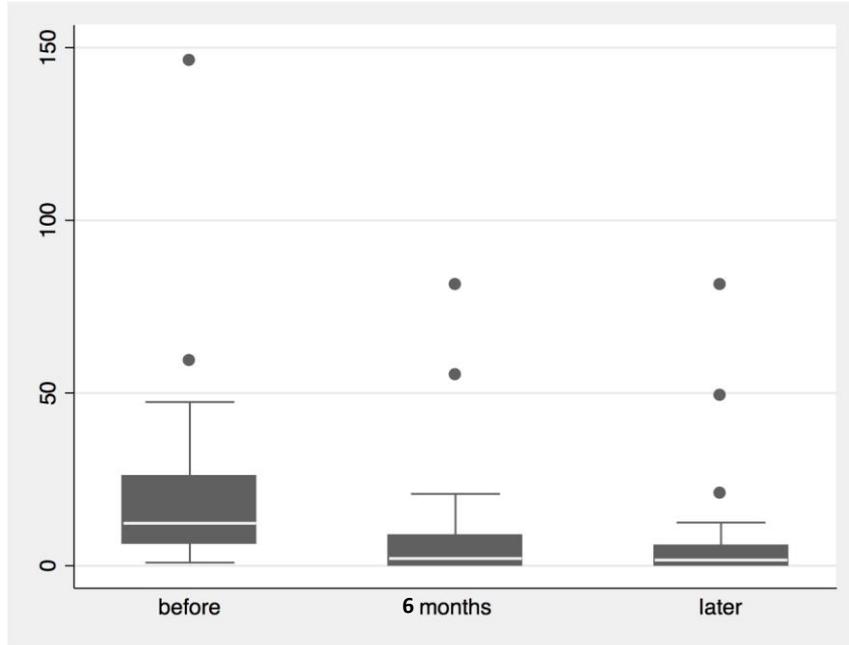
According to the Kaplan Meier method, DFS was 75% [95%CI: 52.62-87.91] at 6 and 12 months; 54% [22.94-77.27] at 24 months; and 36% [7.25-67.18] at 48 months (Figure 1). Nine patients (37.5%, 9/24) experienced local pain recurrence between 2 and 32 months after the procedure (mean: 10.7 months). This recurrence of painful symptoms was induced by residual tissue in 5 cases (55.6%, 5/9) but never by in situ recurrence. Of note, four patients (44.4%, 4/9) presented recurrences of pain without residual

tissue (cases 1, 10, 16 and 18) after treatment. Conservative treatment and close follow-up were proposed after discussion in a multidisciplinary committee for all of these patients but one, who received additional sclerotherapy (patient 18).

