



THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Нестабильность локтевого сустава - Диагностика и лечение
Elbow Instability
Diagnosis & Treatment

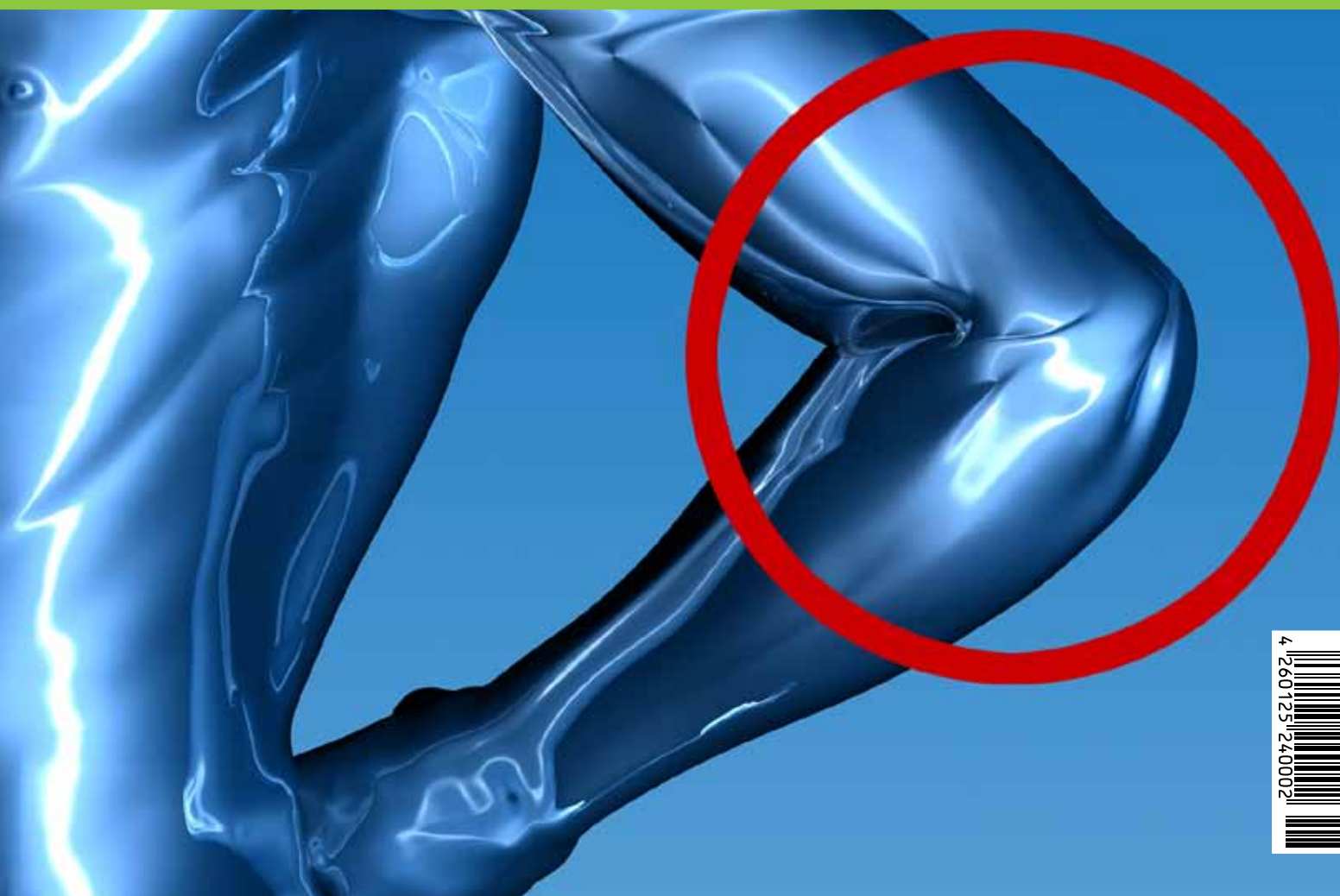


современный метод лечения перитонеального карциноматоза при колоректальном раке
Modern Treatment of Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer



Elbow Instability Treatment

Лечение нестабильности локтя



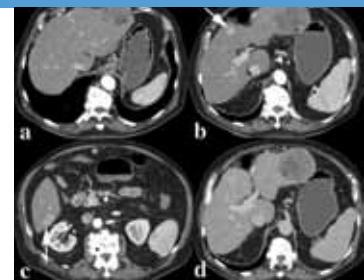
Заболевания тазобедренного сустава: диагностика и методы лечения

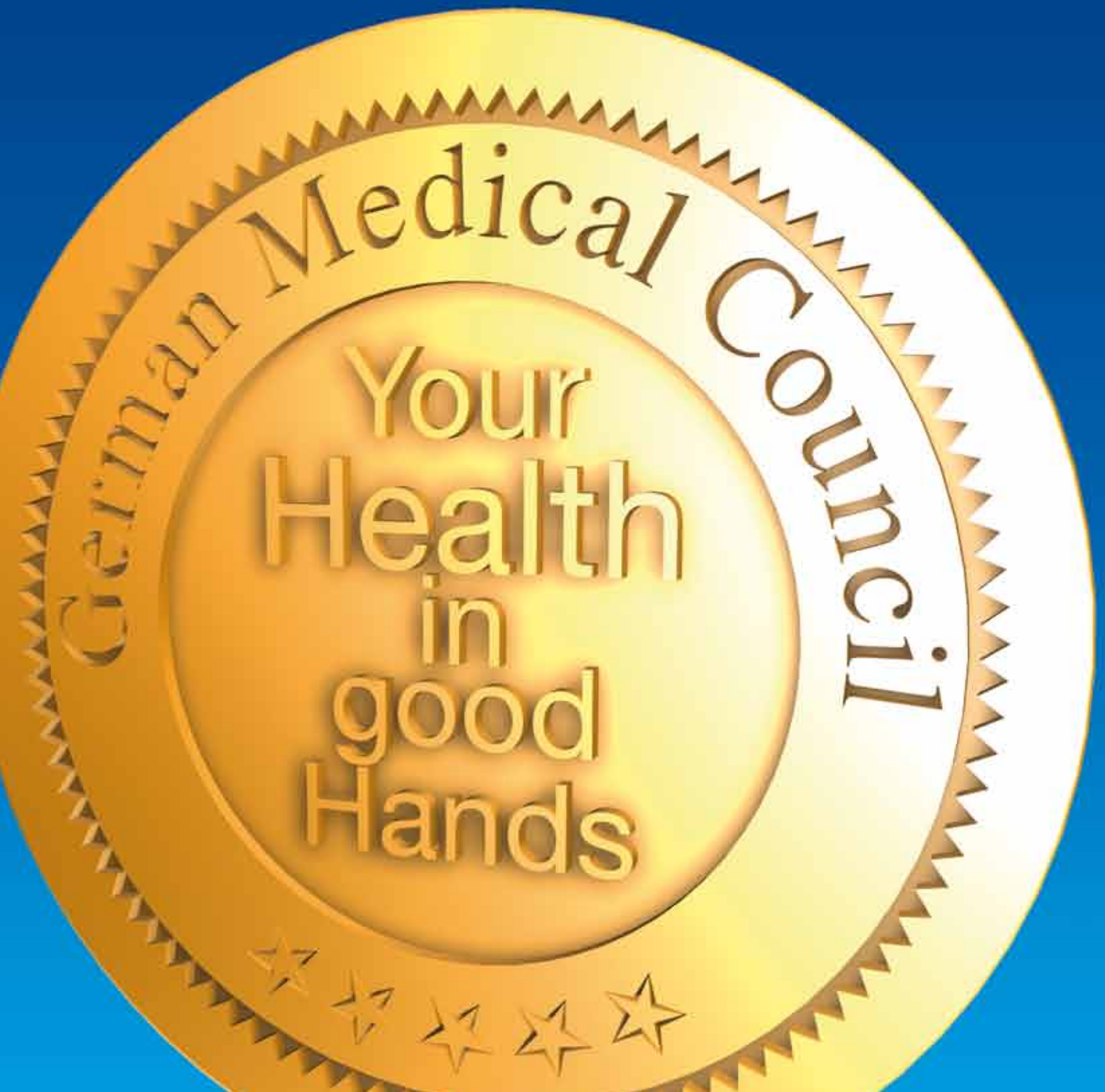
Disorders of the Hip:
Diagnosis and Therapy



Трансартериальная абляция ГЦК -Статус и усовершенствования

Transarterial Ablation of HCC – Status and Developements





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

Dear Reader,

Over the last 50 years, medicine has seen groundbreaking achievements and it continues to progress steadily. Medical research and further development lead to new or improved diagnostic and therapeutic strategies.

The new concepts now actually focus on the individual patient. Medicine has become personalised and tailored to the individual patients' specific needs. Health risks, hereditary disposition and other factors are taken into account in the treatment, early detection and prevention of diseases. Patients can receive better advice and medical treatment in their specific situation, while undesirable side effects and inefficient therapeutic strategies are avoided. In addition to established clinical procedures, personalised medicine is supported by molecular biology diagnostics and imaging techniques, making it possible to provide more reliable predictions about the patient's health risks and chances of recovery as well as to identify potential new therapeutic approaches.

Individualised therapeutic concepts have also enabled major progress in cancer treatment, although cancer continues to be one of today's greatest medical challenges.

In Germany, medical research and education are practiced mainly at university hospitals. University hospitals are also of crucial significance for future medical research aimed at developing new or improved diagnostic and therapeutic options and advancing medical progress.

The medical and scientific articles in the German Medical Journal give insight into German medicine and the excellent work that is being done in this field, especially in Germany's university hospitals.

The journal thus also provides a valuable contribution to the global transfer of knowledge - an aspect that is near and dear to our hearts. Knowledge makes the world a better place.

Enjoy your
German Medical Journal

Nadine Baume
Managing Director

<http://www.facebook.com/GermanMedicalJournal>
<https://twitter.com/GermanMedicalJo>

Дорогие читатели!

За последние 50 лет в медицине появилось много инновационных разработок, и данная отрасль продолжает стабильно прогрессировать. Научные исследования и усовершенствования приводят к обновлению или улучшению диагностических и терапевтических стратегий. Новые концепции медицины сфокусированы на отдельном пациенте. Медицина стала персонализированной, то есть учитывающей индивидуальные потребности каждого пациента. При лечении, раннем выявлении и профилактике заболеваний, принимаются во внимание индивидуальные риски для здоровья, наследственная предрасположенность и другие факторы. Таким образом, пациенты могут получить наилучший индивидуальный подход и лечение в их конкретной ситуации, и в тоже время, такой подход позволяет исключить неэффективные лечебные стратегии и нежелательные побочные эффекты от терапии. В дополнение к обычным клиническим подходам, персонализированная медицина использует методы молекулярной диагностики и визуализации, что позволяет обеспечить более надежные прогнозы для последующих рисков и возможности выздоровления, а также для выявления новых, потенциально лечебных подходов. Индивидуализированные тера-

певтические концепции обеспечили значительный прогресс в лечении рака, хотя онкологические заболевания в настоящее время продолжают оставаться одной из самых больших медицинских проблем.

В Германии медицинские научные исследования и обучение проводятся, в основном, в университетских больницах. Поэтому университетские клиники имеют решающее значение для дальнейшей научно-практической деятельности, направленной на разработку новых или улучшенных диагностических и лечебных технологий, и продвижения прогресса в медицине.

Медицинские и научные статьи в Немецком Медицинском Журнале дают представление о современной немецкой медицине и последних достижениях в этой области, главным образом, в университетских клиниках в Германии.

Таким образом, журнал вносит ценный вклад в распространении медицинских знаний по всему миру - аспект, который близок и дорог к нашим сердцам. Знания делают мир лучше.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

Nadine Baume
Managing Director



21st AZERBAIJAN INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION



www.bihe.az

18 – 20 SEPTEMBER 2015

Baku, Azerbaijan

Organisers



Iteca Caspian LLC (Baku)
Tel.: +994 12 404 10 00
Fax: +994 12 404 10 01
E-mail: healthcare@iteca.az
www.iteca.az

Venue



www.facebook.com/BIHEAzerbaijan

incorporating

AZERBAIJAN
STOMATOLOGY



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@gmjournal.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@gmjournal.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. 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:
Valeria Alic
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@gmjournal.com
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
subscription@gmjournal.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 2015
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed





The 5th

OMAN HEALTH

EXHIBITION & CONFERENCE



Your Gateway to Oman's Expanding Healthcare Market

7-9 | SEPTEMBER 2015

Oman International Exhibition Center
Muscat, Sultanate of Oman

EXHIBITION PROFILE



Hospital & Medical Infrastructure



Medical Tourism



Healthcare

Why Exhibit?

- Meet the top echelons of the industry that will facilitate communication with top-level executives, key decision makers, health professionals, hospital owners, investors, consultants, medical supply manufacturers, retailers and more
- Learn about the current major development projects in Oman
- Establish new business partnerships
- Gain sales prospects for healthcare products and services
- Be updated with industry trends and best practices
- Find investment opportunities for business
- Get a better insight into the future of healthcare in Oman

BOOK YOUR STAND TODAY TO SECURE A PRIME LOCATION AT THE EXHIBITION!

For more information about participation and sponsorship, contact:

Ahmed Sayed

+968 24660128

+968 96709378

omanhealth@omanexpo.com

www.omanhealthexpo.com

The Organizer



OMANEXPO[®]
Global Business Platform

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Elbow Instability
Diagnosis & Treatment

10

Cytoreductive Surgery and
Hyperthermic Intraperitoneal
Chemotherapy (HIPEC):
Modern Treatment of
Peritoneal Carcinomatosis
in Colorectal Cancer

26

Disorders of the Hip:
Diagnosis and Therapy

34

Transarterial Ablation
of HCC – Status and
Developements

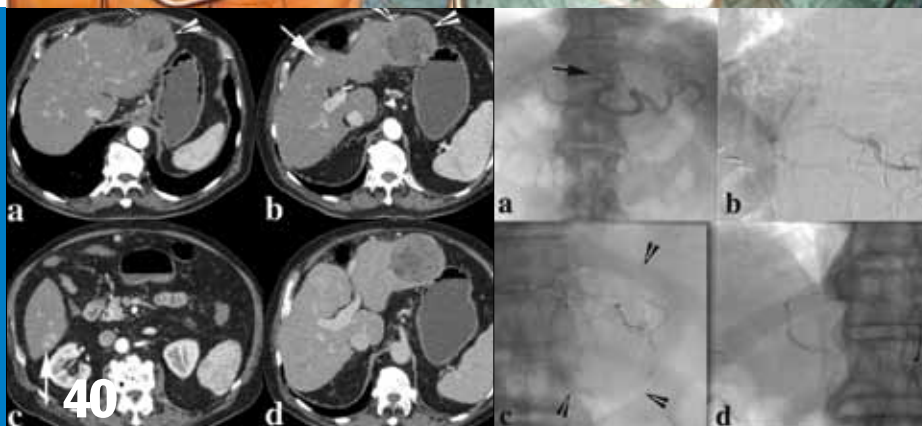
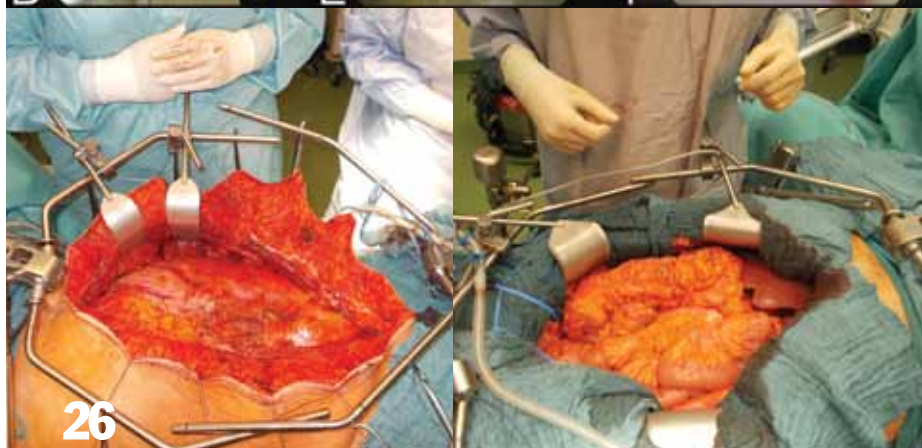
40

Chronic Instability of
the Elbow – an Overview

60

Advances in
Personalized Medicine

70



Stage 1



Stage 2



Stage 3



10

Нестабильность локтевого сустава - Диагностика и лечение

26

Циторедуктивная хирургия и гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC): современный метод лечения перитонеального карциноматоза при колоректальном раке

34

Заболевания тазобедренного сустава: диагностика и методы лечения

40

Трансартериальная абляция ГЦК -Статус и усовершенствования

60

Хроническая нестабильность локтевого сустава – обзор

70

Достижения персонализированной медицины



Elbow Instability Diagnosis & Treatment

**Нестабильность
локтевого
сустава -
Диагностика и
лечение**



Dr. Alberto Guevara-Alvarez, MD
Prof. Dr. Andreas Imhoff, MD
Ass.Prof. Dr. Andreas Lenich, MD

Abstract

Acute elbow instability due to trauma or associated chronic instability with sports or trauma sequelae include a vast variety of injuries and a specific treatment either conservative or surgical. The soft tissue structures of the elbow and the unique bone anatomy grants a complexity to diagnosis and treatment of instability injuries. Adequate knowledge of such a complex joint and specific treatment training is needed in order to perform arthroscopic evaluation and surgical repair or reconstruction. The objective of this article is to give an overview of the traumatic and non traumatic elbow instability, offering diagnostic tools and surgical specific indications.

Introduction

The elbow joint has a specific complex configuration in order to allow for combined motion in flexion, extension as well as pronation and supination. For this unique kind of motion, the elbow is conformed by three different joints, the humero-ulnar joint (HUJ), the humero-

radial joint (HRJ) and the proximal radial-ulnar joint (pRUJ), it is of great importance to specify that the integrity of the distal radio-ulnar joint must be taken into consideration every time the prono-supination motion is studied.

The complexity of this group of joints is determined by both, the bony structures and the capsulo-ligamentous structures [24]. Due to the complexity of this joint, both primary and secondary stabilizers are needed to support the demanding forces for movement (Table 1).

The primary stabilizers are: The HUJ due to 80% of the valgus loading is resisted by the proximal portion of the greater sigmoid notch and 65% of varus loading is resisted by the distal portion of the joint surface [8]. the medial collateral ligament (MCL) which is composed of an anterior (aMCL) and posterior (pMCL) bundle as well as the transverse ligament, being the aMCL the most important stabilizer against valgus forces [20], the last primary stabilizer is known as the lateral collat-

Тезисы

Острая нестабильность локтевого сустава вследствие травмы или хроническая нестабильность, связанная с занятиями спортом или последствиями травмы, включают в себя широкий спектр повреждений, требующих специфического консервативного или хирургического лечения. Мягкие тканевые структуры локтя и уникальная костная анатомия представляют определенную сложность для диагностики и лечения состояний нестабильности. Чтобы выполнить артроскопическое исследование, хирургическое восстановление или реконструкцию локтя, хирургу необходимо хорошее знание этого сложного сустава и специальное обучение. Цель данной статьи - краткий обзор травматической и нетравматической нестабильности локтевого сустава, диагностические инструменты и специальные хирургические методы лечения этой патологии.

Введение

Локтевой сустав имеет сложную конфигурацию для совершения комбинированного движения - сгибания, разгибания, а также

пронации и супинации. Осуществлять этот уникальный вид движения позволяет наличие в локте трех суставов: плечелоктевого сустава (ПЛОС), плечелучевого сустава (ПЛУС) и проксимального лучелоктевого сустава (ПЛЛС).

Также очень важно помнить, что при исследовании проно-супинации в локте необходимо обращать внимание и на целостность дистального лучелоктевого сустава. Сложность этой группы суставов обусловлена их костными структурами и капсуло-связочным аппаратом (24). Для совершения движений в этом сложном суставе с необходимыми для этого усилиями, необходимы первичные и вторичные стабилизаторы (Таблица 1).

Первичные стабилизаторы: ПЛОС резистентен к 80% вальгусной нагрузки за счет проксимальной части сигмовидной вырезки лучевой кости, а к 65% варусной нагрузки - дистальной части суставной поверхности (8). Медиальная коллатеральная связка (МКС), состоящая из переднего (пМКС) и заднего (зМКС) пучков, а также поперечной связки, за счет пМКС, является основным стабилизатором против вальгус-

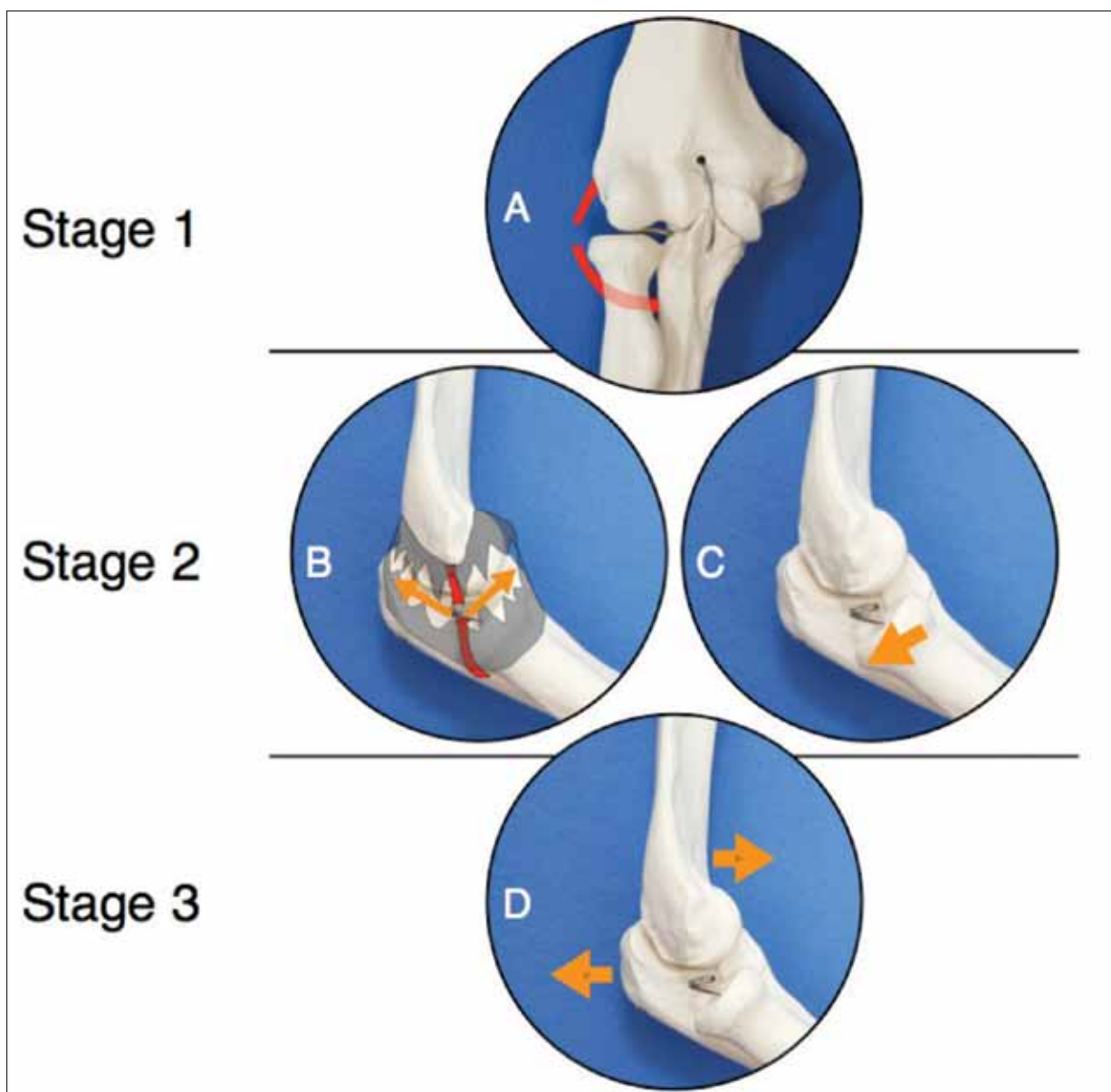


Fig. 1: Horii Circle. Soft tissue injury in elbow dislocation, known as the Horii circle. In the Stage 1 the LUCL is disrupted (A), in Stage 2 anterior and posterior capsule disruption follows in (B) and the radial head either subluxates or dislocates completely (C), in Stage 3 the elbow dislocates and the coronoid lies posterior to the trochlea (D).

Рис. 1: Круг Хории. Повреждение мягких тканей при вывихе локтевого сустава, или круга Хории. На Стадии 1 - разрыв ЛЛУКС (А), на Стадии 2 - разрыв передней и задней капсулы (В) приводит к подвывиху или вывиху головки лучевой кости (С), на Стадии 3 - венечный отросток находится позади блока плечевой кости (D).

eral complex, Y shaped [21], composed at the same time by the Lateral ulnar collateral ligament (LUCL), the radial collateral ligament (RCL) and the Annular ligament (AL) [12]. However biomechanically only the LUCL plays a primary stabilization role. Both the RCL and the AL work as secondary stabilizers. The characteristic configuration of the bony structures in the

elbow allows us to understand the basic movement of flexion-extension, and combined pronation and supination. However the limits for movement is given primarily by the bony configuration, this can only be achieved by the secondary stabilizing structures. The secondary constraints include the radial head, the common flexor and extensor origins, the RCL and the capsule.

ных сил (20); еще один первичный стабилизатор – Y-образный латеральный коллатеральный комплекс (21), состоящий из латеральной локтевой коллатеральной связки (ЛЛУКС), лучевой коллатеральной связки (ЛКС) и кольцевой связки (КС) (12).

Выделяют три первичных статических стабилизатора локтевого сустава: плечелоктевое сочленение, переднюю медиальную

коллатеральную связку и латеральную коллатеральную связку (особенно ее локтевой компонент). Однако в биомеханике сустава только ЛЛУКС играет основную роль в его стабилизации. И ЛКС и КС работают в качестве вторичных стабилизаторов.

Особенности конфигурации костных структур в локтевом суставе позволяют понять основное движение сгибание - разгибание,

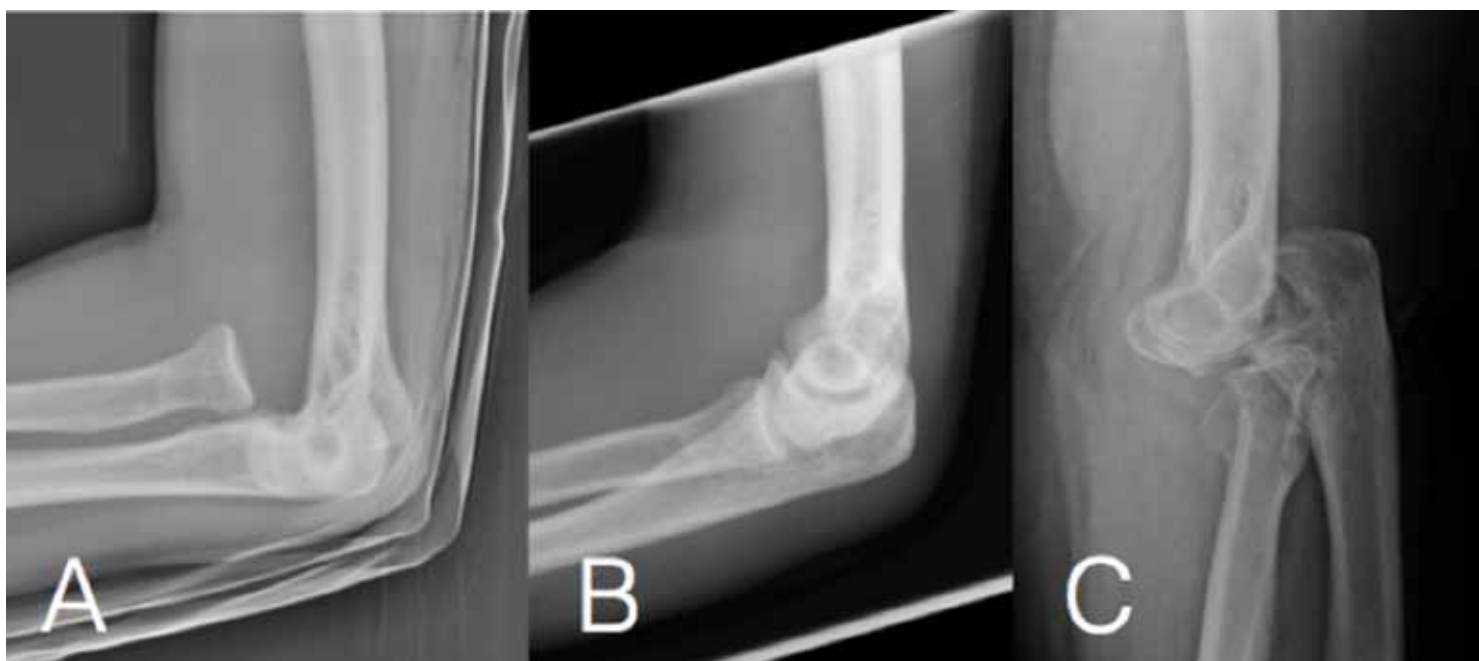


Fig. 2: Prognosis after an elbow dislocation (A) is correlated to the absence (B) or presence (C) of bone fractures.

Рис. 2: Прогноз при вывихе локтевого сустава (A) коррелирует с отсутствием (B) или наличием (C) переломов костей.

The radial head is important to axial and valgus loading of the forearm. However the primary stabilizer for valgus stability is the MCL [9]. The radial head becomes a critical stabilizer when the coronoid process is compromised.

The complexity on the elbow injuries is due to the diverse structures involved. And can vary from a single one band injury, or be as complex as multiple fractures (radial, humeral, ulnar) with affection of one or more ligamentous structures.

Acute Instability Elbow Dislocation

The dislocation of the elbow is a common injury that usually happens in a fall with the stretched arm, however depending on the position and the force vector several combinations are possible. An elbow dislocation is commonly the final stage of three

sequential stages of elbow instability resulting from posterolateral UHJ rotatory subluxation known as the Horii circle [13] (Fig. 1).

Associated Fractures

The most commonly fractured structures during an elbow dislocation are the radial head and the coronoid process [5] (Fig. 2).

Unstable radial head fractures must be reduced and fixed properly if possible, or in the case of untreatable fractures, excision and arthroplasty must be addressed. Excision of the radial head without replacement has been shown to double the tension in the interosseous membrane [7], also causes altered kinematics and increased laxity [2]. But the radial head is not the only bony structure affected with traumatic injuries, the coronoid process plays an

и их сочетание с пронацией и супинацией. Однако движения, первично ограниченные конфигурацией костей, могут совершаться только за счет вторичных стабилизирующих структур.

Вторичные стабилизаторы включают головку лучевой кости, общее место прикрепления сгибателей и разгибателей, ЛКС и капсулу сустава. Головка лучевой кости важна при аксиальной и вальгусной нагрузке на предплечье. Однако первичным стабилизатором вальгусной устойчивости является МКС (9). Головка лучевой кости становится критически значимым стабилизатором при повреждении венечного отростка.

Сложность травм локтя зависит от повреждения различных структур. И может варьироваться от единичной травмы одной структур до сложных множественных переломов лучевой, плечевой, локтевой костей с поражением одной или нескольких связок.

Острая нестабильность Вывих локтевого сустава

Вывих локтевого сустава является распространенной травмой, которая, как правило, происходит в результате падения с вытянутой рукой, однако, в зависимости от положения и вектора силы, возможны несколько вариантов повреждения. Вывих локтевого сустава обычно является заключительным этапом трех последовательных стадий нестабильности локтя, также известной как нестабильность круга Хоррии, приводящей к заднелатеральному ротационному подвывиху ПЛОС (Рисунок 1)(13).

Сопутствующие переломы

Наиболее часто при вывихе локтевого сустава происходят переломы головки лучевой кости и венечного отростка (5)(Рисунок 2). В случае перелома головки лучевой кости должна быть проведена, если это возможно, ее репозиция и фиксация, или, в



Fig. 3: Clinical examination under fluoroscopic guidance with varus and valgus stress in 0°-30°-60° and 90° of flexion/extension

Рис. 3: Клиническое обследование под флюороскопическим контролем с помощью варусного и вальгусного стресс - тестов с амплитудой движения 0°-30°-60° и сгибания / разгибания на 90°

important role as an anterior buttress for the humero-ulnar joint [16] and as the place of insertion of the aMCL on the sublime tubercle (most medial part of the coronoid process) [10]. And due to this mechanical properties must be fixed when possible.

Diagnosis

A diagnosis of a dislocated elbow usually is evident, however conventional radiographs in anteroposterior and lateral view show an overview of the injury. In case of comminuted or complex fractures a Com-

puted Tomography (CT) scan is important in order to plan further treatment.

Reduction must be treated preferably under sedation or in case of complex dislocation under general anesthesia. It is important to mention that a complete pre and post reduction neurovascular test is mandatory. Reduction should be confirmed by radiologic images, and if possible with under fluoroscopic guidance. And this is the time where the first clinical exam will be done under sedation/anesthesia (Fig. 3). We examine the

случае неизлечимого перелома, экзцизия и артропластика.

Удаление головки лучевой кости без ее замещения может удвоить напряжение в межкостной мембране (7), а также изменить кинематику и ослабить связочный аппарат сустава (2). Однако, головка лучевой кости - не единственная важная для стабилизации костная структура, которая страдает при травматическом повреждении: венечный отросток играет важную роль в качестве передней опоры для плечелоктевого сустава и в качестве места прикрепления пМКС на бугорковой возвышенности

(10). И, с учетом этих биомеханических особенностей, должен быть восстановлен при малейшей возможности.

Диагностика

Диагноз вывиха локтевого сустава обычно очевиден, однако, рентгенограмма в переднезадней и боковой проекции предоставляет полный обзор травмы. В случае оскольчатых или сложных переломов, компьютерная томографии (КТ) является важным исследованием для планирования дальнейшего лечения. Репозиция должна быть проведена под местным обезболи-

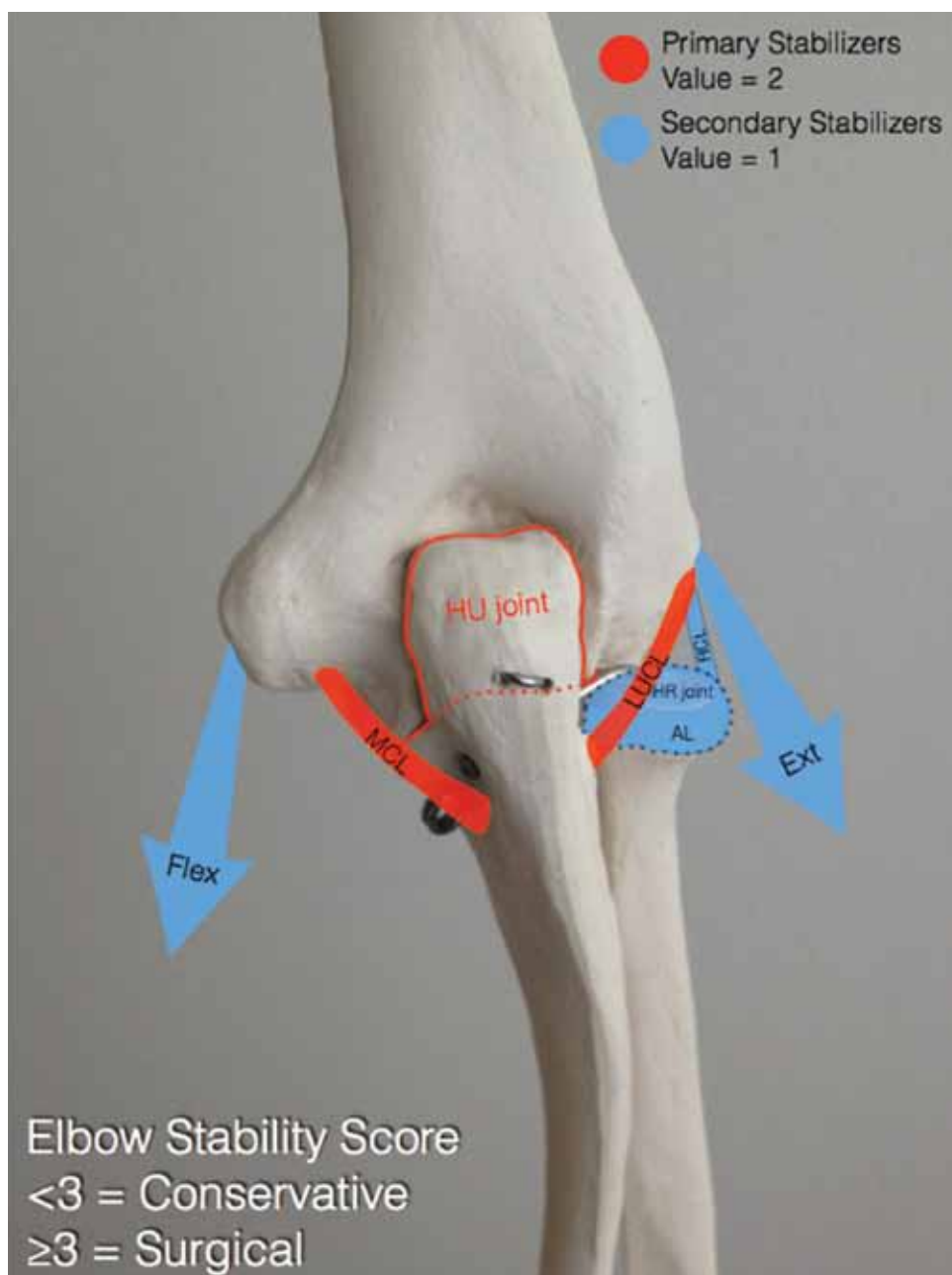


Fig. 4: Grading score for elbow stability, where each anatomic structure gives either 2 points for the Primary Stabilizers (Red) and 1 point for the Secondary stabilizers (Blue). Conservative approach is needed when ESS is less than 3, while 3 or more points indicates surgical treatment. HU: Humero-ulnar joint, MCL: medial collateral ligament, LUCL: lateral ulnar collateral ligament, HR: humero-radial joint, RCL: radial collateral ligament, AL: annular ligament, Flex: flexor muscles origin, Ext: extensor muscles origin.

Рис. 4: Шкала оценки стабильности локтевого сустава, согласно которой каждая анатомическая структура получает 2 балла как основной стабилизатор (Красный) и 1 балл как вторичный стабилизатор (Синий). Консервативный подход необходим при ESS менее 3 баллов, в то время как 3 или более баллов указывают на необходимость хирургического лечения. HU: плечелоктевой сустав, MCL: медиальная коллатеральная связка, LUCL: латеральная локтевая коллатеральная связка, HR: плечелучевой сустав, RCL: лучевая коллатеральная связка, AL: кольцевая связка, Flex: место прикрепления мышц сгибателей, Ext: место прикрепления мышц разгибателей.



Fig. 5: Elbow dislocation after skiing accident (A) managed by closed reduction under fluoroscopic guidance (B). The ESS of 5 indicates surgical treatment. An MRI shows affection of the MCL, RCL flexor muscle avulsion (C) and complete disruption of LUCL (D).

Рис. 5: Вывих локтевого сустава после падения во время катания на лыжах (A), выведен с помощью закрытой репозиции под флюороскопическим контролем (B). ESS 5 баллов предполагает хирургическое лечение. МРТ визуализирует повреждение МКС, ЛКС, отрыв сухожилия мышц сгибателей (C) и полный отрыв ЛЛКС (D).

Table 1: Primary and Secondary elbow stabilizers

Primary and Secondary Elbow Stabilizers	
Primary Stabilizer	Secondary Stabilizer
Humeroulnar Joint	Radiohumeral Joint
Anterior Medial Collateral Ligament (aMCL)	Anullaris Ligament
Lateral Ulnar Collateral Ligament (LUCL)	Lateral Collateral Ligament (LCL)
	Extensor & Flexor muscles

Таблица 1: Первичные и вторичные стабилизаторы локтевого сустава

elbow for valgus/varus stress in 0°/30°/60°/90 degrees of flexion, the algorithm for diagnosis is shown on [4] (Table 2).

A splint in 90° of flexion is used for 4-5 days and in case of severe instability a Magnetic Resonance (MRI) is taken. A second clinical exam is made 5 days after the injury. Depending on the previous clinical exam one can in advance focus the examination for specific structures.

Treatment

The baseline to differentiate conservative vs surgical treatment is given by complexity and potentially instability of the injury. In order to objectively measure the instability, we use a grading system, which takes in consideration number and stability role of injured structures, either they are primary or secondary stabilizers. This Elbow Stability Score (ESS) was developed upon the anatomic basis of stability given by this structures as well as the behavior previously described in the Horii circle [15]. The grading system is based only in

clinical examination. ESS less than 3 points indicates conservative treatment, while 3 or more points indicates the need of surgical treatment (Fig. 4).

We get an MRI for the second clinical examination, and the anatomic injury will determine the exact conservative or surgical treatment, it is important to adequate assess the MRI, looking for free bodies, integrity of the flex/ext muscle-tendon insertions, or associated non diagnosed fractures (Fig. 5).

When conservative treatment is needed, a mechanical hinged brace is used in order to provide protection to the joint and allow early movement and physiotherapy. The brace is commonly used for 6 weeks and the therapy is focused on maintain the range of motion. After 6 weeks the exercises will be focusing on strengthening of the secondary stabilizers, it is important to maintain balance between wrist extensors and flexors.

The traumatic medial instability is relatively frequent, and happen without an evident elbow dislocation. In this type of

ванием, или, в случае сложного вывиха, под общим наркозом. Важно отметить, что до и после репозиции исследование сосудисто-неврологического статуса является обязательным. Репозиция должна быть подтверждена радиологическим исследованием, и, желательно, под флюороскопическим контролем. И в это же время с седацией / анестезией может быть проведено первое клиническое обследование (Рисунок 3).

Мы проводим вальгусный / варусный стресс - тесты со сгибанием на 0°/30°/60°/90°, алгоритм диагностики показан в (4) (Таблица 2). В течение 4-5 дней используется шина в положении сгибания на 90°, в случае тяжелой нестабильности проводится магнитно-резонансная томография (МРТ). Второе клиническое обследование проводится через 5 дней после травмы. С учетом результатов предыдущего клинического обследования, можно заранее сфокусировать его на определенные структуры.

