

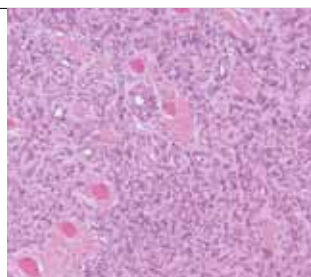


THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Лечение рака желудка:
междисциплинарный
подход

Treatment of Gastric
Cancer - a Multidisciplinary
Approach



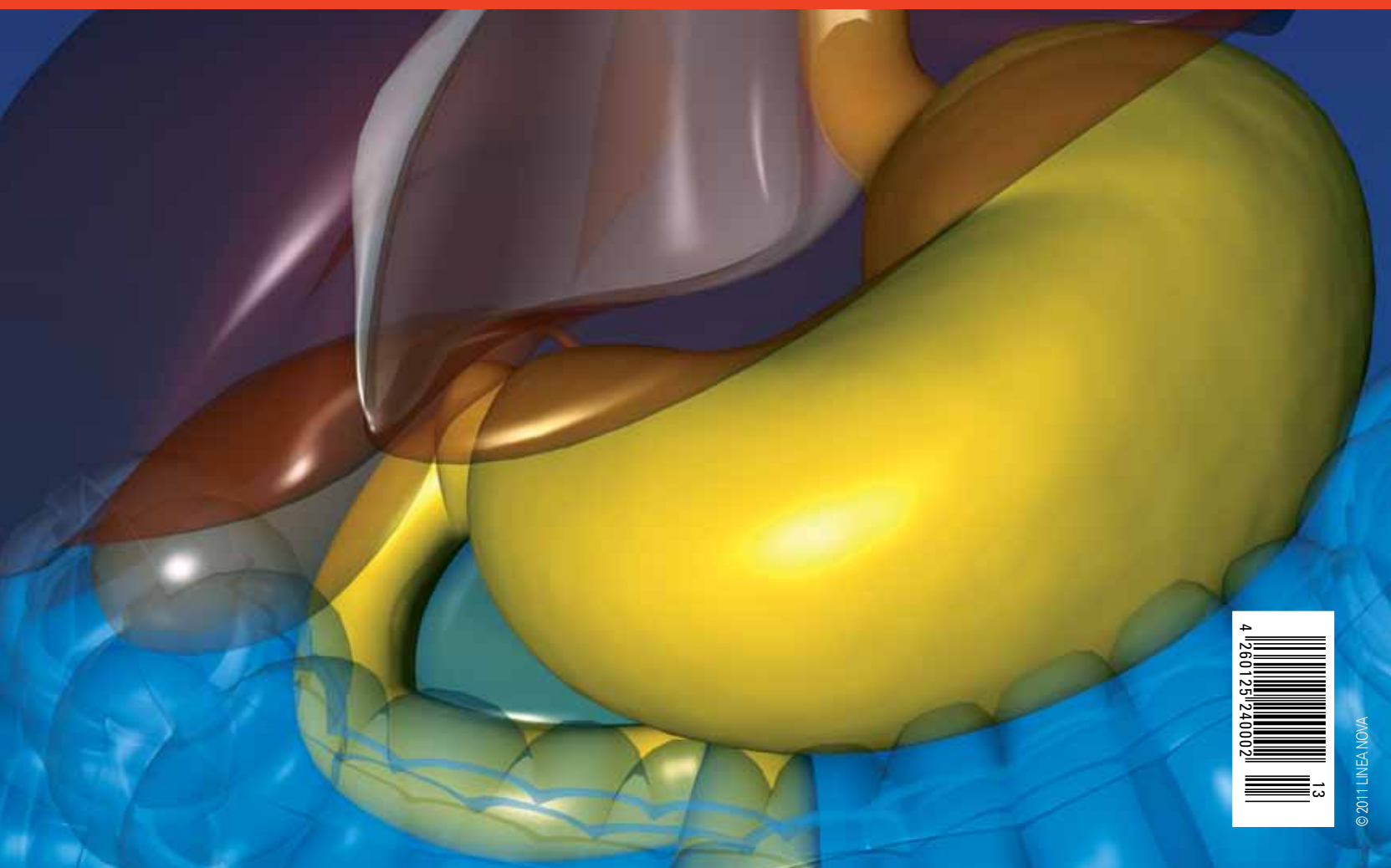
Клинический случай
внутримышечной
ангиомы на руке

Intramuscular
Angioma in the Hand
– a Case Report



Treatment of Gastric Cancer

Лечение рака желудка



© 2011 LINEA NOVA



Применение современной
артроскопии для лечения
повреждений плеча

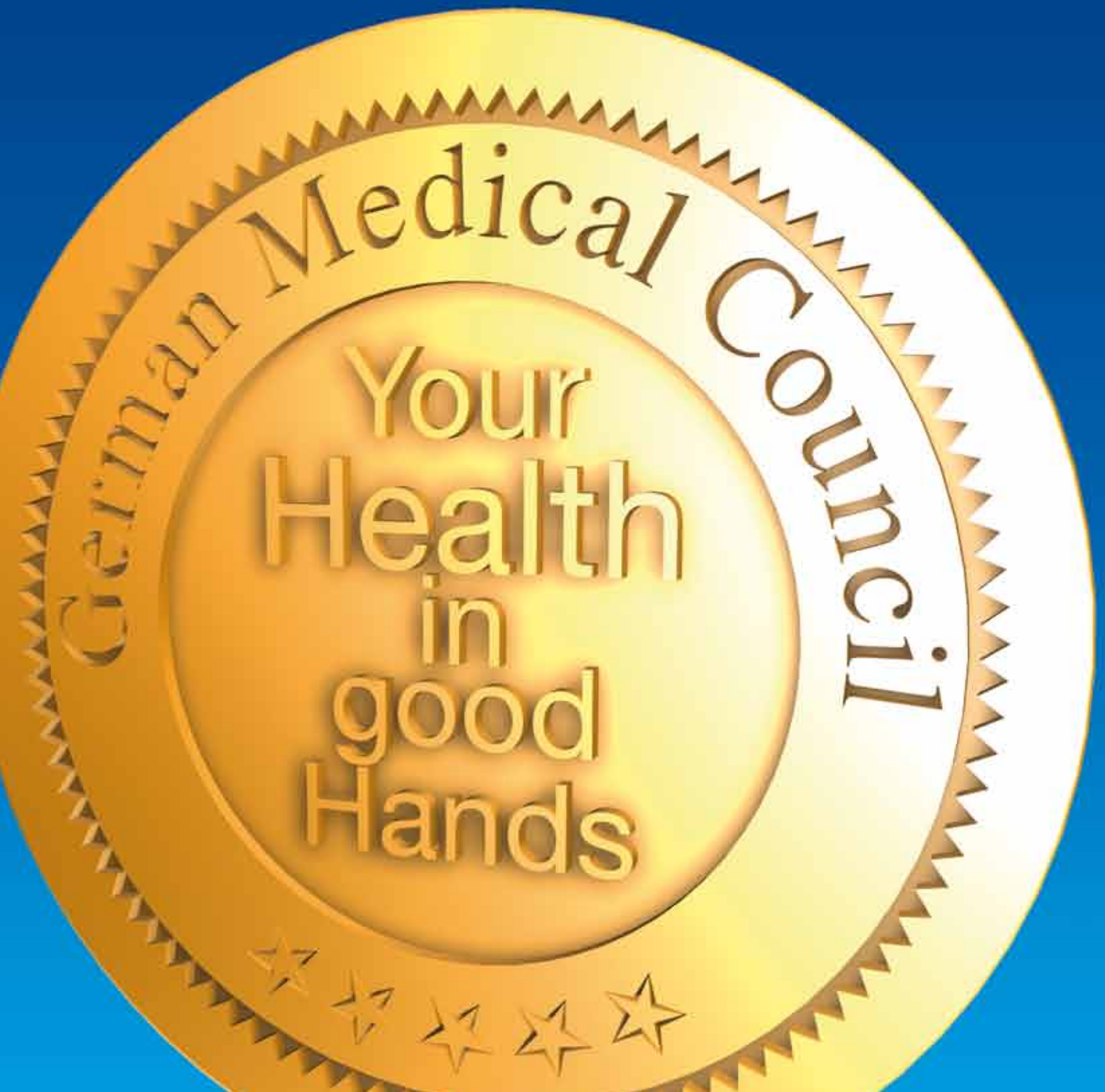
Modern Arthroscopic
Treatment Strategies
of Shoulder Injuries



Хирургическое лечение
холангиокарциномы ворот
печени

Treatment of Hilar Cholan-
gio-carcinoma from the
Surgeon's Perspective





German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

German hospitals, clinics and medical doctors enjoy an excellent reputation. The continuously rising number of patients, who come to Germany to receive medical treatment and support, strongly confirms this fact.

Patients from the Gulf States gladly come to Germany to receive medical treatment because they regard Germany as a safe place and rely on German clinics and physicians. They feel welcome as guests and enjoy that they are encountered in an open-minded and friendly way.

German Medical Council, partner of renowned German hospitals, clinics and specialized practices, organizes the best medical treatment for patients from all over the world and offers them a full service package.

Германия занимает лидирующую позицию в области медицины.

Германские больницы, клиники и доктора имеют прекрасную репутацию. Постоянно растущее число иностранных пациентов, которые приезжают в Германию на лечение, подтверждает этот факт.

Пациенты со всего мира с удовольствием едут в Германию на лечение, поскольку рассматривают Германию как безопасную страну и доверяют немецким клиникам и врачам. Они чувствуют себя желанными гостями и наслаждаются местным гостеприимством.

Германский Медицинский Совет является партнером известных немецких клиник, медицинских центров, специалистов и организует самое лучшее лечение для пациентов со всего мира, предлагая им весь спектр услуг.



www.german-medical-council.de

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 München
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30
info@gmjjournal.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@gmjjournal.com

EDITORIAL BOARD
Prof. Dr. rer. nat. Hans Fritz
Prof. Dr. med. Christian Sommerhoff

ADVISORY BOARD
Prof. Dr. med. Andreas B. Imhoff
Prof. Dr. med. Werner Knopp
Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer
Prof. Dr. med. Rüdiger Lange
Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann
Prof. Dr. med. Felix Schier
Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Dräger
Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn
Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Tschöpe

TRANSLATIONS
English:
Rene Kottke
Russian:
Dr. Erica Igonina

ART DIRECTION / PRODUCTION
Linea Nova Ltd.
info@linea-nova.com
www.linea-nova.com

ADVERTISEMENTS
www.german-medical-journal.eu
adverts@gmjjournal.com
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
subscription@gmjjournal.com
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

Neither the editors nor the publisher can guarantee that all publications are correct. As soon as the author hands over his/her manuscript and illustrations, he/she authorizes their editing and publication. Unmarked photos and illustrations were given to the publisher by the respective authors. No guarantee for unsolicited manuscripts, photos and illustrations. Re-prints or reproduction of any kind – even in parts – may only be made with written permission of the publishing house and are subject to remuneration. In case of force majeure or disturbance of the industrial labour peace no claims for shipment or reimbursement arise.

Copyright 2011
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

Place your advert in the German Medical Journal Digital



To promote your company/
hospital please contact:
Tel: +49 - (0)89 - 57 87 57 89
service@gmjjournal.com

www.german-medical-journal.eu

Dear Reader,

Knowledge changes the world.

Quite a few years have passed since the German Medical Journal was launched. Initially in printed form, we brought it into being with the aim to create an internationally relevant trade journal that comes from Germany. A high-quality medium, which was designed to represent Germany as a country of first-rate medicine and provide an adequate frame for international publications of university hospitals and their specialists in all medical disciplines.

At first, we introduced the Arabic version. From the very beginning, we attached great importance to addressing our Arabic-speaking readers in their native language, as a token of our respect for a great culture.

Following the introductory period, we gradually digitalised the German Medical Journal, since the Internet had been developed for scientific publications and therefore constitutes the ideal communication channel to be used for our journal.

Since last year, the German Medical Journal has also been available in Russian-English and already boasts as many as 86,000 readers. (By the way:



The Arabic-English version reaches 249,000 readers.)

The English version meets with great interest throughout the world on all continents and in the most remote regions. The journal thus also provides a valuable contribution to the global transfer of knowledge - an aspect that is near and dear to our hearts. Because knowledge makes the world a better place.

Latest news from the world of medicine, whenever and wherever you like:

Welcome to the German Medical Journal
The Journal for the worldwide med community

Nadine Baume
Managing Director

Дорогие читатели!

Знания меняют мир.

Прошло уже несколько лет с тех пор, как был запущен Немецкий медицинский журнал. Первоначально в печатном виде, он создавался нами как международный брендовый журнал, который поставляется из Германии. Было разработано высококачественное средство массовой информации, с тем, чтобы представлять Германию как страну первоклассной медицины и предоставить адекватную платформу для международных публикаций для университетских клиник и специалистов во всех областях медицины.

Вначале мы представили вариант журнала на арабском языке, поскольку придавали большое значение возможности арабоя-

зычных читателей читать его на их родном языке, и в знак нашего уважения к великой культуре.

После вводного периода, мы постепенно представили электронный формат Немецкого медицинского журнала, так как Интернет был разработан в том числе и для научных публикаций и, следовательно, представляет собой идеальный канал коммуникаций, который может быть использован для нашего журнала.

Начиная с прошлого года, Немецкий медицинский журнал также стал доступен в русско-английском варианте и уже может похвастаться более, чем 86 000 читателей. (Кстати: арабо-английский вариант журнала насчитывает 249 000 читателей).

Английская версия журнала вызывает большой интерес во всем мире, на всех континентах и в самых отдаленных регионах. Журнал, таким образом, вносит большой вклад в глобальную передачу знаний - аспект, который близок и дорог нашим сердцам. Потому что знания делают мир лучше.

Самые последние новости из мира медицины в любое время и в любом месте:

Добро пожаловать в Немецкий медицинский журнал!

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Treatment of Gastric
Cancer - a Multidisciplinary
Approach

12

Intramuscular Angioma
in the Hand –
a Case Report

22

Drug-eluting Coronary
Stents

28

Stent-Grafts in Type B
Aortic Dissection

40

Modern Arthroscopic
Treatment Strategies
of Shoulder Injuries

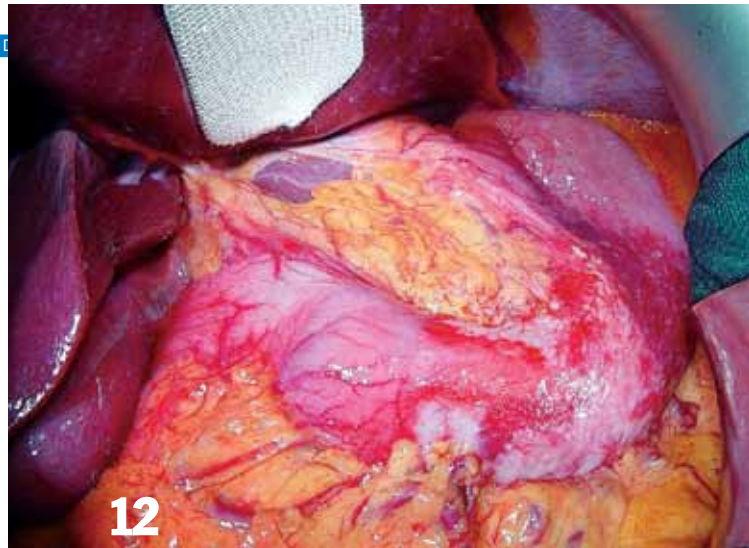
48

Treatment of Hilar
Cholangiocarcinoma
from the Surgeon's
Perspective

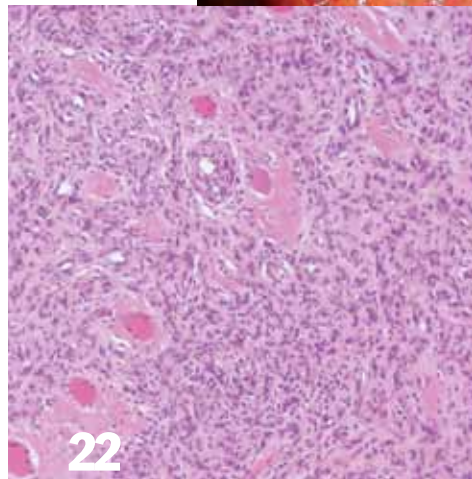
58

Therapeutic
Standards in
Colon Cancer

66



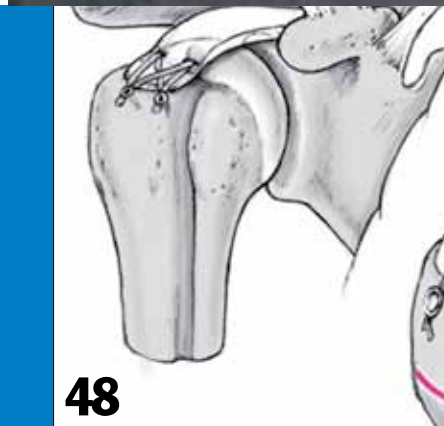
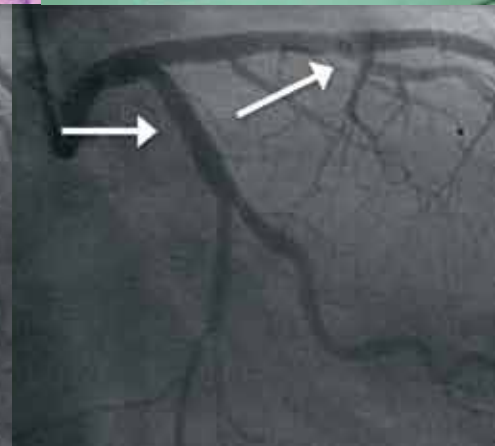
12



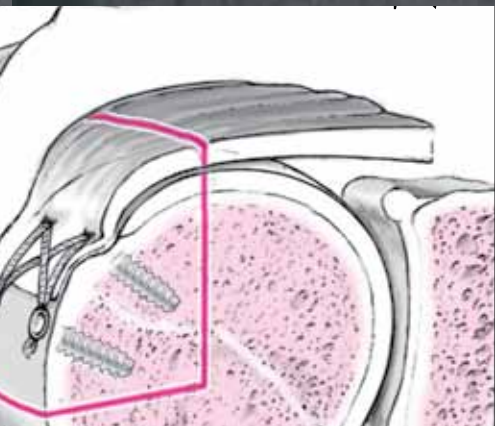
22

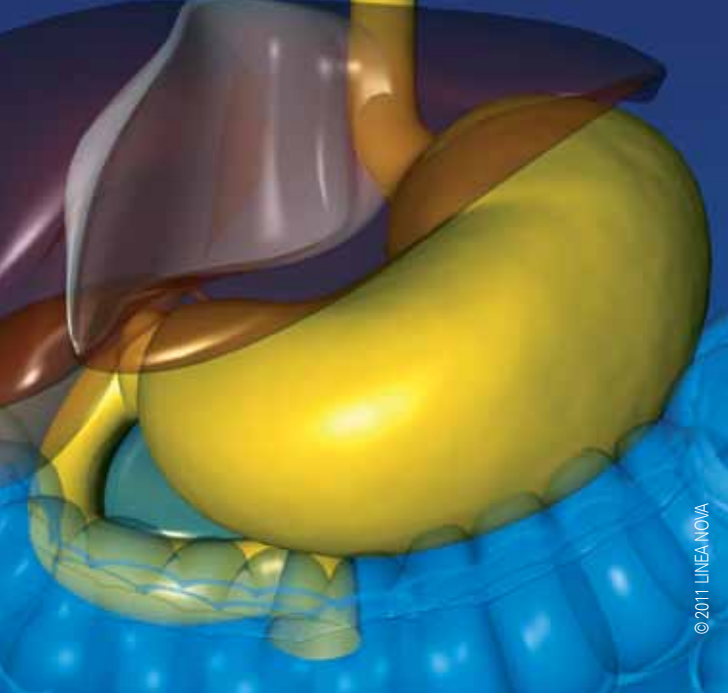


28



48





Лечение рака желудка:
междисциплинарный
подход

12

Клинический случай
внутримышечной
ангиомы на руке

22

Коронарные стенты с
лекарственным покрытием

28

Применение графт-стентов при
В-типе диссекции аорты

40

Применение современной
артроскопии для лечения
повреждений плеча

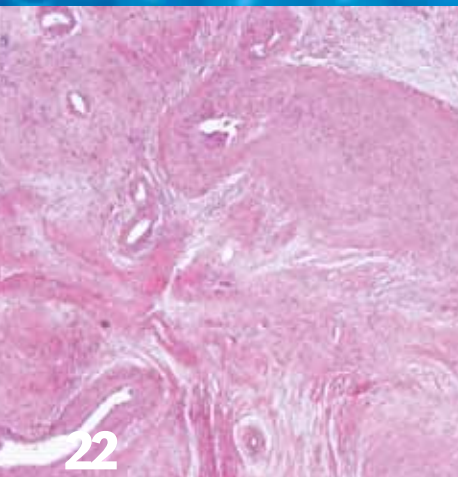
48

Хирургическое
лечение
холангиокарциномы
ворот печени

58

Современные стандарты
лечения колоректального
рака

66



22



40



58



KLOSTER GRAFSCHAFT



SPECIALIST HOSPITAL FOR PNEUMOLOGY AND ALLERGOLOGY

Prof. Dr. Dieter Köhler
Specialist Hospital Kloster Grafschaft
Annostrasse 1
57392 Schmallenberg
Germany

Phone: 0049 - 29 72 - 791 - 25 01
www.krankenhaus-klostergrafschaft.de

The hospital Kloster Grafschaft (Grafschaft Abbey) is a special hospital of maximum care for pulmonary and bronchial medicine, respiratory medicine, sleep medicine and allergology. Our extensive technical and personnel equipment on university level allows for this comprehensive diagnostics. In addition, the hospital exhibits two state-of-the-art intensive care units with a total of 14 beds.

Weaning centre

One main focus of the hospital is the weaning of long-term respiration patients from the respirator. About 200 patients from intensive care units in whole Germany and partially in European countries are admitted to us usually via helicopter. Our hospital is thus the largest and most successful weaning centre in Germany.

Pneumology

In the field of general pneumology, diseases such as bronchial asthma, chronic bronchitis, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis of varying causation, collagenosis with pulmonary involvement, sarcoidosis, bronchial carcinomas, pleural mesothelioma, tuberculosis and pneumonia are diagnosed and treated.

Kloster Grafschaft (Grafschaft Abbey) - клиника, специализированная в области респираторной медицины, лечения заболеваний бронхов и легких, медицины сна и аллергологии. Наше современное техническое оснащение и высококвалифицированный медицинский персонал позволяет проводить плановую диагностику и лечение на уровне немецкой университетской медицины. Клиника также располагает двумя блоками интенсивной терапии на 14 мест. Медицинские направления клиники:

Отлучение от искусственной вентиляции легких

В специализированном центре пациентам с длительной искусственной вентиляцией легких помогают быстро и легко отвыкнуть от аппарата ИВЛ и перейти на самостоятельное дыхание. Ежегодно с помощью вертолета в центр госпитализируются 200 пациентов из блоков интенсивной терапии со всей Германии и стран Европы. Наш центр – самый крупный в Германии по данному виду специализированной помощи.

Пульмонология

В клинике проводится диагностика и лечение таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема легких, фиброз легких различного генеза, коллагеноз с поражением лег



Sleep medicine

The department of sleep medicine specialises in the diagnosis and treatment of sleep-related nightly respiratory disturbances and overstrained respiratory muscular system of varying causation by means of different non-invasive respiratory methods.

Early rehabilitation

A further main focus is the department for early rehabilitation. Long-term respiration patients are rehabilitated here by means of extensive medical treatment, physical therapy, remedial gymnastics and partially speech therapy to an extent that most of them are able to live in their domestic environment again without any help after they have been discharged.

Occupational pulmonary diseases

A department for occupational pulmonary diseases is also integrated in the hospital. This includes the diagnosis and treatment of silicosis, asbestosis and asbestos-related tumour diseases of the lungs and the costal pleura (pleural mesothelioma), chemical-irritant bronchial asthma and chronic bronchitis. This department also contains an extremely efficient medical rehabilitation division.

ких, саркоидоз, бронхиальная карцинома, легочная мезотелиома, туберкулез легких и пневмония.

Медицина сна

В одном из отделений центра проводится диагностика и лечение расстройств респираторной системы, возникающих во время сна и при перегрузке мышц дыхательной системы, с помощью неинвазивных методов.

Ранняя реабилитация

В клинике пациенты после длительной искусственной вентиляции легких проходят интенсивную реабилитацию с помощью методов физиотерапии, лечебной гимнастики, терапии речи, направленную на полное восстановление дыхания, чтобы пациент мог обходиться дома без посторонней помощи.

Профзаболевания легких

В отделении заболеваний легких, связанных с определенными профессиями, проводится диагностика и лечение следующих заболеваний: силикоза, асбестоза и связанных с асбестовым производством опухолей легких и плевры (плевральной мезотелиомы), вызванной химическими агентами бронхиальной астмы и хронических бронхитов. Данное отделение также имеет возможность проводить интенсивную реабилитацию.





Allergology

Finally, the hospital has its own allergological department. Allergic asthma, allergic rhinitis, allergic rhinosinusitis, neurodermatitis, eczema, allergic exanthema, urticaria, angioneurotic oedema, contact allergy, intolerance to drugs, drug hypersensitivity, nutritional allergy, insect poison allergy, irritable bowel syndrome and chronic diarrhoea are diagnosed and treated here.

The special hospital Kloster Grafschaft is located in beautiful surroundings in the midst of Schmallenberg in the Sauerland. The rambling, calm and well-kept park of the hospital contributes to your recovery, in addition to the high-quality medical care and treatment.

Аллергология

Клиника располагает собственным аллергологическим отделением, в котором проводится диагностика и лечение астмы, аллергического ринита, аллергического риносинусита, нейродермита, экземы, аллергической экзантемы, уртикарной сыпи, ангионевротического отека, контактной аллергии, непереносимости лекарств, повышенной чувствительности к лекарствам, пищевой аллергии, аллергии на яд насекомых, синдрома раздраженного кишечника, хронической диареи.

Специализированная клиника Kloster Grafschaft расположена в живописном месте в центре города Шмалленберг района Сауерланда Земли Северная Рейн-Вестфалия. Великолепный парк, окружающий клинику, способствует реабилитации и выздоровлению пациентов.

Treatment of Gastric Cancer - a Multidisciplinary Approach

Лечение рака желудка:
междисциплинарный
подход

Peter C. Thuss-Patience, MD PhD
Matthias Glanemann, MD PhD

Introduction

The incidence of gastric cancer shows a broad variety worldwide and is the highest in Eastern Asia, Europe and South America. Gastric cancer is less frequent in North America or most parts of Africa [Shi 2010], however, it is still one of the major causes of cancer-related death, and only about thirty percent of patients present in a stage which can be treated with curative intent [Catalano 2009].

Therefore, treatment of gastric cancer requires complete attention by numerous disciplines, all taking together their know-how, with surgeons and oncologists in the center of interdisciplinary activity.

Indeed, surgery and systemic chemotherapy present as mandatory parts of the treatment approach for patients with curatively operable gastric cancer and, in parts, for patients with metastatic disease.

This review will give a concise overview on current treatment modalities in case of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, treatment, surgery, chemotherapy, survival

Surgery

The primary surgical goal in case of gastric cancer consists of complete (in sano) tumor removal, including appropriate distance of the tumor to the surgical margins. Moreover, the risk for systemic or local cancer recurrence should be diminished by additional lymph node resection. In general, gastric cancer surgery is indicated with curative intention if the tumor has not spread to distant organs i.e. liver, lung, or peritoneum. Endoscopy and CT scan sufficiently provide all required information on tumor histology (including Laurén classification), tumor localisation and resectability. In case of doubt, an explorative laparoscopy may be indicated. Thereby, adequate staging of the patient according to the UICC classification will be achieved.

Early gastric cancer, defined as a lymph-node negative T1 lesion up to 2 cm in diameter with well-moderated differen-

Введение

Заболеваемость раком желудка широко распространена во всем мире и является самой высокой в Восточной Азии, Европе и Южной Америке. Реже это заболевание встречается в Северной Америке и большей части Африки (Shi, 2010), однако остается одной из основных причин смерти, связанной с раковыми заболеваниями, и лишь около 30% случаев ныне выявляются на стадиях, поддающихся лечению (Catalano, 2009). Таким образом, лечение рака желудка требует ноу-хау в многочисленных отраслях медицины, в том числе хирургии и онкологии, на базе междисциплинарного медицинского центра. Действительно, хирургия и системная химиотерапия в настоящее время остаются обязательной частью лечения пациентов с операбельным и курабельным раком желудка и у ряда больных с метастатической болезнью. В этой работе дан краткий обзор современных методов лечения рака желудка.

Хирургия

Первичная цель хирургического вмешательства в случае рака

желудка – полное (in sano) удаление опухоли с соответствующим расстоянием от нее до хирургического края. Кроме того, риск системного или местного рецидива рака должен быть ограничен путем дополнительной резекции лимфатических узлов. В целом операция при раке желудка показана с лечебной целью, если опухоль не распространилась в отдаленные органы, т. е. в печень, легкие, или брюшину.

Эндоскопия и КТ могут достаточно полно предоставить всю необходимую информацию о гистологической структуре опухоли (в том числе по классификации Лаурена (Lauren)), ее локализации и резектабельности. В случае сомнений показана диагностическая лапароскопия. Только таким путем может быть проведена точная диагностика стадии рака в соответствии с классификацией UICC (Union Internationale Contre le Cancer, Международного союза против рака).

Раннюю стадию рака желудка T1, определяемую как опухоль до 2 см в диаметре, без поражения лимфатических узлов, гистологически умеренно дифференцированную аденокарциному, можно

ciated adenocarcinoma, can be successfully treated with curative intent by endoscopic measures such as endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD) [Nakajima 2002]. To identify those patients endoscopy is also required for accurate prediction of tumor invasion depth and local lymph node status. Alternatively, proximal gastrectomy with jejunal (pouch) interposition may be performed with survival rates approaching over 90% [Katai 2004, Takagawa 2010].

With respect to locally advanced carcinoma (Figure 1), total gastrectomy as well as subtotal gastrectomy (in case of tumors in the lower third) is recommended, provided adequate tumor distance to the oral and aboral resection margins (according to Laurén classification), confirmed intraoperatively by instantaneous section. Subtotal gastrectomy is comparable to total gastrectomy in terms of postoperative morbidity and mortality. Thus, given equivalent survival, subtotal gastrectomy offers higher quality of life to the patient representing the preferred surgical technique if both are feasible according to intraoperative tumor characteristics. [Shi 2010].

The extent of lymphadenectomy is still discussed controversially since two different approaches were applied. While extended lymphadenectomy was traditionally performed in Eastern Asia, limited lymphadenectomy was advocated by most western surgeons as a result of two large randomized

multicenter studies who failed to demonstrate a survival improvement after extended lymphadenectomy, mainly due to increased postoperative morbidity and mortality rates [Bree 2010]. However, a recent multicenter randomized study comparing D1 and D2 lymphadenectomy showed that D2 lymph node dissection was as safe as D1 lymphadenectomy in specialized centers [De-giuli 2010]. Recently published long-term follow up of the randomized Dutch trial comparing D1 versus D2 also favours D2 dissection when splenectomy and pancreatectomy are avoided [Songun 2010]. The routine dissection of paraaortic lymph nodes did not prove beneficial in a randomized trial [Sasoko 2008]. Therefore, D2 lymphadenectomy is advised when performed by experienced surgeons, and the addition of paraaortic lymph nodes should be considered only in case of clinical or pathological involvement. Limited (D1) lymphadenectomy however is advocated for surgeons not experienced in extended lymphadenectomy, for patients with poor general performance status, and for early gastric cancer [Bree 2010].

Intestinal reconstruction consists of Roux-en-Y esophagojejunostomy with/-out pouch formation. A recent metaanalysis by Gertler et al. reported on clinical advantages of pouch reconstruction after total gastrectomy. Patients with a pouch complained significantly less of dumping and heartburn and showed a significantly better food intake postoperatively. Moreover, quality of life was

успешно лечить эндоскопически, выполняя эндоскопическую резекцию слизистой оболочки или эндоскопическую подслизистую диссекцию (Nakajima, 2002).

Для выявления таких пациентов проводится эндосонография, которая точно показывает глубину прорастания опухоли и состояние местных лимфоузлов. Как альтернативный вариант может быть выполнена проксимальная резекция желудка с интерпозицией тощей кишки в виде мешка, с показателем выживаемости более 90% (Katai, 2004; Takagawa, 2010).

При местно распространенном раке (рис. 1) рекомендуется тотальная гастрэктомия, а также субтотальная резекция желудка (в случае опухоли в нижней трети), при условии адекватного расстояния опухоли до орального и аборального краев резекции. Диагноз должен быть гистологически подтвержден по классификации Лаурена во время операции методом замороженного среза. Субтотальная гастрэктомия сопоставима с тотальной гастрэктомией по показателям послеоперационной заболеваемости и смертности.

Однако, при той же выживаемости, субтотальная гастрэктомия обеспечивает более высокое качество жизни пациентов и является наиболее предпочтительной хирургической техникой, в случае, если возможно использование обоих методов после получения характеристик опухоли во время операции (Shi, 2010).

Объем лимфаденэктомии до сих пор является предметом дискуссий, поскольку применяются два различных подхода. В то время

как расширенная лимфаденэктомия традиционно проводится в Восточной Азии, западные хирурги выступают за ограниченную лимфаденэктомию, так как два крупных рандомизированных многоцентровых исследования не смогли продемонстрировать увеличение выживаемости после расширенной лимфаденэктомии, в основном за счет большего количества послеоперационных осложнений и смертности (Bree, 2010).

Однако недавнее многоцентровое рандомизированное исследование по сравнению D1 и D2 лимфодиссекций показало, что D2 лимфодиссекция настолько же безопасна, как и D1 лимфаденэктомия, если проводится в специализированном центре (De-giuli, 2010).

Недавно опубликованные результаты длительного наблюдения в ходе рандомизированного голландского исследования D1 vs D2 также отдаёт предпочтение D2 диссекции, когда удаления селезенки и поджелудочной железы можно избежать (Songun, 2010).

Обычное иссечение параортальных лимфатических узлов не показало преимуществ в рандомизированном исследовании (Sasoko, 2008). Таким образом, D2 лимфодиссекцию рекомендуется выполнять только опытным хирургам: в этом случае удаление параортальных лимфоузлов будет необходимо только при их изменениях.

Ограниченную (D1) лимфаденэктомию целесообразно проводить хирургами, не имеющими достаточного опыта выполнения расширенной лимфаденэктомии, у пациентов в плохом состоянии и на ранних стадиях рака желудка (Bree, 2010).

Fig.1: Gastric cancer in a 32-year old patient without evidence of peritoneal or liver metastasis requiring total gastrectomy

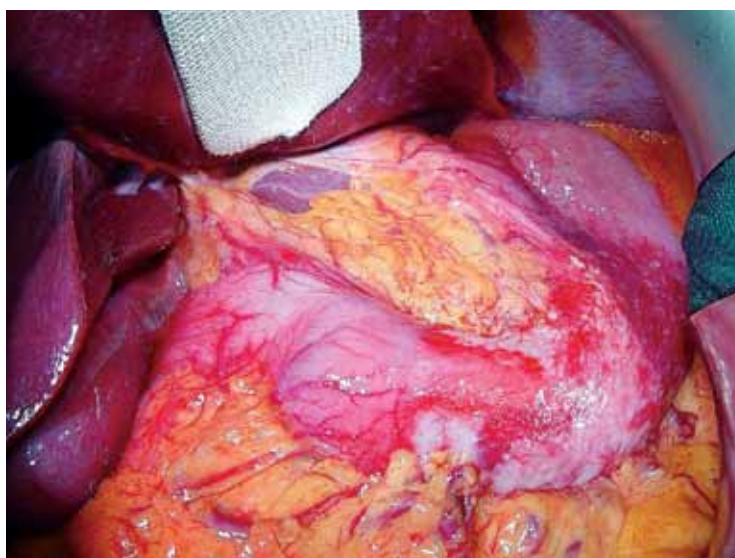


Рис.1: Рак желудка у 32-летнего пациента без признаков перитонеальных и печеночных метастазов, требующий тотальной резекции желудка

significantly improved compared with patients without a pouch [Gertler 2009.] Nevertheless, most centers prefer the Roux-en-Y esophagojejunostomy after (sub-) total gastrectomy.

Extended surgery for gastric cancer may comprise additional resection of the (transverse) colon, (tail of) pancreas, spleen, or left hepatic lobe [Shcherpin 1998], which can increase postoperative morbidity and mortality rates. Thus, resection of adjacent organs in conjunction with gastrectomy should only be performed to achieve R0 resection, preferably in lymph-node negative patients [Shi 2010]. In carefully selected patients optimal gastric surgery may result in 1-year survival rates of up to 85% when combined with additional systemic chemotherapy [Lin 2008].

Neoadjuvant Treatment - perioperative chemotherapy

For patients with tumor stage II (UICC) or higher, perioperative

chemotherapy is the standard of care. Two large randomized phase III studies demonstrated that a Cisplatin/5-FU based chemotherapy before and after operation improved the 5-year survival rate by 13% or 14% percent, respectively [Cunningham 2006, Boige 2007].

In the MAGIC-trial, 503 patients with adenocarcinoma of the distal oesophagus (14%), the gastro-oesophageal junction (11%) or the gastric body (74%) were randomized between surgery alone and perioperative chemotherapy with Epirubicin/Cisplatin/5-FU. While morbidity and mortality were not increased by additional chemotherapy, the rate of curative resections was increased from 70% (surgery group) to 79%, as was the 5-year survival with 36% (chemotherapy group) compared to 23% (surgery group) [Cunningham 2006]. These results were confirmed in a French study on 224 patients suffering from adenocarcinoma of the distal oesophagus

Кишечная реконструкция включает эзофагоjeюностомию по Ру с формированием мешка или без формирования. Метаанализ Gertler с соавт. показал клинические преимущества реконструкции с мешком после тотальной гастрэктомии. Пациенты с мешком значительно меньше жаловались на демпинг-синдром и изжогу и могли лучше принимать пищу после операции. Кроме того, качество жизни значительно улучшилось по сравнению с пациентами без мешка (Gertler, 2009). Тем не менее большинство центров предпочитают эзофагоjeюностомию по Ру после (суб-) тотальной гастрэктомии, без формирования мешка.

Расширенные операции по поводу рака желудка могут включать дополнительные резекции (поперечной) толстой кишки, хвоста поджелудочной железы, селезенки или левой доли печени (Shcherpin, 1998), что может привести к росту послеоперационных осложнений и смертности. Таким образом, резекции соседних органов в сочетании с гастрэктомией должны выпол-

няться только для достижения R0 резекции, преимущественно у пациентов без поражения лимфатических узлов (Shi, 2010). У тщательно отобранных пациентов операция на желудке может дать 1-летнюю выживаемость до 85% в сочетании с системной химиотерапией (Lin, 2008).

Неоадьювантная терапия • Периоперационная химиотерапия

Для пациентов с опухолью II стадии (по классификации UICC) или выше периоперационная химиотерапия является стандартом лечения. III фаза двух крупных рандомизированных исследований ретроспективно показала, что за счет химиотерапии цисплатин / 5-FU до и после операции 5-летняя выживаемость пациентов увеличилась с 13 до 14% (Cunningham, 2006; Boige, 2007).

В то время как за счет химиотерапии заболеваемость и смертность не увеличились, показатель лечебности резекций был увеличен с 70 (в хирургической группе) до 79%, а 5-летняя вы-

(13%), gastro-oesophageal junction (62%) or gastric body (25%). In this trial a 5-year survival advantage of 14% was demonstrated by perioperative chemotherapy consisting of Cisplatin/5-FU compared to surgery alone [Boige 2007].

In the meantime, different trials are on its way with an attempt to optimize perioperative chemotherapy. Docetaxel has been integrated in the perioperative setting and an interim analysis has showed promising complete remission rates up to 15% [Thuss-Patience 2010]. Other trials have integrated targeted therapy approaches with panitumomab (antibody against the epidermal growth factor receptor EGFR) or bevacizumab (an antibody against vascular endothelial growth factor VEGF), while trials with trastuzumab (inhibition of the HER 2 receptor) in the neo-adjuvant setting will start shortly.

- preoperative radio-chemotherapy

For tumors located in the gastric body, there are no phase III trials available addressing the issue of neoadjuvant radiation or chemoradiation, therefore, this concept is no valid option for tumors located in the gastric body.