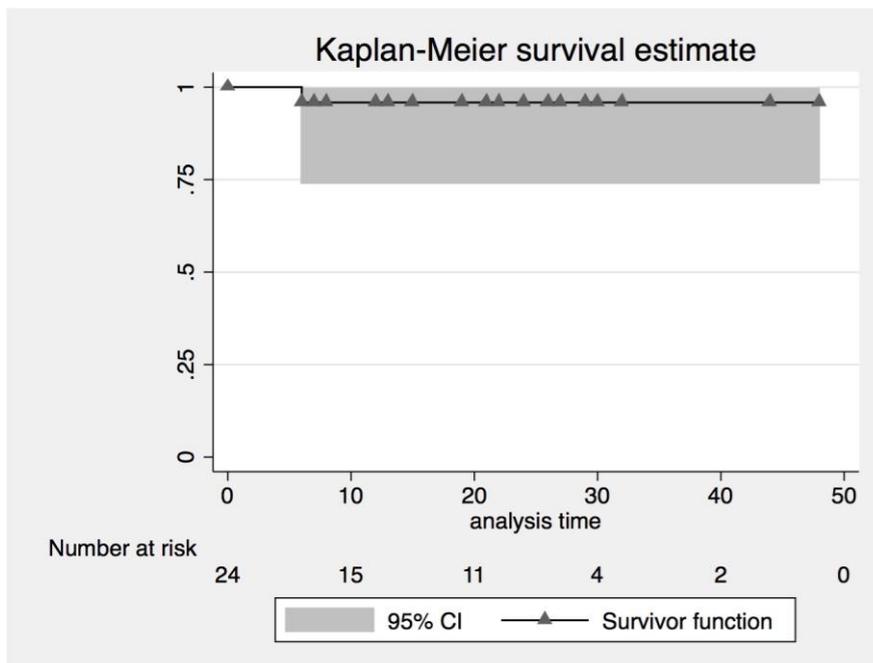


**Figure 1: Disease-free survival after cryoablation of venous vascular malformations**

Mean volume decreased significantly from 22.4cm<sup>3</sup> (baseline) to 9.26cm<sup>3</sup> (range 0-81.3) ( $P<0.001$ ) at 6 months, and to 8.35 cm<sup>3</sup> (range 0-81.3) ( $P<0.001$ ) thereafter (Figure 2). The median change in volume was -77.6% at 6 months (mean: -67.3%; range: -100% to +8.7%) and -91.9% on the last examination (mean: -72%; range: -100% to +8.7%). According to the Kaplan Meier method, LTC at 6 and 12 months was 100%, decreasing thereafter to 93.33 % [61.26 - 99.03] (Figure 3). The maximal diameter was 32.4mm in mean (range: 0-119) at 6 months and 31.2mm in mean (range: 0-115) on the last examination.



**Figure 2: Box-plots of the volume (cm<sup>3</sup>) assessed by MR imaging before, at 6 months and at the date of last follow-up after cryoablation. (A significant difference was observed.)**

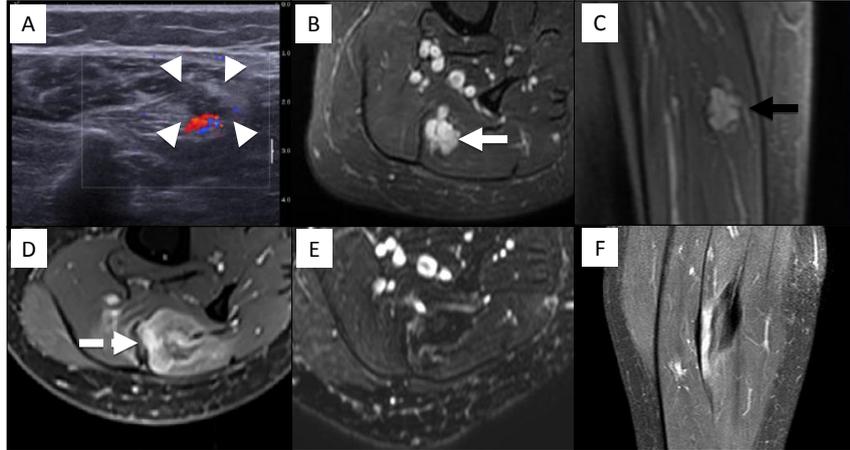


**Figure 3: Local tissue control based on evolution of volume of venous vascular malformations after cryoablation.**

Among the 14 patients (58.3%, 14/24) with residual tissue, no local pain was reported in nine (66.6%, 9/14) whereas five patients (33.3%, 5/15) reported pain. On the last follow-up, all residual tissues (92.9%, 13/14) but one had decreased in size. One lesion showed a moderate size increase during follow-up (patient 4, +8.7%), without recurrence of pain.

For the 6 patients completely responder (figure 4), without pain recurrence or residual tissue, the QoL and the physical functioning scores assessed by the EORTC QLQ-C30 were 83.2 (67-100) and 95.8 (87-100), respectively. For patients presenting residual tissue on MR imaging (n=14), the nine patients without pain had QoL and physical functioning scores of 84.3 (83-100) and 95.3 (84-100), respectively, while for the 5 patients presenting recurrences of symptoms, the scores were 75 (67-83) and 83 (74-91), respectively (p=0.29 and p=0.06). For both groups, no significant differences were observed compared to the group of complete responders (p=0.7 and p=1; p=0.33 and p=0.07). For the four remaining patients with local pain recurrence but no residual tissue on MR imaging (figure 5), the QoL and the physical functioning scores were 39 (17-58) and 65.7 (57-70). A significant difference was observed for both items compared to complete responders and other two groups (all  $P=0.03$ ).