Лечение

Выбор метода лечения (консервативное или хирургическое) обусловлен сложностью травмы и

потенциальной нестабильностью сустава при этой травме. Для объективной оценки нестабильности мы используем систему, которая учитывает количество пострадавших структур и их роль в стабилизации сустава (первичные или вторичные стабилизаторы). Шкала Стабильности Локтя (Elbow Stability Score, ESS) была разработана на основе модели анатомической стабильности за счет различных структур, а также с учетом состояния круга Хории, описанного ранее (15). Система оценки базируется только на данных клинического обследования. ESS менее 3 баллов предполагает консервативное лечение, в то время как 3 и более баллов указывают на необходимость хирургического лечения (Рисунок 4). Для второго клинического осмотра мы проводим МРТ, и именно анатомия травмы будет определять консервативный или хирургический вариант лечения, поэтому так важно адекватно оценить МРТ, выявив осколки, целостность сухожилий сгибателей и разгибателей, а также не диагностированные переломы. (Рисунок 5).

Когда требуется консервативное лечение, используется меха-

Table 2: Relation of the injured anatomic structure and the degrees of flexion during varus and valgus clinical examination

Relation of the Injured Anatomic Structure and the Degrees of Flexion during Varus and Valgus Clinical Examination	
Instability	Injury
0° varus	RCL + LUCL + ventral capsule
0° valgus	aMCL
30° varus	RCL > LUCL
30° valgus	aMCL > pMCL
60° varus	RCL ≥ LUCL
60° valgus	aMCL < pMCL
90° varus	LUCL
90° valgus	pMCL
>0° Extension	ventral Capsule + aMCL + RCL

Таблица 2: Соотношение повреждения анатомических структур и степени сгибания при варусном и вальгусном клиническом обследовании

injury it is important to remember the grading system, due to the capability for the flexor/pronator tendon to contain the injury or not. Therefore, when the continuity of the MCL and the flexor-pronator tendon is compromised (ESS > 3) the injury is treated surgically. When the MCL is avulsed from the bone it can be easily fixed to the anatomic origin below the medial epicondyle, using suture anchors and reattaching the conjoint flexor tendon in the same fashion. When reattachment of the MCL is not possible, MCL reconstruction has to be done. (See chronic MCL injury for technique) The repair is protected with a 90° flexion cast the first 5 days to improve the postoperative edema, followed of 6 weeks with a hinged mechanic brace progressed in flexion and extension as needed. However isolated MCL injuries without any other structure affected can successfully be treated conservatively with a hinged brace locked in 30° extension and 90° flexion for 2 weeks, followed by 2 weeks with ROM 0-20-100 and 2 weeks with 0-0-120. On the lateral side the LUCL instability commonly affect the RCL, extensor muscles and therefore surgical treatment is needed. This is observed on lateral instability from 0°-

90° of flexion. Reinsertion of the affected LUCL periosteal sleeve is sometimes possible. However when reinsertion is not possible reconstruction is needed.

Chronic Instability

Chronic instability can result from traumatic untreated injuries, as a consequence of elbow dislocation or repetitive trauma related to sports.

MCL

Chronic deficiency of the MCL is related often to specific sports injuries, widely described in overhead throwing athletes due to valgus overload [17] (e.g. baseball pitchers, cricket pitcher, handball) or to repetitive valgus trauma [1] (e.g., volleyball, goalkeepers). Usually pain and tenderness is

нический шарнирный аппарат внешней фиксации, который обеспечивает защиту сустава, позволяет выполнять ранние движения в суставе и проводить физиотерапию. Функциональная шина обычно применяется в течение 6 недель, терапия ориентирована на поддержание диапазона движений.

После 6 недель упражнения фокусируются на укреплении вторичных стабилизаторов, также важно поддерживать баланс между разгибателями и сгибателями лучезапястного сустава.

Острая травматическая медиальная нестабильность возникает относительно часто, и без очевидного вывиха локтевого сустава. При этом типе травмы особенно важно использовать шкалу стабильности для оценки прочности сухожилий сгибателей / пронаторов. Поэтому, когда целостность

МКС и сухожилий сгибателей-пронаторов нарушены (ESS > 3), травма лечится хирургическим методом. Когда МКС оторвана от кости, то она может быть легко зафиксирована к анатомическому месту прикрепления ниже медиального надмыщелка с помощью якорного фиксатора и повторного присоединения общего сухожилия сгибателей.

Если повторное прикрепление МКС не представляется возможным, должна быть проведена реконструкция МКС (См лечение хронического повреждения МКС).

В течение первых 5 дней локоть иммобилизуется с помощью гипсовой шины в положении сгибания на 90° с целью уменьшения послеоперационного отека, а затем в течение 6 недель - с помощью механического шарнирного аппарата внешней фиксации с возможностью сгибания и разгибания. Однако, изолированные травмы МКС без повреждения любой другой структуры можно успешно лечить консервативно, с помощью шарнирного аппарата, зафиксированного в положении разгибания на 30° и сгибания на 90° в течение 2 недель, затем 2-х недель в диапазоне движения 0-20-100 и 2-х недель - 0-0-120. На латеральной стороне нестабильность ЛЛКС обычно затрагивает ЛКС, мышцы-разгибатели, поэтому требуется хирургиче-



Fig. 6: The milking maneuver Test to assess the medial collateral ligament is performed with the patient elbow in 90° flexion, the humerus is fixed (A) and in full supination the thumb pulled posteriorly (B) and so valgus force is applied in the MCL.

Рис. 6: Прием «доения» для оценки состояния медиальной коллатеральной связки выполняются в положении сгибания локтя на 90°, плечевая кость зафиксирована (А) и в положении полной супинации большой палец тянут сзади (В), и, таким образом, на МКС воздействует вальгусная сила.

present over the medial aspect of the elbow and can be aggravated with activities including abduction of the shoulder and external rotation, or any activity increasing the valgus force on the medial side of the elbow. Tenderness over the ulnar nerve is common, Hoffmann-Tinnel sign can be positive. Specific maneuvers include a 30° valgus stress exam to assess widening of the medial compartment. Sometimes pain can be evoked with this maneuver.

The modified milking maneuver [18] performed in 70° of flexion, the thumb of the patient is pulled creating a valgus force eliciting pain or no end point. Dynamic examination offers better result as valgus stress

is applied in the whole range of motion, usually eliciting pain between 80 and 120°. This useful exam described by O'Driscoll is called the Moving Valgus Stress Test [14], is important to recognize that beyond 120° of flexion the bony structures contribute to stability (Fig. 6).

Diagnosis conventionally was made with positive MRI, valgus stress radiographs and clinical examination under anesthesia [3]. Usually full thickness tears can easily be diagnosed, however the incomplete tears or unstable MCL due to sports are hard to evaluate [23]. However MRI is useful to assess surrounding pathology due to instability, as bone marrow edema. and this is where the

свое лечение. Это выявляется при сгибании на 0°-90°. Иногда возможно повторное приращение периостального футляра поврежденной ЛЛКС. Однако когда повторное приращение не представляется возможным, необходимо выполнить реконструкцию связки.

Хроническая нестабильность

Хроническая нестабильность может возникнуть вследствие невылеченных своевременно травматических повреждений, вывиха локтевого сустава или повторяющихся спортивных травм.

МКС

Хроническое повреждение МКС часто связано с определенными спортивными травмами, как пра-

вило, у спортсменов, практикующих высокую подачу, вследствие вальгусной нагрузки (17) (например, у бейсбольного питчера, крикетного питчера, гандболиста), или повторяющейся вальгусной травмы (1) (например, у волейболистов, вратарей). Обычно на медиальной стороне локтя отмечается боль и болезненность при пальпации, которые могут усиливаться при определенных движениях, включая отведение плеча и наружную ротацию, или при любой деятельности, которая увеличивает вальгусную силу на медиальной стороне локтя. Также часто присутствует болезненность по ходу локтевого нерва, может быть положительным симптом Гофмана-Тиннеля. Специальный прием, вальгусный стресс на 30° позволяет оценить

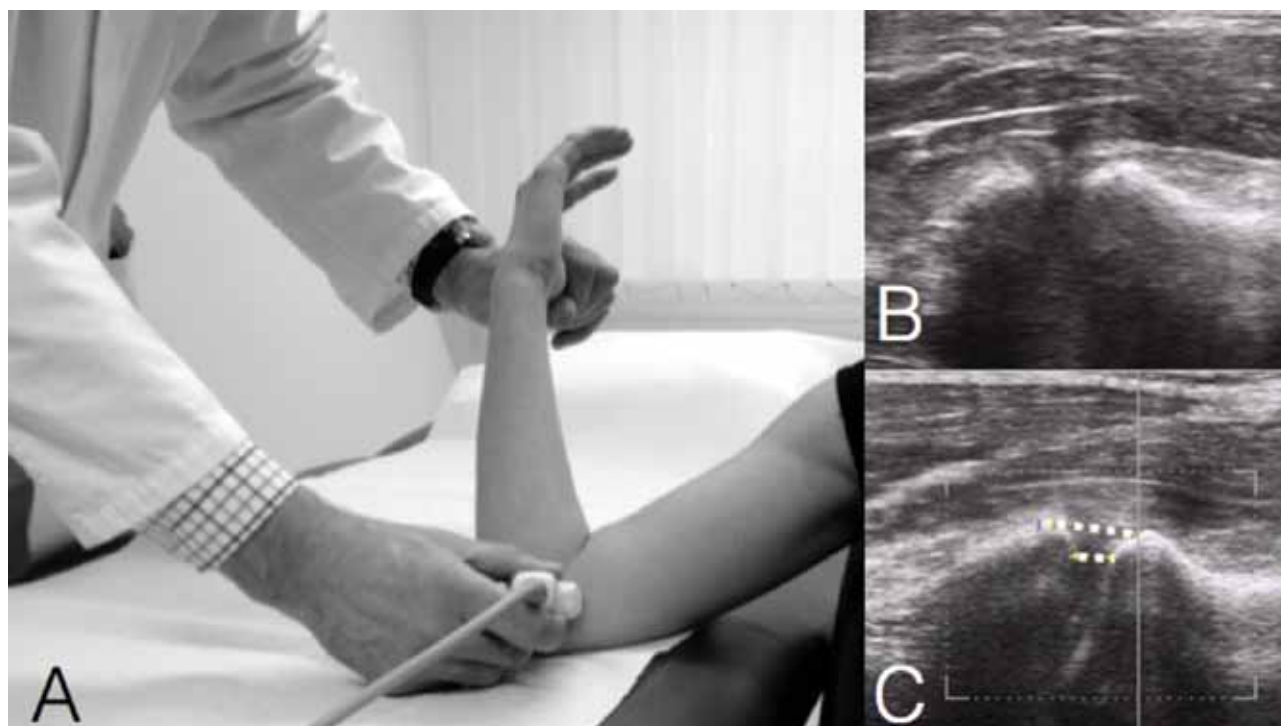


Fig. 7: Ultrasonographic evaluation of the Medial collateral ligament. Performed with the sitting patient, the transducer is located transversely to the humero-ulnar joint (A), distance between Humerus and Ulna is measured without stress (B) and with valgus stress (C).

Рис. 7: Ультразвуковое исследование медиальной коллатеральной связки у пациента в положении сидя. Датчик размещен перпендикулярно к плечелоктевому суставу (A), расстояние между плечевой и локтевой костями измеряется без вальгусного стресса (B), с вальгусным стрессом (C).

ultrasound plays an important role as a diagnostic tool. Although ultrasound has not been recommended by the European Society of Musculoskeletal Radiology for MCL and LUCL evaluation [6], widening of the medial space joint has already been measured on thrower athletes and compared with non-throwing side [19]. Widening of the medial joint line with valgus stress at 0-30° of flexion beyond 2 millimeters is considered as abnormal, although in throwing athletes 2.7 mm can be considered as normal [19], the measurement should be done in both elbows and correlated to symptoms and clinical findings (Fig. 7).

The strongest characteristic of the ultrasound imaging is that it can dynamically assess the ligamentous structures

and document the results of conservative treatment.

Conservative treatment can be intended in cases of vague symptoms without imaging support of injury. Strengthening of the flexor pronator muscle, as well as balance between flexor/pronator and extensor/supinator muscles should be achieved. When instability is corroborated by ultrasound and correlated to the symptoms and clinical findings, surgical treatment is needed.

Prior to reconstruction we perform in every case a full elbow diagnostic arthroscopy. This allows us to remove free bodies, synovial resection, osteophyte excision, evaluate the stability of the remaining structures and treat cartilage lesions if needed (Fig. 8).

медиальный отдел сустава. Иногда этот тест вызывает боль. Модифицированный прием «дояния», выполняют при сгибании на 70° (18), большой палец пациента тянут для создания вальгусной силы, что вызывает / не вызывает боль. Динамическое обследование обеспечивает лучший результат, так как вальгусный стресс применяется во всем диапазоне движения, как правило, вызывая боль между 80 и 120°. Этот полезный тест, описанный O'Driscoll, который называется «вальгусный стресс-тест в движении» (14), используется для того, чтобы убедиться, что при сгибании более, чем на 120° костные структуры обеспечивают стабильность (Рисунок 6).

Диагноз обычно подтверждается МРТ, рентгенографией вальгусного стресса и клиническим

обследованием под наркозом (3). Обычно разрыв связки на полную толщину может быть легко диагностирован, однако неполные разрывы или нестабильность МКС вследствие занятий спортом выявить сложно (23). Тем не менее, МРТ используется для визуализации соседних патологических изменений вследствие нестабильности, например, отека костного мозга. Важную роль в качестве диагностического инструмента играет ультразвуковое исследование (УЗИ). Несмотря на то, что УЗИ для визуализации МКС и ЛЛКС (6) не рекомендуется Европейским обществом мышечно-скелетной радиологии, медиальную полость сустава у спортсменов-метателей уже измеряют и сравнивают с не метательной стороной сустава (19). Ширина медиальной суставной щели при вальгусном стрессе при сгибании

MCL reconstruction is done with a docking technique, commonly using a 10 mm medial triceps autograft, although palmaris longus or allograft can be used. The technique is performed on supine decubitus. A tourniquet is used at maximum 250mmHg. Through a medial conventional approach, after proper preparation, two converging tunnels are made in the ulnar sublime tubercle, then a tunnel is made in the anterior aspect of the medial epicondyle. Once the isometric flexion point is found, the graft is passed through the ulna and fixed in the isometric point. Postoperative treatment start with a 90° flexion splint for 5 days. Then a blocked hinged brace is used from 0-30 for the first 3 weeks, from the 4th is progressed on a pain free range of motion, and full range of motion allowed after the 6th week. Strengthening start at the 7th week. Sports are allowed at 12th week with the use of a special sport brace. High contact sports are allowed until the 6th month.

LACL

Lateral chronic instability is often misunderstood. We consider that the adequate knowledge of the lateral complex ligament function allows the surgeon to treat this injuries. The lateral complex as described previously, is composed by different structures that play either a role to fixed the radial head to the ulna and as a varus constrain or posterior rotatory subluxation when the forearm is supinated. The term posterolateral rotatory instability (PLRI) was first

described by O'Driscoll [11] as the most recurrent posttraumatic instability of the elbow.

Frequently a history of trauma is correlated to the symptoms. Physical complaints can include lateral pain, locking, dislocation or radial epicondylitis like symptoms.

The physical exam can be normal, conventional varus stress examination is usually negative and special maneuver should be made.

The "gold standard" for PLRI is the posterolateral shift test originally described by O'Driscoll. For this maneuver the patient lay down on supine position. The elbow is then flexed to 90°, the forearm is fully supinated and the elbow slowly extended. As the elbow extent the maneuver is trying to subluxate the radius-ulnar joint away from the humerus. Commonly the elbow will reduce from the subluxated or dislocated position to the reduced position as full extension is achieved. However this maneuver is not always possible to do, as could be uncomfortable for the patient. It is better done under sedation.

MRI usually gives few or none data regarding to lateral instability. Sometimes lesions secondary to instability can be seen, as bone marrow edema, or cartilage lesions due to chronic subluxation. Varus X ray can offer some useful information. As described by Teixeira, the lateral structures can be identified by ultrasound [22]. However measurement of the lateral compartment is to

на 0-30° более 2 миллиметров считается аномальной, хотя у спортсменов-метателей 2,7 мм может рассматриваться как норма (19). Измерение должно быть проведено в обоих локтевых суставах и согласовано с симптомами и клиническими данными (Рисунок 7). Сильной стороной УЗИ является то, что связочный аппарат может быть оценен в динамике, и, таким образом, может быть описан результат консервативного лечения. Консервативное лечение может быть проведено в случае размытых симптомов без визуализационного подтверждения травмы. Лечение включает укрепление мышечной группы сгибателей / пронаторов, а также достижение баланса между сгибателями / пронаторами и разгибателями / супинаторами.

Если нестабильность подтверждается УЗИ и согласуется с симптомами и данными клинического обследования, требуется хирургическое лечение. Перед реконструкцией мы проводим диагностическую артроскопию локтевого сустава. Это позволяет выполнить удаление осколков, синовиальную резекцию, иссечение остеофитов, оценить устойчивость оставшихся структур и вылечить поражения хряща. (Рисунок 8).

Реконструкция МКС выполняется с помощью техники стыковки, обычно с использованием 10 мм аутотрансплантата из трехглавой мышцы, хотя могут быть использованы длинная мышца или аллотрансплантат. Процедура проводится в положении супинации. Жгут используется при максимальном давлении 250mmHg. Через медиальный традиционный доступ, после надлежащей подготовки, создаются

два сходящихся канала в области бугристости локтя, затем продлевается канал на передней поверхности медиального надмыщелка. После того, как найдена изометрическая точка сгибания, трансплантат через локтевую кость фиксируют в изометрической точке.

Послеоперационную реабилитацию начинают с наложения шины в положении сгибания на 90° в течение 5 дней. Затем используется шарнирный аппарат фиксации с амплитудой движения 0-30° в течение первых 3 недель, с 4-й недели расширяется диапазон безболезненных движений, полный диапазон движения допускается после 6-й недели. Укрепление мышц начинают на 7-ой неделе. Занятия спортом разрешаются на 12-й неделе с использованием специального спортивного ортеза. Высококонтактные виды спорта не допускаются до 6-го месяца.

ЛЛКС

Латеральная хроническая нестабильность локтевого сустава часто недопонимается врачами. Мы считаем, что хорошее знание функций латерального комплекса связок позволяет хирургу своевременно лечить это повреждение.

Латеральный комплекс, как описано выше, состоит из различных структур, которые играют роль либо в фиксации головки лучевой кости к локтевой кости, либо в варусном ограничении или сдерживании заднего ротационного подвывиха при супинированном предплечье.

Термин «заднелатеральная ротационная нестабильность, (ЗЛРН)» был впервые введен O'Driscoll (11) для описания наиболее часто рецидивирующей посттравматической

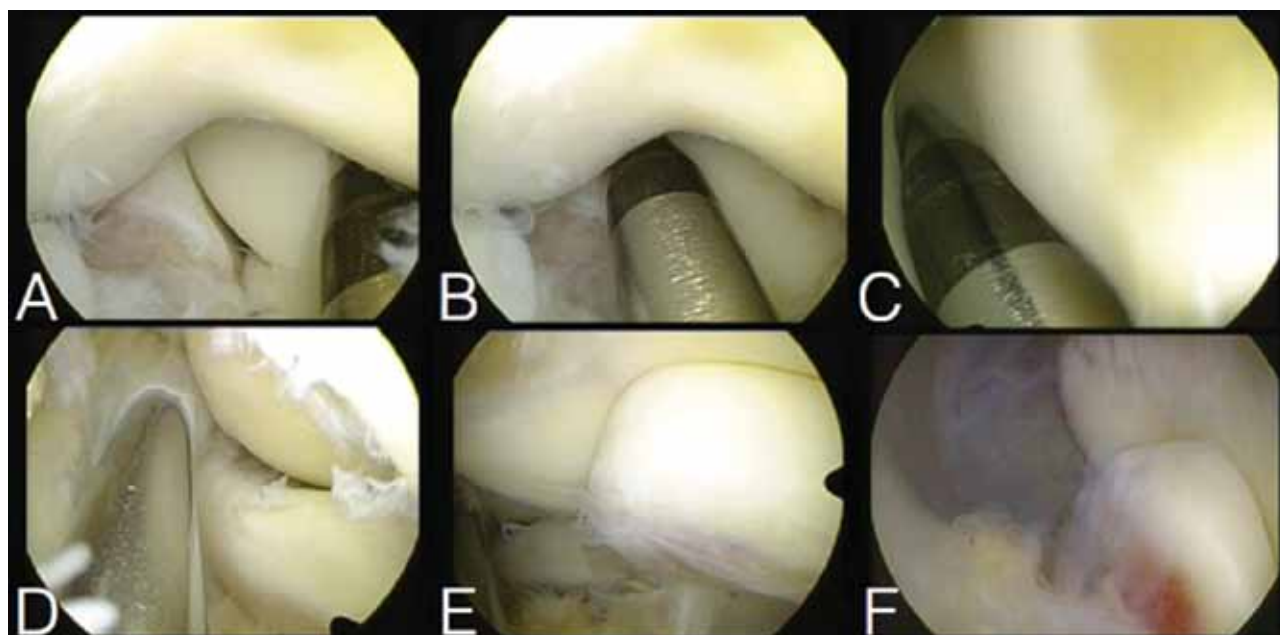


Fig. 8: Arthroscopic stability evaluation of the radio-humeral joint (A), radio-ulnar joint (B), Humero-ulnar joint (C). In the anterior compartment congruence is evaluated within the capitellum (D), the throclea (E) and the Coronoid process (F).

Рис. 8: Артроскопическая оценка стабильности плечелучевого сустава (A), лучелоктевого сустава (B), плечелоктевого сустава (C). В передней камере исследуется головочка плечевой кости (D), блок плечевой кости (E) и венечный отросток (F).

complicated and therefore we base our therapy in the clinical findings.

Conservative treatment includes a rehabilitation program with strengthening of the extensor/supinator muscles. However surgical treatment should be done when conservative methods fail to achieve improvement.

Every elbow is assessed under anesthesia prior to the surgical procedure. Elbow arthroscopy is performed in lateral decubitus with the affected side hanging from a well padded arm holder, tourniquet is used at maximum 250mmHg. A conventional 3 portal diagnostic arthroscopy is performed using a direct posterior trans-tricipital portal, a soft spot lateral portal and anterior direct portal. The posterior direct and soft spot will be part of the lateral approach when LUCL reconstruction

is needed. A full diagnostic arthroscopy is performed, assessment of the instability can be performed by a stress test with Wissinger rod stick under direct visualization of the three joints.

Reconstruction of the LUCL is performed taking in consideration the anatomic insertion of LUCL in the supinator crest. A 10 mm medial triceps autograft is used. The technique is performed on supine decubitus. A tourniquet is used at maximum 250mmHg.

Through a conventional Kocher approach, after proper dissection, the isometric point is identified using two K wires and a suture within the lateral epicondyle and the ulna near the supinator crest, the isometric point is assessed with flexion and extension of the elbow. After adequate localization a first unicortical tunnel in the

chеской нестабильности локтевого сустава. Как правило, в анамнезе присутствует травма, которая коррелирует с симптомами. Физические жалобы могут включать латеральную боль, ограничение подвижности; отмечаются симптомы вывиха или лучевого эпикондилита. Физикальный осмотр может не выявить изменений, обычный варусный стресс-тест, как правило, отрицательный, поэтому применяется специальный прием.

«Золотым стандартом» при ЗЛРН является тест заднелатерального смещения, первоначально описанный O'Driscoll. Для его проведения пациент принимает лежащее положение. Затем локтевой сустав сгибается на 90°, предплечье полностью супинируется, и локоть медленно разгибается. Далее проводятся попытки смещения лучелоктевого сустава от плечевой кости или вывиха. Обычно подвывих или вывих локтевого сустава можно вправить из положения полного

разгибания. Однако этот тест не всегда возможно выполнить без дискомфорта для пациента, поэтому его лучше провести под наркозом.

МРТ при латеральной нестабильности обычно предоставляет мало данных (чаще признаки вообще отсутствуют). Иногда могут быть видны вторичные изменения - отек костного мозга, поражение хрящей, которые вызывает хронический подвывих. Варусная рентгенография может дать некоторую полезную информацию. Согласно Teixeira, латеральные структуры могут быть визуализированы с помощью ультразвука (22). Однако измерение латеральной внутрисуставной полости представляется очень сложным, поэтому наша терапия определяется данными клинического обследования. Консервативное лечение включает в себя реабилитационную программу по укреплению мышечных групп разгибателей / супинаторов. Однако, когда консерватив-

ulna is performed and the graft fixed with a unicortical button, the humeral tunnel is done and the graft inserted and fixed. The passive range of motion is assessed intraoperatively. Special attention is placed on reinsertion of the extensor common tendon.

Postoperative treatment start with a 90° flexion splint for 5 days. Then a blocked hinged brace is used from 0-30 for the first 3 weeks, from the 4th is progressed on a pain free range of motion, and full range of motion allowed after the 6th week. Strengthening start at the 7th week. Sports are allowed at 12th week with the use of a special sport brace. High contact sports are allowed until the 6th month.

Conclusion

In order to treat the unstable elbow, and extensive anatomic and biomechanic understanding is necessary. The great variety of injuries depend on the mechanism of injury, the direction of the force vectors, the position of the forearm, or in the case of specific injuries the relation to repetitive trauma or overload stress.

A clinical algorithm should be followed to adequate clarify which structures are being affected and with the use of

specific physical examination maneuvers as well as imaging methods, an accurate diagnosis can be made and specific treatment either conservative or surgical chosen. The objective of the treatment is to restore the anatomy, the stability and the function of the extremity.

The clinical outcome depend on the accuracy to diagnose and treat the overlying injuries. A long learning curve is needed in order to perform elbow arthroscopy as well as ligament reconstruction, and further training is advised.

ные методы не дают улучшения, должно быть проведено хирургическое лечение.

Перед хирургическим вмешательством каждый локтевой сустав обследуется под наркозом.

Артроскопия локтевого сустава выполняется в латеральном положении с подвешенной пораженной конечностью с помощью мягко обитого держателя, жгут используется с максимальным показателем 250mmHg.

Обычная диагностическая артроскопия выполняется с использованием 3х портов: прямого заднего порта через трехглавую мышцу, латерального мягкотканного порта и переднего прямого порта. Прямой задний и мягкотканый порты, если потребуется, станут частью латерального подхода при реконструкции ЛЛКС. Выполняется полная диагностическая артроскопия, оценка нестабильности может быть выполнена путем стресс-теста с пирамидальным стилетом Wissinger с непосредственной визуализацией трех суставов. Реконструкция ЛЛКС осуществляется с учетом ее анатомического прикрепления к гребню супинатора. Используется 10 мм аутотрансплантат из трехглавой мышцы. Операция проводится в положении супинации. Жгут используется при максимальном давлении 250mmHg. Через традиционный доступ Kocher, после диссекции, с помощью двух спиц Кишнера и шва через латераль-

ный надмыщелок и локтевую кость около гребня супинатора, во время сгибания и разгибания локтя определяется изометрическая точка.

После адекватной локализации создается первый уникортикальный канал в локтевой кости и с помощью уникортикальной кнопки фиксируется трансплантат, затем продельвается канал в плечевой кости, в который также вкладывается и фиксируется трансплантат. Интраоперационно оценивается пассивный диапазон движений. Особое внимание уделяется повторному прикреплению общего сухожильного начала раггибателей.

Послеоперационное лечение начинают с наложения шины в положении сгибания на 90° в течение 5 дней. Затем используется шарнирный внешний аппарат с амплитудой движения 0-30° в течение первых 3 недель, с 4-й недели расширяется диапазон безболевого движения, полный диапазон движения допускается после 6-й недели. Укрепление мышц начинается на 7-й неделе. Занятия спортом разрешаются с 12-й недели с использованием специальных спортивных ортезов. Высококонтактные виды спорта не допускается до 6-го месяца.

Выводы

Для лечения нестабильности локтевого сустава необходимо

References

1. Akgun U, Karahan M, Tiryaki C, Erol B, Engebretsen L. Direction of the load on the elbow of the ball blocking handball goalie. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(5):522-530.
2. Beingessner DM, Dunning CE, Gordon KD, Johnson JA, King GJ. The effect of radial head excision and arthroplasty on elbow kinematics and stability. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86(8): 1730-1739.
3. Eygendaal D, Safran MR. Postero-medial elbow problems in the adult athlete. *Br J Sports Med.* 2006; 40(5): 430-434.
4. Eygendaal D, Valstar ER, Söjbjerg JO, Rozing PM. Biomechanical Evaluation of the Elbow Using Roentgen Stereophotogrammetric Analysis: evaluation of the elbow using roentgen stereo photogrammetric analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 396: 100-105.
5. Hildebrand KA, Patterson SD, King GJ. Acute elbow dislocations: Simple and complex. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:63-79.
6. Klausner AS, Tagliafico A, Allen GM, Boutry N, Campbell R, Court-Payen M, Grainger A, Guerini H, McNally E, O'Connor PJ, Ostlere S, Petros P, Reijnen M, Sconfienza LM, Silvestri E, Wilson DJ, Martinoli C. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: A Delphi-based consensus paper of the European society of musculoskeletal radiology. *Eur Radiol.* 2012;22: 1140-1148.
7. Lanting BA, Ferreira LM, Johnson JA, Athwal GS, King GJ. The effect of excision of the radial head and metallic radial head replacement on the tension in the interosseous membrane. *Bone Joint J.* 2013; 95(10): 1383-1387. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.31844.e
8. Morrey BF, An KN, Stormont TJ. Force Transmission through the radial head. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:250-256.
9. Morrey BF, Tanaka S, An KN. Valgus stability of the elbow. A definition of primary and secondary constraints. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 187-195.
10. Munshi M, Pretterklieber ML, Chung CB, Haghighi P, Cho J, Trudell DJ, Resnick D. Anterior bundle of ulnar collateral ligament: evaluation of anatomic relationships by using MR imaging, MR orthography, and gross anatomic and histologic analysis. *Radiology.* 2004;231: 797-803.
11. O'Driscoll SW, Bell DF, Morrey BF. Posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(2):225-233.
12. O'Driscoll SW, Horii E, Morrey BF, Carmichael SW. Anatomy of the ulnar part of the lateral collateral ligament of the elbow. *Clin Anat.* 1992; 5: 296-303.
13. O'Driscoll SW, Jupiter JB, King GJ, Hotchkiss RN, Morrey BF. The unstable elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:724.
14. O'Driscoll SW, Lawton RL, Smith AM. The "moving valgus stress test" for medial collateral ligament tears of the elbow. *Am J Sports Med.* 2005;33:231-239.
15. O'Driscoll SW, Morrey BF, Korinek S, An K. Elbow subluxation and dislocation. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;280: 186-197.
16. Regan VW, Morrey BF. Fractures of the coronoid process of the ulna. *J Bone and Joint Surg.* 1989;71:1348-1354.
17. Sabick MB, Torry MR, Lawton RL, Hawkins RJ. Valgus torque in youth baseball pitchers: A biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(3):349-355.
18. Safran M, Ahmad CS, Elattrache NS. Ulnar collateral ligament of the elbow. *Arthroscopy.* 2005;21:1381-1395.
19. Sasaki J, Takahara M, Ogino T, Kashiwa H, Ishigaki D, Kanauchi Y. Ultrasonographic assessment of the ulnar collateral ligament and medial elbow laxity in college baseball players. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:525-531.
20. Schaeffeler C, Waldt S, Woertler K. Traumatic instability of the elbow - anatomy, pathomechanisms and presentation on imaging. *Eur Radiol.* 2013;23: 2582-2593. doi: 10.1007/s00330-013-2855-5
21. Seki A, Olsen BS, Jensen SL, et al. Functional anatomy of the lateral collateral ligament complex of the elbow: Configuration of Y and its role. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002; 11(1): 53-59.
22. Teixeira PAG, Omoumi P, Trudell DJ, Ward SR, Lecocq S, Blum A, Resnick DL. Ultrasound assessment of the lateral collateral ligament complex of the elbow: imaging aspects in adverse and normal volunteers. *Eur Radiol.* 2011 Jul;21(7):1492-8.
23. Timmerman LA, Schwartz ML, Andrews JR. Preoperative evaluation of the ulnar collateral ligament by magnetic resonance imaging and computed tomography arthrography. Evaluation in 25 baseball players with surgical confirmation. *Am J Sports Med.* 1994;22:26-31.
24. Williams GR, Yamaguchi K, Ramsey M, Galatz L. Shoulder And Elbow Arthroplasty. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

хорошее знание его анатомии и биомеханики. Разнообразие травм локтевого сустава обусловлено механизмом травмы, направлением векторов сил, положением предплечья, или, в случае определенных травм, повторяемостью стрессовой нагрузки.

В клинической практике должен соблюдаться определенный алгоритм, чтобы выяснить, какие структуры сустава подвержены воздействию, и с помощью конкретных стрессорных тестов, а также методов визуализации, поставить точный диагноз и провести консервативное или оперативное лечение. Целью лечения является восстановление анатомии, стабильности и функции сустава. Клинический результат зависит от точности диагностики и лечения причины нестабильности. Для того чтобы выполнить артроскопию локтя и реконструкции связок, необходима длинная кривая обучения, также рекомендуется и дальнейшее усовершенствование в этой области.

Dr. Alberto Guevara-Alvarez (MD)
Prof. Dr. Andreas Imhoff (MD)
Ass.Prof. Dr. Andreas Lenich (MD)

Department of Sportorthopaedics
Klinikum rechts der Isar
Technische University of Munich
Ismaningerstr. 22
81675 Munich, Germany
Phone: ++49-89-4140 7421
sportortho@lrz.tum.de

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.

Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Modern Treatment of Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer

Циторедуктивная хирургия и гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC): современный метод лечения перитонеального карциноматоза при колоректальном раке

Keywords: peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, colorectal carcinoma

Introduction

Up to recently peritoneal metastases of a colorectal primarius were associated with a very poor prognosis and seen as a terminal, palliative tumor manifestation. (Ultra-) radical cytoreductive surgery combined with heated intra-peritoneal chemotherapy is an established, modern therapeutic approach for these patients, which has developed over the last ten years.

The fact that a peritoneal tumor manifestation should not be seen as a systemic but a locoregional tumor spreading led to a therapeutic shift from „best supportive care“ to a radical curative surgery.

The combination of oncologic surgery including the resection of all macroscopic tumor localisations within the peritoneal cavity and the delivery of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) destroying microscopic tumor islets is clearly associat-

ed with a better survival of this subgroup of stage IV colorectal cancer patients.

Over the last decade better surgical techniques and more standardized methods to deliver the HIPEC solution dramatically improved the morbidity and mortality of our oncologic patients. Besides these technical improvements especially the selection criteria of patients have been well-defined and thus led to a mortality, which is nearly comparable to other major operations.

Diagnosis of Peritoneal Carcinomatosis

In contrast to most other diseases patient's history and clinical examination fail in most cases to diagnose peritoneal carcinomatosis at early stages. Consequent surveillance and monitoring of an oncologic patient is the most important element in the diagnostic pathway of peritoneal carcinomatosis. Nevertheless CT or PET-CT scans only have a sensitivity of 82-91% (1). Consequently the diagnostic laparoscopy is the key diagnostic tool to detect peritoneal

Ключевые слова: перитонеальный карциноматоз, циторедуктивная хирургия, колоректальный рак

Введение

До недавнего времени перитонеальные метастазы первичной колоректальной карциномы ассоциировались с очень плохим прогнозом и рассматривались как проявления терминальной, паллиативной стадии опухоли. В течение последних десяти лет был разработан современный терапевтический метод - (ультра) радикальная циторедуктивная хирургия в сочетании с термической внутрибрюшинной химиотерапией.

Тот факт, что поражение брюшины стали рассматривать не как системное, а как локальное распространение опухоли, привело к изменению терапевтического подхода от « поддерживающей терапии » к радикальной хирургии.

Сочетание онкологической хирургии, в том числе резекции всех макроскопических опухолей в брюшной полости, и применение интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (intraoperative

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC), которая уничтожает микроскопические островки опухоли, четко ассоциировано с лучшей выживаемостью в подгруппе пациентов с раком ободочной и прямой кишки IV стадии.

За последнее десятилетие, за счет улучшения хирургической техники и более стандартизированных методов выполнения HIPEC, значительно уменьшилась заболеваемость и смертность наших онкологических больных. Кроме этих технических усовершенствований, были четко определены критерии отбора пациентов, вследствие чего, смертность стала сопоставима с таковой при проведении других объемных операций.

Диагностика перитонеального карциноматоза

В отличие от большинства других заболеваний, для диагностики перитонеального карциноматоза на ранних стадиях, недостаточно истории заболевания и клинического обследования. Последовательное наблюдение и мониторинг онкологического пациента является наиболее важным элементом в диагности-

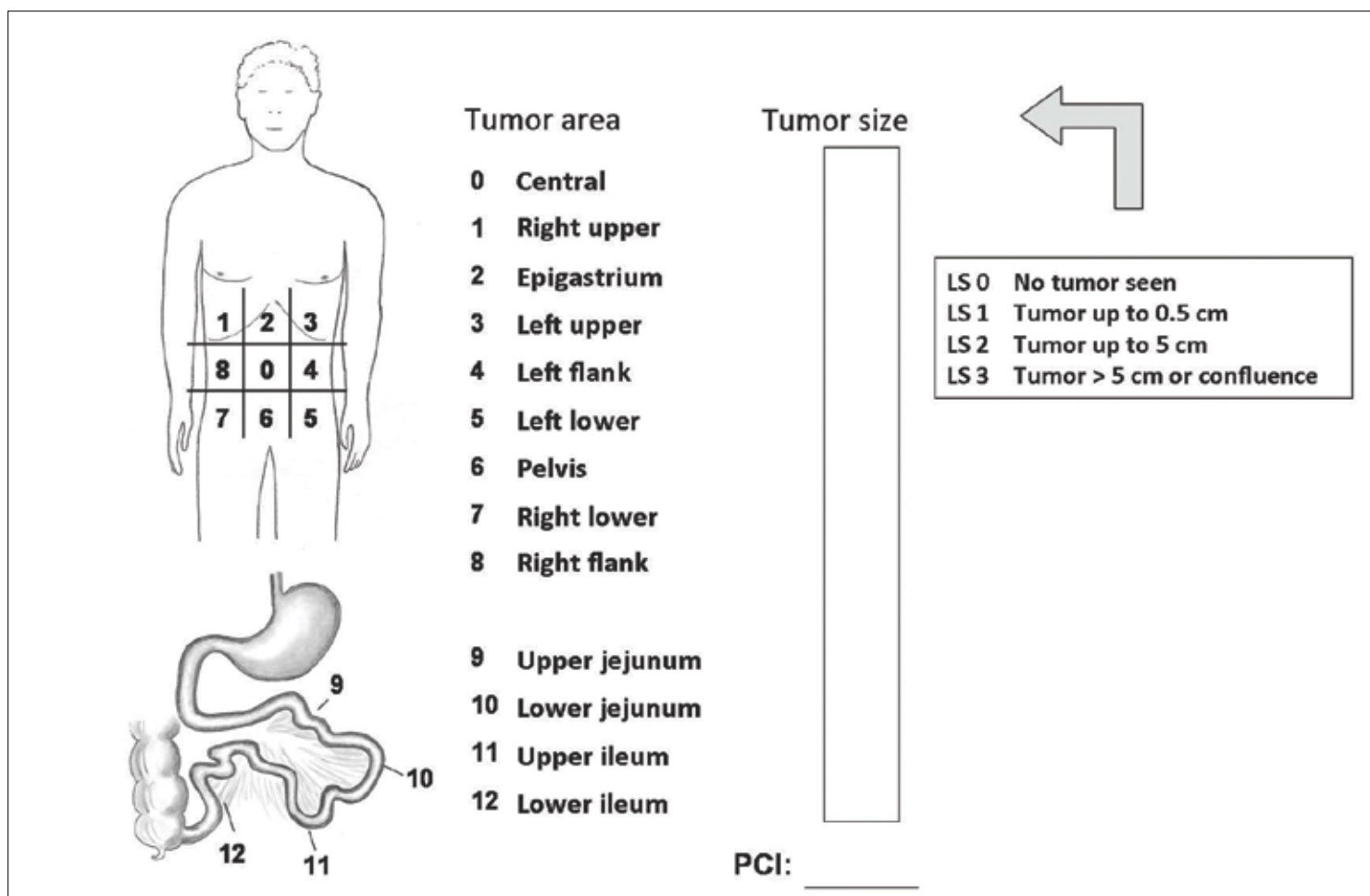


Fig. 1

Рис. 1

carcinomatosis, allowing both the diagnosis and the evaluation of the extend of peritoneal tumor spreading. Experienced surgeons in experienced tumor centers take specimen of further histopathological examination, describe and document the extend and localisation of peritoneal tumor islets and thus are able to decide, if the patient should undergo cytoreductive surgery immediately or after neoadjuvant (radio-) chemotherapy.

The peritoneal carcinomatosis index (PCI) is the established scoring system to document the extend of peritoneal carci-

nomatosis (Washington Cancer Institute, see Fig. 1). The score goes from 0 to 39.

Cytoreductive Surgery

The aim of cytoreductive surgery is the complete resection of visible peritoneal carcinomatosis. Depending on the intraoperative situation this includes the resection of the parietal and visceral peritoneum, combined with a removal of the major omentum. Typically surgery includes an rectal resection en bloc with the peritoneum of the small pelvis. While modern surgery allows extended operations up to multi-visceral resections a

ческом алгоритме перитонеального карциноматоза.

Однако чувствительность КТ или ПЭТ-КТ составляет только 82-91% (1). Следовательно, диагностическая лапароскопия является ключевым диагностическим инструментом для обнаружения перитонеального карциноматоза, что позволяет и поставить диагноз и провести оценку распространения перитонеальной опухоли.

Опытные хирурги в специализированных онкологических центрах получают образец ткани для дальнейшего гистологического исследования, описывают

и документируют локализацию перитонеальных опухолевых островков и, таким образом, могут решить, нужно ли проводить пациенту циторедуктивную хирургию немедленно или после неoadъювантной (радио-) химиотерапии. Индекс перитонеального карциноматоза (ИПК) является признанной системой оценки при описании распространения перитонеального карциноматоза (Washington Cancer Institute, см рисунок 1). ИПК оценивается от 0 до 39.

Циторедуктивная хирургия

Цель циторедуктивной хирургии - полная резекция видимого перитонеального карциноматоза. В за-

Table 1

chemo-therapeutic	dosage	penetration (mm)	effect increased by hyperthermia?	effect by additional 5-FU i.v.?
oxaliplatin	200-460	1-2	yes	possibly
cisplatin	50-250	1-3	yes	not clear
5-Fluorouracil	400-650	0,2	no	no
mitomycine	20-35	2	yes	possibly

Таблица 1

peritoneal carcinomatosis of large parts of the small intestine or of the mesenteric root often forbids surgery with a curative intention (Fig. 2, 3, 4). Every operative report should include the oncologic result of cytoreductive surgery, which is evaluated by the „completeness of cytoreduction“ (CC-) score.

After surgery 42-43°C hot HIPEC solution is applied via large tubes. Roll pumps guarantee an equal perfusion and temperature of the peritoneal cavity. While the exact solution protocols vary between different cancer centers the chemotherapeutics mainly used are cisplatin, mitomycin and oxaliplatin (Table 1).

Studies revealed that the increased temperature of the chemotherapeutics enhances their tissue penetration and cytotoxicity. Over the last decade most centers furthermore apply a synchronous intravenous chemotherapy (typically 5-Fluorouracil) during HIPEC procedure. It is a known fact that systemic 5 Fluorouracil accumulates in the peritoneal cavity (2).

Outcome

While literature is still contradictory concerning gastric and ovarian cancer, cytoreductive surgery plus HIPEC developed to an established therapeutic approach for stage IV colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis.

At diagnosis peritoneal carcinomatosis is detected in 10-15 % of patients with colorectal cancer. 25 % in this subpopulation show no metastases in bones, liver or lung and thus should be considered for HIPEC therapy [3, 4].

In 2003 the Dutch-Tirial (n=105) recruited patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis without further tumor manifestations from 1998 to 2001. According to a randomized controlled study protocol patients were treated either with systemic chemotherapy (5-fluorouracil and leucovorin plus/minus palliative surgery) or with cytoreductive surgery, HIPEC (Mitomycin C) combined with the above-mentioned systemic chemotherapy. The outcome was dramatically improved in the HIPEC study group with a median survival of

висимости от интраоперационной ситуации, это может включать резекцию париетальной и висцеральной брюшины в сочетании с удалением большого сальника. Обычно операция включает в себя ректальную резекцию единым блоком с брюшиной малого таза.

В то время как современная хирургия позволяет расширить объем операции до мульти-висцеральных резекций, при перитонеальном карциноматозе крупных отрезков тонкой кишки или мезентериальной брыжейки хирургия с лечебной целью часто запрещена (рисунок 2, 3, 4).

Каждое описание операции должно включать в себя онкологический результат циторедуктивной хирургии, «полноту циторедукции» («completeness of cytoreduction»), которая оценивается по шкале CC.

После операции через большие трубки вводится HIPEC раствор с температурой 42-43 ° C. Современные помпы обеспечивают равномерную перфузию и температуру по всей брюшной полости. Хотя существующие лечебные протоколы варьируют

между различными онкологическими центрами, в основном, используются химиотерапевтические препараты цисплатин, митомин и оксалиплатин (табл 1).

Исследования показали, что повышение температуры химиотерапевтических препаратов усиливает их проникновение в ткани и цитотоксичность. За последнее десятилетие большинство центров, кроме того, во время процедуры HIPEC применяют синхронную внутривенную химиотерапию (обычно 5-фторурацил). Это известный факт, что системный 5 фторурацил аккумулируется в брюшной полости (2).

Результаты

В то время, как научная литература по-прежнему остается противоречивой относительно рака желудка и яичников, циторедуктивная хирургия с HIPEC применяется в качестве терапевтического метода у пациентов с IV стадией рака ободочной и прямой кишки с перитонеальным карциноматозом. При постановке диагноза, перитонеальный карциноматоз обнаруживается у 10-15% пациентов с колорек-

Table 2

Author		Number of Patients	Median Survival (months)	Survival after x Years (%)			
colorectal carcinoma				1	2	3	5
Glehen et al.	53	12,8	55	32			11
Shen et al.	77	16	56			25	17
Verwaal et al.	117	21,8	75			28	19
Yan et al.	50	29	79	67	39		
Weber et al.	30	24,3	73	55	12		
Elias et al.	30	60,1		73	53		48

Таблица 2

22.3 months (vs. 12.6 months, $p < 0.05$) (5).

Despite there is still a lack of randomized controlled trials, surgeons can achieve 5-year survival rates between 30 to 50% by performance of cytoreductive surgery combined with HIPEC. As shown below the survival depends on different prognostic factors (6) (Table 3):

- No evidence of extra-abdominal disease
- Up to three small, resectable parenchymal hepatic metastases
- No evidence of biliary obstruction
- No evidence of ureteral obstruction
- No evidence of intestinal obstruction at more than one site
- Small bowel involvement: no evidence of gross disease in the mesentery with several segmental sites of partial obstruction
- Small volume disease in the gastro-hepatic ligament
- ECOG performance status two or less

In 2009 Elias et al published a median survival of 62.7 months (vs. 23.9 months) for patients with peritoneal carcinoma-

tosis without further tumor spreading ($n=48$), who were treated with radical surgery plus HIPEC with oxaliplatin, but furthermore underwent neoadjuvant chemotherapy. An excellent five-year survival of 51% vs. 13% (control group) underlines the potential of a new multimodal approach additionally including neoadjuvant chemotherapy (7). The German COMBATAC (COMBined Anticancer Treatment of Advanced Colorectal Cancer) trial investigates the potential of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of a colon cancer (K-RAS wild-type). In this phase-II study patients undergo cytoreduction and HIPEC (Oxaliplatin i.p., 5-FU/Leucovorin i.v.), but furthermore receive FOLFOX/FOLFIRI + Cetuximab 3 months prior and after surgery (Table 2).

Morbidity

Modern treatment of peritoneal carcinomatosis mostly includes multivisceral resections, which are associated with a mortality of 3% and a morbidity of about 30%. Despite one should expect an increased surgical

тальным раком. У 25% больных в этой субпопуляции отсутствуют метастазы в костях, печени или легких и, следовательно, для них следует рассмотреть вариант HIPEC терапии [3, 4].

В 2003 году в исследовании Dutch -Tiral ($n = 105$) принимали участие пациенты с колоректальным раком и перитонеальным карциноматозом без дальнейших проявлений опухоли с 1998 по 2001 гг. Согласно протоколу рандомизированного контролируемого исследования, пациентов лечили либо системной химиотерапией (5-фторурацил и лейковорин плюс / минус паллиативная хирургия), либо методом цитотоксической хирургии с HIPEC (Митомицин C) в сочетании с вышеуказанной системной химиотерапией.

Результат был значительно лучше в группе с HIPEC: с медианой выживаемости 22,3 месяцев (против 12,6 месяцев, $p < 0,05$) (5). Несмотря на недостаточное число рандомизированных контролируемых исследований, хирурги уже могут достичь 5-летней выживаемости 30 -50% после проведения циторедуктивной хирургии в сочетании с HIPEC.

Как будет показано ниже, выживаемость зависит от различных прогностических факторов (6) (таблица 3):

- Нет признаков экстра-абдоминального поражения
- Не более трех небольших, резектабельных паренхиматозных печеночных метастазов
- Нет признаков обструкции желчных путей
- Нет признаков обструкции мочеточника
- Обструкция кишечника только в одном сегменте
- Небольшое поражение кишечника: нет признаков тотального поражения брыжейки с частичной обструкцией нескольких сегментов кишечника
- Незначительное поражение желудочно-печеночной связки
- Состояние по шкале ECOG - два или меньше

В 2009 году Elias с соавт сообщил о медиане выживаемости 62,7 месяцев (против 23,9 месяцев) у пациентов с перитонеальным карциноматозом без дальнейшего распространения опухоли ($N = 48$), которые лечились методом радикальной хирургии с HIPEC с оксалиплатином, и, кроме того, получали неoadъювантную химиотерапию.

Table 3

Positive	Negative
female	ileus
< 65 years	aszites
adjuvant chemotherapy	liver metastases
complete cytoreduction	lymph node metastases
cancer of the appendix	neoadjuvant chemotherapy
synchronous peritoneal carcinomatosis	bad tumor grading
	rectal cancer

Таблица 3

complication rate Chua et al. published that the morbidity is comparable to other major surgical interventions, if surgery is performed in experienced centers (8). Typical complications are anastomotic leakage, postoperative bleeding, intraabdominal abscesses and an increased risk of pancreatitis. Yan et al. were able to identify an operation time of more than 7 hours, a four quadrant peritonectomy and an anastomosis of the colon as independent risk factors for grade IV morbidity. At our hospital patients are monitored on intensive care/ intermediate care for 3-4 days. During that phase interdisciplinary teams treat these patients and focus their attention on the four „columns“ of postoperative therapy: volume management, ventilation, temperature management and pain therapy.

While „normal“ patients after visceral surgery require 6-8 ml/kg/h fluid substitution HIPEC patients need up to 12 ml/kg/h, which is mainly caused by the

hyperthermia and the large wound area during surgery. Typically patients develop massive amounts of aszites, which can be accomplished by a loss of up to 700 g protein per day. Experienced surgeons and intensivists have to be educated concerning the typical effects of certain HIPEC solutions, which complicate post operative intensive care treatment. As an example oxaliplatin is normally applied with 5 % glucose solution, which thus can explain episodes of hyperglycemia and hyponatremia after surgery (9). Cisplatin can exert cardiotoxic effects (10). The combination of multivisceral surgery and an increased rate of coagulopathy often requires blood substitution, which is only 900 ml in average in the own hospital. The reasons for the coagulopathy after HIPEC are still controversially discussed in the literature.

Experienced anesthesiologists have to monitor the body temperature carefully: During

Отличная пятилетняя выживаемость 51% против 13% (контрольная группа) показала потенциал нового мультимодального подхода, дополнительно включающего неоадьювантную химиотерапию (7).

В ходе немецкого исследования COMBATAC (Комбинированное противоопухолевое лечение распространенного колоректального рака) изучается потенциал неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при раке толстой кишки K-RAS дикого типа с перитонеальным карциноматозом. Во II фазе этого исследования пациентам проводится циторедукция и HIPEC (оксалиплатин интраперитонеально, 5-ФУ / Лейковорин внутривенно), и, кроме того, они получают FOLFOX / FOLFIRI + цетуксимаб в течение 3 месяцев до и после операции (таблица 2).

Заболеваемость

Современное лечение перитонеального карциноматоза, в основном, включает в себя мультिवисцеральные резекции, которые ассоциированы со 3%

смертностью и 30% заболеваемостью. Несмотря на ожидаемое увеличение частоты хирургических осложнений, Chua с соавт сообщили, что заболеваемость сравнима с другими объемными хирургическими вмешательствами, если операции выполняются в специализированных центрах (8).

Типичные осложнения – протекающие анастомозы, послеоперационные кровотечения, внутрибрюшные абсцессы и повышенный риск панкреатита. Yan с соавт смогли определить независимые факторы риска заболеваемости IV степени: время операции более 7 часов, перитонэктомия четырех квадрантов, анастомоз толстой кишки.

В нашей больнице пациенты находятся под наблюдением в интенсивной терапии / послеоперационном отделении 3-4 дня. Во время этого периода этих их лечат междисциплинарные команды, которые фокусируют свое внимание на четырех «столпах» послеоперационной терапии: контроле объема жидкостей, вен-

Fig. 2



Рис. 2

Fig. 3

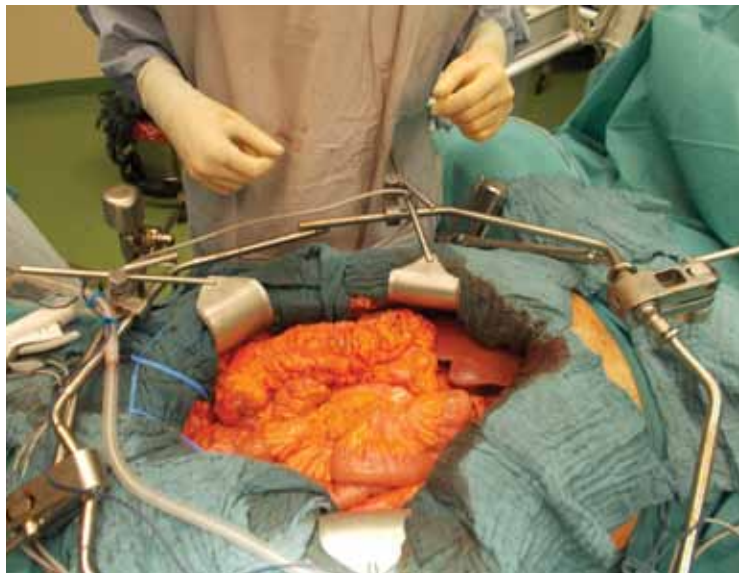


Рис. 3

Fig. 4



Рис. 4

the resection phase patients typically tend to develop a hypothermia, while body temperature can dramatically increase during abdominal lavage with hyperthermic chemotherapeutics. An increased body temperature induces a decreased vascular resistance and a fluid shift in the body periphery. This bears the risk of acute kidney failure. Normothermia of the patients thus is essential for a low morbidity and mortality.

Surgarbaker et al detected a pulmonary complication rate of 10 % after cytoreductive surgery (n=147), which is mainly caused by pleural effusions, pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Interestingly a partial resection of the diaphragm is no independent risk factor for the development of respiratory complications (11). Consequent postoperative physiotherapy and a non-invasive continuous positive airway pressure support were positive predictors of an improved rehabilitation of these patients (12). Typically patients should be extubated in the operation room. Cooksley and colleagues clearly showed that this can be performed securely even after major surgery (n=69). In only 3 % of patients a postoperative, pneumonia-associated ventilation was necessary (13).

The continuous thoracic peridural anaesthesia should be recommended every oncologic patient prior to surgery. Besides a decreased need of systemic opioids, a rapid mobilisation and an increased intestinal mobility the time of mechanical ventilation is decreased. We were able to show that peridural anaesthesia furthermore improves the oncologic outcome in subgroups of patients with colorectal cancer (14).

Up to recently peritoneal metastases of a gastrointestinal or an ovarian primarius were associated with a very poor prognosis. The peritonectomy combined with an intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a new surgical treatment option with the potential to even cure patients from peritoneal carcinomatosis. Besides the multivisceral resection performed on oncological patients potentially under neoadjuvant therapy the perfusion of the peritoneal cavity with 42 °C hot chemotherapy is performed. Furthermore a systemic intravenous chemotherapy could be applied. This new surgical technique is also a new challenge for perioperative medicine in expert centers: During the postoperative phase on the critical care unit the management of patient's

тиляции, контроле температуры и терапии боли. В то время как «нормальные» пациенты после висцеральной хирургии требуют возмещение объема жидкости по 6-8 мл / кг / ч, HIPEC пациентам нужно до 12 мл / кг / ч, что, в основном, вызвано гипертермией и большой раневой поверхностью во время операции. Обычно у пациентов образуется большое количество асцита, что может вызвать потерю до 700 г белка в день. Опытные хирурги и реаниматологи должны быть информированы о типичных эффектах определенных вариантов HIPEC, которые усложняют послеоперационную интенсивную терапию. Например, оксалиплатин обычно применяется с 5% раствором глюкозы, что может объяснить эпизоды гипергликемии и гипонатриемии после операции (9). Цисплатин может оказывать кардиотоксические эффекты (10). Повышение показателя коагулопатий при мультивисцеральной хирургии часто требует кровезамещения, например, в нашей больнице, в среднем, 900 мл.

Причины коагулопатии после HIPEC продолжают обсуждаться в литературе. Опытные анестезиологи должны тщательно контролировать температуру тела: во время резекции у пациентов, как правило, развивается гипотермия, в то время как, в течение гипертермического химиотерапевтического брюшного лаважа,

температура тела может резко повыситься. Повышение температуры тела вызывает пониженное сосудистое сопротивление и движение жидкости на периферию тела. Это несет риск острой почечной недостаточности. Нормотермия пациентов, таким образом, имеет принципиальное значение для снижения заболеваемости и смертности.

Surgarbaker с соавт определили, что показатель легочных осложнений после циторедуктивной хирургии (n = 147) составляет 10%, и они, в основном, вызваны плевральным выпотом, пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Интересно, что частичная резекция диафрагмы не является независимым фактором риска для развития респираторных осложнений (11).

Последующая послеоперационная физиотерапия и постоянная неинвазивная поддержка положительного давления в дыхательных путях являются благоприятными прогностическими факторами для быстрой реабилитации этих больных (12). Обычно пациенты должны быть экстубированы в операционной. Cooksley с коллегами ясно показал, что это может быть безопасным даже после объемной операции (n = 69). Только 3% пациентов нуждаются после операции в вентиляции по поводу пневмонии (13).

temperature, volume resuscitation, antiemetic therapy and the treatment of coagulation disorders are of mayor importance.

Literature

1. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, Londero AP, Basso SM, Santeufemia DA, Lo Re G, Lumachi F. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Res.* 2014 May;34(5):2363-8.
2. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009 15(3):216-224.
3. Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *J Surg Oncol.* 1983 Feb;22(2):95-9.
4. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 1991 Aug;34(8):723-7.
5. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003. 21(20): 3737-3743.
6. Esquivel J, Sticca R et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 14(1): 128-133.
7. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M: Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002. 13(2): 267-272.
8. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL: Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009. 249(6): 900-907.
9. De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, De Smet D, Vanackere M, Pattyn P, Mortier E. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008. 28(1): 61-66.
10. Thix CA, Königsrainer I, Kind R, Wied P, Schroeder TH: Ventricular tachycardia during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2009. 64(10):1134-1136.
11. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH: Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2012. 2012:635314.
12. Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlen K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2011. 37(10):897-903.
13. Cookselay TJ, Haji-Michael P. Postoperative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011. 9:169.
14. Holler JP, Ahlbrandt J, Burkhardt E, Gruss M, Roehrig R, Knapheide J, Hecker A, Padberg W, Weigand MA. Peridural analgesia may affect long-term survival in patients with colorectal cancer after surgery (PACO-RAS-Study): an analysis of a cancer registry. *Ann Surg* 2013. 258(6): 989-993.

Dr. Andreas Hecker¹ (MD)
 Dr. Anna Bender¹ (MD)
 Dr. Jens G. Riedel¹ (MD)
 Dr. Hasan Ghanem¹ (MD)
 Dr. Johannes Gehron² (MD)
 Dr. Jens U. Albrecht¹ (MD)
 Dr. Matthias Hecker³ (MD)
 Dr. Rüdiger Hörbelt¹ (MD)
 Prof. Dr. Winfried Padberg¹ (MD)

Каждому онкологическому пациенту перед операцией должна быть рекомендована. непрерывная торакальная перидуральная анестезия. Кроме снижения потребности в системных опиоидах, быстрой мобилизации и улучшения кишечной перистальтики, снижается время механической вентиляции. Мы смогли показать, что перидуральная анестезия, кроме того, улучшает онкологический результат в подгруппах пациентов с колоректальным раком (14).

До недавнего времени перитонеальные метастазы желудочно-кишечного рака или рака яичников ассоциировались с очень плохим прогнозом. Перитонэктомия в сочетании с интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапией (HIPEC) является новой опцией хирургического лечения с потенциалом излечения пациентов с перитонеальным карциноматозом. Кроме того, у онкологических пациентов при мультитвисцеральных резекциях, с планируемой в

дальнейшем неоадьювантной терапией, выполняется перфузия брюшной полости нагретыми до 42 ° C химиопрепаратами. Кроме того, может быть проведена системная внутривенная химиотерапия. Эта новая хирургическая методика является новым вызовом для периоперационной медицины в специализированных центрах. В послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии огромное значение имеют контроль температуры, восстановление объема жидкости, противорвотная терапия и лечение нарушений коагуляции.

¹Department of General and Thoracic Surgery
²Department of Cardiovascular Surgery
³Medical Clinic II
 University Hospital of Giessen
 Giessen, Germany
 Andreas.Hecker@chiru.med.uni-giessen.de

Disorders of the Hip: Diagnosis and Treatment Options

Заболевания тазобедренного сустава: диагностика и методы лечения

Keywords: hip joint, disorders, femoroacetabular impingement (FAI), lesions of the acetabular labrum, avascular necrosis of the femoral head (ANFH), hip arthroplasty, short stem prosthesis, bearing surface

Abstract

Over the past decades, advancements in diagnostic and therapeutic methods have led to a clearer understanding of the development of arthritis affecting the hip in younger patients. Arthroscopic treatments of FAI and labrum defects have shown promising results. Over the past years these procedures have consequently developed into the treatment of choice. In case of advanced hip arthritis, hip arthroplasty remains the best treatment option. Enhancements in bone-preserving implants and material properties of bearing surfaces provide feasible therapeutic options for young patients with arthritis of the hip.

Introduction

Chronic load-dependent pain in the groin frequently occurs in middle-aged and elderly

patients. In the past, chronic hip pain has often been used synonymously with osteoarthritis of the hip. However, the reasons for chronic hip pain, especially in younger patients, are often due to other disorders. Aside from femoroacetabular impingement (FAI) and lesions of the acetabular labrum, avascular necrosis of the femoral head is also frequently seen. Nowadays there are well-established minimal invasive therapeutic options for these disorders.

Femoroacetabular Impingement

In cases of a femoroacetabular impingement (FAI) patients typically report to have pain in the groin when flexing and internally rotating the hip (1). FAI is more frequently seen in men than in women. There are two main groups of FAI: cam impingement and pincer impingement (2). The more frequent cam impingement is characterised by a bony overhang at the transition of the femoral head to the femoral neck, also called "bump". The impingement of this "bump" leads, especially in active patients, to lesions of

Тезисы

За последние десятилетия, достижения в области диагностики и лечения привели к более ясному пониманию механизмов развития артрита тазобедренного сустава у пациентов более молодого возраста. Артроскопические методы лечения феморо-ацетабулярного импинджмента и повреждений вертлужной губы продемонстрировали многообещающие результаты. За последние годы эти лечебные процедуры стали методами выбора в случае запущенного артрита тазобедренного сустава. Усовершенствование костносохраняющих имплантатов и материалов для поверхностей эндопротеза обеспечивают применение методов лечения, подходящих для молодых пациентов с артритом тазобедренного сустава.

Введение

У пациентов среднего и пожилого возраста часто возникают хронические, связанные с нагрузками, боли в паховой области. В прошлом хроническая боль в бедре чаще всего ассоциировалась с остеоартритом тазобедренного сустава. Однако причинами хронической боли в области бедра, особенно у молодых па-

циентов, часто являются другие заболевания. Помимо феморо-ацетабулярного импинджмента и повреждений вертлужной губы, часто выявляется аваскулярный некроз головки бедренной кости. В настоящее время существуют признанные и эффективные минимально инвазивные методы лечения данных заболеваний.

Феморо-ацетабулярный импинджмент

В случаях феморо-ацетабулярного импинджмента (ФАИ) пациенты, как правило, отмечают боль в паху при сгибании и внутреннем вращении бедра (1). ФАИ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Выделяют две основные группы ФАИ: кам - импинджмент и пинсер - импинджмент (2). Чаще встречающийся кам - импинджмент характеризуется костным выступом при переходе головки бедренной кости в шейку бедренной кости, который также называется «бугорок». Соударение с этим «бугорком» приводит, особенно у активных пациентов, к травматизации вертлужной губы и повреждению хряща, что вызывает болевой синдром. Без лечения эта ситуация может привести к остеоартриту тазобедренного сустава. В большинстве случаев



Fig. 1a: anterior-posterior view of a patient with Cam impingement with a pronounced "bump" and minor signs of arthritis

Рис. 1a: Передне-задний вид пациента с кам-импинджментом с выраженным «бугорком» и незначительными признаками артрита

Fig. 1b: axial view of a patient with a pronounced anterior "bump" and signs of a moderate arthritis with osteophytes

Рис. 1b: Аксиальный вид пациента с выраженным передним «бугорком» и признаками среднетяжелого артрита с остеофитами

the labrum and damage of the cartilage resulting in pain. If left untreated, this situation may cause osteoarthritis of the hip joint. In most cases the diagnosis can easily be made by x-ray (Fig. 1a and b). Modern therapy comprises arthroscopy with resection of the "bump" by milling (Fig. 2a and b) (3). This procedure is effective in reducing pain as long as the damage of the cartilage is not too advanced. Therefore, diagnosis and therapy in the early stages of the disease is preferable.

Lesions of the Acetabular Labrum

Disorders with similar clinical aspects are changes of the acetabular labrum. There are either tears or degenerative processes of the labrum, occurring more frequently in women than in men. The diagnosis is more difficult than in FAI since the labrum cannot be imaged in x-ray. Therefore, Magnetic Resonance Imaging (MRI) is indicated. To increase the diagnostic sensitivity, MRI can be performed with intraarticular

диагноз может быть легко поставлен с помощью рентгенографического исследования (Рис 1 а и b). Современное лечение заключается в артроскопии с резекцией «бугорка» путем стачивания (Рис 2 а and b) (3). Данная процедура эффективна для уменьшения боли в случае незначительного повреждения хряща. Поэтому важна диагностика и лечение на ранних стадиях.

Повреждения вертлужной губы
К заболеваниям с подобными клиническими аспектами отно-

сятся и повреждения вертлужной губы. Это могут быть разрывы или дегенеративные процессы, встречающиеся чаще у женщин, чем у мужчин. Диагностика является более сложной, чем в случае ФАП, поскольку губа не может быть визуализирована с помощью рентгенографии. Поэтому показана магнитно-резонансная томография (МРТ). Для увеличения диагностической чувствительности, МРТ проводится с внутрисуставным контрастированием (Рис. 3 а и b) (4). Лечение также минимально

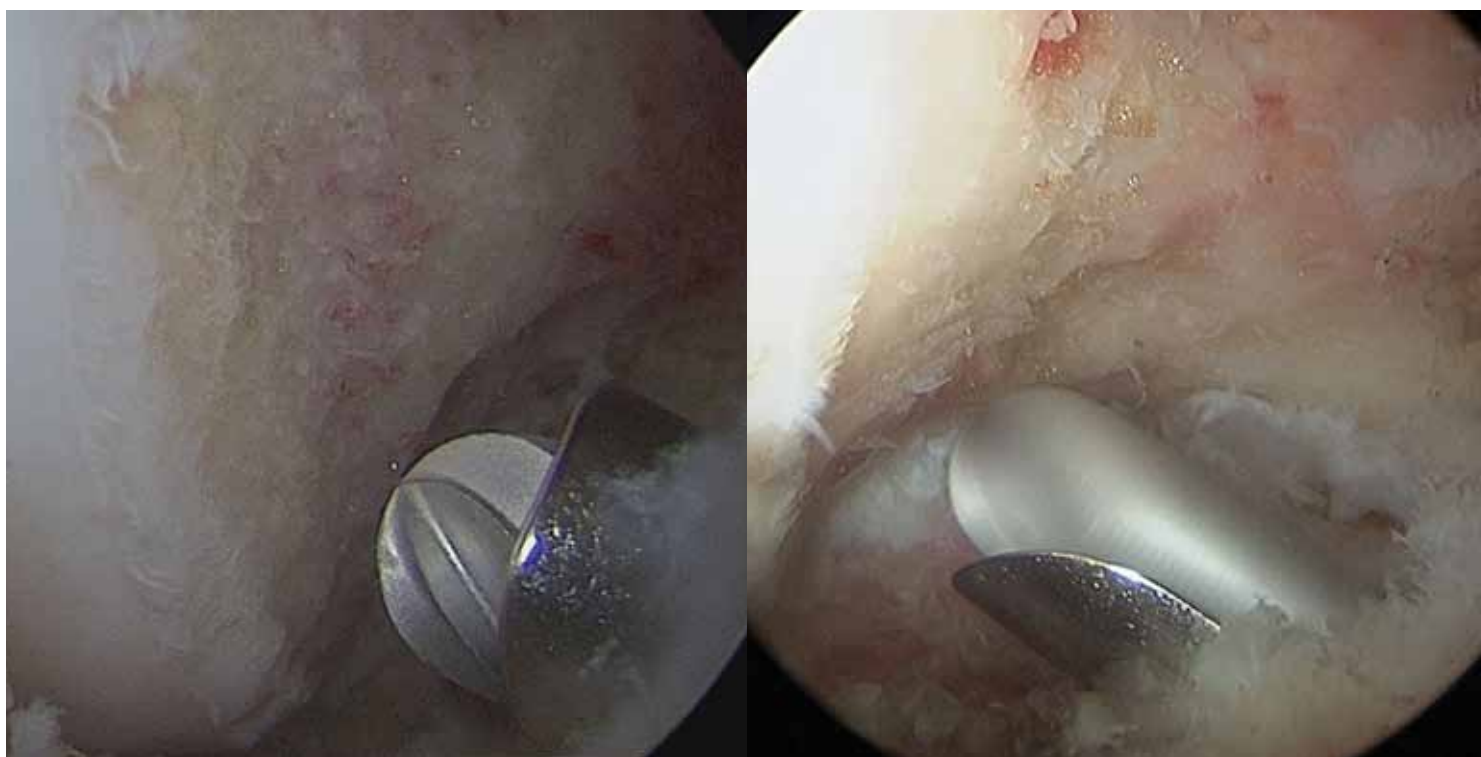


Fig. 2a and b: Intraoperative view of arthroscopic milling of the "bump"

Рис. 2a, b: Интраоперационный вид артроскопического стесывания «бугорка»

contrast (Fig. 3a and b) (4). The treatment is also minimally invasive by an arthroscopy of the hip (5). If the labrum shows minor degenerations, the tear of the labrum is reconstructed by refixation with suture anchors (Fig. 4 and b). If the degeneration of the labrum is too extensive, an arthroscopic debridement is performed in order to reduce pain (6).

Avascular Necrosis of the Femoral Head

A further disorder of the hip is avascular necrosis of the femoral head (ANFH). The blood supply of the femoral head is critical, since it only emerges via the femoral neck. In case of a partial occlusion, the bone in a circumscribed area of the femoral head becomes necrotic. Consequently the patient will develop pain and, as the disease progresses, the necrotic area collapses which

causes the development of osteoarthritis of the hip joint. This disorder occurs more frequently in males between 40 to 60 years old. Influencing factors are intake of corticosteroids and level of alcohol consumption. The disorder is also more frequently seen in patients with sickle cell anaemia and thalassemia (7, 8). Since the collapse of the necrotic area leads to irreversible damages of the joint with the need for arthroplasty, early detection of the necrosis is crucial. Since X-ray is normal in the early stages of the disorder, MRI is considered the best diagnostic tool (Fig. 5). To preserve the femoral head, core decompression is still the therapy of choice (9). It is performed by drilling at least 3 canals through the femoral neck into the necrotic area in the femoral head. However, even after this treatment, at least 25% of patients will

инвазивное, с помощью артроскопии тазобедренного сустава (5). Если вертлужная губа изменена незначительно, разрыв устраняется путем рефиксации с помощью шовных анкеров (Рис. 4 а и б). Если изменения губы выраженные, то для уменьшения боли выполняется артроскопическая хирургическая обработка (6).

Аваскулярный некроз головки бедренной кости

Еще одним заболеванием тазобедренного сустава является аваскулярный (асептический) некроз головки бедренной кости (АНГБ). Кровоснабжение головки бедренной кости очень интенсивное, поскольку осуществляется только через шейку бедренной кости. В случае частичной окклюзии сосудов, кость в области головки бедренной кости некротизируется. Вследствие этого у пациента развивается болевой синдром и, при прогрессировании болезни, происходит

разрушение некротической зоны, что вызывает развитие остеоартрита тазобедренного сустава. Это заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. Факторы, которые могут повлиять на развитие некроза, включают прием кортикостероидов и злоупотребление алкоголем. Заболевание также чаще выявляется у пациентов с серповидно-клеточной анемией и талассемией (7, 8). Поскольку разрушение зоны некроза приводит к необратимым повреждениям сустава и необходимости его протезирования, раннее выявление некроза имеет решающее значение. В связи с тем, что на ранних стадиях заболевания рентгенография не показательна, МРТ считается лучшим диагностическим инструментом (Рис. 5). С целью сохранения головки бедренной кости, декомпрессия очага некроза остается методом выбора (9). Процедура выполняется путем сверления не менее

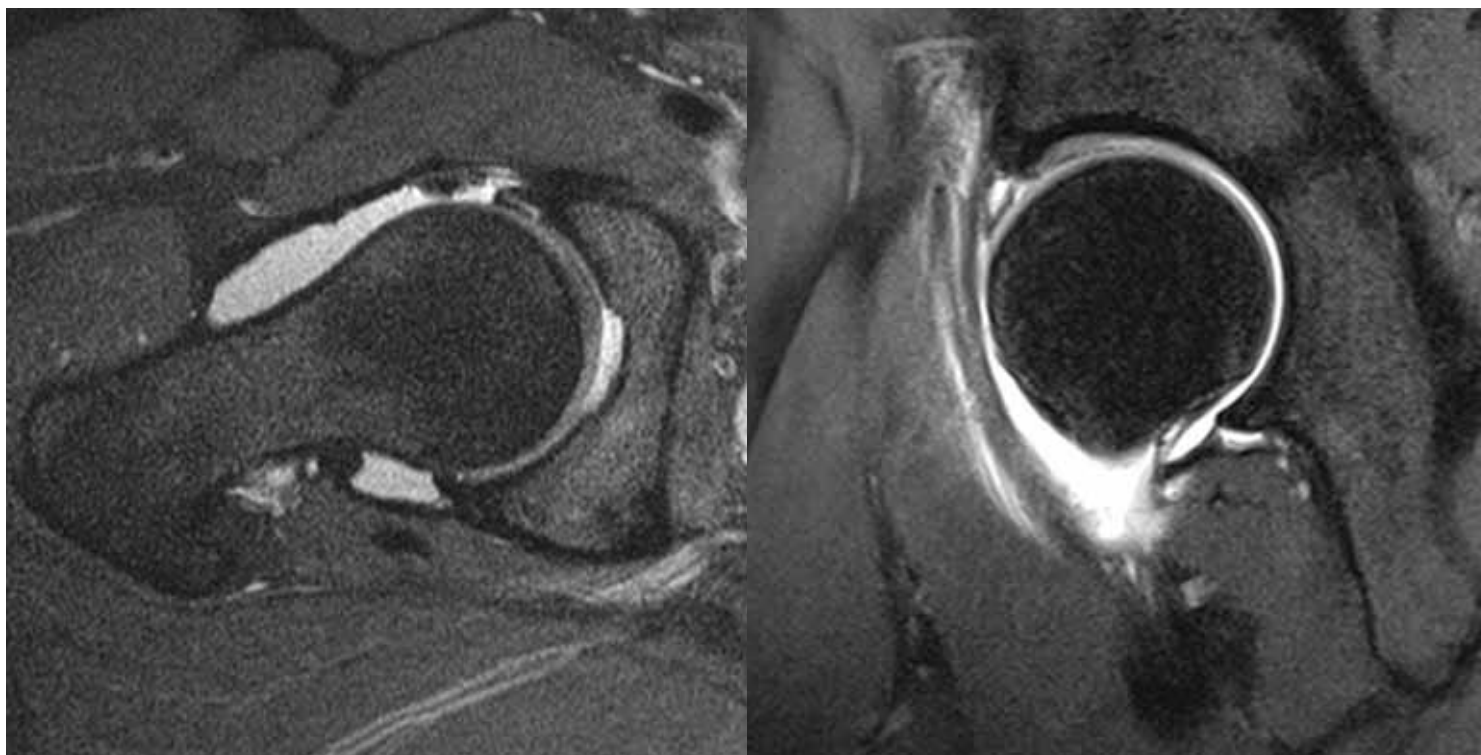


Fig. 3a and b: MRI with intraarticular contrast showing a tear of the ventral acetabular labrum

Рис. 3а, б: МРТ с внутрисуставным контрастированием показывает разрыв вертлужной губы

need a replacement of the hip in the following years.

Hip Arthroplasty

Even though the above mentioned disorders are frequently seen in younger patients, arthritis remains the most common diagnosis regarding the hip. If the degenerations of the cartilage are not too advanced, conservative treatment including physical therapy or non-steroidal anti-inflammatory drugs can still be successful.

But in the further course of the disease with extensive cartilage lesions and chronic pain total hip replacement is often necessary. Due to improvements in the last decades, surgeons can choose from several different models of implants along with different bearing surfaces specific for each patient. The decision for material selection takes several factors into consideration, such

as biological age, bone quality, body weight and activity level of the patient. Especially for younger and more active patients the choice of implant is crucial. Since hip prostheses loosen after approximately 15 years, bone-preserving implants should be used to make revisions easier. Hip resurfacing is used less and less frequently due to secondary effects caused by metal-on-metal bearing surfaces. These effects include elevated serum metal concentrations, pseudotumours and early loosening. In contrast, short stem prostheses are used more often (Fig. 6) (10, 11).

These prostheses preserve metaphyseal femoral bone and can be used with ceramic-on-polyethylene or ceramic-on-ceramic bearing. Since wear is the main reason for loosening, improvements concerning material properties were con-

3 каналов в некротической зоне головки бедра через шейку бедренной кости. Однако, даже после этой манипуляции, не менее 25% пациентов в последующие годы потребуются замена тазобедренного сустава.

Эндопротезирование тазобедренного сустава

Несмотря на то, что упомянутые выше заболевания часто встречаются у молодых пациентов, артрит тазобедренного сустава остается наиболее распространенным диагнозом. Если дегенерация хряща не выраженная, может быть эффективным консервативное лечение, включающее физиотерапию или нестероидные противовоспалительные препараты.

Но при дальнейшем развитии заболевания с обширным поражением хряща и хронической болью, зачастую необходимо тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Благо-

даря усовершенствованиям в последние десятилетия, хирурги могут выбрать индивидуально для каждого пациента одну из нескольких различных моделей имплантатов, а также различные материалы для поверхностей эндопротеза.

При принятии решения при выборе материала во внимание принимается несколько факторов, например, биологический возраст, плотность кости, масса тела и уровень активности пациента. Особенно у молодых и активных пациентов выбор имплантата имеет решающее значение. Поскольку эндопротезы тазобедренного сустава после 15 лет изнашиваются, для облегчения ревизии должны быть использованы костносохраняющие имплантаты.

Поверхностное эндопротезирование тазобедренного сустава используется все реже и реже из-за побочных эффектов, вызванных поверхностями протеза

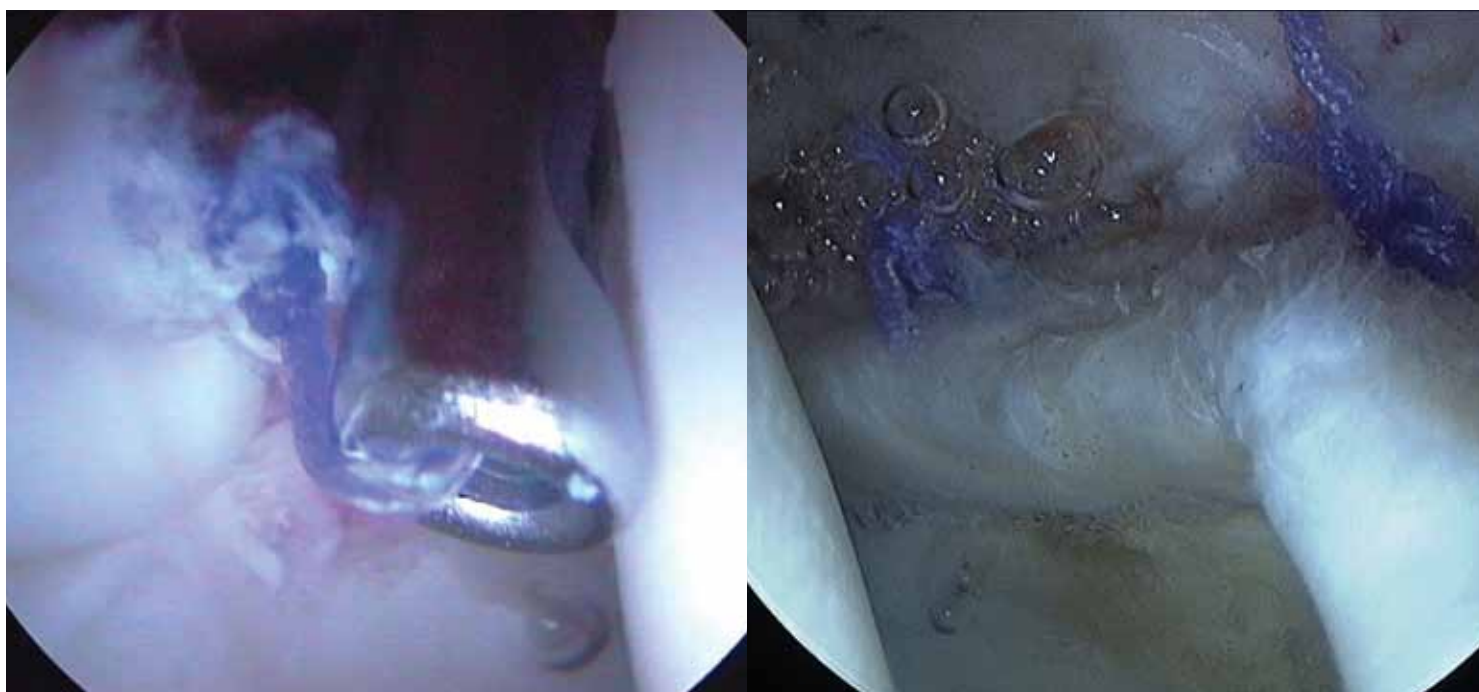


Fig. 4a and b: Intraoperative view of the arthroscopic re-attachment of the labrum

Рис. 4а, б: Интраоперационный вид артроскопического восстановления вертлужной губы

ducted for both bearing options in the last years (12). Reduction in volumetric wear could be achieved through ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) as well as cross-linked polyethylene (XLPE). The newest generation in the field of ceramic is a zirconia-toughened alumina ceramic (ZTA) with increased fracture strength. Due to minimal wear rates along with decreased fracture risks, ceramic-on-ceramic with ZTA is more widely used for young patients with arthritis or advanced-stage ANFH (13).

A disadvantage of modern bone-preserving implants is the absence of long-term clinical results. Therefore, meta-diaphyseal shaft prostheses are still the gold standard for biologically older patients with reduced physical activity levels. For these implants there is the option of cementless and cemented prostheses. Especially cementless stems have the

advantage of less osteolyses in cases of loosening coming together with easier revision operations (14). These titanium alloy implants require a femur with good bone quality for osteointegration. Therefore, patients with multiple comorbidities and patients with osteoporosis require cemented stems in order to give the implant enough stability and prevent early loosening (15). Regarding this procedure the cementing technique is a decisive factor for good long-term results (16, 17). Besides of using vacuum-mixed high viscosity bone cement without air or fluid inclusions and a concentric position of the shaft, the cement penetration was established as the most important factor. Crucial measures for a good cement penetration are the application of a jet lavage for cleaning the intramedullary canal along with a cementing plug and the pressurisation of the cement.

«металл – на – металл». Они включают в себя повышенные концентрации металлов в сыворотке, псевдоопухоли и раннее расшатывание. В то же время, эндопротезы с короткими ножками используются все чаще (Рис 6). (10, 11). Такие протезы сохраняют метафизарную бедренную кость и могут быть использованы с поверхностями «керамика – на – полиэтилен» или «керамика – на – керамика». Поскольку износ является основной причиной расшатывания протеза, в последние годы улучшились свойства материала для обоих вариантов (12). Снижение объемного износа может быть достигнуто путем использования высокомолекулярного полиэтилена (UHMWPE), а также поперечно-связанного полиэтилена (XLPE). Новое поколение керамики представляет керамика из оксидов циркония и алюминия (ZTA) с повышенной прочностью. Благодаря минимальным показателям износа и снижению риска переломов, эндопротезы «керамика – на – ке-

рамике» из ZTA наиболее широко используются у молодых пациентов с артритом или поздними стадиями АНГБ (13).

Недостатком современных костносохраняющих имплантатов является отсутствие долгосрочных клинических результатов. Поэтому протезы с метадифизарным стержнем отстаются золотым стандартом для биологически пожилых пациентов со сниженным уровнем физической активности. Для данных имплантатов есть возможность бесцементного и цементного эндопротезирования. Особенно важным преимуществом протезов с бесцементными ножками является небольшой остеолитизм в случае расшатывания и облегчение операции ревизи (14).

Эти имплантаты из титановых сплавов требуют бедренную кость хорошего качества для остеоинтеграции. Следовательно, у пациентов с сопутствующими заболеваниями и с остеопорозом

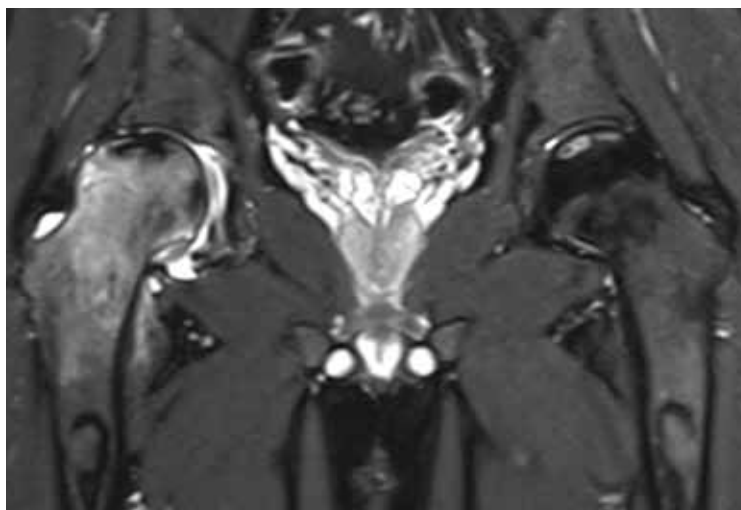


Fig. 5: MRI of a patient with bilateral avascular necrosis of the femoral head (ANFH). Right side: advanced stage with impaction of the femoral head. Left side: early stage with circumscribed necrotic area and preserved roundness of the femoral head.

Рис. 5: МРТ пациента с двусторонним аваскулярным некрозом головки бедренной кости (АНГБ). Справа: запущенная стадия с вколачиванием головки бедренной кости. Слева: ранняя стадия с ограниченной зоной некроза и сохранившейся округлостью головки бедренной кости.

Fig. 6: x-ray of the pelvis of a patient with bilateral cementless short stem hip prostheses

Рис. 6: Рентген таза пациента с двусторонними бесцементными эндопротезами с короткой ножкой

References:

1. Bedi A, Kelly BT. Femoroacetabular impingement. J Bone Joint Surg Am. 2013 Jan 2;95(1):82-92.
2. Anderson CN, Riley GM, Gold GE, Safran MR. Hip-femoral acetabular impingement. Clin Sports Med. 2013 Jul;32(3):409-25.
3. Fayad TE, Khan MA, Haddad FS. Femoroacetabular impingement: an arthroscopic solution. Bone Joint J. 2013 Nov;95-B(11 Suppl A):26-30.
4. Sutter R, Zubler V, Hoffmann A, Mamisch-Saue N, Dora C, Kalberer F, Zanetti M, Hodler J, Pfirrmann CV. Hip MRI: how useful is intraarticular contrast material for evaluating surgically proven lesions of the labrum and articular cartilage? AJR Am J Roentgenol. 2014 Jan;202(1):160-9.
5. Ayeni OR, Alradwan H, de Sa D, Philippon MJ. The hip labrum reconstruction: indications and outcomes - a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Apr;22(4):737-43.
6. Haddad B, Konan S, Haddad FS. Debridement versus re-attachment of acetabular labral tears: A review of the literature and quantitative analysis. Bone Joint J. 2014 Jan;96-B(1):24-30.
7. Al-Mousavi FR, Malki AA. Managing femoral head osteonecrosis in patients with sickle cell disease. Surgeon. 2007 Oct;5(5):282-9.
8. Milner PF, Kraus AP, Sebes JL, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, Bellevue R, Koshy M, Moohr JW, Smith J. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 1991 Nov 21;325(21):1476-81.
9. Rajagopal M, Balch Samora J, Ellis TJ. Efficacy of core decompression as treatment for osteonecrosis of the hip: a systematic review. Hip Int. 2012 Sep-Oct;22(5):489-93.
10. Feyen H, Shimmmin AJ. Is the length of the femoral component important in primary total hip replacement? Bone Joint J. 2014 Apr;96-B(4):442-8.
11. Khanuja HS, Banerjee S, Jain D, Pivec R, Mont MA. Short Bone-Conserving Stems in Cementless Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2014 Oct 15;96(20):1742-1752.
12. Rajpura A, Kendoff D, Board TN. The current state of bearing surfaces in total hip replacement. Bone Joint J. 2014 Feb;96-B(2):147-56.
13. Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Banerjee S, Mont MA. Osteonecrosis of the femoral head: the total hip replacement solution. Bone Joint J. 2013 Nov;95-B(11 Suppl A):46-50.
14. von Schulze Pellengahr C, Fottner A, Utzschneider S, Schmitt-Sody M, Teske W, Lichtinger T, Esenwein SA. Uncemented arthroplasty of the hip. Orthopade. 2009 May;38(5):461-70.
15. Hailer NP, Garellick G, Kärrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop. 2010 Feb;81(1):34-41.
16. Herberts P, Malchau H. Long-term registration has improved the quality of hip replacement: a review of the Swedish THR Register comparing 160,000 cases. Acta Orthop Scand 2000; 71(2):111-2.
17. Fottner A, Utzschneider S, Mazooschian F, von Schulze Pellengahr C, Jansson V. Cementing techniques in hip arthroplasty: an overview. Z Orthop Unfall. 2010 Mar;148(2):168-73.

Ass.Prof. Dr. Andreas Fottner (MD)
Ass.Prof. Dr. Jörg Hausdorf (MD)
Prof. Dr. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Orthopaedische-Klinik-und-Poliklinik/en/index.html>

требуется укрепление ножки, чтобы обеспечить достаточную стабильность имплантата и не допустить раннего расшатывания (15). Для этой процедуры техника цементирования является решающим фактором для хороших долгосрочных результатов (16, 17).

Кроме использования смешанного в вакууме костного цемента с высокой вязкостью, без включений пузырьков воздуха или жидкости, и концентрического положения стержня, важнейшим фактором является пенетрация цемента. Решающее значение

для достижения хорошей пенетрации цемента имеет струйное промывание, с целью очистки, интрамедуллярного канала, наряду с цементной пломбирующей массой и подача цемента под давлением.

Department of Orthopaedic Surgery,
Physical Medicine and Rehabilitation,
University Hospital of Munich (LMU), Campus Großhadern,
Munich, Germany
volkmar.jansson@med.uni-muenchen.de

Transarterial Ablation of HCC - Status and Developments

Трансартериальная абляция ГЦК - Статус и усовершенствования

Keywords: Chemoembolization, Complication, Doxorubicin, Embolic Agents, Embolization, Hepatocellular Carcinoma, Lipiodol, Liver, SIRT, Transvascular Ablation, Transarterial Therapy

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer worldwide with increasing incidence [1]. More than 80% of the cases result from liver cirrhosis which, in the meantime, is the main cause of death among all European patients suffering from liver cirrhosis [1]. As only 30 – 40% of the patients diagnosed with HCC are candidates for curative treatment (resection, liver transplantation, and intraoperative/percutaneous radiofrequency or microwave ablation), the majority of the patients have to undergo locoregional and/or palliative therapy approaches [1].

Transvascular ablation of HCC takes advantage of the fact, that hypervascularized HCC gets most of its blood supply from the hepatic artery. In current language the term TACE

is used as a synonym for each embolization of the arterial tumor vascular bed, however, in fact transvascular ablation encompasses very different treatment regimens which can be divided into four main groups: 1. cTACE (conventional transarterial chemoembolization), 2. bland embolization (transarterial embolization TAE), 3. DEB-TACE (TACE using „drug-eluting beads“ DEB) and 4. SIRT (selective internal radiotherapy).

Fundamentals of TACE, DEB-TACE and Bland Embolization

1. cTACE (conventional transarterial Chemoembolization): A meta-analysis (175 studies) conducted by Marelli et al. has revealed that conventional chemoembolization (cTACE) is the most common type of transvascular ablation, performed in 67% of the patients. Bland embolization (TAE) accounts for 11%, chemoperfusion (TOCE), a combination of a chemotherapeutic agent and lipiodol which does not target at achieving arterial vessel occlusion accounts for 11% as well, TACE followed by

Ключевые слова: химиоэмболизация; осложнение; доксорубицин; эмболизаты; эмболизация; гепатоцеллюлярная карцинома; липиодол; печень; SIRT; внутрисосудистая абляция; трансартериальная терапия

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является пятым распространенным видом рака в мире с растущей заболеваемостью (1). Более 80% случаев этого рака развивается вследствие цирроза печени, и в то же время, ГЦК является основной причиной смерти среди европейских пациентов, страдающих циррозом печени (1). Поскольку только 30 - 40% пациентов с диагнозом ГЦК являются кандидатами на радикальное лечение (резекцию, трансплантацию печени и интраоперационную/чрескожную радиочастотную или микроволновую абляцию), большинству пациентов показано лечение методами местнорегионарной и / или паллиативной терапии (1).

При применении внутрисосудистой абляции с целью лечения ГЦК используется тот факт, что гиперваскуляризированная опухоль получает большую часть

кровоснабжения из печеночной артерии. В современном медицинском языке термин TACE используется в качестве синонима для любой эмболизации артериального сосудистого русла опухоли, однако, внутрисосудистая абляция подразумевает очень разные схемы лечения, которые могут быть разделены на четыре основные группы:

1. cTACE (конвенциональная или традиционная трансартериальная химиоэмболизация), 2. простая эмболизация (трансартериальная эмболизация TAE), 3. DEB-TACE (TACE с использованием «микро-сфер с лекарственным наполнением» DEB) и 4. SIRT (селективная внутренняя радиотерапия).

Основы TACE, DEB-TACE и TAE (простой эмболизации)

1. cTACE (традиционная трансартериальная химиоэмболизация): мета-анализ (175 исследований) Marelli и соавт. показал, что традиционная химиоэмболизация (cTACE) является наиболее распространенным типом внутрисосудистой абляции и проводится у 67% пациентов. Простая эмболизация (TAE) составляет 11%, химиоперфузия (TOCE), комбинация химиотерапевтического препарата и липиодола,

systemic chemotherapy for 8% and embolization using solely lipiodol for 3% [2].

cTACE combines the intraarterial injection of a chemotherapeutic agent and the vascular embolization with embolic agents such as Gelfoam®, Polyvinylalcohol (PVA) and more recent spherical particles. This combination of intratumoral chemotherapy and embolization of the vessel bed (temporary oder permanent) leads to the occlusion of arterial tumor blood supply with induction of both hypoxia and tumor necrosis.

The intraarterial, local injection of chemotherapeutic agents such as doxorubicin, mitomycin C, epirubicin, carboplatin- mostly mixed with the viscous carrier material lipiodol – causes an increase in intratumoral chemotoxicity and simultaneously a considerable decrease of systemic toxicity compared to the systemic administration of a chemotherapeutic drug [3-6].

Fundamental studies performed by Llovet et al. [7] demonstrated a significant survival advantage of cTACE in HCC cases compared to best supportive care (BSC). The results were re-confirmed by controlled, randomized studies (RCT) performed by Lo et al [4, 7].

Unfortunately the term „transarterial chemoembolization“ only describes a general concept, a combination of intraarterial chemotherapy and tumor embolization. Therefore, this procedure is not standardized – neither on the national nor on

the international level! There is a variation in daily practice by the different centres regarding to the selection of the chemotherapeutic drug, the embolic agent, the usage of lipiodol, the precise dosage, the interval between the cTACE procedures, and the precise schedule of a cTACE procedure (sequences of chemotherapy and embolization).

2. Bland Embolization (Transarterial Embolization TAE): Though cTACE is the most common type of transvascular ablation the question of whether intraarterial chemotherapy is required has not yet been finally answered. Some work groups continue to prefer the so-called bland embolization (TAE), e.g. the usage of bland embolization material without intraarterial administration of a chemotherapeutic drug. Currently the particles used are very small, tightly calibrated, spherical, and in sizes of up to 40 µm available. The success achieved in studies with TAE is comparable to that of cTACE [8].

3. DEB-TACE (TACE using „drug-eluting beads“ DEB): Due to the fact that the embolization particles are loaded with chemotherapeutic drugs, the intraarterial chemotherapy has both a longer lasting effect in the tumor vessel bed with a further increase in intratumoral cytotoxicity and simultaneously a decrease in systemic side effects [9-11]. Animal models (rabbits, Vx-2 model) performed by Hong et al. demonstrated the existence of tumor necrosis up to 100% when using particles loaded with

ненаправленная на достижение окклюзии артериального сосуда - 11%, TACE с последующей системной химиотерапией - 8%, и эмболизация с помощью одного липиодола - 3% (2).

cTACE сочетает внутриартериальное введение химиотерапевтического препарата и эмболизацию сосудов с помощью эмболизирующих материалов, таких как Gelfoam®, поливинилалкоголь (ПВА), и более новых сферических микрочастиц. Эта комбинация химиотерапии и эмболизации сосудистого ложа опухоли (временной или постоянной) приводит к прекращению артериального кровоснабжения опухоли с индукцией гипоксии и некроза опухоли. Внутриартериальные, локальные инъекции химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубин, митомин C, эпирубин, карбо- или цисплатин, смешанных, как правило, с вязким материалом липиодолом, вызывает увеличение внутриопухолевой химиотоксичности и, одновременно значительное снижение системной токсичности по сравнению с системным введением химиотерапевтических препаратов (3-6).

Фундаментальные исследования, проведенные Llovet и соавт. (7) продемонстрировали значительное преимущество cTACE относительно выживаемости при лечении ГЦК по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (BSC). Результаты были вновь подтверждены в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных Lo и соавт (4, 7).

К сожалению, термин «трансартериальная химиоэмболиза-

ция» описывает только общую концепцию метода, сочетание химиотерапии и внутриартериальной эмболизации опухоли. Таким образом, эта процедура не стандартизирована - ни на национальном, ни на международном уровне! В повседневной практике в различных центрах существуют различные вариации процедуры относительно выбора химиотерапевтического препарата, эмболизанта, использования липиодола, их точной дозировки, интервала между процедурами cTACE и последовательности манипуляций (химиотерапии и эмболизации) при выполнении cTACE.

2. Простая эмболизация (трансартериальная эмболизация TAE): несмотря на то, что cTACE является наиболее распространенным типом внутрисосудистой абляции, на вопрос, всегда ли требуется внутриартериальная химиотерапия, ответ так и не получен.

Некоторые рабочие группы предпочитают так называемую простую эмболизацию (TAE), например, использование эмболизанта без внутриартериального введения химиопрепарата. В настоящее время используемые микрочастицы имеют сферическую форму, очень малы, точно откалиброваны, доступны в размерах до 40 мкм. Успешность проведения TAE в исследованиях сравнима с таковой при использовании cTACE (8).

3. DEB-TACE (TACE с использованием DEB –«микросфер с лекарственным наполнением»): благодаря тому, что эмболизирующие частицы вводятся вместе с химиотерапевтическими препаратами, внутриартериальная химиотерапия в сосудистом ложе опухоли имеет более длительный

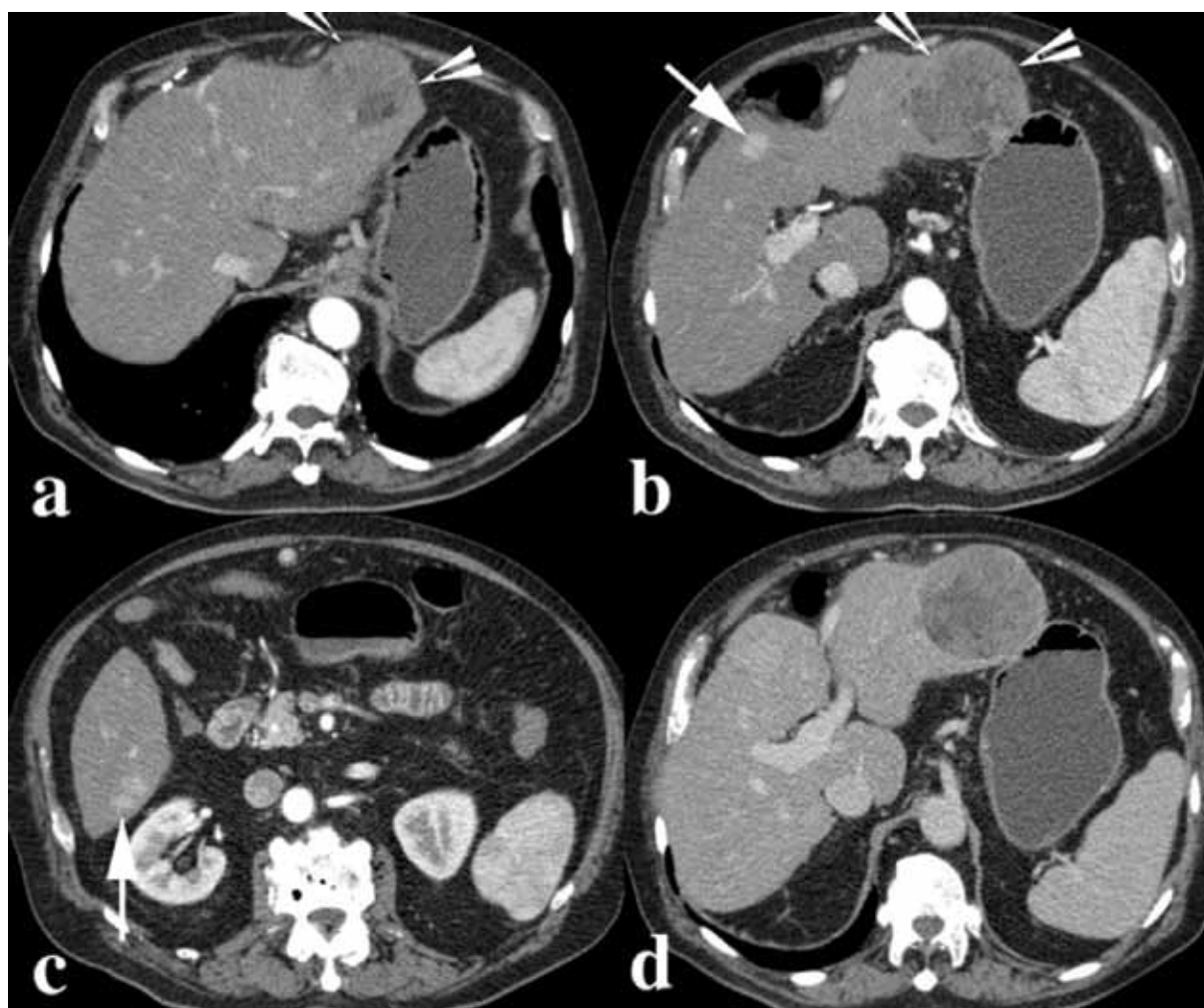


Fig. 1: Case example of an 83 years old male patient with a multifocal bilobar HCC due to liver cirrhosis (Child-Pugh A). a.-c. CT scan with contrast agent in the arterial phase: 2 small hypervascularized HCC nodules in the right & left liver lobe (see white arrows) and a large HCC in the liver segments II/III (see white arrowheads). d. portovenous phase demonstrating the patent portal vein and the typical outwash pattern of the large HCC.

Рис. 1: Клинический случай многоочаговой билобарной ГЦК у 83-летнего пациента вследствие цирроза печени (класс А по Чайлд – Пью). а.-с. КТ с контрастированием в артериальной фазе: 2 небольших гиперваскуляризованных узелка ГЦК в правой и левой доли печени (см. белые стрелки) и большая ГЦК в II / III сегментах печени (см. белые стрелки). d. портальная фаза демонстрирует проходимость воротную вену и типичный размытый рисунок большой ГЦК.

doxorubicin and a significantly lower doxorubicin serum level compared to the control model where chemotherapeutic drugs were administered systemically [9].

4. SIRT (Selective internal Radiotherapy r syn. Radioembolization):

In SIRT spherical particles of a few micrometer sizes are directly embolized into the HCC nodules by means of

selective or microcatheters as an internal radiation treatment. These spherical microparticles (20-60 μm in diameter) contain Yttrium-90, a radiation emitting isotope, which is a beta-emitter with a half-life cycle of 64 hours and a very low scope of approximately 3 mm range [12]. Besides their radiogenic (a dosage of approximately 200 Gy in the liver tumor, and approximately 15 Gy in the remaining liver) they reduce

эффект с увеличением внутри-опухолевой цитотоксичности и одновременным уменьшением системных побочных эффектов (9).

4. SIRT (селективная внутренняя радиотерапия или радиоэмболизация):

При проведении SIRT сферические частицы размером в несколько микрометров непосредственно эмболизируются с помощью селективных катетеров

или микрокатетеров в узелки ГЦК с целью селективной внутренней лучевой терапии. Эти микросферы (20-60 μm в диаметре) содержат иттрий-90, радиоактивный изотоп, который является бета-излучателем с периодом полураспада 64 часа и очень небольшим диапазоном проникновения в ткани - приблизительно 3мм (12). Кроме их радиогенности (доза составляет приблизительно 200 Гр в опухоли, и приблизительно 15 Гр в остальной печени),

blood circulation in the tumor in their capacity as an embolic agent. The two spherical particles available on the market are made of glass (TheraSpheres®, MDS Nordion, USA) or of resin (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Wilmington, USA). The glass microspheres show a considerably higher activity per each microsphere than the resin microspheres. This means that in latter case a larger number of microspheres are required for therapy. As the resin microspheres' diameter is larger than that of glass microspheres their embolizing effect is stronger, resulting in main portal vein thrombosis representing a contraindication.

Chapter 1. cTACE Chemotherapeutic Drugs used

In the metaanalysis by Marelli et al. monotherapy of a chemotherapeutic drug accounted for 75%, dual therapy for 15%, and triple therapy for 6% with respect to HCC embolization [2]. The chemotherapeutic drug used most often was doxorubicin (36%), followed by cisplatin (31%), epirubicin (12%), mitoxantron (8%), mitomycin C (8%), and SMANCS (5%) [2].

The current RCT procedures which either used doxorubicin, epirubicin or cisplatin were not able to demonstrate significant survival differences depending on different dosages, [13], dosage adjustment to the tumor volume, body surface or weight [14] and/or with respect to monotherapy, dual therapy or triple therapy [15, 16]. Even combinations of cisplatin and epirubicin did not prove to be superior to the sole adminis-

tration of cisplatin regarding survival [14]. Improvement of overall survival after administration of cisplatin compared to doxorubicin was only demonstrated by a non-randomized study performed by Ono et al. [17]. However, here the average number of cTACE procedures was higher than in the cisplatin group. Furthermore, more complications occurred in the doxorubicin group than after cisplatin administration.

Adjuvant Chemotherapy for cTACE

The two existing RCTs combined with adjuvant systemic chemotherapy (5-desoxy-5-fluorouridine or tegafur and uracil) did not demonstrate any advantage compared with sole cTACE procedures. [18, 19]. However, for the first time an effective cytostatic therapy for HCC treatment was available with the release of the oral multikinase inhibitor Sorafenib. Several phase III studies revealed a significant prolongation of the time to tumor progression and a significant improvement in overall survival [20-23]. However, so far the application of Sorafenib in adjuvant therapy combined with TACE has not been demonstrated to increase the survival. Whereas Sorafenib meanwhile represents the gold standard in palliative HCC therapy, its adjuvant application after TACE or resection is mentioned in some case reports, only [24]. The combination of Sorafenib and TACE used for patients on the waiting list for liver transplantation is currently examined within the framework of a phase III multi-center study [25].

они уменьшают циркуляцию крови в опухоли за счет своих качеств эмболизата. Два вида сферических частиц, имеющих на рынке, сделаны из стекла (TheraSpheres®, MDS Nordion, США) или смолы (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Wilmington США). Стекланные микросферы показывают значительно более высокую активность на каждую микросферу, чем смоляные микросферы. Это означает, что в последнем случае для терапии необходимо большее количество микросфер. Поскольку диаметр микросфер из смолы больше, чем у стеклянных микросфер, их эмболизирующий эффект сильнее, поэтому тромбоз портальной вены является противопоказанием к их применению.

Глава 1. cTACE Используемые химиотерапевтические препараты

В мета-анализе, проведенном Marelli и соавт., монотерапия с помощью химиотерапевтического препарата составила 75%, двухкомпонентная химиотерапия - 15%, трехкомпонентная - 6% (2). Наиболее часто используемым химиотерапевтическим препаратом был доксорубин (36%), затем цисплатин (31%), эпирубин (12%), митоксантрон (8%), митоминин С (8%), и SMANCS (5%) (2).

Современные РКИ процедур, в которых используется доксорубин, эпирубин или цисплатин, не смогли продемонстрировать существенных различий показателей выживаемости в зависимости от разных дозировок, коррекции дозы относительно объема опухоли, поверхности тела или веса и / или монотерапии, двухкомпонентной и трехкомпонентной химиотерапии (15,

16). Даже комбинация цисплатина с эпирубином не показала преимущества относительно выживаемости по сравнению с одним цисплатином. Тем не менее, при этом, среднее число процедур cTACE было больше в группе с цисплатином. Кроме того в группе с доксорубином было отмечено больше осложнений, чем после введения цисплатина.

Адьювантная химиотерапия при cTACE

Два РКИ cTACE в сочетании с адьювантной системной химиотерапией (5-дезоксидезокси-5-фторуридина или тегафура и урацила) не продемонстрировали каких-либо преимуществ по сравнению с обычными процедурами cTACE (18, 19). В тоже время, впервые была проведена эффективная цитостатическая терапия ГЦК пероральным мультикиназным ингибитором Sorafenib. Несколько исследований III фазы показали значительное увеличение времени до прогрессирования опухоли и значительное улучшение общей выживаемости (20-23). Тем не менее, до сих пор применение Sorafenib в адьювантной терапии в сочетании с TACE не приводило к увеличению выживаемости. В то время как Sorafenib уже является золотым стандартом паллиативной терапии ГЦК, его адьювантное применение после TACE или резекции упоминается только в некоторых тематических докладах (24). Применение комбинация Sorafenib и TACE у пациентов в списке ожидания на трансплантацию печени в настоящее время рассматривается в рамках III фазы многоцентрового исследования (25).

Липиодол

Липиодол (йодированный этиловый эфир, выделенный из масла

Lipiodol

Lipiodol (an iodized ethyl ester made of poppy seed oil) is an oily contrast medium synthesized by the chemist Marcel Guerbet in 1901. When injected into the liver artery it accumulates selectively in the HCC nodules due to arterial supply and the non-existence of copper cells for weeks and even months [26, 27].

Lipiodol is continued to be used by many groups in cTACE as a marking agent of the HCC nodules and as marker for tumor vitality in native CTs 1-10 days after the TACE.

Although it is used as embolic agent on a broad scale it is no "real" embolization material as it does not result in arterial vessel occlusion. It is mostly applied and used as carrier of the chemotherapeutic drug. Unfortunately its hydrophobic, oily properties prevent the emergence of a stabile mixture coming into existence with the water soluble chemotherapeutic drug; i.e. the compounds created are instable with the „loaded“ chemotherapeutic drugs from the lipiodol/chemotherapeutic emulsion injected into the tumor vessel bed being released into the circulating blood [10]. In this sense Johnson et al. could not prove any difference in the pharmacokinetics or systemic toxicity with the intra-arterial administration of doxorubicin either with or without adding lipiodol [28]. In their meta-analysis Marelli et al. found, that, although lipiodol is integrated in many cTACE regimens, its benefit has not yet been proved in corresponding studies in particular with respect to an improved release of the chemotherapeutic drug.

[2]. Several Japanese studies used higher lipiodol concentrations (5 ml in the min. up to 10 ml in the max. in case of HCCs with a diameter up to 5 cm), resulting in tumor growth being suppressed. [29]. However, depending on the liver function total lipiodol quantity should not exceed 20 ml (Child A), as the administration of higher dosages have a negative impact on liver function due to accumulation in the healthy liver parenchyma. In case of impaired liver function (Child B) total lipiodol quantity should be reduced to 10 ml.

Embolic Agents

Ischemic tumor necrosis is attained by acute and complete occlusion of the HCC vessel bed due to the fact that HCC nodules are above all fed by arterial blood supply. Contrary to that, the surrounding, healthy liver tissue is fed in addition by portal-venous blood supply, what explains TACE-associated complications in the case of the existence of a concomitant portal vein thrombosis; here TACE may cause necrosis of the healthy liver tissue surrounding. Historically seen the embolic agent most frequently used is Gelfoam®. The meta-analysis of Marelli et al. used Gelfoam® in 71% of the studies examined [2]. Gelfoam® causes temporary arterial occlusion including vessel recanalization within two weeks [30]. This is in contrast to the hypothesis according to which an „optimum“ embolic agent is to cause complete irreversible occlusion of the HCC nodule. The advantage of Gelfoam®, however, is the fact, that it keeps the tumor vessel

семян мака) представляет собой маслянистое рентгенконтрастное вещество, которое синтезировал химик Марсель Гербе в 1901 году. При введении в печеночную артерию, он избирательно накапливается в узелках ГЦК, благодаря ее артериальному кровоснабжению и отсутствию клеток Купфера, в течение недель и даже месяцев (26, 27). Липиодол используется многими группами при проведении cTACE как маркировочный препарат для узелков ГЦК, и как маркер жизнеспособности опухоли при КТ через 1-10 дней после TACE. Хотя липиодол широко используется в качестве эмболизата, это не «настоящий» эмболизационный материал, так как он не вызывает окклюзии артериального сосуда. Он, в основном, применяется и используется в качестве носителя химиотерапевтического препарата.

К сожалению, его гидрофобные, масляные свойства препятствуют образованию стабильной смеси с воднорастворимым химиотерапевтическим препаратом; т.е. не стабильная эмульсия из липиодол / химиопрепарата с «нагруженным» химиотерапевтическим препаратом, которую вводят в сосудистое ложе опухоли, попадает в циркулирующую кровь (10). В этом смысле Johnson и соавт. не смогли показать различие в фармакокинетике или системной токсичности между внутриартериальным введением доxorубина с или без добавления липиодол (2). В нескольких японских исследованиях использовали более высокие концентрации липиодол (от 5 до 10 мл в минуту максимально в случае ГЦК с диаметром до 5 см), в результате чего рост опухоли подавлялся (29). Однако, с учетом функций печени (класс А по

Чайлд-Пью), общее количество липиодол не должно превышать 20 мл, так как введение высоких доз оказывают негативное воздействие на печеночные функции из-за накопления в здоровой паренхиме. В случае нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью), общее количество липиодол должно быть снижено до 10 мл.

Эмболизаты

Ишемический некроз опухоли достигается посредством быстрой и полной окклюзии сосудистого ложа ГЦК вследствие того, что все узелки опухоли питаются за счет артериального кровоснабжения. В противоположность этому, окружающая, здоровая ткань печени получает питание и за счет портально-венозного кровоснабжения, что объясняет TACE-ассоциированные осложнения в случае наличия сопутствующего тромбоза воротной вены; в этом случае TACE может вызвать некроз соседней здоровой ткани.

Исторически сложилось, что наиболее часто используемым эмболизатом стал Gelfoam®. Мета-анализ Marelli и соавт. показал использование Gelfoam® в 71% исследований (2).

Gelfoam® вызывает временную окклюзию сосуда, в том числе реканализацию в течение двух недель (30). Это опровергает гипотезу, согласно которой «оптимальный» эмболизат вызывает полную необратимую окклюзию узелка ГЦК. Преимуществом Gelfoam®, тем не менее, является то, что он сохраняет сосудистую сеть опухоли открытой, что позволяет раннее проведение re-cTACE, которая также может повторяться несколько раз.

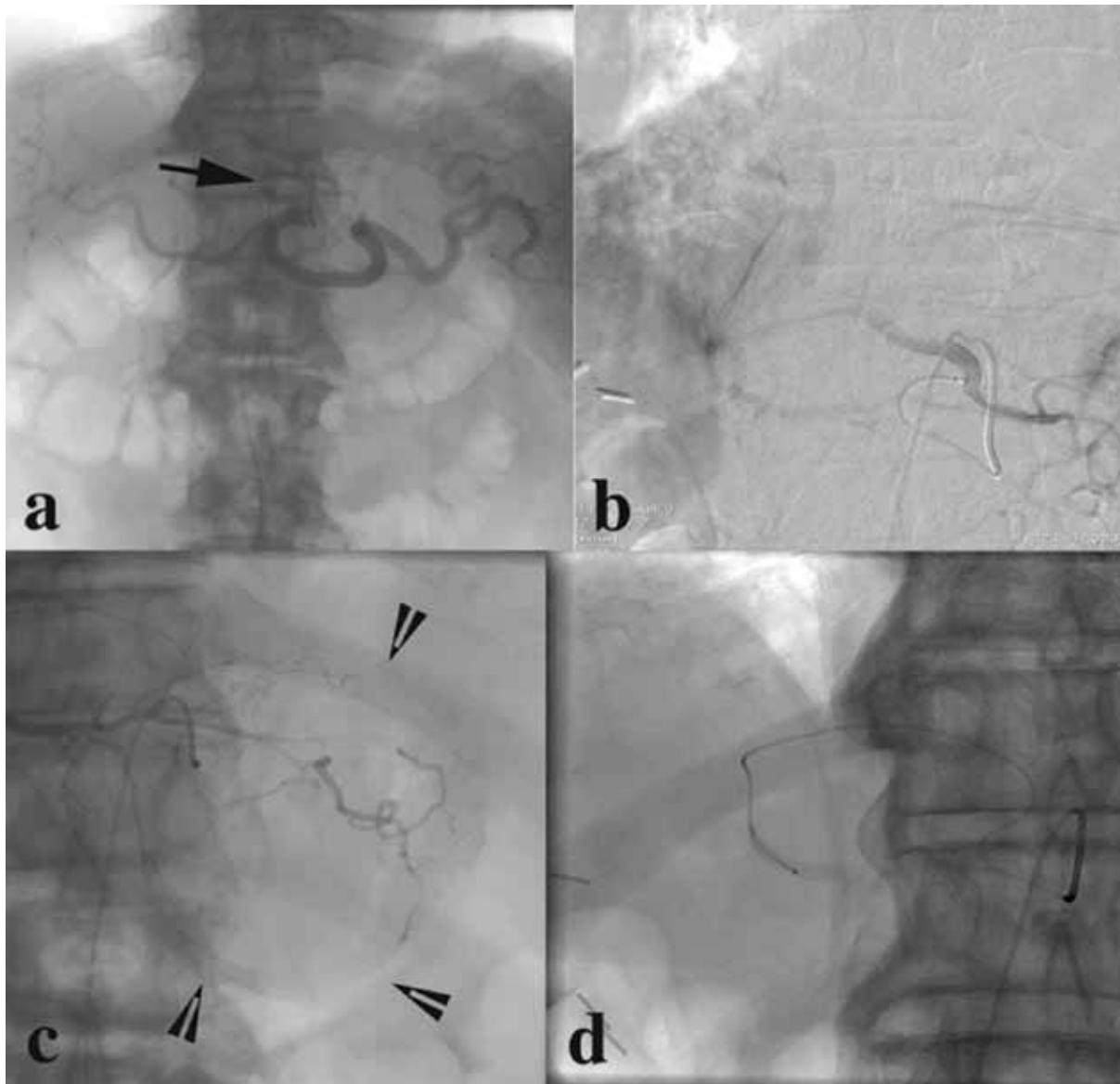


Fig. 2: Same patient: 1. DEB-TACE session. a.-b. transfemoral placement of a short 4-F sheath in the right groin over an 0.035" 180 cm J-wire. Then overview angiography with an 4F 110 cm 4F Sidewinder Typ I catheter (Cordis, USA) placed in the celiac trunk showing the big HCC nodule in the liver segments II/III and the 2 smaller ones in the right & left lobe. Superselective recanalisation of the left liver artery using an 2.8F Microcatheter Progreat (Terumo, Japan) via the left gastric artery (black arrow). c.-d. embolisation of the large HCC in the segments II/III (black arrowheads) using the complete 3 ml of 75µm Tandem DEB-particles (CeloNova, USA) loaded with 150 mg of doxorubicin plus 11 ml of unloaded Embozene 250 µm (CeloNova, USA) till complete stasis.

Рис. 2: То же пациент: 1 DEB-TACE.: a.-b. трансфеморальное размещение короткого 4-F катетера в правой паховой области через 0,035" 180 см J-проводник. Обзорная ангиография с 4F катетером (110 см) Sidewinder Typ I catheter (Cordis, США), размещенным в чревном стволе, показывающая большой узел ГЦК во II / III сегментах печени и 2 узелка поменьше в правой и левой долях. Суперселективная реканализация левой печеночной артерии с помощью микрокатетера 2,8F Progreat Microcatheter (Terumo, Япония), через левую желудочную артерию (черная стрелка); c.-d. эмболизация большой ГЦК во II / III сегментах (черные стрелки) и использованием 3 мл 75 мкм микросфер Tandem DEB (CeloNova, США), нагруженных 150 мг доксорубидина, плюс 11 мл не нагруженных микросфер Embozene 250 мкм (CeloNova, США) до полного стаза.

network open, what enables early a re-cTACE, which can be repeated several times, too. This repeatability could be the reason for the well published cTACE data with regard to the application of Gelfoam®, although due to size inhomogeneity it causes occlusion in the tumor vessel bed on different vessel levels as further disadvantage [2]. The non-spheric polyvinylalcohol particles (PVA) are also characterized by the problem of an inhomogeneous and too distal an embolization level; they are sized 50–250 µm and thus considerably smaller with an aggregation inclination. In contrast to Gelfoam® the PVA particles allow semi-permanent or even permanent arterial tumor occlusion [2, 30]. These properties of the two embolic agents were described in the study performed by Brown et al., which did not detect any differences between Gelfoam® and PVA particles in patient survival [31]. However, very interesting was the fact that the number of average cTACE procedures was significantly higher in the Gelfoam® group.

In the past few years more and more spherical, tightly calibrated particles have been applied. In them an embolization unit (called vial) contains still particles with different sizes, but these differences are considerably lower. These particles are Embosphere® (Merit Medical Systems, Utah, USA) and Embosphere® (CeloNova BioSciences Inc., San Antonio, USA).

The Embosphere® particles are trisacryl gelatin micro-

spheres with a high sphericity, what allows an increased distal penetration: increased targeted embolization, with occlusion of smaller and more peripheral vessels located in the tumor bed [6]. Furthermore, in cTACE they have the advantage of not showing undesirable aggregation of particles due to their hydrophilic surface, which was demonstrated by two studies [6, 32]. Initially, Embosphere® particles of mostly larger sizes were used for cTACE (100-300 µm or 300-500 µm), however, today smaller particles (40-120 µm) are also applied to achieve better stasis of the tumor vessel bed/target vessel [33].

The Embosphere® particles are also spherical and consist of a hydrogel core containing an anti-inflammatory nanocoating called Polyzene®-F. For cTACE small 40 µm and 100 µm particles are used. Compared with Embospheres® they are tighter calibrated: 95% of all particles in a vial contain show a 25µm deviation from the 100 µm nominal size and/or a 10 µm deviation as regards the 40 µm particles, resulting in a very homogenous embolization and an embolization level easy to control [34].

The reason that more and more smaller particle sizes are used (which in addition are tighter calibrated) is the fact that smaller particles achieve a more complete and larger necrosis, because they cause a more distal occlusion, simultaneously preventing collateral supply by the surrounding tissue [35]. In the case of very large HCC or HCC growing in

Эта возможность может быть причиной многих публикаций по cTACE с использованием Gelfoam®, хотя он из-за своей неоднородности вызывает закупорку в сосудистом ложе опухоли на разных уровнях, что является еще одним недостатком (2).

Несферические частицы из поливинилалкоголя (ПВА) также отличаются неоднородностью и слишком дистальным уровнем эмболизации; их размеры составляют 50-250 мкм, поэтому они отличаются меньшим агрегационным наклоном. В отличие от Gelfoam®, ПВА частицы позволяют достичь полупостоянную или даже постоянную артериальную окклюзию опухоли (2, 30). Эти свойства двух эмболизатов были описаны в исследовании, проведенном Brown и соавт, которые не обнаружили никаких различий между Gelfoam® и ПВА частицами относительно выживаемости пациентов (31). Тем не менее, интересным было то, что в среднем, число процедур cTACE было значительно выше в группе с Gelfoam®.

В последние несколько лет все больше и больше применяются сферические, точно калиброванные частицы. Единица эмболизата (флакон) еще содержит микросферы с разными размерами, но эти различия значительно меньше. Это - Embosphere® (Merit Medical Systems, штат Юта, США) и Embosphere® частицы (CeloNova BioSciences Inc., Сан-Антонио, США).

Частицы Embosphere® - это триакрил - желатиновые микросферы с высокой сферичностью, что повышает их дистальное проникновение: улучшает прицельную эмболизацию, с закупоркой

мелких и более периферических сосудов, расположенных в ложе опухоли (6). Кроме того, при cTACE они имеют преимущество, не вызывая нежелательную агрегацию частиц из-за их гидрофильной поверхности, что было продемонстрировано в двух исследованиях (6, 32). Вначале для cTACE, в основном, использовались Embosphere® больших размеров (100-300 мкм или 300-500 мкм), однако, в настоящее время также широко применяются более мелкие частицы (40-120 мкм) для достижения лучшего стаза сосудистого ложа опухоли / целевого сосуда (33).

Частицы Embosphere® также сферические и состоят из гидрогелевого ядра, содержащего противовоспалительное нанопокрывание с названием Polyzene®-F. Для cTACE используются 40 мкм и 100 мкм микросферы. По сравнению с Embospheres®, они точнее калибруются: 95% всех частиц во флаконе имеют отклонения 25 мкм от номинального размера 100 мкм и / или отклонения 10 мкм у частиц с размером 40 мкм, что приводит к очень однородной эмболизации и ее уровень легко контролировать (34).

Причиной все большего использования микросфер меньших размеров (которые более точно откалиброваны) является то, что мелкие частицы обеспечивают более полный и выраженный некроз, так как они вызывают более дистальную окклюзию, одновременно предотвращая коллатеральное распространение в окружающие ткани (35). Однако, в случае очень большой ГЦК или ГЦК с диффузным ростом и / или в случае полной эмболизации доли печени может быть риск серьезных осложнений

a diffuse manner and/or in the case of complete embolization of a liver lobe there may be the risk of severe complications, if the lung suffers from non-target embolization due to hepatopulmonary shunting [8]. Therefore, some colleagues recommend using larger-sized particles in these cases [33, 36].

Both kind of spherical particles (Embozene® & Embosphere®) are mentioned to achieve permanent occlusion of the tumor vessel bed; certain recanalization is shown to occur in animal models [34].

Planning Embolization

In addition to the selection of the size of the embolic agent, both volume and distribution of the embolized liver tissue are determined by the precise positioning of the selective and/or microcatheter tip (non-selective, selective or even super-selective TACE). The metaanalyses of Marelli et al. mentioned that only 26 out of 102 studies (25%) aimed at selective cTACE [30]. This is very surprising as the evidence has been provided that cTACE is to maintain as much as non-tumorous liver tissue as possible [30].

Several studies have demonstrated that selective cTACE results in improved tumor devascularization compared to non-selective cTACE. Furthermore selective cTACE reduces both the required quantity of chemotherapy and the number of cTACE procedures required to attain complete tumor necrosis [29, 37, 38]. Whenever feasible a singular HCC nodule should be treated in a targeted

manner by means of selective or super-selective cTACE, not by means of embolizing the complete liver lobe. To distinguish super-selective TACE from selective cTACE some radiologists call it sTACE. In a study encompassing 151 patients with HCC Ji et al. demonstrated, performing a multivariate analysis, that the extent of TACE selectivity (in addition to the majority of tumors and portal vein infiltration/thrombosis) represented the sole independent significant prognostic factor of tumor-free survival [39].

In order to determine selectivity it is very important to take into account the dual parasitic HCC neo-vascularization resulting in surviving tumor cells located in the peripheral area of a HCC nodule remaining vital even the arterial tumor feeders were successfully embolized. Takayasu et al. were able to prove the existence of living HCC cells in the peripheral area of resected tumors after cTACE by means of microscopic analyses although a complete macroscopic tumor necrosis was realized [40]. This means that in order to achieve a successful TACE the embolized liver volume must be larger than the HCC volume visible in imaging and angiography. The peripheral area, though apparently healthy, is to be also embolized at any rate. Should there be an incomplete tumor response— in particular as regards tumors located in the vicinity of the liver capsule— the existence of extrahepatic blood supply via e.g. the A.phrenica, the right kidney or adrenal gland artery or the intercostal arteries is to be excluded [41].

со стороны легких из-за нежелательной эмболизации вследствие гепатопульмонального шунтирования (8). Поэтому некоторые коллеги рекомендуют использовать в этих случаях более крупные микросферы (33, 36).

Оба вида микросфер (Embozene® & Embosphere®) упоминаются как эмболизаты для достижения постоянной окклюзии сосудистого ложа опухоли; однако в моделях на животных было продемонстрировано определенное число реканализаций (34).

Планирование эмболизации

Кроме выбора эмболизата по размеру, определяются его объем и распределение в ткани печени с помощью точного позиционирования наконечника селективного катетера и /или микрокатетера (неселективная, селективная или даже суперселективная TACE). В мета-анализе Marelli и соавт. отметили, что только в 26 из 102 исследований (25%), планировалась селективная cTACE (30). Это удивительно, так как было доказано, что данная cTACE может максимально сохранять здоровые ткани печени (30). Несколько исследований показали, что селективная cTACE приводит к более выраженной деваскуляризации опухоли по сравнению с неселективным cTACE. Кроме того, селективная cTACE уменьшает требуемый объем химиотерапии и число процедур cTACE, необходимых для достижения полного некроза опухоли (29, 37, 38). По возможности каждый узелок ГЦК следует рассматривать как цель для эмболизации с помощью селективной или суперселективной cTACE, а не с помощью эмболизации всей доли печени. Чтобы отличить суперселективную TACE от селективной cTACE,

некоторые радиологи называют ее sTACE.

В исследовании с участием 151 пациента с ГЦК Ji и соавт. продемонстрировали, выполняя мультивариантный анализ, что степень селективности TACE (в дополнение к распространенности опухоли и инфильтрации / тромбозу воротной вены) является единственным независимым значимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости (39).

Для того чтобы определить селективность, очень важно учитывать двойную паразитарную нео-васкуляризацию вследствие выживания опухолевых клеток, расположенных в периферической области узелка ГЦК, остающихся жизнеспособными даже после успешной эмболизации питающих опухоль артерий. Takayasu и соавт смогли доказать существование живых клеток ГЦК в периферической зоне опухоли после cTACE с помощью микроскопических анализов, хотя макроскопически был достигнут полный некроз опухоли (40).

Это означает, что для достижения успешного TACE, объем эмболизируемый печени должен быть больше, чем объем ГЦК, видимый при визуализации и ангиографии. Периферическая область, даже здоровая внешне, в любом случае также должна быть эмболизирована. При ожидании неполного ответа опухоли на терапию, в частности, расположенной в непосредственной близости от печеночной капсулы, должно быть исключено присутствие внепеченочного кровоснабжения, например, через a.phrenica, правую почечную или надпочечниковую артерию или межреберные артерии (41).

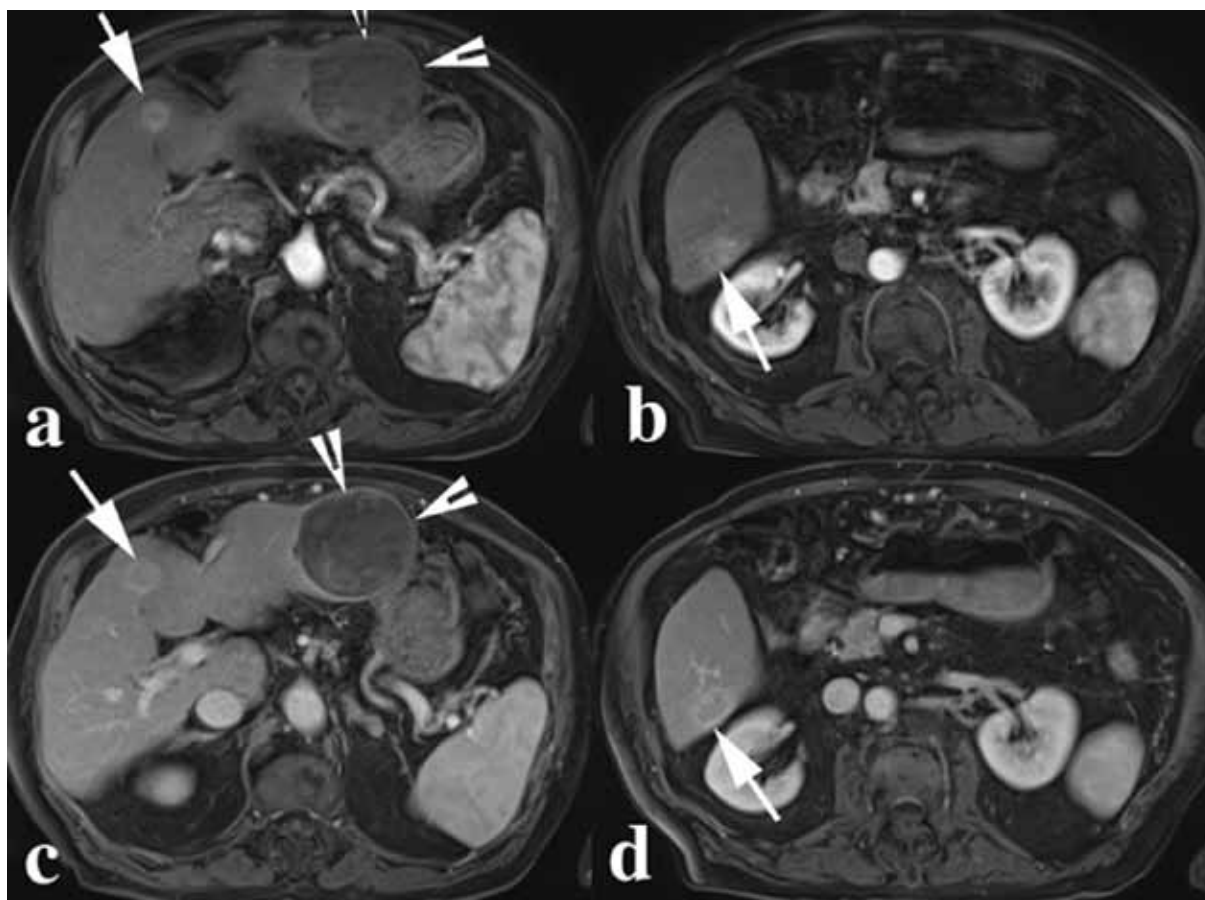


Fig. 3: Same patient: control MRI 4 weeks after the 1. DEB-TACE. a.-b. arterial and c.-d. portalvenous phase after injection of contrast agent: complete devascularization of the large HCC in the liver segments II/III (see white arrowheads) after the 1. DEB-TACE. The 2 small hypervascularized HCC nodules in the right & left liver lobe (see white arrows) with the typical out-wash pattern in the portalvenous phase not treated yet.

Рис. 3: То же пациент: контрольная МРТ через 4 недели после 1. DEB-TACE. а.-б. артериальная и с.-д. портальная фазы после введения контрастного вещества: полная деваскуляризация большой ГЦК в II / III сегментах печени (см. белые стрелки) после 1. DEB TACE. 2 маленьких гипervasкуляризированных узелка HCC в правой и левой доли печени (см. белые стрелки) с типичным рисунком в портальной фазе еще не излечены.

Sequence of Singular Procedure Steps during cTACE

So far the best sequence of the different procedural cTACE steps aren't clear. As a first step many groups (77%) inject a mixture of the chemotherapeutic drug and lipiodol (often after producing an emulsion by forced pumping of the mixture of lipiodol/chemotherapeutic drug). After that the embolic agent is injected until tumor vessel occlusion is reached. Typical endpoints are stasis or even reflux into the tumor artery [2]. This sequence is

said to intensify the antitumoral effect of the chemotherapeutic drug, simultaneously reducing side effects of chemotherapy by blocking the intratumoral blood circulation and preventing the chemotherapeutic drug being washed out of the tumor vessel bed and/or being decelerated [42]. A Study conducted by Geschwind et al. including 137 patients and following three different cTACE protocols (a. combination of chemotherapy, lipiodol and PVA particles; b. combination of chemotherapy and lipiodol first of all followed by PVA particles;

Последовательность отдельных процедур при проведении cTACE

В настоящее время оптимальная последовательность манипуляций при проведении cTACE до конца не ясна. В качестве первого шага многие группы (77%) вводят смесь химиотерапевтического препарата и липиодола (часто после получения эмульсии путем форсированного накачивания смеси липиодола / химиотерапевтического препарата).

После этого вводится эмболизат до момента достижения полной окклюзии сосудов опухоли. Ти-

пичным ожидаемым результатом является стаз или даже рефлюкс в артерию опухоли (2).

Считается, что данная последовательность активизирует противоопухолевый эффект химиотерапевтического препарата, одновременно уменьшая побочные эффекты химиотерапии, блокируя внутриопухолевое кровообращение и предотвращая вымывание химиопрепарата из сосудистого ложа опухоли и / или уменьшение концентрации (42).

Исследование, проведенное Geschwind и соавт. с участием

c. combination of chemotherapy and lipiodol first of all followed by Gelfoam®) demonstrated that improvement in both the injected volume of the chemotherapeutic drug and the long-term patency rate of the arterial target vessels of cTACE was revealed in those two groups only where the tumor vessel bed was embolized after the application of the chemotherapy/lipiodol combination [43]. Contrary to that sequence some groups postulate to realize initial tumor perfusion deceleration by means of particulate embolization, followed by intra-arterial chemotherapy and finally by occluding the tumor bed by particulate re-embolization [44, 45]. However, Horiguchi et al. applying latter sequence showed worse results compared to conventional cTACE [44].

cTACE Treatment Interval

The improvement of tumor response after cTACE by performing multiple Re-TACE has been generally accepted and proven by literature [46-48]. Monna et al. e.g. demonstrated a considerable increase in the survival rate from 19% to 59% after one year following singular TACE compared with several TACE [47].

However, the optimum number of cTACE procedures per patient is unknown. In their metaanalysis Marelli et al. mentioned an average number of $2,5 \pm 1,5$ cTACE procedures per patient [2]. Furthermore, it is not clear which interval should be selected between the cTACE to achieve an optimum and/or which is the targeted cTACE endpoint. In

their metaanalysis Marelli et al. mentioned a mean interval of two months between the cTACE procedures (range of 4-12 weeks) [2]. Compared with the oncological schemes applied for chemotherapies these time intervals between the cTACE procedures appear to be too long due to the fact that there is the risk of accelerated tumor growth during these long intervals. With intervals of 2-4 weeks DEB-TACE could alleviate the problem of tumor growth between the TACE procedures due to a longer drug-eluting in the tumor vessels over several days after DEB-TACE.

There is also uncertainty whether cTACE is to be continued in defined time intervals up to progress of the disease, complete tumor necrosis or death of the patient. Indeed, the majority of the centers (63%) perform cTACE at fixed time intervals until a certain number of cTACE procedures is attained, until complete tumor ablation or death of the patient [2].

The tumor restaging requires new imaging every 3 months intervals by means of CT or MRT using both the arterial and venous phase and/or an additional native phase in CT when lipiodol is used in cTACE [49]. A counterargument to such a stringent cTACE regimen is the risk of an increasing liver atrophy caused by cTACE and/or lesions at the vessel system due to repetitive cTACE [50]. These arterial vessel occlusions may be the reason, why it is impossible to perform re-TACE after several aggres-

137 пациентов, которое включало следующие три различных cTACE протокола (а. комбинацию химиопрепарата, липиодола и ПВА частиц; б. комбинацию химиопрепарата и липиодола в первую очередь, с последующим введением ПВА частиц; с. комбинацию химиопрепарата и липиодола в первую очередь, с последующим введением Gelfoam®) продемонстрировало, что увеличение вводимого объема химиотерапевтического препарата и улучшение показателя долгосрочной проходимости артериальных целевых сосудов было обнаружено только в тех двух группах, в которых сосудистое ложе опухоли было эмболизировано после введения смеси химиопрепарат / липиодол (43). Вопреки данной последовательности, некоторые группы считают, что целесообразнее первоначально проводить замедление перфузии с помощью эмболизаторов, а затем внутриартериальную химиотерапию и, наконец, повторную эмболизацию для окклюзии сосудистого ложа опухоли (44, 45). Тем не менее, Horiguchi и соавт., применяя последнюю последовательность, показали худшие результаты по сравнению с обычной cTACE (44).

Интервалы в проведении cTACE

Улучшение ответа опухоли после многократно выполняемой cTACE (re - TACE) описано в литературе и является общепризнанным фактом (46-48). Монна и соавт., например, продемонстрировали значительное увеличение показателя выживаемости с 19% до 59%, через год после нескольких TACE, по сравнению с единичной процедурой (47). Однако оптимальное количество процедур cTACE у одного пациента до сих пор не выяснено. В мета-

анализе Marelli и соавт. среднее число процедур cTACE на одного пациента составляет $2,5 \pm 1,5$ (2). Кроме того, не ясно, какой интервал должен быть выбран между cTACE для достижения оптимального и / или ожидаемого результата. В мета-анализе Marelli и соавт. средний интервал между двумя процедурами cTACE составляет два месяца (диапазон 4-12 недель)(2).

По сравнению со схемами химиотерапии в онкологии, эти временные интервалы между процедурами cTACE кажутся слишком долгими из-за того, что существует риск ускоренного роста опухоли в течение этих довольно длительных периодов. DEB-TACE с интервалом в 2-4 недели может решить проблему роста опухоли между процедурами TACE из-за более длительного лекарственного воздействия (в течение нескольких дней), в сосудах опухоли после проведения процедуры.

Существует также неопределенность относительно того, нужно ли продолжать cTACE с определенными временными интервалами до прогрессирования болезни, полного некроза опухоли или смерти пациента. Действительно, большинство центров (63%) выполняют cTACE через фиксированные промежутки времени, пока не будет достигнуто определенное количество процедур cTACE, до полного удаления опухоли или смерти пациента. Контраргументом против такой строгой схемы cTACE является риск возрастающей атрофии печени, вызванной cTACE и / или поражения сосудистой системы из-за повторяющихся процедур (50). Окклюзия артериальных

sive cTACE sessions. They are observed to occur in particular more frequently when very small particles are used (40 µm) for cTACE than when larger ones (>300 µm) are applied. However, there are no studies demonstrating that cTACE „on demand “ enjoys a substantial advantage“ compared with cTACE characterized by a fixed interval.

Hospital Stay after cTACE

The metaanalysis of Marelli et al. mentioned a mean hospital stay of 5 days [30]. The main factor determining the length of hospital stay is above all the individual severity of the so-called post-embolization syndrome (nausea, fever and pain) and the occurrence of potential cTACE-associated complications which are, however, seldom.

cTACE Side Effects

Approximately 60-80% of the patient suffer from the postembolization syndrome (PES) characterized by abdominal pain, fever and nausea; it may last 2-4 days in different severities (PES 1-3) [2]. It can be treated effectively by administering analgetics, antiemetics and antipyretics; it may, however, lengthen the necessary hospital stay [49]. The cause of PES is still unclear; there are two discrepant hypotheses. According to some authors induced tumor necrosis is the cause of PES; they regard the extent of PES to be the predictor of therapy response [51-54]. This may very well be true in case of superselective embolization of a large HCC nodule; however, according to other authors and our own experience

PES is caused by embolisation of the normal liver parenchyma with PES being a side effect [55, 56].

Ischemic complications of cTACE may lead to liver and spleen abscesses, acute inflammations of the gallbladder, necroses including stenoses of the biliary branches at a later stage and necrotizing pancreatitis [57]. A liver abscess emerging after cTACE (frequency 2% in generally results from superinfection of the necrotic liver tissue caused by intestinal bacteria. It can be treated successfully by means of percutaneous drainage and administration of antibiotics [58, 59]. A review of 2439 patients, conducted by Song et al., showed that 1.8% of their patients suffered from liver abscess; Marelli et al. in their metaanalysis of 1451 patients revealed a percentage of 1.3% [2, 60]. This complication increases drastically in patients after biliodigestive anastomosis (preinterventional antibiotics recommended).

2% of the patients were observed to suffer from lesions at the bile duct system after cTACE [2], with 71 % representing above all subcapsular bilioms (usually treated quite easily by means of percutaneous drainage), 17 % focal stenoses/occlusions of the main biliary duct branches or the DHC and in 12% diffuse dilatation of small intrahepatic bile ducts [61]. Whereas literature mentions lipiodol to be the cause of bilioms, the focal structures of the large bile ducts are said to correlate with the application of particulate embolic agents [61]. However a study of Wang

сосудов может стать причиной того, что выполнить re-TACE после нескольких агрессивных процедур cTACE будет невозможно. Замечено, что это случается чаще при использовании очень мелких частиц (40 мкм), чем при применении более крупных (> 300 мкм).

Тем не менее, не существует ни одного исследования, свидетельствующего о том, что cTACE «по требованию» имеет существенное преимущество по сравнению с cTACE с фиксированным интервалом.

Пребывание в стационаре после cTACE

В мета-анализе Marelli и соавт. средний койко-день после cTACE составляет 5 дней (30). Основным фактором, определяющим продолжительность пребывания в стационаре, прежде всего, является степень тяжести так называемого постэмболизационного синдрома (тошнота, лихорадка и боль) и возникновение ассоциированных cTACE потенциальных осложнений, которые достаточно редки.

Побочные эффекты cTACE

Приблизительно 60-80% пациентов страдают от постэмболизационного синдрома (ПЭС), который характеризуется болью в животе, тошнотой и лихорадкой с разной степенью тяжести (ПЭС 1-3), что может длиться 2-4 дня (2). Эффективно лечиться путем введения анальгетиков, противорвотных и жаропонижающих средств; однако, может увеличить время госпитализации (49). Причина ПЭС до сих пор неясна; есть две противоречивые гипотезы. По мнению некоторых авторов, некроз опухоли является причиной ПЭС ;они считают,

что степень тяжести ПЭС может быть показателем ответа опухоли на терапию (51-54). Это может быть верным в случае суперселективной эмболизации большого ГЦК узла; однако, по данным других авторов, и нашим данным, ПЭС вызывает эмболизацию нормальной паренхимы печени и является побочным эффектом процедуры (55, 56).

Ишемические осложнения

cTACE могут привести к абсцессу печени и селезенки, острым воспалениям желчного пузыря, в том числе некрозам, включающим стенозы желчных путей на более позднем этапе, некротическому панкреатиту (57). Абсцесс печени после cTACE (частота возникновения 2%) является результатом суперинфекции в некротизированной ткани печени, вызванной кишечными бактериями. Это может быть успешно вылечено с помощью чрескожного дренирования и введения антибиотиков (58, 59).

Обзор 2439 пациентов, проведенный Song и соавт., показал, что 1,8% из них страдали от абсцесса печени; Marelli и соавт. в мета-анализе 1451 пациентов продемонстрировали 1,3% таких случаев (2, 60). Данное осложнение часто встречается у больных с билиодигестивным анастомозом (поэтому перед вмешательством рекомендуется курс антибиотиков). У 2% наблюдаемых пациентов после cTACE (2) были обнаружены повреждения желчных протоков, у 71% из них - субкапсулярные билиомы (обычно лечатся довольно легко с помощью чрескожного дренирования), у 17% - очаговые стенозы / окклюзии основных ветвей желчевыводящих путей или общего желчного потока и в 12% случаев - диффузное расширение мелких

et al. revealed that only 5 of 1092 patients (0.5%) suffered from severe lesions of the bile ducts [62]. According to our experience there is an increase in intraparenchymatous bile duct lesion at cTACE when very small particles (40 μ m) are used.

From the clinical point of view it may be very difficult to distinguish a severe PES from pancreatitis as a result of „non-target“ embolization (mostly due to backflow into the A. gastroduodenalis). For that reason co-embolization of the pancreas head is to be precluded by means of lab controls (and possibly CT) [63].

Liver Failure: Contrary to typical PES occurring after cTACE which is accompanied by temporary (potentially even severe) increase in transaminases, the acute liver failure experienced after cTACE is a complication, which occurs seldom. Liver failure after cTACE results from the embolization of the healthy, non-tumorous liver tissue in particular in the case of cirrhotic patients suffering from restricted liver function. Chan et al. observed acute liver decompensation after cTACE [64], however, liver function resumed normal values; only 3% of the patients showed irreversible liver decompensation [2]. Chan et al demonstrated a correlation of acute liver decompensation with increasing bilirubin level, worse PTT values and the degree of liver cirrhosis [64].

„non-target“ Embolization: Besides non-target embolization of the pancreas caused by

the embolic agent flowing back into the A. gastroduodenalis non-target embolization of the stomach via the right and left stomach artery are further sources of complications (e.g. ulcers). The complication rate is in particular higher with the truncus coeliacus showing vessel variations and with a very distal exit of the right A. gastrica from the A. hepatica propria or even from the left liver artery [65].

30-day Mortality: In large-scale metaanalyses and multicenter studies cTACE associated 30-day mortality accounted for 0.5-2.4% (2858 and/or 8510 patients) [2, 66]. Causes of death are above all acute liver failures, acute kidney failure, upper gastrointestinal bleedings, rupture of mostly a very large and above all exophytic HCC, and sepsis after liver necrosis superinfection [2].

Tumor Response and Survival after cTACE

In view of the fact that there is no cTACE standardization, resulting in implementation being very different it is very difficult to compare the many available studies (most are monocenter). This is particularly true as tumor response is assessed differently in the various studies, i.e. on the one hand on the basis of the WHO classification up to 2003 and on the other hand by means of the RECIST and EASL Classification until today [49].

Marelli et al. [2] in their metaanalysis revealed tumor response rates (OR) of 40 $\pm$ 20%. Their result is comparable to a percentage

внутрипеченочных желчных протоков (61). В то время, как в литературе как причина билиом упоминается липидол, очаговые образования больших желчных протоков, как описано, коррелируют с применением сферических эмболизатов (61).

Однако исследование Wang и соавт. продемонстрировало, что только 5 из 1092 пациентов (0,5%) страдали от тяжелых поражений желчных протоков (62). Исходя из нашего опыта, поражение внутрипеченочных желчных протоков при cTACE чаще происходит при использовании очень мелких микросфер (40 мкм).

С клинической точки зрения, очень трудно отличить тяжелые ПЭС от панкреатита в результате «нецелевой» эмболизации (в основном из-за ретроградного кровотока в A. gastroduodenalis). По этой же причине, с помощью лабораторных исследований (и, возможно, КТ) следует исключить эмболизацию головки поджелудочной железы (63).

Печеночная недостаточность

В отличие от типичных ПЭС, возникающих после cTACE, которые сопровождаются временным, и зачастую, даже выраженным увеличением трансаминаз, острая печеночная недостаточность после cTACE является крайне редким осложнением. Печеночная недостаточность после cTACE является результатом эмболизации здоровой, неопухолевой ткани печени, в частности, в случае пациентов с циррозом, страдающих от нарушения печеночных функций. Chan и соавт. наблюдали острую печеночную декомпенсацию после cTACE (64), однако, функции печени восстанавливались; и только у 3%

пациентов развилась необратимая декомпенсация печени.

«Нецелевая» эмболизация

Кроме нецелевой эмболизации поджелудочной железы, вызванной эмболизатом, который направляется обратно в A. gastroduodenalis, нецелевая эмболизация желудка через правую и левую желудочные артерии также является причиной осложнений (например, язвы). Показатель осложнений выше при чревном стволе с сосудистыми вариациями и при очень дистальном выходе правой A. gastrica из A. hepatica propria или даже из левой печеночной артерии (65).

30-дневная смертность

При крупномасштабном метаанализе и многоцентровых исследованиях, ассоциированная с cTACE 30-дневная летальность составила 0.5-2.4% (2858 и / или 8510 пациентов) [2, 66]. Причиной смерти стали, прежде всего, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, верхнее желудочно-кишечное кровотечение, разрыв, в основном, очень большой и, прежде всего экзофитной ГЦК, и сепсис после суперинфекции при некрозе печени (2).

Ответ опухоли на терапию и выживаемость после cTACE

В связи с отсутствием стандартизации cTACE, что привело к различным алгоритмам использования процедуры, очень трудно сравнивать данные многих проведенных исследований (большинство из них - моноцентровые). Это связано с тем, что ответ опухоли на терапию по-разному оценивается в различных исследованиях, т.е., с одной стороны, до 2003 года, на основе классификации ВОЗ, и, с другой

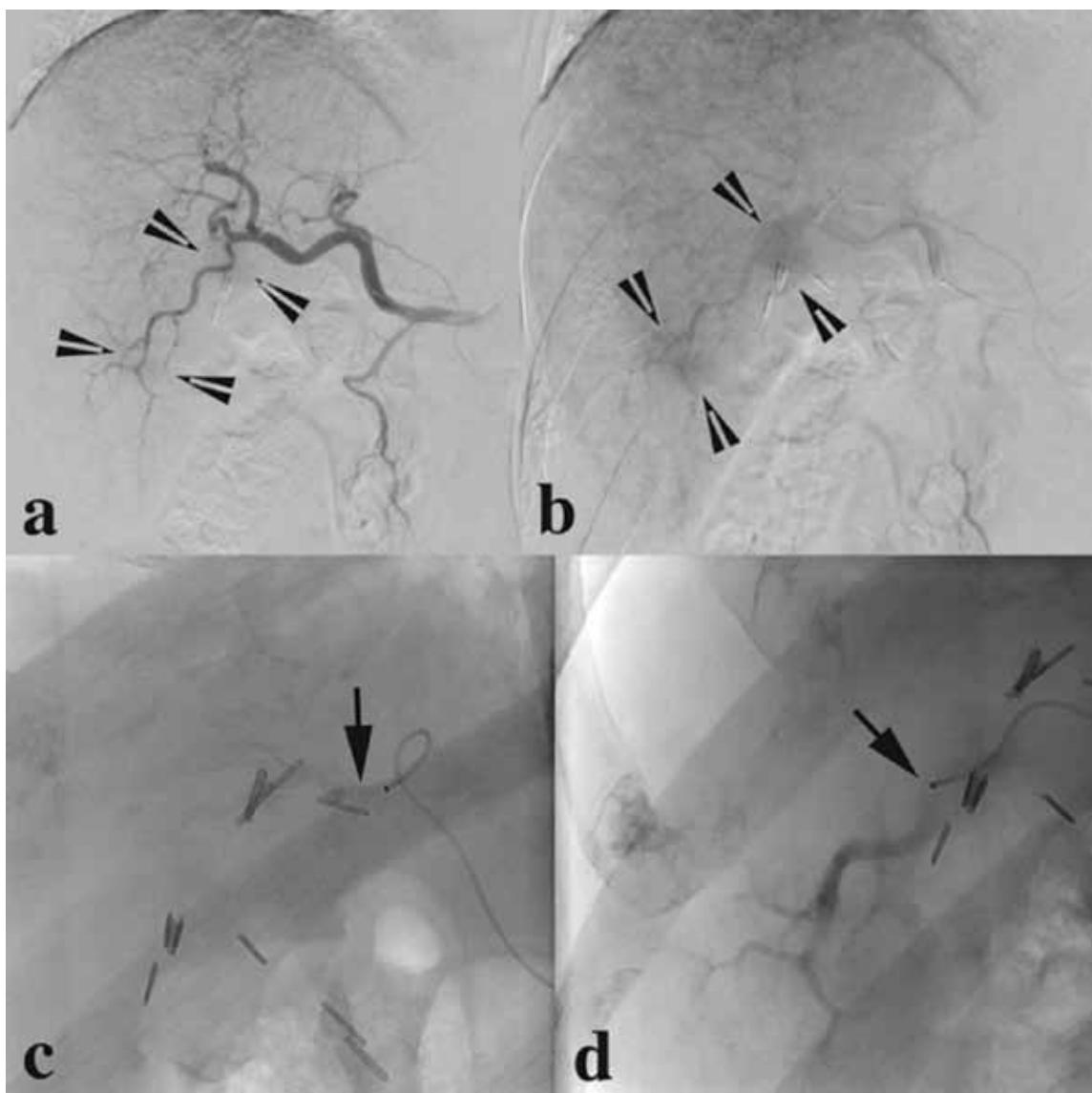


Fig. 4: Same patient: 2. DEB-TACE. a.-b. superselective angiography of the common hepatic artery using an 2,8F Microcatheter Progreate (Terumo, Japan) showing 2 small HCC in the right and left lobe (segments IV and VI) in the arterial and late phase (black arrowheads). c.-d. superselective recanalisation of both segments and embolisation till complete stasis (in segment IV with 0,6 ml 75µm Tandem DEB-particles loaded with 30 mg doxorubicin and in segment VI with 0,8 ml 75 µm Tandem loaded with 40 mg doxorubicin).

Рис. 4: То же пациент: 2. DEB-TACE. а.-б. суперселективная ангиография общей печеночной артерии с использованием микрокатетера 2,8F Microcatheter Progreate (Terumo, Япония) демонстрирует 2 небольших ГЦК узелка в правой и левой долях (сегменты IV и VI) в артериальной и отсроченной фазах (черные стрелки); с.-д. суперселективная реканализация обоих сегментов и эмболизация до полного стаза в сегменте IV с использованием 0,6 мл 75 мкм микросфер Tandem DEB, нагруженных 30 мг доксорубина, и в сегменте VI – с помощью 0,8 мл 75 мкм микросфер Tandem, нагруженных 40 мг доксорубина.

of 15-55% achieved by Llovet et al. [67] and results of Vogl et al. indicating a 15-60% local tumor control in patients with palliative therapy approach (5-year survival of 8-43%) and 18-63% in patients with

a potentially curative therapy approach [68]. A metaanalysis of Llovet et al. demonstrated a significantly superior 2-year-survival after cTACE/TAE (six RCTs) compared with BSC (four RCTs) and/or suboptimal

стороны, с помощью RECIST и EASL классификаций (49).

Результаты, полученные Marelli и соавт. и Vogl. и соавт. продемонстрировали 15-60% локальный контроль опухоли у пациентов

при проведении паллиативной терапии, (5-летняя выживаемость 8-43%) и 18-63% у пациентов с применением потенциально лечебных методов терапии (68). Мета-анализ Llovet и соавт. продемонстрировал значительно

therapies (two RCTs encompassing oral administration of Tamoxifen and iv. administration of 5-Fluorouracil) (OR 0.53; 95% CI 0.32–0.89; $p = 0.017$) [69]. In their publication Marelli et al. mentioned a survival rate of $62 \pm 20\%$, $42 \pm 17\%$, $30 \pm 15\%$ and $19 \pm 16\%$ with mean survival time of 18 ± 9 months after 1, 2, 3 and 5 years [2]. Takayasu et al. showed 5-year-survival time of even 26% for non-resectable HCC in 8510 patients, a result of the largest number of cTACE patients published [66].

Chapter 2. Bland Embolization (transarterial embolisation TAE)

Theoretically, cTACE should achieve better results than bland embolization as it combines cytotoxicity of intraarterial chemotherapy with embolisation induced tumor hypoxia induction. Studies performed showed cTACE to be superior compared to chemoperfusion (TOCE) as regards the extent of tumor necrosis achieved and/or total survival [70]. However, the evidence of chemotherapy's additive antitumoral effect at cTACE compared to bland embolization is not so stable. Evidence could not be provided by three RCTs (two RCTs did not show any significant survival advantage) [7, 71, 72]. Malagari et al. on the other hand succeeded in demonstrating the additive effect of chemotherapy for advanced HCCs in a current prospective monocenter study, comparing two groups (41 and/or 43 patients): a. with doxorubicin loaded DC-Beads® (as DEB-TACE) b. with non-loaded DC-Beads® (so-called. Bead-

Blocks®) as bland embolization [73]. After six months CR of 26.8% (PR of 46.3%) according to EASL was found in the DEB-TACE group compared to CR of only 14% (PR of 41.9%) in the bland embolization group. After 9 and 12 months the local recurrence rate (45.7% vs. 78.3%) was superior in the DEB-TACE group as well as a significantly longer time to progression ($p = 0.008$). This led to the hypothesis that the tumor ischemia, caused by embolization, is the crucial factor for the HCC embolization success. However, recent research in the field of the angiogenesis factors revealed that hypoxia could very heavily stimulating angiogenesis [74] and thus tumor growth [75]. HCC embolization resulting in tumor hypoxia (without 100% necrosis) could therefore even induce tumor growth [76]. By means of measuring the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the serum (significant increase in HCC embolisation) Kobayashi et al were able to provide evidence of the existence of direct correlation between the extent of embolization, tumor hypoxia and the stimulation of new blood vessels [77].

Therefore, the embolization target should be complete embolization aiming at 100% necrosis of the HCC nodule and/or maintaining the reproducibility of TACE at short intervals. Bonomo et al. treated 53 HCC patients by means of bland embolization using 40 μm and 100 μm Embosphere® particles including a maximum follow-up of 12 months response control by means

улучшенную 2-летнюю выживаемость после cTACE / TAE (шесть РКИ) по сравнению с BSC (четыре РКИ) и / или субоптимальной терапией (два РКИ), до и после перорального приема тамоксифена и внутривенного введения 5-фторурацила (0,53; 95% ДИ 0.32-0.89, $p = 0,017$) (69). В своих публикации Marelli и соавт. упоминают показатель выживаемости $62 \pm 20\%$, $42 \pm 17\%$, $30 \pm 15\%$ и $19 \pm 16\%$ со средним временем выживания 18 ± 9 месяцев после 1, 2, 3 и 5 лет (2). Takayasu. и соавт. показали 5-летнюю выживаемость на уровне 26% у больных с нерезектабельной ГЦК среди 8510 пациентов, наибольшего числа пациентов после cTACE в опубликованных данных (66).

Глава 2. Простая эмболизация (трансартериальная эмболизация, TAE)

Теоретически, cTACE должна давать лучшие результаты, чем простая эмболизация, так как сочетание цитотоксичности внутриартериальной химиотерапии с эмболизацией опухоли индуцирует гипоксию опухоли. Проведенные исследования, показали, что cTACE превосходит химиоперфузию (ТОСЕ) по степени некроза опухоли и / или общей выживаемости (7, 71, 72). Malagari и соавт., с другой стороны, удалось продемонстрировать дополнительный эффект химиотерапии на продвинутых стадиях ГЦК в текущем проспективном многоцентровом исследовании, сравнивая две группы (41 и / или 43 пациентов): а. с доксорубицином на микросферах DC-Beads® (DEB-TACE) б. с незагруженными микросферами DC-Beads® (BeadBlocks®), то есть с простой эмболизацией (73). После шести месяцев показатель полного

ответа опухоли на терапию (CR) в группе DEB -TACE составил 26,8%, а показатель частичного ответа опухоли (PR) - 46,3%), а в группе простой эмболизации - 14% и 41,9%, соответственно. После 9 и 12 месяцев показатель локального рецидива (45,7% против 78,3%) был лучше в DEB -TACE группе, также, как и более длительное время до прогрессирования заболевания ($p = 0,008$). Это привело к предположению, что ишемия опухоли, вызванная эмболизацией, является решающим фактором для успешности эмболизации ГЦК.

Тем не менее, недавние исследования в области факторов ангиогенеза показали, что гипоксия может сильно стимулировать ангиогенез и, таким образом, и рост опухоли (74, 75). Эмболизация ГЦК, индуцирующая гипоксию опухоли (без 100% некроза), также может вызвать ее рост (76).

С помощью измерения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови (отмечается значительное увеличение при ГЦК эмболизации) Kobayashi и соавт смогли предоставить доказательства существования прямой корреляции между степенью эмболизации опухоли, гипоксией и стимуляцией роста новых кровеносных сосудов (77). Таким образом, целью эмболизационной процедуры должна быть полная эмболизация с достижением 100% некроза узла ГЦК и / или обеспечение воспроизводимости TACE через короткие промежутки времени.

Вопомо и соавт пролечили 53 пациента с ГЦК с помощью простой эмболизации с использованием 40 мкм и 100 мкм микросфер

of MDCT [8]. After 1, 6 and 12 months PR of 35%, 56%, and 51% and/or SD of 62%, 37%, and 16% were observed. Bonomo et al. succeeded achieving large and complete necroses of large HCC (up to 12 cm). Four patients suffered from minor complications. One patient died 24 hours after embolization due to pulmonal embolism caused by necrotic tumor tissue and microparticles of a liver vein.

In 43 patients Erinjeri et al. examined the patency of the arterial liver vessel system after 5 or more bland embolization procedures, respectively, using PVA particles and continuing embolization up to complete stasis in the vessel bed. [78]. Despite of multiple embolizations 83% of the patients showed complete patency, 13% vessel occlusion of fifth order in the maximum and 1 patient of fourth order, documenting the possibility of good reproducibility of bland embolization.

Chapter 3. DEB-TACE with Drug-Eluting-Beads

A new approach for transvascular ablation of hypervascular tumors was developed within the field of brain tumors with Siegal et al. using liposoms circulating for a longer time in the blood as chemotherapy carrier [79]. Their particular surface structure prevents liposoms from being captured by phagocytes resulting in higher cytotoxicity of both the chemotherapeutic drug and therapeutic activity. These suggestions gave an impetus for the development of microspheres loadable with

doxorubicin (DC-Beads®, Bio-compatibles, UK) or epirubicin (HepaSphere®, Merit Medical Systems, Utah, USA) within the field of HCC. The aim was to release a chemotherapeutic drug out of particles located in the tumor vessel bed slowly and in a controlled manner with simultaneous decrease of the systemic chemotherapy level. Hong et al. examined the application of DC-Beads® (spherical PVA particles with diameters of 100-300 µm and 300-500 µm which shrink by 20-25% after loading) in the animal model; they were able to demonstrate that doxorubicin plasma concentration was by 70–85% significantly lower than compared with the control group after intra-arterial administration of doxorubicin [80]. Intratumorally the doxorubicin concentration peaked after three days (413.5 nmol/g) remaining thereupon at the peak level for seven days (116.7 nmol/g), dropping considerably after 14 days (41.76 nmol/g). These characteristics provide evidence of sustained doxorubin release DC-Beads® for days. After seven days tumor necrosis (up to 100%) was most strongly represented with only minimum changes in liver function parameters.

In clinical practice the DC-Beads® are loaded with a maximum loading dose of 75 mg/m² doxorubicin or with a fixed dose of 150 mg doxorubicin (for 2 DC-Beads® vials) [73, 81-83] with a theoretical maximum life time dose of doxorubicin amounting to 450 mg/m² [35]. Should there be an increased bilirubin level between 1.5 and 2 mg/dL the loading dose is to be reduced

Embozene®, с максимальным наблюдением в течение 12 месяцев с контролем ответа при помощи мультитдетекторной томографии (MDCT)(8). Через 1, 6 и 12 месяцев PR составил 35%, 56%, и 51% и / или стабилизирование заболевания (SD) 62%, 37%, и 16%. Вопомо и соавт. удалось достичь обширных и полных некрозов при больших ГЦК (до 12 см). Четыре пациента страдали от незначительных осложнений. Один пациент умер через 24 часа после эмболизации вследствие легочной эмболии, вызванной некротической тканью опухоли и микрочастицами печеночной вены.

У 43 пациентов Erinjeri и соавт. исследовали проходимость артериальных сосудов печени после 5 или более простых эмболизаций, ретроспективно, с использованием ПВА частиц и продолжением эмболизации до полного стаза в сосудистом ложе (78). Несмотря на несколько эмболизаций, у 83% пациентов наблюдалась полная проходимость, у 13% - окклюзия сосудов максимум пятого порядка и у 1 пациента - четвертого порядка, что демонстрирует возможность хорошей воспроизводимости простой эмболизации.

Глава 3. DEB-TACE с микросферами с лекарственным наполнением

Новый подход при внутрисосудистой абляции гипervasкуляризированных опухолей в головном мозге был разработан Siegal и соавт., которые использовали липосомы, циркулирующие в течение длительного времени в крови, в качестве носителей химиотерапевтического препарата (79). Их особая структура поверхности предотвращает захват фагоцитами, приводя к

более высокой цитотоксичности и терапевтической активности химиотерапевтического препарата.

Этот метод дал толчок для разработки микросфер, нагруженных доксорубицином (DC-Beads®, Biocompatibles, Великобритания) или эпирубицином (HepaSphere®, Merit Medical Systems, штат Юта, США) для лечения ГЦК. Цель новой методики - медленно и под контролем выпустить химиотерапевтическое лекарственное средство из носителей-частиц, расположенных в сосудистом ложе опухоли, с целью уменьшения объема химиотерапии на системном уровне.

Hong и соавт., изучив применение DC-Beads® (сферические ПВА частицы с диаметром 100-300 мкм и 300-500 мкм, которые сокращаются на 20-25% после загрузки) в модели на животных; смогли продемонстрировать, что концентрация доксорубина в плазме была на 70-85% ниже, чем в контрольной группе после внутриартериального введения доксорубина (80). Внутриопухолевая концентрация доксорубина достигла максимума через три дня (413,5 нмоль / г) и оставалась на высоком уровне в течение семи дней (116,7 нмоль / г), значительно снижаясь после 14 дней (41,76 нмоль / г).

Эти показатели являются доказательством длительного, в течение нескольких дней, высвобождения доксорубина из DC-Beads®. После семи дней был получен некроз опухоли (до 100%) с минимальными изменениями показателей функции печени.

В клинической практике DC Beads® нагружаются доксо-

to 50 mg/m². With bilirubin >3 mg/dL DEB-TACE should not be performed analogue to conventional TACE [82].

Lipiodol does not affect the course of DEB-TACE procedure [35], if it's injected in small quantities (1-3 ml) for improved demarcation of the HCC nodules prior to DC-Beads® injection using the conebeam-technique. Should the maximum of two vials of DC-Beads® (4 ml embolic agent) as total quantity be insufficient to achieve tumor vessel bed occlusion (=stasis), non-loaded microspheres should be injected until stasis is reached. [35]. Analogue to conventional TACE DEB-TACE is to be continued at fixed intervals and defined endpoints, taking into account the same sources of risks [35].

Upon presentation of the first cases within the congress of CIRSE 2004 in Barcelona data availability for DEB-TACE has improved. Malagari et al. published several studies on the application of DC-Beads® for HCC treatment with 237 patients in the maximum [73, 82, 83]. According to their DEB-TACE protocol patients were embolized by means of DC Beads obligately superselectively with a microcatheter until tumor vessel bed stasis was reached. Ultrasound reinforced by contrast medium (CEUS) revealed the existence of complete tumor necrosis in 58%, necrosis of >50% in 35% and tumor response <50% in 7%. The most important study with regard to DEB-TACE is the Precision V Study of Lammer et al. [84], a randomized multicenter study (23 European centers)

comprising two study arms of 200 patients each. In that study DC-Beads® loaded with doxorubicin (4 ml DC-Beads® in the maximum loaded with 150 mg) were compared with cTACE (intraarterial injection of 50-75 mg/m²/up to a maximum of 150 mg doxorubicin). Up to three TACE procedures (end-point stasis) were admitted (initially, after 2 and 4 months) with 6-month follow up, tumor response as primary endpoint (by means of MRT) and several secondary endpoints such as toxicity, AFP-course and quality of life. Whereas the embolic agent was determined in the DEB-group in the control group it was left up to the investigator to select the embolic agent, which, however – due to the fact that microcatheter usage was voluntarily – represents a weakness of this important study. Unfortunately, the Precision V Study was statistically „underpowered“, to allow demonstration of the existence of a significant advantage of tumor response between DEB-TACE and cTACE (p=0.11) after 6 months. What was interesting was the fact that the ORR after RECIST in cTACE with 44% showed considerable better results than the 35% described by Llovet et al. in 2002 [7]. A subgroup analysis, however, revealed a significantly (p<0.05) better response with regard to ORR and CR in the Precision V Study in the case of advanced tumor stages (bilobar incidence, recurrent tumor and Child B-patients) and a significantly (p<0.01) lower level of doxorubicin side effects experienced in the DEB-TACE group. The DEB-TACE studies using DC-Beads®

рубицином в максимальной нагрузочной дозе 75 мг / м² или в фиксированной дозе 150 мг (на 2 DC-Beads® флакона)(73, 81-83) с расчетом на теоретически максимальную концентрацию доксорубина 450 мг / м² (35). При ожидаемом повышении уровня билирубина от 1,5 до 2 мг / дл, ударная доза должна быть снижена до 50 мг / м². При билирубине > 3 мг / дл, DEB-TACE не должна проводиться аналогично традиционной TACE (82).

Липиодол не влияет на процедуру DEB-TACE (35), если он вводится в небольших количествах (1-3 мл) для улучшения демаркации узелков ГЦК, перед DC-Beads® инъекциями, с помощью конусно-лучевой КТ. Если более двух флаконов DC-Beads® (4 мл эмболизата), недостаточно для достижения окклюзии сосудистого ложа опухоли (= стаза), следует вводить незагруженные химиопрепаратом микросферы до тех пор, пока не будет достигнут стаз (35). Аналогично традиционной TACE, DEB-TACE может быть продолжена через определенные промежутки времени с определенными ожидаемыми результатами, с учетом тех же рисков (35).

После первых докладов на конгрессе CIRSE в 2004 году в Барселоне, появилось много новых данных о методе DEB-TACE. Malagari и соавт. опубликовали результаты нескольких исследований по применению DC-Beads® для лечения ГЦК у 237 пациентов (73, 82, 83) Согласно DEB-TACE протоколу, у пациентов проводилась суперселективная эмболизация микрокатетером с помощью DC Beads с достижением стаза сосудистого ложа опухоли. Ультразвуковое исследование с

контрастированием (CEUS) показало полный некроз опухолей у 58% пациентов, некроз > 50% в 35% случаев, и ответ опухоли <50% у 7% пациентов.

Наиболее важным исследованием метода DEB-TACE является Precision V Study, проведенное Lammer и соавт (84). - рандомизированное многоцентровое исследование (в 23 европейских центрах), включающее два направления исследования с участием 200 пациентами в каждом. В этом исследовании DC-Beads® нагружались доксорубином (4 мл DC-Beads® с максимальной нагрузкой 150 мг) и сравнивались с cTACE (внутриартериальные инъекции доксорубина в дозе 50-75 мг / м² / до максимума 150 мг). Проводилось до трех TACE процедур (до ожидаемого результата – стаза): вначале и через 2 и 4 месяца с 6-месячным последующим наблюдением, с ответом опухоли на терапию как основным критерием оценки (с помощью MRT) и несколькими вторичными критериями, такими как токсичность, уровень АФП и качество жизни.

В то время, как эмболизат в DEB-группе был определен, в контрольной группе его должен был выбрать сам исследователь, что, как и добровольное использование микрокатетера, являлось недостатком этого важного исследования. К сожалению, Precision V Study было статистически «недостаточным», чтобы продемонстрировать значительное преимущество ответа опухоли на терапию через 6 месяцев при сравнении DEB-TACE и cTACE (p = 0,11). Интересно было то, что относительно частоты объективных ответов (ORR) 44% по RECIST, cTACE продемон-

revealed CR of 26-37% and PR of 25-46% according to EASL six months after embolization [49, 73, 84, 85].

In Heidelberg we evaluated recently the morphological and clinical outcomes after DEB-TACE using very small (75 and 100 μ m), tightly calibrated drug eluting microspheres (TANDEM®, Bioscience, USA) in 29 patients with irresectable HCCs. The 6 month follow up MRI was accomplished in 18 patients with a high tumor control rate (72% ORR): n=0 SD, n=3 PR, n=10 CR and 5 progressive diseases (PD). Patients with PD (n=5) underwent another TACE procedure or had a change of treatment. Five patients could be successfully bridged to get a liver transplantation. PES occurred in only 40% with pain and nausea.

Chapter 4. SIRT (Selective Internal Radiation Therapy)

For HCC treatment by means of SIRT the radioactively loaded microspheres are inserted selectively into the right and/or left liver artery depending on tumor localization. Analogue to TACE a high local dose accumulates in the tumor, whereas the healthy liver parenchyma is mainly supplied with portal venous blood being thus preserved. However, there is also the risk of the healthy liver parenchyma being impaired; in subject case radiation induced hepatitis may be the consequence („radiation induced liver disease“ RILD). The symptoms of anicteric hepatomegaly, ascites and increased cholestasia parameters emerge 2-12 weeks after SIRT and may lead to death in severe cases due to liver failure [86].

When preparing a SIRT procedure all those vessels are to be closed angiographically, which would allow the microspheres to flow into extrahepatic regions – such as the A. gastroduodenalis and A. gastrica dextra. Thereafter, technetium-99 marked albumin particles are injected thru a catheter in planned therapy position in order to detect any open gastrointestinal shunting and lung shunt fraction, which is to be lower than 20%. SIRT already competes with TACE and is applied above all in HCC patients suffering from a multifocal or large HCC and/or portal vein infiltration. A current study did not demonstrate any significant differences in terms of median survival of patients treated with TACE and SIRT, though TTP was significant longer in the SIRT group with 13.3 months than in the TACE group with 8.4 months [87]. In literature tumor response PR is indicated with 15-47% and SD with 35-65% [88-91].

Conclusion

Currently, conventional TACE (cTACE) is the most often applied method in case of intermediate HCC. The chemotherapeutic drug used most often is doxorubicin - mainly in an emulsion with lipiodol. However, literature does not mention any chemotherapeutic drug to be clearly superior. The benefit of lipiodol is limited as in its capacity as chemotherapeutic drug carrier it cannot be controlled sufficiently and it is no embolic agent in the narrow sense. Gelfoam® as the embolic agent used most frequently in cTACE is more and more replaced by

стрировала значительно лучшие результаты, чем 35%, описанные Llovet и соавт. в 2002 году (7).

Анализ подгрупп, однако, показал значительно ($p < 0,05$) лучшие показатели ORR и CR в Precision V Study на поздних стадиях опухоли (билобарное поражение, рецидив опухоли и класс B - по Чайлд-Пью) и значительное ($p < 0,01$) уменьшение побочных эффектов при использовании доксорубина в DEB-TACE группе.

В исследования DEB-TACE с использованием DC-Beads® CR составил 26-37%, PR 25 - 46% согласно EASL через шесть месяцев после эмболизации (49, 73, 84, 85).

Недавно в Гейдельберге мы оценили морфологические и клинические исходы после DEB-TACE с использованием очень небольших (75 и 100 мкм), точно калиброванных микросфер с лекарственным наполнением (TANDEM®, BIOSCIENCE, США) у 29 пациентов с нерезектабельной ГЦК. Через 6 месяцев контрольная МРТ у 18 пациентов показала высокий показатель контроля опухоли (72% ORR): $p = 0$ SD, $p = 3$ PR, $p = 10$ CR и у 5 - прогрессирование заболевания (PD). Пациентам с PD ($p = 5$) была проведена повторная процедура TACE или изменено лечение. Для пяти пациентов это стало успешным «мостиком» к трансплантации печени. ПЭС с болью и тошнотой возник только у 40% пациентов.

Глава 4. SIRT (селективная внутренняя лучевая терапия)

При лечении ГЦК с помощью SIRT, радиоактивные микросферы вводятся в правую или и/или левую печеночную артерию в зависимости от локализации

опухоли. Аналогично TACE в опухоли накапливается высокая локальная доза, в то время как здоровая паренхимы печени, которая питается венозной кровью, таким образом, остается сохранной. Тем не менее, существует также риск поражения здоровой паренхимы печени; в этом случае может возникнуть гепатит («индуцированное облучением заболевание печени» RILD).

Симптомы безжелтушной гепатомегалии, асцита и холестаза появляются через 2-12 недель после SIRT и в тяжелых случаях могут привести к смерти вследствие печеночной недостаточности (86). При подготовке SIRT процедуры все сосуды, которые позволили бы микросферам «плыть» во внепеченочные регионы, например, а. gastroduodenalis и а. gastrica dextra должны быть закрыты с помощью ангиографии. Затем альбуминовые частицы, меченные технецием - 99, вводят через катетер пациенту в положении для планируемой процедуры для того, чтобы выявить открытый желудочно-кишечный шунт и фракцию легочного шунта, которая должна быть ниже 20%.

SIRT уже конкурирует с TACE и применяется, прежде всего, у пациентов, страдающих от многоочаговой ГЦК или большой ГЦК и/или инфильтрации воротной вены. Недавнее исследование не продемонстрировало какие-либо существенных различий относительно медианы выживаемости пациентов после проведения TACE и SIRT, хотя время до прогрессирования заболевания 13,3 месяца было больше в SIRT группе, чем в группе с TACE (8,4 месяца)(87). По данным литературы, PR после SIRT составляет 15-47%, а SD - 35-65% (88-91).

particulate embolic agents. It is still unclear which should be the optimum sequence of intra-arterial chemotherapy and embolization of the tumor vessel bed. Compared to „best supportive care“ cTACE significantly improves total survival, however, there are metaanalyses of RCT's which did not demonstrate any survival difference between cTACE and bland embolization. Both conventional cTACE and DEB-TACE show very few complications and low 30-day mortality. Patients undergoing cTACE and DEB-TACE should receive 3-4 procedures within 6 months. However, patients with bilobar incidence should undergo a stricter treatment protocol including alternating embolizations taking place within a 2-4 week interval. Both cTACE and DEB-TACE are to be adapted to both individual tumor response and patient compliance; the procedures should be stopped in the event of contraindications coming into existence. Surrounding healthy liver tissue should also be saved; however, the embolized liver volume is to be larger than that HCC volume shown by both imaging and angiography in order to prevent any HCC cells surviving at the peripheral area. For both cTACE, bland embolization and DEB-TACE there is a growing tendency to use smaller, tighter calibrated particles. However, there are no studies demonstrating the superiority of singular embolic agents (and/or embolic agent sizes).

DEB-TACE seems to be superior to cTACE with regard to tumor necrosis, lower

necessity to repeat TACE, side effects and systemic chemotherapy; representing a very promising approach to solving the conflict of hypoxia induction caused by tumor vessel bed occlusion, the request for early and repeatable Re-TACE, and optimum cytotoxicity of chemotherapy having a longer effect in the tumor.

Prof. Dr. Boris Radeleff (MD, PhD)
Dr. Anne Schmitz (MD)
Dr. Daniel Gnutzmann (MD)
Dr. Nadine Bellemann (MD)
Dr. Theresa Mokry (MD)
Dr. Nikolas Kortjes (MD)
Dr. Mark Bryant (MD)
Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (MD)
Ass.Prof. Dr. Ulrike Stampfl (MD)

Выводы

В настоящее время традиционная TACE (сTACE) является наиболее часто используемым методом лечения местно-распространенной ГЦК. Наиболее часто среди химиотерапевтических препаратов используется доксорубин, в основном, в виде эмульсии с липидом. Однако в литературе не упоминается о преимуществах какого-либо химиотерапевтического препарата. Преимущества липида как носителя химиотерапевтического препарата органичны, так как он не контролируется в достаточной степени и, в узком смысле, не является эмболизатором. Gelfoam®, чаще всего используемый при сTACE, все больше и больше замещается эмболизаторами в виде частиц.

До сих пор неясно, какая должна быть оптимальная последовательность внутриартериальной химиотерапии и эмболизации сосудистого ложа опухоли.

По сравнению с «наилучшей поддерживающей терапией», сTACE значительно улучшает общую выживаемость, однако, многие мета-анализы РКИ не демонстрируют никакой разницы между сTACE и простой эмболизацией (TAE).

И сTACE и DEB-TACE демонстрируют очень мало осложнений и низкую 30-дневную смертность. Пациенты, получающие сTACE и

Department of Diagnostic and Interventional Radiology
University Hospital of Heidelberg
Heidelberg, Germany
Phone ++49 6221/56 36420
Mobile ++49-1707737580
Fax ++49 6221/56 5730
Boris.Radeleff@med.uni-heidelberg.de

DEB-TACE, должны получить 3-4 процедуры в течение 6 месяцев. Однако, пациенты с билобарным поражением печени должны пройти более жесткий протокол лечения, включая различные эмболизации с 2-4 недельным интервалом. сTACE и DEB-TACE должны быть адаптированы к индивидуальному ответу опухоли на терапию и соблюдению пациентом режима терапии; эти процедуры должны быть приостановлены в случае появления противопоказаний.

Окружающие опухоль здоровые ткани печени должны быть сохранены; тем не менее, объем эмболизированной печени должен быть больше, чем объем ГЦК при визуализации и ангиографии, чтобы предотвратить выживание клеток ГЦК в периферической области.

Отмечается растущая тенденция использования меньших по размеру, более точно калиброванных частиц при сTACE, простой эмболизации и DEB-TACE.

Тем не менее, нет исследований, демонстрирующих превосходство определенных эмболизаторов (и / или размеров эмболизаторов).

DEB-TACE превосходит сTACE относительно достижения некроза опухоли, необходимости повторения TACE, побочных эффектов и системной химиотоксичности, демонстрируя очень перспективный подход к решению конфликта индукции гипоксии, вызванной окклюзией сосудистого ложа опухоли, необходимости ранней и повторной re-TACE, оптимальной цитотоксичности химиотерапии с более длительным воздействием на опухоль.

Literature

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362:1907-1917
- Marelli L, Stigliano R, Riantos C, et al. (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30:6-25
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 35:421-430
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-1171
- Lopez RR, Jr., Pan SH, Hoffman AL, et al. (2002) Comparison of transarterial chemoembolization in patients with unresectable, diffuse vs focal hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 137:653-657; discussion 657-658
- Rand T, Loewe C, Schoder M, et al. (2005) Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 28:313-318
- Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. (2002) Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:1734-1739
- Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. (2010) Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:552-559
- Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. (2006) New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 12:2563-2567
- Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. (2006) DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 17:335-342
- Varela M, Real I, Brunet M, et al. (2005) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads reduces the systemic availability of doxorubicin. A pharmacokinetic assessment. *Hepatology* 42:387A-387A
- Kennedy A, Nag S, Saleem R, et al. (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:13-23
- Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y, et al. (1994) Prospective and Randomized Controlled Study of Chemoembolization Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular-Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 33:S93-S96
- Ichida T, Kato M, Hayakawa A, et al. (1992) Treatment of Hepatocellular-Carcinoma with a Cddp-Epirubicin-Lipiodol Suspension - a Pilot Clinicopharmacological Study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 31:S51-S59
- Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, et al. (1989) Treatment of Hepatocellular-Carcinoma by Transcatheter Arterial Embolization Combined with Intraarterial Infusion of a Mixture of Cisplatin and Ethiodized Oil. *Gastroenterology* 97:965-971
- Kawai S, Tani M, Okamura J, et al. (1997) Prospective and randomized trial of Lipiodol transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). *Seminars in Oncology* 24:38-45
- Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, et al. (2000) Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials* 23:564-568
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. (1995) A prospective randomized evaluation of a compound of tegafur and uracil as an adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Am J Clin Oncol* 18:204-210
- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. (1997) A prospective randomized administration of 5'-deoxy-5-fluorouridine as adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Am J Clin Oncol* 20:202-208
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34
- Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al. (2009) [Palliative management of hepatocarcinoma with sorafenib (Nexavar). Results of the SHARP study (sorafenib hepatocarcinoma assessment randomized protocol trial)]. *Rev Med Liege* 64:168-170
- Zhang T, Ding X, Wei D, et al. (2010) Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 21:326-332
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390
- Villanueva A, Llovet JM (2011) Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140:1410-1426
- Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, et al. (2008) Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC Cancer* 8:349
- Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, et al. (1994) Iodized Oil in the Treatment of Hepatocellular-Carcinoma. *British Journal of Surgery* 81:1563-1571
- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. (1997) Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26:1156-1161
- Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, et al. (1991) Pharmacokinetics and Toxicity of Intraarterial Adriamycin for Hepatocellular-Carcinoma - Effect of Coadministration of Lipiodol. *Journal of Hepatology* 13:120-127
- Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, et al. (1997) Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Study based on Lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Seminars in Oncology* 24:61-70
- Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF (1994) Embolotherapy - Agents, Clinical-Applications, and Techniques. *Radiographics* 14:623-643
- Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. (2005) Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Comparison of survival rates with different embolic agents. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 16:1661-1666
- Geschwind JFH, Georgiades CS, Hong K, et al. (2005) Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 16:1653-1659
- Covey AM, Maluccio MA, Schubert J, et al. (2006) Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 106:2181-2189
- Stampfl S, Stampfl U, Bellemann N, et al. (2008) Biocompatibility and recanalization characteristics of hydrogel microspheres with polyzene-F as polymer coating. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:799-806
- Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, et al. (2008) Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:468-476
- Brown KT (2004) Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-120-microm tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 15:197-200
- Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. (1994) Segmental Transarterial Chemoembolization with Lipiodol Mixed with Anticancer Drugs for Non-resectable Hepatocellular-Carcinoma - Follow-up Ct and Therapeutic Results. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 33:S60-S68
- Ernst O, Sergeant G, Mizrahi D, et al. (1999) Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: Comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *American Journal of Roentgenology* 172:59-64
- Ji SK, Cho YK, Ahn YS, et al. (2008) Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 9:534-540
- Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. (1987) Hepatocellular-Carcinoma - Treatment with Intraarterial Iodized Oil with and without Chemotherapeutic-Agents. *Radiology* 163:345-351
- Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. (2010) The March of Extrahepatic Collaterals: Analysis of Blood Supply to Hepatocellular Carcinoma Located in the Bare Area of the Liver After Chemoembolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 33:513-522
- Chung JW (1998) Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 45:1236-1241
- Geschwind JFH, Ramsey DE, Cleffken B, et al. (2003) Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: Effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 26:111-117
- Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H, et al. (1992) Assessment of Chemoembolization Therapy for Primary Liver-Cancer Using a Stabilized Adriamycin-Lipiodol Suspension. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 31:S60-S64
- Lubienski A, Bitsch RG, Schemmer P, et al. (2004) [Long-term results of interventional treatment of large unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): significant survival benefit from combined transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and percutaneous ethanol injection (PEI) compared to TACE monotherapy]. *Roefo* 176:1794-1802
- Jaeger HJ, Mehning UM, Castaneda F, et al. (1996) Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 19:388-396
- Monna T, Kanno T, Marumo T, et al. (1982) A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 17:542-549
- Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, et al. (2000) Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 214:349-357
- Huppert P (2011) Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*
- Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, et al. (1993) Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 18:352-356
- Bismuth H, Morino M, Sherlock D, et al. (1992) Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 163:387-394
- Castells A, Bruix J, Ayuso C, et al. (1995) Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 22:410-415
- Hwang TL, Chen MF, Lee TY, et al. (1987) Resection of Hepatocellular-Carcinoma after Transcatheter Arterial Embolization - Reevaluation of the Advantages and Disadvantages of Preoperative Embolization. *Archives of Surgery* 122:756-759
- Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T, et al. (1995) Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 169:400-404; discussion 405
- Paye F, Farges O, Dahmane M, et al. (1999) Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 86:176-180
- Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, et al. (2003) Postchemoembolization syndrome-tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 89:1423-1427
- Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, et al. (2000) Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol* 41:156-160
- Chen C, Chen PJ, Yang PM, et al. (1997) Clinical and microbiological features of liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 92:2257-2259
- Cohen SE, Safadi R, Verstandig A, et al. (1997) Liver-spleen infarcts following transcatheter chemoembolization: a case report and review of the literature on adverse effects. *Dig Dis Sci* 42:938-943
- Song SY, Chung JW, Han JK, et al. (2001) Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 12:313-320
- Kim HK, Chung YH, Song BC, et al. (2001) Ischemic bile duct injury as a serious complication after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 32:423-427
- Wang MQ, Shao RH, Ye HY, et al. (2005) [Investigation of bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 27:609-612
- Lopez-Benitez R, Richter GM, Kauczor HU, et al. (2009) Analysis of nontarget embolization mechanisms during embolization and chemoembolization procedures. *Cardiovasc Intervent*

- Radiol 32:615-622
64. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, et al. (2002) A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94:1747-1752
65. Leung TK, Lee CM, Chen HC (2005) Anatomic and technical skill factor of gastroduodenal complication in post-transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 280 cases. *World J Gastroenterol* 11:1554-1557
66. Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461-469
67. Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48 Suppl 1:S20-37
68. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. (2007) [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *Roefo* 179:1113-1126
69. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429-442
70. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, et al. (1995) Unresectable Hepatocellular-Carcinoma - Analysis of Prognostic Factors in Transcatheter Management. *Radiology* 195:747-752
71. Kawai S, Okamura J, Ogawa M, et al. (1992) Prospective and Randomized Clinical-Trial for the Treatment of Hepatocellular-Carcinoma - a Comparison of Lipiodol-Transcatheter Arterial Embolization with and without Adriamycin (1st Cooperative Study). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 31:S1-S6
72. Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, et al. (1994) Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* 74:2449-2453
73. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. (2010) Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541-551
74. Wu XZ, Xie GR, Chen D (2007) Hypoxia and hepatocellular carcinoma: The therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 22:1178-1182
75. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. (2008) Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 103:914-921
76. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, et al. (2002) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 13:S211-221
77. Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, et al. (1999) Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* 19:25-31
78. Erinjeri JP, Salhab HM, Covey AM, et al. (2010) Arterial patency after repeated hepatic artery bland particle embolization. *J Vasc Interv Radiol* 21:522-526
79. Siegal T, Horowitz A, Gabizon A (1995) Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes for the treatment of a brain tumor model: biodistribution and therapeutic efficacy. *J Neurosurg* 83:1029-1037
80. Hong K, Georgiades CS, Geschwind JFH (2006) Technology Insight: image-guided therapies for hepatocellular carcinoma - intra-arterial and ablative techniques. *Nature Clinical Practice Oncology* 3:315-324
81. Muller HJ, Port RE, Grubert M, et al. (2003) The influence of liver metastases on the pharmacokinetics of doxorubicin—a population-based pharmacokinetic project of the CESAR-APOH. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41:598-599
82. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulos E, et al. (2008) Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:269-280
83. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, et al. (2011) Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:774-785
84. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41-52
85. Varela M, Real MI, Burrell M, et al. (2007) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46:474-481
86. Ten Haken RK, Lawrence TS, Dawson LA (2006) Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: in regards to Xu et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:189-195). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1272; author reply 1272-1273
87. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. (2011) Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140:497-507 e492
88. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. (2000) Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 41:1673-1681
89. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. (2005) Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 16:1627-1639
90. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. (2008) Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47:71-81
91. Lau WY, Ho S, Leung TW, et al. (1998) Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:583-592

Chronic Instability of the Elbow – an Overview

Хроническая нестабильность локтевого сустава – обзор

Keywords: Chronic elbow instability, posterolateral rotatory instability, PLRI, LUCL reconstruction, diagnostics, therapy, lateral ulnar collateral ligament

Background

The collateral ligament complex of the elbow represents an essential component of joint stability. Injury to ligamentous structures can result in chronic instability of the elbow leading to chronic elbow pain, joint stiffness or hypermobility. Detailed knowledge of the anatomy and biomechanics of the elbow joint is necessary in order to correctly diagnose and treat injuries of the soft tissue structures of the elbow.

The ulnar collateral ligament (MCL) plays an important role in preserving valgus stability along with the radial head. It originates from the medial side of the humeral condyle and inserts with its anterior bundle at the sublime tubercle of the coronoid process. Dorsal of the sublime tubercle the posterior bundle of the MCL inserts at the proximal ulna.

The lateral collateral ligament (LCL) on the other hand

originates from radial side of the capitulum at the rotational center of the distal humerus. Its radial bundle (RCL) inserts at the radial head as well as the anular ligament while the lateral ulnar collateral ligament (LUCL) inserts at the supinator crest on the radial side of the proximal ulna to act as an important posterolateral stabilizer of the radial head.

Etiopathogenesis

Chronic instability of the elbow joint most commonly develops as a result of traumatic injury to the collateral ligament complex. Instability can occur due to isolated lesions to the MCL or LCL as a result of valgus- or varus-stress. Moreover, simple elbow dislocation is – in contrast to its name – a complex injury of the capsulo-ligamentous structures and represents a common cause of posttraumatic instability of the elbow joint. O'Driscoll found that in elbow dislocation the body initially rotates internally against the forearm which leads to a rupture of the LUCL resulting in posterolateral rotatory instability (PLRI). The resulting posterolateral translation of the

Ключевые слова: Хроническая нестабильность локтевого сустава; заднелатеральная ротационная нестабильность; ЗЛРН; реконструкция ЛЛКС; диагностика; терапия; латеральная локтевая коллатеральная связка

Общие сведения

Коллатеральный комплекс связок в локтевом суставе является важнейшим компонентом его стабильности. Травма связочных структур может привести к хронической нестабильности локтевого сустава, которая вызывает хроническую боль в локте, тугоподвижность или гипермобильность локтевого сустава. Детальное знание анатомии и биомеханики локтевого сустава необходимо для того, чтобы правильно диагностировать и лечить травмы мягких тканевых структур локтя.

Локтевая медиальная коллатеральная связка (МКС) вместе с головкой лучевой кости играет важную роль в сохранении вальгусной стабильности сустава. Эта связка начинается на медиальной стороне надмыщелка плечевой кости и передним пучком прикрепляется к бугорковой возвышенности венечного отростка. Задний пучок МКС прикрепляется

к дорсальной поверхности локтевой кости. Латеральная коллатеральная связка (ЛКС) начинается на лучевой стороне головочки плечевой кости, в центре вращения дистального отдела плечевой кости. Ее лучевой пучок (ЛКС) прикрепляется к головке лучевой кости, а также кольцевой связке, а латеральная локтевая коллатеральная связка (ЛЛКС) прикрепляется к гребню супинатора на лучевой стороне проксимальной части локтевой кости, чтобы действовать в качестве главного заднелатерального стабилизатора головки лучевой кости.

Этиопатогенез

Хроническая нестабильность локтевого сустава чаще всего развивается в результате травматических повреждений коллатерального комплекса связок. Нестабильность может возникнуть из-за изолированных поражений МКС или ЛКС в результате вальгусного или варусного стресса. Кроме того, простой вывих локтевого сустава, несмотря на свое название, является сложной травмой капсуло-связочных структур и самой распространенной причиной посттравматической нестабильности локтевого

Fig. 1: T2-weighted MRI of a left elbow. Sagittal view through the radial head. Subluxation of the radio-capitellar joint is present indicative of posterolateral rotatory instability.



Рис. 1: T2 – взвешенная МРТ левого локтевого сустава. Сагиттальный вид через головку лучевой кости. Подвывих плечелучевого сустава свидетельствует о заднелатеральной ротационной нестабильности.

radial head and the olecranon leads to a posterior dislocation of the elbow which causes the capsulo-ligamentous structures to rupture from the lateral side – starting with the LUCL – and extending to the medial side. The MCL does not necessarily need to be affected for elbow dislocation to occur [11]. While PLRI represents a possible mechanism for elbow dislocation, other mechanisms have been described which postulate that initial rupture of the MCL can lead to elbow dislocation as well [16]. Fitzpatrick et al. reported in a biomechanical study that various types of elbow dislocations exist and that forearm positioning plays an important role in its pathogenesis [7].

Chronic PLRI can also be caused by cubitus varus as a result of a distal humerus fracture in childhood.

Chronic overuse – most frequently found in overhead athletes – can lead to chronic PLRI as well as medial instability [8]. Additionally, different treatment options for epicondylitis can cause elbow instability. Repeated injections

of glucocorticoids can lead to insufficiency of the collateral ligaments leading to chronic elbow instability. Intraoperative destabilization of ligamentous structures – for example in a lateral approach to the radial head in a fracture situation or as a result of a Hohmann procedure in chronic epicondylitis – can lead to elbow instability if the soft tissue anatomy is not correctly restored at the end of surgery.

In clinical practice, PLRI seems to be much more frequent in comparison to chronic medial instability. This might be explained by the circumstance that varus-stress of the elbow joint due to abduction of the

сустава. O'Driscoll сообщил, что при вывихе локтевого сустава происходит вращение блока внутрь от предплечья, что может привести к разрыву ЛЛКС и заднелатеральной ротационной нестабильности (ЗЛРН).

В результате заднелатерального смещения головки лучевой кости и локтевого отростка возникает задний вывих локтевого сустава, который вызывает разрыв капсуло - связочных структур с латеральной стороны, начинающийся с ЛЛКС и распространяющийся на медиальную сторону. Однако вывих локтя может произойти и без поражения МКС (11).

В то время как ЗЛРН является одним из основных механизмов вывиха локтевого сустава, были

описаны и другие возможные механизмы, например, первоначальный разрыв МКС (16). Fitzpatrick с соавт. сообщили, с учетом результатов исследования биомеханики локтя, что существуют различные типы вывиха локтевого сустава, и положение предплечья играет важную роль в его патогенезе (7).

Хроническая ЗЛРН также может быть вызвана варусным положением предплечья в результате дистального перелома плечевой кости в детстве. Хроническая избыточная нагрузка на сустав, которая наиболее часто встречается у спортсменов, использующих высокую подачу, может привести к хронической ЗЛРН, а также к медиальной нестабильности (8).

Кроме того, различные варианты лечения эпикондилита могут привести к нестабильности локтевого сустава. Повторные инъекции глюкокортикоидов могут вызвать ослабление коллатеральных связок и хроническую нестабильность локтя.

Интраоперационная дестабилизация связочных структур, например, при латеральном подходе к головке лучевой кости при ее переломе, или процедура Hohmann при хроническом эпикондилите

Table 1: Clinical Outcome after Reconstruction of the LUCL

Clinical Outcome after Reconstruction of the LUCL			
Author	n	MEPS*	Complications
Dehlinger et al [5]	47	82 points	7% (3) transient ulnar neuropathy (1/47) persisting extension deficit (1/47) recurring instability (1/47)
Sanchez-Sotelo et al [13]	32	87 points 14 excellent 13 good 5 fair	16% (5) transient ulnar neuropathy (1/32) recurring instability (2/32) osteoarthritis of the elbow (2/32)
Olsen et al. [12]	18	14 excellent 2 good 2 fair	22% (4) recurring instability (1/18) extension deficit > 10° (3/18)
*MEPS = Mayo Elbow Performance Score			

arm is much more common compared to valgus-stress and could therefore result in insufficiency of the LUCL.

Diagnosis

Patient History

Patients frequently report a long history of elbow pain. Symptoms can be quite similar to simple epicondylitis because of overuse of the forearm muscles for active stabilization of the elbow joint. While medial instability leads to overuse of the flexor muscles, lateral instability and PLRI cause lateral elbow pain at the common extensor origin (CEO) at the lateral epicondylus due to overuse of the extensor muscles. Additionally, patients can suffer from hypermobility and subjective feeling of instability with "popping" of the joint or intermittent joint blockage. Paradoxically, chronic instability can also result in joint stiffness. A high degree of suspicion is necessary for diagnosis of chronic instability. Probable causes for elbow instability such as prior trauma or surgery have to be obtained when establishing the patient's medical history.

Clinical Examination

Different clinical tests are available to screen for instability of the elbow joint. In most cases, unilateral symptoms are present. Therefore, the tests should be performed on both sides and analyzed for differences. The posterior drawer test and the table top relocation test represent two possible screening tests [1]. The pivot shift test [10] is performed with the patient in supine position. The arm is elevated over the patient's head with the forearm in supination. Axial compression is then performed by the physician and the extended elbow is slowly flexed. When positive, subluxation of the radial head can be achieved with this maneuver and at about 40° of flexion, the radial head spontaneously reduces. Isolated medial and lateral instability can be evaluated through a valgus- and

могут привести к нестабильности локтя, если анатомия мягких тканей некорректно восстановлена во время операции. В клинической практике, ЗЛРН встречается чаще, чем хроническая медиальная нестабильность. Это может быть объяснено тем обстоятельством, что варусный стресс локтевого сустава в связи с отведением руки, который может привести к поражению ЛЛКС, происходит чаще по сравнению с вальгусным стрессом.

Диагностика

История заболевания

Пациенты часто сообщают о длительном периоде боли в локте. Симптомы могут быть похожими на признаки простого эпикондилита из-за чрезмерного напряжения мышц предплечья для активной стабилизации локтевого сустава. В то время как медиальная нестабильность приводит к перегрузке мышц-сгибателей, латеральная нестабильность и

Таблица 1: Клинические результаты после реконструкции ЛЛКС.

* MEPS = шкала оценки состояния локтевого сустава Mayo Elbow Performance Score.

ЗЛРН вызывают боль на латеральной стороне локтя в месте общего прикрепления разгибателей (МОПР) на латеральном надмыщелке вследствие перегрузки мышц-разгибателей.

Кроме того, пациенты могут страдать от гипермобильности и субъективных ощущений нестабильности и «щелканья» в суставе или его периодической блокировки. Как это ни парадоксально, но хроническая нестабильность может также привести к скованности в суставе.

Для диагностики хронической нестабильности, как правило, необходимо присутствие особой настороженности у врача. Вероятные причины нестабильности локтевого сустава, такие как травмы или хирургические вмешательства, должны быть выявлены при сборе анамнеза у пациента.

Клинический осмотр

Для выявления нестабильности локтевого сустава применяются различные клинические тесты. В большинстве случаев отмечаются односторонние симптомы, поэтому тесты должны быть выполнены на двух локтевых суставах и их результаты проанализированы.

Fig. 2: Lateral view of a left elbow. A Kocher approach has been performed and an ulnar as well as a v-shaped humeral drill hole have been established after careful mobilization of the LCL and the CEO. A triceps tendon graft has been fixed at the ulnar drill hole and has been pulled through the v-shaped humeral drill hole with a TightRope®



Рис. 2: Латеральный вид левого локтя. Выполнен доступ Kocher, после тщательной мобилизации ЛКС и МОПС с помощью сверла сформировано отверстие в локтевой кости, а также V-образное отверстие в плечевой кости. Трансплантат из сухожилия трехглавой мышцы зафиксирован в локтевом отверстии и протянут через V-образное плечевое отверстие с помощью TightRope®.

varus stress test in different degrees of elbow flexion. Clinical tests can never exclude elbow instability as the patient might inadvertently use his/her active stabilizers by means of the forearms extensors and flexors in order to avoid painful maneuvers.

Imaging Studies

The conventional x-ray in an anteroposterior and lateral view can show ossification of the collateral ligaments as well as at their origin and/or their insertion as a result of a trauma having taken place in the past. It can also be used as a dynamic imaging study to evaluate joint instability on varus- and valgus-stress. Equally, ultrasound studies can be used as a dynamic screening tool for elbow instability. While soft tissue injuries can be evaluated through ultrasound as well, the MRI offers more detailed information on ligamentous injuries. Moreover, joint space incongruity can be observed and analyzed through MRI. In PLRI, the radial head can show posterolateral subluxation which can be seen on a sagittal view (Fig. 1).

If clinical and radiological findings indicate elbow instability and the patient's symptoms cannot be managed by conservative therapy, diagnostic elbow arthroscopy can be performed to ascertain or to exclude the diagnosis of elbow instability. PLRI grade 1 is present if the radial head can be subluxated in a posterolateral direction. In PLRI grade 2, the coronoid process can additionally be perched underneath the trochlea to cause ulnohumeral incongruity. PLRI grade 3 is present if the elbow joint can be dislocated intraoperatively as a result of gross instability. If relevant instability has been confirmed arthroscopically, ligament reconstruction can be performed.

Operative Ligament Reconstruction

LUCL Reconstruction (Fig. 2) If PLRI has been confirmed through diagnostic arthroscopy, open reconstruction of the LUCL can be performed. In our department, an autologous triceps tendon graft is used although other grafts such as the gracilis or the palmaris longus tendon have been described in

Тест «заднего выдвижного ящика» и тест «верхнего смещения пластинки» являются двумя скрининговыми тестами при нестабильности сустава (1). Тест «аксиального смещения» (10) проводится у пациента в положении лежа на спине. Рука с предплечьем в положении супинации поднимается над головой пациента. Затем выполняется аксиальная компрессия, и разогнутый локоть медленно сгибается. При положительном результате может быть произведен подвывих головки лучевой кости при сгибании примерно на 40°, который самопроизвольно вправляется. Изолированная медиальная или латеральная нестабильность может быть выявлена с помощью вальгусного и варусного стресс-теста с различной амплитудой сгибания в локтевом суставе. Клинические исследования не могут исключить нестабильность локтя, так как пациент часто непреднамеренно использует активные стабилизаторы сустава с помощью разгибателей и сгибателей предплечья, чтобы избежать болезненных приемов.

Визуализационные исследования
Обычная рентгенография

локтевого сустава в переднезадней и боковой проекции может визуализировать оксификацию коллатеральных связок, а также точки прикрепления связок после травм и повреждений.

Данный метод может быть использован в качестве динамического исследования для выявления нестабильности сустава при варусном и вальгусном стрессе.

Таким же образом, в качестве динамического инструмента скрининга нестабильности локтя, может быть использовано ультразвуковое исследование. Во время как повреждения мягких тканей может быть обнаружены с помощью ультразвука, МРТ обеспечивает более подробную информацию о повреждениях связок. Кроме того, может быть выявлено и проанализировано неконгруэнтность внутрисуставных полостей в двух суставах. При ЗЛРН, головка лучевой кости может быть в состоянии заднелатерального подвывиха, который можно увидеть в сагиттальной проекции (Рис. 1).

Если клинические и рентгенологические данные свидетельствуют о нестабильности локтевого

Table 2: Clinical Outcome and Complications after MCL Reconstruction in Overhead Athletes

Clinical Outcome and Complications after MCL Reconstruction in Overhead Athletes			
Author	n	Outcome	Complications
Cain et al. [2]	743	RtP*: 83%	21,8% (162) ulnar neuropathy (121/162) superficial wound infection (27/162) recurring instability (9/162) avulsion fracture (5/162)
Dugas et al. [6]	120	RtP: 90%	22,5% (27) ulnar neuropathy (25/27) recurring instability (2/27)
Savoie et al. [14]	116	RtP: 88%	6% (7) ulnar neuropathy (3/7) postoperative hematoma (1/7) superficial wound infection (1/7) avulsion fracture (1/7) rupture of forearm flexors (1/7)
Kodde et al. [9]	20	RtP: 90% MEPS#: 91,2 points	15% (3) ulnar neuropathy (1/3) heterotopic ossification (2/3)
*RtP = Return to Play #MEPS = Mayo Elbow Performance Score			

Таблица 2: Клинический исход и осложнения после реконструкции МКС у спортсменов с высокой подачей.

* RtP = вернувшиеся в игровой вид спорта,

MEPS = шкала Mayo Elbow Performance Score.

literature [10, 13]. A lateral incision is then performed slightly posterior of the radial head and extending to the rotational center of the distal humerus. The extensor fascia is incised longitudinally. Underneath the fascia the Kocher interval is identified between the extensor carpi ulnaris the anconeus muscle. These muscles have to be slightly mobilized by blunt dissection to expose the anular ligament as well as the lateral collateral ligament.

The LCL has to be elevated from its origin at the rotational axis of the distal humerus along with the common extensor origin to expose the origin of the LUCL. In a similar fashion, the anconeus muscle has to be bluntly elevated from the supinator crest to visualize the insertion of the LUCL at the proximal ulna.

Drill holes are then established at the supinator crest as well as at the distal humerus. The latter is performed in a v-shape with its entrance at the motion axis of the elbow and its exit at the dorsal aspect of the distal humerus.

The triceps tendon graft is now harvested. An about 7 cm long and 4 mm wide graft of the medial edge of the triceps tendon is used and the triceps aponeurosis is tightly closed afterwards. Using a FiberLoop® (Arthrex, Naples, FL, USA) the graft can be fixed at the supinator crest through an intramedullary endo-button. At the proximal end, the graft is pulled into the v-shaped drill hole at the distal humerus using another FiberLoop® which exits the drill hole at the dorsal aspect of the distal humerus. The correct tension of the graft is dynamically evaluated. The graft is now sutured onto

сустава и лечение не может быть проведено консервативным методами, выполняется артроскопия локтевого сустава.

Если головка лучевой кости подвывихнута в заднелатеральном направлении, то такое состояние считается ЗЛРН 1 степени. При ЗЛРН 2 степени венечный отросток локтевой кости «сидит» позади блока плечевой кости, вызывая несоответствие суставных поверхностей плечелоктевого сустава. ЗЛРН 3 степени позволяет легко вывихнуть сустав во время операции. Если нестабильность сустава была подтверждена во время артроскопии, может быть выполнена реконструкция связок.

Хирургическая реконструкция связок

Реконструкция ЛЛКС (Рис. 2)

Если ЗЛРН была подтверждена с помощью артроскопии, может быть выполнена и открытая реконструкция ЛЛКС. В нашем отделении при реконструкции связок используется аутологичный трансплантат из сухожилия трехглавой мышцы, однако в литературе описаны и другие варианты - тонкой или длинной ладонных мышц (10, 13).

Кзади от головки лучевой кости выполняется латеральный разрез, который затем расширяется к центру вращения дистального отдела плечевой кости. Фасции разгибателей рассекаются в продольном направлении. Под фасцией между локтевым разгибателем запястья и локтевой мышцей определяется пространство или доступ Кохера. Эти мышцы должны быть слегка мобилизованы путем тупого разделения для выведения кольцевой и латеральной коллатеральной связок. ЛКС должна быть приподнята над местом прикрепления на оси вращения дистального отдела плечевой кости вместе с общим сухожильным началом разгибателей с целью выделения ЛЛКС. Аналогичным образом, локтевая

Fig. 3: Intraoperative view of MCL reconstruction. A medial approach via flexor split has been performed. The autologous palmaris tendon graft has been inserted in the v-shaped ulnar drill hole in a double-bundle technique and is fixated at the axis of elbow motion at the distal humerus with a tenodesis screw.

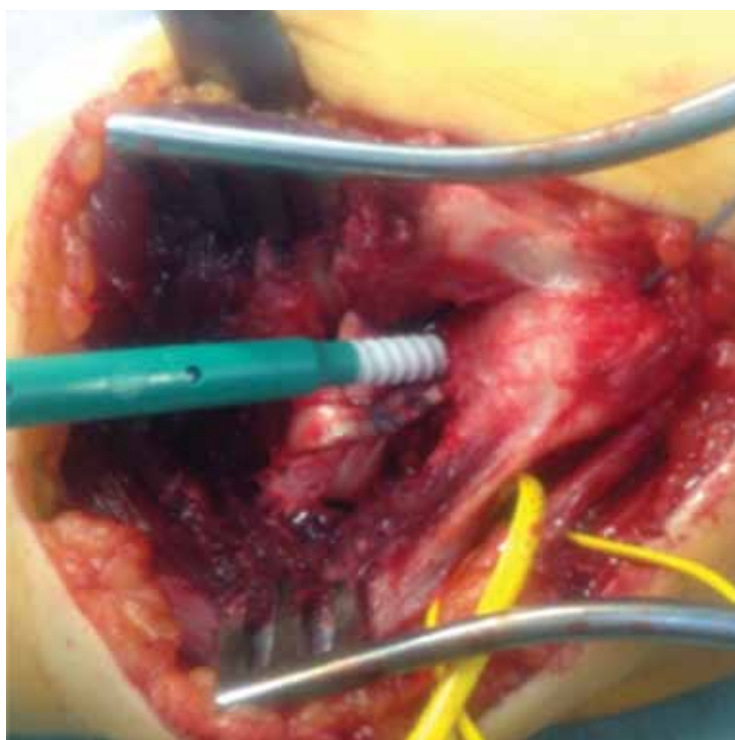


Рис. 3: Интраоперационный вид при реконструкции МКС. Посредством разделения сгибателей выполнен медиальный доступ. Аутологичный трансплантат из сухожилия ладонной мышцы вложен в V-образное локтевое отверстие двойным методом и закреплён на оси движения плечевой кости с помощью винта для тенодеза.

a second endo-button at the dorsal aspect of the distal humerus. Alternatively the graft can be fixed using a tenodesis screw.

Wound closure has to be performed carefully and cautiously. The joint capsule has to be closed in order to avoid a continuing discharge of synovial fluid which could interfere with the osseous integration of the tendon graft. The LCL as well as the CEO have to be anatomically restored. The extensor fascia has to be tightly closed in order to minimize the risk of perioperative infection. Postoperatively, an elbow brace is applied to avoid varus stress.

MCL Reconstruction

Analogous to the LUCL reconstruction, medial instability has to be performed by diagnostic arthroscopy. A longitudinal skin incision is performed over the medial epicondyle. The flexor fascia is exposed and longitudinally incised to expose the underlying forearm flexors which are bluntly dissected. The origin of the MCL at the motion axis of the elbow at

the distal humerus can be visualized now. Moreover, the insertion of the anterior bundle at the sublime tubercle of the coronoid process as well as the insertion of the posterior bundle at the dorsal aspect of the proximal ulna are exposed. The ulnar nerve has to be identified in the sulcus ulnaris to avoid neurological complications. If a sulcus ulnaris syndrome is present which can be found in approximately 40% of patients with medial instability [3], an additional decompression of the ulnar nerve is recommended.

In our department, an autologous triceps tendon or palmaris longus tendon graft is used for MCL reconstruction. A v-shaped drill hole is established at the distal humerus equally to the LUCL reconstruction. Another v-shaped drill hole is then established starting

мышца должна быть приподнята над гребнем супинатора для визуализации места прикрепления ЛЛКС на проксимальной локтевой кости. На гребне супинатора, а также на дистальной плечевой кости просверливаются v - образное отверстие с входом на оси движения локтя и выходом на дорсальной части дистального отдела плечевой кости.

Далее проводится подготовка трансплантата из сухожилия трехглавой мышцы. Используется фрагмент 7 см длиной и 4 мм шириной из медиального края сухожилия трицепса, после чего мышечный апоневроз плотно ушивается.

С помощью шовного набора FiberLoop® (Arthrex, Неаполь, Флорида, США) трансплантат может быть зафиксирован на гребне супинатора с помощью интрамедуллярной эндо-кнопки. На проксимальном конце, трансплантат пропускается через v-образное отверстие на пле-

чевой кости с помощью другого шовного набора FiberLoop®, и выходит из отверстия на дорсальной части дистального отдела плечевой кости. Правильное натяжение трансплантата оценивается в динамике. Трансплантат фиксируется с помощью эндо-кнопки на дорсальной части дистального отдела плечевой кости. В качестве альтернативы трансплантат может быть прикреплен с помощью винта для тенодеза.

Затем выполняется тщательное ушивание раны. Суставная капсула также ушивается, чтобы избежать постоянного подтекания синовиальной жидкости, что может помешать костной интеграции трансплантата. ЛКС, а также МОПР должны быть восстановлены анатомически. Фасция разгибателей должна быть плотно ушита, чтобы свести к минимуму риск периоперационной инфекции. В послеоперационном периоде применяется шина, чтобы исключить варусный стресс.

Реконструкция МКС

Аналогично реконструкции ЛЛКС, при медиальной нестабильности вмешательство может быть выполнено и во время артроскопии

at the sublime tubercle and exiting approximately 1.5-2 cm dorsal of the sublime tubercle at the proximal ulna. Thereby the anterior and the posterior bundle of the MCL are reconstructed. The graft is passed through the ulnar drill hole. Its ends are sutured together with a FiberLoop® and passed into the humeral drill hole where it can be fixed at the dorsal aspect of the distal humerus with an endo-button. Alternatively, a tenodesis screw can be used for graft fixation.

Even though biomechanical analysis has shown that single bundle reconstruction of the anterior bundle of the MCL leads to sufficient valgus stability, we perform double bundle reconstruction to restore physiological anatomy and biomechanics as closely as possible [4]. Analogous to LUCL reconstruction, meticulous wound closure has to be performed at the end of surgery (Fig. 3).

After-care

An elbow brace is applied for six weeks to limit varus- and valgus-stress. Flexion in the brace is limited to 90° for

the first week and is then increased by 10° per week. Extension is limited to -10° in weeks one to four postoperatively. To avoid elbow stiffness, the elbow joint can and should be mobilized over the full range of motion in physical therapy starting on the first postoperative day. Contact sports and heavy lifting should be avoided for 12 weeks (Fig. 4).

More conservative treatment plans after ligament reconstruction have been described in literature with immobilization of up to six weeks [10, 13, 15].

Results and Complications

LUCL Reconstruction

A limited amount of data is available concerning LUCL reconstruction. Only retrospective studies are available while prospective studies as well as comparative or randomized controlled trials are missing.

Dehlinger et al. [5] performed 47 LUCL reconstructions. At average, the Mayo Elbow Performance Score (MEPS, max. 100 points) increased from 45 points preoperatively to 82 points at the latest follow-up at

и с помощью открытой операции. Продольный разрез кожи производится над медиальным надмыщелком. Фасция сгибателей выделяется и рассекается в продольном направлении, чтобы выделить сгибатели предплечья, которые затем тупо разделяются. Место прикрепления МКС на оси движения локтя в области дистального отдела плечевой кости уже может быть визуализировано. Кроме того, обнажается место прикрепления переднего пучка на бугорковой возвышенности венечного отростка и прикрепление заднего пучка на дорсальной стороне проксимальной локтевой кости.

В локтевой борозде должен быть определен локтевой нерв, чтобы избежать неврологических осложнений. Если есть синдром кубитального канала, который может быть найден у примерно 40% пациентов с медиальной нестабильностью (3), рекомендуется дополнительная декомпрессия локтевого нерва. В нашем отделении для реконструкции МКС используется аутологичный трансплантат из сухожилия трехглавой мышцы или длинной ладонной мышцы. Так же, как и при реконструкции ЛЛКС, в дистальной части плечевой

кости формируется V-образное отверстие.

Затем проделывается с помощью сверла еще одно V-образное отверстие, которое начинается на бугорковой возвышенности и выходит примерно 1,5-2 см дорсальнее бугорковой возвышенности на проксимальной локтевой кости. Таким образом, и передний и задний пучок МКС реконструируются.

Трансплантат пропускается через отверстие в локтевой кости. Концы его сшиваются вместе с помощью FiberLoop® и пропускаются в отверстие в плечевой кости, где он может быть закреплён на дорсальной части дистального отдела плечевой кости с помощью эндо-кнопки. В качестве альтернативы, для фиксации трансплантата может быть использован винт для тенодеза.

Даже если биомеханический анализ показывает, что реконструкция переднего пучка МКС приводит к достаточной вальгусной стабильности сустава, мы проводим двойную реконструкцию для полного восстановления анатомии и биомеханики (4). Аналогично реконструкции ЛЛКС, в конце операции должно быть выполнено тщательное ушивание раны (Рис. 3).

Fig. 4: Follow-up radiograph after two-staged LUCL and MCL reconstruction for chronic elbow instability as a result of multiple traumatic elbow dislocations. The LUCL reconstruction has been fixated with two endo-buttons. For the MCL, a biodegradable tenodesis screw was used. Soft-tissue repair with suture anchors was performed on the lateral and medial side.



Рис. 4: Контрольная рентгенография после двухступенчатой реконструкции ЛЛКС и МКС при хронической нестабильности локтевого сустава в результате нескольких травматических вывихов локтя. Реконструированная ЛЛКС была закреплена двумя эндо-кнопками. Для МКС был использован биологический винт для тенодеза. Восстановление мягких тканей на медиальной и латеральной стороне выполнено с помощью шовных фиксаторов.

a mean of 19 months postoperatively. Pain levels on a visual analogue scale (VAS, 0 = no pain, 10 = worst pain) declined from 7.5 to 2.2 points. At average, an extension deficit of 1.6° remained. Complications were reported in 3 cases (7%). One patient had to undergo revision LUCL reconstruction due to persisting instability. One arthroscopic arthrolysis had to be performed as a result of a postoperatively persisting extension deficit. One patient suffered from a transient neuropathy of the ulnar nerve.

Sanchez-Sotelo et al. retrospectively analyzed the clinical results of 32 patients after LUCL reconstruction [13]. 14 of them reached an excellent result, 13 a good result and five patients reached a fair result according to the MEPS with a mean of 87.3 points. Complications have occurred in 5 cases (15.6%). Two patients had to undergo revision surgery for ligament reconstruction as a result of recurring instability. Two developed symptomatic osteoarthritis of the elbow. One patient suffered from ulnar neuropathy postoperatively.

Olsen et al. [12] report the results of 18 patients. According to the MEPS, 14 patients reached an excellent result, two reached a good result and another two patients reached a fair result. Three patients had an extension deficit of more than 10° at the time of the latest follow-up. One patient had to undergo revision surgery for recurring instability. Table 1 depicts the clinical results after reconstruction of the LUCL.

MCL Reconstruction

Regarding reconstruction of the medial collateral ligament, a large amount of cases has been published. Mostly, overhead athletes have been included in these retrospective analyzes.

Cain et al. [2] report a study of 743 patients. The return to play rate was 83%. Complications were observed in 21.8%. Transient ulnar neuropathy was the most common complication (16.3%). Superficial wound infections have been seen in 3.6%. In 1.2% failure of the MCL reconstruction occurred and 5 patients (0.7%) sustained an avulsion fracture of the medial humeral epicondyle.

Послеоперационный период

Иммобилизация локтя с помощью шины применяется в течение шести недель для ограничения варусного и вальгусного стресса. Сгибание ограничивается до 90° в течение первой недели, а затем увеличивается на 10° в неделю. Разгибание ограничивается до -10° в течение нескольких недель (от одной до четырех) после операции. Чтобы избежать скованности в локтевом суставе, начиная с первого послеоперационного дня, проводится физиотерапия, направленная на восстановление полного диапазона движений. Контактные виды спорта и тяжелая атлетика должны быть исключены в течение 12 недель (Рис. 4). В литературе были описаны более консервативные стратегии реабилитации после реконструкции связки - иммобилизация до шести недель (10, 13, 15).

Результаты и осложнения Реконструкция ЛЛКС

Относительно реконструкции ЛЛКС имеющиеся в научной литературе данные ограничены: доступны результаты только ретроспективных исследований, в то время как данные о проспективных, а также сравни-

тельных или рандомизированных контролируемых исследованиях отсутствуют. Dehlinger с соавт. (5) выполнил 47 реконструкций ЛЛКС. В среднем, по шкале Mayo Elbow Performance Score (MEPS, максимально 100 баллов), состояние сустава улучшилось с 45 баллов до операции до 82 баллов в период дальнейшего наблюдения (в среднем, 19 месяцев после операции). Уровень боли по визуальной аналоговой шкале (VAS, 0 = нет боли, 10 = самая сильная боль) уменьшился с 7,5 до 2,2 баллов. В среднем, недостаточность амплитуды разгибания составила 1,6°. Осложнения были отмечены в 3 случаях (7%). Один пациент должен был пройти повторную реконструкцию ЛЛКС из-за сохраняющейся нестабильности. Одному пациенту понадобился артроскопический артролизис из-за сохраняющейся после операции недостаточной амплитуды разгибания. Один пациент страдал от транзиторной невропатии локтевого нерва. Sanchez-Sotelo с соавт. ретроспективно проанализировал клинические результаты 32 пациентов после реконструкции ЛЛКС (13). У 14 из них был получен отличный результат, у 13 - хороший результат, у 5 пациен-

Dugas et al. [6] retrospectively evaluated the outcome of 120 patients after MCL reconstruction. The return to play rate at an equal or higher level was 90%. Complications were observed in 22.5%. Once again, transient ulnar neuropathy was the most common type of complication (20.8%). Two failures of MCL reconstruction have been observed.

Savoie et al. [14] report a return to play rate (at an equal or higher level) of 88% in 116 cases. Complications were seen in 6% of all patients (7 cases). In three cases ulnar neuropathy was present. One of these patients had to undergo revision surgery for decompression of the ulnar nerve. One patient had to undergo revision surgery for postoperative hematoma. One patient developed a superficial skin infection which was successfully treated conservatively with oral antibiotics. Another patient sustained an avulsion fracture of the medial humeral epicondyle after returning to sports. One patient suffered a rupture of the forearm flexors after returning to play.

Kodde et al. [9] report a return to play rate of 90% in 20 overhead athletes. The MEPS at the latest follow-up averaged 91.2 points. One persisting ulnar neuropathy was observed while two patients developed heterotopic ossification with subsequently limited range of motion. Table 2 outlines the clinical results after MCL reconstruction.

Conclusions

Chronic elbow instability can clinically appear in diverse fashion and can severely diminish the patient's quality of life. Clinical diagnosis can be difficult and demands a high degree of suspicion. Diagnostic arthroscopy remains the gold standard for diagnosis of chronic elbow instability. Posterolateral rotatory instability represents the most common type of chronic instability and is caused by a lesion of the LUCL.

Clinical results of LUCL and MCL reconstruction are promising, yet the available data is limited. Further studies are necessary to evaluate the clinical outcome of patients undergoing ligament reconstruction.

тов – посредственный результат в соответствии с MEPS (среднее количество баллов составило 87,3). Осложнения возникли в 5 случаях (15,6%). Двум пациентам потребовалась повторная реконструктивная операция в связи с рецидивом нестабильности. У двух пациентов появились клинические признаки остеоартрита локтевого сустава. Один пациент страдал от локтевой невропатии в послеоперационном периоде. Olsen с соавт. (12) сообщил о результатах лечения 18 пациентов. По MEPS, у 14 пациентов был получен отличный результат, у двух хороший результат, и еще у двух больных отмечался посредственный результат после проведенного лечения. У трех пациентов отмечалась недостаточность амплитуды разгибания более чем 10° во время последующего наблюдения. Один пациент должен был пройти через повторную операцию по поводу рецидивирующей нестабильности. В Таблица 1 показаны клинические результаты после реконструкции ЛЛКС.

Реконструкция МКС

Относительно реконструкции медиальной коллатеральной связки уже опубликовано достаточно данных. В эти ретроспективные

анализы, главным образом, были включены спортсмены, практикующие высокую нагрузку. Cain с соавт. (2) сообщил об исследовании 743 пациентов. Возвратились в игровой вид спорта 83% спортсменов. Осложнения наблюдались у 21,8% пациентов. Транзиторная локтевая невропатия была самым распространенным осложнением (16,3%). Поверхностные раневые инфекции были замечены в 3,6% случаев. У 1,2% пациентов не удалось реконструировать МКС, и у 5 пациентов (0,7%) произошел полный перелом медиального надмыщелка плечевой кости. Dugas с соавт. (6) ретроспективно оценил результаты у 120 пациентов после реконструкции МКС. Показатель возвращения в игровой вид спорта того же и более высокого уровня составил 90%. Осложнения наблюдались в 22,5% случаев. И снова транзиторная локтевая невропатия была самым распространенным типом осложнений (20,8%). Две реконструкции МКС были неудачными. Savoie с соавт. (14) сообщил о показателе возвращения в игровой вид спорта (такого же или более высокого уровня) 88% при наблюдении 116 случаев. Осложнения были замечены у

References

1. Arvind Ch, Hargreaves Dg (2006) Tabletop relocation test: a new clinical test for posterolateral rotatory instability of the elbow. J Shoulder Elbow Surg 15:707-708
2. Cain El, Jr., Andrews Jr, Dugas Jr et al. (2010) Outcome of ulnar collateral ligament reconstruction of the elbow in 1281 athletes: Results in 743 athletes with minimum 2-year follow-up. Am J Sports Med 38:2426-2434
3. Conway Je, Jobe Fw, Glousman Re et al. (1992) Medial instability of the elbow in throwing athletes. Treatment by repair or reconstruction of the ulnar collateral ligament. J Bone Joint Surg Am 74:67-83
4. Dargel J, Weis Jee, Müller Lp et al. (2014) Einfluss der Transplantatausrichtung des vorderen Bündels des medialen ulnaren Kollateralbandes auf die Valgusstabilität des Ellenbogens. Obere Extremität 9:197-203
5. Dehlinger Fi, Ries C, Hollinger B (2013) [LUCL reconstruction using a triceps tendon graft to treat posterolateral rotatory instability of the elbow]. Oper Orthop Traumatol 26:414-429
6. Dugas Jr, Bilotta J, Watts Cd et al. (2012) Ulnar collateral ligament reconstruction with gracilis tendon in athletes with intraligamentous bony excision: technique and results. Am J Sports Med 40:1578-1582
7. Fitzpatrick Mj, Diltz M, McGarry Mh et al. (2012) A new fracture model for "terrible triad" injuries of the elbow: influence of forearm rotation on injury patterns. J Orthop Trauma 26:591-596
8. Hollinger B, Dehlinger F, Franke S (2014) Diagnostik und Therapie der ligamentären Ellenbogeninstabilitäten. Obere Extremität 9:147-155
9. Kodde If, Rahusen Ft, Eygendaal D (2012) Long-term results after ulnar collateral ligament reconstruction of the elbow in European athletes with interference screw technique and triceps fascia autograft. J Shoulder Elbow Surg 21:1656-1663
10. O'driscoll Sw, Bell Df, Morrey Bf (1991) Posterolateral rotatory instability of the elbow. J Bone Joint Surg Am 73:440-446
11. O'driscoll Sw, Morrey Bf, Korinek S et al. (1992) Elbow subluxation and dislocation. A spectrum of instability. Clin Orthop Relat Res:186-197
12. Olsen Bs, Sojbjerg Jo (2003) The treatment of recurrent posterolateral instability of the elbow. J Bone Joint Surg Br 85:342-346
13. Sanchez-Sotelo J, Morrey Bf, O'driscoll Sw (2005) Ligamentous repair and reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. J Bone Joint Surg Br 87:54-61
14. Savoie Fh, 3rd, Morgan C, Yaste J et al. (2013) Medial ulnar collateral ligament reconstruction using hamstring allograft in overhead throwing athletes. J Bone Joint Surg Am 95:1062-1066
15. Savoie Fh, 3rd, O'brien Mj, Field Ld et al. (2010) Arthroscopic and open radial ulnohumeral ligament reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. Clin Sports Med 29:611-618
16. Schreiber Jj, Warren Rf, Hotchkiss Rn et al. (2013) An online video investigation into the mechanism of elbow dislocation. J Hand Surg Am 38:488-494

Dr. Michael Hackl (MD)¹
Dr. Kilian Wegmann (MD)¹
Dr. Tim Leschinger (MD)¹
Ass.Prof.Dr. Klaus J. Burkhart (MD)²
Prof. Dr. Lars P. Müller (MD)¹

6% всех пациентов (7 случаях). В трех случаях была отмечена локтевая невропатия. Один из пациентов перенес повторную операцию для декомпрессии локтевого нерва. Одному пациенту понадобилась повторная хирургия по поводу послеоперационной гематомы. У одного пациента развилась поверхностная инфекция кожи, которая была успешно излечена с помощью пероральных антибиотиков. Другой пациент перенес полный перелом медиального надмыщелка плечевой кости после возвращения в спорт. У одного пациента произошел разрыв сгибателей предплечья после возвращения в игровой вид спорта. Kodde с соавт. (9) сообщил о показателе возвращения в игровой спорт 90% спортсменов с высокой подачей после исследования 20 случаев нестабильности локтя. Состояние сустава по MEPS при последующем после операции наблюдении в среднем было 91,2

¹ Center for Trauma, Hand and Elbow Surgery
University Hospital Köln
Köln, Germany
² Clinic for shoulder surgery
Bad Neustadt/Saale, Germany
michael.hackl@uk-koeln.de

балла. У одного пациента отмечалась упорная локтевая невропатия, а у двух пациентов возникло гетеротопическое окостенение с ограничением диапазона движения. В Таблица 2 показаны клинические результаты после реконструкции МКС.

Выводы

Хроническая нестабильность локтевого сустава проявляется в разных клинических формах и может серьезно ухудшить качество жизни пациента. Клинический диагноз может быть сложным и требует от врача высокой степени осторожности. Диагностическая артроскопия остается «золотым стандартом» для диагностики хронической нестабильности локтевого сустава. Заднелатеральная ротационная нестабильность является наиболее распространенным типом хронической нестабильности локтя и обусловлена поражением ЛЛКС. Клинические результаты реконструкции ЛЛКС и МКС выглядят многообещающими, однако имеющихся в научной литературе данных недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить клинические результаты у пациентов, перенесших реконструкцию связок локтевого сустава.

Advances in Personalized Medicine

Достижения персонализированной медицины

Summary

Molecular and cell biology have resulted in major advances in our understanding of disease pathogenesis as well as in novel strategies for the diagnosis, therapy and prevention of human diseases. Based on modern molecular, genetic, microbiologic and biochemical analyses it is on the one hand possible to identify for example disease-related point mutations and single nucleotide polymorphisms. On the other hand, using high throughput array and other technologies, it is for example possible to simultaneously analyze thousands of genes (DNA) or gene products (RNA and proteins), resulting in an individual gene or gene expression profile ('signature') or to characterize the individual microbiome and its pathogenetic potential. Such data increasingly allow to define the individual disposition for a given disease and to predict disease prognosis as well as the efficacy of therapeutic strategies in the individual patient ('personalized medicine'). At the same time, the basic discoveries in cell biology, including embryonic and adult

stem cells, induced pluripotent stem cells, genetically modified cells and others, have moved regenerative medicine into the center of biomedical research worldwide with a major translational impact on tissue engineering as well as transplantation medicine. All these aspects have greatly contributed to the recent advances in regenerative medicine and the development novel concepts for the treatment of many human diseases.

Key words: human genome organization, genome-wide association studies, human microbiome project, array analyses, regenerative medicine, transplantation medicine

Introduction

The basic aspects of molecular and cell biology are not only integral part of biomedical research but are increasingly translated into patient care. The genetic material of all living organisms is made up of DNA that in its entirety makes up the individual's genome. In recent years, DNA sequencing, including whole genome sequencing (WGS), and om-

Резюме

Молекулярная и клеточная биология достигла больших успехов в понимании патогенеза заболеваний, а также в области новых стратегий в диагностике, терапии и профилактике человеческих болезней. С помощью современных молекулярных, генетических, микробиологических и биохимических исследований, с одной стороны можно, например, определить, точечные, связанные с болезнью, мутации и полиморфизм одного нуклеотида. С другой стороны, с помощью высокопроизводительных микрочиповых и других технологий, можно, например, одновременно анализировать тысячи генов (ДНК) или генных продуктов (РНК и белков), создавать индивидуальный геном или профиль экспрессии генов («молекулярную подпись») или описывать индивидуальный микробиом и его патогенетический потенциал. Подобные данные позволяют определить индивидуальную предрасположенность к заболеванию и определить его прогноз, а также эффективность терапевтических стратегий у конкретного пациента («персонализированная медицина»). В то же время, фундаментальные открытия

в клеточной биологии, в том числе в области эмбриональных и взрослых стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, генетически модифицированных клеток и других клеток, направили регенеративную медицину во всем мире в сторону биомедицинских исследований с сильным воздействием тканевой инженерии, а также трансплантационной медицины. Все эти аспекты в значительной степени способствовали последним достижениям регенеративной медицины и развитию новой концепции лечения многих заболеваний человека.

Ключевые слова: организация по изучению генома человека, полногеномные исследования ассоциаций, проект микробиом человека, методы микрочипования, регенеративная медицина, трансплантационная медицина

Введение

Основные методы молекулярной и клеточной биологии уже являются не только неотъемлемой частью биомедицинских исследований, но все больше трансформируются в методы лечения пациентов. Генетический материал всех живых организмов

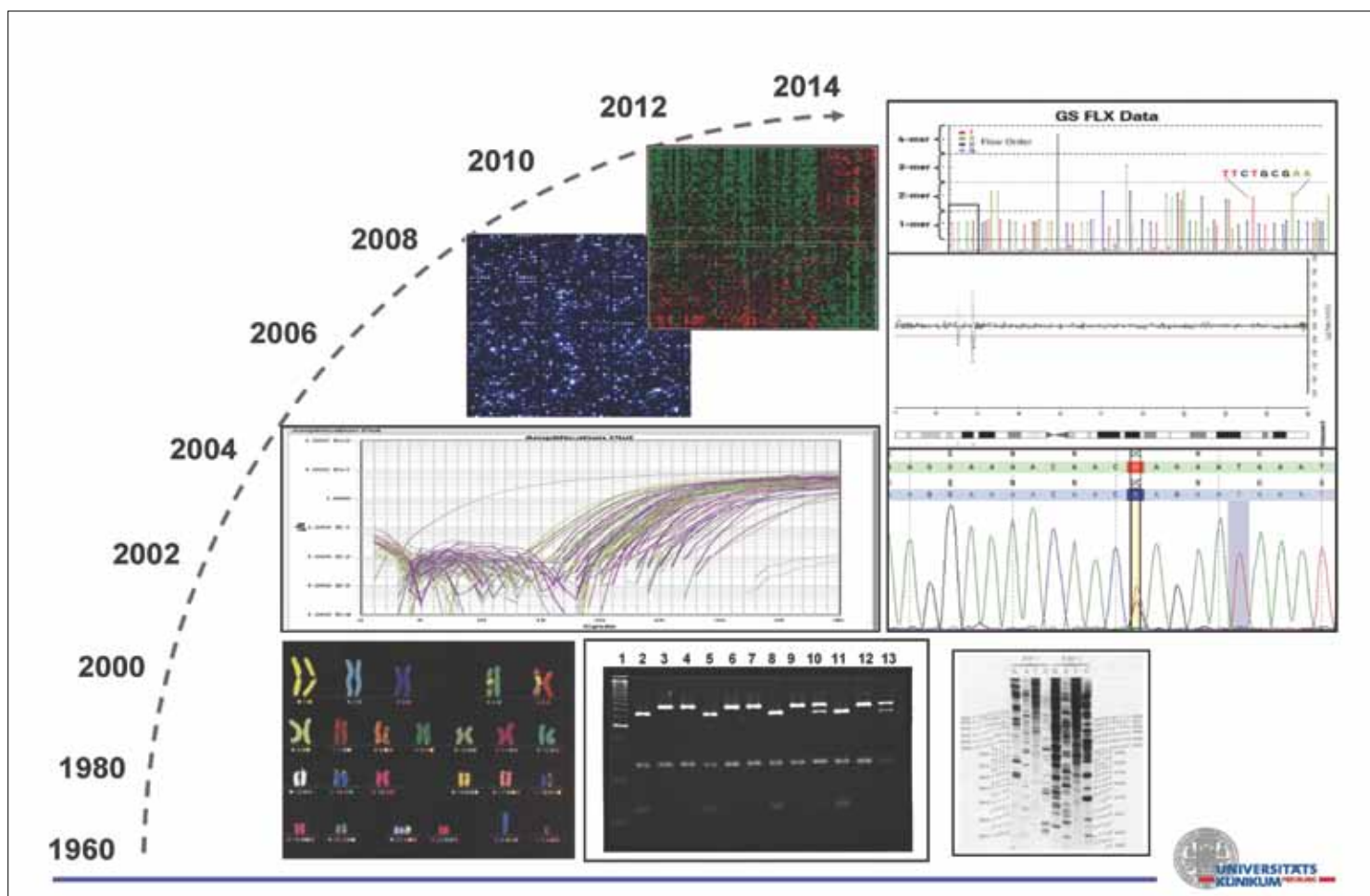


Fig. 1: Molecular and cell biology analyses: 1960s – date

Рис. 1: Методы молекулярной и клеточной биологии: с1960 годов - по настоящее время

ics analyses have identified genetic markers and signatures which allow to predict the individual disposition for a specific disease, its prognosis and natural course as well as its response to therapy. Four major global research efforts have been launched and in part completed during the last decades. All of them continuously transform biomedical research as well as its translation into clinical and personalized medicine with a tremendous potential for the diagnosis, prevention and treatment of human diseases.

Human Genome Organization

The international human genome organization (HUGO) project established the complete sequence of the human genome more than ten years ago (1, 2). In order to utilize the sequence information from the HUGO project for research as well as for clinical applications and to define the function(s) of newly identified genes, collectively termed 'functional genomics', strategies were developed to globally analyze genomic DNA sequences as well as their cell-, tissue- or

состоит из молекул ДНК, последовательность которых составляет индивидуальный геном. В последние годы, секвенирование ДНК, включая полную последовательность генома (whole genome sequencing, WGS), и исследования других омов выявили генетические маркеры и «молекулярные подписи», которые позволяют выявлять индивидуальную предрасположенность к определенному заболеванию, его течение и прогноз, а также ответ на терапию. В течение последних десятилетий были начаты и частично завершены четыре больших глобальных исследо-

вательских проекта. Благодаря проектам, постоянно трансформируются биомедицинские методы исследования, также они внедряются в клиническую и персонализированную медицину с огромным потенциалом для диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека.

Организация по изучению генома человека

Международная организация по изучению генома человека (human genome organization, HUGO) была учреждена более десять лет назад с целью определения полной последовательности

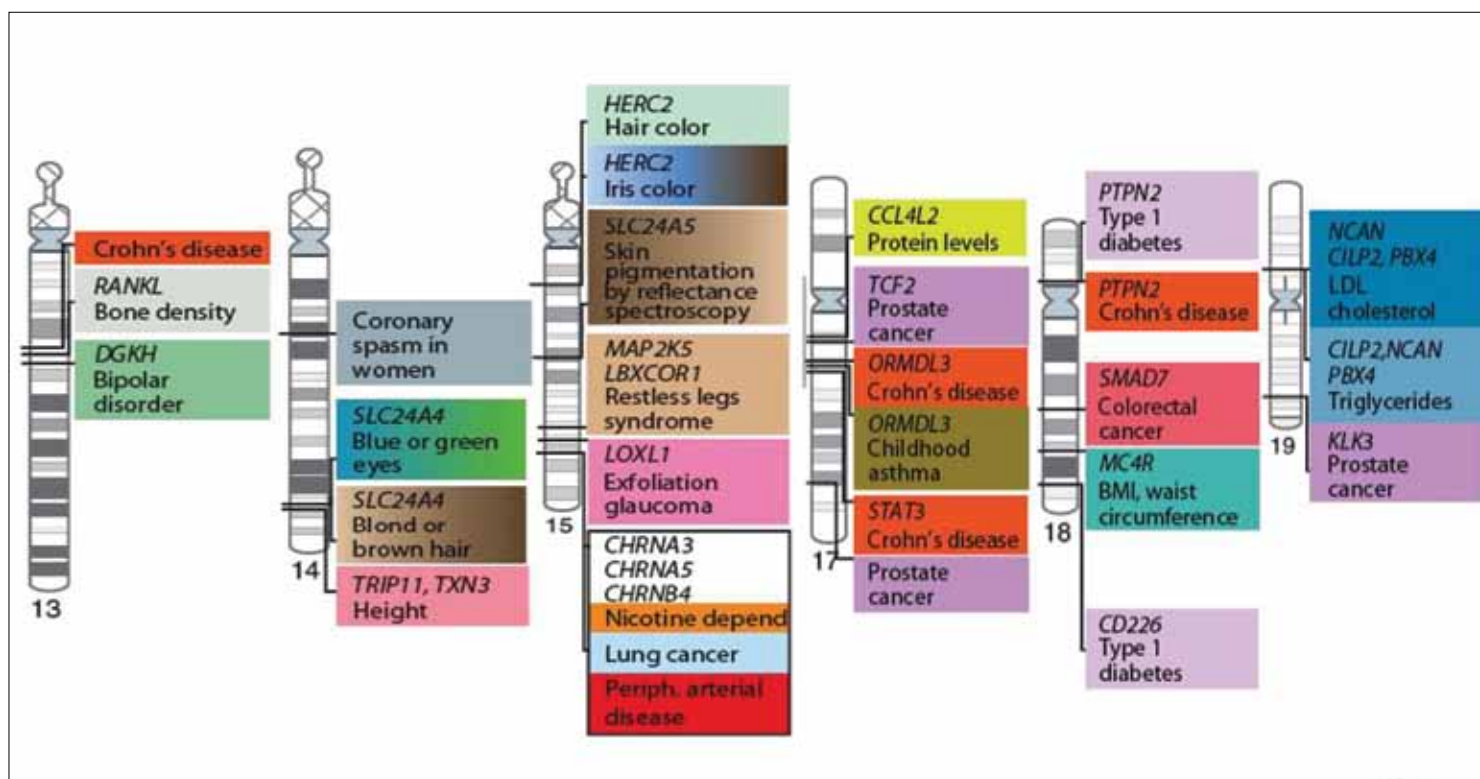


Fig. 2: HapMap for chromosomes 13-15 and 17-19 (16)

Рис. 2: HapMap для хромосом 13-15 и 17-19 (16)

organ-specific expression profile. Using chips, so-called 'microarrays' (Fig. 1), thousands or ten thousands of single-stranded DNA species, reverse transcribed RNA (cDNA) or oligonucleotides of known sequence provide a global gene (genomics), gene expression (transcriptomics, proteomics) or metabolite (metabolomics) profile ('signature') that is characteristic for the disease of individual patient.

A clinical example for 'personalized therapy' is the targeted therapy of malignant diseases with monoclonal antibodies (mabs) and low molecular weight tyrosine kinase

inhibitors (TKI, nibs) alone or in combination with conventional chemotherapeutic agents that results for several tumor entities in a significantly improved overall or recurrence-free patient survival than conventional chemotherapy. For patients with metastasized colorectal cancer (CRC) for example, the mabs bevacizumab, cetuximab and panitumumab have already become part of the standard clinical practice (3, 4). In this context it was shown that only patients with wild-type KRAS or wild-type BRAF tumors benefit from cetuximab or panitumumab (5-9). Therefore, by determining the KRAS status before therapy allows to

сти генома (1, 2). Для того, чтобы использовать информацию HUGO о последовательности для исследований, а также для клинического применения, и определять функцию (и) вновь идентифицированных генов (что все вместе называется «функциональной геномикой»), была разработана стратегия для глобального анализа геномных последовательностей ДНК, а также их клеточных, тканевых или органоспецифических профилей экспрессии. Использование чипов, так называемых «микрочипов» (рис. 1), тысяч или десятков тысяч однопочечных ДНК участков, РНК с обратной транскрипцией (кДНК) или олигонуклеотидов с известной последовательностью,

позволяет определить геном (геномика), экспрессию генов (транскриптомика, протеомика) или метаболический (метабономика) профиль («подпись»), характерные для болезни каждого пациента. Клиническим примером «персонализированной терапии» является таргетная терапия злокачественных заболеваний с помощью моноклональных антител (МАТ) и низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), отдельно или в комбинации с традиционными химиотерапевтическими препаратами, которая приводит, при некоторых опухолях, к более значительному улучшению состояния или увеличению безрецидивной выживаемости пациентов, чем обычная

predict whether the patient will benefit from cetuximab. Another predictive molecular marker was identified in patients with non-small lung cancer (NSLC): a mutation of the epidermal growth factor receptor (10) gene predicts a response to treatment with the TKI gefitinib (11). Further, only patients with a human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positive metastasized gastric cancer benefit from treatment with the mab trastuzumab (12, 13), similar to patients with HER2 positive breast cancer. Studies addressing these predictive aspects are presently under way for different tumor entities (14, 15).

Genome-wide Association Studies

In 2005 the international haplotype map (HapMap) project was initiated to identify, based on genome-wide association studies (GWAS) in different populations, single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their association with specific human diseases and individual phenotypic characteristics, respectively (16, 17). Through GWAS more than 200 gene loci have been identified that are associated with individual phenotypic traits, such as hair or eye color, height, body mass index and others or with the individual disposition to develop

a specific disease (Fig. 2) (16, 17). Examples are the individual risk to develop coronary heart disease (18, 19), restless legs syndrome (20), sporadic amyotrophic lateral sclerosis (21) or multiple sclerosis (22) and many others (23). Furthermore, a polymorphism in the apolipoprotein C3 gene has recently been found to be associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and insulin resistance (24). For hepatocellular carcinoma (HCC), a G/G polymorphism in the epidermal growth factor gene (10) gene was found associated with a 4-fold increased HCC risk (25). Also with respect to the individual breast cancer risk, GWAS identified several gene loci (16).

Further, a SNP in the interleukin (IL)-28B gene that codes for interferon-lambda became an important genetic marker for patients with hepatitis C virus (26) infection in clinical practice. For this gene, the frequency of the 3 possible genotypes T/T, C/C and T/C in the general population correlates with the individual's ethnic background: T/T is most frequent in Africans (60-80%) while C/C predominates in Asians (ca. 90%). In patients with hepatitis C virus (26) genotype 1 infection (26) GWAS demonstrated that patients with IL-28B genotype

химиотерапия. У пациентов с метастазами колоректального рака, например, МАТ бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб уже стали частью стандартной клинической практики (3, 4). В этом контексте было показано, что только пациенты с опухолями KRAS дикого типа или BRAF дикого типа имеют преимущества от лечения цетуксимабом или панитумумабом (5-9). Таким образом, определение состояния KRAS до начала терапии позволяет прогнозировать, будет ли у пациента улучшение от цетуксимаба. Другой предиктивный молекулярный маркер был идентифицирован у пациентов с немелкоклеточным раком легких: мутация гена рецептора эпидермального фактора роста прогнозирует реакцию на лечение ИТК gefitinib (10, 11). Кроме того, только у пациентов с метастазами рака желудка с позитивным рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) может быть улучшение от лечения МАТ трастузумабом (12, 13), аналогично пациентам с HER2-позитивным раком молочной железы. В настоящее время проводятся исследования подобных предиктивных аспектов для различных опухолевых заболеваний (14, 15).

Полногеномные исследования ассоциаций

В 2005 году был инициирован международный проект «Га-

плоидная карта» (HapMap) для идентификации в различных популяциях, с помощью полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), одиночных нуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs) и их связи с конкретными заболеваниями человека и отдельными фенотипическими характеристиками, соответственно (16, 17). Посредством GWAS было выявлено более 200 локусов генов, которые связаны с отдельными фенотипическими признаками, такими, как цвет волос или глаз, рост, индекс массы тела, или с индивидуальной предрасположенностью к развитию конкретного заболевания (рис. 2)(16, 17).

Примерами являются индивидуальный риск развития коронарной болезни сердца, синдрома беспокойных ног, спорадического бокового амиотрофического склероза или рассеянного склероза и многих других заболеваний (18-23). Кроме того, обнаружено, что полиморфизм в гене аполипопротеина С3 ассоциирован с безалкогольным стеатогепатитом и резистентностью к инсулину (24). Было выявлено, что полиморфизм G / G в гене эпидермального фактора роста ассоциирован с 4-кратным увеличением риска возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)(25). Также относительно индивидуального риска рака молочной железы,

C/C eliminate the virus spontaneously in ca. 50% and in ca. 80 % after antiviral therapy (pegylated interferon-alpha & ribavirin), respectively, as compared to 15-20% and 30-40%, respectively, in patients with genotype T/T or T/C (27-30). For the newly available interferon-free antiviral therapy, however, the HCV genotype is the major factor for the choice of the appropriate drug regimen (31).

Taken together, GWAS allow an increasingly better understanding of disease pathogenesis and a more accurate assessment of the individual risk to develop a specific disease. Clinically, this may eventually translate into improvements in disease prevention, early diagnosis and therapy. It should be cautioned, however, that the contribution of a defined SNP to the risk assessment for a given disease must be carefully weighed against established clinical parameters. Despite the tremendous potential of GWAS, the clinical relevance of SNPs for the prediction of individual traits or disease risks needs to be carefully evaluated (32, 33).

Human Microbiome Project

A third global consortium, termed human microbiome project (HMP), was established in 2007. The HMP and the

'Metagenomics of the Human Intestinal Tract (Meta-HiT) Consortium Europe' aim at the sequencing of all microbes (eukaryotes, archaea, bacteria, viruses) that inhabit specific sites the human body such as the mouth, throat and airways, stomach and intestine, urogenital system and skin microbiomes, respectively (Fig. 3). Important factors for the composition of the intestinal microbiome are diet (34, 35), lifestyle and exposure to for example drugs. In this context it appears that the administration of low-dose penicillin early in life has lasting effects on the body mass index (obesity) through alteration of the intestinal microbiome (36, 37). Recent evidence further suggests that human genetic variation also influences the abundance of specific members for example of the intestinal microbiome (38).

Recent data clearly demonstrate that specific members of the microbiomes are associated with human health as well as human diseases (39-43). Recent clinical examples are a causal relationship between the gut microbiome and kwashiorkor (44), obesity (45), the obesity-associated hepatocellular carcinoma (HCC) (46), the metabolic syndrome (47), immune responses (48), inflammatory bowel diseases

путем GWAS были определены несколько генных локусов (16). Кроме того, SNP в гене интерлейкина (IL) -28B, который кодирует интерферон-LAMDA, стал в клинической практике важным генетическим маркером у пациентов с вирусом гепатита С (26). Для этого гена, частота 3-х возможных генотипов Т / Т, С / С и Т / С в общей популяции, коррелирует с этническим происхождением. Т / Т наиболее часто встречается у африканцев (60-80%), а С / С преобладает в Азии (около 90%). У пациентов с вирусным гепатитом С генотипа 1 (26) GWAS показали, что у пациентов с ИЛ-28В генотипом С / С спонтанно происходит ликвидации вируса в примерно 50% случаев, а в примерно 80% - после противовирусной терапии (пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином), по сравнению с 15-20% и 30-40%, соответственно, у пациентов с генотипом Т / Т или Т / С (27-30). Для уже применяющейся противовирусной терапии без интерферонов, однако, генотип является основным фактором при выборе соответствующей схемы лекарственного лечения (31).

GWAS позволяют лучше определить патогенез заболевания и дать более точную оценку индивидуального риска развития определенной болезни. В клинической практике это может в конечном итоге перевести к

улучшению профилактики заболеваний, ранней диагностики и терапии. Следует предостеречь, однако, что значение SNP при оценке риска каждого отдельного заболевания должны быть тщательно взвешено с учетом имеющихся клинических проявлений. Несмотря на огромный потенциал GWAS, необходимо тщательно оценить клиническое значение SNP для прогнозирования индивидуальных черт или рисков возникновения заболевания (32, 33).

Проект Микробиом человека

Третий мировой консорциум, названный «Проект «Микробиом человека»» (Human Microbiome Project, HMP), был создан в 2007 году. HMP и «Метагеномика кишечника человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract, (Meta-HiT) Consortium Europe» направлены на секвенирование всех микробов (эукариотов, архей, бактерий, вирусов), которые населяют различные области человеческого тела, такие, как рот, горло и дыхательные пути, желудок и кишечник, мочеполовой тракт и кожу, то есть микробиома, соответственно (рис. 3).

Важными факторами для состава кишечного микробиома являются диета, образ жизни и другие воздействия, например, прием лекарств (34, 35). В этом контексте представляется, что введение низких доз пенициллина в раннем

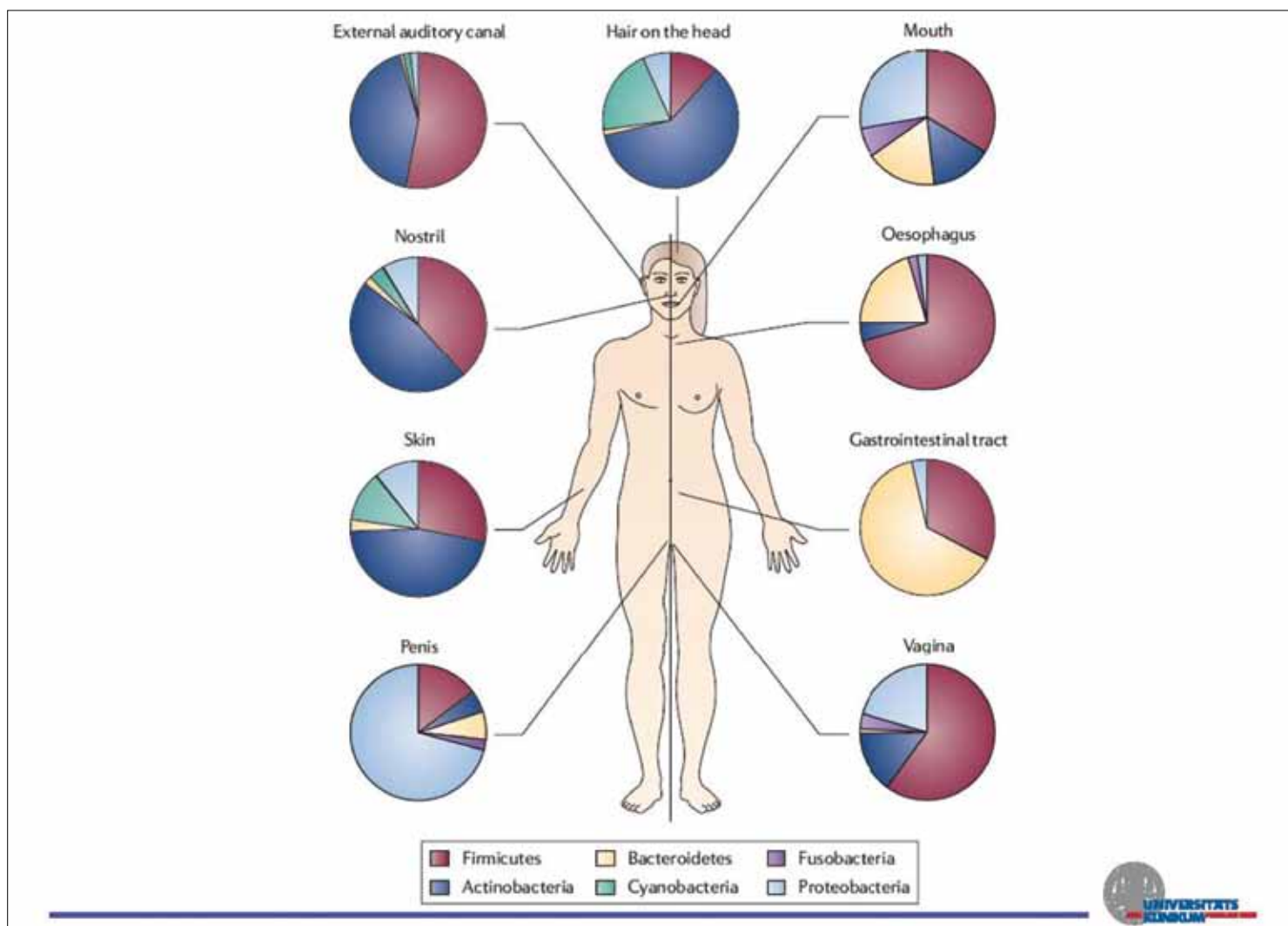


Fig. 3: Different microbiomes in healthy individuals (40)

Рис. 3: Различные микробиомы здоровых людей (40)

and type 2 diabetes mellitus (Fig. 4).

In addition, the intestinal microbiome plays a central role in drug metabolism, e.g., of sulfasalazine, levodopa and irinotecan. Taken together, the emerging data suggest that the detailed characterization of the human microbiome composition, function and variation across different body sites will reveal important commensal host-microbe as well as microbe-microbe interactions that may play a role in human health and disease with diagnostic as well as preventive and therapeutic implications (49).

Regenerative Medicine

Regenerative medicine is based on the basic principles of cell biology with the aim to generate viable cells, tissues or organs with biological functions for specific therapeutic applications. Given the many medical problems arising from increasing age, numerous diseases, damage/ trauma as well as from congenital defects regenerative medicine is expected to play an increasing clinical role by correcting, supplementing or replacing lost tissue or organ function by transplanting viable/ functional cells, tissues or organs. The major objective of regenera-

periode жизни имеет длительное воздействие на индекс массы тела (ожирение) через изменение кишечного микробиома (36, 37). Последние данные показывают, что в дальнейшем генетические вариации у человека также влияют на обилие микробов, например, кишечного микробиома (38).

Последние данные четко показывают, что определенные члены микробиома связаны со здоровьем человека, а также его заболеваниями (39-43). Последним клиническим примером являются причинно-следственные связи между кишечным микробиомом и квашиоркором (44), ожирением (45), ассоциированной с ожирением

ГЦК (46), метаболическим синдромом (47), иммунными реакциями (48), воспалительными заболеваниями кишечника и сахарного диабета 2 типа (рис. 4). Кроме того, кишечный микробиом играет центральную роль в метаболизме лекарств, например, сульфасалазина, леводопы и иринотекана.

В своей совокупности, появляющиеся данные показывают, что подробная характеристика составляющих микробиома человека, его функций и вариаций на различных участках тела раскрывают значение симбиоза микроб-хозяин, а также взаимодействия микроб-микроб, которые могут

tive medicine, therefore, is the generation of functional cells, tissues or organs and their safe clinical therapeutic application/implantation, thereby reducing the problem of organ shortage in transplantation medicine.

The history of tissue transplantation goes back to the early 20th century, starting with bone, soft tissue and cornea transplants. The first successful organ transplantation was a kidney transplant in 1954 that was quickly followed by the transplantation of liver, pancreas, kidney-pancreas, heart, lung, living donor liver/ split liver or lung and others.

In regenerative medicine, cell therapies are of major interest, last but not least due to the recent advances in the generation of induced pluripotent stem cells (iPS) by defined factors from mouse and human somatic cells (50, 51) as well as of NT-ESC (52). These and other cells have been successfully used to treat human diseases in preclinical models as well as in patients. In the following, the different cell types studied in the context of regenerative medicine will be briefly discussed.

Differentiated Somatic Cells

Hepatocyte transplantation has been shown to effectively correct, at least transiently, heredi-

tary metabolic liver diseases, e.g., Crigler-Najjar syndrome type I (53), glycogen-storage disease type I (54) or factor VII deficiency (55). Further, hepatocyte transplantation has been used to 'bridge' to liver transplantation (56) and to treat patients with acute liver failure (57). The intraperitoneal application of fibroblasts from patients with hemophilia A, obtained from a skin biopsy, cultured in vitro and transduced with the factor VIII wild-type gene partially corrected the gene defect and resulted in a reduced number of spontaneous or trauma-induced bleeding episodes (58). These examples are proof-of-principle for the effectiveness of somatic cells transplantation in the treatment of human diseases.

Stem Cells

Both embryonic stem cells (ESCs) and adult stem cells (ASCs), respectively, have been explored in the context of regenerative medicine. Embryo-derived ESCs (ED-ESCs) can be obtained from blastomeres as well as from blastocysts 4-5 days after fertilization or from blastocysts derived from somatic cell after NT to an enucleated egg (NT-ESCs) (52, 59). These cells are pluripotent, have an unlimited life span, can be differentiated in vitro into virtually any cell

играть роль в состоянии здоровья и болезнях человека, диагностике, а также профилактике и лечении (49).

Регенеративная медицина

Регенеративная медицина базируется на основных принципах клеточной биологии с целью генерации жизнеспособных клеток, тканей или органов с биологическими функциями для определенных терапевтических методов. С учетом многих медицинских проблем, возникающих в связи с возрастом, многочисленными заболеваниями, повреждениями / травмами, а также врожденными дефектами, регенеративная медицина будет играть все большую роль в исправлении, дополнении или замене потерянной ткани или органов путем пересадки жизнеспособных / функциональных клеток, тканей или органов. Следовательно, основная цель регенеративной медицины – генерация функциональных клеток, тканей или органов и их безопасное терапевтическое применение / имплантация, что снижает проблему нехватки органов в трансплантационной медицине.

История трансплантации тканей восходит к началу 20 века, когда стали проводится трансплантации кости, мягких тканей и роговицы. Первый успешной трансплантацией органа стала пересадка почки в 1954 году, за которой быстро последовали

трансплантации печени, поджелудочной железы, почек с поджелудочной железой, сердца, легких, части печени от живого донора и других органов. В регенеративной медицине большой интерес представляет и клеточная терапия, не в последнюю очередь, из-за недавних достижений в области генерации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPS) с помощью определенных факторов из мышечных и соматических человеческих клеток (50, 51), а также эмбриональных стволовых клеток (NT-ESC)(52). Эти и другие клетки были успешно использованы для лечения заболеваний человека в доклинических моделях, а также у пациентов. В дальнейшем, будут кратко рассмотрены различные типы клеток, которые изучались в контексте регенеративной медицины.

Дифференцированные соматические клетки

Трансплантация гепатоцитов показала, что можно эффективно корректировать, хотя бы временно, наследственные метаболические заболевания печени, например синдром Криглер-Наджара I типа или дефицит VII фактора (53-55). Также трансплантация гепатоцитов была использована в качестве «моста» к трансплантации печени и для лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью (56, 57). Внутривенное применение

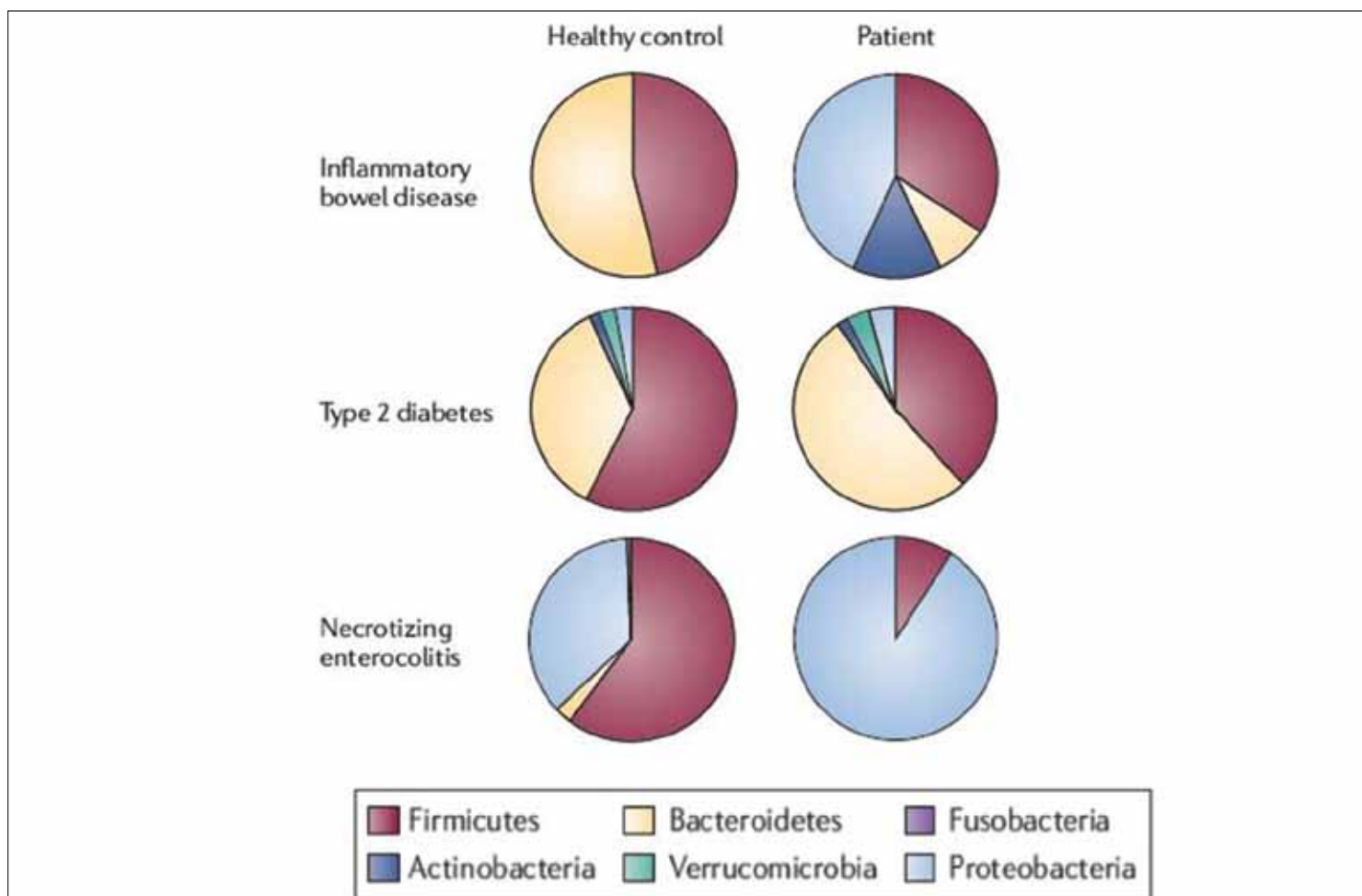


Fig. 4: The intestinal microbiome in healthy individuals and patients (40)

Рис. 4: Кишечный микробиом здоровых и больных людей (40)

type and grown into tissues or organoids by tissue engineering for clinical applications in regenerative medicine (60). Examples are the differentiation of ESCs into insulin-producing islets (61) or contracting cardiomyocytes (62).

Different from ESCs, ASCs are postnatal stem cells residing in the blood, bone marrow (hematopoietic stem cells, HSCs), skin, hair follicles, intestinal crypts, retina and many other sites. They are multipotent, have a limited life span (63, 64) and are termed 'multipotent adult progenitor cells (MAPs)'. They can be differentiated into cells/ tissues of the ectoderm (skin, brain), mesoderm (skel-

etal or cardiac muscle) and the endoderm (lung, liver, gut) (65) and used in regenerative medicine for the replacement of inherited deficiencies or of lost/ damaged tissues/ organs (66). An example is the correction of hereditary tyrosinemia type I that is caused by a deficiency of fumarylacetoacetate-hydrolase (FAH). In a FAH k.o. mouse model bone marrow cells transdifferentiated in vivo into hepatocytes, resulting in the compensation/ correction of FAH deficiency (67).

Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)

The field of stem cell research has been revolutionized by

фибробластов, полученных путем биопсии кожи у пациентов с гемофилией А, затем культивируемых in vitro и трансдуцированных геном дикого типа VIII фактора, частично корректирует дефекты генов и приводит к уменьшению числа спонтанных или посттравматических кровотечений (58). Эти примеры являются доказательством эффективности трансплантации соматических клеток в лечении заболеваний человека.

Стволовые клетки

В рамках регенеративной медицины в рамках регенеративной медицины были изучены и эмбриональные стволовые клетки (embryonic stem cells, (ESCs)) и взрослые стволовые

клетки (adult stem cells, (ASCs)). Стволовые клетки эмбрионального происхождения (ED - ESCs) могут быть получены из бластомеров, а также из бластоцист через 4-5 дней после оплодотворения, или из бластоцист, полученных из соматических клеток после переноса ядра (NT) в энуклеированную яйцеклетку (NT-ESCs)(52, 59). Эти плюрипотентные клетки имеют неограниченный жизненный цикл, могут быть дифференцированы in vitro в практически любой тип клеток и выращены в ткани или органы с помощью тканевой инженерии для клинического применения в регенеративной медицине (60). Примерами являются дифференциация ESCs в инсулин

the discovery that pluripotent stem cells can be induced in vitro from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by transduction of only a few defined factors: Oct3/4, Sox2, Klf4 and c-Myc (50), resulting in a variety of tissues, such as skin and neural tube (ectoderm), cartilage and muscle (mesoderm) as well as liver and gut epithelium (endoderm).

More recently, this was followed by the generation of iPSC from human somatic cells (51) and the discovery that iPSC could also be induced from mouse and human fibroblasts by Oct3/4, Sox2 and Klf4 without c-Myc as cofactor (68). In a preclinical sickle cell anemia mouse model, iPSC were generated from fibroblasts from the mouse tail tip. After correction of the sickle cell anemia mutation in the fibroblasts in vitro by specific gene targeting, the corrected iPSC, carrying the normal hemoglobin gene were differentiated into embryoid bodies and hematopoietic progenitors that resulted in a partial correction of the sickle cell trait after transplantation into sickle cell anemia mice (69). Recently, Takebe et al. (70) succeeded in the generation of a functional human liver from human iPSC by ectopic transplantation of liver buds generated in vitro

into immunodeficient mice. Reprogramming of somatic cells into iPSC with totipotency features has also been achieved in vivo, based on transgenic mice carrying a doxycycline-inducible polycistronic cassette encoding the four murine factors Oct4, Sox2, Klf4 and c-Myc (71).

Direct Cell Reprogramming in vitro and in vivo

While reversion of differentiated cells to embryonic cells has been accomplished, conceptually an attractive alternative was the direct reprogramming in vitro of one differentiated cell type into another without going through an intermediate embryonic state (72, 73). This has indeed been accomplished, for example, for the conversion of B lymphocytes into macrophages (74) or into T cells (75), of fibroblasts into cardiomyocytes (76-78), of pancreatic exocrine cells into beta-cells (79), of fibroblasts into functional neurons (80) as well as into glial cells (81), of mouse embryonic or adult fibroblasts into induced hepatocyte-like (iHep) cells (82) and others (83).

Conclusions and Perspectives

Recent advances in cell and molecular biology allowed an increasingly detailed under-

- продуцируемые островки или сокращающиеся кардиомиоциты (61, 62). В отличие от ESCs, ASCs являются постнатальными стволовыми клетками, которые живут в крови, костном мозге (гемопоэтические стволовые клетки, HSCs), коже, волосных фолликулах, кишечных криптах, сетчатке и многие других частях тела. Они мультипотентны, имеют ограниченный клеточный цикл и называются «мультипотентные взрослые клетки-предшественники (MAPs)» (63, 64). Они могут быть дифференцированы в клетки / ткани эктодермы (кожа, мозг), мезодермы (скелетные или сердечные мышцы) и энтодермы (легкие, печень, кишечник) и используются в регенеративной медицине для замещения врожденных пороков или утраченных / поврежденных тканей / органов (65, 66). Примером является коррекция наследственной тирозинемии I типа, которая обусловлена дефицитом фумарилацетат-гидролазы (FAH).

На модели нокаут-мышей клетки костного мозга передифференцировали in vivo в гепатоциты, что привело к компенсации / коррекции дефицита FAH (67).

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC)

В области исследования стволовых клеток было сделано революционное открытие: плюрипотентные стволовые клетки могут быть индуцированы in vitro

из культур мышинных эмбриональных и взрослых фибробластов посредством трансдукции только несколькими определенными факторами - Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc (50), с получением различных тканей, таких, как кожа и нервная трубка (эктодерма), хрящи и мышцы (мезодерма), а также печень и кишечный эпителий (энтодерма). Совсем недавно за ними, последовало поколение iPSC из человеческих соматических клеток и было обнаружено, что iPSC также могут быть индуцированы из мышинных и человеческих фибробластов с помощью Oct3/4, Sox2 и Klf4, но без c-Myc как кофактора (68). На доклинической модели серповидно-клеточной анемии у мышей, плюрипотентные клетки были получены из фибробластов из кончика мышинного хвоста. После коррекции мутации при серповидно-клеточной анемии в фибробластах in vitro, направленной на определенные гены, исправленные iPSC с нормальным геном гемоглобина, были дифференцированы в эмбриональные органы и гемопоэтические клетки-предшественники, которые привели к частичной коррекции серповидных клеток после трансплантации их мышам с серповидно-клеточной анемией (69). Недавно, Takebe с соавт. (70) удалось получить функционирующую человеческую печень из человеческих iPSC путем эктопической трансплантации

standing of the pathogenesis of human diseases. With the rapid development of novel molecular, genetic/ epigenetic, microbiological and biochemical analyses it is now possible to identify on the one hand disease-related point mutations and SNPs. On the other hand, based on array technologies, thousands of genes, RNA species, proteins or metabolites can be analyzed simultaneously to yield a disease-specific profile ('signature').

Based on these major analytical as well as conceptual advances, regenerative medicine and tissue engineering have made major advances that should result in their translation into clinical applications in the near future. Preclinical examples are the transplantation of somatic or genetically modified somatic cells to correct or compensate congenital metabolic deficiencies.

More recently, regenerative medicine has focused on iPSC derived from somatic cells from patients to correct inherited deficiencies or to compensate lost/ damaged tissue or organ functions. Finally, the most recent developments are aimed at the direct reprogramming of somatic cells in vitro and in vivo without going through an intermediate embryonic state.

Taken together, biomedical research has made major advances in recent years and holds the promise to provide effective individual diagnostic, preventive as well as therapeutic options for patients with inherited or acquired, malignant or non-malignant diseases.

Prof. Dr. Drs. Hubert E. Blum (MD)
Phone ++49-761-270 18116
Fax ++49-761-270 18117
hubert.blum@uniklinik-freiburg.de

зачатков печени, полученных in vitro, иммунодефицитным мышам. Перепрограммирование соматических клеток в iPSC с тотипотентными свойствами было также достигнуто in vivo у трансгенных мышей с доксициклином индуцибельной полицистронной кассетой, кодирующей четыре мышиных фактора - Oct4, Sox2, KLF4 и c-Мус (71).

Прямое перепрограммирование клеток in vitro и in vivo

После того, как было выполнено возвращение дифференцированных клеток в эмбриональные клетки, концептуально привлекательной альтернативой стало прямое перепрограммирование in vitro одного дифференцированного типа клеток в другой, минуя промежуточное эмбриональное состояние (72, 73). Это получилось, например, при преобразовании лимфоцитов в макрофаги или в Т-клетки, фибробластов - в кардиомиоциты, панкреатических экзокринных клеток - в бета-клетки, фибробластов - в функциональные нейроны, а

также в глиальные клетки, мышечные эмбриональные и взрослых фибробласты - в индуцированные гепатоцитоподобные (iHep) и другие клетки (74-83).

Заключение и перспективы

Последние достижения в области клеточной и молекулярной биологии позволяют более детально представлять патогенез заболеваний человека. Благодаря быстрому развитию новых молекулярных, генетических / эпигенетических, микробиологических и биохимических методов исследования, теперь можно определить, с одной стороны, точечные мутации и SNPs, связанные с заболеваниями. С другой стороны, с помощью микрочиповых технологий, тысячи генов, участков РНК, белков или метаболитов могут одновременно анализироваться для получения профиля для определенного заболевания («молекулярной подписи»). Базируясь на этих аналитических, а также концептуальных достижениях, регенеративная медицина и тканевая инженерия достигли значительных успехов, которые должны привести к их использованию в клинической практике в ближайшем будущем. Доклиническими примерами применения являются трансплантация соматических или генетически модифицированных соматических клеток, для исправления или компенсации врожденных метаболических нарушений.

References

- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-1174.
- Messersmith WA, Ahnen DJ. Targeting EGFR in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1834-1836.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
- Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572.
- Mayer RJ. Targeted therapy for advanced colorectal cancer—more is not always better. *N Engl J Med* 2009;360:623-625.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
- Diepolder HM, Gerlach J-T, Zachoval R, Hoffmann RM, Jung M-C, Wierenga EA, Scholz S, et al. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within non-structural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol* 1997;71:6011-6019.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpawaravong P, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125.
- Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennis J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, Verslype C, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-2237.
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-1617.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-1047.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-1605.
- Manolio TA, Collins FS. The HapMap and genome-wide association studies in diagnosis and therapy. *Annu Rev Med* 2009;60:443-456.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443-453.
- Rosenzweig A. Scanning the genome for coronary risk. *N Engl J Med* 2007;357:497-499.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgerisson TE, Palsson S, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
- Dunkley T, Huentelman MJ, Craig DW, Pearson JV, Szlinger S, Joshupura K, Halperin RF, et al. Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2007;357:775-788.
- Hafner DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, de Bakker PI, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-862.
- Hirschhorn JN, Gajdos ZK. Genome-wide association studies: results from the first few years and potential implications for clinical medicine. *Annu Rev Med* 2011;62:11-24.
- Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, Dziura J, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-1089.
- Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, Lauwers GY, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53-60.
- Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH, Group CDHS. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *Journal of Infectious Diseases* 1993;168:1343-1348.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
- Supiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-1104.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-1345, 1345 e1331-1337.
- Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C—back to the future. *N Engl J Med* 2014;370:2043-2047.
- Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 2009;360:1696-1698.
- Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction—are we there yet? *N Engl J Med* 2009;360:1701-1703.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-166.
- Cox LM, Yamanihi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim SG, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705-721.
- Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *N Engl J Med* 2014;371:2526-2528.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, Beaumont M, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
- Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011;10:287-291.
- Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279-290.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
- Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215-221.
- Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, Nelson KE, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10:e1001377.
- Smith MJ, Yatsunenko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 2013;339:548-554.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
- Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499:97-101.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12:5-9.
- Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013;29:51-58.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-1920.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedger R, Ma H, Kang E, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 2013;153:1228-1238.
- Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, Goertzen TC, Chowdhury NR, Warrenton PI, Dorko K, et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:1422-1426.
- Muraca M, Gerunda G, Neri D, Vilei MT, Granato A, Feltracco P, Meroni M, et al. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type 1a. *Lancet* 2002;359:317-318.
- Dhawan A, Mistry RR, Hughes RD, Lehec S, Terry C, Bansal S, Arya R, et al. Hepatocyte transplantation for inherited factor VII deficiency. *Transplantation* 2004;78:1812-1814.
- Strom SC, Chowdhury JR, Fox IJ. Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:39-48.
- Schneider A, Attaran M, Meier PN, Strassburg C, Manns MP, Ott M, Barthold M, et al. Hepatocyte transplantation in an acute liver failure due to mushroom poisoning. *Transplantation* 2006;82:1115-1116.
- Roth DA, Tawa NE, Jr., O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2001;344:1735-1742.
- Tauer CA. International policy failures: cloning and stem-cell research. *Lancet* 2004;364:209-214.
- Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature* 2001;414:92-97.
- Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzukerman M. Insulin production by human embryonic stem cells. *Diabetes* 2001;50:1691-1697.

62. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, Livne E, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001;108:407-414.
63. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-111.
64. Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001;414:98-104.
65. Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium. *Lancet* 2005;366:249-260.
66. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature* 2001;414:118-121.
67. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001;21:563-571.
68. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* 2008;26:101-106.
69. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007;318:1920-1923.
70. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013;499:481-484.
71. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, Canamero M, Rayon T, Ors I, Grana O, et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* 2013;502:340-345.
72. Cohen DE, Melton D. Turning straw into gold: directing cell fate for regenerative medicine. *Nat Rev Genet* 2011;12:243-252.
73. Masip M, Veiga A, Izpisua Belmonte JC, Simon C. Reprogramming with defined factors: from induced pluripotency to induced transdifferentiation. *Mol Hum Reprod* 2010;16:856-868.
74. Xie H, Ye M, Feng R, Graf T. Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell* 2004;117:663-676.
75. Cobaleda C, Jochum W, Busslinger M. Conversion of mature B cells into T cells by dedifferentiation to uncommitted progenitors. *Nature* 2007;449:473-477.
76. Efe JA, Hilcove S, Kim J, Zhou H, Ouyang K, Wang G, Chen J, et al. Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy. *Nat Cell Biol* 2011;13:215-222.
77. Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, Vedantham V, Liu L, Conway SJ, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 2012;485:593-598.
78. Song K, Nam YJ, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, Acharya A, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* 2012;485:599-604.
79. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008;455:627-632.
80. Torper O, Pfisterer U, Wolf DA, Pereira M, Lau S, Jakobsson J, Bjorklund A, et al. Generation of induced neurons via direct conversion in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:7038-7043.
81. Ring KL, Tong LM, Balestra ME, Javier R, Andrews-Zwilling Y, Li G, Walker D, et al. Direct reprogramming of mouse and human fibroblasts into multipotent neural stem cells with a single factor. *Cell Stem Cell* 2012;11:100-109.
82. Sekiya S, Suzuki A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 2011;475:390-393.
83. Ferreira LM, Mostajo-Radji MA. How induced pluripotent stem cells are redefining personalized medicine. *Gene* 2013;520:1-6.

Совсем недавно, регенеративная медицина была сосредоточена на iPSC, полученных из соматических клеток пациентов, с целью коррекции врожденных дефектов или компенсации утраченных / поврежденных тканей или функций органов. Наконец, самые последние разработки направлены на прямое перепрограммирование соматических клеток *in vitro* и *in vivo*, минуя промежуточное эмбриональное состояние. Взятые в совокупности, биомедицинские исследования за последние годы достигли значительных успехов и обещают обеспечить эффективные индивидуальные диагностические, профилактические, а также терапевтические возможности для пациентов с наследственными или приобретенными злокачественными или доброкачественными заболеваниями.

**Welcome to German Medical Online -
the leading international MED Portal.**

**German Medical Online is the who's who
of the medical world.**

**Whatever you are looking for in the
medical field – find it in the
German Medical Online Portal.**

**Get connected to the leading hospitals,
clinics and medical specialists.**

**Find the best suppliers of medical
equipment, MedTech, instruments and
more.**

WHO IS WHO



**Hospitals Clinics
Medical Centers**

WHO IS WHO



**Leading Medical
Specialists**

WHO IS WHO



**Medical Equipment
MedTech Instruments**

WHO IS WHO



**Pharma Companies
Laboratories**

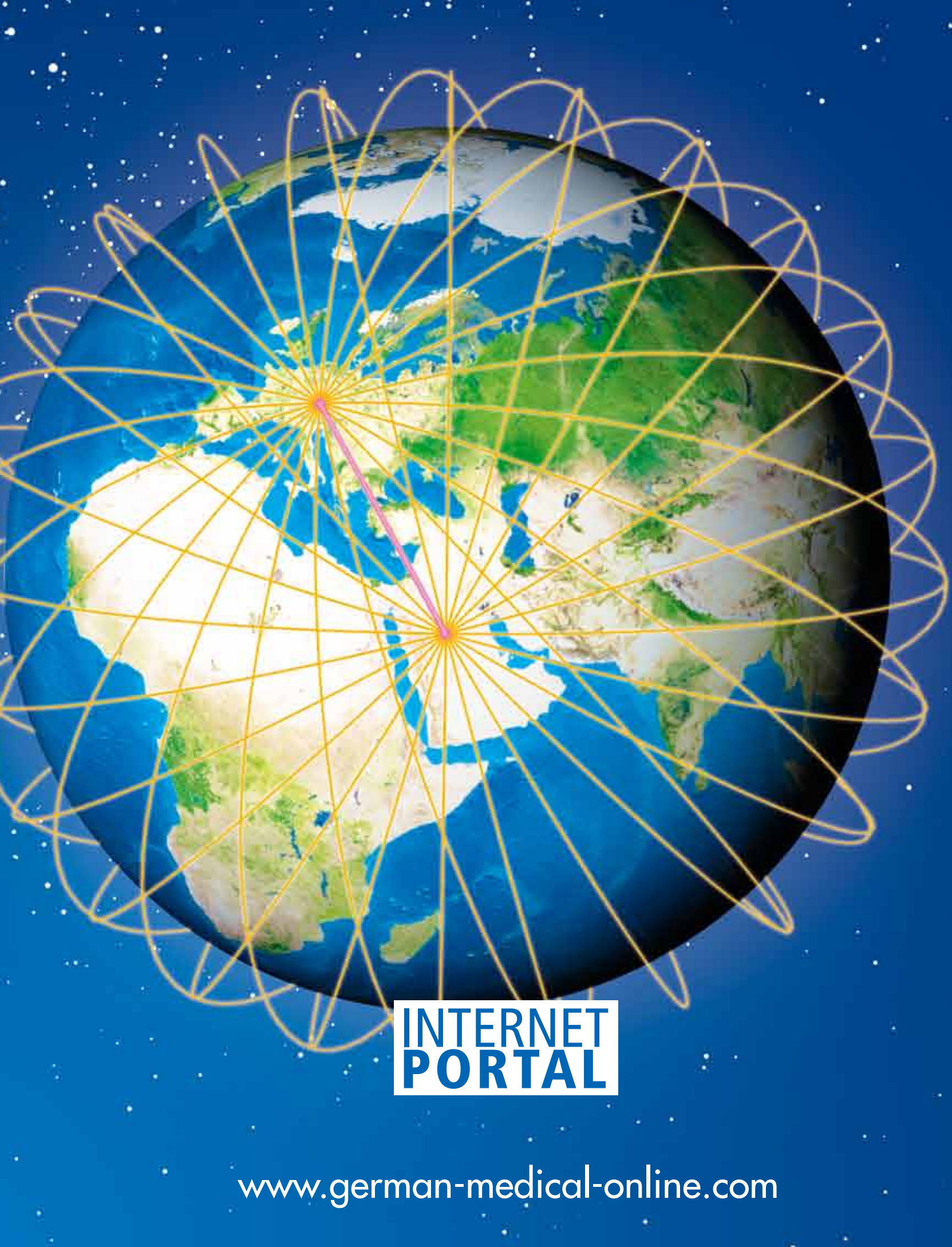
WHO IS WHO



**Patient and Travel
Services Hotels**

**German
Medical
Online**





**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

www.german-medical-online.com

Welcome to German Medical Online - the Leading International MED Portal.



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

How it works

Get the free QR Reader for your iPhone from the App Store.

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



Heidelberg University Hospital

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



Medical Park

Leading premium provider of medical rehabilitation and preventive care in Germany.



University Medical Center Freiburg

The University Medical Center Freiburg is one of the largest and most reputable in Europe.



Vivantes International Medicine

Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH is the largest state-owned hospital group in Germany. Located in Europe's health capital Berlin.



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



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 epilask 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



Medical Prevention Center Hamburg (MPCH)

Enhance your quality of life - now and in the future.



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.



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



Prof. Dr. Werner Knopp

Senior Consultant, Department of Traumatology, Hand- and Reconstructive Surgery



Hospital Planning

Hospital Planning, Building and
Managing made in Germany



Dr. Hönle Medizintechnik GmbH

UV therapy systems and
iontophoresis devices



proxomed Medizintechnik GmbH

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



German Medical Council

German Medical Council organizes the best medical treatment
in Germany for patients from all over the world.



Reuschel & Co. Privatbankiers

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



ADAC Service GmbH

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



BOOST YOUR BRAND



LINEA NOVA

ADVANCED COMMUNICATION

Linea Nova
advanced communication
info@linea-nova.com
www.linea-nova.com

Branding / Corporate Design
Webdesign
3D-Artwork / Media Design