Several trials included patients with adenocarcinomas arising in the gastro-esophageal junction (GEJ) into preoperative radio-chemotherapy protocols. This approach may lead to a high rate of pathologic complete remissions but is associated with a possible increase in post-operative morbidity

and mortality. [Stahl 2009, GebSKI 2007, Van Gaast 2010]. In contrast, a perioperative chemotherapy approach does not increase postoperative complication rates and is therefore often the preferred option not only for gastric but also for GE-junction adenocarcinomas.

Adjuvant Treatment - postoperative chemotherapy

A recent metaanalysis could detect a significant survival benefit for patients treated with adjuvant chemotherapy compared with surgery only (Paoletti 2010). This benefit could be confirmed in a Japanese phase III trial reporting on a survival advantage for patients treated with adjuvant chemotherapy consisting of S1, an oral 5-FU pro drug [Sakuramoto 2007]. However, Asian patients often show different tumor biology and have different metabolism of S1 compared to Caucasian patients. No single European trial supports the benefit of adjuvant chemotherapy, provided that patients with gastric cancer were well operated including D2 lymphadenectomy and complete (R0) tumor removal [Buzzoni 2006]. A perioperative chemotherapy is therefore the preferred approach in Europe.

- postoperative radio-chemotherapy

In the USA, postoperative radio-chemotherapy presents as the routine approach based on a randomized phase III study of MacDonald et al. [Macdonald 2001].

живаемость в химиотерапевтической группе составила 36% по сравнению с 23 в хирургической группе (Cunningham, 2006).

В клинических испытаниях MAGIC 503 пациента с аденокарциномой дистального отдела пищевода (14%), желудочно-пищеводного соединения (11%) и тела желудка (74%) были рандомизированы между хирургическим лечением без химиотерапии и с периоперационной химиотерапией с эпирубицин/цисплатин/5-FU. Эти результаты были подтверждены во французском исследовании 224 пациентов, страдающих аденокарциномой дистальной части пищевода (13%), желудочно-пищеводного соединения (62%) и тела желудка (25%). В этом исследовании увеличение числа пациентов с 5-летней выживаемостью на 14% было продемонстрировано после проведения периоперационной химиотерапии, состоящей из цисплатин/5-FU по сравнению с только хирургическим лечением (Boige, 2007).

В то же время проводятся различные испытания с целью оптимизировать периоперационную химиотерапию. В частности, в периоперационную химиотерапию интегрирован доцетаксел, и предварительный анализ показал в перспективе увеличение полных ремиссий до 15% (Thuss-Patience, 2010).

Другие испытания включают таргетную терапию панитумомабом (антител против эпидермального рецептора фактора роста EGFR) или бевацизумабом (антител против фактора роста эндотелия сосудов VEGF), а испытания с трастузумабом (ингибитором HER 2 рецепторов) начнутся в ближайшее время.

• Предоперационная радио- и химиотерапия

Поскольку III фаза клинических испытаний радио- и химиотерапевтических методов лечения опухолей, расположенных в теле желудка, еще не проводилась, указанная концепция лечения пока не является правильным выбором для опухолей с такой локализацией.

В нескольких исследованиях с предоперационными протоколами радио- и химиотерапии были включены пациенты с аденокарциномой в области желудочно-пищеводного соединения. Такой подход может увеличить показатель полных ремиссий, но связан с возможным увеличением послеоперационной заболеваемости и смертности (Stahl, 2009; GebSKI, 2007; Van Gaast, 2010). Напротив, периоперационная химиотерапия не приводит к увеличению показателя послеоперационных осложнений и, следовательно, зачастую является более предпочтительным вариантом не только для опухоли тела желудка, но и для аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения.

Адьювантная терапия

• Послеоперационная химиотерапия

Недавно проведенный метаанализ позволяет обнаружить значительное увеличение выживаемости у пациентов, получавших адьювантную химиотерапию по сравнению с теми, кому было проведено только хирургическое лечение (Paoletti, 2010). Это преимущество может быть подтверждено данными III фазы японских клинических испытаний об увеличении выживаемости у пациентов, получавших адьювантную химиотерапию,

Table 1: Perioperative Therapy (Phase III Studies)

Perioperative Therapy (Phase III Studies)				
Study	Regimen	Patient number	5-year overall survival	Reference
MAGIC	3xECF-->OP-->3xECF vs OP	503	36% vs 23% *	Cunningham 2006
FNLC	2-3xCF-->OP-->3-4xCF vs OP	224	38% vs 24% *	Boige 2007
ECF= Epirubicin, Cisplatin, 5-FU; OP= Operation; CF= Cisplatin, 5-FU; * = significant				

However, the results of this trial are not transferable to patients operated under European or Asian standard because of the minimal amount of resected lymph nodes. Indeed, the study of Macdonald et al. had shown that postoperative radio-chemotherapy may be effective with regard to survival improvement compared to surgery alone. However, only 10% of patients in this study had undergone adequate (D2) lymphadenectomy, allowing the interpretation that radio-chemotherapy may be beneficial in worse operated patients at least. Moreover, toxicity was remarkable (41% grade 3, 32% grade 4) [Macdonald 2001]. So far, no information is available whether adjuvant radio-chemotherapy may also benefit well operated patients, thus, it is currently only recommended in patients suffering from local tumor recurrence or primary R1-tumor resection.

Palliative Treatment - systemic therapy (1st line chemotherapy)

In patients with advanced gastric cancer disease palliative efforts are required to prolong survival and to postpone or improve cancer-related symptoms. Four randomized trials were able to show that palliative 1st line chemotherapy

improved survival and enlarged life-time with a good quality of life. A meta-analysis of these trials demonstrated that mean prolongation of survival was about 6 months [Wagner 2006]. Currently, combination regimens with cisplatin/ fluoropyrimidine with or without epirubicin are regarded as the treatment of choice [Webb 1997, Lutz 2007].

New developments in the last years could bring improvements upon these established chemotherapy regimens. A large randomized phase III study investigated whether intravenous 5-FU could be replaced by oral capecitabine, which is metabolized to 5-FU, and whether cisplatin could be replaced by oxaliplatin. A randomized study on 1.002 patients showed that both changes were possible with equivalent efficacy [Cunningham 2008], later confirmed by other trials [Kang 2009, Al-Batran 2008]. In consequence, the use of oxaliplatin and capecitabine has made chemotherapy more tolerable for patients since toxicity and side effects were reduced.

включающую S1-пероральную неактивную форму лекарства 5-FU (Sakuramoto, 2007). Однако у азиатских пациентов часто отмечается иное биологическое строение опухоли и иной метаболизм S1, чем у пациентов европеоидной расы. Ни одно из европейских клинических испытаний не свидетельствует о преимуществах адъювантной химиотерапии, при условии, что пациентам с раком желудка было успешно проведена D2 лимфодиссекция и полное (R0) удаление опухоли (Buzzoni, 2006). Поэтому в Европе периоперационная химиотерапия является предпочтительным лечебным подходом.

• Послеоперационная радио-и химиотерапия

В США послеоперационная радио-и химиотерапия является обычным подходом в лечении, основанным на результатах III фазы рандомизированного исследования Макдональда с соавт. (Macdonald, 2001). Однако результаты этого исследования не могут быть трансформированы на пациентов, прооперированных в соответствии с европейскими или азиатскими стандартами в связи с минимальным количеством

Таблица 1: Периоперационная терапия (III фаза исследований)

удаленных лимфоузлов. Действительно, исследование Macdonald с соавт. показали, что послеоперационная радио-и химиотерапия может быть эффективной в отношении выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением. Но только 10% пациентов в этом исследовании, подверглись адекватной (D2) лимфодиссекции, что позволяет предположить, что радио- и химиотерапия может быть полезной по крайней мере пациентам в случае недостаточного объема операции. Кроме того, отмечалась значительная интоксикация (41% – 3 степени, 32% – 4 степени) (Macdonald, 2001). До сих пор нет достоверной информации о том, нужна ли адъювантная радио- и химиотерапия оперированным в достаточном объеме пациентам, и соответственно, в настоящее время рекомендуется только пациентам с местным рецидивом опухоли или ее первичной R1 резекции.

Паллиативное лечение

• Системная терапия (химиотерапия 1-й линии)

У пациентов с запущенным раком желудка паллиативное лечение необходимо для продления жизни, уменьшения симптомов и задержки прогрессирования процесса. В четырех рандомизированных исследованиях удалось показать, что паллиативная химиотерапия 1-й линии увеличивает

Table 2: 1st- and 2nd-line Palliative Therapy (Phase III Studies)

1st- and 2nd-line Palliative Therapy (Phase III Studies)					
1st-line Palliative Therapy					
Study	Patient number	Response Rate (%)	mPFS (months)	mOS (months)	Reference
DCF vs CF	221 vs 224	37 vs 25	5.6 vs 3.7 (mTTP)	9.2 vs 8.6 *	van Cutsem 2006
XP vs FP	160 vs 156	41 vs 29	5.6 vs 5	10.5 vs 9.3 **	Kang 2009
FLO vs FLP	112 vs 108	35 vs 25	5.8 vs 3.9	10.7 vs 8.8 ns	Al-Batran 2008
ECF vs EOX vs ECX vs EOX	263 vs 245 vs 250 vs 244	41 vs 42 vs 46 vs 48	6.2 vs 6.5 vs 6.7 vs 7	9.9 vs 9.3 vs 9.9 vs 11.2 **	Cunningham 2008
CF (CX) vs Tras CF(CX)	290 vs 294	34.5 vs 47.3	5.5 vs 6.7	11.1 vs 13.8 *	Van Cutsem 2009
2nd-line Palliative Therapy					
Irinotecan vs BSC	21 vs 19	0	2.5	4.0 vs 2.4 *	Thuss-Patience 2009
mPFS= median progression free survival; mTTP= median time to tumor progression; mOS= median overall survival; C = P= Cisplatin; D= Docetaxel; E= Epirubicin; F= 5FU; L= Leucovorin; O= Oxaliplatin; X= Capecitabine; Tras= Trastuzumab; BSC = best supportive care; * = significant; ** = significant for non-inferiority; ns = not significant					

A further improvement in terms of chemotherapeutic efficacy was achieved by the addition of docetaxel. Within a randomized phase III study, the triple combination docetaxel/cisplatin/5-FU had significantly improved overall survival compared to the dual combination cisplatin/5-FU [Van Cutsem 2006]. It was also reported that this triple regimen could sustain quality of life better than the dual combination. Nevertheless, the triple combination resulted in an increase of toxicity, especially of diarrhea and neutropenic fever. Therefore, several trials tried to modify this triple regimen to keep the high level of efficacy and to reduce the toxicity profile [Lorenzen 2007, Al-Batran 2008].

- systemic therapy (2nd line chemotherapy)

Several small phase II trials with different chemotherapeutic agents demonstrated efficacy of 2nd line chemotherapy in gastric cancer. Nevertheless, the attitude towards the benefit of 2nd line treatment for patients is quite different among countries and physicians. The administration of 2nd line chemotherapy varies between 14% in Great Britain, 42% in Europe and USA, and 75% in Asia [Cunningham 2008, Bang 2010, Koizumi 2008].

The benefit of 2nd line chemotherapy regarding a prolongation of survival compared to best supportive care was investigated for the first time in a randomized phase III study of the "Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)". Although the study did include only 40 patients, a significant survival difference between 2nd line chemotherapy with irinotecan versus best supportive care was demonstrated [Thuss-Patience 2009]. 2nd-line chemotherapy should be offered to patients in a good performance status.

Targeted Therapy

Bevacizumab is an antibody against vascular endothe-

prolongation of life at a sufficiently good quality. Meta-analysis of these studies showed that the average life expectancy is about 6 months (Wagner, 2006).

At the present time, the combination of cisplatin / fluoropyrimidine with epirubicin or without it is considered the method of choice (Webb, 1997; Lutz, 2007).

New developments in recent years may improve the existing chemotherapy regimens. In the III phase of a large randomized clinical trial, it was found that intravenous administration of 5-FU can be replaced by oral capecitabine, which is metabolized to 5-FU, and it can be

Таблица 2: Паллиативная терапия 1-й и 2-й линии (III фаза исследований)

цисплатин заменить оксалиплатином. Рандомизированное исследование с участием 1002 пациентов показало, что оба изменения были возможны с эквивалентной эффективностью (Cunningham, 2008), что было подтверждено и другими исследованиями (Kang, 2009; Al-Batran, 2008). В результате использование оксалиплатина и капецитабина сделало химиотерапию более приемлемой для пациентов, поскольку токсичность и побочные эффекты были уменьшены.

Дальнейшее совершенствование химиотерапии с точки зрения эффективности было достигнуто путем добавления доцетаксела. В III фазе рандомизированного исследования тройная комбинация доцетаксел/цисплатин/5-FU значительно улучшила общую выживаемость по сравнению с двойной комбинацией цисплатин/5-FU (Van Cutsem, 2006).

Было также сообщено, что тройной режим может поддерживать качество жизни лучше, чем двойные комбинации. Однако, тройная комбинация привела к увеличению токсичности, особенно к диарее и фебрильной нейтропении. В ходе последующих нескольких испытаний были предприняты попытки изменить тройной режим для сохранения высокого уровня эффективности и снижения токсичности (Lorenzen, 2007; Al-Batran, 2008).

lial growth factor (VEGF) and inhibits the neoangiogenesis. Cetuximab acts as an antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFR) and inhibits cell proliferation. Phase II trials showed promising efficacy in gastric cancer, so that both substances were investigated in phase III studies together with chemotherapy in the 1st line setting.

The AVAGAST trial investigating bevacizumab together with cisplatin/5-FU did not result in overall survival prolongation at primary endpoint. Nevertheless, promising efficacy was noted under caucasian patients [Kang 2010]. Accrual of the EXPAND phase III study investigating cetuximab together with cisplatin/5-FU is nearly completed with over 800 patients randomized, so that results are expected shortly.

The first positive report on a targeted treatment approach in gastric cancer was presented at the 2009 ASCO annual meeting focusing on inhibition of the HER 2 receptor using trastuzumab. In the ToGA-trial 584 patients with HER-2 positive advanced adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction were randomized between a chemotherapy regimen consisting of 5-FU or capecitabine together with cisplatin versus 5-FU/capecitabine plus cisplatin plus trastuzumab.

Significant prolongation of overall survival from 11.1 to 13.8 months was observed, especially in patients with strong overexpression of HER-2 [Bang 2010]. Thus, trastuzumab is

the first targeted therapy with a proven survival advantage in gastric cancer and might be considered in all HER-2 positive patients.

• Системная терапия (химиотерапия 2-й линии)

Во II фазе нескольких небольших клинических исследований с различными химиопрепаратами была продемонстрирована эффективность химиотерапии 2-й линии при раке желудка. Тем не менее, отношение врачей к химиотерапии 2-й линии для лечения пациентов существенно отличается в разных странах. Назначение химиотерапии 2-й линии колеблется от 14% в Великобритании, 42% в Европе и США до 75% в Азии (Cunningham, 2008; Bang, 2010; Koizumi, 2008).

Преимущество химиотерапии 2-й линии в отношении продления жизни по сравнению с комплексной поддерживающей терапией были впервые исследованы в III фазе рандомизированного исследования «Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)». Хотя в исследование было включено только 40 пациентов, была продемонстрирована значительная разница выживаемости при проведении химиотерапии 2-й линии с иринотеканом по сравнению с комплексной поддерживающей терапией (Thuss-Patience, 2009). Химиотерапия 2-й линии может быть назначена только пациентам в хорошем состоянии.

Таргетная терапия

Первое сообщение о таргетной терапии при раке желудка, в частности трастузумаба, было представлено в 2009 г. на ежегодной конференции Американской ассоциации клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), посвященной ингибитору HER 2 рецепторов. В клинических испытаниях ToGA с участием 584 пациентов

с HER-2 позитивной запущенной аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения были рандомизированы между химиотерапией 5-FU или капецитабином вместе с цисплатином и протоколом 5-FU/ капецитабин + цисплатин + трастузумаб. Наблюдалось значительное увеличение продолжительности жизни – с 11,1 до 13,8 месяца, особенно у пациентов с сильной экспрессией HER-2 (Bang, 2010). Таким образом, трастузумаб стал первым препаратом таргетной терапии с доказанным преимуществом при раке желудка и может быть назначен всем HER-2 позитивным пациентам.

Бевацизумаб представляет собой антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который подавляет неоангиогенез. Цетуксимаб действует как антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и подавляет пролиферацию клеток. Вторая фаза испытаний показала эффективность их применения при раке желудка, поэтому оба вещества были исследованы в III фазе клинических испытаний вместе с химиотерапией 1-й линии.

В клинических испытаниях AVAGAST применение бевацизумаба вместе с цисплатин/5-FU не привело к увеличению продолжительности жизни в первичной конечной точке. Тем не менее, многообещающая эффективность была отмечена у пациентов европеоидной расы (Kang, 2010).

III фаза рандомизированного исследования с участием более чем 800 пациентов по изучению применения цетуксимаба вместе с цисплатин/5-FU практически завершена, и в ближайшее время ожидаются результаты.

References

- Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoecklmaier J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jäger E (2008) Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 19:1882-7.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoecklmaier J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (2008) Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 26:1435-42.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschhoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-97.
- de Bree A, Charalampakis V, Melissas J, Tsiatis DD (2010) The extent of lymph node dissection for gastric cancer: a critical appraisal. *J Surg Oncol* 102:552-62.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, Segol P, Bedenne L, Rougier P, Ychou M. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4510*
- Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, Mariani L (2006) Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg* 93:205-9.
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E (2009) Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 71:127-64.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofth FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358:36-46.
- Degili M, Sasako M, Ponti A; Italian Gastric Cancer Study Group (2010) Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 97:643-9.
- Gertler R, Rosenberg R, Feith M, Schuster T, Friess H (2009) Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 104:2838-51.
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J (2007) Australasian Gastro-Intestinal Trials Group: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:226-34.
- Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim H, Wu J, Langer B, M. A. Shah MA. (2010) AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 28:7s. (suppl; abstr LBA4007); http://abstract.asco.org/AbstrView_74_52720.html
- Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI (2009) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 20:666-73.
- Katai H, Sano T, Sasako M, Fukagawa T, Saka M (2004) Update on surgery of gastric cancer: new procedures versus standard technique. *Dig Dis* 22:338-44.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M (2008) S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9:215-21.
- Lin SZ, Tong HF, You T, Yu YJ, Wu WJ, Chen C, Zhang W, Ye B, Li CM, Zhen ZQ, Xu JR, Zhou JL (2008) Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 134:187-92.
- Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, Roethling N, Peschel C, Lordick F (2007) Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 18:1673-9.
- Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, Balleisen L, Joossens E, Jansen RL, Debois M, Bethe U, Praet M, Wils J, Van Cutsem E; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (2007) Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 25:2580-5.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725-30.
- Nakajima T (2002) Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric cancer* 5: 1-5.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. JAMA* 303:1729-37.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810-20.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K and Japan Clinical Oncology Group (2008): D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359: 453-462.
- Shchepotin IB, Chorny VA, Nauta RJ, Shabanghan M, Buras RR, Evans SR (1998) Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg* 175:123-6.
- Shi Y, Zhou Y (2010) The role of surgery in the treatment of gastric cancer. *J Surg Oncol* 101:687-92.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer (2010) 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11:439-49.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhardt-Cabille R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851-6.
- Takagawa R, Kunisaki C, Kimura J, Makino H, Kosaka T, Ono HA, Akiyama H, Endo I (2010) A Pilot Study Comparing Jejunal Pouch and Jejunal Interposition Reconstruction after Proximal Gastrectomy. *Dig Surg* 27:502-8.
- Thuss-Patience P, Kretschmar A, Deist T, Hinke A, Bichev D., Lebedinzev B., Gebauer B., Schumacher G., Reichardt P (2009) Survival advantage for irinotecan versus best supportive care (BSC) as 2nd-line chemotherapy in gastric cancer - a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer Supplements* 7:362.
- Thuss-Patience PC, Kneba M, Hofheinz R (2010) Docetaxel, cisplatin, and capecitabine (DCX) as perioperative chemotherapy in gastroesophageal adenocarcinoma: A phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 28:7s. (suppl; abstr 4116); http://abstract.asco.org/AbstrView_74_44225.html
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA; V325 Study Group. (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-7.
- Van Gaast A, van Hagen P, Hulshof Met al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 28:7s. (2010) (suppl; abstr 4004); http://abstract.asco.org/AbstrView_74_48745.html
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24:2903-9.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15: 261-7.

Dr. Peter C. Thuss-Patience
(MD, PhD, MSc)
Department of Hematology,
Oncology and Tumorimmunology
(Director: Prof. Dr. B. Dörken)
Charité University Hospital Berlin,
Campus Virchow

Ass.Prof. Dr. Matthias Glanemann
(MD, PhD)
Department of General, Visceral
and Transplant Surgery
(Director: Prof. Dr. P. Neuhaus)
Charité University Hospital Berlin,
Campus Virchow
matthias.glanemann@charite.de

„Relax your back in your lab!“

www.werksitz.de

Since 30 years we are successful in developing new ideas and possibilities to maintain your healthy back.

„Arab Health“, Dubai
23.-26.01.2012
German Pavillion / Booth ZD 30



WERKSITZ
made in Germany!

Werksitz GmbH, W. Milewski
Telefunkenstr. 9 • 97475 Zeil am Main
Phone +49 (0) 95 24 / 83 45-0
e-mail: info@werksitz.de

ChiliconValley



HOT AND SPICY

WEB DESIGN
SITE OPTIMIZATION
HTML 5
FLASH

www.chiliconvalley.de

Intramuscular Angioma in the Hand – a Case Report

Клинический случай внутримышечной ангиомы на руке

Introduction

Dysplasias of the vascular system are frequent congenital malformations. The etiology is unclear. Hemangiomas are benign tumors with an incidence of 12% of all children. A majority of the cases involve females (3♀:1♂) (3). Approximately 15% of hemangiomas have been located on the extremities (9).

Intramuscular angiomas are rare vascular lesions of skeletal muscle, mostly congenitally and constitute less than 1% of all hemangiomas.

At the beginning intramuscular angiomas are frequently asymptomatic until there is a sudden growth spurt in the second or third decade of life (1,20). Mostly the lesion is presented as an enlarging soft tissue mass associated with pain.

Intramuscular angiomas show an expansive growth between the muscle fibres which subsequently destroy the tissue. A malignant infiltrative growth will be simulated. Spontaneous remission is not described and the rate of recurrence is

high (16). In conclusion one can say that this is a tumor that does not metastasize instead it grows aggressively, and one therefore assigns intermediary dignity.

Case Report

A 32-year-old woman had a solid and painless swelling in her right hand for 2 years. Over the last few months there was rapid growth. A trauma could not be recalled.

Physical examination revealed a 3x5cm palpable mass in the right thenar which was solid and immovable (Fig.1). There was no redness, discoloration, or inflammation of the skin. The motion in the interphalangeal joint was intact (extension/flexion 0/0/80°), and the metacarpophalangeal joint flexion was reduced (0/0/20°). The opposition of the thumb was possible to the end of the fourth finger. The abduction and adduction were intact, as were perfusion and sensibility. The X-ray showed a massive compaction of the soft tissue without pressure atrophy of the bone, calcifications or foreign substances in the tumor area.

Введение

Дисплазии сосудистой системы часто являются врожденными пороками развития с неясной этиологией. Гемангиомы – это доброкачественные опухоли, которые встречаются у 12% детей. Большинство случаев выявляются у представительниц женского пола (3 ♀: 1 ♂) [3]. Около 15% гемангиом располагаются на конечностях [9]. Внутримышечные ангиомы – крайне редко встречающиеся поражения сосудов скелетных мышц (в основном врожденные), которые составляют менее 1% всех гемангиом.

Вначале внутримышечные ангиомы бессимптомны, однако в течение второго или третьего десятилетия жизни отмечается их внезапный бурный рост [1,20]. Чаще всего опухоль представляет собой увеличивающуюся мягкую массу, порождающую болевой синдром.

Внутримышечные ангиомы, уничтожая ткани, быстро разрастаются между мышечными волокнами, напоминая инфильтративный рост злокачественных опухолей. Спонтанные ремиссии в литературе не описаны, и

частота рецидивов высока [16]. В заключение можно сказать, что эта опухоль не метастазирует, однако растет очень агрессивно, поэтому занимает промежуточное положение между зло- и доброкачественными опухолями.

История болезни

У 32-летней женщины в течение 2 лет на правой руке выявлялась твердая и безболезненная опухоль. За последние несколько месяцев был отмечен ее быстрый рост, что нельзя было связать с травмой. При осмотре в области правой ладони была выявлена четко пальпируемая твердая и неподвижная масса 3 x 5 см (рис.1). Покраснения, обесцвечивания, или воспаления кожи не отмечалось. Движения в межфаланговых суставах были сохранены (разгибание/сгибание 0/0/80°), а в пястно-фаланговых – сокращены (0/0/20°). Оппозиция большого пальца достигала конца четвертого пальца. Отведение и приведение были сохранены, как и кровоснабжение и чувствительность. Рентгеновское исследование показало массивное уплотнение мягких тканей без атрофии кости, кальцификации и инородных веществ в области опухоли.

Fig. 1: preoperative findings
a: palmar: 2x3x5cm solid tumor in the thenar; b: laterally view

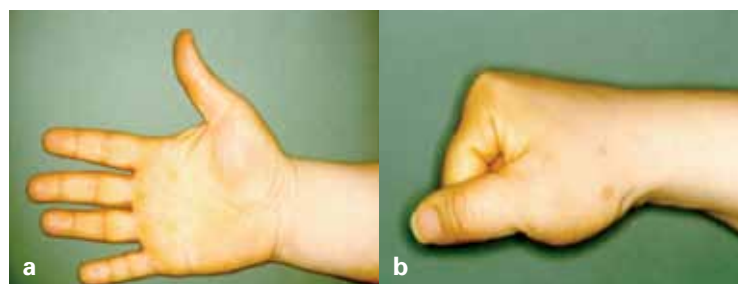


Рис.1: Перед операцией:
а – ладонь: твердая опухоль 2 х 3 х 5 см в области возвышения большого пальца. б – вид сбоку.

The CT scan showed a 45x30mm soft tissue density between the first and second metacarpal bone with a solid structure appearing capsular with signal enhancement after administration of contrast medium. Hypodense inclusions caused an inhomogenous appearance. There were no signs of calcifications or bone participation (Fig. 2).

The operation was under general anaesthetic and the incision occurred via the thenar in a zigzag-form. Intraoperatively we saw a yellow-grey tumor with a soft consistence (Fig. 3). The surrounding musculature was atrophic. The capsule was not sufficient and therefore parts of the M. flexor pollicis brevis, M. abductor pollicis brevis and M. adductor pollicis had to be resected.

Histologic examination showed an intramuscular angioma. In the whole compound, the skeletal muscle was penetrated from newbuilt vessels and mature adipocytes. Characteristic bundles of thick-walled vessels from venous- or arteriovenous type, small venous vessels in a

myxoid stroma and tufted capillary proliferations determined the histologic image (Fig. 4).

After a two-week immobilisation in a thumb cast, active and passive physiotherapy was started. Four weeks postoperatively we saw bland scars with intact motion of the thumb (MP-joint 0/0/50°, IP-joint 0/0/80°). Opposition was complete up to the MP-joint of the fifth finger. Abduction and adduction were intact as well (Fig. 5).

Follow-up after one year we saw normal scars in the thenar. Function, sensibility and perfusion were intact. There was no sign of local recurrence.

Discussion

Intramuscular angiomas are rare benign vascular tumors. Due to the infiltrative growth and the high rate of recurrence they are classified within the intermediary group according to the new nomenclature.

The first symptoms are most often pain and swelling (9). In our case there was just a painless tumor and restrictions

КТ-сканирование показало ткань умеренной плотности 45 x 30 мм между первой и второй пястными костями с твердой структурой, с капсульным усилением сигнала после введения контрастного вещества. Отмечалась неоднородность ткани за счет экзонегативных включений. Отсутствовали признаки поражения и кальцификации костей (рис. 2).

Операция проводилась под общим наркозом, разрез произведен через ладонь в форме зигзага. Во время операции мы увидели желто-серую опухоль мягкой консистенции (рис. 3). Окружающие мышечные ткани были атрофичными. Капсулы не хватило, поэтому мышцы M. flexor pollicis brevis, M. abductor pollicis brevis и M. adductor pollicis пришлось резецировать. Гистологическое исследование показало внутримышечную ангиому. Мышцы были пенетрированы вновь образовавшимися сосудами и зрелыми адипоцитами. Выявлены пучки сосудов с толстыми стенками венозного или артериовенозного типа, преобладали небольшие венозные сосуды в миксоидной строме и пучковые капиллярные пролиферации (рис. 4).

После двух недель иммобилизации большого пальца гипсовой повязкой была начата активная и пассивная физиотерапия. Через четыре недели после операции мы увидели небольшие шрамы с сохраненными движениями большого пальца (в пястно-фаланговом суставе 0/0/50°, в межфаланговом – 0/0/80°). Оппозиция достигала пястно-фалангового сустава пятого пальца. Отведение и приведение также были сохранены (рис. 5). Через год на ладони отмечался нормальный рубец. Функции, чувствительность и кровоснабжение были сохранены. Никаких признаков местного рецидива не отмечалось.

Обсуждение

Внутримышечные ангиомы – редко встречающиеся доброкачественные сосудистые опухоли. В связи с инфильтративным ростом и высоким показателем рецидива они занимают промежуточное положение в соответствии с новой классификацией. Первыми симптомами чаще всего являются боль и отек [9]. В нашем случае имела место безболезненная опухоль, и ограничения были связаны с отеком, вызвавшим уменьшение объема движений.

Fig. 2: CAT: solid tumor with capsule



Рис 2: КТ: твердая опухоль с капсулой

were caused by the swelling and subsequent limitation of the range of motion.

Typically for intramuscular angiomas in the MRI and in the histologic examination are the phleboliths. Memis et al reviewed retrospectively the MR imaging studies of 15 patients with intramuscular angiomas. In six of the cases, phleboliths were demonstrated on the plain films or on CT. An evaluation of other characteristics of the tumor like the extent of the lesion or size of the vessels is also possible (14). Buetow et al show the macroscopic appearance of intramuscular angiomas in the MRI as heterogeneous signals with high and middle intensity (4). The MRI is the method of choice for diagnostics and planning the operation, but unfortunately in our case a MRI was not available. An outpatient CT scan was only available.

The subdivision of intramuscular angiomas in histologic classifications is based on the size of vessels. We differentiate between the capillary type, the cavernous type and a mixed

type. Beham et al (2) showed that the mixed form is most common. In these cases there is a dominating vessel type, as 42% of cases are the venous type. In our case we also had mostly venous vessels. Furthermore, the presence of adipocytes is typical for these tumors. Fat tissue is mainly seen in the cavernous type. A correlation between the localization of the tumor, the type of vessels and the frequency of recurrence is unknown (2).

In differential diagnosis an angiosarcoma should be considered especially if we have angiomas of the capillary type. Angiosarcomas have no predisposition for age or sex, but can be classified as extremely malign with a high lethality (16). Only histological studies can determine the diagnosis.

Furthermore one should consider hemangiomas in the differential diagnosis. On physi-

Типичным для внутримышечных ангиом при МРТ и гистологическом исследовании являются выявление венных конкрементов (флеболитов). Memis с соавт. ретроспективно исследовал МРТ 15 пациентов с внутримышечной ангиомой. В шести случаях были продемонстрированы флеболиты на обычных рентгенограммах и при КТ. Оценка других характеристик опухоли, таких как степень распространения опухоли или размеров сосудов, также возможна [14].

Buetow с соавт. показали макроскопические признаки внутримышечной ангиомы при проведении МРТ как гетерогенные сигналы высокой и средней интенсивности [4].

МРТ является методом выбора для диагностики и планирования операции, но, к сожалению, в нашем случае МРТ не была доступна. В нашем распоряжении была только КТ в амбулаторных условиях.

Гистологическая классификация внутримышечной ангиомы основана на размерах сосудов. Мы различаем ангиомы капиллярного, кавернозного и смешанного типа. Beham с соавт. [2] показал, что смешанная форма является наиболее распространенной. В 42% случаев встречаются ангиомы венозного типа. В нашем случае также были выявлены венозные сосуды. Кроме того, наличие адипоцитов является типичным для этих опухолей. Жировая ткань в основном характерна для кавернозного типа. Корреляция между локализацией опухоли, типом сосудов и частотой рецидивов не выявлена [2].

Дифференциальную диагностику с ангиосаркомой следует проводить в случае ангиомы капиллярного типа. Предрасположенность к ангиосаркомам не связана с возрастом или полом, они могут быть классифицированы как очень злокачественные опухоли с высокой летальностью [16]. Только гистологическое исследование может подтвердить диагноз.

Кроме того в дифференциальной диагностике следует исключать и гемангиомы. Они могут быть выявлены при осмотре, так как

Fig. 3: intraoperative findings
a: tumor in situ 2x3x5cm
b: after excision

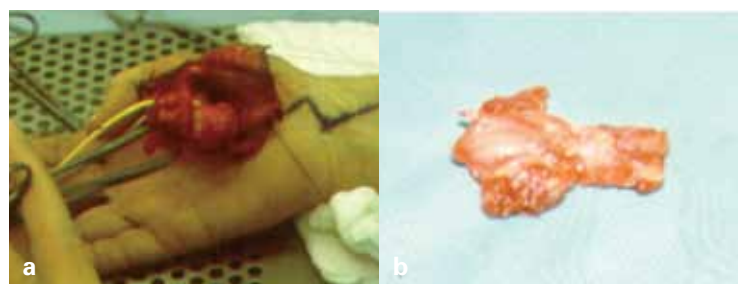


Рис 3: Во время операции:
а – опухоль in situ 2 x 3 x 5 см.
б – после удаления.

cal examination hemangiomas can be wording and have a blue colour under the skin. An infiltrative growth is possible, but destruction usually does not take place.

The diagnostic instrument choice is the sonography, followed by the MRI (5,14,21,22). If the suspicion of a vessel tumor exists, an angiography is recommended, thus providing information about expansion and grade of vascularisation. Only through the angiography is the image of the arterial feeder and the venous drainage possible. Thereby a difference between arteriovenous malformation and other hemangiomas is possible. Caution should however be applied as angiography frequently underestimates the whole expansion of the tumor (17).

One potential therapy is the embolisation of arteriovenous malformations. In the literature however there is only a small number of cases and the rate of recurrence is high. Enjolras et al reviewed retrospectively 200 patients with arteriovenous malformations.

In summary the embolisation alone was not sufficient (7). Herbreteau et al reviewed the results after embolisation of lymphatic malformations. Good results were only noted in 57% of the cases. In 43% a surgical therapy was necessary or recurrence followed (10). Embolisation is a good option in combination with other procedures or prior to a surgical intervention.

Due to the aggressive local growth and the high rate of recurrence we recommend the radical surgical excision of the tumor as the therapy of first choice (6,8,11,13,15,18,19,20). In our case, parts of the thenar muscles are excised for R0 resection. Fast-frozen sections are not always reliable for accurate diagnosis.

If we have small, superficial tumors (≤ 5 cm) a primary excision as a radical biopsy is possible. However, if we have larger or deeper tumors a biopsy for definition of the diagnosis is necessary. The tissue sample should be composed of a pseudo-capsule and tumor en-bloc. One disadvantage of

имеют синий цвет. Возможен инфильтративный рост, но разрушения, как правило, не происходит. Диагностическими методами выбора являются УЗИ, а затем и МРТ [5, 14, 21, 22].

Если есть подозрение на сосудистую опухоль, рекомендуется ангиография, предоставляющая информацию о распространении и степени васкуляризации. Только посредством ангиографии можно получить картину артериального притока и венозного оттока и таким образом различать артериовенозные мальформации и другие гемангиомы. Внимание следует, однако, обратить на то, что ангиография часто не показывает размеров всей опухоли [17].

Одним из потенциальных методов терапии является эмболизация артериовенозных мальформаций В литературе, однако, описано лишь небольшое число подобных случаев, частота же рецидивов высока. Enjolras с соавт. ретроспективно исследовали 200 пациентов с артериовенозными мальформациями. В итоге одной только эмболизации было недостаточно [7].

Herbreteau с соавт. рассмотрел результаты эмболизации лимфатических мальформаций Хорошие результаты были отмечены в 57% случаев. В 43% было необходимо хирургическое лечение или наступал рецидив [10]. Эмболизация является хорошим вариантом в сочетании с другими процедурами или до хирургического вмешательства. В связи с агрессивным локальным ростом и высоким показателем рецидива мы рекомендуем радикальное хирургическое иссечение опухоли как терапию выбора [6, 8, 11, 13, 15, 18–20].

В нашем случае часть мышц ладони была иссечена для выполнения резекции R0. (Быстрозамороженные срезы не всегда надежны для точного диагноза.) В случае небольшой, поверхностной опухоли (≤ 5 см) показана радикальная биопсия. В случае больших или глубоко расположенных опухолей необходима биопсия для определения диагноза. Образец ткани должен состоять из псевдо-капсулы и опухоли «единым блоком». Одним из недостатков биопсии является возможность попадания в зону операции опухолевых клеток. [12], поэтому все края

Fig. 4: histologic examination the skeletal muscle is penetrated from different newbuilt vessels
a: tufted capillary proliferates
b: small, venous vessels with mature adipocytes
c: bundles thick-walled vessels from venous- or arteriovenous type

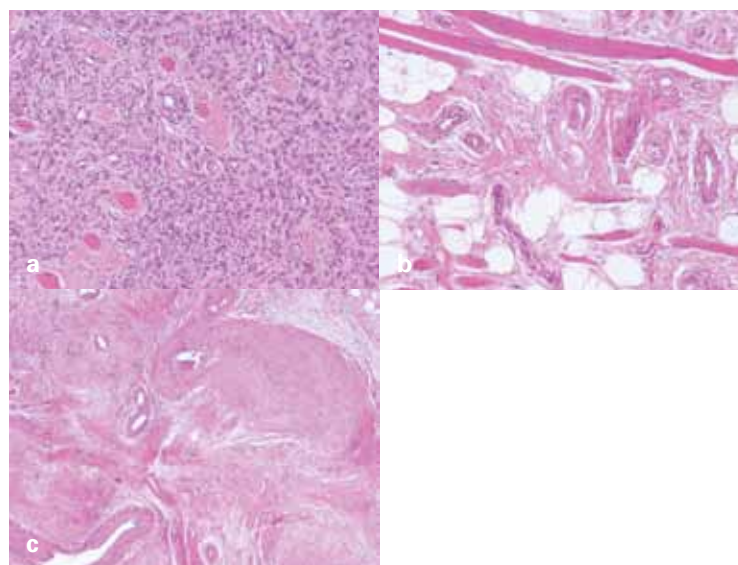


Рис 4: Гистологическое исследование: мышцы пенетрированы различными сосудами
а – капилляры.
б – мелкие венозные сосуды со зрелыми адипоцитами.
с – пучки толстостенных сосудов венозного или артериовенозного типа.

the biopsy is the possibility of contamination of the operating area with tumor cells (12), therefore all of the biopsy trajectory needs to be removed in the further operative total excision.

For an optimal hand function, a radical excision performed by a hand-specialist is recommended, so that in the event that functional structures are destroyed an immediate reconstruction is possible.

For improvement of opposition, the transposition of the abductor digiti minimi muscle or flexor digitorum superficialis IV muscle is possible. For reconstruction of tendons a transplantation or transposition is an imaginable option. Another good practice is the reconstruction of nerves through suralis transplantation. If necessary, microsurgical procedures for reconstruction are possible in special hospitals.

Conclusion

Intramuscular angiomas are rare tumors with a malignant aspect because of the rapid and infiltrative growth. The following results are functional

impairment, pain and deformity. A high rate of recurrence is described. Thus, a radical excision is indicated. Conducting a periodical physical examination is necessary for the exclusion of a recurrence, because serious restrictions of motion, pain or nerve lesions otherwise follow.

биопсии должны быть удалены в ходе операции.

Для сохранения функционирования кисти радикальное удаление лучше выполнять специалистом в области хирургии кисти, чтобы в случае значительных повреждений, провести немедленную реконструкцию. Для улучшения оппозиции возможна транспозиция M.abductor digiti minimi или M. flexor digitorum superficialis IV. Для восстановления сухожилий могут быть применены методы трансплантации или транспозиции. Для реконструкции нервов применяется трансплантация икроножного нерва. При необходимости проводятся микрохирургические вмешательства в специализированных отделениях.

Выводы

Внутримышечные ангиомы являются редко встречающимися опухолями со злокачественным аспектом в связи с их быстрым и инфильтративным ростом. Со временем они вызывают функциональные нарушения, боль и деформации. В литературе описывается высокая вероятность рецидива. Таким образом, при внутримышечной ангиоме показано радикальное удаление.

Для исключения рецидива и предотвращения ограничения движения, боли и повреждения нервов необходимо проведение периодических осмотров.