In the univariate analyses, an initial volume  $>10\text{cm}^3$  was the only parameter associated with a higher risk of local recurrence ( $P=0.05$ ).



**Figure 4: Imaging assessment performed before treatment and imaging follow-up in a recurrent venous malformation of the thigh in a 64-year-old woman (patient 12):**

*A:* Doppler-Ultrasound showing the recurrent intramuscular venous malformation (*arrowheads*) previously treated with 2 sclerosis sessions.

*B:* Corresponding T2-weighted with fat saturation (*white arrow*) MR image in axial plane.

*C:* Contrast-enhanced T1-weighted with fat saturation MR image in sagittal plane showed the lesion (*black arrow*).

*D:* Axial contrast-enhanced T1-weighted with fat saturation MR image performed at 6 months after treatment and showed an heterogeneous contrast enhancement (*dashed arrow*) surrounding the ablation zone.

*E:* Axial T2-weighted with fat saturation MR images performed at 12 months after treatment and showed a slight high signal intensity surrounding the ablation zone.

*F:* Corresponding contrast-enhanced T1-weighted with fat saturation MR image in sagittal plane showing similar findings. Only a slight enhancement surrounding the ablative site remained. The volume of enhanced tissue decreased from 0.9cm<sup>3</sup> to 0cm<sup>3</sup> and the VAS from 40mm to 33mm at 12 months.



**Figure 5: Imaging assessment performed before treatment, and imaging follow-up in a recurrent venous malformation of the thigh in an 18 year-old woman (patient 10):**

*A:* Ultrasound showed a well-defined mass of heterogeneous echotexture without clearly identified cystic spaces within (*arrowheads*), corresponding to the intramuscular venous malformation previously treated with 1 session of sclerotherapy. On Doppler, there was only weak low-flow Doppler signal.

*B:* T2-weighted with fat saturation in sagittal plane (*white arrow*) MR image showed the well-defined, lobulated and heterogeneous high signal intense venous malformation.

*C:* Contrast-enhanced T1-weighted with fat saturation in axial plane MR image showed marked signal enhancement in parts of the areas of the lesion.

*D:* Axial T2-weighted with fat saturation MR image performed at 22 months after treatment. T2-w image showed no residual high signal intensity into the mass.

*E:* Corresponding T2-weighted with fat saturation MR image in the sagittal plane.

*F:* Contrast-enhanced T1-weighted with fat saturation MR image in the axial plane showed only a slight enhancement surrounding the ablation zone but no residual mass or muscle enlargement. The volume of the enhanced vascular malformation decreased from 4.4cm<sup>3</sup> to 0cm<sup>3</sup> but local pain recurrence occurred 2 months after cryoablation.

## **DISCUSSION**

This retrospective study is the largest to date describing outcomes after PCA of VVM in mid-term. These results support the findings of previous smaller series [9,12], that PCA of VVM is well tolerated and effective in mid-term for the treatment of symptoms related to VVM, even for patients who have received previous treatments.

PCA was easy to perform under imaging guidance. After regression of any postoperative edema, pain was mild and recovery rapid. In addition, as tested with 3 patients in our study, PCA can be performed under local anesthesia, allowing the radiologist to maintain interactions with the patient during the procedure to avoid neurological impairments. However, the occurrence of complications, albeit rare, highlights the necessity for better imaging monitoring. Planning or follow-up are facilitated by comprehensive analysis of contrast-enhanced CT or MRI that visualize tissue limits after injection [28-30]. However, while US guidance could be useful for targeting, as VVM are usually superficial and well visualized, it may be difficult to accurately determine the whole ablation volume using this technique. CT or MR monitoring of the cryoablation procedure may be useful in this regard, as proposed by Thompson et al [9].

The present results indicate that **PCA offers satisfactory mid-term clinical outcomes, with a DFS of 75% at 12 months and 54% at 24 months.** Among the 14 patients with residual tissue, no local pain was reported in nine. This is consistent with previous results [9, 12, 13] and provides further support for the claim that PCA may provide a local analgesic effect even in mid-term. Among the nine patients with recurrence of pain, symptoms were in relation with unablated tissue in most of the cases (n=5) but never with in situ recurrence. The recurrence of pain for the other four patients, who had no residual tissue visible on MR imaging after PCA, may have been related to the aftermath of previous treatment, as PCA was performed as second line therapy for these patients.

The significant differences for the quality of life and physical functioning scores observed for this group of patients compared to all other groups may support this hypothesis.

These mid-term results show that local control may be achieved with PCA. Complete treatment was obtained for 10 patients in our study, while partial treatment was observed on follow-up imaging in the other patients. This is likely related to the ability of PCA to cover the entire volume of the VVM, with a higher risk of incomplete treatment observed for  $VVM > 10\text{cm}^3$  in our study. This finding is concordant with the literature on PCA, as proposed in desmoid tumors [18-19]. Although not identified in our study, it may also be related to difficulties in placing the cryoprobes adequately, for example when the mass is situated close to the skin or in atypical locations such as the extremities, which are both factors identified to be associated with higher risks of incomplete treatment as observed in desmoid tumors [18]. Combined therapy or better selection of patients could improve local control. The absence of in situ recurrences in our mid-term study supports the mechanism of action of PCA. By affecting the endothelial cells itself, which may avoid the stimulation of neovascular growth and recanalization, PCA may show similar effect than sclerotherapy within the targeted zone [25]. Prospective studies comparing PCA and sclerotherapy in first intention will shed more light on this question and provide comparative data.

Our study has a number of limitations as it includes a small number of patients and the mean duration of follow-up was only 18.7 months, which may underestimate the number of recurrences. The inclusion of patients previously treated presenting recurrences is also a source of interpretation bias. The small number of procedures can be explained by the fact that vascular malformations are relatively rare. Procedures were carried out case-by-case after discussion in specific multidisciplinary team

meetings. We only treated small-localized venous malformations of soft tissue located in the muscle or subcutaneous area. Cryoablation could be challenging and may be less effective for large proportions of venous malformations, which are often infiltrative and/or have skin involvement. However, for multiple venous malformations, cryoablation may also have a role, since multiple sites could be treated either in one or multiple procedures, depending upon their location and patient positioning, as proposed recently for desmoid tumors [18]. We did not include high-flow vascular malformations as percutaneous treatments are not the standard of care of such highly arterialized malformations. The convection effect of the blood flow may be a limit to the ice growth. Further investigation is required to evaluate cryoablation in this indication.

In summary, according to these mid-term results, PCA seems to be safe and effective in treating symptoms related to venous vascular malformations. Positive impact on clinical symptoms was observed, even if the malformation was partially treated. However, safety margins with sensitive structures as skin or nerves need to be respected and patients must be carefully evaluated and selected before any procedure in order to purpose cryoablation only for patients fully justifying this alternative treatment and ensuring good security conditions. While this minimally invasive therapeutic option could contribute to the improvement of quality of life of patients, longer term imaging follow-up remains necessary for confirmation.