Fig. 5: postoperative pictures of motion

a: opposition to the MP V joint
b: complete flexion in the IP- and MP-joint of the thumb
c: abduction 60° possible

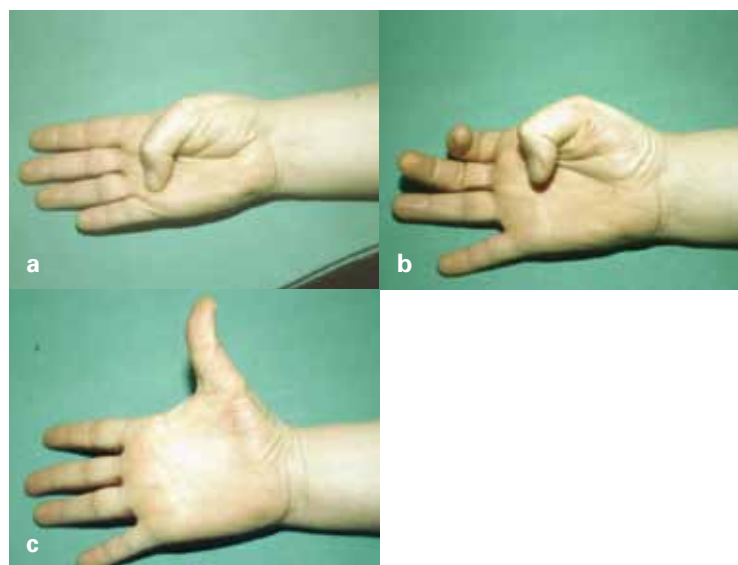


Рис 5: Движения после операции:
а – оппозиция к пястно-фаланговому суставу V пальца.
б – полное сгибание в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах большого пальца.
с – отведение 60°.

Literature

1. Allen PW, Enzinger FM (1972) Hemangioma of skeletal muscle. An analysis of 89 cases. *Cancer* 29:8
2. Beham A, Fletcher CD (1991) Intramuscular angioma: a clinicopathological analysis of 74 cases. *Histopathology* 18:53
3. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM (1960) The natural history of strawberry nevus. *Arch Derm* 82:667
4. Buetow PC, Kransdorf MJ, Moser RP, Jelinek JS, BerreyBH (1990) Radiologic appearance of intramuscular hemangioma with emphasis on MR imaging. *AJR* 154:563
5. Christenson JT, Gunterberg B (1985) Intramuscular hemangioma of the extremities: is computerized tomography useful? *Br J Surg* 72:748
6. Cohen AJ, Clagett GP, Nadalo L (1983) Intramuscular hemangioma. *JAMA* 249:2680
7. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F (2000) Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 127(1):17
8. Fergusson ILC (1972) Hemangiomata of skeletal muscle. *Cancer* 29:8
9. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB (1983) Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 18:894
10. Herbreteau D, Guichard JP, Gobin YP et al (1992) Vystic lymphatic malformations of the head and neck. Role of interventional radiology. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 109(5):258
11. Isayama T, Iwasaki H, Ogata K, Naito M (1999) Intramuscular spindle cell hemangioendothelioma. *Skeletal Radiol* 28:477
12. Issels R (1999) Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Knochentumoren/Weichteilsarkome
13. Kim YC, Park HJ, Cinn YW (2000) A case of intramuscular hemangioma of the back. *J Dermatol* 27:612
14. Memis A, Arkun R, Ustun EE, Kandiloglu G (1996) Magnetic resonance imaging of intramuscular haemangiomas with emphasis on contrast enhancement patterns. *Clin Radiol* 51:198
15. Nack J, Gustafson L (1990) Intramuscular hemangioma. Case report and literature review. *J Am Podiatr Med Assoc* 80:441
16. Riede UN, Schaefer HE (2001) In: *Allgemeine und spezielle Pathologie. Gefäßtumoren*. Thieme Verlag Stuttgart S 465
17. Schmitt, Lanz U (1996) *Bildgebende Diagnostik der Hand*. Hippokrates Verlag
18. Shajrawi I, Dreyfuss UY, Stahl S, Boss JH (1990) Intramuscular haemangioma of the forearm. *J Hand Surg* 15:362
19. Tang P, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Cates J, Mankin HJ (2002) Surgical treatment of hemangiomas of soft tissue. *Clin Orthop* 399:205
20. Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS (2000) Intramuscular hemangiomas. *Quintessence Int* 31:142
21. Yuh WT, Kathol MH, Sein MA, et al (1987) Hemangiomas of skeletal muscle: MR findings in five patients. *AJR* 149:765
22. Weisberg AL, Haller JO, Wood BP (1989) Radiological case of the month. *Am J Dis Child* 143:379

Dr. Silke Altmann (MD)
Prof. Dr. Hans-Georg Damert (MD)
Dept. of Plastic, Aesthetic and
Hand Surgery at the
Otto-von-Guericke-University
Magdeburg
Silke.Altmann@med.ovgu.de

Доктор Силке Альтман
Профессор, Доктор
Ханс-Георг Дамерт

Drug-eluting Coronary Stents

Коронарные стенты с лекарственным покрытием

Abstract

Drug-eluting stents (DES) have revolutionised the treatment of coronary artery disease by reducing the rate of in-stent restenosis from 20-40% with bare-metal stent (BMS) to 6-8% with DES. However, with widespread use of DES safety concerns have risen due to the observation of late stent thrombosis. With this in mind and better understanding of mechanism and pathophysiology of stent thrombosis, the technological platform, especially innovative anti-restenotic agents, polymeric coatings as well as stent platforms improved with newer DES. Two second-generation DES, Endeavor Zotarolimus-eluting stent (ZES) and Xience-V Everolimus-eluting stent (EES) have provided promising results in both randomized controlled trials (SPIRIT and ENDEAVOR), and registries (E-Five, COMPARE) as compared with bare-metal stents (BMS) and first-generation DES. Newer third-generation stent technology, especially biodegradable polymers, polymer-free stents, biodegradable stents on the basis of poly L-lactide (PLLA) or magnesium

has been evaluated in preclinical and first clinical trials. However, despite encouraging initial results, long-term data of large-scale randomized trials as well as registries comparing them against currently approved first- and second generation DES are still missing.

Keywords: Drug-eluting stent, everolimus, zotarolimus, stent thrombosis

Introduction

The use of first-generation drug-eluting stents (DES) has substantially reduced angiographic and clinical measures of restenosis both in randomized clinical trial, as well as in large-scale registries over 4 years of follow-up [1-3]. However, with more widespread use of first-generation DES in more complex patients and lesions, serious safety concerns arose [4-9]. Although results of meta-analyses did not reveal significant differences in mortality and myocardial infarction between first-generation DES and bare-metal stents (BMS), the risk of late and very late definite stent thrombosis appeared somewhat increased

Тезисы

Стенты с лекарственным покрытием (СЛП) произвели революцию в лечении ишемической болезни сердца за счет снижения частоты рестеноза стента с 20–40% при использовании металлических стентов до 6–8% при установке СЛП. Однако в связи с широким использованием СЛП в последнее время, согласно сообщениям, возросла частота поздних тромбозов. С учетом данной информации и новых сведений о механизме и патофизиологии тромбоза стентов была значительно улучшена технологическая основа СЛП, в частности, разработаны инновационные антирестенозные агенты, полимерные покрытия, а также улучшена сама конструкция СЛП. Два СЛП второго поколения: Endeavor Zotarolimus-eluting stent – стент, выделяющий зотаролиму, и Xience-V Everolimus-eluting stent – стент, выделяющий эверолиму, – показали многообещающие результаты в двух рандомизированных контролируемых испытаниях (SPIRIT и ENDEAVOR) и реестре (E-FIVE) при сравнении с непокрытыми металлическими стентами (НМС) и СЛП первого поколения. Стенты самого последнего, тре-

тьего поколения – бесполимерные биостенты из биорассасывающихся полимеров, на основе поли-L лактида (PLLA) или магния были исследованы в доклинических и первых клинических испытаниях. Однако, несмотря на обнадеживающие первичные результаты, достоверные данные, подтвержденные многолетними крупными рандомизированными исследованиями, а также их сравнение с уже одобренными после испытаний стентами первого и второго поколения до сих пор отсутствуют.

Ключевые слова: стенты с лекарственным покрытием (СЛП), эверолиму, зотаролиму, тромбоз стента

Введение

Использование первого поколения СЛП существенно сократило ангиографические и клинические проявления рестеноза, как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в крупных сравнительных 4-летних наблюдениях [1–3]. Однако при более широком применении первого поколения СЛП у пациентов с более сложными случаями возникли серьезные опасения относительно их безопасности [4–9].

[1,7-9]. Early reports from randomized controlled trials, registries as well as meta-analyses using the standardized Academic Research Consortium (ARC) definition, have all indicated that the risk of very late stent thrombosis persists at an annual rate between 0.36% and 0.6%/year to at least 5 years after DES implantation [10-12]. It may be difficult to weight the clinical impact of a rare but serious adverse event of stent thrombosis against a more common, but less acute presentation of in-stent-restenosis. Quantitative comparison with a decisional analytic model has identified that, when comparing DES with BMS, a difference as small as 0.14% per year in absolute late stent thrombosis rates over a 4-year period is sufficient to offset any clinical benefit from preventing restenosis [13,14]. Numerous mechanisms might be responsible for acute thrombotic occlusion within the DES-treated segment. Beside individual patient-related factors, lesion characteristics, procedural factors and also device-related factors may impact on the rate of stent thrombosis (Table 1). Conventionally, first-generation DES are coated with permanent polymers that facilitate drug release, but remain on the stent after drug elution. These

permanent polymers can cause inflammation with delayed endothelialization, positive remodeling and hypersensitivity reaction, which can culminate in stent thrombosis (Fig. 1). Data from histopathologic studies also indicate that these non-erodable polymers can precipitate stent thrombosis by inducing localized vascular inflammation, hypereosinophilia, thrombogenic reactions, and apoptosis of smooth muscle cells [9,15,16].

As a consequence, in recent years, the focus of clinical research has been on the development of innovative platforms and novel antiproliferative agents requiring a lower dosage of current antimitotic agents, and eventually novel carrier systems including absorbable polymers and/or stents with non-polymeric stent surfaces.

Second-Generation DESs

Second-generation DES are typically coated with both new polymers and drugs. Both second-generation DES that are currently approved by the U.S. FDA and EU EMEA, e.g. the Endeavor Zotarolimus-eluting stent (ZES) (Medtronic Vascular, CA, USA) and the Xience-V Everolimus-eluting stent (EES) (Abbott Vascular, CA, USA), utilize cobalt chro-

Несмотря на то, что в результате мета-анализа существенных различий по показателям смертности и возникновения инфаркта миокарда при использовании СЛП первого поколения и НМС выявлено не было, риск позднего тромбоза при использовании СЛП все же выше [1, 7–9]. Первые данные рандомизированных контролируемых исследований, а также мета-анализа с использованием критериев Academic Research Consortium (ARC) показали, что показатель риска позднего тромбоза составляет 0,36–0,6% в год в течение 5 лет после имплантации СЛП [10–12]. Возможно, трудно переоценить значение такого редкого, но серьезного осложнения, как тромбоз стента, по сравнению с более часто встречающейся, но менее острой патологией – рестенозом внутри стента. Количественное сравнение СЛП и НМС с помощью аналитической модели продемонстрировало, что даже отклонения показателя позднего тромбоза всего на 0,14% в год в течение 4-летнего периода достаточно, чтобы доказать преимущества применения для предотвращения рестеноза [13, 14]. За возникновение острой тромботической окклюзии в сегменте сосуда с установленным СЛП могут быть ответственны несколько механизмов. Помимо индивидуальных факторов пациента, решающее значение в частоте развития тромбоза имеет

специфика повреждения данного сегмента, техническое выполнение процедуры установки стента, а также качество материала, из которого выполнен стент (табл. 1). В состав покрытия СЛП первого поколения входили полимеры, которые облегчали высвобождение лекарственных компонентов, но оставались на стенте после растворения медикаментозного слоя. Эти постоянные полимеры могут вызывать воспаление и задержку эндотелизации, ремоделирование сосудов и реакции гиперчувствительности, которые способствуют развитию тромбоза (рис. 1). Данные гистологического исследования подтверждают, что эти нерастворимые полимеры могут ускорить тромбоз, вызывая воспаление сосудистой стенки, гиперэозинофилию, тромбогенные реакции и апоптоз гладкомышечных клеток в месте их локализации [9, 15, 16].

Вследствие этого в последние годы внимание клинических исследователей было сосредоточено на разработке инновационных платформ и новых антипролиферативных материалов, позволяющих использовать их в меньшей дозировке и с новыми носителями, включая рассасывающиеся полимеры и/или стенты с неполимерными поверхностями.

Второе поколение СЛП

Покрытие СЛП второго поколения, как правило, состоит из но-

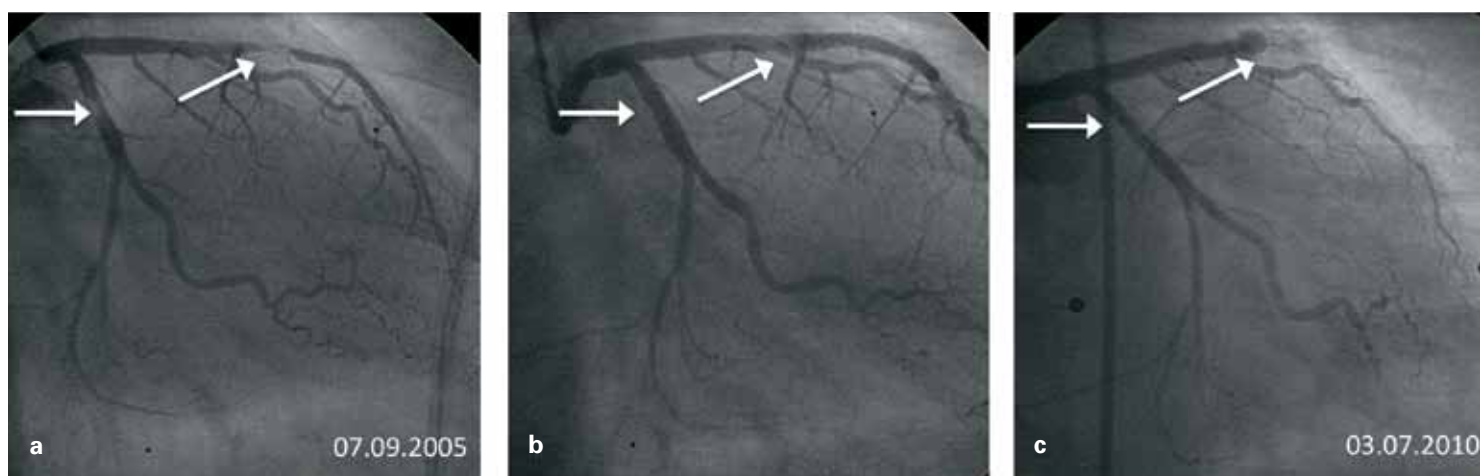


Fig. 1. Coronary angiography of a 55-year old woman on September 07th 2005 revealed a 95% de novo stenosis in the mid left anterior descending coronary artery (LAD) and a 75% proximal left circumflex artery stenosis (LCX) (a). After primary percutaneous coronary intervention (PCI) with a drug-eluting stent (DES) for the LAD and a bare-metal stent (BMS) for the LCX lesion the final result was fine (b). Coronary angiography on July 03rd 2010 revealed a 25-50% restenosis at the proximal LCX after BMS placement and an aneurysm formation with subsequent stent thrombosis at the mid LAD after placement of a DES fifty-eight months ago (c).

Рис. 1: Результаты коронарной ангиографии 55-летней женщины от 7 сентября 2005 показали 95%-ный новообразовавшийся стеноз в средней части левой передней нисходящей коронарной артерии (ЛПА) и 75%-ный проксимальный стеноз левой огибающей артерии (ЛОА) (а). После первичного чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией СЛП для ЛПА и НМС для ЛОА получен удовлетворительный результат (б). По результатам коронарной ангиографии от 3 июля 2010 г. диагностированы 25–50% рестенозы в проксимальных ЛОА после размещения НМС и образование аневризмы с последующим тромбозом стента на срединном участке ЛПА после размещения СЛП 58 месяцев назад (с).

mium (CoCr), which exhibits superior radial strength and improved radio-opacity, allowing for thinner stent struts that act themselves in favour of a lower restenosis rate [17].

1. The Endeavor ZES

The Endeavor ZES, which received both EMEA and FDA approval in July 2005 and February 2008, respectively, is build on the platform of a CoCr Driver BMS (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) coated with a formulation of zotarolimus and a biocompatible, permanent co-polymer. The use of MP35N CoCr alloy allows for relatively thin struts (0.091mm) compared with earlier first-generation DES (0.132mm) resulting in both fewer side-branch occlusion and periprocedural myocardial infarction [18]. The drug-polymer coating is applied to the entire stent surface with a standard concentration of

100µg/cm and is designed to release approximately 95% of the total dose zotarolimus within 15 days of stent placement. It causes less inflammation compared to polymers of the first-generation DES [19].

Both, animal and in human studies using angioscopy and optical coherence tomography (OCT) have shown that the extent of neointimal coverage with ZES were superior to that of sirolimus-eluting stent (SES) and comparable to that seen with BMS [20]. Guagliumi et al assessed the in-vivo vascular response after implantation of overlapping BMS, SES, paclitaxel-eluting stent (PES) and ZES at 6-month follow-up in the ODESSA trial [21]. They randomized 77 patients with long coronary stenoses to overlapping SES, PES, ZES or BMS. The rate of uncovered/malapposed struts in overlap versus

вых полимеров и лекарственного компонента. В настоящее время US FDA и EC EMEA одобрены два представителя этого класса: Endeavor, выделяющий зотаролимус (Medtronic Vascular, CA, USA) и XIENCE-V, выделяющий эверолимус (Abbott Vascular, CA, USA), которые содержат кобальт-хром (CoCr), демонстрирующий превосходную прочность и радио-контрастность, что позволяет сделать элементы стента более тонкими, тем самым способствуя снижению частоты рестеноза [17].

1. Endeavor-зотаролимус выделяющий стент (ЗВС)

Endeavor ЗВС, который получил одобрение EMEA и FDA в июле 2005-го и феврале 2008 года соответственно, построен на платформе CoCr BMS (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), с покрытием, включающим зотаролимус и биосовместимый, постоянный сополимер. Использование

сплава MP35N CoCr позволяет применить относительно тонкие элементы (стойки или балки) (0,091 мм) по сравнению с СЛП первого поколения, где этот показатель составлял – 0,132 мм, что позволяет значительно сократить побочные явления в виде окклюзии и инфаркта миокарда [18]. Лекарственный компонент покрытия наносится на всю поверхность стента в стандартной концентрации 100 мкг/см и рассчитан таким образом, что примерно 95% от общего количества зотаролимуса высвобождается в течение первых 15 дней после установки стента. Такой подход позволяет в значительной мере уменьшить воспаление сосудистой стенки [19].

Исследования, как на животных, так и на людях, с использованием ангиоскопии и оптической когерентной томографии, показали, что степень охвата неоинтимы ЗВС была значительно лучше,

non-overlap BMS zone was $1.5 \pm 3.4\%$ versus $0.6 \pm 2.7\%$ ($p=n.s.$), whereas these rates were $4.3 \pm 11\%$ versus $3.6 \pm 8\%$ in the DES zone ($n=n.s.$). There were no differences in the rates of uncovered/malapposed struts between overlapping BMS and DES, likely the result of fewer uncovered/malapposed struts in ZES patients ($0.1 \pm 0.4\%$), which offsets the higher rates observed in SES ($6.7\% \pm 9.6\%$) and PES ($6.7\% \pm 16.5\%$; $p < 0.001$).

After approving both safety and efficacy in the ENDEAVOR I FIM trial [19] the superiority of ZES compared with BMS was demonstrated in the randomized ENDEAVOR II trial of 1,197 patients with single-coronary artery disease [22]. In comparison with other DES, data have indicated a relatively poor performance of ZES compared with PES and SES at short-term follow-up, as indicated by significantly higher early loss and numerically greater target lesion revascularisation rate (TLR) [23-26]. This might be the result of differences in biological activity of ZES compared with SES. Another potential reason for the observed differences could be more rapid elution kinetics of zotarolimus from the phosphorylcholine polymer; 95% are eluted in approximately

2 weeks, compared with the slower release of sirolimus (95% eluted in approximately 6 weeks) [23-26]. Although in ENDEAVOR IV comparing ZES with PES the overall rate of definite and probable stent thrombosis did not differ during the initial 3 years of follow-up (1.1% vs. 1.7% ; $p=0.380$), there was a significant 1.4% absolute reduction in the rate of ARC definite or probable very late stent thrombosis with ZES compared with PES between 1 and 3 years with continued dual antiplatelet therapy in approximately one-half the patients. Additionally, the rates of cardiac death or myocardial infarction, which were not significantly different at 2 years (3.4% vs. 5.1% ; $p=0.096$), became significant at 3 years (3.6% vs. 7.1% ; $p=0.004$) in favour of ZES [24] (Table 2). The explanation for reduced overall cardiac death and myocardial infarction in ENDEAVOR IV seems multifactorial; patients in the ZES arm revealed significant lower rates of periprocedural myocardial infarction (0.8% vs 2.3% ; $p=0.014$) probably as a result of improved periprocedural sidebranch patency, while the further decrease in myocardial infarction after 1 year (0.7% vs. 2.3% ; $p=0.017$) paralleled the reduction of very late stent thrombosis events. Further

чем при использовании стентов, покрытых сиролимусом (СВС), и сопоставима с таковой при использовании НМС [20]. Guagliumi с соавт. оценили в естественных условиях характер сосудистой реакции после имплантации НМС, СВС, паклитаксель выделяющего стента (ПВС) и ЗВС во время 6-месячного наблюдения в исследовании ODESSA [21]. Участниками рандомизированной группы стали 77 пациентов с длительной историей коронарных стенозов, леченных с применением нескольких последовательно имплантированных стентов СВС, ПВС, ЗВС или НМС, с перекрытием краев. Показатель непокрытых элементов при установке НМС с перекрытием составил $1,5 \pm 3,4\%$ против $0,6 \pm 2,7\%$, тогда как для СЛП эти показатели составили $4,3 \pm 11\%$ против $3,6 \pm 8\%$. Не было обнаружено существенных различий данного показателя при установке НМС без перекрытия и СЛП, при этом не было выраженных отличий и в показателях для ЗВС ($0,1 \pm 0,4\%$), однако несколько более высокий уровень развития осложнений был отмечен при использовании СВС ($6,7 \pm 9,6\%$) и ПВС ($6,7 \pm 16,5\%$, $p < 0,001$).

После подтверждения безопасности и эффективности в испытаниях ENDEAVOR I FIM [19] преимущества ЗВС по сравнению с НМС были продемонстрированы в рандомизированном ENDEAVOR

II исследовании с участием 1197 пациентов с ишемической болезнью сердца [22]. По сравнению с другими СЛП ЗВС продемонстрировали более низкие показатели в период краткосрочного наблюдения, в частности – показатели ранних потерь и частоты реваскуляризации образования-мишени [23-26].

Это может быть результатом различий в биологической активности ЗВС по сравнению с СВС. Другая потенциальная причина наблюдаемых различий – более быстрая элюция зотаролимуса с поверхности слоя фосфорилхолинового полимера; 95% выделяются примерно за 2 недели, по сравнению с медленным вымыванием сиролимуса (95% элюируется примерно за 6 недель) [23-26]. Несмотря на то, что в ENDEAVOR IV при сравнении данных о ЗВС с СВС общий уровень фактического и вероятного тромбоза стента существенно не отличались в первые 3 года наблюдения ($1,1\%$ против $1,7\%$, $p = 0,380$), однако было отмечено статистически значимое снижение на 1,4% показателя фактического или вероятного очень позднего тромбоза стента ЗВС по сравнению с ПВС в период 1–3 лет при продолжении двойной антитромбоцитарной терапии приблизительно у половины пациентов – по данным сравнительных исследований Academic Research Consortium. Показатели сердечной смерт-

data will be expected from the randomized PROTECT trial of 8,800 „all-comers“ patients assigned to treatment with either ZES or SES [27].

2. The Xience-V EES

The Xience-V EES, receiving EMEA and FDA approval in January 2006 and July 2008, respectively, is based on a CoCr Multi-Link Vision BMS platform (Abbott Vascular, California) coated by a formulation of everolimus, poly-n-butyl methacrylate (PBMA) and a permanent, but biocompatible co-polymer poly-vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene (PVDF-HFP). The drug-polymer coating is applied to the entire stent surface with a standard concentration of 100µg/cm² of stent surface area and is designed to release approximately 80% of the total dose within 30 days of stent placement, with nearly all drug released within 4 months [28].

An experimental study in rabbit iliac arteries revealed more rapid and complete endothelialization with EES than with SES, PES or ZES. While re-endothelialization of struts at 14 days was variable among comparator stents, significantly greater coverage was seen with EES (66±27.5%), followed by ZES (30.2%±14.2%), PES (26.8%±15.8%), and SES

Risk Factors for Stent Thrombosis	
Patient factors	Acute coronary syndrome Diabetes mellitus Renal failure Impaired left ventricular function Discontinuation of dual antiplatelet therapy Clopidogrel Non-responder Advanced age
Lesion characteristics	Lesion/stent length Bifurcation lesion In-stent restenosis Chronic total occlusion Bypass-graft intervention
Procedural factors	Inadequate stent expansion Incomplete stent apposition High thrombus burden Multiple stents Positive remodeling Residual dissection
Device factors	Hypersensitivity to drug coating or polymer Incomplete endothelialization Stent design

Table 1: Predictors for stent thrombosis

Таблица 1: Предвестники тромбоза стента

(6.4%±4.2%) (p<0.003 versus EES, and p<0.0001 versus BMS) [29].

Clinical data were collected in both real-world registries, and randomized trials comparing EES to BMS and PES. Results were consistent and demonstrated improved safety and efficacy with EES, together with very low rates of stent thrombosis [30-34].

The SPIRIT II trial demonstrated better clinical efficacy and safety of EES compared to the first-generation Taxus Express² PES over 4 years of follow-up; long-term follow-up demonstrated „delayed“ restenosis with EES, a phenomenon previously observed with other DES [35]. This finding, however, did not appear to have any adverse effect on clinical outcomes. In fact, at 3-year

ности и инфаркта миокарда, которые существенно не различались в 2-летний период наблюдения (3,4% против 5,1, p = 0,096), изменились на 3-м году наблюдений (3,6% против 7,1, p = 0,004) в пользу ЗВС [24] (табл. 2). Причины для снижения общей сердечной смертности и инфаркта миокарда в ENDEAVOR IV скорее всего многофакторны; у пациентов с ЗВС выявлены значительно более низкие показатели перипроцедурального инфаркта миокарда (0,8% против 2,3, p = 0,014), вероятно, в связи с улучшением проходимости коллатералей, в то время как дальнейшее снижение частоты инфаркта миокарда в течение 1 года (0,7% против 2,3, p = 0,017) прямо пропорционально снижению частоты очень позднего тромбоза стента. Готовятся результаты еще одного рандомизированного исследования PROTECT 8800, в

котором смогли принять участие все желающие пациенты, прошедшие имплантацию ЗВС или СВС [27].

2. Xience-V-эверолимус выделяющий стент (ЗВС)

Xience-V ЭВС, получивший одобрение EMEA и FDA в январе 2006-го и июле 2008 года соответственно, основан на платформе CoCr MULTI-LINK VISION BMS (Abbott Vascular, California). Покрытие стента состоит из эверолимуса, поли-N-бутилметакрилата (ПБМА) и постоянного, нерастворимого, но биосовместимого сополимера поли-винилиденфторида-со-гексафторпропилен (PVDF-ГФП). Лекарственно-полимерное покрытие наносится на всю поверхность стента в стандартной концентрации 100 мкг/см² с таким расчетом, что около 80% общей дозы высвобождается в течение первых 30 дней с момента установки стента, а оставшиеся 20% – в течении следующих 4 месяцев [28].

Экспериментальные исследования на подвздошных артериях кролика выявили более быструю и полную эндотелизацию при установке ЭВС по сравнению с СВС, ПВС или ЗВС. Хотя показатели реэндотелизации в течении 14 дней варьировали у сравниваемых стентов, значительно больший показатель был отмечен при ЭВС (66 ± 27,5%), далее по

follow-up, a greater absolute difference in cardiac death, myocardial infarction, TLR, and major adverse cardiac events (MACE) was observed in favour of EES, when compared with results at both 1- and 2-year follow-up [31]. Similarly, in the larger SPIRIT III trial, the benefit of EES over PES persisted and even increased during follow-up; at 3 years, EES eventually lead to significant reduction in target vessel failure (TVF), target lesion failure (TLF), and MACE [31]. On aggregate SPIRIT I-III have established superiority of EES over PES with respect to angiographic findings in low-risk profile patients. However, these trials were not powered for superiority in clinical end points. The SPIRIT IV trial assigned 3,687 patients to receive EES (n=2,458) or PES (n=1,229) [36]. The principal findings revealed that EES resulted in a significant 38% relative reduction in the primary endpoint of TLF versus PES, and significant reduction in secondary end points of stent thrombosis and myocardial infarction, but with no significant difference in mortality [36,37]. Similar results were obtained in the all-comers COMPARE trial. The primary endpoint was a composite of safety and efficacy within 12 months [33,34] (Table 3). The composite of death,

myocardial infarction and target vessel revascularization was lower with EES than with PES (6.2% vs. 9.1%; HR=0.69; 95% CI 0.50-0.95) driven by a significant reduction of both TVR (6.0% vs. 2.4%; p=0.001) and myocardial infarction (5.4% vs. 2.8%; p=0.007). The rate of definite and probable stent thrombosis was significantly reduced among EES treated patients (0.7% vs. 2.6%; HR=0.26; 95% CI 0.11-0.64; p=0.002). The significant difference in stent thrombosis at 12 months between the two groups was mainly attributable to early stent thrombosis.

3. ZES versus EES

In ESTROFA-2 de la Torre Hernandez et al analyzed 4,768 patients treated with ZES (n=2,549) or EES (n=2,219); the cumulative incidence of definite/probable stent thrombosis for ZES was 1.3% at 1 year and 1.7% at 2 years and for EES 1.4% at 1 year and 1.7% at 2 years (p=0.8), respectively [38]. Increments of definite thrombosis between the first and second year was 0.2% and 0.25%, respectively. Ejection fraction (HR 0.97; 95% CI 0.95-0.99; p=0.008), stent diameter (HR 0.37; 95% CI 0.17-0.81; p=0.01) and bifurcations (HR 2.1; 95% CI 1.14-3.7; p=0.02) emerged as predictors of thrombosis [38]. Serruys et

al. [29] showed that the rate of decreasing follow-up TVR (30.2 ± 14.2%), PVC (26.8 ± 15.8%), and CBC (6.4 ± 4.2%) (p < 0.003 in comparison with ZES, and p < 0.0001 in comparison with HMC) [29].

Clinical data were collected, as on the basis of analysis of real clinical cases, as well as randomized comparative trials of ZES, HMC and PVC. Results were predictable and demonstrated improvement in level of safety and effectiveness when using ZES, in addition to very low frequency of thrombosis of the stent [30-34]. The SPIRIT II trial demonstrated a large, in comparison with the first generation Taxus Express² (PVC), clinical effectiveness and safety of ZES over the course of 4 years; in long-term follow-up, the delayed restenosis after ZES installation, a phenomenon observed earlier and with other DES [35]. This aspect, however, does not have any negative impact on clinical results. In fact, based on the data for 3-year follow-up, a significant absolute difference in the frequency of cardiac mortality, myocardial infarction, revascularization of the target lesion and serious adverse cardiac events (Major adverse cardiac events, MACE) was in favour of ZES, in comparison with results for

1- and 2-year follow-up monitoring [31]. Exactly the same in the larger SPIRIT III trial, the superiority of ZES over PVC is maintained and even strengthened by the data for 3-year follow-up, ZES in the end leads to a significant reduction in the frequency of target vessel failure (TVF), restenosis (Target Lesion Failure, TLF), and serious adverse cardiac events (MACE) [31]. The overall results of SPIRIT III confirm the superiority of ZES over PVC in the angiographic findings in patients with low risk indicators. However, these trials were not powered for superiority in clinical end points. In the SPIRIT IV trial, 3687 patients participated, of whom 2458 were assigned to ZES (n = 2458), and 1229 – PVC (n = 1229) [36].

The main results showed that the 38% relative reduction in the primary endpoint of TLF versus PES, and significant reduction in secondary end points of stent thrombosis and myocardial infarction, but with no significant difference in mortality [36,37]. Similar results were obtained in the all-comers COMPARE trial. The primary endpoint was a composite of safety and efficacy within 12 months [33,34] (Table 3). The composite of death,

al compared ZES (n=1,140) and EES (n=1,152) in the Resolute All Comers Trial [39]; ZES was non-inferior to EES with respect to the primary end point which occurred in 8.2% and 8.3% of patients, respectively. The rate of stent thrombosis was 2.3% in the ZES group and 1.5% in the EES (p=0.17) with non-significant differences for in-stent stenosis (21.65±14.42% for ZES vs. 19.76±14.64% for EES) as well as in-stent late lumen loss (0.27±0.43 mm for ZES vs. 0.19±0.40 mm for EES).

Third-Generation Drug-Eluting Stents and Outlook

An extension of above mentioned concept has been the development of DES that have degradable polymers or are completely free of polymers. Finally, completely biodegradable magnesium and polymeric stents have been developed, which completely disappear once vascular healing has taken place.

One of the newer permanent polymer-coated DESs is the Endeavor Resolute ZES based on a Driver CoCr BMS and coated with a formulation of zotarolimus and a polymer referred to as Biolinx (a blend of 3 different polymers, the hydrophobic C10 polymer to control drug release; the biocompatible and

hydrophilic C19 polymer, and polyvinyl pyrrolidone to allow early burst of drug release) [40]. Compared with the permanent co-polymer coating employed by the Endeavor ZES the Biolinx polymer provides improved biocompatibility, increased coating durability and extended drug elution, such that at least 85% of the zotarolimus is released within 60 days, with the remainder being released within 180 days.

Durable polymers used in DES may play a central role in the pathophysiology of impaired healing by triggering a chronic inflammatory reaction; therefore, continuous efforts aim to eliminate permanent polymers. The development of newer bioabsorbable polymer-coated DES finally resulted in various innovative stents actually being under evaluation. Interest has focused on biodegradable stents because initial after implantation, they theoretically may offer the anti-proliferative benefit of a standard DES, whereas once the polymer has biodegraded within 6-9 months, they may offer the safety of a BMS. The BioMatrix biolimus eluting stent (BES) (Biosensor International, Morges, Switzerland) is based on a 316L stainless steel S-Stent coated with a formulation of biolimus and bioabsorb-

в всех сравнительных исследованиях. Первичной конечной точкой исследования была комбинация безопасности и эффективности стента на протяжении 12 месяцев [33, 34] (табл. 3). Коронарная смертность, инфаркт миокарда и реваскуляризация целевого сосуда встречалась реже при ЭВС, чем при ПВС (6,2% против 9,1; HR = 0,69 при 95% CI 0,50–0,95), при значительном сокращении обоих TVR (6,0% против 2,4, p = 0,001) и инфаркт миокарда (5,4% против 2,8, p = 0,007). Показатель фактического и вероятного тромбоза стента был значительно меньше среди пациентов с ЭВС (0,7% против 2,6; HR = 0,26 при 95% CI 0,11–0,64, p = 0,002). Была отмечена существенная разница в уровне тромбоза стента между двумя группами в течение 12 месяцев наблюдения, в основном, за счет раннего тромбоза стента.

3. ЗВС по сравнению с ЭВС

В ESTROFA-2 de la Torre Hernandez с соавт. проанализировали 4768 больных с ЗВС (n = 2549) или ЭВС (n = 2219); кумулятивная частота фактического /вероятного тромбоза стента для ЗВС составила 1,3% за 1 год и 1,7% после 2 лет и для ЭВС 1,4% за 1 год и 1,7% за 2 года (p = 0,8) соответственно [38]. Рост частоты тромбоза в период между первым и вторым годом составил 0,2 и 0,25% соответственно. Фракция выброса (HR 0,97; 95% CI 0,95–0,99, p = 0,008),

диаметр стента (HR 0,37; 95% CI 0,17–0,81, p = 0,01) и бифуркации (HR 2,1, 95% CI 1,14–3,7, p = 0,02) послужили прогностическими факторами тромбоза [38].

Serruys и др. провели сравнительный анализ ЗВС (n = 1140) и ЭВС (n = 1152) в исследовании Resolute All Comers Trial [39]; согласно полученным результатам, ЗВС не уступал ЭВС в отношении конечной точки исследования, где были получены показатели эффективности и безопасности 8,2 и 8,3% соответственно. Скорость тромбоза стента составила 2,3% в группе ЗВС и 1,5% в ЭВС (p = 0,17) с незначительными различиями в частоте развития тромбоза внутри стента (21,65 ± 14,42% для ЗВС против 19,76 ± 14,64% в ЭВС), а также показатель отсроченной потери просвета стента (0,27 ± 0,43 мм для ЗВС против 0,19 ± 0,40 мм для ЭВС).

Третье поколение СЛП и перспективы

Расширение вышеизложенной концепции привело к разработке СЛП, которые созданы с использованием частично и даже полностью биоразлагаемых полимеров, а последние поколения и вовсе свободны от них. Так, биорассасывающиеся магниевые-полимерные стенты полностью исчезают после того, как необходимая доза лекарственного компонента высвободилась и лечение сосуда завершено.

Overview of Trials Comparing the Zotarolimus-Eluting Stent

	Follow-up (months)	Stent	In-Stent-LLL (mm)	Restenosis (%)	MACE (%)	Death (%)	Myocardial infarction (%)	TLR (%)	Definite/probable stent thrombosis (%)
ENDEAVOR I (19)	12	ZES (n=100)	0.61	5.4	2	0	1.0	2.0	1.0
ENDEAVOR II (22)	9	ZES (n=598) BMS (n=599)	0.61 vs. 1.03*	9.4 vs. 33.5*	7.3 vs. 14.4*	1.2 vs. 0.5	2.7 vs. 3.9	4.6 vs. 11.8*	0.5 vs. 1.2
ENDEAVOR III (23)	9	ZES (n=323) SES (n=113)	0.60 vs. 0.15*	9.2 vs. 2.1*	7.6 vs. 7.1	0.6 vs. 0	0.5 vs. 3.5*	6.0 vs. 3.5	0 vs. 0
ENDEAVOR IV (24)	12	ZES (n=773) PES (n=775)	0.67 vs. 0.42*	13.3 vs. 6.7	n.a.	1.1 vs. 1.1	1.6 vs. 2.7	4.5 vs. 3.2*	0.9 vs. 0.1
SORT-OUT III (25)	18	ZES (n=1,162) SES (n=1,170)	n.a.	n.a.	n.a.	4.4 vs. 3.0*	2.0 vs. 1.0*	6.0 vs. 2.0*	1.1 vs. 0.5*
E-Five (26)	12	ZES (n=2,116)	n.a.	n.a.	7.5	1.7	1.2	4.5	0.6

LLL: late-lumen loss; MACE: major adverse cardiac events; TLR: target lesion revascularization

* for significant p-values

Table 2: Overview of trials comparing zotarolimus-eluting stent

Таблица 2: Обзор сравнительных исследований эффективности стентов, выделяющих зотаролиму

able poly L-lactide acid (PLLA) polymer. Biolimus is a sirolimus analogue that possesses similar anti-inflammatory properties with exhibiting a higher lipophilic and hydrophobic profile. As such, biolimus is more rapidly absorbed by the vessel wall. Upon deployment, the drug-polymer formulation is designed to release the drug in a two-phase kinetic with an initial burst release followed by simultaneously sustained drug release and polymer degradation. Both the drug and polymer are fully absorbed within 6-9 months; BioMatrix BES received CE mark approval in April 2008. In May 2007, Terumo Corporation agreed to license the BioMatrix BES, re-branding it as the Nobori BES. After promising results in preliminary studies the BioMatrix Flex BES was further

investigated in the randomized multicenter, non-inferiority LEADERS trial [41] encompassing 1,707 patients with chronic stable coronary artery disease or acute coronary syndromes. During follow-up of nine months BES was non-inferior to SES for the primary endpoint (9% vs. 11%; $p=0.003$ for noninferiority, $p=0.39$ for superiority). However, frequency of cardiac death (1.6% vs. 2.5%, $p=0.22$), myocardial infarction (5.7% vs. 4.6%; $p=0.30$), and TVR (4.4% vs. 5.5%; $p=0.29$) were similar between both stent types. Moreover, rates for stent thrombosis were similar at all time points and according to any ARC definition. Further promising data in support of a biodegradable polymer were obtained in an OCT substudy, which demonstrated a higher rate of near

Одним из новых представителей СЛП с постоянным полимерным покрытием является Endeavor Resolute ZES, разработанный на основе Driver CoCr HMC с покрытием, содержащим зотаролиму и полимер Biolinx (смесь из 3 различных полимеров: гидрофобного полимера C10 для контроля высвобождения лекарства, биосовместимых и гидрофильных полимеров C19, и поливинилового пирролидона для обеспечения раннего «всплеска элюции» лекарства) [40]. По сравнению с постоянным сополимерным покрытием, применяемым для Endeavor ЗВС, Biolinx обладает более высокой биосовместимостью, долговечностью и характером элюции лекарственного вещества: до 85% зотаролимуса высвобождается в течение 60, а остальная часть – на протяжении следующих 180 дней. Прочные полимеры, используе-

мые в СЛП могут играть центральную роль в патофизиологии нарушения процесса заживления, вызывая хронические воспалительные реакции, поэтому непрерывные усилия исследователей направлены на развитие технологий, позволяющих обойтись без постоянных полимеров. Новые биоразлагаемые полимерные покрытия в новых поколениях инновационных стентов проходят серьезную оценку и испытания. Интерес сосредоточился на разработках биорассасывающихся стентов, ввиду сочетания в них антипролиферативного действия стандартного покрытия СЛП с безопасностью HMC, так как в течении последующих 6–9 месяцев полимер рассасывается. Коронарный стент Biomatrix BES из нержавеющей стали 316L с биорассасывающимся лекарственным покрытием, состоящим из смеси биолимуса

Overview of Trials Comparing the Everolimus-Eluting Stent

	Follow-up (months)	Stent	In-Stent-LLL (mm)	Restenosis (%)	MACE (%)	Death (%)	Myocardial infarction (%)	TLR (%)	Definite/probable stent thrombosis (%)
SPIRIT I (30)	60	EES (n=27) BMS (n=29)	n.a.	n.a.	16.7 vs. 28.0	0 vs. 7.4	8.3 vs. 0	8.3 vs. 28.0*	0 vs. 0
SPIRIT II (31)	6	EES (n=223) PES (n=77)	0.11 vs. 0.36*	1.3 vs. 3.5	2.7 vs. 6.5	0 vs. 1.3	0.9 vs. 3.9	2.7 vs. 6.5	0.5 vs. 1.3
SPIRIT III (32)	12	EES (n=669) PES (n=333)	0.16 vs. 0.3*	92.3 vs. 5.7	6.0 vs. 10.3*	1.2 vs. 1.2	2.8 vs. 4.1	3.4 vs. 5.6	1.1 vs. 0.6
SPIRIT IV (36)	12	ZEES (n=2,458) PES (n=1,229)	n.a.	n.a.	4.2 vs. 6.9*	1.0 vs. 1.3	1.9 vs. 3.1*	2.5 vs. 4.6*	0.3 vs. 1.1*
COMPARE (33)	12	EES (n=897) PES (n=903)	n.a.	n.a.	6.2 vs. 9.1*	2.0 vs. 1.6	2.8 vs. 5.3*	2.0 vs. 5.3*	0.7 vs. 2.6*

LLL: late-lumen loss; MACE: major adverse cardiac events; TLR: target lesion revascularization

* for significant p-values

Table 3: Overview of trials comparing everolimus-eluting stent

Таблица 3: Обзор сравнительных исследований эффективности стентов, выделяющих эверолимус

complete (>95%) strut coverage with the Biomatrix stent when compared with the SES at 9-months follow-up (89.3% vs. 63.3%; $p=0.03$) [42].

Parallel to developing DES with biodegradable polymers, DES completely polymers free are emerging. Despite the absence of a polymer, these stents are still able to elute antiproliferative drugs in a controlled manner. This is achieved by either dissolving the antiproliferative agent into a nonpolymeric biodegradable carrier on stent surface, impregnating the antiproliferative agent in pure form onto the porous surface of the stent or attaching the antiproliferative agent directly to the vascular tissue surface using either covalent bonding or crystallization/chemical precipitation. Current clinical studies of polymer-free stents

are limited; at present only the YUKON DES (Translumina, Hechingen, Germany) is available in Europe, whereas several others are undergoing FIM clinical studies. Clinical data indicate non-inferiority of the YUKON stent when compared with PES at 9- to 12-month follow-up [43,44].

Fully biodegradable stents (BDS) offer several potential advantages over conventional BMS or DES. These include potential reductions in adverse events such as stent thrombosis, because drug elution and vessel scaffolding are only provided by the stent until the vessel has healed, and as such, no triggers for stent thrombosis, such non-endothelialized stent struts, or drug polymers are present long term. The current BDS are composed of either a polymer or a metal alloy.

с биоразлагаемым полимером L-полимолочной кислоты (PLLA) – интересная разработка и гордость компании Biosensor International (Morges, Switzerland). Биолимус представляет собой аналог сиролимуса, который обладает аналогичными противовоспалительными свойствами с более высокими показателями липофильного и гидрофобного профиля. Таким образом, биолимус всасывается стенкой сосуда быстрее. Покрытие разработано таким образом, что позволяет обеспечить двухфазную элюцию лекарственного вещества с выраженным «всплеском элюции» в первой фазе и равномерным высвобождением лекарства и деструкцией полимеров во второй. Оба лекарственных препарата и полимеры полностью растворяются на протяжении 6–9 месяцев; Biomatrix получил знак официального утверждения CE в апреле 2008 года. В мае 2007

года корпорация Terumo согласилась лицензировать Biomatrix BES (БВС) и после ребрендинга стала выпускать его под названием Nobori BES. После публикации многообещающих предварительных результатов рандомизированных многоцентровых исследований, в которых приняли участие 1707 пациентов с хронической стабильной ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом Biomatrix Flex BES уверенно подтвердил заявленные преимущества [41].

Во время последующих 9 месяцев по результатам первичной конечной точки исследования БВС не уступал СВС в эффективности (9% против 11, с погрешностью $p = 0,003$ – по отстающим показателям, $p = 0,39$ – для показателей превосходства). Тем не менее, частота сердечной смертности (1,6% против 2,5, $p = 0,22$), инфаркт миокарда (5,7% против

The most frequently used polymer in the current generation of BDS is PLLA and poly-D,L-lactide (PDLLA), both utilized as resorbable sutures, soft-tissue implants, or orthopedic implant. The PLLA and PDLLA are metabolized via the Krebs cycle over a period of approximately 12 to 18 months and converted to carbon-dioxide and water. At present, no BDS has either the C.E. mark or U.S. FDA approval.

The BVS (Bioabsorbable Vascular Scaffold) EES (Abbott Vascular) is a manufactured from PLLA polymer and is coated with a formulation of everolimus in a PDLLA polymer matrix which contains and controls the release of everolimus from the stent. The drug-polymer coating is applied to the entire stent surface with a standard concentration of approximately 8.2µg/mm stent length and is designed to release approximately 80% of the total dose within 30 days of stent placement; polymeric strut absorption will take approximately two years. Following encouraging pre-clinical studies, both safety and feasibility of the first-generation BVS implant were assessed in 30 low-risk patients with de novo coronary lesions who were enrolled in the prospective, open-label, multicenter FIM ABSORB study [45]. The study demonstrated clinical safety of the BVS as there was only 1 ischemia-driven MACE at 6 months, whereas no MACE events were reported in the following 30 months. Of note, no stent thrombosis has been observed over 3 years follow-up [46]. At two-year

follow-up angiography, the in-stent late loss of 0.48mm and the diameter stenosis of 27% did not significantly differ from the findings at six months. In addition, there is evidence of restoration of vasomotor function in the stented segment [45].

Beside bioabsorbable polymer-coated DES there are bioabsorbable polymer-free stents. The balloon-expandable AMS-1 BDS is composed of 93% magnesium and 7% rare earth metals. The stent has a high mechanical strength, and has properties comparable to stainless steel stents, such as low elastic recoil (<8%), a high collapse pressure (0.8 bar), and minimal shortening after inflation (<5%) [47]. The PROGRESS AMS study is a multicenter, nonrandomized, prospective study assessing the efficacy and safety of the AMS-1 stent in 63 patients with single de-novo lesions. At 12 months follow-up, there was no death, myocardial infarction, or stent thrombosis, thus confirming excellent safety; in addition, there was also return of vessel vasoreactivity. The rate of MACE was 23.8% and 26.7% at 4 and 12 months follow-up, respectively. Thus, the study achieved its primary end point, but TLR was disappointing at 39.7% at 4-month, and 45.0% at 12-month follow-up [47]. Importantly, the results from this pilot study have been utilized to improve both the design and composition of the stent. Modifications have centered on prolonging stent degradation time and enabling drug elution, thereby reducing restenosis from either negative

4,6, $p = 0,30$), и TVR (4,4% против 5,5, $p = 0,29$) были сходны у обоих стентов. Кроме того, показатели тромбоза стента были сходны во всех временных точках и по каждому из методов определения ARC. Другие аргументы в поддержку биорассасывающихся полимеров были получены в октябре в результате субисследований, продемонстрировавших более высокое, почти полное (> 95%) покрытие участка стентом Biomatrix по сравнению с CBC (89,3% против 63,3, $p = 0,03$) на протяжении 9 месяцев наблюдения [42].

Параллельно с разработкой СЛП с покрытием из биорассасывающихся полимеров идет активная исследовательская и экспериментаторская работа по созданию и совершенствованию СЛП с покрытием, не содержащим полимеров. Несмотря на отсутствие полимера, эти стенты позволяют элюировать антипролиферативные препараты в контролируемом режиме. Это достигается либо за счет растворения антипролиферативных агентов в неполимерной биологической составляющей покрытия стента, пропитки антипролиферативным агентом в чистом виде на пористой поверхности стента или присоединения антипролиферативного компонента непосредственно к поверхности ткани сосуда, с использованием либо ковалентных связей, либо кристаллизации/химического осаждения. Текущие клинические исследования стентов без полимеров ограничены. В настоящее время в Европе доступны только YUKON DES (Translumina, Hechingen, Германия). Однако продолжают многочисленные клинические FIM испытания. Клинические данные показывают, что YUKON не усту-

пает по своим характеристикам знаменитому ПБС (период 9–12 месяцев наблюдения) [43, 44]. Стенты с покрытием, подвергающимся полному биорассасыванию (ПБС) обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными НМС или СЛП. В первую очередь, это потенциально более низкая частота побочных эффектов, таких как тромбоз стента, поскольку элюирование лекарственных веществ и поддержание стенки сосуда осуществляется только до тех пор, пока сосуду необходимо лечение, следовательно, не возникает факторов, способствующих тромбозу, при том, что такие, не подвергающиеся эндотелизации, стенты и лекарственные средства могут сохраняться длительное время. В настоящее время ПБС состоят из полимерных либо металлических сплавов. Среди наиболее часто используемых в них полимеров – PLLA и поли-D, L-лактид (PDLLA), используемые в качестве компонента рассасывающихся швов, имплантатов в мягкие ткани и ортопедических имплантатов. PLLA и PDLLA метаболизируются через цикл Кребса на протяжении приблизительно 12–18 месяцев, с образованием углекислого газа и воды. В настоящее время ПБС не получили ни CE-, ни FDA-одобрения.

Стент BVS (bioabsorbable vascular scaffold) и EES (Abbott Vascular) изготовлены из полимера PLLA и слоя эверолимуса, встроенного в матрицу полимера PDLLA, который обеспечивает фиксацию и контролируемое высвобождение эверолимуса с поверхности стента. Лекарственно-полимерное покрытие наносится на всю поверхность стента в стандартной концентрации около 8,2 мкг/мм таким образом, чтобы около

remodelling or from excessive healing response. The new-generation stents consist of the AMS-2 and -3. The AMS-3 stent (DREAMS=Drug Eluting AMS), currently under evaluation, is a modification of the AMS-2 stent, and is designed to reduce neointimal hyperplasia by incorporating a bioabsorbable matrix for controlled release of antiproliferative drug.

Conclusion

On retrospect, safety concerns regarding first-generation DES led to the development of numerous new DES. Interest has focused on second-generation DES because they may theoretically offer the anti-proliferative benefits of a standard DES married to a biodegradable polymer without inflammatory reaction or adverse effects. However, despite promising initial results of both second-generation DES there will be continuously growing technology of newer DES to improve even the performance and safety of currently tested DES. Because the incidence of hard end points does not markedly differ among currently tested DES, one should expect that large controlled studies, real-world registries and/or meta analysis will be required to prove superiority.

80% от общей дозы элюминировалось в течение 30 дней после установки стента, растворение же полимерной основы в среднем занимает около двух лет. Обнадёживающие результаты доклинических исследований, подтверждающих возможности и безопасность первого поколения BVS, были получены у пациентов с низким уровнем риска, с первично диагностированным поражением коронарных сосудов в ходе открытого, многоцентрового исследования FIM ABSORB [45].

Исследование показало клиническую безопасность BVS, поскольку был зафиксирован только 1 случай контролируемой ишемии за 6 месяцев наблюдения, а несерьёзные осложнения не были зарегистрированы в следующие 30 месяцев. Следует отметить, что ни одного случая тромбоза стента не наблюдается уже в течение 3 лет наблюдения [46]. К концу 2 года мониторинга ангиографических данных была обнаружена потеря 0,48 мм стента с диаметром стеноза 27%, что существенно не отличалось от результатов диагностики через шесть месяцев после установки стента. Кроме того, имеются свидетельства восстановления вазомоторной функции стентированного сегмента [45].

Кроме СЛП с биоразстворимым полимерным покрытием, существуют также биоразстворимые стенты, в составе покрытия которых полимер отсутствует вовсе. Так, покрытие AMS-1 BDS состоит из 93% магния и 7% редкоземельных металлов. Стент обладает высокой механической прочностью и имеет свойства, сравнимые со стентами из нержавеющей стали, такие как низкий уровень эластической тяги (<8%),

высокое давление сжатия (0,8 бар), и минимальное укорочение после раздувания (<5%) [47]. PROGRESS AMS проводилось как многоцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности AMS-1 стента у 63 больных с впервые диагностированным поражением сосудов. За 12 месяцев наблюдения не было зафиксировано ни одного случая смерти, инфаркта миокарда или тромбоза стента, что еще раз подтвердило высокий уровень его безопасности. Кроме того, на протезированном участке была восстановлена вазореактивность. Показатели сердечно-сосудистых осложнений составили 23,8 и 26,7% за 4 и 12 месяцев наблюдения соответственно. Однако на момент завершения первого этапа испытания показатель реваскуляризации поражения мишени принес разочарование: 39,7% в течение 4 месяцев и 45,0% за 12 месяцев наблюдения [47].

Важно отметить, что результаты этого пилотного исследования были использованы для улучшения, как дизайна, так и состава стента. Изменения были сосредоточены на продлении времени рассасывания стента и элюции препарата, тем самым снижая риск рестеноза или чрезмерной реакции сосуда на лекарственный препарат. Новое поколение стентов представлено AMS-2 и AMS-3. Стент AMS-3 (DREAMS=Drug Eluting AMS), в настоящее время все еще находящийся в разработке, является модификацией AMS-2 стента, и предназначен для снижения гиперплазии неоинтимы путем включения биоразстворимой матрицы для контролируемого высвобождения антипролиферативных лекарственных средств.

Заключение

В ретроспективе проблемы безопасности в отношении первого поколения СЛП привели к созданию множества новых стентов. Интерес сосредоточился на втором поколении СЛП, поскольку теоретически в них сочетаются антипролиферативные свойства стандартного СЛП с преимуществами биорассасывающихся полимеров: отсутствие воспалительной реакции и побочных эффектов. Однако, несмотря на многообещающие первые результаты использования обеих модификаций СЛП второго поколения, не прекращаются разработки еще более совершенного стента, способного превзойти успех СЛП по показателям эффективности и безопасности. Поскольку в серии описанных выше испытаний не было выявлено существенных различий в показателях различных модификаций СЛП, следует ожидать более масштабных исследований и мета-анализа, в которых им предстоит доказать свое превосходство.

Literature

- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356: 998-1008.
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370: 937-948.
- Nienaber CA, Akin I, Schneider S, et al (2009) Clinical outcomes after sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting and bare-metal stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry. *Am J Cardiol* 104: 1362-1369.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 48: 2584-2591.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 356: 1009-1019.
- Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al (2009) Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 119: 3198-3206.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356: 1020-1029.
- Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al (2005) Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; 112:270-278.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al (2004). Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 109: 701-705.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293: 2126-2130.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 369: 667-678.
- Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al (2008) Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 52: 1134-1140.
- Garg P, Cohen DJ, Gaziano T, Mauri L (2008) Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol* 51: 1844-1853.
- Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al (2007) Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 115: 2842-2847.
- Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al (2002) Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 106: 2649-2651.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 48:193-202.
- Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al (2001) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) trial. *Circulation* 103: 2816-2821.
- Popma JJ, Mauri L, O'Shaughnessy C, et al (2009) Frequency and clinical consequences associated with sidebranch occlusion during stent implantation using zotarolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2: 133-139.
- Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al (2005) First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention* 1: 157-164.
- Awata M, Nanto S, Uematsu M, et al (2008) Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 52:789-790.
- Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al (2010) Strut coverage and vessel wall response to a new-generation paclitaxel-eluting stent with an ultrathin biodegradable abluminal polymer: Optical Coherence Tomography Drug-Eluting Stent Investigation (OCTDESII). *Circ Cardiovasc Interv* 3: 367-375.
- Fajadet J, Wijns W, Laarmann GJ, et al (2006) domized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 114: 798-806.
- Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al (2006) Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 48: 2440-2447.
- Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al (2010) A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 55: 543-554.
- Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al (2010) Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT-OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 375: 1090-1099.
- Lotan C, Meredith IT, Liu M, et al (2009) Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five Registry. *J Am Coll Cardiol Interv* 2: 1227-1235.
- Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al (2009) Rationale and design of the Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implantation. *Am Heart J* 158: 902-909.
- Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, et al (2005) A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 1: 58-65.
- Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al (2008) Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 52: 333-342.
- Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, et al (2010) Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 75: 997-1003.
- Garg S, Serruys PW, Onuma Y, et al (2009) 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2: 1190-1198.
- Stone GW, Midei M, Newman W, et al (2008) Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 299: 1903-1913.
- Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al (2010) Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 375: 201-209.
- Nienaber CA (2010) Everolimus or paclitaxel-eluting stent: go COMPARE. *Lancet* 375: 174-176.
- Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, et al (2009) Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2: 339-347.
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al (2010) Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 362: 1663-1674.
- Lansky AJ, Applegate R, Hermiller JB, et al (2009) Side-branch occlusion with Xience V everolimus-eluting and Taxus Express2 paclitaxel-eluting stents: two-year results from the SPIRIT III randomized trial. *Am J Cardiol* 104: Suppl 6A:135D.
- de la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, et al (2010) Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Español Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generación-2). *JACC Cardiovasc Interv* 3: 911-919.
- Serruys PW, Silber S, Garg S, et al (2010) Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 363: 136-146.
- Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, et al (2007) The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention* 3: 50-53.
- Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al (2008) Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 372: 1163-1173.
- Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al (2010) An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J* 31: 165-176.
- Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, et al (2006) Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 113: 273-279.
- Ruef J, Störger H, Schwarz F, Haase J (2008) Comparison of a polymer-free rapamycin-eluting stent (YUKON) with a polymer-based paclitaxel-eluting stent (TAXUS) in real-world coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 71: 333-339.
- Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al (2008) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 371: 899-907.
- Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, et al (2010) Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 6: 447-453.
- Erbil R, Di Mario C, Bartunek J, et al (2007) Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 369: 1869-1875.

Dr. I. Akin (MD)
PD Dr. H. Schneider (MD)
Dr. S. Kische (MD)
PD Dr. T.C. Rehders (MD)
Dr. G.R. Turan (MD)
Prof. Dr. H. Ince (MD)
Prof. Dr. C.A. Nienaber (MD)

Heart Center Rostock
Dept. of Internal Medicine I
University Hospital Rostock
Christoph.Nienaber@med.uni-rostock.de

Stent-Grafts in Type B Aortic Dissection

Применение графт-стентов при В-типе диссекции аорты

Introduction

Aortic dissection is an uncommon, but highly lethal condition with an estimated incidence of 20 cases per million annually [1-3]. Around 0,5% of all patients with chest or back pain suffer from aortic dissection or its precursors [4]. Men are twice as often found to suffer from acute aortic dissection than women with 60% of dissection cases classified as proximal (type A) and 40% as distal (type B according to the Stanford classification) [1]. Dissection of the ascending aorta is associated with a mortality rate of 1-2%/h within the first 24 hours resulting in a mortality rate of up to 50-74% within the first two weeks [1]. An uncomplicated acute type B dissection is less frequently lethal with survival rates in medically treated patients of 89% at 1 month, 84% within 1 year, and up to 80% within 5 years [1,5]. However, patients with acute or late complications including either malperfusion syndrome with renal failure, visceral or leg ischemia, or contained rupture require urgent repair considering a mortality raising to 20% at day 2 and to

25-50% within 1 month [1]. Similar to type A dissection, advanced age, rupture, shock and malperfusion are important independent predictors of early mortality in type B dissection [6]. While almost every patient with a type A dissection should be managed by open surgery, endovascular concepts have emerged as an alternative to manage aortic dissections, mainly distal thoracic aortic dissection. Conversely, for proximal dissection endovascular approaches (thoracic endovascular aortic repair [TEVAR]) remain anecdotal for localised pathologies in patients unfit for open repair.

This manuscript summarizes results and recommendations for endovascular management of patients with type B aortic dissection.

Keywords: aortic dissection, stent-graft, malperfusion, DeBakey, Stanford

Indications for TEVAR in Type B Aortic Dissection

The natural course of aortic dissection is determined by two elements, early complications and chronic events. Early com-

Введение

Диссекция аорты – нечастое, но чрезвычайно опасное для жизни патологическое состояние, приводящее к смерти в 20 из миллиона случаев [1-3]. У 0,5% всех пациентов с острой болью в груди или спине диагностируется диссекция аорты или предшествующие ей состояния. [4]. У мужчин острая диссекция аорты встречается вдвое чаще, чем у женщин, причем 60% составляют случаи проксимальной (тип А) диссекции и 40% – дистальной (тип В) (в соответствии с классификацией Stanford DeBakey) [1].

Диссекция восходящей аорты ассоциирована с уровнем летальности в 1-2% в течение первых 24 часов, при этом к концу первой недели этот показатель достигает 50-74% [1].

Неосложненная острая диссекция В типа приводит к смертельному исходу реже, с уровнем выживаемости пациентов, при условии адекватной терапии, 89% – в течение первого месяца, и до 80% – в течение последующих 5 лет [1, 5]. При этом у пациентов с острыми или запущенными осложнениями, включая синдром мальперфузии с почечной недостаточностью, висцеральную ишемию и ишемию нижних

конечностей, ограниченный разрыв, требующих неотложного вмешательства, уровень смертности в течении 2 дней достигает, по разным данным, от 20% и до 25-50% в течение 1 месяца [1]. Диссекция, подобная А типу, возраст, разрыв, шок и синдром мальперфузии – основные факторы ранней смертности при диссекции аорты В типа [6]. В то же время почти каждый пациент с диссекцией А типа подлежит открытому оперативному вмешательству. Эндоваскулярная хирургия – оптимальная альтернатива для лечения таких пациентов, главным образом, в случаях дистальной аортальной диссекции. И, наоборот, для проксимальной диссекции эндоваскулярные технологии (торакальная хирургия аорты – thoracic endovascular aortic repair [TEVAR]) применимы в случае локализованной патологии перед проведением пациентам открытого вмешательства. В этой статье собраны результаты и рекомендации по эндоваскулярной хирургии для ведения пациентов с аортальной диссекцией В.

Ключевые слова: диссекция аорты, стент-графт, мальперфузия, DeBakey, Stanford

Distribution of Differential Therapeutic Strategies in Aortic Dissection [2,3]

Surgery	Type A aortic dissection Acute type B dissection complicated by - Retrograde extension into the ascending aorta - Dissection in fibrillinopathies (e.g. Marfan-syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom)
Medical	Uncomplicated acute type B dissection Stable isolated aortic arch dissection Chronic type B dissection (under evaluation)
Interventional	Unstable acute type B dissection - Malperfusion - Rapid expansion (>1cm/year) - Critical diameter (>5,5cm) - Refractory pain Aortic dissection due to blunt chest trauma Hybrid procedure for extended type A aortic dissection

Table 1: Distribution of differential therapeutic strategies in aortic dissection [2,3].

Таблица 1: Представление различных терапевтических стратегий в лечении диссекции аорты [2, 3].

plications comprise any kind of malperfusion syndrome, persistent pains or aortic rupture, while late events are proximal progress or documented false lumen expansion with the risk for late rupture. Once a patient survives the first two weeks after impact of dissection, the dissection is by definition chronic. Acute and chronic dissections may both require similar medical treatment with primarily blood pressure control but even acute dissections can be complicated or uncomplicated.

The feasibility and relatively safety of TEVAR in descending thoracic aorta has already been established as an alternative to surgical treatment of type B aortic dissection [2,3], but due to the lack of both, randomized controlled trials and long-term follow-up data the indications for endovascular strategies remain to be fully defined for dissection (Table 1).

There is clear observational evidence [2,3], that depressurization and shrinkage of the false lumen is beneficial in acute dissection, ideally followed by complete thrombosis of the false lumen and remodelling of the entire dissected aorta (Fig. 1). Similar to historically accepted indications for surgical intervention, scenarios such as malperfusion syndrome, intrac-table pain rapidly expanding

false lumen to a total diameter over 55 mm or signs of imminent rupture are accepted indications for TEVAR in type B dissection [7]. Even in some cases of retrogradely extended distal dissections, stent-graft treatment of the descending thoracic aorta can also be performed as a single primary step or as a staged secondary step after initial surgical repair of the proximal part of the aorta or the arch [2,3]; the surgical part may include an elephant trunk or transposition of arch vessels to allow extended landing zone for endovascular completion of such hybrid approach. In case of a localised retrograde type A dissection originating from an entry tear in the descending thoracic aorta this entry can sometimes be sealed by a transfemoral stent-graft with subsequent remodelling of the entire dissected aorta.

Показания для TEVAR у пациентов с диссекцией аорты

Характер течения диссекции аорты определяется, главным образом, развитием осложнений, ранних и поздних. Ранние осложнения включают все варианты синдрома мальперфузии, персистирующую боль или разрыв аорты, в то время как поздние представлены проксимальным прогрессирующим расширением ложного просвета с риском его отсроченного разрыва.

В случае, если пациент выживает в течение первой недели после начала диссекции аорты, она классифицируется как хроническая. Как острая, так и хроническая диссекция аорты требуют похожего подхода в ведении пациентов, включающий, в первую очередь, контроль артериального давления. Острая диссекция может протекать с осложнениями или без.

Обоснованная и относительно безопасная методика TEVAR на нисходящей грудной аорте была разработана в качестве альтернативы открытому хирургическому лечению диссекции аорты В типа [2, 3], но, учитывая недостатки обоих методов, выбор того или иного из них должен основываться на точной диагностике, с учетом соответствующих показаний (табл. 1). Существуют четкие данные [2,3], свидетельствующие о том, что при острой диссекции показана декомпрессия и сужение ложного просвета, с последующим полным тромбозом ложного просвета и реконструкцией всей расслоенной аорты (рис. 1)

В соответствии со сложившимися стандартами, показаниями к применению хирургического вмешательства TEVAR при В типе диссекции аорты, являются: синдром мальперфузии, некупируемая боль, быстро расширяющийся ложный просвет диаметром более 55 мм, признаки надвигающегося разрыва [7].

Даже в случае ретроградно расширяющейся диссекции графт-стентирование нисходящей части аорты может быть применено в качестве изолированного метода или как второй промежуточный этап первичного хирургического восстановления проксимальной части аорты или дуги аорты [2, 3]; открытая хирургическая часть может включать метод «слоновьяго хобота» или транспозицию

Fig. 1: Type B dissection originating from the aortic arch (a). One year follow-up evaluation after TEVAR revealed a thrombosed false lumen and a normalization of the true lumen diameter (b).



Рис. 1: Диссекция аорты В типа, берущая начало на ее дуге (а). По результатам 1 года наблюдения после TEVAR отмечены тромбоз ложного просвета и нормализация диаметра истинного просвета (b).

With TEVAR, paraplegia was documented in 0.8%, but is obviously associated with extensive coverage of the aorta beyond 20 cm and with the use of multiple stent-grafts, or in case of previously replaced infrarenal aortic aneurysm [2,3].

Complicated Acute Type B Aortic Dissection

While patients with stable acute type B dissection should be managed medically, about 30%-42% of acute type B aortic dissection are complicated as evidenced by hemodynamic instability or peripheral vascular ischemia [8]. Among other complications, acute lower limb and visceral ischemia have been reported in 30%-50%; malperfusion syndrome occurs frequently in cases of distally extended dissections and may lead to death in 50%-85% if left untreated [5,9]. During necropsy of 18 patients with type B dissection full compression of the true lumen with aortic obstruction was evident in 56% [10]. Once diagnosed these complications require emergent therapeutic action; despite a wide array of open surgical strategies,

surgical mortality for patients with acute aortic dissection complicated by renal ischemia has been reported in 50%, and in the case of impaired mesenteric perfusion even 88% [2,3,11]. Different treatment strategies, however, may impact on survival; in 571 patients with acute type B aortic dissection 390 (68.3%) were treated medically; among complicated cases 59 (10.3%) underwent standard open surgery, and 66 (11.6%) were treated with an endovascular approach [12]. In complicated cases in-hospital mortality was significantly lower with TEVAR (10.6%) than after open surgery (33.9%; $p=0.002$), approaching the survival rate of medically treated uncomplicated type B dissection (Fig. 2). Thus, stent-graft repair is an attractive alternative to surgical repair for correcting ischemic complications (Fig. 3). Usually, TEVAR mediated sealing of the entry site in the descending thoracic aorta results in thrombosis of the false lumen and redirection of flow to the true lumen, normalizing distal vessel perfusion and restoring branch vessel patency [13] (Fig.

сосудов дуги аорты, чтобы расширить зону доступа для эндоваскулярного завершения этого смешанного вмешательства.

В случае локализованной ретроградной диссекции А типа входное отверстие расслаивающейся нисходящей части грудной аорты в некоторых случаях может быть закрыто путем установки трансфеморального графт-стента, с последующим ремоделированием и восстановлением целостности аорты. После проведения TEVAR в 0,8% случаев отмечалась параплегия, но чаще всего это ассоциировалось с отслоением большого участка аорты (более 20 см) и с использованием нескольких стент-графтов или же в случае предварительно существующей инфраренальной аневризмы аорты [2, 3].

Осложненная острая диссекции аорты В типа

Даже в случае стабильного состояния пациентов с острой диссекцией аорты В типа около 30–42% случаев сопровождаются развитием гемодинамических нарушений или перинефральной сосудистой ишемии [8]. Среди других осложнений – ишемия нижних конечностей и

висцеральная ишемия, которые были отмечены в 30–50% случаев; синдром мальперфузии, часто встречающийся при дистальной диссекции. При отсутствии лечения все они могут привести к смертельному исходу у 50–85% пациентов [5, 9]. При вскрытии 18 пациентов с диссекцией аорты В типа в 56% случаев была обнаружена полная компрессия истинного просвета аорты с развитием аортальной обструкции [10]. Диагностированное осложнение требует немедленных терапевтических действий, несмотря на широкий арсенал техник открытых хирургических вмешательств, смерть во время операции пациентов с острой аортальной диссекцией, осложненной ренальной ишемией происходит в 50% случаев, а в случае снижения мезентеральной перфузии – до 88% [2, 3, 11]. Различные терапевтические стратегии тем или иным образом отражаются на выживаемости пациентов, из 571 пациентов с острой диссекцией аорты В типа 390 (68,3%) лечились медикаментозно; среди осложненных случаев 59 (10,3%) прошли стандартную открытую хирургию, и 66 (11,6%) пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство [12]. При ослож-

Fig. 2: Comparison of medical, surgical and endovascular treatment in patients with acute type B aortic dissection [13].

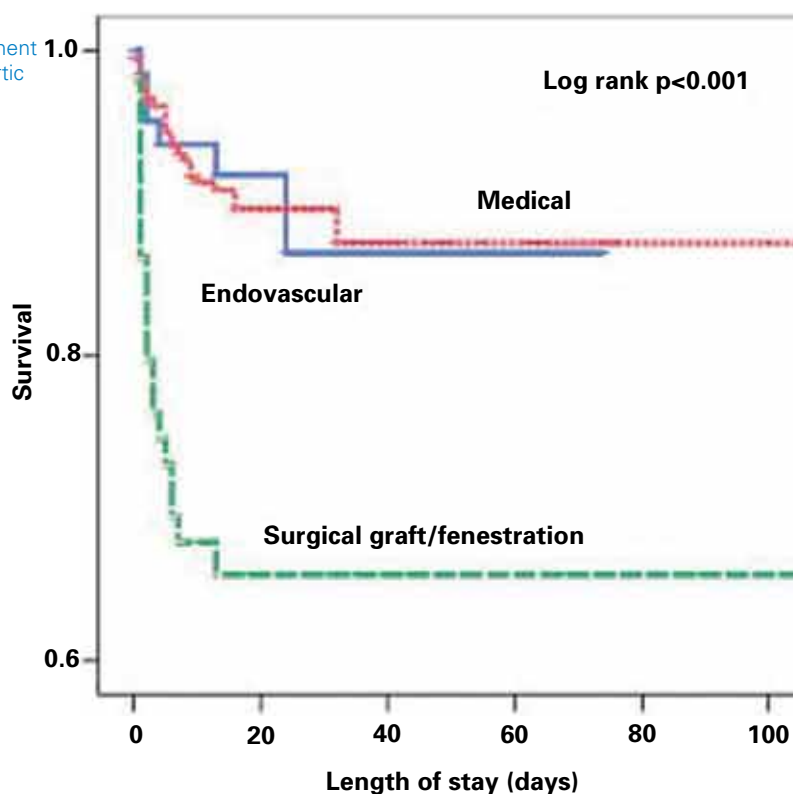


Рис. 2: Сравнение результатов медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного лечения пациентов с острой диссекцией аорты В типа [13].

4). The PETTICOAT (Provisional Extension to Induce Complete Attachment) concept takes the idea even further by extending the stent-graft scaffold distally with open-cell bare metal stents. For instance, if malperfusion persists after coverage of the primary entry tear, additional distal open stents were deployed until distal malperfusion is corrected [14]. With this concept aortic fenestration maneuvers or branch vessel revascularization with uncovered stent are usually not needed and obsolete. The EUROSTAR/United Kingdom registry represents a large series of patients subjected to TEVAR, including 131 patients with aortic dissection (5% proximal, 81% distal and 14% not classified) of which 57% presented symptoms of rupture, aortic expansion, or side branch occlusion, all con-

sidered complicated dissection. Although meaningful long-term data are still lacking, technical success was achieved in 89%, at the expense of a 30-day mortality of 8.4% [15]. A series of patients at the Arizona Heart Institute, comprising 40 patients (23 acute and 17 chronic) treated with TEVAR for complicated distal aortic dissection, enjoyed a technical success in 95%. There was one perioperative death due to iliac rupture and one case of paraplegia, while 15 patients (38%) experienced transient post-procedural complications, frequently of a transient renal or pulmonary nature; 1-year survival was 85%. Of patients available for follow-up computed tomography (CT), 97% (30 of 31 patients) exhibited a stable or decreasing aortic diameter and no rupture during the observational period,

ненных случаях внутрибольничная летальность была значительно ниже после TEVAR (10,6%), чем после открытой операции (33,9%; $p=0,002$), приближаясь к значению выживаемости у пациентов, прошедших консервативное лечение неосложненной диссекции аорты В типа (рис. 2).

Таким образом, графт-стентирование – привлекательная альтернатива хирургическому способу устранения ишемических осложнений (рис. 3). Зачастую закрытие при TEVAR входного отверстия расслоения на нисходящей аорте ведет к тромбозу ложного просвета и перенаправлению кровяного русла в истинный просвет, за счет чего нормализуется дистальная сосудистая перфузия и восстанавливается проходимость сосудистых ответвлений [13] (рис. 4). PETTICOAT (Provisional Extension to Induce Complete Attachment)

подход основан на идее усиления фиксирующего эффекта от стент-графта за счет дистальной установки металлического стента. Например, если мальперфузия сохраняется даже после закрытия входного отверстия ложного просвета, дополнительные стенты размещают дистально до тех пор, пока мальперфузия не будет скорректирована [14]. При таком подходе в фенестрации аорты или реваскуляризации сосудистых ответвлений с помощью непокрытых стентов нет необходимости. EUROSTAR/United Kingdom исследование представляет широкую группу пациентов, которым была проведена TEVAR, включая 131 пациента с диссекцией аорты (5% с проксимальной локализацией, 81% – с дистальной, 14% – точная локализация не была установлена), из которых у 57% были отмечены симптомы разрыва, расширения аорты, окклюзии

Fig. 3: Comparison of elective and emergency treated patients with type B aortic dissection [30].

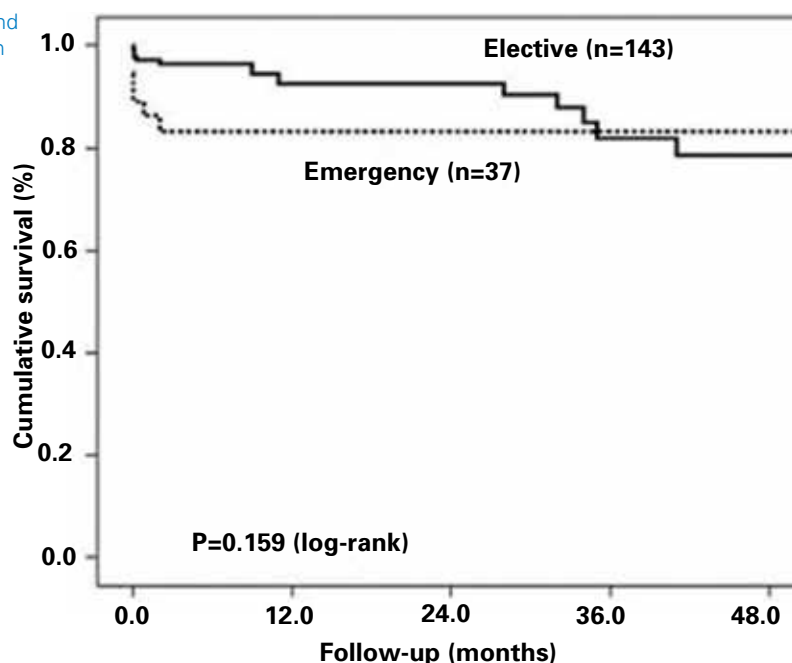


Рис. 3: Сравнение показателей эффективной неотложной помощи пациентам с диссекцией аорты В типа [30].

justifying the conclusion that thoracic aortic stent-grafting obviously stabilized the aorta and decreased the incidence of late expansion and rupture [16]. Such observations were confirmed in a meta-analysis on patients subjected to TEVAR for of aortic dissection [17]. Procedural success was obtained in 98.2% of 609 cases with an in-hospital surgical conversion rate of 2.3% and mortality rate of 5.2%. Complications such as retrograde extension of the dissection into the ascending aorta was reported in 1,9% with neurological complications in 2.9%. Both, 30-day mortality rate and in-hospital complications were more frequent with TEVAR for acute complicated aortic dissection than in patients with chronic aortic dissections (9.8% vs. 3.2%, and 21.7% vs. 9.1% respectively; $p < 0.05$). Interestingly, a comparison between endovascular treatment of complicated type B aortic dissection with medical therapy of uncompli-

cated type B dissections in 56 patients with follow-up of 18.1 ± 16.9 months reported similar outcomes in both groups with better remodelling of the descending thoracic aorta in the stent-graft group; no paraplegia and no differences in the 5-year survival rate (86.3% in both groups) were found [18].

Chronic Type B Aortic Dissection

The evolution from acute to chronic dissection involves progressive fibrosis and hardening of the intimal flap. Additionally, more intimal tears are reported in chronic versus acute type B aortic dissection. Average growth rate of chronically dissected distal aorta is estimated to range from 0.1 cm-0.74 cm per year depending on both the initial aortic diameter and the state of hypertension [19]. Unfortunately, long-term outcome of medical therapy alone is suboptimal with a reported 50% mortality at 5 years and delayed expansion of the false

ее ответвлений, т.е. случаи, рассматриваемые как осложненная диссекция аорты. Хотя долгосрочные результаты еще не получены и испытания продолжаются, технический успех был достигнут в 89% случаев, при показателе 30-дневной смертности всего 8,4% [15]. Группа пациентов из Института сердца в Аризоне (Arizona Heart Institute), состоящая из 40 человек (с диагностированной острой – 23, и хронической – 17 диссекцией аорты) получили лечение в виде TEVAR по поводу осложненной диссекции дистальной локализации. Технически успешными оказались 95% операций. Была зафиксирована одна смерть в периоперационном периоде, связанная с иллиакальным разрывом, а также один случай параплегии, в то время как у 15 пациентов (38%) были отмечены лишь транзиторные осложнения, часто ренальной или пульмональной природы. Выживаемость на протяжении 1 года после вмешательства составила 85%. Пациентам, по возможности, была проведена

последующая КТ-диагностика, у 97% (30 из 31 пациентов) была обнаружена стабилизация или уменьшение диаметра аорты, при отсутствии ее разрывов за весь период наблюдения. Это еще раз подтвердило вывод, что графт-стентирование грудного отдела аорты эффективно стабилизирует состояние аорты и снижает риск таких поздних осложнений, как расширение и разрыв [16]. Такие наблюдения также получили подкрепление в ходе мета-анализа клинических данных пациентов, прошедших TEVAR по поводу аортальной диссекции [17]. Успеха удалось достичь в 98,2% из 609 случаев с показателем хирургической конверсии 2,3% и уровнем смертности 5,2%. Такие осложнения, как ретроградное расширение расслоившейся аорты с переходом на восходящую часть аорты наблюдалось у 1,9% пациентов, неврологические осложнения – в 2,9% случаев. Показатели уровня 30-дневной смертности и внутрибольничной смертности были выше после использования TEVAR у паци-

Fig. 4: (a) Malperfusion of distal aorta by occlusive type B dissection. (b) Stent-graft placement in the true lumen of the proximal descending aorta reestablished flow to the abdomen and legs.

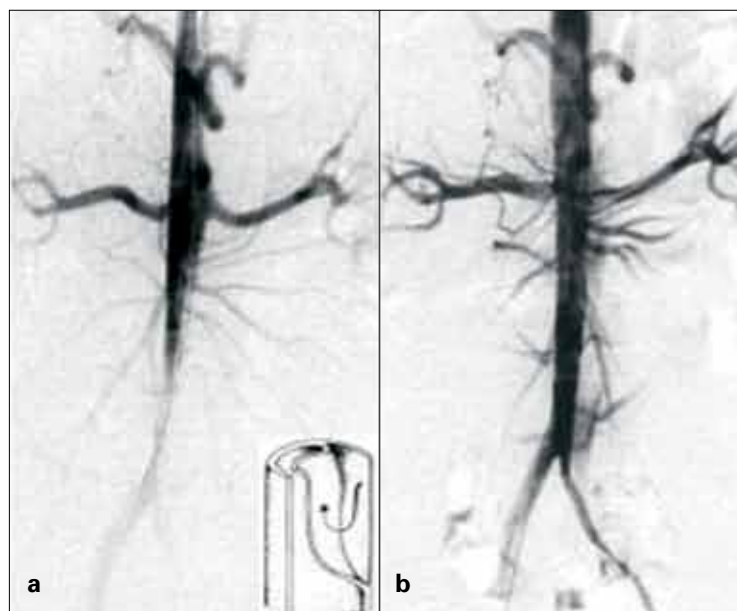


Рис. 4: (а) Мальперфузия дистальной аорты, вызванная окклюзивной диссекцией В-типа. (б) Стент-графт размещен на проксимальном участке истинного просвета нисходящей аорты, тем самым восстановлено кровоснабжение внутренних органов и нижних конечностей.

lumen in 20%-50% patients at 4 years [1,26]. Expansion of the false lumen over 4 cm in diameter and persistent perfusion of the false lumen are considered predictors of aortic rupture and death [20,21]. There is consensus that TEVAR should be considered when aortic diameter exceeds 55-60 mm, increase of recurrent thoracic pain, or in presence of uncontrolled blood pressure and rapid growth of the dissecting aneurysm (>1 cm/year) [Fig. 5]. Nienaber et al prospectively evaluated stent-graft management in 12 patients with chronic type B dissection and compared the results with 12 matched surgical controls [22]. Proximal entry closure and complete thrombosis of the false lumen at 3 months were achieved in all patients. Stent-graft treatment resulted in no morbidity or mortality, whereas surgical treatment resulted in 4 deaths (33%; $p=0.04$) and 5 adverse events (42%; $p=0.04$) [22]. Similar results were obtained by Kato in a series of 15 patients with no mortality during a follow-up of 2 years [23]. Eggebrecht et al compared the clinical outcome of 38 patients with type B aortic dissection (10 acute and 28 chronic) after TEVAR a lower in-hospital mortality and a trend towards better 4-year survival rate in patients with

chronic aortic dissection [24]. However, prophylactic implantation of stent-graft in patients with chronic type B aortic dissections was not superior to efficient medical treatment with 2 years of follow-up in the INSTEAD trial [20].

Traumatic Aortic Dissection

Blunt aortic injury is not infrequent and associated in 20% with motor vehicle accidents or deceleration trauma; pre-hospital mortality ranges between 80 and 90% [25]. Without appropriate treatment, 30% of survivors who reach the hospital die within the first 6 hours. Blunt thoracic aortic injury involves in 55-90% the aortic isthmus, in 10-14% the ascending aorta or aortic arch and in 15-30% the distal descending or abdominal aorta [26]. Aortic disruption is most of the time (90%) associated with other life-threatening injuries with 24% requiring major surgery before aortic repair [26]. In this scenario, with open

ентов с острой осложненной диссекцией аорты, чем у пациентов с хронической аортальной диссекцией (9,8% против 3,2, и 21,7% против 9,1 соответственно; $p<0,05$). Любопытно, что сравнение между эндоваскулярным лечением осложненной диссекции аорты В типа с консервативной медикаментозной терапией неосложненной В-диссекции аорты у 56 пациентов показали похожие результаты в течение $18,1 \pm 16,9$ месяцев наблюдения в обеих группах, и были лучше при ремоделировании нисходящей грудной аорты в группе пациентов после графт-стентирования. Ни паралича, ни каких-либо отличий в уровне 5-летней выживаемости (86,3%) в обеих группах зафиксировано не было [18].

Хроническая диссекция аорты В типа

Переход острой диссекции в хроническую форму включает развитие прогрессирующих фибротических изменений и уплотнение интимы. К тому же при хронической диссекции

диагностируется больше повреждений интимы. Показатель увеличения пораженного участка при хронической диссекции составляет в среднем от 0,1–0,74 см за год в зависимости от стартового размера расслоения и уровня артериального давления [19]. К сожалению, долгосрочные результаты изолированной медикаментозной терапии показали субоптимальный уровень эффективности с 50%-ной смертностью в течении последующих 5 лет и позволяет достичь снижения расширения ложного просвета у 20–50% пациентов в последующие 4 года [1, 26]. Расширение ложного просвета более 4 см в диаметре и постоянная перфузия аортального повреждения являются факторами разрыва аорты и смерти [20, 21]. Согласно принятому консенсусу, TEVAR показан пациентам в случае, когда диаметр аорты достигает 55–60 мм, при росте рецидивирующей боли в грудной клетке, при отсутствии контроля артериального давления и быстром прогрессировании расслоения аневризмы (>1 см/год) [рис. 5]. Nienaber и соавт. проспективно изучили ведение 12 пациентов с установленными графт-стентами при хронической диссекции аорты В типа и сравнили их с результатами хирургического лечения 12 человек контрольной группы [22]. Пациенты после проксимального закрытия повреждения интимы и полного тромбоза

Fig. 5: (a) Type B aortic dissection with large false lumen and compromised small true lumen. (b) Partial thrombosis of the false lumen during the chronic phase. (c) Complete thrombosis of the false lumen and re-expansion of the true lumen after stent-graft placement.

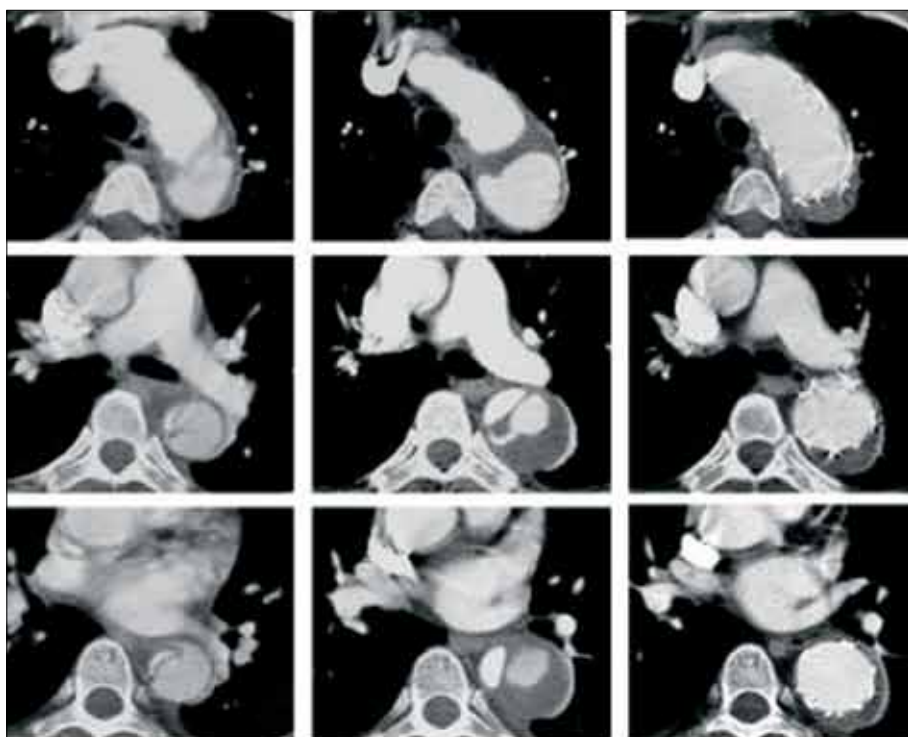


Рис. 5: (а) Диссекция аорты В-типа с ложным просветом крупного диаметра и значительным сужением диаметра истинного просвета. (б) Частичный тромбоз ложного просвета в хронической стадии заболевания. (с) Полный тромбоз ложного просвета и восстановление истинного просвета после графт-стентирования.

surgical mortality and paraplegia ranges from 54%-20%, surgery is being replaced by endoluminal stent-graft therapy with markedly lower mortality and morbidity, completely avoiding thoracotomy, single lung ventilation and heparinization [25,27]. Marcheix et al reported a primary success rate of 100% in 33 patients with aortic rupture with complete healing 1 month after TEVAR in all patients with complete reconstruction of the aortic wall and no residual pseudoaneurysm. The diameter of the aorta shrunk over the stent-graft without any signs of paraplegia during a mean follow-up of 46 months [28]. Recently, a comparative meta-analysis reviewed outcomes of 699 patients referred for endovascular or open repair surgery after traumatic aortic transections. With a technical success rate not different from open repair (96.5% vs. 98.5%; $p=0.58$), TEVAR ($n=370$) was associated

with both lower periprocedural mortality (7.6% vs. 15.2%; $p=0.076$) and lower incidence of paraplegia (0% vs. 5.6%; $p<0.001$) and stroke (0.85% vs. 5.3%; $p=0.0028$) [29].

On aggregate, based on the available evidence, TEVAR has become a clear therapeutic option for complicated acute distal dissection, for traumatic aortic injury with impending rupture and for selected cases of chronic dissection with emerging signs of imminent late complications.

ложного просвета наблюдались в течении 3 месяцев. После графт-стентирования не было зафиксировано ни осложнений, ни случаев смертельного исхода, в то время как после хирургического лечения были зафиксированы 4 смертельных исхода (33%; $p=0,04$) и 5 случаев неблагоприятных осложнений (42%; $p=0,04$) [22]. Похожие результаты были получены Kato: в исследуемой группе из 15 пациентов был отмечен нулевой уровень смертности на протяжении 2-летнего периода наблюдения [23]. Eggebrecht с соавт сравнили результаты клинических испытаний в группе 38 пациентов с В типом аортальной диссекции (10 острых и 28 хронических) после TEVAR: доказан более низкий уровень внутрибольничной смертности и высокие показатели 4-летней выживаемости у пациентов с диссекцией аорты [24]. Однако профилактическая имплантация графт-стента пациентам с хронической диссекцией аорты типа В не привела к улучшению резуль-

татов в испытаниях INSTEAD в 2-летнем периоде наблюдения [20].

Травматическая диссекция аорты

Около 20% всех тупых повреждений аорты возникают в результате ДТП или амортизации удара. Смертность на догоспитальном этапе варьирует в пределах 80–90% [25]. Без соответствующего лечения 30% выживших после доставки в госпиталь погибают в течении следующих 6 часов. Тупая торакальная травма в 55–90% приходится на перешеек аорты, в 10–14% – на ее восходящую часть или дугу аорты, в 15–30% – на дистальный участок нисходящей или на брюшную аорту [26]. Повреждения целостности аорты, как правило (90% случаев), ассоциированы с другими угрожающими жизни травмами, которые в 24% случаев требуют немедленно обширного хирургического вмешательства, прежде чем хирург займется восстановлени-

References

1. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). JAMA 283: 897-903.
2. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al (2001) Diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J 22: 1642-1681.
3. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, et al (2008) Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. Ann Thorac Surg 85: S1-41.
4. Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA (2000) Clinical prediction of acute aortic dissection. Arch Intern Med 160: 2977-2982.
5. Estrera AL, Miller CC, Safi H, et al (2006) Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. Circulation 114 (suppl 1): 384-389.
6. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al (2004) Gender-related differences in acute aortic dissection. Circulation 109: 3014-3021.
7. Nienaber CA, Ince H, Weber F, et al (2003) Emergency stent-graft placement in thoracic aortic dissection and evolving rupture. J Card Surg 18: 464-470.
8. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, et al (2006) Long-term survival in patients with type B acute aortic dissection: Insight from the International Registry of Acute Aortic Dissection. Circulation 114: 2226-2231.
9. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al (1993) Variables predictive of outcome in 832 patients undergoing repairs of the descending thoracic aorta. Chest 104: 1248-1253.
10. Roberts CS, Roberts WC (1991) Aortic dissection with the entrance tear in the descending thoracic aorta: analysis of 40 necropsy patients. Ann Surg 213: 356-368.
11. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al (2006) Role and Results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation 114(1 suppl): 357-364.
12. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T, et al (2008) Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option? J Am Coll Cardiol Intv 1: 395-402.
13. Fattori R, Lovato L, Buttazzi K, et al (2006) Evolving experience of percutaneous management of type B aortic dissection. Eur J Vasc Endovasc Surg 31: 115-122.
14. Nienaber CA, Kische S, Zeller T, et al (2006) Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETICOAT concept. J Endovasc Ther 13: 738-746.
15. Leurs L, Bell R, Degrieck Y, et al (2004) Endovascular treatment of thoracic aortic diseases: combined experience from the EUROSTAR and United Kingdom Thoracic Endograft registries. J Vasc Surg 40: 670-679.
16. Nathanson DR, Rodriguez-Lopez JA, Ramaiah VG, et al (2005) Endoluminal stent-graft stabilization for thoracic aortic dissection. J Endovasc Ther 12: 354-359.
17. Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhäuser M, et al (2006) Endovascular stent-graft placement in aortic dissection – a meta-analysis. Eur Heart J 27: 489-498.
18. Dialecto G, Cocino FE, Scognamiglio G, et al (2005) Treatment of type B aortic dissection: endoluminal repair or conventional medical therapy? Eur J Cardiothorac Surg 27: 826-230.
19. Doroghazi RM, Slater EE, DeSantis RW, et al. Long-term survival of patients with treated aortic dissection. J Am Coll Cardiol 3: 1026-1034.
20. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al (2009) Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the Investigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. Circulation 120: 2519-2528.
21. Kato M, Bai H, Sato K, et al (1995) Determining surgical indications for acute type B dissection based on enlargement of aortic diameter during the chronic phase. Circulation 92 (Suppl): II 107-112.
22. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al (1999) Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. N Engl J Med 340: 1539-1545.
23. Kato N, Hirano T, Shimono T, et al (2001) Treatment of chronic aortic dissection by transluminal endovascular stent-graft placement: preliminary results. J Vasc Interv Radiol 12: 835-840.
24. Eggebrecht H, Herold U, Kuhn O, et al (2005) Endovascular stent-graft treatment of aortic dissection: determinants of post-interventional outcome. Eur Heart J 26: 489-497.
25. Fabian TC (1997) Prospective study of blunt aortic injury. Multicenter Trial of the American Association for the Surgery of Trauma. J Trauma 42: 374-380.
26. Williams JS (1994) Aortic injury in vehicular trauma. Ann Thorac Surg 57: 7267-30.
27. Jahromi AS, Kazemi K, Safar HA, et al (2001) Traumatic rupture of the thoracic aorta: cohort study and systemic review. J Vasc Surg 34: 1029-1034.
28. Marcheix B, Dambrin C, Bolduc JP, et al (2006) Endovascular repair of traumatic rupture of the aortic isthmus: midterm results. J Thorac Cardiovasc Surg 132: 1037-1041.
29. Tang GL, Tehrani HY, Usman A, et al (2008) Reduced mortality, paraplegia, and stroke with stent graft repair of blunt aortic transection: a modern meta-analysis. J Vasc Surg 47: 671-675.
30. Kische S, Ehrlich M, Nienaber CA et al (2009) Endovascular treatment of acute and chronic aortic dissection: midterm results from the Talent Thoracic Retrospective Registry. J Thorac Cardiovasc Surg 138: 115-124.

ем аорты [26]. В таких случаях, при уровне смертности во время операции и частотой развития паралича, колеблющихся в пределах 54–20%, преимущество на стороне эндоваскулярных вмешательств, в связи с более низким уровнем смертности и осложнений, возможности обойтись без торакотомии, ИВЛ и гепаринизации [25, 27]. Marcheix с соавт. сообщили о предварительных 100%-ных успешных результатах такой стратегии: 33 пациента с разрывом аорты полностью выздоровели через месяц после проведения TEVAR с полной реконструкцией стенки аорты и отсутствием резидуальной псевдоаневризмы. Диаметр аорты на уровне стент-графта при отсутствии признаков паралича сохранялся на протяжении последующих 46 месяцев [28]. Кроме того, был проведен сравнительный мета-анализ результатов лечения 699 пациентов, которым была проведена эндоваскулярная или открытая восстановительная хирургия после травматического рассечения аорты. Техническая успешность операции была равна таковой при открытом хирургическом вмешательстве (96,5% против 98,5; $p=0,58$), TEVAR ($n=370$) продемонстрировала более низкий показатель периоперационной смертности (7,6% против 15,2; $p=0,076$) и низкую частоту развития паралича (0% против 5,6; $p<0,001$) и инфаркта (0,85% против 5,3%; $p=0,0028$) [29].

На основании накопленного опыта TEVAR рассматривается, как эффективный терапевтический подход для лечения осложненных случаев дистальной десекции аорты, травматического ее повреждения с угрозой разрыва и для отдельных случаев хронической десекции с развивающимися признаками угрожающих жизни поздних осложнений.

Dr. I. Akin (MD)
PD Dr. H. Schneider (MD)
Dr. S. Kische (MD)
PD Dr. T.C. Rehders (MD)
Dr. G.R. Turan (MD)
Prof. Dr. H. Ince (MD)
Prof. Dr. C.A. Nienaber (MD)

Heart Center Rostock
Dept. of Internal Medicine I
University Hospital Rostock
Christoph.Nienaber@med.uni-rostock.de

Modern Arthroscopic Treatment Strategies of Shoulder Injuries

Применение современной артроскопии для лечения повреждений плеча

During the past decade arthroscopic and minimal-invasive treatment of shoulder pathologies including shoulder instabilities, acromioclavicular joint dislocations and rotator cuff tears has passed through an almost revolutionary development. Today, even complex reconstructive techniques can be performed accurately and successfully using arthroscopic techniques while preventing the disadvantages of open methods. Major advantages include a reduced morbidity, a smaller risk of infection, a better cosmetic result and a shorter rehabilitation process.

Shoulder Instability

Dislocation of the shoulder joint may occur after a fall on the elevated upper extremity or due to a force on the abducted and externally rotated arm, e.g. while playing football or handball or during any kind of contact sports. Pathomorphologically, a tear of the capsulolabral complex, and a posterolateral humeral head impression fracture (Hill-Sachs lesion) can result from an acute anterior shoulder dislocation. In some cases a glenoid rim

fracture is observed. Conservative treatment of these injuries in active individuals often correlates with an unacceptably high recurrence rate, thus making operative stabilization the treatment of choice. Early arthroscopic capsulolabral reconstruction using suture anchors or knotless implants is a reliable fixation method, which yields good to excellent clinical results and allows a return to prior sports activity level in the majority of cases.

Chronic shoulder instabilities are characterized by recurrent dislocation events, which may lead to a loss of bony glenohumeral stability. In case of significant glenoid bone loss at the anteroinferior glenoid, soft-tissue reconstruction procedures have shown limited success rates. Open bone block procedures for glenohumeral stabilization have been used for a long time in different variations. Recently published clinical and radiological studies were able to demonstrate that an anatomical reconstruction of the glenoid concavity using a pre-shaped iliac crest autograft represents an effective

На протяжении последних лет в артроскопических и миниинвазивных технологиях лечения патологии плечевого сустава, включая нестабильность плечевого сустава, акромиально-ключичные вывихи, повреждение вращательной манжеты, произошли революционные изменения.

Сегодня даже сложные реконструктивные операции могут быть точно и успешно выполнены с помощью артроскопических технологий, что позволяет избежать недостатков открытых хирургических вмешательств. Среди главных преимуществ артроскопии перед открытыми операциями – более низкий уровень смертности, меньший риск инфицирования, лучший косметический результат и более короткий период реабилитации.

Нестабильность плечевого сустава

Вывих плечевого сустава может быть последствием падения на поднятую вверх руку или воздействия удара повреждающей силы на приведенную или наружно ротированную руку, например, во время игры в футбол, гандбол или занятии любым другим видом спорта. Патоморфологически

повреждение капсуло-связочного аппарата и импрессионные переломы головки плечевой кости (повреждение Хил-Сакса – Hill-Sachs) могут привести к острому переднему вывиху плеча. В некоторых случаях наблюдаются переломы суставной впадины. Консервативное лечение этих повреждений у физически активных пациентов обычно связано с неприемлемо высоким показателем рецидива, что делает оперативную стабилизацию таких повреждений методом выбора. Ранняя артроскопическая реконструкция капсуло-связочного аппарата с использованием шовного якоря или гладких имплантантов – надежный метод фиксации, который дает хорошие клинические результаты и позволяет в большинстве случаев вернуть пациенту возможность вести такой же активный образ жизни, какой он вел до травмы.

Хроническая нестабильность плечевого сустава характеризуется рецидивирующим смещением, которое приводит к потере его стабильности. В случае значительной потери костной массы в области передне-нижней части сустава реконструкция мягких тканей часто бывает не столь

Fig. 1: Schematic drawing of a large bony glenoid defect with arthroscopic reconstruction using an autologous iliac crest bone graft and a capsulolabral refixation using knotless anchors

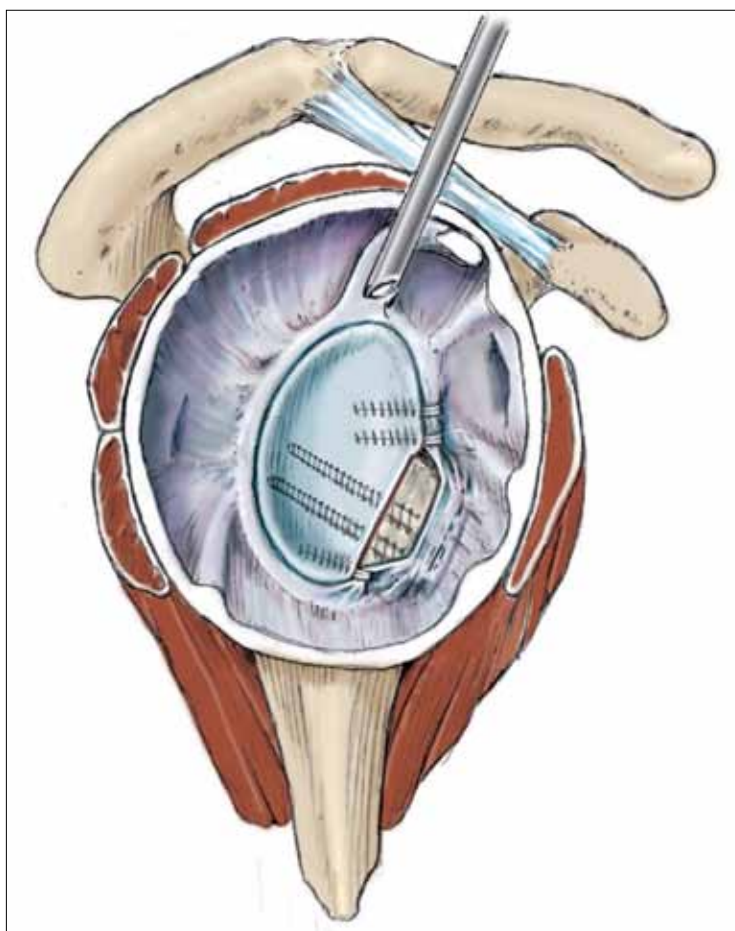


Рис. 1: Схематическое изображение артроскопической реконструкции крупного костного суставного дефекта, с использованием аутологичной ткани подвздошного гребня и капсуло-связочной фиксации с использованием непрерывного шва.

and durable treatment option for bony-mediated anterior shoulder instability. With the advancement of arthroscopic techniques and the development of sophisticated instruments and implants the apposition of the bone block can now be performed via an all-arthroscopic approach (Fig. 1).

Surgical technique of arthroscopic glenoid reconstruction

Under general anaesthesia and perioperative antibiotics the patient is placed in the lateral decubitus position. The arm and the ipsilateral iliac crest are prepped and draped in a sterile fashion. The arm is placed in 30° of abduction and 20° of external rotation with 5 kg of horizontal and 3kg of vertical traction applied using a special arm holder. A standard posterior portal, an anterosuperior, anteroinferior and a deep anteroinferior portal are necessary to perform this procedure. A diagnostic arthroscopy is performed through the posterior portal. Concomitant lesions such as rotator cuff tears, biceps tendon pathologies or capsulolabral lesions should be addressed after the bone block

apposition in order to avoid additional soft tissue swelling.

An anteroinferior working portal is created superior to the subscapularis tendon using an outside-in-technique and a Twist-In Cannula is inserted. After creating an anterosuperior viewing portal, the camera is placed anterosuperiorly using a switching stick. Hence, a second Twist-In Cannula is inserted into the posterior portal under direct visualization. The anterior and anteroinferior glenoid rim and the capsuloligamentous complex can now be evaluated thoroughly. If a significant bony defect is present, a so called "inverted-pear glenoid" can be found (Fig. 2a). The labrum is mobilized from

успешной. Хирургические манипуляции на открытом суставе для его стабилизации используются уже довольно давно и в разных вариациях. В последнее время были опубликованы результаты клинических и радиологических исследований, в которых была продемонстрирована возможность анатомической реконструкции сустава с использованием аутотрансплантата из гребня подвздошной кости заранее заданной формы. Доказана высокая эффективность и надежность данного метода в лечении передней нестабильности плечевого сустава.

С внедрением артроскопических технологий и совершенствованием инструментов и имплантатов патология плечевого сустава теперь может быть полностью

вылечена только лишь за счет артроскопических методов (рис. 1).

Хирургическая техника артроскопической реконструкции сустава

Под общей анестезией и предоперационным системным введением антибиотиков пациента переводят в декубитальное положение. Руку и расположенный на той же стороне подвздошный гребень подготавливают и укрывают стерильными пленками. Руку размещают под углом 30° отведения и 20° внешней ротации с 5 кг горизонтальной и 3 кг вертикальной тракцией с помощью специального фиксатора. Используют стандартный задний, передне-верхний, передне-нижний и глубокий передне-нижний варианты доступа. Диагностическая артроскопия осуществляется через задний доступ. Сопутствующие повреждения, такие как разрыв вращательной манжеты, патология связки бицепса или повреждения капсуло-связочного аппарата, должны быть устранены сразу же после сопоставления обломков костей, чтобы предупредить дальнейшее повреждение мягких тканей. Передне-нижний рабочий доступ

Fig. 2a-d: Arthroscopic view via the anterosuperior portal showing the anteroinferior glenoid defect (2a), the mobilization of the capsulolabral complex (2b), the apposition of the bone graft (2c) and the final result after definitive graft fixation and repair of the anteroinferior labrum using knot-less anchors (2d).

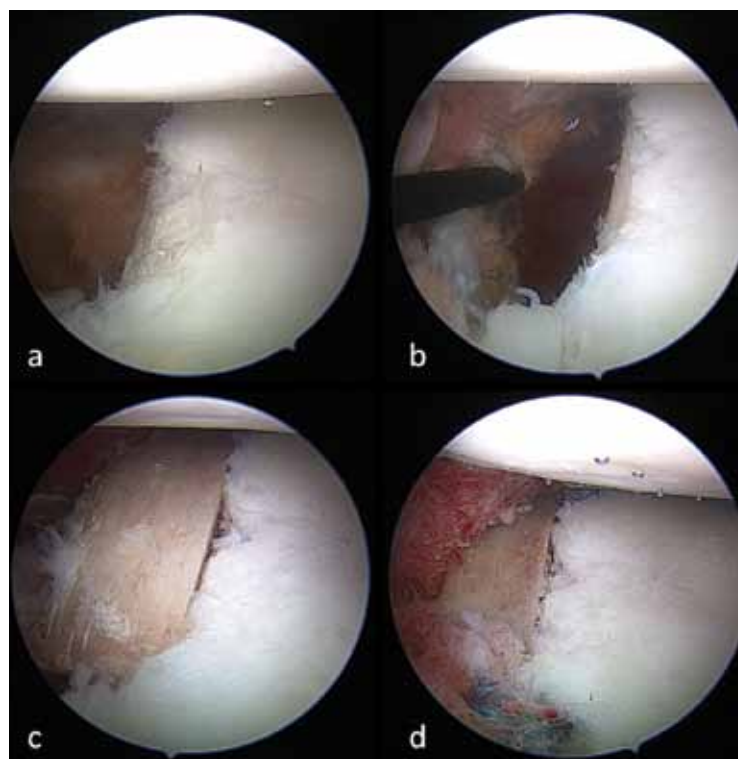


Рис. 2: Вид через артроскоп при передне-верхнем доступе на передне-нижний суставной дефект (а), мобилизация капсуло-связочного аппарата (b), установление костного имплантата (с) и финальный результат после окончательной фиксации имплантата и восстановления передненижней связки, с использованием непрерывного шва (d).

the glenoid neck up to the 6 o'clock position, using either a rasp or electrothermic instruments (Fig. 2b). Afterwards the glenoid rim and the scapular neck are prepped using a motorized burr to ensure adequate bony healing. Adjacent chondral defects are debrided with a shaver and, if necessary, microfractured at the end of the procedure. A deep anteroinferior portal is created through the inferior parts of the subscapularis. Another Twist-In Cannula is inserted. Next, the iliac crest bone graft is harvested. The size and the length of the graft respectively are subject to the amount of superiorinferior and anteroposterior bone loss. A 2.5-3 cm x 1-1.5 cm x 1-1.5 cm tricortical bone block is harvested. After hemostasis and insertion of a drain the wound is closed in a standard fashion. Meanwhile, the graft is cleaned off soft tissue and contoured.

The arthroscope is again inserted into the glenohumeral joint via the posterior portal. The Twist-In Cannula in the rotator interval is temporarily removed and the skin incision

enlarged approximately 1 cm to allow passage of the graft. Under direct visualization the passage of the graft is dilated either with expending scissors or bluntly using the index finger of the surgeon. The pre-shaped bone block is inserted with a straight clamp and placed between scapular neck as well as the subscapularis and capsuloligamentous complex (Fig. 2c). Again, the scope is introduced in the anterosuperior portal and the Twist-in Cannula is reinserted in the anteroinferior portal using a switching stick. The incision is closed near the Cannula to avoid its loosening during further instrumentation. Now, the graft is placed anatomically at the scapular neck. The level of the bone block in relation to the glenoid surface is ensured with the aid of a switching stick introduced through the posterior portal. A significant lateral step-off has to be corrected using a burr

осуществляется выше субкапсулярной связки с использованием «снаружи внутрь» техники и канюли Twist-In Cannula. После осуществления доступа камеру переводят в передне-верхнюю позицию, используя трубку-проводник. Следовательно, уже через секунду Twist-In вводится через отверстие заднего доступа под контролем прямой визуализации. Теперь передний и передне-нижний участок суставного края и капсуло-связочного аппарата могут быть исследованы и оценены относительно характера их повреждений. Если присутствует значительный костный дефект, сустав принимает форму «перевернутой груши» (рис. 2, а).

Связку мобилизируют от шейки сустава до позиции «6 часов», используя как рашпиль, так и электротермические инструменты (рис. 2, b). После этого суставной край и шейку лопатки обрабатывают с помощью хирургического сверла. Прилегающие хрящевые

дефекты подвергаются хирургической обработке с помощью бритвы и, в случае необходимости, микрофракционированию на завершающем этапе процедуры. Глубокий передне-нижний доступ осуществляется через нижнюю часть субкапсулярного пространства. Другая канюля к этому времени уже введена. Далее переходят к формированию трансплантата из гребня подвздошной кости. Его ширина и длина определяются степенью костных потерь на верхне-нижней и передне-задней поверхностях сустава. Устанавливают трикортикальный костный фрагмент 2,5–3 x 1–1,5 x 1–1,5 см. После достижения гемостаза и извлечения дрели рану закрывают стандартным способом. Трансплантант очищается от частичек мягких тканей и контурируется.

Артроскоп повторно вводят в плечевой сустав, используя задний доступ. Twist-In канюлю временно извлекают и расширяют место доступа приблизительно на 1 см, чтобы ввести трансплантат. Под контролем прямой визуализации доступ для введения трансплантата расширяют ножницами или указательным пальцем. Заготовленный костный имплантант

Fig. 3: Schematic depiction of an arthroscopic acromioclavicular joint stabilization using modern pulley-system like implants (i.e. Tight-Rope, Arthrex, FL, USA)



Рис. 3: Схематическое описание стабилизации нестабильности акромиально-ключичного сочленения с использованием современных имплантантов (в т.ч. Tight-Rope, Arthrex, FL, USA)

after definitive graft fixation. After correct positioning of the bone block a special drill sleeve is introduced via the deep anteroinferior portal and placed at the inferior end of the graft. An integrated K-wire placement sleeve has to lie at the transition of the distal to the medial third of the bone block point superiorly. The Twist-Drill guide is pressed on to the graft and a 1.0 mm K-Wire is placed as deep as the posterior cortical wall of the scapular neck for temporary bone block fixation. Another 1.0 mm K-wire is placed through the actual drill sleeve. To ensure parallel placement, the K-wire may be placed via the cannulated drill. If necessary, a 1.6 mm K-wire can be placed via the anteroinferior portal or percutaneously to guarantee rotational stability of the bone block. The inferior K-wire is overdrilled using a cannulated drill under direct visualization. Next, the thread cutter is inserted manually over the K-wire. The K-wire is removed, the first Bio-Compression Screw is inserted and placed 1-2 mm below the glenoid level. The Twist-Drill Guide is now rotated 180° clockwise

(right shoulder) or counter-clockwise (left shoulder) with the first K-wire remaining in the K-wire placement sleeve as a rotational center. The second drill hole is placed parallel and superior to the first one in the same way and the second Bio-Compression Screw can be inserted parallel to the first one. The graft surface can be smoothed with a shaver and, if necessary, a lateral step-off may be removed and the bone block made level with the glenoid surface. Next, the antero-inferior labrum is reattached to the original glenoid rim using a knotless anchor. Two additional knotless anchors are used for reconstruction of the anterosuperior labrum, so that the anterior part of the graft is partly covered (Fig. 2d). Finally, other accompanying lesions such as chondral defects, rotator cuff tears, biceps tendon pathologies or HAGL-lesions can be addressed. Finally, the arthroscopic portals are closed in a standard fashion.

In our department performed mid-term follow-up studies of this anatomic arthroscopic reconstruction technique show

вводят, используя зажим, и размещают между шейкой лопатки и капсуло-связочным аппаратом (рис. 2, с). Затем снова через передне-верхний доступ вводят артроскоп, а канюлю Twist-in возвращают, используя передне-нижний доступ и трубку-проводник. Разрез закрывают рядом с канюлей, чтобы предупредить ее потерю в ходе дальнейших манипуляций. Теперь трансплантант расположен в анатомической шейке лопатки. Уровень расположения имплантанта относительно поверхности сустава определяется с помощью трубки-проводника через задний доступ. Значительное латеральное смещение может быть скорректировано с помощью хирургического сверла после завершения фиксации имплантанта.

Далее специальную дрель вводят через глубокий передне-нижний доступ и располагают на нижнем крае трансплантанта. Спица Кишнера (К-спица) должна быть размещена сверху, в направлении от дистальной к медиальной трети костного трансплантанта. Twist-Drill проводником давят на графт, и 1,0 мм участок К-спицы размещают на той же глубине, что и задняя поверхность шейки

лопатки, для временной фиксации костей. Другой участок К-спицы длиной 1,0 мм вводят через просверленный канал. Для правильного и точного размещения спицы используют сверла и канюли. В случае необходимости 1,6 мм К-спица может быть введена через передне-нижний доступ или чрескожно для гарантированной ротационной стабильности костных структур. Нижняя конец К-спицы вводится с помощью сверла-канюли под контролем прямой визуализации. Далее вручную вводят устройство для обрезания нитей. Спицу извлекают, вводят первый биокомпрессионный винт (Bio-Compression Screw) и размещают его на 1-2 мм ниже уровня сустава. Проводник для сверла Twist-Drill теперь развернут на 180° градусов по часовой стрелке (если это правое плечо) или против (левое плечо), первая спица при этом остается в просверленном канале в качестве ротационного центра. Второе отверстие делают параллельно и выше относительно первого в том же направлении, а второй биокомпрессионный винт должен быть введен параллельно первому. Поверхность имплантанта можно обработать с помощью бритвы, в случае необходимости

Fig. 4a-d: Arthroscopic view via the anterolateral portal showing the undersurface of the coracoid arch after placement of the first transclavicular-transcoracoid K-wire (4a), overdrilling and insertion of a nitinol suture passer via the drill (4b), placement of the second tunnel (4c) and finally the insertion and orientation of the inferior buttons of the pulley-like implants (4d).

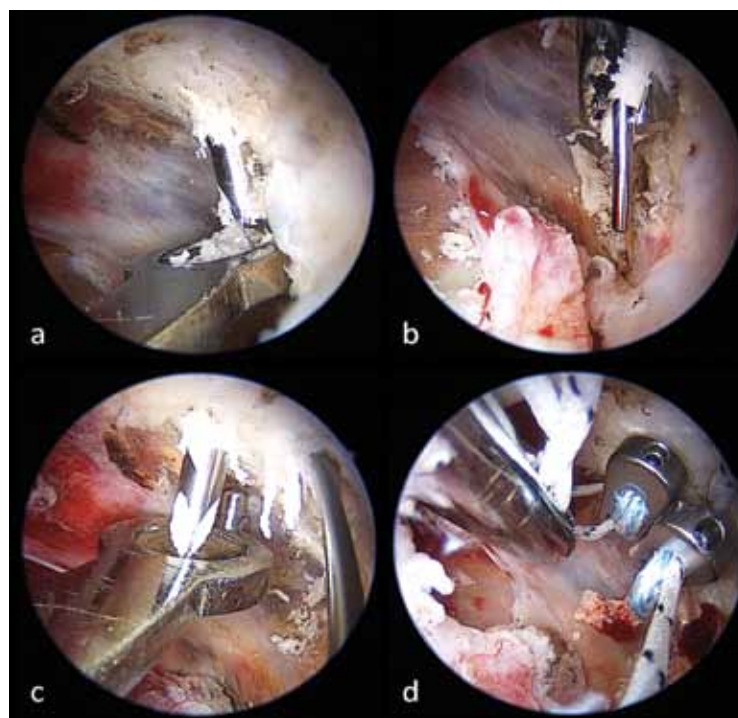


Рис. 4: Артроскопический вид через передне-боковой доступ нижней поверхности клювовидного отростка лопатки после чресключично-клювовидного размещения спицы Киршнера (а), просверливание и введение проводника через просверленный канал (b), расположение второго туннеля (с) и окончательное введение и размещение нижней части имплантата типа шкива (роликового блока) (d).

promising results in restoring the stability of the shoulder joint while preserving the integrity of the subscapularis tendon.

Acromioclavicular Joint Instability

Acromioclavicular joint dislocations are one of the most common injuries of the shoulder girdle, especially in young and active patient population. Typically, these injuries result from a direct fall on the shoulder, e.g. during a bike accident, leading to a depression of the scapula relatively to the clavicle. Recently, arthroscopically-assisted techniques, that reestablish the anatomy and stability of the AC-joint using pulley-like implants, have been developed for the treatment of acromioclavicular joint instabilities (Fig. 3).

Surgical technique of arthroscopic AC-joint reconstruction

The procedure is performed under general anaesthesia and perioperative antibiotics the patient is placed in the beach-chair position with the ipsilateral arm and shoulder

prepped and draped in a sterile fashion. In addition to a two centimeter incision on top of the clavicle, a posterior and lateral viewing portal and an anteroinferior working portal are used for this procedure. A diagnostic arthroscopy is performed via the standard posterior portal. In cases of glenohumeral concomitant lesions those are treated first. After the diagnostic arthroscopy, an anteroinferior working portal just above the subscapularis tendon as well as a transtendinous lateral viewing portal approximately one centimeter posterior to the anterior border of the supraspinatus tendon are hence established using the outside-in technique. The incision of the lateral viewing portal is made parallel to the tendon fibres of the supraspinatus and the deltoid in order to minimize the trauma of access. A two centimeter sagittal incision is made over the clavicle approximately three

можно устранить латеральное смещение, для полного соответствия поверхности сустава. Далее с помощью гладкого фиксатора передне-нижняя связка прикрепляется к суставному краю. Два дополнительных фиксатора используют для реконструкции передне-верхней связки таким образом, что передняя часть трансплантата остается частично закрытой (рис. 2, d). Затем переходят к другим повреждениям – хряща, вращательной манжеты, связки бицепса или так называемым HAGL-повреждениям. В заключение артроскопические отверстия закрывают стандартным образом.

В нашем отделении получены многообещающие промежуточные результаты исследования эффективности вышеописанной артроскопической реконструкции, позволяющей восстановить стабильность плечевого сустава, сохранив целостность подлопаточного сухожилия.

Повреждения акромиально-ключичного сочленения

Вывихи акромиально-ключичного сустава (сочленения) – одна из наиболее часто встречающихся травм, особенно среди молодых и активных пациентов. В типичных случаях такое повреждение возникает в результате прямого падения на плечо, включая падение с велосипеда, приводящее к смещению лопатки относительно ключицы. В последнее время, были разработаны эффективные артроскопические техники восстановления анатомической целостности и стабильности акромиально-ключичного сустава с использованием имплантатов, сконструированных как роликовый блок (шкив) (рис. 3).

Хирургические техники артроскопической реконструкции акромиально-ключичного сустава

Процедуру проводят под общей анестезией, с предварительным предоперационным введением антибиотиков. Пациента помещают в специальное кресло-шезлонг, подготавливают ипсилатеральную руку и плечо, обкладывая их стерильными пленками. В дополнение к этому делают сантиметровый разрез

Fig. 5: Postoperative radiograph showing the final results after arthroscopic double Tight-Rope AC-Joint reconstruction



Рис. 5: Послеоперационная радиография демонстрирует финальные результаты артроскопической реконструкции акромиально-ключичного сочленения методом двойного Tight-Rope.

centimeters medial to the AC joint. With the aid of a small periosteal elevator the superior surface of the clavicle is cleared off soft tissue. Using a switching stick the arthroscope is then introduced through the anterolateral portal. Now, the subcoracoidal space and the base of the coracoid are prepped with the aid of a radiofrequency ablation device or a shaver introduced through the anteroinferior portal. The aim is to obtain a clear visualisation of the undersurface of the coracoid arch through which the drill holes are to be made. Therefore an anterior cruciate ligament drill guide and marking hook is introduced through the anteroinferior portal under direct visualization and placed under the medial part of the coracoid while its other end (the drill sleeve) is placed over the desired entry point about 4.5 cm from the lateral end of the clavicle. An image intensifier is used in all cases for the correct placement of the drill holes and reduction of the AC joint. The first oblique drill hole (transclavicular-transcoracoidal) is made from superomedial in line of the previous conoid

ligament. With the drill guide held in this position and under a clear arthroscopic view of the marking hook, a 2.0 mm K-wire is drilled through the clavicle and the base of the coracoids (Fig. 4a). The K-wire is overdrilled using a cannulated drill bit (4.0 mm) after which a nitinol suture passer is inserted into the subcoracoid space through the drill (Fig. 4b). The nitinol wire is retrieved via the anteroinferior portal. The cannulated drill bit is then removed and both ends of the nitinol suture passing wire are held with a clamp. The second transclavicular-transcoracoidal drill hole in line of the trapezoid ligament is established approximately 2 cm lateral to the first one in a similar fashion (Fig. 4c). After overdrilling of the K-wire the nitinol suture passer is introduced and retrieved via the anteroinferior portal. Now the two pulley-like implants (i.e. Tight-Rope, Arthrex, FL, USA) are attached to each nitinol suture passer and pulled from the other end under arthroscopic control until the ovalic shaped button is flipped beneath the coracoid arch. A grasper is used to place both

на верхушке ключицы, также используют задний и боковой обзорный доступ и передне-нижний рабочий. Диагностическая артроскопия осуществляется через стандартный задний доступ. В случае повреждения плечевого сустава внимание, в первую очередь, уделяют ему. После диагностической артроскопии осуществляют передне-нижний рабочий доступ прямо под субкапсулярной связкой и чрезсухожильный боковой обзорный доступ примерно на 1 см кзади от переднего края супраспинальной связки, которые необходимы для выполнения техники «снаружи-внутрь».

Разрез для бокового обзорного доступа осуществляют параллельно волокнам супраспинального сухожилия, чтобы минимизировать травматичность вмешательства. Сантиметровый саггитальный разрез делают приблизительно на 3 см выше ключицы. С помощью небольшого периостального элеватора верхнюю поверхность ключицы очищают от мягких тканей. Используя трубку-проводник, артроскоп вводят через передне-латеральный доступ. Теперь, используя передне-нижний до-

ступ, подклювовидное пространство и основание клювовидного отростка кости подготавливают с помощью радиочастотного абляционного устройства или бритвы.

Это делается с целью обеспечить достаточную визуализацию нижней поверхности клювовидного отростка во время просверливания в нем отверстия. Далее просверливают канал для передней крестовидной связки, маркировочный крюк проводят через передне-нижний доступ и размещают под медиальной частью клювовидного отростка, в то время как другой его конец выходит над предполагаемым местом отверстия, на 4,5 см выше латерального края ключицы. Усилитель изображения используют во всех случаях для правильной локализации отверстий и восстановления акромиально-ключичного сочленения. Первое отверстие (через ключицу и клювовидный отросток лопатки) делают верхне-медиально, в соответствии с местом положения конусовидной связки.

С помощью направителя сверла, удерживающего его в этой позиции, под контролем артроскопической визуализации

Fig. 6: Schematic drawing of a knotless double row supraspinatus tendon reconstruction.

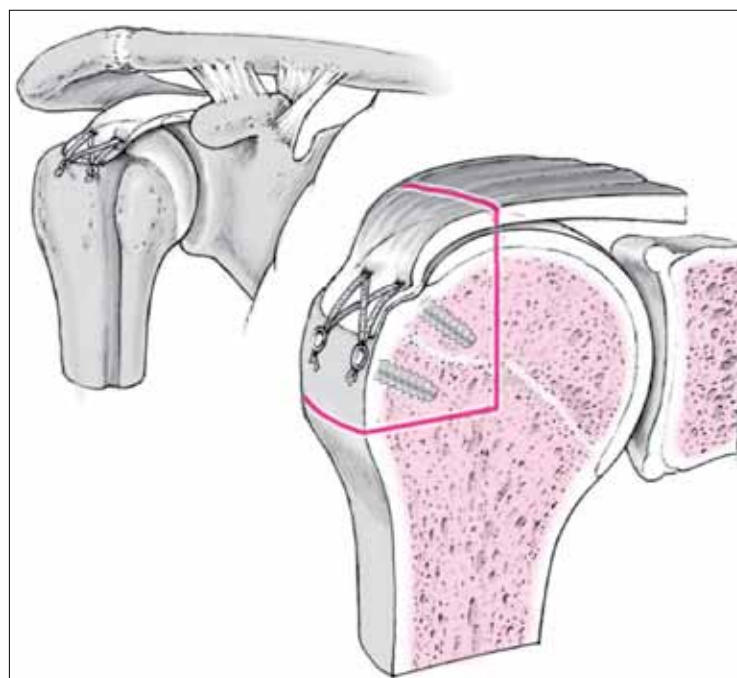


Рис. 6: Схематическое изображение проведения реконструкции надостного сухожилия двухрядным непрерывным швом.

inferior buttons parallel to each other and perpendicular to the coracoid base (Figure 4d). Now the assistant supports the weight of the arm and the surgeon pulls on the No. 5 Fiber-wire sutures of the TightRope devices thereby reducing the AC joint anatomically under x-ray control. In order to ensure that both TightRopes are under equal tension this is performed by alternating the pull between the two devices. Once reduction is achieved the medial sutures are knotted first followed by the lateral ones. The superior incision is closed in two layers including the repair of the deltotracheal fascia over the sutures and the superior buttons. The arthroscopic portals are closed in a standard fashion. Postoperatively radiographs are taken (Fig. 5).

In our hands this combined arthroscopically assisted and image intensifier controlled double TightRope technique using implants of the first generation represents a safe technique and yields good to excellent clinical results despite the presence of partial recurrent vertical and horizontal

AC joint instability. Short- and medium term clinical and radiologic results of modern arthroscopic methods are at the least comparable to open techniques. Here, a second surgical intervention for implant removal is not obligatory.

Rotator Cuff Tears:

The spectrum of rotator cuff injuries ranges from so-called partial defects to massive tears of several tendons. The inability to center the humeral head in the glenoid fossa can lead to physical symptoms like pain, weakness, decreased range of motion and sometimes instability. Symptomatic smaller defects usually produce pain with overhead activities, whereas massive tears may lead to a functional deficit. Both small partial defects as well as large or massive complete tears of the rotator cuff are today a domain of arthroscopic surgery. In early days, arthroscopic single-row repair was considered the standard technique

manipulation крючка, просверливают канал 2,0 мм для К-спицы, которую проводят через ключицу и клювовидный отросток лопатки (4 мм), после чего через просверленное отверстие в подклювовидное пространство вводят проводник нитиноловой нити (рис. 4, b). Затем проводник извлекают через передне-нижний портал. Канюлю-сверло также извлекают, а оба конца нитиноловой нити закрепляют с помощью зажимов. Второе чресключично-чресклювовидное отверстие на уровне трапециевидной связки делают на 2 см латеральнее первого тем же способом (рис. 4, c).

После чего вводят проводник, а затем извлекают через передне-нижний доступ. Теперь оба имплантанта (роликового блока) (i.e. Tight-Rope, Arthrex, FI, USA) вкладывают в соответствующие проводники и тянут с другого конца под артроскопическим контролем, пока овальное отверстие не окажется прижатым к клювовидному отростку. Зажим используют, чтобы расположить

оба отверстия параллельно и перпендикулярно основанию клювовидного отростка (рис. 4, d). Теперь ассистент придерживает руку пациента, а хирург вводит спицу № 5 Fiber, используя устройство Tight Rope, для восстановления акромиально-ключичного сочленения под контролем рентгеноскопии. Чтобы убедиться, что обе TightRope расположены под нужными связками, чередуют натяжение между одним и другим устройством. После завершения редукции извлекаются медиальные проводники, а вслед за ними – латеральные. Верхний разрез закрывают двумя слоями, включая восстановление дельтотрапециевидной фасции поверх швов и верхнего отверстия. Артроскопические доступы закрывают стандартным способом. Затем обязательно проводят послеоперационную радиографию (рис. 5).

Разработанная нами артроскопически- и рентгенконтролируемая техника TightRope с использованием имплантатов первого поколения блочного типа показала отличные результаты в качестве безопасного и эффективного метода лечения частичной рецидивирующей вертикальной

Fig.7a-d: Arthroscopic view via the posterior portal showing a supraspinatus tendon tear (7a), placement of knotless anchors with Fiber-Tapes (Arthrex, FL, USA) attached into the greater tuberosity (7b), suture penetration of the supraspinatus tendon (7c) and the final repair after double row knotless tendon reconstruction (7d).

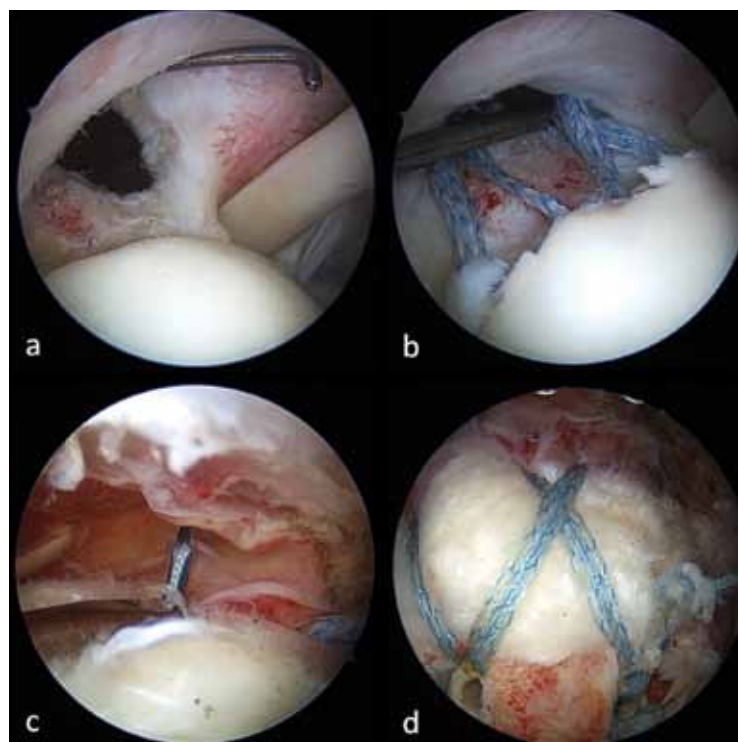


Рис. 7: Вид через артроскоп на повреждение надостного сухожилия через задний доступ (а), наложение непрерывного шва с использованием Fiber-Tapes (Arthrex, FL, USA), присоединение к большой бугристости (b), прошивание сухожилия (с) и окончательное восстановление с помощью двухрядного непрерывного шва (d).

for rotator cuff repair. More recently, double-row repairs were introduced. The potential benefit of the latter technique represents the enlarged footprint coverage, a more solid fixation due to better force distribution and an increased initial fixation strength which eventually should lead to superior clinical and radiological results. With the advancements of double-row repairs even knotless tendon reconstruction techniques have been developed which are supposed to better distribute pressure to the tissues underneath, hence, reducing tendon damage compared to classic double-row repairs (Fig. 6).

Surgical technique of arthroscopic knotless double-row supraspinatus tendon repair

The surgical procedure is performed with the patient in the beach-chair position under general anaesthesia. Preoperatively intravenous antibiotics are administered. Routine portals are used. A diagnostic arthroscopy via a standard posterior portal is performed. In cases of biceps tendon pathology a biceps tenotomy

or tenodesis is performed first. The supraspinatus tendon defect is evaluated via the posterior portal (Fig. 7a). After debridement of the cuff and the greater tuberosity two knotless anchors with lace-like sutures (Fiber-Tape, Arthrex, FL, USA) are inserted via the anterolateral and the lateral portals (Fig. 7b). The arthroscope is now switched into the subacromial space via a posterolateral portal. The sutures are passed through the tendon using different penetration devices in a mattress stitch configuration (Fig. 7c).

Afterwards the anterior limb of the Fiber-Tape of the anterior and the posterior anchor are retrieved laterally, brought under slight tension and fixed with another knotless anchor distal to the tip of the greater tuberosity without knot-tying. The same procedure is repeated with the posterior limb of the

и горизонтальной акромиально-ключичной нестабильности. Клинические и радиологические результаты краткосрочных и средней продолжительности исследований применения современных артроскопических техник вполне сравнимы с результатами открытых вмешательств. К тому же во второй операции по удалению имплантата после артроскопических вмешательств нет необходимости.

Повреждения вращательной манжеты

Спектр повреждений вращательной манжеты варьирует от так называемых парциальных дефектов до массивных повреждений нескольких сухожилий. Смещение от центрального положения головки плечевой кости в суставной ямке ведет к появлению таких симптомов, как боль, слабость, снижение объема движений в плечевом суставе, нестабильность сустава. Меньшие повреждения, как правило, проявляются

болью, более обширные – функциональными нарушениями. Как при частичных, так и значительных повреждениях вращательной манжеты на сегодняшний день в клинической практике широко применяются артроскопические операции. Ранее при повреждениях ротационной манжеты для одноэтапных восстановительных операций применялась стандартная техника.

Потенциальный успех новых технологий связан с их большей универсальностью и надежностью фиксации благодаря более физиологичному распределению сил, действующих на манжету. В сочетании с усовершенствованной первичной фиксацией они могут показать значительно более высокие клинические и радиологические результаты. Наиболее часто возникает необходимость применения двухэтапного восстановления, в связи с этим были разработаны соответствующие техники реконструкции, позволяющие уменьшить давление на низлежащие ткани, и, следовательно, уменьшить степень травматизации сухожилия в сравнении с классическими методиками двухэтапной реконструкции (рис. 6).

anterior and of the posterior anchor creating a bridging construct on top of the repaired tendon (Fig. 7d). Afterwards a subacromial decompression is performed if indicated. Currently published clinical studies cannot emphasize a clearly superior technique at this time. Available radiographic follow-up studies suggest a potential beneficial effect of double-row reconstruction on structural integrity of the reattached tendon or reduced recurrent defect rates, respectively.

Conclusion

Arthroscopic and minimal-invasive treatment strategies of shoulder instabilities, acromioclavicular joint dislocations and rotator cuff tears have shown a tremendous development during the last decade. Although, most of the modern procedure still have to stand the test of time in long-term follow-up studies. However, the short- and midterm results have shown that even complex reconstructive techniques can be performed accurately and successfully using arthroscopic techniques preventing the disadvantages of traditional open methods.

Хирургическая техника артроскопической реконструкции надостного сухожилия непрерывным двухрядным швом

Пациента располагают в кресле-шезлонге, проводят общую анестезию. Предварительно проводят курс антибиотиков. Используют обычные доступы. Диагностическую артроскопию проводят через стандартный задний доступ. В случаях патологии связки бицепса в первую очередь проводят тенотомию или тенodesис. Для восстановления повреждений надостного сухожилия используют задний доступ (рис. 7, а). После санации манжеты и большой бугристости два гладких фиксатора с кружевоподобным шовным материалом (Fiber-Tape, Arthrex, Fl, USA) вводят через передне-боковой или боковой доступы (рис. 7, b). Артроскоп переводят в субакромиальное пространство посредством задне-бокового доступа и прошивают сухожилия матрасным швом (рис. 7, c). После чего передний конец нити (Fiber-Tape) переднего и заднего фиксатора возвращают латерально, протянув с небольшим усилием и закрепив его, соединяют с другим дистальным фиксатором, и, не прерывая, присоединяют его к вершине большой бугристости. Такую же процедуру повторяют для задней и передней фиксации; таким образом, задний фиксатор образует мостоподобную конструкцию на вершине восстанавливаемого сухожилия (рис. 7, d). Затем, при наличии показаний, проводят субакромиальную декомпрессию.

Исходя из данных опубликованных за последнее время клинических исследований, нельзя выделить какой-либо из методов как наиболее эффективный.

Доступные радиографические наблюдения показали значительные потенциальные преимущества восстановления структурной целостности вращательной манжеты с помощью двухрядного непрерывного шва у пациентов с повторным повреждением, а также более низкий уровень нежелательных послеоперационных симптомов.

Выводы

Артроскопические и миниинвазивные методы лечения нестабильности плечевого сустава, вывихов акромиально-ключичного сочленения, повреждения ротационной манжеты существенно развились за последнее время. Кроме того, большинство современных операций до сих пор проходят клинические испытания для выявления долгосрочных последствий их проведения. Как бы там ни было, краткосрочные и средней продолжительности результаты показали, что даже сложные реконструктивные операции могут быть выполнены точно и успешно благодаря артроскопическим методикам, позволяющим предотвратить неблагоприятные последствия открытых хирургических вмешательств.

References:

- Auffarth A, Schauer J, Matis N, Kofler B, Hitzl W, Resch H The J-bone graft for anatomical glenoid reconstruction in recurrent posttraumatic anterior shoulder dislocation. *Am J Sports Med* 2008; 36:638-647
- Beran MC, Donaldson CT, Bishop JY Treatment of chronic glenoid defects in the setting of recurrent anterior shoulder instability: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19:769-780
- Brown BS, Cooper AD, McIlff TE, Key VH, Toby EB. Initial fixation and cyclic loading stability of knotless suture anchors for rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:313-18.
- Burkhart SS, De Beer JF Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion. *Arthroscopy* 2000;16:677-694
- Burks RT, Crim J, Brown N, Fink B, Greis PE. A prospective randomized clinical trial comparing arthroscopic single- and double-row rotator cuff repair: magnetic resonance imaging and early clinical evaluation. *Am J Sports Med* 2009;37:674-82.
- Calandra JJ, Baker CJ, Uribe J. The incidence of Hill-Sachs lesions in initial anterior shoulder dislocations. *Arthroscopy* 1989;5(4):254-257
- Charousset C, Grimberg J, Duranthon LD, Bellaiche L, Petrover D. Can a double-row anchorage technique improve tendon healing in arthroscopic rotator cuff repair?: A prospective, nonrandomized, comparative study of double-row and single-row anchorage techniques with computed tomographic arthrography tendon healing assessment. *Am J Sports Med* 2007;35:1247-53
- Curtis AS, Burbank KM, Tierney JJ, Scheller AD, Curran AR. The insertional footprint of the rotator cuff: an anatomical study. *Arthroscopy* 2006;22:609 e1
- Franceschi F, Ruzzini L, Longo UG, Martina FM, Zobel BB, Maffulli N et al. Equivalent clinical results of arthroscopic single-row and double-row suture anchor repair for rotator cuff tears: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2007;35:1254-60
- Freedman KB, Smith AP, Romeo AA, Cole BJ, Bach BR. Open Bankart repair versus arthroscopic repair with transglenoid sutures or bioabsorbable tacks for recurrent anterior instability of the shoulder: A meta-analysis. *Am J Sports Med* 2004;32:1520-1527.
- Garofalo R, Mocci A, Moretti B, et al. Arthroscopic treatment of anterior shoulder instability using knotless suture anchors. *Arthroscopy* 2005;21:1283-9.
- Grasso A, Milano G, Salvatore M, Falcone G, Deriu L, Fabbriani C. Single-row versus double-row arthroscopic rotator cuff repair: a prospective randomized clinical study. *Arthroscopy* 2009;25:4-12
- Gerber C, Nyffeler RW. Classification of the glenohumeral joint instability. *Clin Orthop Relat Res* 2002;400:65-76.
- Hobby J, Griffin D, Dunbar M, Boileau P. Is arthroscopic surgery for stabilisation of chronic shoulder instability as effective as open surgery? *JBJS* 2007;89-B:1188-96.
- Kim DH, Elattrache NS, Tibone JE, Jun BJ, DeLaMora SN, Kvitne RS et al. Biomechanical comparison of a single-row versus double-row suture anchor technique for rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 2006;34:407-14
- Klinger HM, Steckel H, Spahn G, Buchhorn GH, Baums MH. Biomechanical comparison of double-loaded suture anchors using arthroscopic Mason-Allen stitches versus traditional transosseous suture technique and modified Mason-Allen stitches for rotator cuff repair. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2007;22:106-11
- Kropf EJ, Tjoumakaris FP, Sekiya JK. Arthroscopic Shoulder Stabilization: Is There Ever a Need to Open? *Arthroscopy* 2007; 23(7):779-784
- Ma CB, Comerford L, Wilson J, Puttlitz CM. Biomechanical evaluation of arthroscopic rotator cuff repairs: double-row compared with single-row fixation. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:403-10
- Meier SW, Meier JD. The effect of double-row fixation on initial repair strength in rotator cuff repair: a biomechanical study. *Arthroscopy* 2006;22:1168-73
- Park JY, Lhee SH, Choi JH, Park HK, Yu JW, Seo JB. Comparison of the clinical outcomes of single- and double-row repairs in rotator cuff tears. *Am J Sports Med* 2008;36:1310-6.
- Pauly S, Gerhardt C, Haas NP, Scheibel M. Prevalence of concomitant intraarticular lesions in patients treated operatively for high-grade acromioclavicular joint separations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17:513-517
- Pauly S, Kieser B, Schill A, Gerhardt C, Scheibel M. Biomechanical comparison of four double-row Suture Bridging rotator cuff repair techniques using different medial row configurations. *Arthroscopy* 2010: in press.
- Rockwood C. Injuries in the acromioclavicular joint: Subluxations and Dislocations about the shoulder. In: R.C.J.G.D. (ed) *Fracture in adults*. J B Lippincott, Philadelphia, 1984 pp 860-910
- Salzmann GM, Walz L, Buchmann S, Glabgy P, Venjakob A, Imhoff AB Arthroscopically Assisted 2-Bundle Anatomical Reduction of Acute Acromioclavicular Joint Separations. *Am J Sports Med* 2010;38:1179-1187
- Scheibel M, Dröschel S, Gerhardt C, Kraus N. Arthroscopically assisted stabilization of acute high-grade acromioclavicular joint separations. *Am J Sports Med* 2011;39:1507-16.
- Scheibel M, Kraus N. [Arthroscopic reconstruction of the glenoid concavity with an autologous bone block procedure]. *Orthopade*. 2010;40:52-60. German.
- Scheibel M, Kraus N, Diederichs G, Haas NP Arthroscopic reconstruction of chronic antero-inferior glenoid defect using an autologous tricortical iliac crest bone grafting technique. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128:1295-1300
- Scheibel M, Kraus N, Gerhardt C, Haas NP. [Anterior glenoid rim defects of the shoulder]. *Orthopade* 2009; 38:41-48. German
- Scheibel M, Nikulka C, Dick A, Schroeder RJ, Gerber Popp A, Haas NP. Autogenous Bone grafting for chronic antero-inferior glenoid defects via a complete subscapularis tenotomy approach. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128:1317-1325
- Scheibel M, Nikulka C, Dick A, Schroeder RJ, Popp AG, Haas NP Structural integrity and clinical function of the subscapularis musculotendinous unit after arthroscopic and open shoulder stabilization. *Am J Sports Med* 2007; 35:1153-1161
- Scheibel M, Tsynman A, Magosch P, Schroeder RJ, Habermeyer P Postoperative Subscapularis muscle insufficiency after primary and revision open shoulder stabilization. *Am J Sports Med* 2006;34:1586-1593
- Spang JT, Buchmann S, Brucker PU, Kouloumentas P, Obst T, Schroder M et al. A biomechanical comparison of 2 transosseous-equivalent double-row rotator cuff repair techniques using bioabsorbable anchors: cyclic loading and failure behavior. *Arthroscopy* 2009;25:872-9.
- Vaishnav S, Millett PJ. Arthroscopic rotator cuff repair: scientific rationale, surgical technique, and early clinical and functional results of a knotless self-reinforcing double-row rotator cuff repair system. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19:83-90.

PD Dr. Markus Scheibel (MD)
Dept. of Shoulder and Elbow
Surgery
Center for Musculoskeletal Surgery
Campus Virchow
University Hospital Charité
Berlin
Markus.Scheibel@charite.de

Приват –доцент Маркус
Шайбель

Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma from the Surgeon's Perspective

Хирургическое лечение холангиокарциномы ворот печени

Introduction

The presence of a primary malignant tumour of the bile duct was first described by Durand-Fardel in 1840. The term Klatskin tumour was defined later when a tumour was located at the confluence of the hepatic bile ducts, as reported by Gerald Klatskin in 1965. Cholangiocarcinomas are rare tumours, although in recent years there has been an increased incidence of 3-4 new cases per 100,000 people (Khan, Heimbach et al. 2005). Bile duct cancer accounts for about 2% of all malignant tumours and are thus the fifth most common tumour of the gastrointestinal tract.

Well into the 1970's, central cholangiocarcinomas were considered to be non-resectable, making palliative care the only available treatment option at that time. Only in the last three decades have invasive surgical procedures for tumour resection superseded the purely palliative approach, thereby allowing for potentially curative treatment (Lang, Kaiser et al. 2006). Even today, curative treatment is only accom-

plished in roughly 30% of all patients. This is why palliative care continues to be of central importance to the majority of patients.

Diagnostics and Pathology

Clinical staging should include contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen as well as a thoracic CT. Magnetic resonance cholangiography (MRC) is also frequently discussed as a gold standard (Romaneehsen, Otto, et al. 2004). Combined PET/CT is particularly useful for excluding distant metastases, detecting the primary tumour and monitoring treatment. Currently, PET/CT is an auxiliary examination technique used in studies for extended staging, and is also being investigated by our working group in animal and clinical trials (Li, Kuehl et al. 2008).

So far, primary staging for hilar bile duct cancer has only provided very limited insight into the actual stage of tumour progression. Also at our own centre, 10 % of all cases in which surgery was performed

Введение

Впервые первичная злокачественная опухоль желчных протоков была описана Durand-Fardel в 1840 г. Термин «опухоль Клацкина» (Klatskin tumour) появился позже, когда Джеральд Клацкин в 1965 году сообщил об опухоли в месте слияния печеночных желчных протоков.

Холангиокарциномы – редко встречающиеся опухоли, несмотря на то, что в последние годы наблюдается увеличение заболеваемости: 3–4 новых случая на 100 000 человек (Khan, Heimbach с соавт., 2005). Рак желчных протоков составляет около 2% от всех злокачественных опухолей и, таким образом, является пятой по распространенности злокачественной опухолью желудочно-кишечного тракта.

В 1970-е гг. центральная холангиокарцинома считались неоперабельной опухолью, проводилось только паллиативное лечение. И лишь в течение последних трех десятилетий инвазивные хирургические методы удаления опухоли пришли на смену чисто паллиативному подходу, как потенциально радикальное лечение (Lang, Kaiser и соавт. 2006).

Однако даже сегодня излечение достигается примерно у 30% всех пациентов. Вот почему паллиативное лечение по-прежнему имеет важнейшее значение для большинства пациентов.

Диагностика и патология

Постановка диагноза должна осуществляться с помощью контрастной компьютерной (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости, а также КТ грудной клетки. Магниторезонансная холангиография (МРХ) также часто рассматривается в качестве золотого стандарта (Romaneehsen, Otto с соавт., 2004). Комбинированная ПЭТ / КТ особенно эффективна для исключения отдаленных метастазов, обнаружения первичной опухоли и контроля во время лечения. Ныне ПЭТ / КТ является вспомогательным методом при запущенных стадиях и использовалась нашей рабочей группой в клинических испытаниях (Li, Kuehl со соавт., 2008).

Первичная диагностика рака желчных протоков в области ворот печени дает очень ограниченное понимание стадии опухолевого процесса. Например, в нашем центре, в 10% всех слу-

Fig. 1: The Bismuth-Corlette classification makes a distinction between tumours that extend to the bile duct bifurcation without reaching it (type I), and tumours that do involve the bifurcation (type II) (5). A type III tumour exceeds the bifurcation and extends into the right (type III a) or left (type III b) common bile duct. A type IV Klatskin tumour stretches from the bifurcation into the left or right common hepatic duct, or is multicentric.

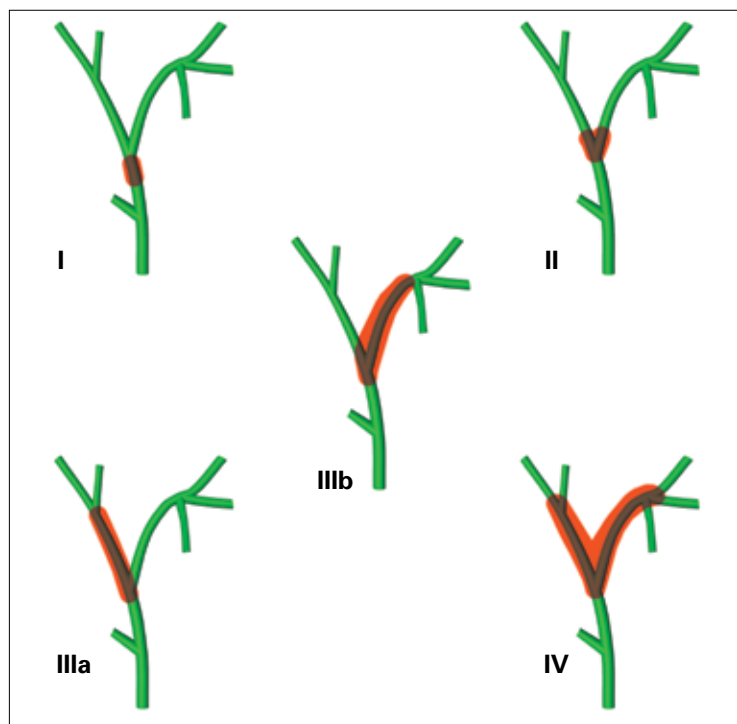


Рис 1: По Bismuth-Corlette классификации различают опухоли, которые не достигают бифуркации желчных протоков (тип I), и опухоли, которые распространяются на бифуркацию (тип II) (5). III тип опухоли прорастает бифуркацию и распространяется на правый (тип III a) или левый (тип III b) общий желчный проток. Тип IV опухоли Клацкина распространяется от бифуркации на левый или правый общий желчный проток, или является мультитцентрической опухолью.

for suspected malignant biliary stenosis are during histological examination ultimately revealed to be benign growths, referred to as Klatskin-mimicking lesions (Juntermanns, Kaiser et al. 2011).

According to the Klatskin tumour analysis of the Essen database, the tumour marker Ca 19-9 is a useful tool for pre-operative evaluation of resectability (Juntermanns, Radunz, et al 2010). If this marker is highly elevated (>1000 U/ml), the rate of resectable tumours drops to 30% in comparison to patients with slightly or moderately elevated tumour markers. Moreover, the tumour marker level is also significantly correlated with the UICC tumour stage.

Carcinomas rapidly grow into the surrounding connective tissue of the hepatoduodenal ligament and continue to progress into the liver. Depending on tumour local spread, about half of all patients already have regional lymph node metastases at the time of diagnosis, and are thus at an advanced tumour stage when treatment is initiated. More than 80% of

patients are already showing perineural invasion when the diagnosis is made. Haematogenous distant metastases occur comparatively late. Intrahepatic or peritoneal metastases, however, arise far earlier and much more frequently (Tannapfel, Wittekind 2004).

The identified statistically significant indicators of Klatskin tumours were tumour size including the extent of local invasion, presence of lymph node metastases, distant metastases, the UICC stage and tumour-free resection edges (Lang, Kaiser et al. 2006).

A conclusive evaluation of the tumour stage according to UICC (Union Internationale Contre le Cancer) can only be made once all clinical results including imaging, the surgeon's assessment and the pathologist's findings are available.

чаев, в которых была проведена операция при подозрении на раковый стеноз желчных путей, гистологическое исследование показало доброкачественные новообразования, называемые Клацкин-имитирующими образованиями (Juntermanns, Kaiser с соавт., 2011).

Согласно анализу базы данных по опухоли Клацкина-Эссена, опухолевый маркер СА 19-9 является эффективным инструментом для предоперационной оценки резектабельности (Juntermanns, Radunz с соавт., 2010). Если этот маркер очень повышен (> 1000 ЕД / мл), показатель резектабельности опухоли снижается на 30% по сравнению с пациентами со слабым или умеренным повышением опухолевого маркера. Более того, уровень опухолевого маркера также достоверно коррелировал с со стадией опухоли по системе UICC (TNM). Карциномы быстро растут в окру-

жающие соединительные ткани гепатодуоденальных связок и печени. Около половины всех пациентов на момент постановки диагноза имеют региональные метастазы в лимфатические узлы, и, таким образом, лечение начинается на запущенных стадиях. У более чем 80% пациентов при постановке диагноза уже отмечаются периневральные поражения. Гематогенные отдаленные метастазы появляются сравнительно поздно.

Внутрипеченочные или перитонеальные метастазы, однако, возникают гораздо раньше и гораздо чаще (Tannapfel, Wittekind, 2004). Выявлены статистически значимые показатели опухоли Клацкина: размер опухоли с учетом степени местной инвазии, наличие метастазов в лимфатические узлы, отдаленные метастазы, стадия по системе UICC и расстояние от опухоли до края резекции (Lang, Kaiser с соавт., 2006).

Точная оценка стадии опухоли в соответствии с UICC (Union Internationale Contre le Cancer, Международного союза против рака) может быть сделана только тогда, когда проведено полное

Fig. 2: (a) sketch of a tumour (b) Typical ERCP findings prior to papillotomy and stenting for Bismuth-Corlette Klatskin tumour type IIIa. (c) PET/CT findings in a sagittal section showing a tumour located centrally at the hepatic hilum as well as abdominal and thoracic metastases over increased glucose utilisation with FDG uptake at the tumour tissue.

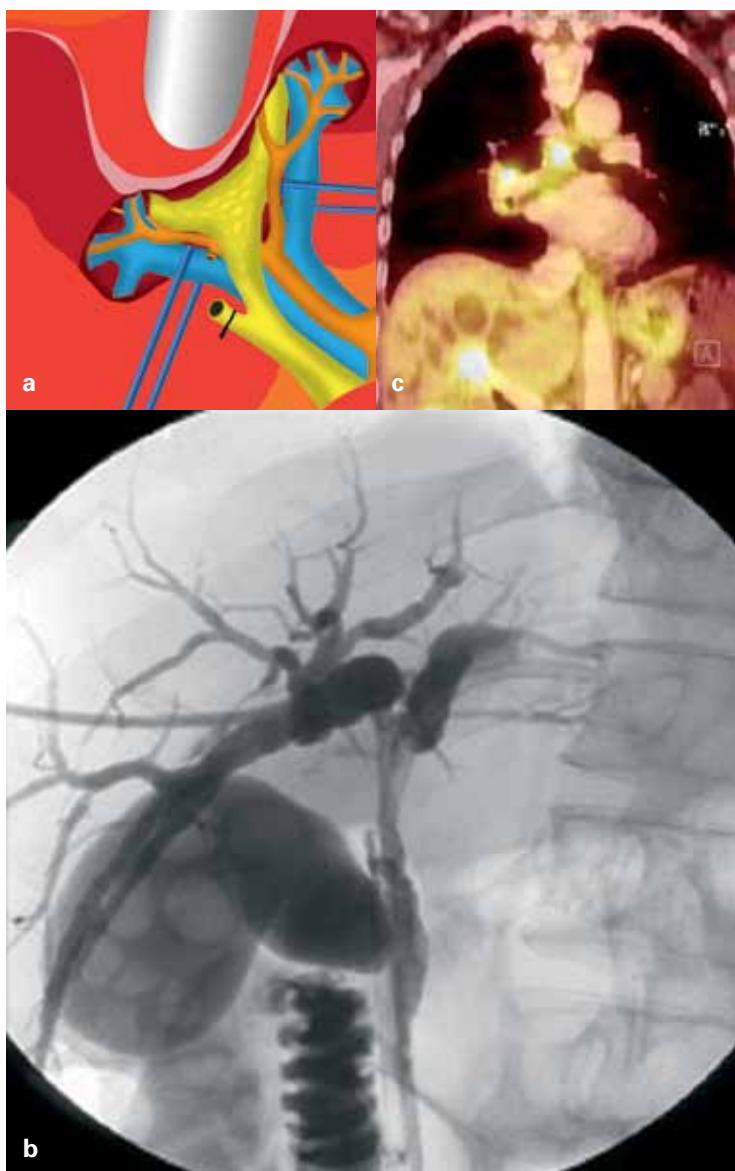


Рис 2: (a) схема опухоли (b) Типичные результаты ЭРХПГ перед папиллотомией и стентированием при опухоли Клацкина III а типа по Bismuth-Corlette. (c) ПЭТ / КТ в сагиттальном разрезе показывает опухоль, расположенную в центре ворот печени, а также брюшные и грудные метастазы за счет повышения утилизации глюкозы с ФДГ-поглощением в опухолевой ткани.

This complicates stage-appropriate treatment, particularly in terms of neoadjuvant therapy protocols.

Prognosis and Therapeutic Concepts

The only potentially curative treatment option is complete tumour resection (R0 resection) including bile duct resection and hemihepatectomy, or a liver transplant following hepatectomy (Kaiser, Sotiropoulos, et al 2010).

Despite considerable progress in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma, its prognosis is still not satisfactory. Even after curative tumour resection, the 5-year survival rate is only 23% to 46% and a mere 9% to 34% if a tumour has been microscopically detected at the resection edge (Lang, Kaiser et al. 2006). The prognosis for patients is poor since the central location of tumours in the porta hepatis only allows for very small safety margins, and because cholangiocarcinoma characteristically expand in a discontinuous fashion. The current surgical standard for the treatment of

cholangiocarcinoma involves the complete resection of extra-hepatic bile ducts, starting from the duodenum including the bile duct bifurcation with regional lymphadenectomy as well as hemihepatectomy.

In patients with healthy livers, approx. 70-75% of functional hepatic tissue can be resected, depending on the patient's age, without causing the risk of severe post-operative liver insufficiency [5]. However, the majority of cholangiocarcinoma patients have pre-existing

обследование, включая методы визуализации, осмотр хирурга и изучены результаты гистологии, что усложняет лечение, особенно в отношении протоколов неoadjuvantной терапии.

Прогноз и концепция терапии

Единственным потенциально curable методом лечения является полная резекция опухоли (резекция R0), включая резекцию желчного протока, и гемигепатэктомия, или пересадка печени после гепатэктомии (Kaiser, Sotiropoulos с соавт., 2010). Несмотря на значительный

прогресс в хирургическом лечении холангиокарциномы ворот печени, прогноз заболевания остается неудовлетворительным.

Даже после радикальной резекции опухоли выживаемость в течение 5 лет составляет всего от 23 до 46%, и лишь от 9 до 34%, если опухоль была обнаружена микроскопически в области края резекции (Lang, Kaiser с соавт., 2006). Особенно неблагоприятный прогноз у пациентов с расположением опухоли в области ворот печени, что обуславливает очень небольшое безопасное расстояние до края резекции, и, соответственно, дальнейший быстрый рост холангиокарциномы.

В настоящее время стандарт хирургического лечения холангиокарциномы включает полную резекцию экстрапеченочных желчных протоков, начиная с двенадцатиперстной кишки, в том числе бифуркации общего желчного протока с региональной лимфаденэктомией, а также гемигепатэктомией.

У пациентов со здоровой печенью можно резектировать приблизительно 70–75% функциональной ткани печени, в зависимости от

Table 1: Classification of UICC tumour stages I-IV on the basis of the 2009 TNM classification (7th edition).

Classification of UICC tumour stages I-IV on the basis of the 2009 TNM classification (7th edition)			
Stadium	T	N	M
0	cis	0	0
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	3	0	0
IIB	1, 2, 3	1	0
III	4	every N	0
IV	every T	every N	1

Таблица 1: Классификация UICC стадий опухоли I-IV на основе 2009 TNM классификации (7-е издание).

liver damage. This is due to a multitude of causes, including cholestasis, fibrosis, cirrhosis or hepatic steatosis.

After exploration of the abdomen, resectability is assessed. In case of local inoperability or uncertainty about whether or not a R0 resection can be performed, transplantation is considered as possible treatment option.

Liver transplantation allows for complete removal of the tumour with the necessary safety margin enabled by hepatectomy and central bile duct resection, also for locally expanded conditions that could not even be treated successfully with an extended liver resection.

Surgical procedure for a resectable tumour: Severing the common bile duct at the upper edge of the pancreas including the remaining lymphatic channels and lymph nodes up to the upper edge of the pancreas. Subsequently, the entire bile duct tissue is resected. Lymph node dissection at the proper hepatic artery and common hepatic artery up to the celiac

artery; the hepatic portal vein and, possibly, an accessory hepatic artery of mesenteric artery are exposed. En-bloc resection of the cholangiocarcinoma by means of hemihepatectomy; the distal resection edge is examined using the frozen section technique; second resection, if necessary. The biliary flow and the remaining liver tissue is reconstructed using Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

If bilateral hepatic, vascular or pancreatic invasion is present, a complete tumour resection is often not possible, making palliative care the only treatment option, as is the case with distant metastases. In individual cases, it may, however, still be possible to remove all tumour tissue by means of extensive resections including complex vascular reconstruction and pancreatic resection.

For patients who are no longer eligible for curative therapy, a biliary drainage is of central importance. After surgical treatment of a non-resectable Klatskin tumour, the median survival time is 6-16 months,

возраста пациента, не вызывая при этом риск развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности. Однако у большинства пациентов с холангиокарциномой уже существуют повреждения печени. Это связано со множеством причин, включая холестаза, фиброз, цирроз или стеатоз печени.

После исследования брюшной полости оценивается резектабельность. В случае неоперабельности или невозможности проведения R0 резекции возможным вариантом лечения считается трансплантация печени.

Трансплантация печени позволяет полностью удалить опухоль и центральный желчный проток с обеспечением противоопухолевой безопасности (безопасным расстоянием от опухоли до края резекции), а также при таком локальном распространении опухоли, которое не может быть вылечено с помощью расширенной резекции печени.

Хирургическая вмешательство при резектабельности опухоли: иссечение общего желчного протока у верхнего края поджелудочной железы, в том числе

оставшихся лимфатических протоков и лимфатических узлов, до верхнего края поджелудочной железы. Далее иссекают всю ткань желчного протока.

Выполняется иссечение лимфоузлов на собственной печеночной и общей печеночной артерии до чревной артерии; на печеночной воротной вене и, возможно, добавочной печеночной артерии из брыжеечной артерии.

Резекция выполняется «единым блоком» путем гемигепатэктомии; дистальный край резекции исследуется с использованием метода замораживания срезов, при необходимости проводится еще одна резекция. Желчные протоки и оставшиеся ткани печени восстанавливаются путем гепатикоеюностомии по Ру.

В случае двустороннего поражения печени, сосудов и поджелудочной железы полное удаление опухоли часто не представляется возможным, что делает паллиативную помощь единственным вариантом лечения, как и в случае с отдаленными метастазами. В отдельных случаях однако, возможно удаление всей опухолевой ткани с помощью

Table 2: 2009 TNM classification (7th edition)

2009 TNM classification (7th edition)	
T primary tumour:	
• T1	Tumour limited to bile duct
• T2a	Tumour invading neighbouring soft tissues
• T2b	Tumour invading hepatic parenchyma
• T3	Tumour invading unilateral branches of the hepatic portal vein or the common hepatic artery
• T4	Tumour invading main branch/ bilaterally of hepatic portal vein / common hepatic artery or unilaterally bile duct 2nd classification with contra-lateral invasion of hepatic portal vein / common hepatic artery
N regional lymph nodes:	
• NX	Regional lymph nodes can not be evaluated
• N0	No regional lymph node metastases
• N1	Regional lymph node metastases (cystic duct / common bile duct, common hepatic artery and hepatic portal vein)
M distant metastases:	
• M0	No distant metastases
• M1	Distant metastases

Таблица 2: 2009 TNM классификация (7-е издание)

similarly to the results of intermittent stenting.

From a palliative point of view, hepaticojejunostomy, or hepaticojejunostomy of the segments III and V for complete blockage of the central bile ducts, may represent an alternative to avoid intermittent endoscopic or percutaneous biliary stenting (Kaiser, Frühauf et al. 2008). The median survival time after intermittent stenting within palliative care was 3-8 months. Nevertheless, repeated application of endoscopic photodynamic therapy has a high response rate and made it possible to significantly extend survival from 7 to 21 months in comparison to the control group (Zoepf, Jakobs, et al. 2005). At least in palliative care, photodynamic therapy is showing promise, although its benefits still need to be examined in larger randomised studies.

Furthermore, intraoperative, intraductal and external radiation as well as systemic chemotherapy represent treatment options in palliative care. The results of current neoadjuvant

and adjuvant therapy are unsatisfactory in both palliative care and curative treatment with complete tumour resection. Nevertheless, a randomised multicentre study this year showed a significant survival advantage for patients who received a combination therapy with Cisplatin and Gemcitabine (Valle, Wasan et al. 2010). More recent cancer therapy approaches, which include biologicals such as inhibitors of the vascular endothelial growth factor (VEGF), appear to be highly promising both in-vitro and in small case series (Wiedmann, Mössner 2010).

The aim of modern radiation techniques involving intraoperative radiation therapy, stereotactic 3D radiation therapy or future proton therapy is to

обширной резекции со сложной реконструкцией сосудов и резекцией поджелудочной железы.

Для пациентов, которым не показано радикальное лечение, решающее значение имеет желчный дренаж. После хирургического лечения нерезектабельной опухоли Клацкина средняя продолжительность жизни составляет 6–16 месяцев, как и после периодического стентирования желчных протоков.

С паллиативной точки зрения гепатикоеюностомия или гепатикоеюностомия III и V сегментов для полной блокировки центральных желчных протоков может представлять собой альтернативу – во избежание их периодического эндоскопического или чрескожного стентирования (Kaiser, Frühauf с соавт., 2008).

Медиана выживаемости после периодического стентирования как паллиативной помощи составила 3–8 месяцев. Тем не менее повторное применение эндоскопической фотодинамической терапии имеет высокий показатель ответа на лечение, что позволило существенно продлить выживаемость с 7 до 21 месяца по сравнению с контрольной группой (Zoepf, Jakobs с соавт., 2005).

Как паллиативная помощь, фотодинамическая терапия представляется перспективной, хотя ее преимущества по-прежнему должны быть рассмотрены в крупных рандомизированных исследованиях.

Кроме того, интраоперационное внутривнутрипротоковое и внешнее облучение, а также системная химиотерапия также являются вариантами паллиативной помощи. Результаты существующей неoadъювантной и адъювантной терапии неудовлетворительны как в качестве паллиативной помощи, так и в сочетании с полной резекции опухоли.

Тем не менее недавние рандомизированные многоцентровые исследования показали значитель-

Table 3a: Schematic overview of the "Essen Treatment Protocol" for transplantation patients with locally resectable tumours without metastases

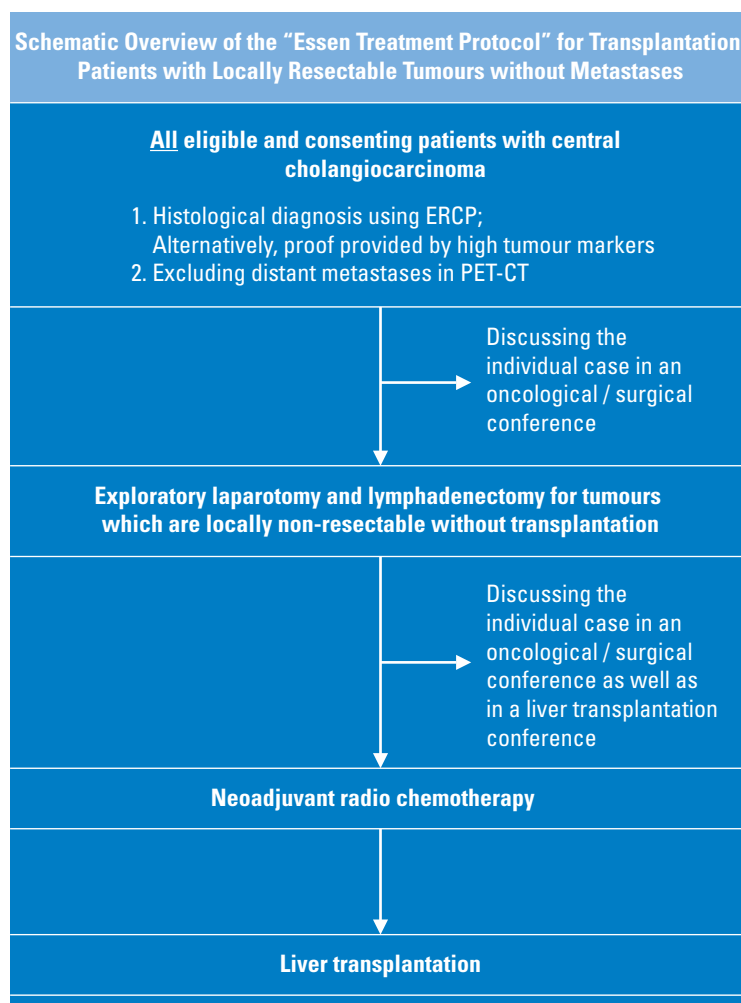


Таблица 3а: Схематический обзор «Протокола лечения ESSEN» для трансплантационных пациентов с резектабельными опухолями без метастазов

intensify local tumour treatment while protecting the surrounding tissue as much as possible. Healthy tissue of the gastrointestinal tract located in or near the irradiated area remains largely untouched by the radiation volume, thus protecting it from potential radiation damage. In our experience, intraoperative radiation of Klat-skin tumours can considerably extend the survival of patients, especially within palliative care (Kaiser, Frühauf et al. 2008).

If the prognosis for patients with central cholangiocarcinoma continues to be poor, the optimisation of multi-modal therapeutic concepts for palliative and curative treatment is required. Highly promising data has been provided by the Mayo Clinic in Rochester (U.S.), for example. 5-year survival rates of up to 82% have been reported following liver transplantation after completion of a neoadjuvant treatment regimen including radio chemotherapy (Rosen, Heimbach, et al. 2010).

Tumour Follow-up Care

Tumour follow-up care is provided every three months

during the first year, every six months during the second year and thereafter annually. It requires the following examinations:

- Anamnesis and physical examination
- Routine lab and tumour marker monitoring
- Chest radiograph and abdominal CT
Optionally: MRCP, thoracic CT and PET-CT

Prospects

As a centre for hepatobiliary surgery in Germany, the University Hospital of Essen is highly involved in the treatment of Klat-skin tumours compared to other hospitals. In combina-

ное увеличение выживаемости у пациентов, получавших комбинированную терапию цисплатином и гемцитабином (Valle, Васан и соавт., 2010).

Самые последние методы лечения рака, в том числе биологические, такие как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), представляются весьма перспективными как в лабораторных условиях, так и при пробном лечении в отдельных случаях. (Wiedmann, Mössner, 2010).

Целью современных методов излучения – интраоперационной лучевой терапии, стереотаксической 3D лучевой и протонной терапии является усиление

местного лечения опухолей, при одновременной максимальной защищенности окружающих тканей.

Здоровые ткани желудочно-кишечного тракта, расположенные в пределах или вблизи облучаемой области, остаются нетронутыми излучением и, соответственно, повреждениям не подвергаются.

Наш опыт свидетельствует, что интраоперационное облучение опухоли Клацкина может значительно продлить выживаемость больных, особенно в рамках паллиативной помощи (Kaiser, Frühauf соавт., 2008).

Если прогноз для пациентов с центральной холангиокарциномой остается неблагоприятным, может помочь оптимизация мультимодальной терапевтической концепции для паллиативного и радикального лечения.

Многообещающие данные были получены в клинике Мэйо в Рочестере (США), например, выживаемость в течение 5 лет до 82% была зарегистрирована в случае трансплантации печени после проведения неoadъювантной схемы лечения, включая радио- и

Table 3b: Schematic overview of the "Essen Treatment Protocol" for patients with locally resectable tumours without metastases

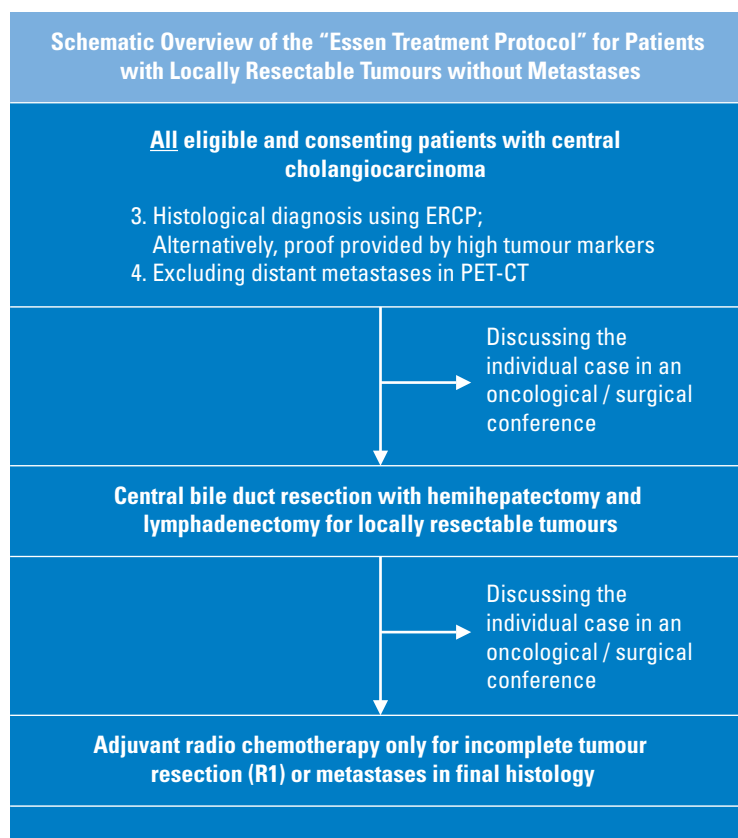


Таблица 3b: Схематический обзор «Протокол лечения ESSEN» для пациентов с резектабельными опухолями без метастазов

tion with the special features of state-of-the-art radiation therapy and oncology, the West German Tumour Centre in Essen provides optimal conditions for the treatment of cholangiocarcinoma or even liver transplantation. From our point of view, an exploratory laparotomy performed by an experienced surgeon is indicated for all eligible patients without preoperatively diagnosed distant metastases. For a highly selective group of patients, the removal of the entire liver (hepatectomy) together with the extra-hepatic bile duct and a subsequent liver transplantation represents an available procedure. Especially patients with locally spread tumours, which are not fully resectable without transplantation, have a chance of long-term survival with a liver transplant. Adjuvant oncological treatment and radiation therapy can additionally help improve the patients' prognosis.

опухоли Клацкина. Располагая современной лучевой терапией и онкологией, опухолевый центр в Эссене обеспечивает оптимальные условия для лечения холангиокарциномы и даже для трансплантации печени. С нашей точки зрения, диагностическая лапаротомия, которая выполняется опытным хирургом, показана для всех пациентов без отдаленных метастазов. Для избирательной группы пациентов удаление всей печени (резекция), а также экстрапеченочных желчных протоков с последующей трансплантацией печени представляется доступной процедурой. Пациенты с опухолями, которые не являются полностью резектабельными без пересадки, получают серьезный шанс на выживание в долгосрочной перспективе после пересадки печени. Аджьювантная и лучевая терапия могут дополнительно улучшить прогноз.

химиотерапию (Rosen, Хаймбах и соавт., 2010).

Последующее лечение и наблюдение

Долечивание опухоли осуществляется каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года и далее ежегодно. Это требует следующих исследований:

- Сбор анамнеза и физикальное обследование.
- Обычные лабораторные исследования, уровень опухолевого маркера.
- Рентгенограмма грудной клетки и КТ брюшной полости.

Дополнительно: МРХ, КТ грудной клетки и ПЭТ-КТ.

Перспективы

Как центр гепатобилиарной хирургии в Германии, клиника Университета Эссена больше других больниц занимается лечением

Table 3c: Schematic overview of the “Essen Treatment Protocol” for patients with non-resectable tumours or metastases

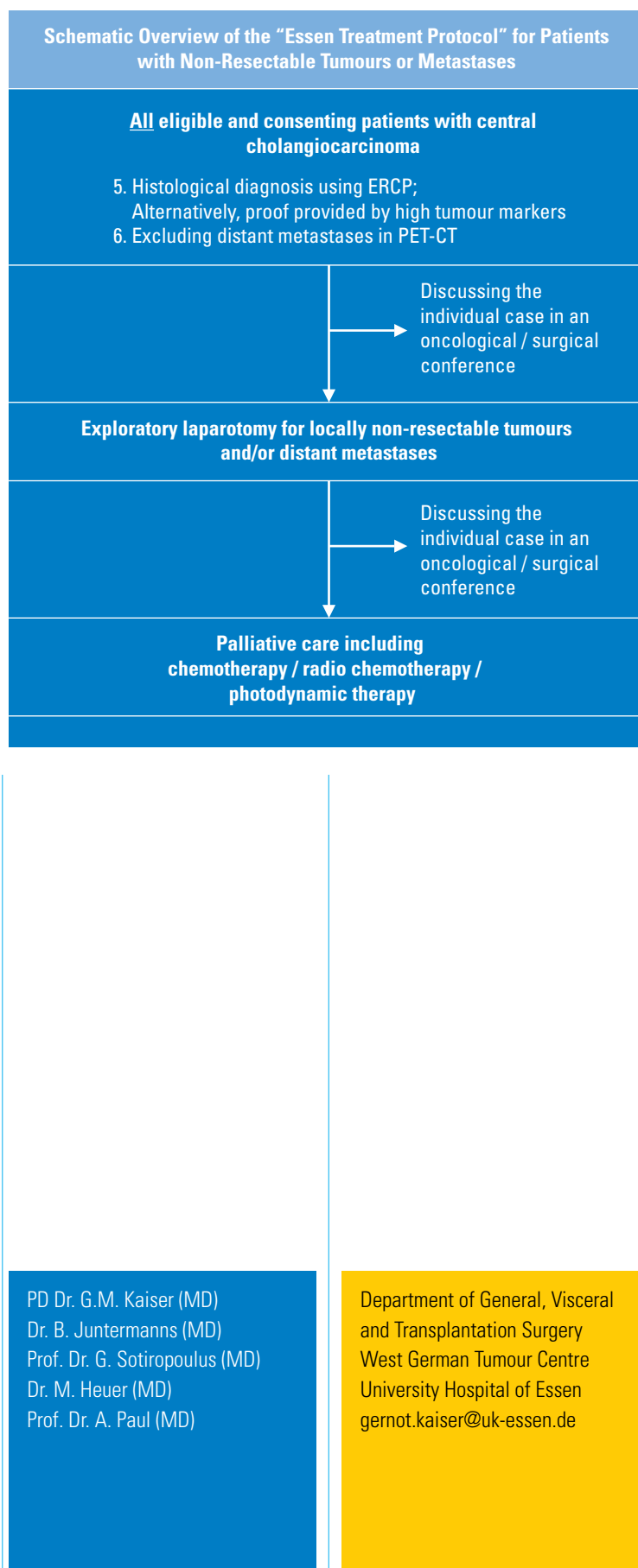


Таблица 3с: Схематический обзор «Протокол лечения ESSEN» для пациентов с неоперабельными опухолями или метастазами

Literature

1. Khan SA, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, et al. (2005) Cholangiocarcinoma. Lancet 366:1303-14.
2. Lang H, Kaiser GM, Zöpf T, Sotiropoulos GC, Frilling A, Malago M, et al. (2006) Zentrale Gallengangskarzinome. Chirurg 77:325-34.
3. Kaiser GM, Frühauf NR, Lang H, et al. (2008) Impact of intraoperative Radiotherapy (IORT) on survival of patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 55:1951-4.
4. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. (2010) Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Transplant Int 23:692-697.
5. Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Jauch KW, et al. (2008) Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey. Transplant Proc 40:3191-3.
6. Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Lang H, et al. (2010) Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Liver resection vs. transplantation. Hepatogastroenterology 57: 1337-40.
7. Valle J, Wasan H, et al. (2010). Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine alone for biliary tract cancer. N Engl J Med 362: 1273-1281.
8. Wiedmann MV, Mössner J (2010). Molecular targeted therapy of biliary tract cancer – results of the first clinical studies. Curr Drug Targets 11: 834-850.
9. Li J, Kuehl H, Grabellus F, et al. (2008). Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. J Surg Oncol 98:438.
10. Romaneehsen B, Otto G, et al. (2004). [Diagnostic imaging of hilar cholangiocarcinoma: preoperative evaluation of ERC, MRC and PTC in comparison with histopathology]. Röfo 176: 1750-8.
11. Juntermanns B, Kaiser GM, Reis H, Saner FH, Radunz S, Vernadakis S, Kuehl H, Paul A, Treckmann J. Klatskin-Mimicking lesions: Still a diagnostic and therapeutical dilemma. (2011). Hepato-Gastroenterology, in press
12. Tannapfel A, Wittekind C (2004) [Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology]. Internist 45: 33-41.

Therapeutic Standards in Colon Cancer

Современные стандарты лечения колоректального рака

Introduction

Epidemiology and Etiology

Colorectal cancers occur in approximately 8.1 million people per year worldwide. Over the past 20 years, there has been an overall decrease in the incidence of colon cancer which is mainly attributed to improved screening and prevention. According to the presence or absence of inherited or familial predispositions for colorectal cancer, three types of colorectal cancer are distinguished:

1. Inherited disorders with strongly increased risk for colon cancers account for less than 5% of colon cancer cases. These known inherited disorders are subdivided according to the presence or absence of multiple colonic polyps into inherited polyposis-syndroms with hundreds to thousands of colon and rectal polyps (FAP = familial adenomatous polyposis) and inherited colon cancer without multiple colonic polyps (HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal cancer = Lynch-syndrome). FAP is an autosomal dominant disease with a 100% life-time-risk for colorectal cancer caused by

mutations in the APC gene and accounts for less than 1% of all colorectal carcinomas. HNPCC accounts for about 2-3% of all colorectal cancers, originates from mutations in one of several DNA mismatch repair genes causing microsatellite instability (MSI) and results in a 50% life-time-risk for colorectal cancer.

2. About 20% of the patients with colorectal cancer have a positive family history for colorectal cancer. The exact genetic reasons for these familial accumulations of colorectal cancer cases are still unknown.

3. Colorectal cancers occurring in patients without any detectable familial or inherited predispositions are called sporadic and account for about 75%-80% of all colorectal carcinoma cases. It is well understood that the development of sporadic colon cancer is a multistep process of genetic mutations which drives the transformation from normal colonic epithelium over dysplasia to invasive cancer (adenoma-carcinoma-sequence: Vogelstein-model). While the exact

Введение

Эпидемиология и этиология

Колоректальным раком заболевают примерно 8,1 миллиона человек в год по всему миру. За последние 20 лет наблюдается общее снижение заболеваемости раком толстой кишки за счет улучшения скрининговых обследований и профилактики. В соответствии с наличием или отсутствием наследственной предрасположенности к колоректальному раку выделяют три его формы:

1. Наследственно обусловленную форму с высоким риском развития рака толстой кишки, которая составляет менее чем 5% от всех случаев такого рака. В свою очередь она подразделяется, в зависимости от наличия (отсутствия) множественных полипов, на: семейный аденоматозный полипоз (FAP = familial adenomatous polyposis) и наследственный непипозный колоректальный рак, или синдром Линча.(HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal cancer = Lynch-syndrome). Семейный аденоматозный полипоз является аутосомно-доминантным заболеванием со 100%-м риском возникновения колоректального рака, вызванного мутациями в

гене APC, и составляет менее 1% всех случаев колоректального рака. Наследственный непипозный колоректальный рак составляет около 2-3% всех случаев колоректального рака, происходит вследствие мутации в одном из нескольких генов, участвующих в репарации ДНК, которая вызывает микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI), а это в 50% случаев обуславливает риск развития колоректального рака.

2. Около 20% пациентов с колоректальным раком имеют положительный семейный анамнез этого заболевания. Генетические причины данной формы рака до сих пор не уточнены.

3. Колоректальный рак у пациентов без заметной семейной предрасположенности носит название спорадического и составляет около 75-80% всех случаев такого рака. Однако хорошо известно, что развитие спорадического колоректального рака – многоступенчатый процесс генетических мутаций, который приводит к трансформации нормального кишечного эпителия через дисплазию в инвазивный рак (аденома – карцинома, со-

Factors with increased risk for colon cancer
Unfavourable habits: low fibre, alcohol, tobacco
Inflammatory bowel disease (IBD): Ulcerative colitis, Crohn's disease
Colonic adenomas (detectable and removable by colonoscopy)
Other malignancies like breast / ovarian / endometrial cancer

Table 1: Factors with increased risk for colon cancer

Таблица 1: Факторы риска возникновения колоректального рака

causes for developing sporadic colon cancer have not been completely elucidated yet, a number of risk factors are identified that are associated with an increased risk for colon cancer (Table 1).

Polyp

The word "polyp" refers to a macroscopically visible lesion or mass projecting from an epithelial surface. Polyps may be classified as neoplastic or non-neoplastic. Neoplastic polyps are epithelial tumors such as adenomas, adenocarcinomas, and carcinoid tumors, as well as non-epithelial lesions such as lipomas, leiomyomas, and lymphomatous polyps. Non-neoplastic polyps include hamartomas, hyperplastic polyps, and inflammatory polyps. The adenoma, a benign neoplasm of the epithelium, is the most common and most important colorectal polyp. Most adenocarcinomas arise from adenomas, and the removal of adenomas by colonoscopy or by combined laparoscopic-endoscopic techniques has been shown to be effective in decreasing the incidence of colorectal cancer. When an adenoma or adenocarcinoma is found, every effort should be made for a complete colonoscopy to the cecum because of the high rate of synchronous neoplasms.

Screening recommendations for colorectal cancer	
Risk category	Screening recommendation
Average (no risk factors as below)	Colonoscopy beginning at age 50, repeated every 10 years if no polyps (adenomas) are present
Inflammatory bowel disease	Colonoscopy beginning 8-10 years after onset of IBD-symptoms, repeated every 1-2 years
Positive family history (one first-degree or two second-degree relatives with colorectal cancer any age)	Colonoscopy beginning at age 40 or 10 years prior to earliest colorectal cancer in family
HNPCC	Colonoscopy beginning at age 25, repeated every year
FAP	Colonoscopy beginning at age 10, repeated every year

Table 2: Screening recommendations for colorectal cancer

Таблица 2: Скрининг-рекомендации для колоректального рака

Screening and Prevention

Colon cancers usually progress through the above mentioned adenoma-carcinoma-sequence from benign adenomas to invasive cancer over five to ten years, which represents the rationale for screening programs. This transformation process over years provides the opportunity to prevent cancer by removing these polyps prior to the onset of cancer. Colonoscopy is the gold standard for screening and prevention of colon cancer.

гласно модели Фогельштейна). В то время как точные причины развития спорадического рака толстой кишки полностью не изучены, был выявлен целый ряд факторов, ассоциируемых с повышенным риском развития рака толстого кишечника (табл. 1).

Полип

Термин «полип» относится к макроскопически видимому образованию на поверхности кишечника. Полипы могут быть классифицированы как опухолевые и неопухолевые. Опухоле-

вые – это новообразования из эпителия, такие как аденомы, аденокарциномы и карциноидные опухоли, а также не из эпителия, такие как липомы, лейомиомы и лимфоматозные полипы. Неопухолевые полипы включают гамартомы, гиперпластические и воспалительные полипы. Аденома, доброкачественное новообразование из эпителия, является наиболее распространенным колоректальным полипом. Большинство аденокарцином возникают из аденом, поэтому удаление последних при колоноскопии или с помощью комбинированных лапароскопически-эндоскопических техник является эффективным методом снижения заболеваемости колоректальным раком. Если обнаружены аденома или аденокарцинома, все усилия должны быть направлены на их полное удаление при колоноскопии, особенно в области слепой кишки, – из-за высокого показателя синхронных новообразований.

Скрининг и профилактика

Рак толстой кишки обычно развивается через вышеупомянутую «аденома-карцинома»-последовательность из доброкачественной аденомы в инвазивный рак в течение пяти-десяти лет, что является основанием для скрининговых программ. Подобный процесс трансформации в течение многих лет дает возможность предот-



Fig. 1: Daily conference with presentation of radiological examinations using high-tech computer systems

Рис 1: Ежедневная конференция с демонстрацией рентгенологических исследований с использованием высокотехнологичных компьютерных систем



Fig. 2: 256-slice computer tomography scanner

Рис 2: 256-срезовый КТ сканер



Fig. 3: Personal conversations help our patients to understand the medical treatment options and regimes

Рис 3: Обсуждение методов с нашими пациентами помогают им понять возможности нашего лечения

Only colonoscopy can verify a colon cancer by taking biopsies for histological evaluation and only colonoscopy can both detect and remove colonic polyps as possible precursors of colon cancer making routine cancer prevention effective.

Table 2 gives recommendations for colon cancer screening (Table 2).

Clinical Staging

Once the diagnosis of colon cancer is histologically confirmed, clinical staging is important to determine the local extent of the primary tumor and the presence or absence of distant metastases. It routinely comprises physical examination including digital rectal examination, colonoscopy, ultrasound or CT scan of the abdomen and chest X-ray (Fig. 1).

In special cases, additional diagnostics might be necessary with magnetic resonance imaging (MRI), positron emissions tomography (PET) or virtual colonoscopy (CT- or MRI-colonography) (Fig. 2).

The staging of colorectal cancer assesses the depth of penetration of the bowel wall, the involvement of regional lymph nodes, the involvement of adjacent organs, and the presence or absence of distant metastases.

вращать рак путем удаления этих полипов до начала развития рака. Колоноскопия является золотым стандартом скрининга и профилактики колоректального рака. Только колоноскопия позволяет диагностировать рак толстой кишки с помощью биопсии и гистологического исследования, и только колоноскопия может одновременно обнаруживать и удалять полипы как возможные предшественники колоректального рака. В табл. 2 приведены рекомендации по скринингу колоректального рака.

Клинические стадии

После гистологического подтверждения колоректального рака важно определение стадии заболевания для уточнения размеров первичной опухоли и наличия или отсутствия отдаленных метастазов. Обследование обычно включает в себя физический осмотр, в частности пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, УЗИ или КТ органов брюшной полости и рентген грудной клетки (рис. 1). В некоторых случаях должна быть дополнительно проведена магниторезонансная томография (МРТ), позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) или виртуальная колоноскопия (КТ-и МРТ-колонография) (рис. 2).

Стадирование колоректального рака помогает оценить глубину проникновения опухоли в стенку



Fig. 4: High-tech operation theatres provide the best technology and lead to best surgical results

Рис 4: Высокотехнологичные операционные обеспечивают применение самых современных технологий и наилучшие хирургические результаты



Moreover, a functional evaluation of the general health and organ functions of the patient by experienced medical staff is inevitable to weight the possible risks and benefits of the treatment options (Fig. 3).

Surgery

The mainstay therapy for colon cancer and the only treatment option, which can result in cure, is surgery (Fig. 4). All other therapies are either adjuvant or palliative. The surgical standard of primary colon carcinoma includes the radical resection of the tumor-bearing colon and the complete dissection of its lymphatic drainage area by central ligation of its vessels. The lymphatic dissection and the blood supply of the bowel determines the extent of colonic resection and must be performed as an en-bloc lymphadenectomy in order to provide good oncological results. Any neighbouring organ or structure involved by the tumor, e.g. small bowel, kidney, uterus or bladder, should also be resected en bloc with the primary tumor. To further reduce the risk of intraoperative dissemination of tumor cells, the no-touch isolation technique calls for central ligation of the vessels and closure of the bowel lumen prior to the mobilization of the colon. The surgeon and the expertise

of the hospital have repeatedly been identified as one of the most important prognostic factors for patients with colorectal carcinoma. Depending on the yearly case load, the training and the special interest of the surgeon in colorectal surgery, disease-specific survival varies significantly among surgeons. Therefore, colon cancer surgery should preferably be performed in specialized colon cancer centers applying the outlined surgical standards in the treatment of primary colon

кишечника, вовлечение регионарных лимфатических узлов, вовлечение соседних органов, а также наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Кроме того, функциональная оценка общего состояния и органов пациента опытным медицинским персоналом является необходимым для оценки возможных рисков и преимуществ лечения (Рис. 3).

Хирургия

Основным методом терапии колоректального рака и единствен-

ным вариантом лечения, который может привести к выздоровлению, является операция (рис. 4).

Все остальные методы лечения являются адъювантными или паллиативными. Хирургический стандарт первичного колоректального рака включает в себя радикальную резекцию сегмента кишки с опухолью и полную диссекцию ее лимфодренажной системы путем центральной перевязки сосудов. Диссекция лимфатической системы и кровоснабжение кишки определяют степень резекции, которая должна быть выполнена единым блоком, чтобы обеспечить хороший онкологический результат. Любой соседний пораженный опухолью орган или структура, например, тонкий кишечник, почки, матка или мочевого пузыря, также должны быть резецированы единым блоком с первичной опухолью. Чтобы еще больше снизить риск интраоперационного распространения опухолевых клеток, необходимо применять технику неприкосновенности (изоляция пораженного органа до манипуляций на нем), что требует центральной перевязки сосудов и закрытия просвета кишки до ее мобилизации. Квалификация и опыт хирурга и уровень больницы неоднократно назывались одними из важнейших прогностических факторов у пациентов с колоректальным раком. В зависимости от количества

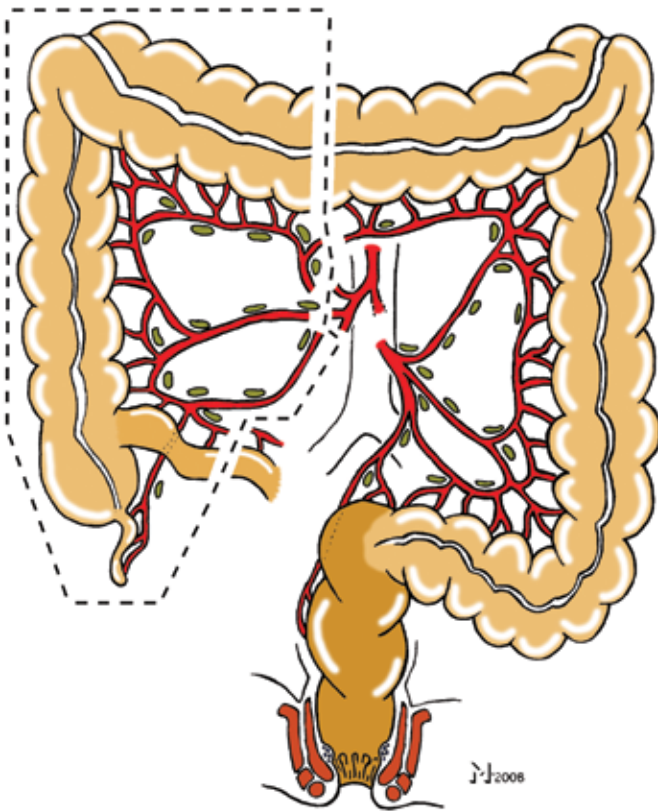


Fig. 5: Removal of the right colon = right hemicolectomy

Рис 5: Удаление правой части толстой кишки – правосторонняя гемиколэктомия

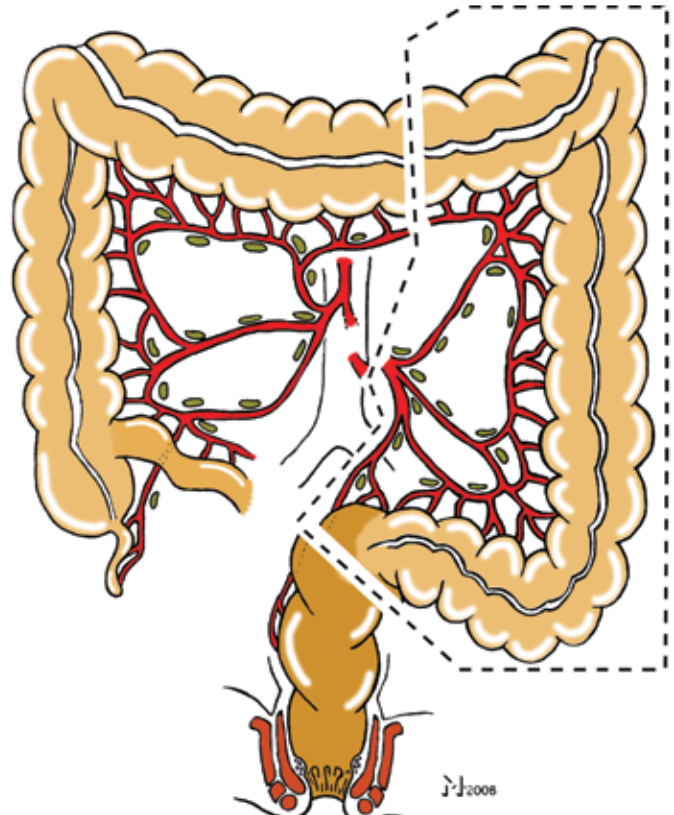


Fig. 6: Removal of the left colon = left hemicolectomy

Рис 6: Удаление левой части толстой кишки – левосторонняя гемиколэктомия

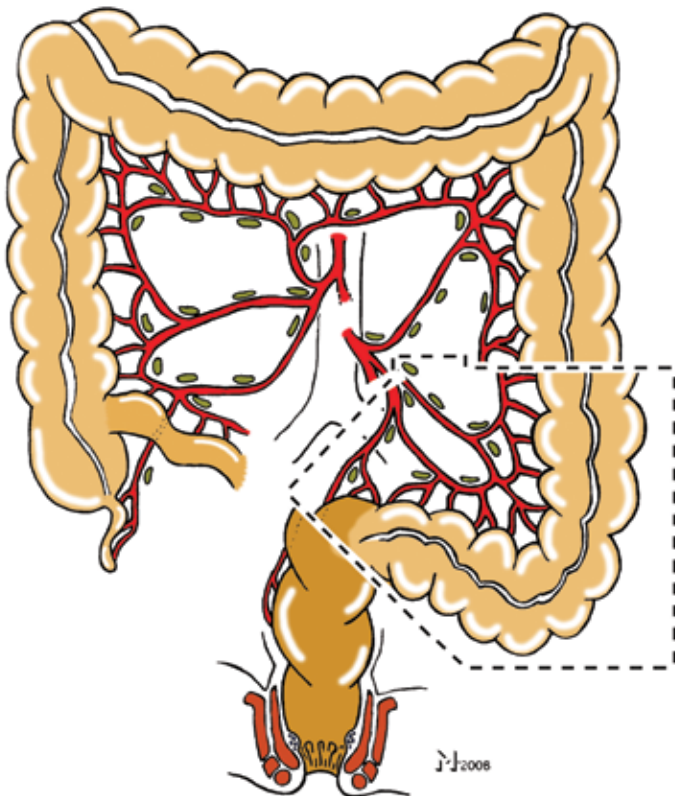


Fig. 7: Removal of the sigmoid colon = sigmoid resection

Рис 7: Удаление сигмовидной кишки – сигмовидная резекция

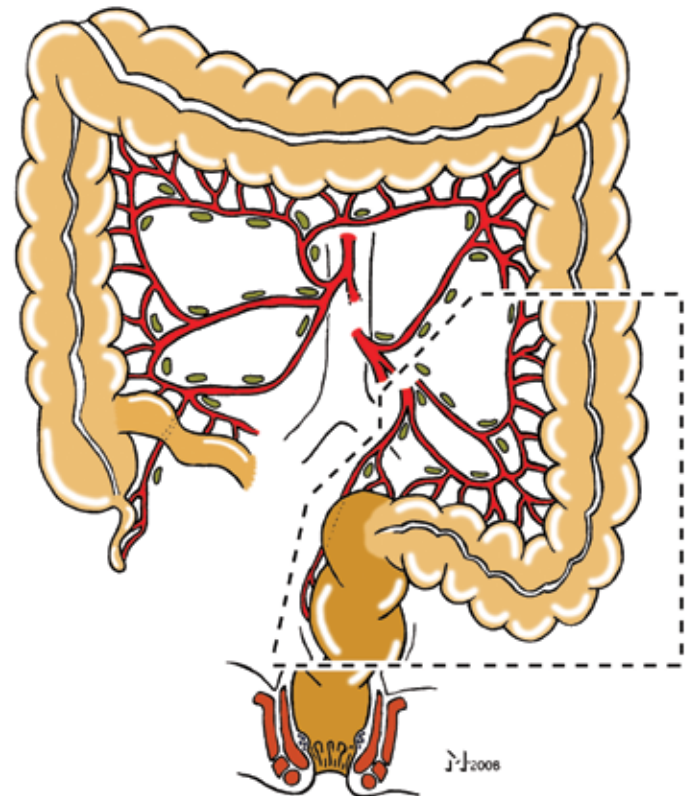


Fig. 8: Removal of the rectum with preservation of continence = anterior resection

Рис 8: Удаление прямой кишки с сохранением сфинктера – передняя резекция

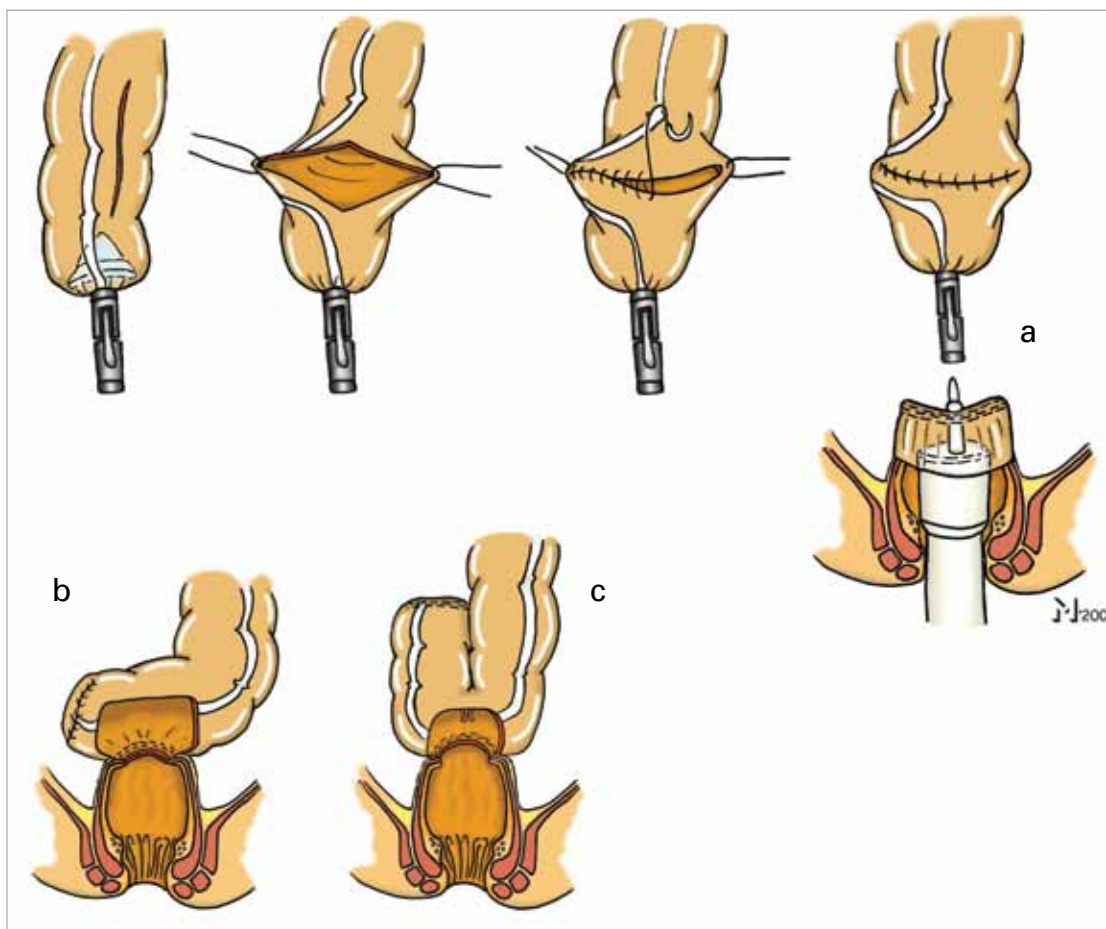


Fig. 9: Different techniques of pouch reservoirs after removal of the rectum with the aim to achieve a good continence. a. transverse colectomy, b. side-to-end anastomosis, c. colonic J-pouch

Рис 9: Различные техники формирования «мешка»-резервуара для кала после удаления прямой кишки для достижения хорошего регулирования стула: а – колопластика поперечной кишки; б – анастомоз «бок в конец»; с – кишечная J-сумка

carcinoma to ensure the best possible short- and long-term results.

Surgical Standards

Carcinoma of the cecum and ascending colon is treated with right hemicolectomy with central ligation of the ilioocolic and right colonic arteries and reconstruction by ileo-transverse colectomy (Fig. 5). Carcinoma in the middle of the transverse colon is treated with transverse colectomy or extended right or left colectomy with truncal ligation of the middle, right and / or left colonic artery and reconstruction by ascendo-descendostomy. Carcinoma of the descending colon is

treated with left hemicolectomy with central ligation of the inferior mesenteric artery and reconstruction by transverse-rectostomy (Fig. 6). Carcinoma of the sigmoid colon is treated with radical sigmoid resection with central ligation of the inferior mesenteric artery and reconstruction by descendo-rectostomy (Fig. 7). Colon carcinomas located in between two lymphatic drainage areas like carcinomas of the lateral transverse colon or the right (hepatic) and left (splenic) flexure are treated by extended right or left colectomies or subtotal colectomies with central ligation of the vessels of the two lymphatic drainage

выполняемых операций в год, степени подготовки и особого интереса хирурга к колоректальной хирургии показатель выживаемости пациентов значительно варьирует у разных хирургов. Таким образом, хирургию колоректального рака желательно проводить в специализированных центрах, где следуют современным хирургическим стандартам лечения первичного колоректального рака, что обеспечивает наилучшие кратко- и долгосрочные результаты.

Хирургические методики

При раке слепой и восходящей ободочной кишки проводят правостороннюю гемиколэктомию с центральной перевязкой

подвздошно-ободочной и правой толстокишечной артерии и формированием подвздошно-ободочного анастомоза (рис. 5). Рак средних сегментов поперечно-ободочной кишки лечится путем полной колэктомии или расширенной право- или левосторонней колэктомии с перевязкой стволов средней, правой и/или левой толстокишечных артерий и наложением восходяще-нисходящего анастомоза.

Рак нисходящей толстой кишки лечится посредством левосторонней гемиколэктомии с перевязкой нижней брыжеечной артерии и формированием поперечно-прямокишечного анастомоза (рис. 6). При раке сигмовидной кишки

areas. In rectal cancer surgery, we differentiate depending on the tumor location between sphincter-preserving (Fig. 8) and non sphincter-preserving procedures. Special techniques are developed as stool reservoirs after resection of the rectum and to ensure a good quality of continence and life (Fig. 9). Non-sphincter preserving techniques are performed rarely at our institution (Fig. 10). Our university hospital has a specialized team of internationally recognized surgeons and gastroenterologists, which work continuously on improvements in surgical techniques for colon and rectal cancer.

Laparoscopic Resection

Laparoscopic surgery for colon cancer is a recognized alternative to established open (conventional) surgery. Several studies have shown no disadvantages in regard to the extent of resection, number of resected lymph nodes and short- and long-term outcome (prognosis). However, it has to be realized that these study patients were often highly selected, and only highly experienced surgeons participated in the trials. We believe, that laparoscopic surgery should be considered primarily for colon cancer patients with small tumors and should be performed only by laparoscopic-trained

surgeons, which can provide the same oncological quality as in conventional surgery. We developed several surgical techniques, which are performed by our minimal-invasive specialists at our university hospital (Fig. 11).

Adjuvant Therapy

The stage of disease at presentation remains the most important prognostic factor for colon cancer patients (Fig. 12). Stage I disease carries an excellent prognosis of more than 95% 5-year survival rate, and surgical treatment alone is considered sufficient. An adjuvant therapy is not indicated. Chemotherapy in an adjuvant

проводится радикальная ее резекция с центральной перевязкой нижней брыжеечной артерии и формированием нисходяще-прямокишечного анастомоза (рис. 7). При опухоли с локализацией между двумя лимфодренажными сетями, в области латеральной поперечной ободочной кишки или правого (печеночного) и левого (селезеночного) изгибов применяют расширенные право- или левостороннюю колэктомию или субтотальную колэктомию с центральной перевязкой сосудов двух лимфатических систем. В хирургии рака прямой кишки, в зависимости от локализации, выполняются операции с сохранением сфинктера (рис. 8) и без его сохранения. Разрабаты-

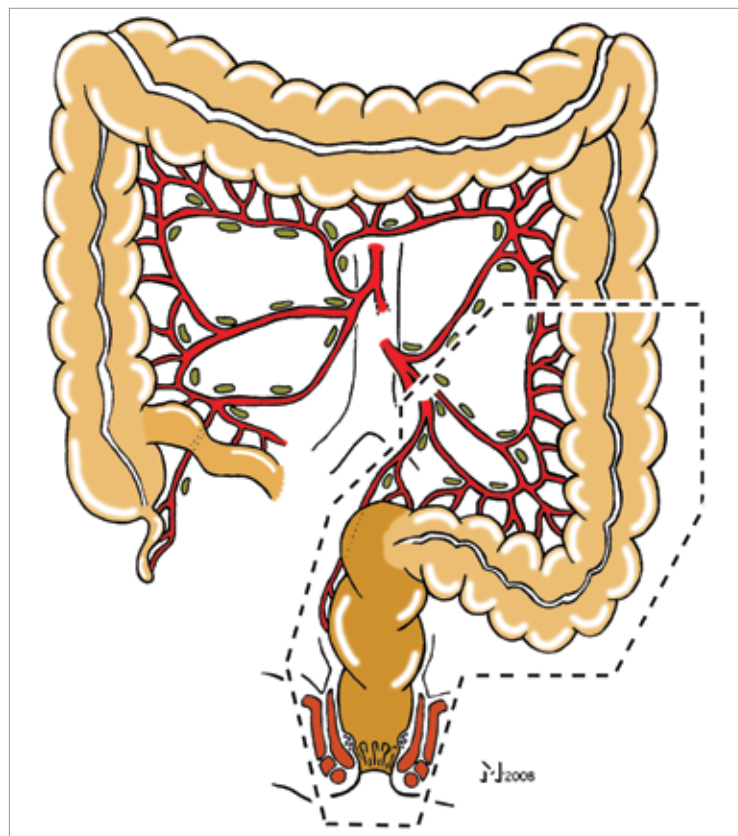


Fig. 10: Complete removal of the rectum and the sphincter = abdominoperineal resection, Miles procedure

Рис 10: Полное удаление прямой кишки и сфинктера – брюшно-промежностная резекция (операция Майлса)

ваются специальные методы по формированию резервуара кала после резекции прямой кишки для обеспечения регуляции стула и хорошего качества жизни (рис. 9). Методы без сохранения сфинктера в нашем институте применяются редко (рис. 10).

Наша университетская клиника имеет специализированную группу международно признанных хирургов и гастроэнтерологов, которые постоянно работают над улучшением хирургических методов лечения колоректального рака.

Лапароскопические операции

Лапароскопическая хирургия колоректального рака является признанной альтернативой открытой (обычной) операции. Несколько исследований не показали недостатков в отношении степени резекции, количества удаленных лимфатических узлов и кратко- и долгосрочных результатов (прогноза). Тем не менее нужно понимать, что в этих исследованиях участвовали тщательно отобранные пациенты и только опытные хирурги. Мы считаем, что лапароскопические методы показаны, прежде всего, для пациентов с небольшими опухолями и должны быть выполнены только специально подготовленными хирургами, что позволит обеспечить то же качество, что и обычная хирургия. Мы разработали несколько хирурги-

setting is recommended for patients with colon carcinoma without distant metastases after complete resection of the primary tumor and the lymphatic drainage area but elevated risk for tumor recurrence. These recommendations are based on the risk-benefit analysis according to the UICC/AJCC staging classification. Adjuvant chemotherapy is recommended in stage III colon cancer (no distant metastases but resected local lymph node metastases) as it has proved to reduce the rate of tumour recurrence, to increase disease-free and overall survival and to be cost-effective in this patient group. For colon cancer stage II, adjuvant chemotherapy is currently not routinely recommended as the available randomized controlled trials have failed to demonstrate convincing survival benefits for the entire patient group. Nevertheless, high-risk situation are identified, in which an adjuvant chemotherapy should be offered even to patients with UICC stage II disease.

Conclusion

Surgery is the only option for cure in the treatment of colon cancer (Fig. 13). The surgical standard in the treatment of primary cancer of the colon includes the radical resection of the tumor-bearing colon

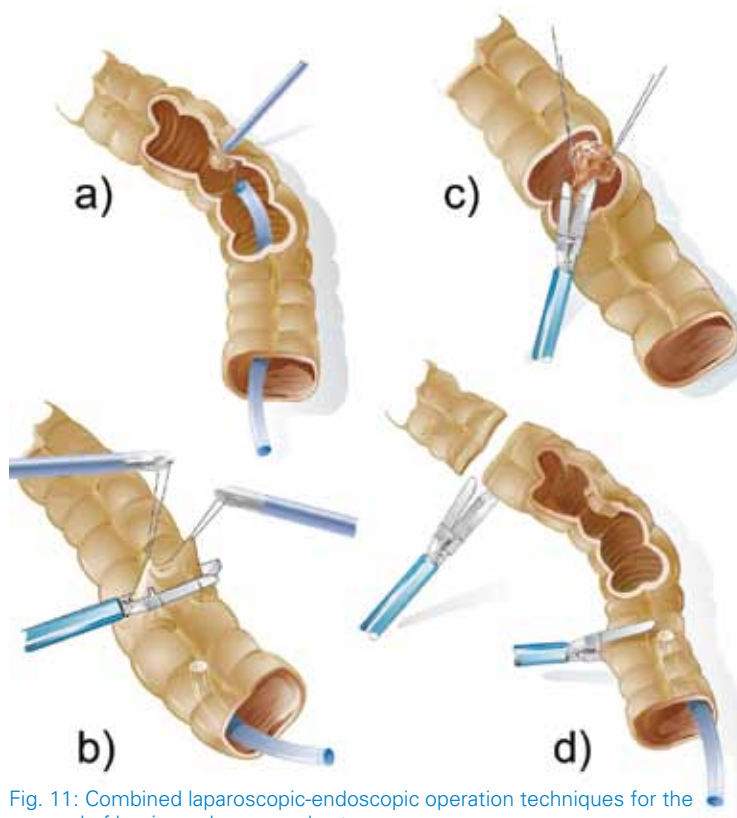


Fig. 11: Combined laparoscopic-endoscopic operation techniques for the removal of benign polyps or early stage cancer.

a) laparoscopic-assisted endoscopic resection.
b) endoscopic-assisted laparoscopic wedge resection.
c) endoscopic-assisted laparoscopic transcolic resection.
d) endoscopic-assisted laparoscopic colon segment resection.

Рис 11: Комбинированные лапароскопически-эндоскопические методы операций для удаления доброкачественных полипов или ранних стадий рака: а – эндоскопическая резекция с лапароскопической ассистенцией; б – лапароскопическая клиновидная резекция с эндоскопической ассистенцией; с – лапароскопическая резекция поперечной ободочной кишки с эндоскопической ассистенцией; д – лапароскопическая резекция сегмента толстой кишки с лапароскопической ассистенцией.



Fig. 12: Macroscopic specimen after curative bowel resection with removal of a colon cancer (red arrow) and additional polyps (yellow arrow).

Рис 12: Макроскопические образцы после радикальной резекции кишечника с удалением раковой опухоли толстой кишки (красная стрелка) и полипов (желтая стрелка)

ческих методов, которые в нашей клинике выполняют специалисты по мининвазивной хирургии (рис. 11).

Адьювантная терапия

Стадия заболевания остается наиболее важным прогностическим фактором у пациентов с колоректальным раком (рис. 12). При I стадии заболевания прогноз благоприятный – отмечается 5-летняя выживаемость у более чем 95% пациентов, хирургическое лечение считается достаточным. Адьювантная терапия обычно не показана.

Химиотерапия в качестве адьювантной терапии рекомендуется для пациентов с раком толстой кишки без отдаленных метастазов после полной резекции первичной опухоли и лимфодренажной системы, но с повышенным риском рецидива опухоли. Эти рекомендации основаны на анализе в соответствии с UICC/AJCC-классификацией. Адьювантная химиотерапия рекомендуется при III стадии рака толстой кишки (без отдаленных метастазов, но с удаленными метастазами в региональные лимфатические узлы), с целью снижения риска рецидива опухоли, увеличения безрецидивной и общей выживаемости, и является экономически целесообразной у этой группы пациентов.

При II стадии колоректального рака адьювантная химиотерапия



Fig. 13: Colorectal trained surgeon at the Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität Munich

Рис 13: Хирург – специалист по колоректальной хирургии отделения хирургии Клиники Рехтс дер Изар Технического университета Мюнхена

with en-bloc lymphadenectomy and central ligation of its vessels. Open (conventional) or laparoscopic techniques can be applied to achieve good oncological results in colon cancer surgery. Adjuvant treatment has repeatedly been shown to improve survival in stage III (node-positive) disease. The role of adjuvant treatment for stage II (node-negative) disease remains controversial.

Literature

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001; 93:583-596. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264:1444-1450.

Benson AB III, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3408-3419.

Turnbull RB, Kyle K, Tason FR, et al. Cancer of the colon : the influence of the « no-touch isolation » technique on survival rates. Ann Surg 1967 ; 166 :420

Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, et al. No-touch isolation techniques in colon cancer: a controlled prospective trial. Br J Surg 1988 ; 75 :409-415

McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. Br J Surg 91:610-617

Rosenberg R, Friederichs J, Gertler R, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio. A single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period. Ann Surg 2008; 248: 968-978

Gertler R, Rosenberg R, Stricker D, et al. Telomere Length and hTERT Expression as Markers for Progression and Prognosis of Colorectal Carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22: 1807-1814

Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, et al. Prognostic Significance of Cytokeratin-20 RT-PCR in Lymph Nodes of Node Negative (pN0) Colorectal Cancer Patients. J Clin Oncol 2002; 20: 1049-1055

Figueredo A, Germond C, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer

after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. Cancer Prev Control 1997; 1:379-392.

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350:2343-2351.

в настоящее время не рекомендуется, поскольку рандомизированные контролируемые исследования не продемонстрировали убедительные преимущества для выживания данной группы пациентов. Тем не менее при определении высокой степени риска рецидива адъювантная химиотерапия должна быть проведена даже у пациентов с UICC-вариантом II стадии заболевания.

Заключение

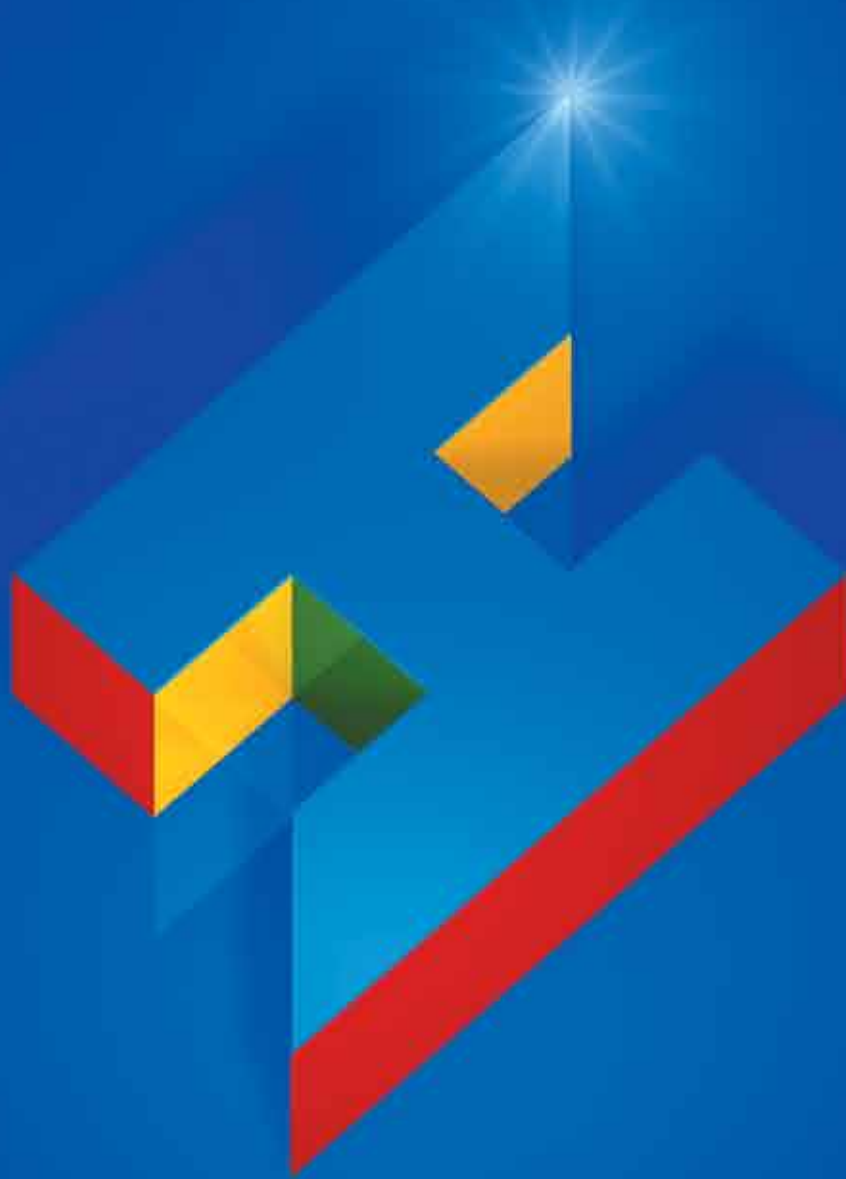
Хирургия является единственным вариантом лечения колорек-

тального рака (рис. 13). Хирургический стандарт в лечении первичного колоректального рака включает радикальную резекцию участка кишки с опухолью и лимфаденэктомию единым блоком и с центральной перевязкой сосудов. Для достижения хороших результатов могут быть применены как открытые (обычные), так и лапароскопические техники. Адъювантная терапия улучшает выживаемость пациентов с III стадией (с поражением лимфоузлов) заболевания. Роль адъювантной химиотерапии на II стадии (без поражения лимфоузлов) заболевания остается спорной.

Ass.Prof. Dr. Robert Rosenberg (MD)
Dr. Ralf Gertler (MD)
Dr. Matthias Maak (MD)
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)
Department of Surgery
Klinikum rechts der Isar
Technical University Munich
Friess@chir.med.tu-muenchen.de

проф. Роберт Розенберг
д-р Ральф Гертлер
д-р Маттиас Маак
проф. Гельмут Фрайсс

Hospital Planning Alliance Ltd.
Germany - U.A.E.



Hospital Planning

Hospital Planning, Building and Managing Made in Germany

- Project Development • Consultancy • Design
- Architecture • Engineering • Management Structures
- Quality Management • Hospital Certification

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com



For more information
about hospital planning
scan this QR Code with
your smartphone.

Let's **design** the future



Baden-Baden Баден-Баден

World Spa & Event Resort in the Black Forest всемирный SPA-курорт и центр культуры в Шварцвальде

Beautifully located in the sun drenched southwest corner of Germany at the foothills of the Black Forest, Baden-Baden is an elegant, world-famous thermal spa and climatic health resort, wellness and event paradise and cultural metropolis.

Today Baden-Baden is the perfect mix of Belle Époque ambiance and innovative 21st century wellness. Its famous healing thermal water, flowing from 12 springs, is not only used for well-trying therapies but also for modern and innovative treatments. Today the up to 68° degrees hot and healthful water pampers guests from all over the world in the two thermal baths – the modern **Caracalla Spa** and the historic Roman-Irish "**Friedrichsbad**". Furthermore many spa-hotels are particularly conducive to

relaxation, offering unique wellness opportunities as well as individual health and wellness treatments.

Eight highly qualified clinics with different focuses and medical specialists with high reputation offer individual medical Check-ups, subject-specific consultation, comprehensive prevention and rehabilitation methods to the point of medical necessary operations. Individual and culture-related wishes of the guests will be considered at any time.

For more than 350 years the three kilometre splendiferous parks and gardens "**Lichtentaler Allee**" has been Baden-Baden's green and blooming visiting card. The masterpiece made of trees, fountains and flowers invites not only for healthy walks in crystal Black Forest air but also fascinates

Красиво расположенный в солнечном юго-западном «углу» Германии, в предгорьях Шварцвальда, Баден-Баден остается самым элегантным, всемирно известным бальнеоклиматическим курортом, wellness-раем и центром культурной жизни. Сегодня Баден-Баден является идеальным сочетанием атмосферы «бель-эпок» и инновационного оздоровления XXI века.

Его знаменитая целебная термальная вода, вытекающая из 12 источников, используется не только для традиционной бальнеотерапии, но и для современных и инновационных методов лечения. Горячая лечебная вода, температура которой достигает 68 °C, балует гостей со всего мира в двух термальных купальнях – современной **Caracalla Spa** (Спа Каракаллы) и исторической римско-ирландской **Friedrichsbad** (Фридрихсбад). Кроме того,

многие SPA-отели, особенно комфортные для проживания и релаксации, предлагают уникальные возможности для оздоровления – общие и индивидуальные процедуры.

Восемь специализированных клиник в различных областях медицины, с их высококвалифицированными специалистами отменной репутации, предлагают индивидуальные Check-up'ы (программы диагностики) в сочетании с консультациями, комплексной профилактикой и методами реабилитации, разработанными для каждого пациента. Также в любое время выполняются индивидуальные пожелания гостей, связанные с культурным времяпровождением.

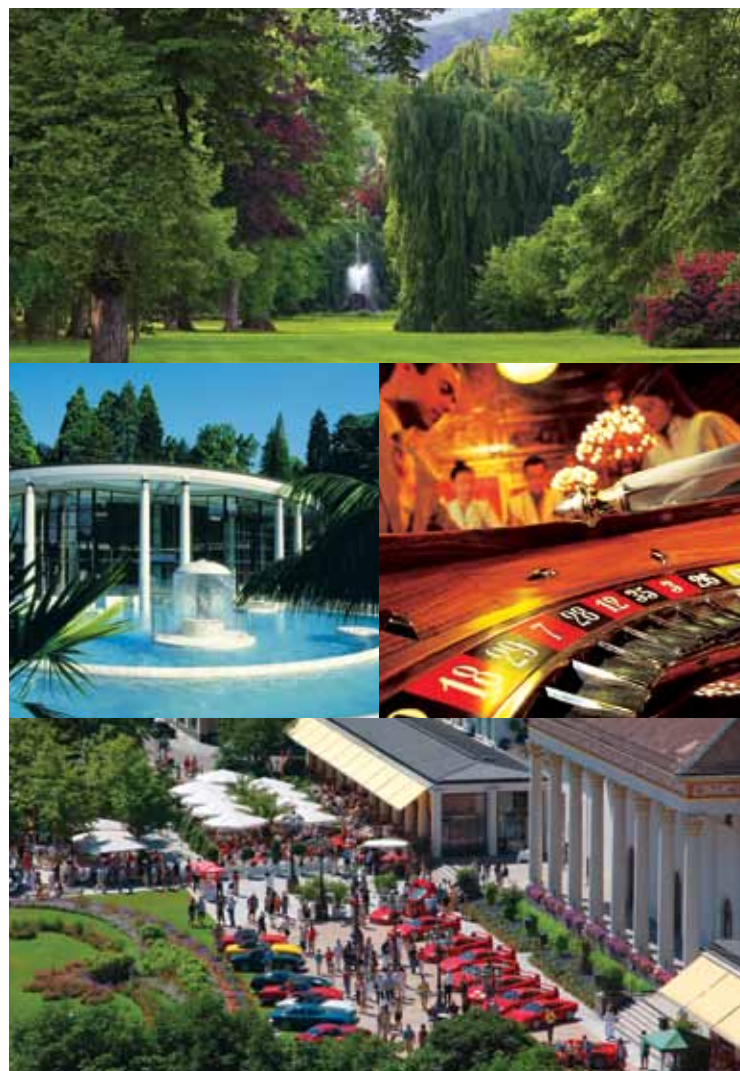
На протяжении более 350 лет три километра превосходнейшего парка и сада **Lichtentaler Allee** (Аллея Лихтенталера) являются зеленой и цветущей визитной карточкой Баден-Бадена. Соз-

as a stylish mile for art and culture with the historic “**Trinkhalle**” (Pump Room), the world-famous “**Kurhaus**” – the social meeting place of the city – the **Casino**, the neo-baroque theatre as well as the **Museum of Modern Art Frieder Burda** designed by star architect Richard Meier. Europe’s second largest opera and concert hall, the “**Festspielhaus**”, guarantees cultural pleasure at the highest level and offers over 300 top class events yearly.

During the whole year Baden-Baden is setting for outstanding and sophisticated events: Three times a year the **International Horse Races**, the **International Vintage Car Meeting** mid of July, outstanding concerts at the parks and gardens “**Lichtentaler Allee**” and at the romantic courtyard of “**Castle Neuweier**” as well as international artists and performances at the “**Festspielhaus**”.

In the picturesque streets and the small lanes of the neo-baroque old town of Baden-Baden, numerous exclusive boutiques invite you to first-class shopping. Everyone who searches for brand products, international labels and individual antiques, jewellery and presents will find himself in the right spot.

Besides well-known starred restaurants, cosy little taverns with local colour and fine Baden cuisine, bistros and countless street cafés in the centre, there is also Baden-Baden’s “**Rebland**”, one of the most popular Riesling growing



districts in Germany and an insider tip for the gourmet and connoisseur of good wines. Germany’s oldest and according to Marlene Dietrich “the most beautiful casino in the world” rounds off a perfect day in a playful manner and entices guests from all over the world to try their luck at the roulette table.

Baden-Baden Kur & Tourismus GmbH
Solmsstrasse 1
76530 Baden-Baden / Germany
Phone: +49 (0) 7221 275 266
Fax: +49 (0) 7221 275 260
bbt@baden-baden.com
www.baden-baden.com

данный из деревьев пейзажный шедевр, фонтаны и цветы приглашают не только на оздоровительную прогулку на кристально чистом воздухе Черного Леса, но и завораживает как стильная миля искусства и культуры с историческим бюветом **Trinkhalle** (Тринкхалле), всемирно известным **Kurhaus** (Курхаус) – культурно-развлекательным центром города, с казино, театром в стиле нео-барокко, а также музеем современного искусства **Frieder Burda** (Фридер Бурда), проект которого был разработан знаменитым архитектором Рихардом Мейером. Второй по величине в Европе концертный зал, **Festspielhaus**

(Фестшпильхаус), гарантирует зрителям культурное наслаждение на самом высоком уровне и предлагает более 300 событий топ-класса ежегодно. В течение всего года Баден-Баден является местом проведения грандиозных культурных событий: три раза в год проводятся международные скачки, пробег старинных автомобилей в середине июля, великолепные концерты в парках и садах Аллеи Лихтенталера, на территории романтического **Castle Neuweier** (Замка Нойвейера), выступления зарубежных артистов и исполнителей в «Фестшпильхаусе».

На живописных улицах и в переулках в стиле «нео-барокко» старого города Баден-Баден расположены многочисленные бутики, которые приглашают на первоклассный шоппинг. Каждый, кто ищет товары известных международных брендов и марок, антиквариат, ювелирные изделия и подарки, оказывается в нужном месте.

Помимо хорошо известных «звездных» ресторанов, на курорте можно найти уютные маленькие таверны с местным колоритом и изысканной кухней, бистро и бесчисленные уличные кафе. В Баден-Бадене есть и **Rebland** (Рейбланд – одно из самых популярных винодельческих хозяйств Германии, в котором выращивается виноград Рислинг), что является дополнительной «изюминкой» для гурманов и ценителей хороших вин. Старейшее в Германии и, по определению Марлен Дитрих, «самое красивое казино в мире» может завершить прекрасно проведенный день в форме игры и привлекает со всего мира гостей, желающих испытать свою удачу за столом с рулеткой.

www.german-medical-online.com

The worldwide presence of German medicine.

Germany is only seconds away.



Via QR-Code to the direct information on your cell phone. Give it a try.

How it works

Get the free i-nigma reader for your iPhone from the App Store.

Take a picture from the QR-Code and jump to the web page with detailed information.



Competence Center for the Diagnostic and Therapy of Chronic Pruritus

Specialists from several Departments of the University offer a complete check-up to identify the origin and best treatment for chronic pruritus.



Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Tuebingen

Excellence centre for General Gynecology, Gynecological Oncology, Obstetrics, Urogynecology



Heidelberg University Hospital

One of Europe's leading medical centers. World-renowned experts provide comprehensive care in all medical specialties.





Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein,
Technical University Munich



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

diabetic retinopathy, retinal detachment, cataract, corneal
transplants, lasik and epilasik and more



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

knee shoulder and foot surgery, arthroscopy cartilage cell
and bone cartilage transplantation



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians- University Munich-Grosshadern

Treatment of multimodal and brain tumours, vascular
malformations, paediatric, spine, neurosurgery.



Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ
transplantation and surgical oncology.





University Hospital Muenster / Universitätsklinikum Münster

The University Hospital of Münster is one of the largest hospital complexes for specialised medical care in northern Germany.



BG-Trauma Hospital Tuebingen

traumatology, endoprosthesis, plastic surgery, cranio-maxillo-facial-surgery, paraplegia, reha



Department Obstet. Gynecology, University Hospital LMU Munich

Women Health, Cancer, Prenatal Care, Infertility



Department of Nephrology and Endocrinology, Charite, Campus Benjamin Franklin

treatment of all kidney problems including renal transplantation and hypertension



Dr. Schlotmann & Partner PraxisKlinik

We are a clinic specializing in Dental Implantology, Dental Aesthetics, procedures under narcosis.



Orthopädie Bavariapark

Center for Arthroscopic Surgery and Minimal Invasive Joint Replacement





proxomed Medizintechnik GmbH

Professional Training Systems for Active Therapy.
Future Rehab and health Concepts



3B Scientific

...going one step further



Dieringer GmbH

orthopaedic shoes, orthopaedic inlays for sport shoes,
for business shoes, for rheumatism patients



German Medical Council

German Medical Council organizes the best medical treatment
in renowned German hospitals and clinics for you.



ADAC Service GmbH

When it comes to safety, the ADAC-Ambulance Service is
the ideal partner for all holiday and business travellers.



Reuschel & Co. Privatbankiers

Reuschel & Co. Privatbankiers is one of Germany's leading
private banks



**GERMANY
IS ONLY
SECONDS
AWAY.**

**The German
Internet Portal
about clinics,
hospitals,
medtech, hotels
and more.**

WHO IS WHO



**Hospitals Clinics
Medical Centers**

WHO IS WHO



**Practices
Medical Doctors**

WHO IS WHO



**Medical Equipment
MedTech Instruments**

WHO IS WHO



**Pharma Companies
Laboratories**

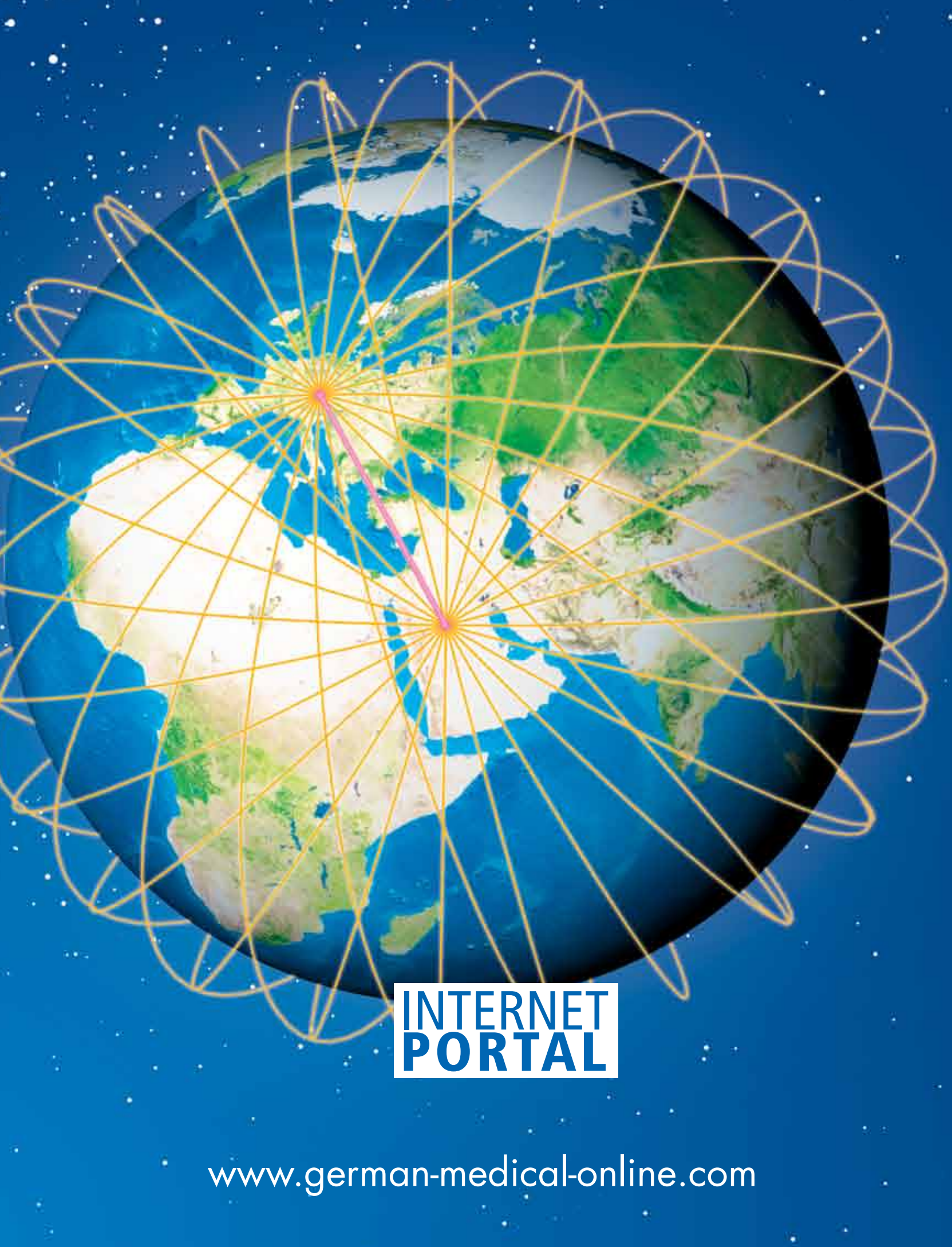
WHO IS WHO



**Patient and Travel
Services**

**German
Medical
Online**





**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com