## References

- [1] Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. *Seminars in vascular surgery*. 1993;6(4):204-18.
- [2] Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):893-906; quiz 7-8.
- [3] Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions [corrected], diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):909-23; quiz 24.
- [4] Kim YW. Proper selection of patients for percutaneous embolosclectherapy in patients with congenital vascular malformations (CVMs). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39 Suppl 1:S49-54.
- [5] James CA, Braswell LE, Wright LB, et al. Preoperative sclerotherapy of facial venous malformations: impact on surgical parameters and long-term follow-up. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(7):953-60.
- [6] Childs DD, Emory CL. Successful treatment of intramuscular venous malformation with image-guided radiofrequency ablation. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2012;23(10):1391-3.
- [7] van der Linden E, Overbosch J, Kroft LJ. Radiofrequency ablation for treatment of symptomatic low-flow vascular malformations after previous unsuccessful therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(5):747-50.
- [8] Garg S, Kumar S, Singh YB. Intralesional radiofrequency in venous malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(3):213-6.
- [9] Thompson SM, Callstrom MR, McKusick MA, Woodrum DA. Initial Results of Image-Guided Percutaneous Ablation as Second-Line Treatment for Symptomatic Vascular Anomalies. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38(5):1171-8.
- [10] van Breugel JM, Nijenhuis RJ, Ries MG, et al. Non-invasive magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation of a vascular malformation in the lower extremity: a case report. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2015;3:23.
- [11] Cornelis F, Neuville A, Labreze C, et al. Percutaneous cryotherapy of vascular malformation: initial experience. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(3):853-6.
- [12] Cornelis F, Havez M, Labreze C, et al. Percutaneous cryoablation of symptomatic localized venous malformations: preliminary short-term results. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(6):823-7.
- [13] Shaikh R, Alomari AI, Kerr CL, Miller P, Spencer SA. Cryoablation in fibroadipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option. *Pediatr Radiol*. 2016.
- [14] Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol*. 2008;179(18423719):2136-40.
- [15] Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113(10):2671-80.
- [16] Habash RW, Bansal R, Krewski D, Alhafid HT. Thermal therapy, Part III: ablation techniques. *Crit Rev Biomed Eng*. 2007;35(1-2):37-121.

- [17] Solomon SB, Silverman SG. Imaging in interventional oncology. *Radiology*. 2010;257(3):624-40.
- [18] Havez M, Lippa N, Al-Ammari S, et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2014;37(6):1500-6.
- [19] Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal radiology*. 2010;39(2):175-82.
- [20] Weld KJ, Landman J. Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumours. *BJU Int*. 2005;96(9):1224-9.
- [21] Cornelis F, Havez M, Lippa N, et al. Radiologically guided percutaneous cryotherapy for soft tissue tumours: A promising treatment. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(4):364-70.
- [22] Tuncali K, Morrison PR, Winalski CS, et al. MRI-guided percutaneous cryotherapy for soft-tissue and bone metastases: initial experience. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(1):232-9.
- [23] Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology*. 2010;254(20032160):301-7.
- [24] Walder HA. Application of cryotherapy in cerebrovascular anomalies: an experimental and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34(1):105.
- [25] Yakes WF. Use of Multiple Sclerosant Agents in Vascular Malformation Management: A World in Endovascular Confusion and Chaos. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(10):1494-6.
- [26] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2005;16(6):765-78.
- [27] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group, The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition), published by European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels, 2001
- [28] Breugem CC, Maas M, Reekers JA, van der Horst CM. Use of magnetic resonance imaging for the evaluation of vascular malformations of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(4):870-7.
- [29] Breugem CC, Maas M, van der Horst CM. Magnetic resonance imaging findings of vascular malformations of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(4):878-84.
- [30] Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol*. 2009;38(6):535-47.

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.**

## **RESUME**

### **Résultats à moyen terme après cryoablation percutanée de malformations vasculaires veineuses : 5 ans d'expérience**

**Introduction :** Rappporter les résultats à moyen terme de la cryoablation percutanée dans le traitement des malformations vasculaires veineuses (MVe). **Matériel et Méthodes :** Dans cette étude unicentrique rétrospective, 24 patients (18 femmes, 6 hommes, âge moyen : 31 ans [12-64 ans]) présentant une MVe des tissus mous et traités par cryothérapie ont été inclus consécutivement entre 2011 et 2015. L'indication de cryothérapie était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire, proposée en seconde ligne thérapeutique après sclérothérapie percutanée, ou lorsque qu'une exérèse chirurgicale en mono-bloc n'était pas réalisable (en rapport avec la localisation de la lésion, la taille ou un échec antérieur), ou refusée par le patient. Les autres critères d'éligibilité étaient un diagnostic initial radiologique de MVe, et un suivi clinique et par IRM d'au moins six mois après la cryoablation. La tolérance était évaluée en utilisant l'échelle de toxicité du National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI-CTCAE). Les taux de survie sans récurrence et de contrôle lésionnel local étaient évalués en se basant, respectivement, sur les symptômes et l'évolution du volume à l'IRM. **Résultats :** La durée moyenne de suivi a été de 18.7 mois [6-48]. Neuf (37.5%, 9/24) évènements indésirables sont survenus, mais seulement 3 (12.5%, 3/24) sévères (grade 3 de la NCI-CTCAE). La douleur moyenne, évaluée par échelle visuelle analogique était de 41.7mm [0-80] avant le traitement, et 20.3mm [0-80] ( $P=0.01$ ) à moyen terme. Le volume lésionnel moyen a significativement diminué après la cryoablation, passant de 22.4(0.9-146) à 8.35cm<sup>3</sup> (0-81.3) ( $P<0.001$ ). La douleur a récidivé chez 9 patients (37.5%, 9/24), et une MVe a progressé en volume. Les taux de survie sans récurrence et de contrôle lésionnel local étaient de 54% [IC95% : 22.94-77.27] et 93.33% [IC95% : 61.26-99.03] à 24 mois, respectivement. Seul un volume lésionnel > 10cm<sup>3</sup> de la MVe était associé à un risque plus important de récurrence locale ( $P=0.05$ ). **Conclusion :** La cryoablation percutanée apparaît bien tolérée et efficace dans le contrôle local des malformations vasculaire veineuses, selon ces résultats à moyen terme.

**Mots-clés :** Malformation vasculaire, cryoablation, tissus mous, échographie, tolérance

### **Midterm outcomes after percutaneous cryoablation of venous vascular malformations: a five-year single institution experience**

**Purpose:** To report the mid-term outcomes of percutaneous cryoablation (PCA) of venous vascular malformations (VVM). **Material and Methods:** In this mono-institutional IRB-approved retrospective study, 24 patients (6 male and 18 female; mean age: 31 years, range: 12-64) presenting VVM in soft tissue and treated with PCA were consecutively included from 2011 to 2015. PCA was approved in a multidisciplinary team meeting and offered as second-line therapeutic option after sclerotherapy and when en-bloc resection was not possible (due to lesion location, size or previous failure) or refused by the patient. Other eligibility criteria included initial radiological diagnosis of VVM and clinical and MR imaging follow-up of at least 6 months. Safety was evaluated using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Events toxicity scale. Disease-free survival (DFS) and local tissue control (LTC) rates were calculated based on symptoms and volume evolution, respectively. **Results:** Mean follow-up was 18.7 months (6-48). Nine (37.5%, 9/24) adverse effects occurred but only three (12.5%, 3/24) were severe (grade 3). Mean pain assessed by visual analogic scale (VAS) was 41.7mm (0-80) before treatment and 20.3mm (0-80) ( $P=0.01$ ) after. Mean volume decreased significantly after treatment from 22.4cm<sup>3</sup> (0.9-146) to 8.35cm<sup>3</sup> (0-81.3) ( $P<0.001$ ). Pain recurred in nine patients and size of one lesion increased. The DFS and LTC rates were 54% [95%CI: 22.94-77.27] and 93.33% [61.26-99.03] at 24 months, respectively. Only VVM volume >10cm<sup>3</sup> was associated with a higher risk of local recurrence ( $P=0.05$ ). **Conclusion:** PCA appears to be safe and effective for local control of VVM according to mid-term results.

**Key-words :** Vascular malformation, cryoablation, soft-tissue, ultrasound, tolerance

*Université Bordeaux II, UFR des sciences médicales, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex*