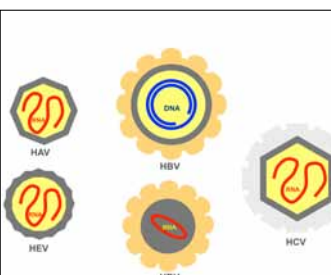


German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

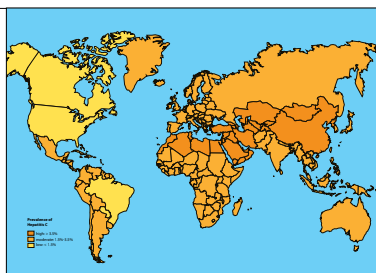


Немецкий медицинский журнал



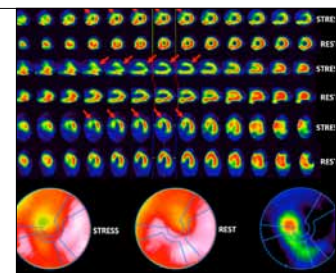
Вирусные гепатиты A-E

Viral Hepatitis A-E



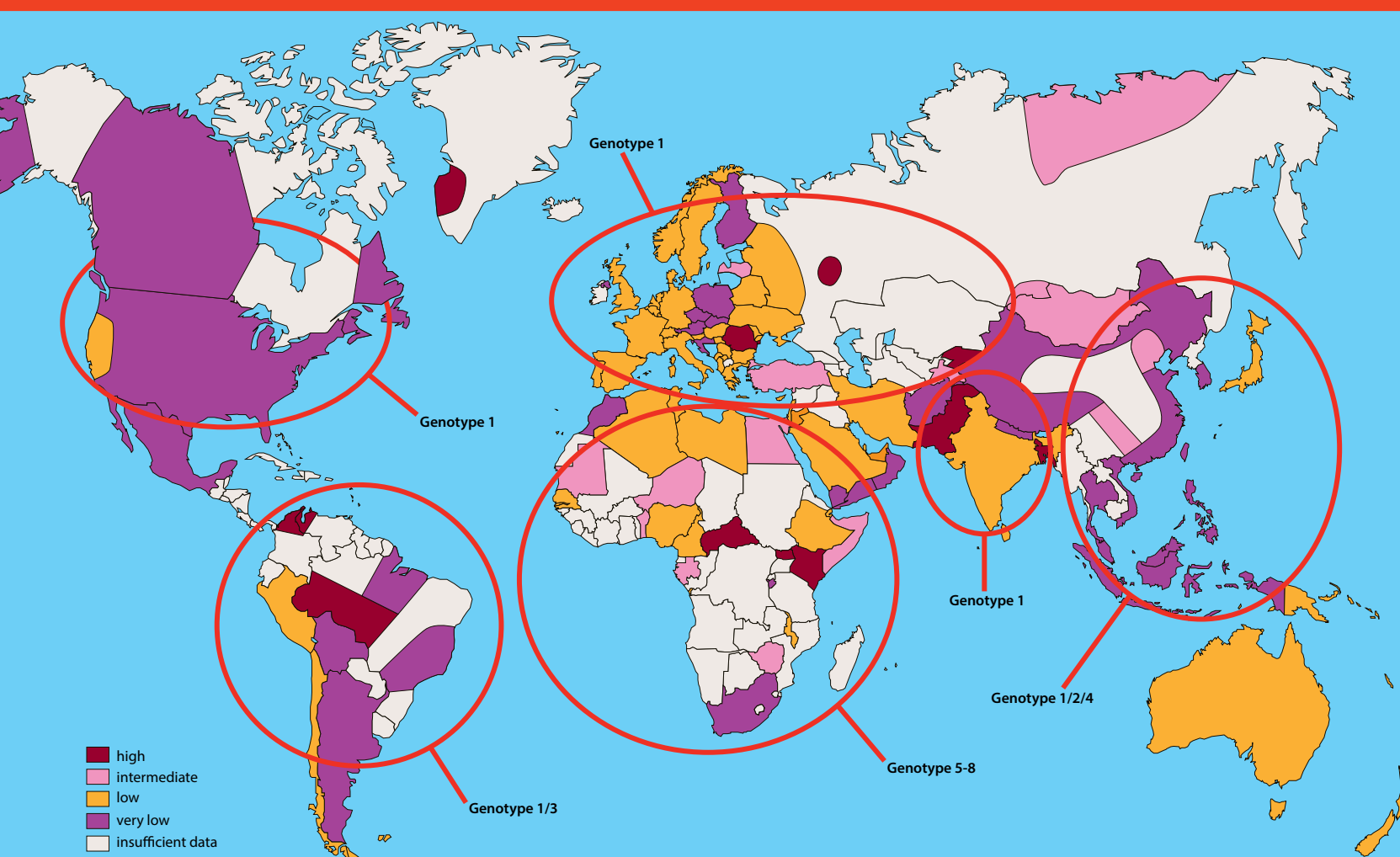
Ядерная кардиология: молекулярная визуализация сердца

Nuclear Cardiology - Molecular Imaging of the Heart



VIRAL HEPATITIS A-E

Вирусные гепатиты A-E



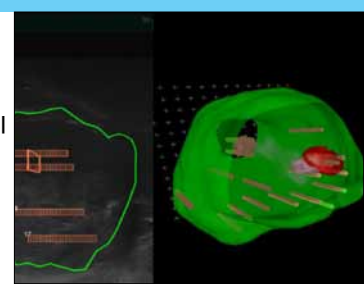
Лечение миомы матки

Management of Uterine Fibroids



Передовые технологии: современная МРТ - фьюжн биопсия простаты

State of the Art – Modern MRI Fusion Prostate Biopsy





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,

Good Projects need Good Friends

The *German Medical Journal* is the voice of German medicine in the world. Transferring knowledge is a key objective of the *German Medical Journal*. The journal does not receive any public or private subsidies or funding. This is important to us in order to maintain the independence of the *German Medical Journal*. This is one aspect.

And we have big plans ahead of us: The journal will soon be available on all 5 continents and in 5 languages – an ambitious project for an independent publishing house. We would be pleased if you would support the *German Medical Journal* with your donation.

5 World Languages for 5 Continents

2 additional language versions: French-English and Spanish-English

The French-English edition is designed predominantly for our French neighbours, the African continent as well as for other French-speaking countries and regions. Alongside the classic medical subjects, the editors will also include topics of

global relevance, such as viral biological and epidemiological aspects.

The Spanish-English edition addresses readers in Spain and on the American subcontinent. The readers in South and Central America are highly interested in a Spanish edition of the *German Medical Journal*. This edition rounds off the *GMJ* portfolio. The *German Medical Journal* will then be represented on all continents. 5 world languages for 5 continents, this is our medium-term goal.

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

Visit the *German Medical Journal* website!

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

Дорогие читатели!

Хорошие проекты нуждаются в хороших друзьях

Немецкий медицинский журнал — это голос немецкой медицины во всем мире. Журнал не получает никаких государственных или частных субсидий, или финансирования. Для нас важно сохранять независимость Немецкого медицинского журнала. Это один аспект.

И у нас большие планы на будущее: журнал вскоре будет доступен на всех 5 континентах и на 5 языках, что является амбициозным проектом для независимого издательства.

Мы будем рады, если вы поддержите Немецкий медицинский журнал пожертвованием.

5 мировых языков для 5 континентов

2 дополнительных языковых варианта: франко - английский и испано - английский

Французско-английская версия журнала предназначена преимущественно для наших французских соседей, африканского континента, а также других франкоязычных стран и регионов. Наряду с чисто / классическими медицинскими дисциплинами редакторы также будут включать

темы глобального значения, такие как вирусные биологические и эпидемиологические проблемы.

Испано-английское издание журнала адресовано читателям в Испании и на американском субконтиненте. Читатели в Южной и Центральной Америке очень заинтересованы в испаноязычном варианте Немецкого медицинского журнала. Эта версия дополняет наше портфолио. Немецкий медицинский журнал в дальнейшем будет представлен на всех континентах: 5 мировых языков для 5 континентов — это наша среднесрочная цель.

Для наших зарубежных партнеров мы добавили раздел на нашем новом веб-сайте, а также календарь событий в каждом номере Немецкого медицинского журнала, с помощью которого наши читатели, авторы и клиенты могут отслеживать нашу международную активность.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

Nadine Baume
Managing Director



EURASIAN ORTHOPEDIC FORUM

28–29 JUNE 2019
Moscow, Russia

6 REASONS WHY YOU SHOULD ATTEND THE EURASIAN ORTHOPEDIC FORUM

1. Over 5000 attendees from 80 countries throughout Asia, Europe, Africa and Americas, including medical practitioners, as well as medication and equipment manufacturers and distributors
2. Scientific program features discussions across 17 sections and hosts a number of additional events like the II BRICS SPINE Summit and BIO BRIDGE Russia
3. Business program capabilities include an extensive exhibition of medical devices and equipment on 3200 sq. m, 10 round tables, hosted buyers session and presentation zone
4. Networking program, electronic service for searching potential partners
5. EOF is supported by some of the major Russian governmental institutions, including the Ministry of Healthcare of Russia and the Ministry of Industry and Trade
6. Moscow, the Russian capital, is an iconic historic city with tons of sightseeing opportunities along with cultural, gourmet and shopping capabilities



**Attendance fee only 2500 rubles
for general attendees
and 1000 rubles for students.**
(according to exchange rate
of November 2018 – 37\$, 15\$)

eoforum.ru

REGISTER NOW

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 Munich
Germany

Phone +49 / (0)89 / 57 87 57 89
info@bennad.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@bennad.com

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
info@bennad.com
Tel. ++49 / (0)89 / 57 87 57 89

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
info@bennad.com

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 2019
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

German Medical Journal®
is a registered
trademark of Bennad Ltd.

GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY.



Be part of
German Medical Journal!

www.german-medical-journal.eu
Tel: ++49 - (0)89 - 57 87 57 89
info@bennad.com

Oman's Biggest Health Platform



TOP LINE FIGURES FOR THE 2018 EDITION



8
Show Editions
to Date



6,300
Gross exhibition
space (sqm)



105
Exhibiting
companies



13
Representing
countries



5,867
Total number of
trade visitors

Oman Health Exhibition & Conference is an international trade event that highlights the rapid and continuous advancements of Oman's healthcare sector.

It is a common platform that brings together different segments of the health and medical industry to explore new opportunities, showcase the latest technologies, services and facilities, and leverage potential for trade and investment.

The Conference is aligned with the government's Health Vision 2050 and aimed at addressing the challenges as well as discussing initiatives to improve the sector. It is the pioneer health and medical show in Oman and the only one certified by UFI-The Global Association of the Exhibition Industry. It is recognized as Oman's biggest healthcare platform.

EXHIBITION PROFILE



**HOSPITAL AND MEDICAL
INFRASTRUCTURE**



MEDICAL TOURISM



HEALTHCARE



PHARMACEUTICALS

SECURE YOUR PRIORITY STAND LOCATION

BOOK A STAND

The Organizer



OMANEXPO
Global Business Platform

CONTACT:

Idrees Al Zadjali

+968 98831520 +968 24660124

info@omanhealthexpo.com

Hazel Nocellado

+971 553736245 +971 4 3277733

infodubai@omanexpo.com



www.omanhealthexpo.com

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Viral Hepatitis A-E

10

Nuclear Cardiology -
Molecular Imaging
of the Heart

26

Personalized Medicine in
Colorectal Cancer:
Clinical and Biomolecular
Factors blaze the Trail

34

Management of
Uterine Fibroids

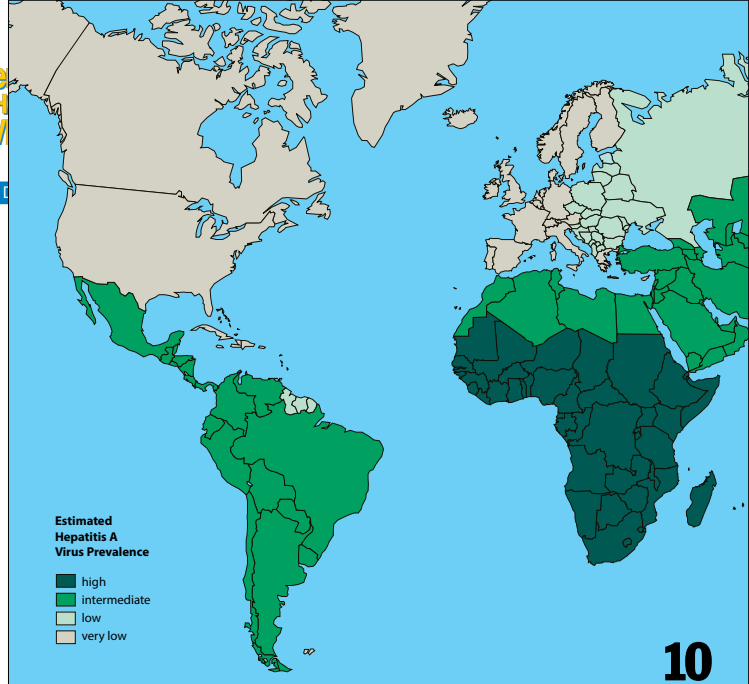
48

State of the Art –
Modern MRI Fusion
Prostate Biopsy

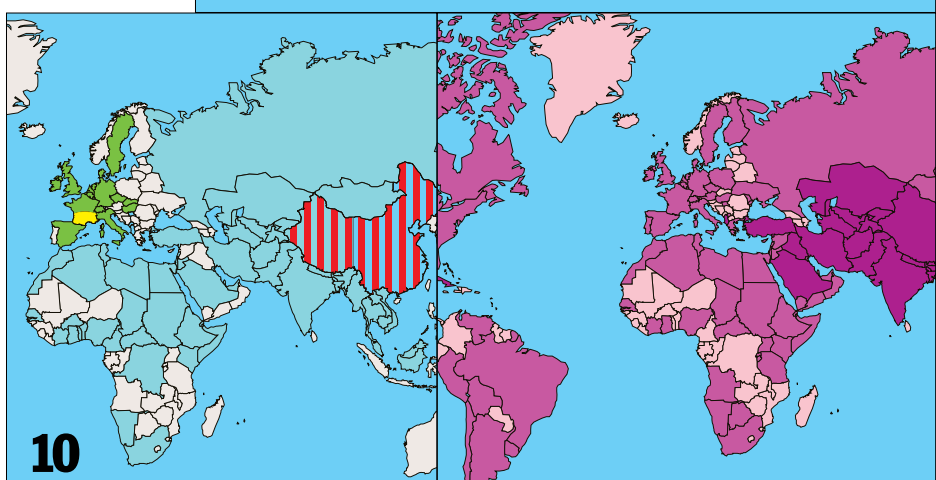
58

Modified Urschel
Manoeuvre for the
Surgical Management
of Late-Diagnosed
Traumatic Oesophageal
Ruptures

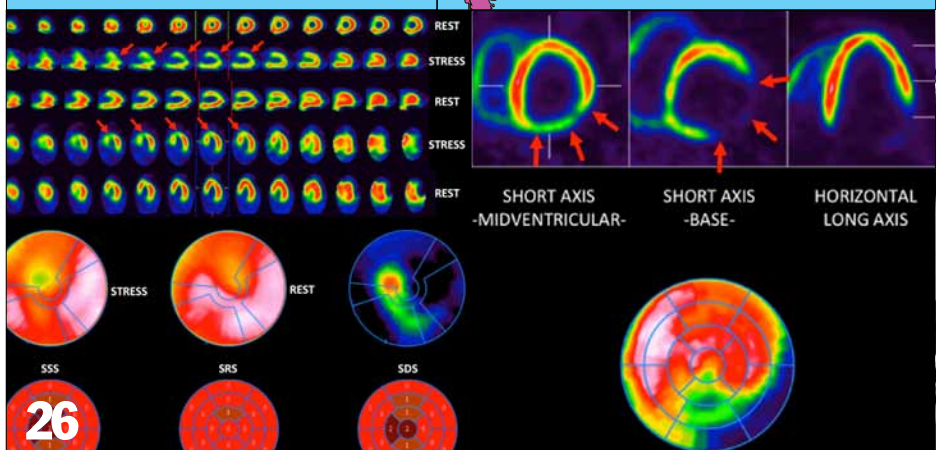
62



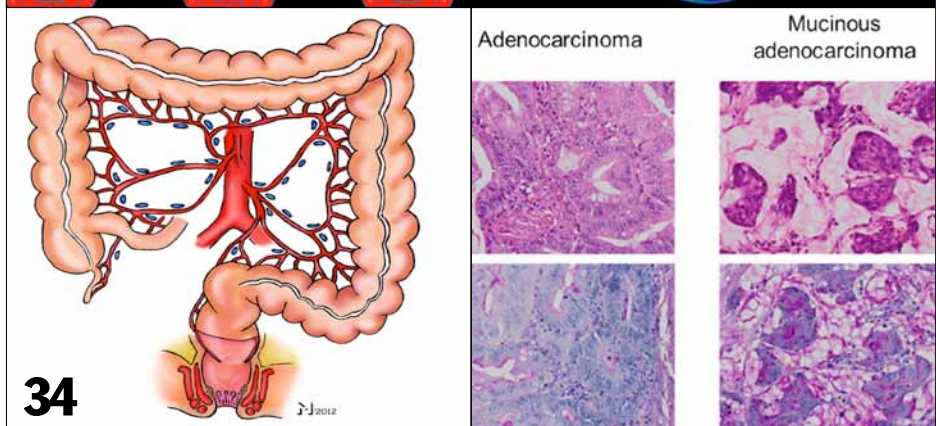
10



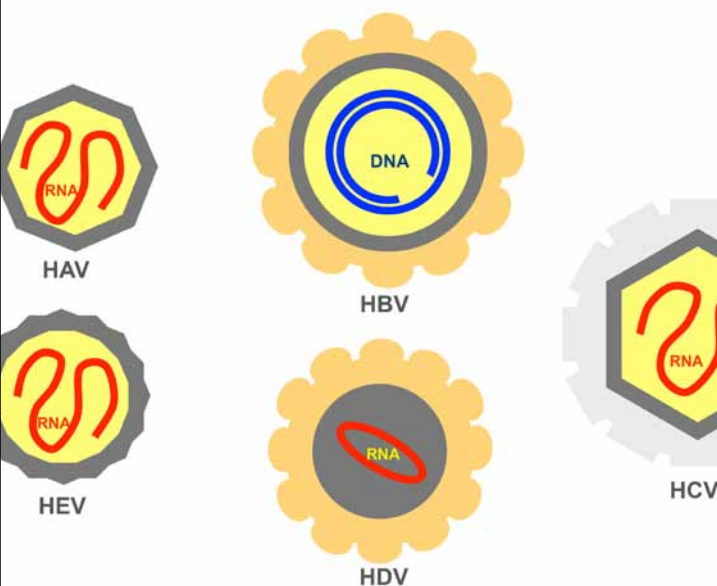
10



26



34



10

Вирусные гепатиты А-Е

26

Ядерная кардиология:
молекулярная визуализация
сердца

34

Персонализированная медицина при
колоректальном раке: клинические
и биомолекулярные факторы
определяют тактику лечения

48

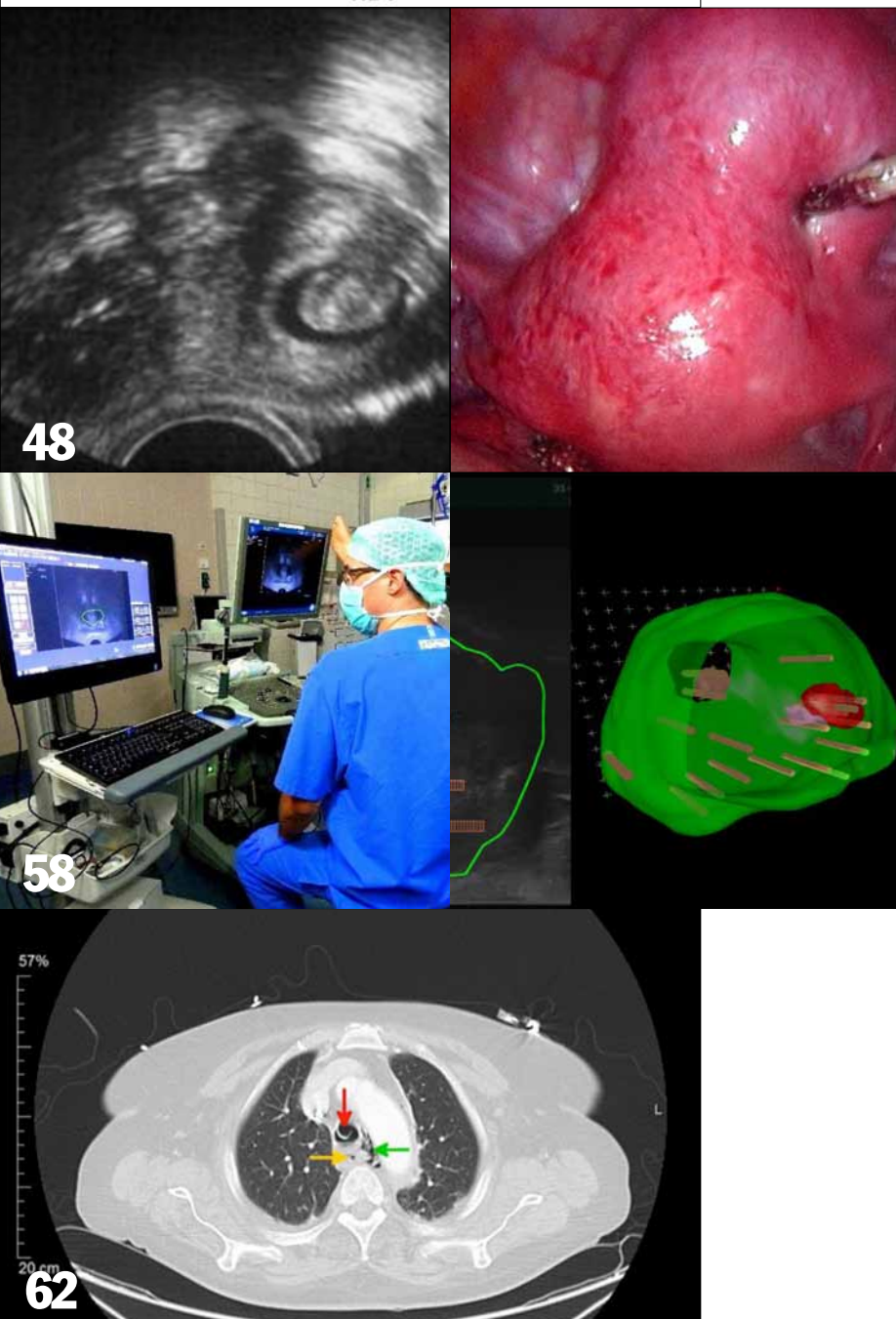
Лечение
миомы матки

58

Передовые технологии:
современная МРТ -
фьюжн биопсия простаты

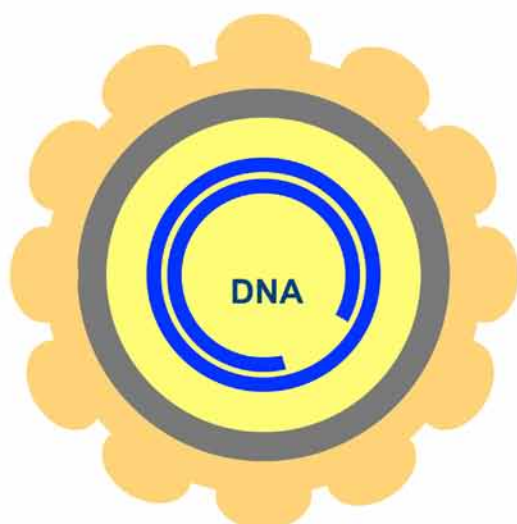
62

Модифицированный метод
Urschel для хирургического
лечения поздно
диагностированных
травматических разрывов
пищевода





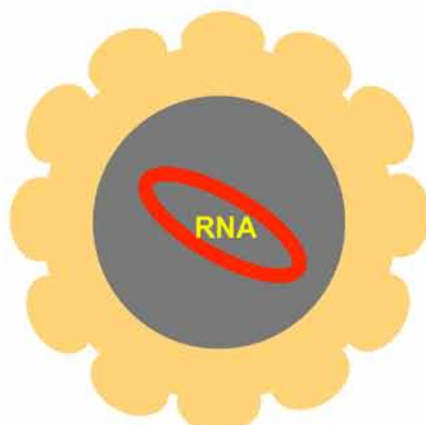
HAV



HBV



HEV



HDV



HCV

Viral Hepatitis A-E

Вирусные гепатиты A-E

Prof. Dr. Dr. Hubert E. Blum, MD

Dedicated to
Professor Vladimir T. Ivashkin,
Sechonov Medical Academy
Moscow, on the occasion of
his 80th birthday

Abstract

Worldwide, viral hepatitis is caused by five well characterized hepatotropic viruses: hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis delta virus (HDV) and hepatitis E virus (HEV). Their epidemiology as well as their pathogenesis have been studied in great detail. Further, the structure and genetic organization of their DNA or RNA genome including the viral life cycle have been elucidated. These discoveries have been successfully translated into important clinical applications, such as the specific diagnosis, therapy and prevention of the associated liver diseases, including acute or fulminant hepatitis as well as the long-term sequelae of chronic hepatitis, including liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The prevalence of viral hepatitis A-E shows distinct geographic differences. The global burden of these infections (prevalence, incidence, cause-specific death, disability adjusted life years and years of life lost)

has recently been analyzed in seminal studies. During the coming decade(s) we expect to further improve our ability to prevent and to effectively treat viral hepatitis A-E, resulting in the control or even elimination of these global infections and of their associated morbidities and mortalities.

Keywords: Viral hepatitis, hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus

Introduction

Worldwide, the hepatotropic viruses A-E are the major causes of acute and/ or chronic liver diseases (Fig. 1). They can present with a broad spectrum of clinical signs and symptoms, ranging from an asymptomatic carrier state to acute/ fulminant hepatitis or chronic liver disease with progression to liver cirrhosis and its sequelae, including hepatocellular carcinoma (HCC). Thus, viral hepatitis can be associated with significant morbidity and mortality and represents a global health care problem. In the following, the history, epi-

Тезисы

Во всем мире вирусный гепатит вызывают пять хорошо изученных гепатотропных вирусов: вирус гепатита А (HAV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) (1), вирус гепатита дельта (HDV) и вирус гепатита Е (HEV). Их эпидемиология, а также патогенез были изучены очень подробно. Кроме того, были определены структура и генетическая организация их ДНК - или РНК - геномов, и жизненный цикл вирусов. Эти открытия были успешно реализованы в клинической практике в методах специфической диагностики, терапии и профилактики ассоциированных с вирусами заболеваний печени, включая острый или молниеносный гепатит, а также долгосрочных последствий хронического гепатита, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Распространенность вирусных гепатитов А-Е показывает четкие географические различия. Глобальное бремя этих инфекций (распространенность, заболеваемость, смертность, годы с инвалидностью и потерянные годы жизни) было недавно

проанализировано в фундаментальных исследованиях. В течение следующего десятилетия ожидается дальнейшее увеличение возможности предотвращать и эффективно лечить вирусные гепатиты А-Е, что приведет к контролю или даже ликвидации этих глобально значимых инфекций, а также связанных с ними заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: Вирусный гепатит, вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита Е

Введение

Во всем мире гепатотропные вирусы А-Е являются основными причинами острых и / или хронических заболеваний печени (Рис. 1). Они могут иметь широкий спектр клинических признаков и симптомов, начиная от бессимптомного состояния носительства до острого / молниеносного гепатита или хронического заболевания печени с прогрессированием до цирроза печени и его последствий, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Поэтому вирусный гепатит может быть связан со значительной заболеваемостью и смертностью

Table 1: History of the discovery of hepatitis viruses A-E

History of the Discovery of Hepatitis Viruses A-E			
Year	Virus	Methodology	Reference
1963/1968	HBV	Serology	(4)(6)
1973	HAV	IEM*(stool)	(2)
1977	HDV	Serology, IF*(liver)	(16)
1983	HEV	Serology, IEM*(stool)	(19)
1989	HCV	Cloning (liver)	(10)
* IEM: immune electron microscopy; IF: immunofluorescence			

Таблица 1: История открытий вирусов гепатитов А-Е

demiology and global burden of disease (GBD) as well as the clinical presentation of hepatitis A-E will be addressed.

In the 1940s, two distinct clinical forms of hepatitis were recognized: epidemic or infectious hepatitis, after the discovery of hepatitis A virus (HAV) in 1973 by R. H. Purcell and collaborators, designated as hepatitis A (2, 3), and serum hepatitis, after the discovery of hepatitis B virus (HBV) in 1960s by B. Blumberg and collaborators (4, 5) and by A. M. Prince (6, 7), designated as hepatitis B. With the specific serological identification of HAV and HBV infection (8, 9), the cause of the so-called posttransfusion non-A/non-B hepatitis was discovered in 1989 by M. Houghton and collaborators as hepatitis C virus (1) (10), followed by the rapid development of HCV-specific serological and molecular diagnostic assay systems, including HCV genotyping (11-15). In 1977 M. Rizzetto and collaborators discovered a novel antigen-antibody system that only occurs in association with hepatitis B (16) This was later shown to be associated

with a particle containing a low molecular weight RNA genome encapsidated by HBV envelope proteins and designated as hepatitis delta virus (HDV) (17). Further, in 1955 an enterically transmitted acute viral hepatitis was identified during an outbreak in New Delhi (18), initially termed 'epidemic non-A, non-B hepatitis' and later hepatitis E virus (HEV) infection (19-23). The history of the discovery of the five hepatitis viruses A-E is summarized in Table 1.

Epidemiology of Viral Hepatitis A-E

Based on the specific and sensitive detection of hepatitis A-E infections, their epidemiology and global burden as well as their natural course could be studied in great detail. At the same time therapeutic and preventive strategies have been developed that should contribute to a reduced prevalence of these infections and their eventual elimination.

HAV Infection

HAV infection occurs worldwide and shows a distinct geographic distribution with a

и представляет собой глобальную проблему для мирового здравоохранения. Далее в статье будут рассмотрены история, эпидемиология и глобальное бремя болезни (GBD), а также клиническая картина гепатитов А-Е.

В 1940-х годах прошлого века были выявлены две различные клинические формы гепатита: эпидемический или инфекционный гепатит после открытия вируса гепатита А (HAV) в 1973 году R. H. Purcell и его коллегами, обозначенный как гепатит А (2,3), и сывороточный гепатит после обнаружения вируса гепатита В (HBV) в 1960-х годах Б. В. Blumberg с сотрудниками (4, 5) и А. М. Prince (6, 7), названный гепатитом В.

С помощью специфической серологической идентификации HAV - и HBV- инфекций (8, 9), в 1989 г. и M. Houghton с соавт. была обнаружена причина так называемого посттрансфузионного гепатита не-А / не-В — вирус гепатита С (10), после чего последовало быстрое развитие HCV - специфической системы серологических и молекулярно-диагностических анализов, включающей генотипирование HCV (11-15). В 1977 г.

M. Rizzetto с соавтор. обнаружили новый комплекс антиген-антитело, который встречается только при гепатите В (16). Позже было показано, что он связан с небольшим вирусом, содержащим низкомолекулярный РНК - геном, инкапсидированный белками оболочки HBV, который был обозначен как вирус гепатита дельта (HDV)(17).

Кроме того, в 1955 году во время вспышки в Нью-Дели был выявлен распространяющийся фекально-оральным путем острый вирусный гепатит (18), который первоначально назывался «эпидемический не - А, не -В гепатит», а позднее вирусным гепатитом Е (HEV - инфекцией) (19-23). История открытия пяти вирусов гепатита А-Е представлена в Таблице 1.

Эпидемиология вирусных гепатитов А-Е

Посредством специфических и чувствительных методов диагностики гепатитов А-Е, эпидемиология и глобальное бремя этих заболеваний, а также их естественное течение были изучены очень подробно. В то же время были разработаны

high prevalence in sub-Saharan-Africa, India, Pakistan and Afghanistan, an intermediate prevalence in Middle and South America, Northern Africa, the Middle East, Turkey, Iran, Kazakhstan and Mongolia, a low prevalence in Eastern Europe, Russia, China and Oceania and a very low prevalence in Western Europe, Scandinavia, North America and Australia (Fig. 2)(24).

Tens of millions of individuals worldwide become annually infected with HAV. The incidence strongly correlates with the socioeconomic indicators and with access to safe drinking water. Universal vaccination of children has been shown to significantly reduce the hepatitis A incidence rates (25) with an increasing anti-HAV seroprevalence between 1990 and 2005 in all age groups and geographic regions (24).

In the US, HAV infection has declined substantially since 1996 when vaccination has been recommended for individuals at risk (26-30). In this context, acute hepatitis A has declined in the US by 92% between 1995 and 2007 from 12 cases to 1 case per 100'000 population (27, 29). The major risk factor in the US now is international travel, mainly to Mexico and Central as well as South America.

HBV Infection

HBV infection is a serious global public health problem with about 250 million people chronically infected (31). It accounts for 500'000-1.2 million deaths per year and is the 10th leading cause of death worldwide. The prevalence of HBV infection varies markedly in different geographic and in different population subgroups.

The area with the highest hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence of >8% is Western sub-Saharan Africa, followed by Eastern sub-Saharan Africa, Central Asia, Southeast Asia, China and Oceania with a high intermediate prevalence of 5-7%, Latin America, Eastern Europe, North Africa, the Middle East, Turkey, Afghanistan, Pakistan, India and Australia with a low intermediate prevalence of 2-4% and the US and Canada, Central America, Brazil and Western Europe with a low prevalence of <2% (Fig. 3) (32). From 1990 to 2005 the prevalence of chronic HBV infection decreased in most regions. This was most evident for Central sub-Saharan Africa, Tropical and Central Latin America, Southeast Asia and Central Europe. Despite the decreasing prevalence, the absolute number of HBsAg-positive individuals increased from 223 million in 1990 to 240 million

терапевтические и профилактические стратегии, которые могут способствовать снижению распространенности этих инфекций и их возможной ликвидации.

HAV- инфекция

HAV - инфекция встречается во всем мире и имеет четкое географическое распределение с высокой распространенностью в странах Африки к югу от Сахары, Индии, Пакистане и Афганистане, средней распространенностью в Средней и Южной Америке, Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Турции, Иране, Казахстане и Монголии, низкой распространенностью в Восточной Европе, России, Китае и Океании, и очень низкой распространенностью в Западной Европе, Скандинавии, Северной Америке и Австралии (Рис. 2)(24).

Десятки миллионов людей во всем мире ежегодно заражаются HAV. Заболеваемость сильно коррелирует с социально-экономическими показателями и с доступом к безопасной питьевой воде. Всеобщая вакцинация детей между 1990 и 2005 годами позволила значительно снизить показатель заболеваемости гепатитом А (25) с увеличением анти-HAV серопревалентности во всех возрастных группах и географических регионах (24). В США HAV - инфекция значительно снизилась с 1996 года, когда вакцинация была

рекомендована всем лицам с повышенным риском (26-30). В этом контексте заболеваемость острым гепатитом А снизилась в США на 92% в период с 1995 по 2007 год — с 12 до 1 случая на 100 000 населения (27, 29). Основным фактором риска в США в настоящее время являются международные поездки, в основном, в Мексику, Центральную и Южную Америку.

HBV- инфекция

Вирус гепатита В является серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения: в мире хронически инфицировано около 250 миллионов человек (31). Эта инфекция вызывает 500 000 - 1,2 миллиона смертей в год, и является 10-й по значимости причиной смерти в мире.

Распространенность HBV - инфекции заметно различается в разных географических регионах и разных подгруппах населения. Район с самой высокой распространенностью поверхностного антигена гепатита В с HBsAg > 8% — это Западная Африка к югу от Сахары, за которой следуют Восточная Африка к югу от Сахары, Центральная Азия, Юго-Восточная Азия, Китай и Океания с высоким показателем средней распространенности 5-7%, Латинская Америка, Восточная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, Турция, Афганистан, Пакистан, Индия и Австралия с

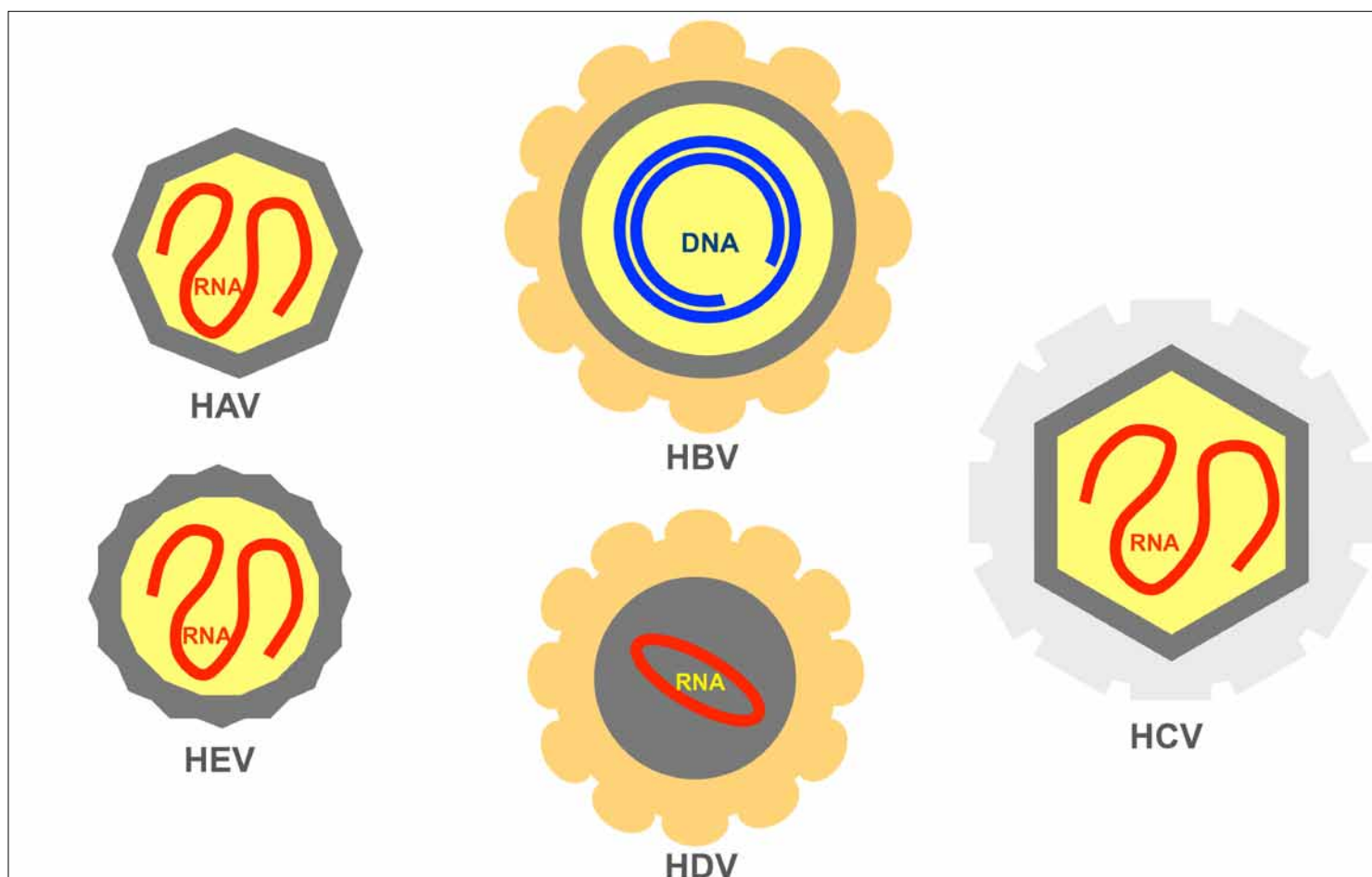


Fig. 1: Basic characteristics of hepatitis viruses A-E

Рис. 1: Основные характеристики вирусов гепатитов А-Е

in 2005. The decline of HBV infection prevalence may be at least in part related to expanded immunization, suggested by the strongest decline found in South East Asian children (32). In the US, the HBsAg or anti-HBc prevalence in adults changed little during the period of 1999-2006 compared to 1988-1994 while it significantly decreased in children, reflecting the impact of global and domestic vaccination (33).

In the US, acute HBV infection has declined by 82% from 8.5 cases per 100,000 population in 1990 to 1.5 cases per 100,000 population in 2007, especially in children and adolescents (28, 29). Sexual exposure

and injection drug are considered the major risk factors.

Different from HCV infection (Bukh, #3462) infection, the annual mortality rate from HBV infection in the US did not change significantly between 1999 and 2007 with major risk factors being chronic liver diseases, coinfection with HCV or the human immunodeficiency virus (HIV) as well as alcohol-related conditions (34).

Universal vaccination against HBV infection was shown to be cost-saving in countries with high and intermediate endemicity. Apart from exposure prophylaxis through personal protection measures,

низким показателем средней распространенности 2-4%, а также США и Канада, Центральная Америка, Бразилия и Западная Европа с низкой распространенностью <2% (Рис. 3)(32).

С 1990 по 2005 г. распространенность хронической HBV - инфекции в большинстве регионов снизилась. Это было наиболее очевидно для Центральной Африки к югу от Сахары, Тропической и Центральной Латинской Америки, Юго-Восточной Азии и Центральной Европы. Несмотря на снижение распространенности, абсолютное число HBsAg-позитивных людей увеличилось с 223 миллионов в 1990 году до 240 миллионов в 2005 году. Снижение распространенности HBV

- инфекции может быть частично связано с расширенной иммунизацией, о чем свидетельствует самое сильное уменьшение ее показателя у детей в Южно-Восточной Азии (32).

В США показатели распространенности антигена HBsAg или антител anti-HBc у взрослого населения мало изменились в период 1999-2006 гг. по сравнению с 1988-1994 гг., но в то же время у детей они значительно снизились, что отражает влияние глобальной и местной вакцинации (33).

В США острая HBV - инфекция снизилась на 82% — с 8,5 случая на 100 000 населения в 1990 году до 1,5 случая на 100 000 населения в 2007 году, особенно у детей и подростков (28, 29).

Table 2: Diagnosis and natural course of hepatitis A-E

Diagnosis and Natural Course of Hepatitis A-E			
	Primary Diagnosis*	Follow-up Diagnosis	Natural Course
HAV	anti-HAV IgM	None	Acute
HBV	HBsAg	HBV DNA	Acute/ Chronic
HCV	anti-HCV	HCV RNA, Genotype	Acute/ Chronic
HDV	anti-HDV IgM	HDV RNA	Acute/ Chronic
HEV	anti-HEV	HEV RNA**	Acute/ Chronic**
* Usually in the context of elevated AST/ ALT levels			
** Mostly in immunosuppressed patients after solid organ transplantation			

Таблица 2: Диагностика и естественное течение гепатитов А-Е

HBV vaccination should be administered to all unvaccinated individuals traveling to areas with high or intermediate HBsAg prevalence (35).

HCV Infection

HCV infection is endemic worldwide with about 185 million infected people. It shows a significant geographic variability with the highest prevalence rates, based on anti-HCV positivity, in North Africa, the Middle East as well as Central and East Asia (>3.5%). Intermediate prevalences (1.5-3.5%) are found in Central and Southern Latin America, the Caribbean, Central, Eastern and Western Europe, sub-Saharan Africa, South and Southeast Asia as well as Australia. A low prevalence of HCV infection (<1.5%) has been documented in North America, Tropical Latin America and the Asia Pacific region (Fig. 4) (36).

Currently, the published data are inadequate to describe the true disease burden. Nevertheless, it appears that HCV infection is the most common

form of viral hepatitis in the European Union (15). The HCV-related mortality in the US has significantly increased between 1999 and 2007 from about 3 to about 5 per 100,000 population with major risk factors being chronic liver diseases, coinfection with HBV or HIV as well as alcohol-related conditions (34).

While the currently evolving therapeutic options, especially based on the direct antiviral agents (DAAs), have revolutionized the treatment of patients with chronic hepatitis C of any genotype, unfortunately, there is no vaccine available to date.

HDV Infection

HDV infection is traditionally endemic in central Africa, the Amazon Basin, Eastern and Mediterranean Europe, the Middle East and parts of Asia. It occurs only in association with HBV. Data regarding the global burden of HDV infection are somewhat limited, however (37). There are 8 HDV genotypes; their geographic distribution and the worldwide prevalence of HDV infection

Сексуальные контакты и инъекционные наркотики считаются основными факторами риска. В отличие от HCV - инфекции (Bukh, # 3462), ежегодный уровень смертности от HBV - инфекции в США существенно не изменился в период с 1999 по 2007 год, причем основными факторами риска являются хронические заболевания печени, коинфекция с HCV или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также связанные с алкоголем заболевания (34).

Было доказано, что всеобщая вакцинация против HBV - инфекции позволяет снизить расходы на здравоохранение в странах с высокой и средней эндемичностью. Помимо профилактики при сексуальных контактах с помощью методов индивидуальной защиты, вакцинация против HBV должна проводиться всем непривитым людям, путешествующим в районы с высокой или средней распространенностью HBsAg (35).

HCV- инфекция

HCV - инфекция является эндемической во всем мире: зарегистрировано около 185 миллионов

инфицированных. Отмечается значительная географическая вариабельность распространенности этой инфекции с самыми высокими показателями, подтвержденными анти - HCV позитивностью, в Северной Африке, на Ближнем Востоке, а также в Центральной и Восточной Азии (> 3,5%).

Средний показатель распространенности (1,5-3,5%) обнаружен в Центральной и Южной Латинской Америке, Карибском бассейне, Центральной, Восточной и Западной Европе, в Африке к югу от Сахары, Южной и Юго-Восточной Азии, а также в Австралии. Низкая распространенность HCV инфекции (<1,5%) была зарегистрирована в Северной Америке, тропической Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе (Рис. 4)(36).

В настоящее время опубликованные данные не описывают в полной мере истинное бремя этого заболевания. Тем не менее, высока вероятность того, что HCV - инфекция является наиболее распространенной формой вирусного гепатита в Европей-

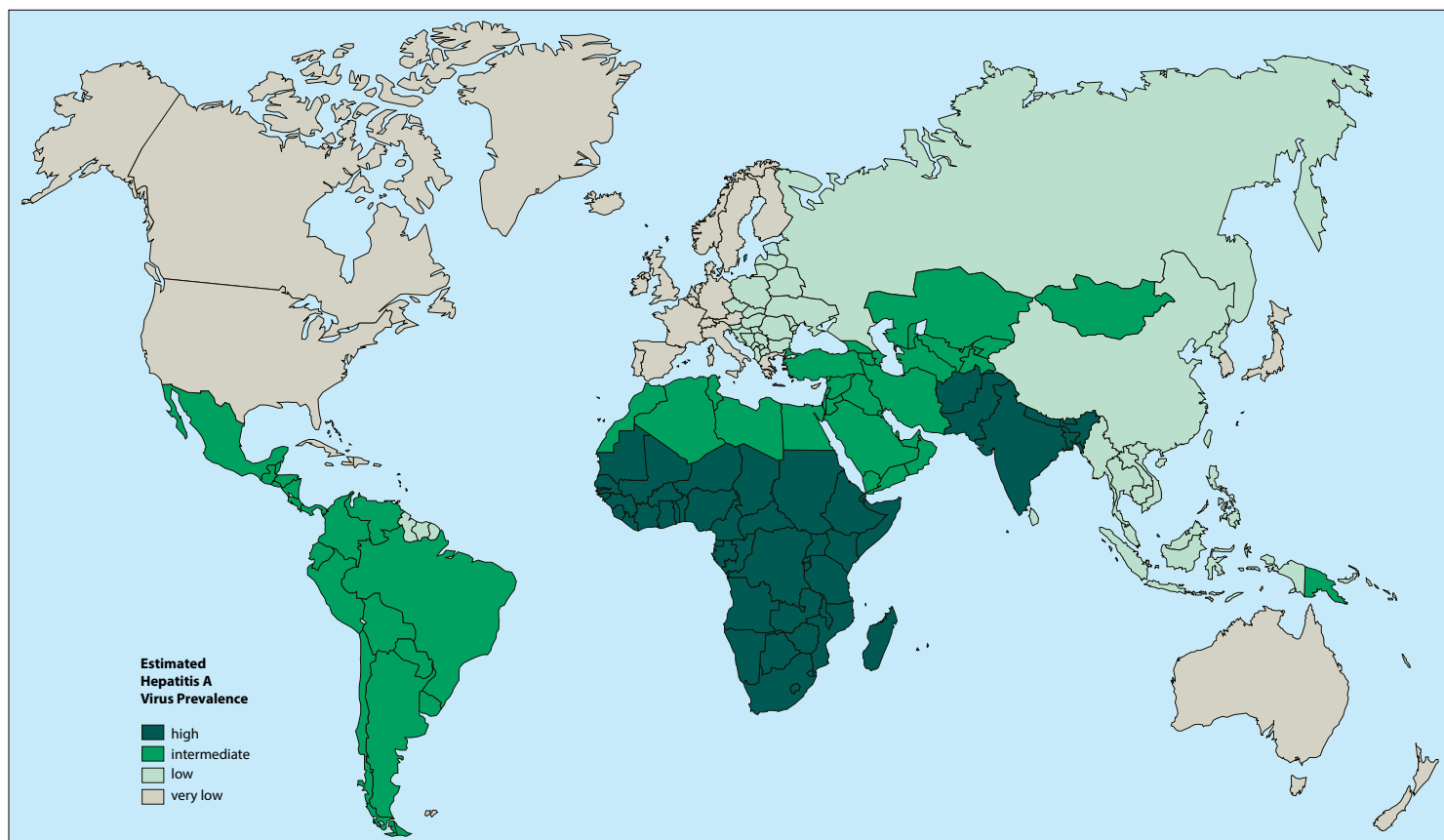


Fig. 2: Worldwide prevalence of HAV infection in 2005 (24)

Рис. 2: Распространенность HAV - инфекции в мире в 2005 г (24)

is shown in Fig. 5 (38). Longitudinal studies have shown a decrease in HDV prevalence in some endemic regions, such as Italy where in HBV infected individuals the prevalence of HDV infection has decreased from about 25% in 1983 to 8% in 1997 (39). Similar trends were observed in Spain, Turkey and Taiwan, for example. On the other hand, epidemiological studies showed that HDV prevalence in HBV infected individuals remains in general <10% but is as high as 70% in some developing countries/ areas such as Nigeria, Gabon, Iran, Pakistan, India, Tajikistan and Mongolia as well as the western Brazilian Amazon (38). Further, in northern Europe and

the US HDV infection still is a health care problem. While HDV prevalence is stable in France, it increased in London/ England from about 3% in the 1980s to about 9% in 2005 (40). Also in Germany, after a decrease of anti-HDV prevalence from about 19% in 1997 to about 7% in 1997, since 1999 an increase to about 14% has been documented (41). This increase is in part caused by migrants from regions with a high HDV prevalence or by still occurring clustered outbreaks, e.g., in Greenland (42) or Mongolia (43). The treatment of chronic HDV infection remains one of the major challenges in the field

ском Союзе (15). Смертность от HCV - инфекции в США значительно увеличилась в период с 1999 по 2007 г. — с 3 до 5 на 100 000 населения, причем основными факторами риска являются хронические заболевания печени, коинфекции с HBV или ВИЧ, а также ассоциированные с алкоголизмом заболевания (34).

Несмотря на применяемые в настоящее время стратегии лечения, особенно базирующиеся на противовирусных препаратах прямого действия (DAA), которые произвели революцию в лечении пациентов с хроническим гепатитом С любого генотипа, к сожалению, на сегодняшний день вакцина против этой инфекции еще не разработана.

HDV - инфекция

HDV - инфекция традиционно эндемична в Центральной Африке, бассейне Амазонки, Восточной и Средиземноморской Европе, на Ближнем Востоке и в некоторых частях Азии. Встречается только в ассоциации с HBV-инфекцией. Однако данные о глобальном бремени HDV - инфекции ограничены (37).

Существует 8 генотипов HDV; их географическое распределение и распространенность HDV - инфекции в мире показаны на Рис. 5 (38).

Пролонгированные исследования показали снижение распространенности HDV в некоторых эндемичных регионах, таких как Италия, где у лиц, инфицирован-

of viral hepatitis (38), awaiting the development and implementation of novel therapeutic concepts. Since HDV infection depends on the coexistence of HBV, the well established HBV vaccination strategies also prevent HDV infection.

HEV Infection

The epidemiology of HEV infection, previously known as waterborne or enterically transmitted non-A, non-B hepatitis, is similar to that of HAV infection. The highest incidence of water-borne human HEV infection (genotypes 1 and 2) is found in Asia, Africa, the Middle East and Central America (44). Waterborne outbreaks have occurred among others in South and Central Asia, tropical East Asia, Africa and Central America (Fig. 6) (<http://www.cdc.gov/travel-static/yellow-book/2016/map-3-06.pdf>).

Apart from fecally contaminated water, sporadic transmission of zoonotic HEV infection (HEV genotypes 3 or 4), has been demonstrated by consumption of certain meats (deer, wild boar, undercooked pig liver), blood transfusions (45) and solid organ transplantation (22, 23), termed 'autochthonous' HEV infection. The burden of HEV infection in a given population is difficult to estimate. Rates of anti-HEV an-

tibody positivity in the general population are lower in Europe and the US than in Africa and Asia (30-80%). Nevertheless, in a 1988-1994 survey of adult US citizens (46) anti-HEV prevalence was 21%, lower than anti-HAV (38%) but higher than anti-HBs (8.7%) or anti-HCV (2.0%). While the rates of HEV exposure in the United States appears to be declining (47), a surveillance analysis showed an increase of confirmed HEV cases in Europe between 2005 and 2015 (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>).

Overall, the epidemiology of hepatitis E in developed countries is incompletely understood, as is its mechanism of replication, its species or cell specificity, as well as its effective therapy and prevention. Two vaccines with long-term efficacy against HEV genotype 1 and 4 of >95% have been developed and evaluated in Nepal and China (48, 49).

Clinical Presentation and Management of Viral Hepatitis A-E

HAV Infection

Acute HAV infection (World Health Organization. Global Alert and Response (GAR) Hepatitis A. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/>

ных HBV, распространенность HDV - инфекции снизилась с примерно 25% в 1983 году до 8% в 1997 году (39).

Подобные тенденции наблюдались в Испании, Турции и на Тайване. С другой стороны, эпидемиологические исследования показали, что распространенность HDV - инфекции у людей, инфицированных HBV, составляет в целом <10%, но достигает 70% в некоторых развивающихся странах / регионах, таких как Нигерия, Габон, Иран, Пакистан, Индия, Таджикистан и Монголия, а также бразильская Западная Амазонка (38).

Кроме того, в Северной Европе и США HDV - инфекция по-прежнему является проблемой для здравоохранения. Хотя распространенность HDV во Франции стабильна, в Лондоне / Англии она возросла с примерно 3% в 1980-х годах до примерно 9% в 2005 году (40).

Также в Германии, после снижения показателя присутствия антител к HDV у населения с примерно 19% в 1997 году до примерно 7% в 1997 году, с 1999 года было зарегистрировано его увеличение примерно до 14% (41). Это частично было вызвано притоком мигрантов из регионов с высокой распространенностью HDV или все еще происходящими кластерными вспышками как, например, в Гренландии (42) или Монголии (43).

Лечение хронической HDV - инфекции остается одной из основных проблем в области терапии вирусных гепатитов (38), ожидающей разработки и реализации новых терапевтических концепций. Поскольку HDV зависит от сосуществования с HBV, применяемые эффективные стратегии вакцинации против HBV также предотвращают HDV - инфекцию.

HEV - инфекция

Эпидемиология HEV - инфекции, ранее известной как «не А / не В гепатит, передающийся водным и орально - фекальным путем» аналогична таковой при HAV - инфекции.

Наибольшая заболеваемость передаваемой через воду человеческой HEV - инфекции (генотипы 1 и 2) отмечена в Азии, Африке, на Ближнем Востоке и в Центральной Америке (44). Вспышки заболевания с трансмиссией через воду, произошли, в частности, в Южной и Центральной Азии, в тропической Восточной Азии, Африке и Центральной Америке (Рис.6) (<http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map-3-06.pdf>).

Кроме передаваемой через загрязненную фекалиями воду HEV - инфекции (генотипы HEV 3 или 4), была выявлена вспышка спорадической зоонозной инфекции, обозначенной как «автохтонная» HEV - инфекция, при потреблении

Table 3: Global burden of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and hepatitis E: prevalence between 1990 and 2013 adapted from (54)

Global Burden of Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C and Hepatitis E: Prevalence between 1990 and 2013 adapted from (54)		
Liver Disease	Prevalent Cases (x 1,000)	
	2013	Change 1990-2013 (%)
Hepatitis A	7'824	12
Hepatitis B	331'037	- 6
Hepatitis C	147'826	16
Hepatitis E	2'188	18

Таблица 3: Глобальное бремя гепатита А, гепатита В, гепатита С и гепатита Е: распространенность в период между 1990 и 2013 гг (54)

whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated) is usually a self-limited disease. After an incubation period of 15-50 days more than 70% of patients complain of nausea, vomiting, anorexia, fever and abdominal pain, followed by jaundice and pruritus. Laboratory abnormalities include elevations of serum aminotransferases and bilirubin. Full clinical and biochemical recovery is observed within 2-3 months in 85% of patients and within 6 months in nearly all patients. Extrahepatic manifestations, such as arthralgia, leukocytoclastic vasculitis, glomerulonephritis and others, can be associated with acute hepatitis A.

Cholestatic and relapsing hepatitis are special clinical presentations of acute hepatitis A (5-10%) that also resolve spontaneously. Rarely, hepatitis A may take a fulminant course or trigger the development of autoimmune hepatitis.

Diagnosis of hepatitis A (Table 2) is established by the detection of serum anti-HAV IgM that is followed by anti-HAV IgG that is associated with

recovery and immunity against reinfection. Treatment consists of supportive care.

HBV Infection

The incubation period of HBV infection is 45-150 days. The diagnosis of HBV infection is based on the detection of HBsAg and IgM antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc IgM) in serum (Table 2). Treatment depends on the clinical setting (50). In immunocompetent adults more than 95% will show a spontaneous resolution of HBV infection with seroconversion from HBsAg to anti-HBs and the development of IgG anti-HBc.

The likelihood of liver failure is < 1%. In newborns and children HBsAg will persist in about 90-95% and will be in the vast majority asymptomatic (so-called 'healthy carrier state'). The treatment is mainly supportive. Antiviral treatment (tenofovir, entecavir or lamivudine) may be considered in patients with a severe or protracted course of acute hepatitis B until HBsAg has cleared. Importantly, appropriate measures should be taken to prevent infection in all

определенных видов мяса (оленья, дикого кабана, недоваренной печени свиньи), переливаниях крови (45) и трансплантации солидных органов (22, 23).

Бремя HEV - инфекции в данной популяции трудно оценить. Показатель анти - HEV серопозитивности в общей популяции в Европе и США ниже, чем в Африке и Азии (30-80%).

Тем не менее, при опросе среди взрослых граждан США, проведенном в 1988-1994 гг. (46), показатель присутствия анти - HEV у населения составил 21%, что ниже, чем показатель анти-HAV (38%), но выше, чем уровень анти - HBs (8,7%) или анти-HCV (2,0%). Несмотря на то, что показатель распространенности HEV в Соединенных Штатах, по-видимому, снижается (47), эпидемиологический анализ показал увеличение числа подтвержденных случаев HEV - инфекции в Европе в период с 2005 по 2015 год (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>).

В целом, эпидемиология вирусного гепатита Е в развитых странах не совсем понятна, как и механизм репликации вируса, его видовая или клеточная специфичность, а также эффективные

методы терапии и профилактики. Две вакцины с долгосрочной эффективностью >95% против HEV с генотипом 1 и 4 были разработаны и опробованы в Непале и Китае (48, 49).

Клинические проявления и лечение вирусных гепатитов А-Е

HAV - инфекция

Острая HAV - инфекция (Всемирная организация здравоохранения. Глобальное предупреждение и ответ (GAR) Гепатит А. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated>) в большинстве случаев является самопроизвольно разрешающимся заболеванием.

После инкубационного периода, который составляет 15-50 дней, более 70% пациентов жалуются на тошноту, рвоту, анорексию, лихорадку и боли в животе, сопровождающиеся желтухой и зудом. В лабораторных исследованиях отмечается повышение сывороточных аминотрансфераз и билирубина. Полное клиническое и биохимическое выздоровление наблюдается в течение 2-3 месяцев у 85% пациентов и в течение 6 месяцев почти у всех

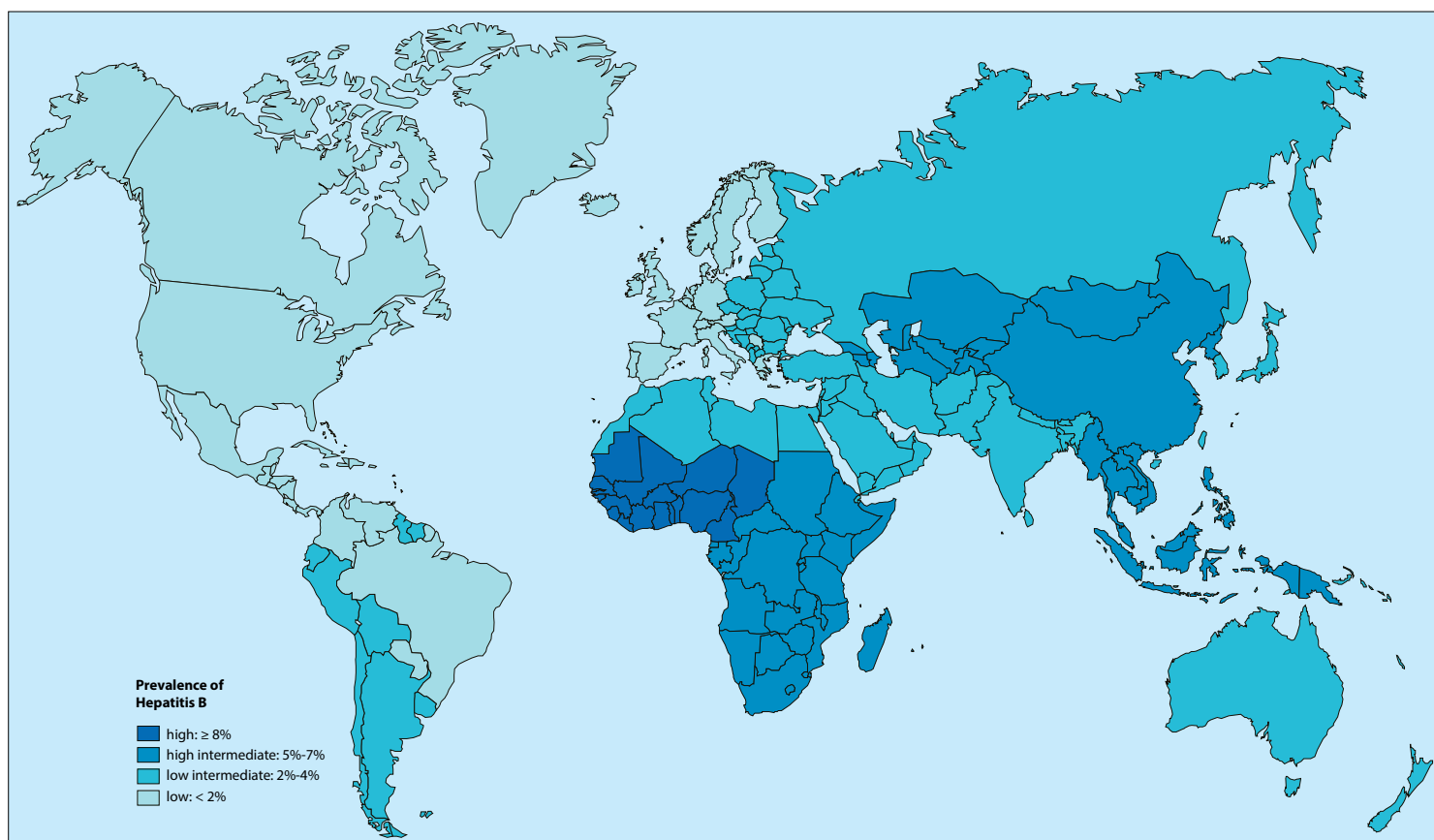


Fig. 3: Worldwide prevalence of HBV infection in adults in 2005 (32)

Рис. 3: Распространенность HBV-инфекции в мире среди взрослого населения в 2005 г (32)

exposed contacts (hepatitis B immunoglobulin, HBsAg vaccine).

HCV Infection

Acute HCV infection is rare and in most cases asymptomatic, very rarely causes liver failure and usually takes a chronic course. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HCV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT (Table 2). Chronic infection often follows a progressive course over many years or decades and can ultimately result in liver cirrhosis with its complications, including HCC. The treatment of chronic HCV infection has been revolutionized by the availability of highly effective oral direct acting antiviral agents (DAAs).

HDV Infection

HDV infection is caused by a defective RNA virus and is always associated with HBV infection either as HBV-HDV coinfection or as HDV superinfection of patients with preexisting HBV infection. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HDV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT and HBsAg positivity (Table 2). HBV-HDV coinfection is indistinguishable from classical acute HBV infection and is usually transient and self-limited. Among injection drug users, however, a high incidence of liver failure has been reported. HDV superinfection of chronically HBV-infected individuals may present as severe acute hepatitis in a previously

пациентов. С острым гепатитом А могут быть связаны внепеченочные проявления, такие как артралгия, лейкоцитокластический васкулит, гломерулонефрит и другие.

Холестатический и рецидивирующий гепатит — это особые клинические формы острого гепатита А (5-10%), которые также купируются спонтанно. В редких случаях гепатит А может протекать молниеносно или вызывать развитие аутоиммунного гепатита.

Диагноз гепатита А (Таблица 2) устанавливается путем обнаружения сывороточного анти-HAV IgM, а затем анти-HAV IgG, что связано с выздоровлением и иммунитетом против реинфекции. Лечение включает поддерживающую терапию.

HBV - инфекция

Инкубационный период HBV - инфекции составляет 45-150 дней. Диагноз HBV - инфекции основан на обнаружении HBsAg и IgM - антител к основному антигену гепатита В (анти-HBc IgM) в сыворотке крови (Таблица 2). Лечение зависит от клинических проявлений (50). У более 95% иммунокомпетентных взрослых происходит спонтанное разрешение HBV - инфекции с сероконверсией к HBsAg с анти-HBc IgM до появления анти-HBc IgG. Вероятность развития печеночной недостаточности составляет $< 1\%$. У новорожденных и детей HBsAg сохраняется примерно в 90-95% случаев и у подавляющего большинства из них протекает бессимптомно (так называемое «состояние здорового носителя»). Лечение, в основном, под-

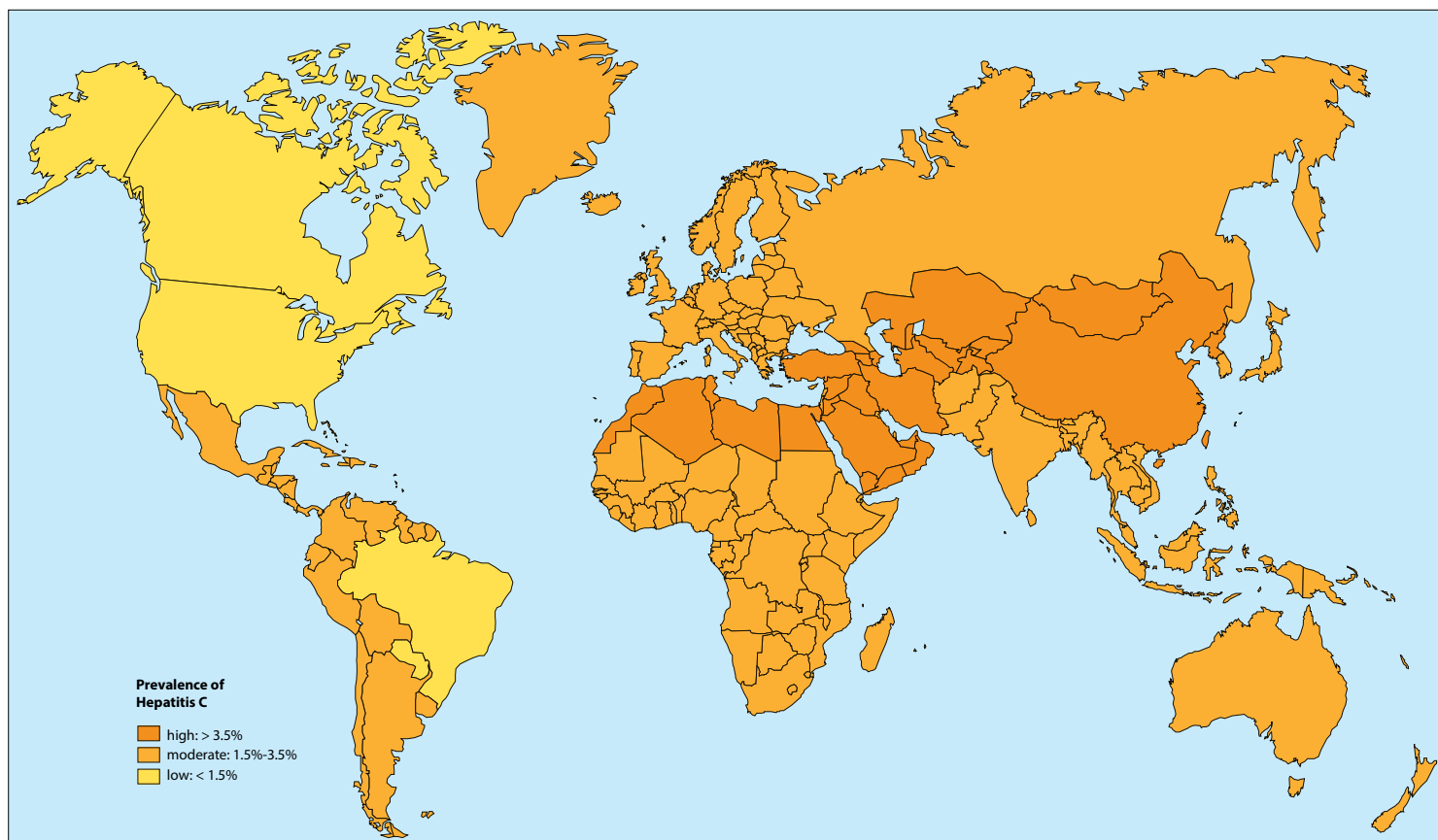


Fig. 4: Worldwide prevalence of HCV infection in 2005 (36)

Рис. 4: Распространенность HCV - инфекции в мире в 2005 г (36)

unrecognized HBV carrier or as an exacerbation of a known chronic hepatitis B. HDV infection persists in almost all patients with suppression of HBV infection. The pathogenesis of HDV infection depends on HDV-associated factors, such as HDV genotype and the expression of specific HDAg species, on HBV-associated factors, such as HBV genotype and the levels of HBV replication as well as on host factors, such as the host immune response.

HEV Infection

Today, HEV infection is one of the most common, yet least diagnosed etiologies of acute viral hepatitis, with distinct differences in transmission and outcomes in resource-rich

and resource-limited areas. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HEV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT (Table 2). HEV usually causes a self-limited acute infection with hepatic failure developing in only a small proportion of patients. The incubation period ranges from 15-60 days. In the vast majority of patients the natural course is asymptomatic or mildly symptomatic. In symptomatic patients jaundice is accompanied with malaise, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, fever and hepatomegaly. Less common symptoms are diarrhea, arthralgia, pruritus and a urticarial rash. Extra-hepatic findings may include hematological abnormalities,

держивающее. Противовирусное лечение (тенофовир, энтевасир или ламивудин) может рассматриваться у пациентов с тяжелым или длительным течением острого гепатита В до исчезновения HBsAg. Важно отметить, что следует принять соответствующие меры профилактики во всех случаях контактирования (иммуноглобулин против гепатита В, вакцина с HBsAg).

HCV - инфекция

Острая HCV - инфекция встречается редко и в большинстве случаев протекает бессимптомно, очень редко вызывает печеночную недостаточность и обычно протекает хронически. Диагностика в первую очередь включает выявлении антител к HCV в сыворотке крови в контексте необъяснимых повышений уровня

АСТ и АЛТ (Таблица 2). Хроническая инфекция часто имеет прогрессирующее течение в течение многих лет или десятилетий, и может, в конечном итоге, привести к циррозу печени с его осложнениями, включая ГЦК. Лечение хронической HCV - инфекции революционизировалось, благодаря наличию высокоэффективных пероральных противовирусных препаратов прямого действия (DAAs).

HDV - инфекция

HDV - инфекцию вызывает дефектный РНК - содержащий вирус, и она всегда ассоциирована с HBV-инфекцией, либо является коинфекцией HBV-HDVили HDV - суперинфекцией у пациентов с ранее предсуществующей HBV - инфекцией. Диагностика базируется на обнаружении антител

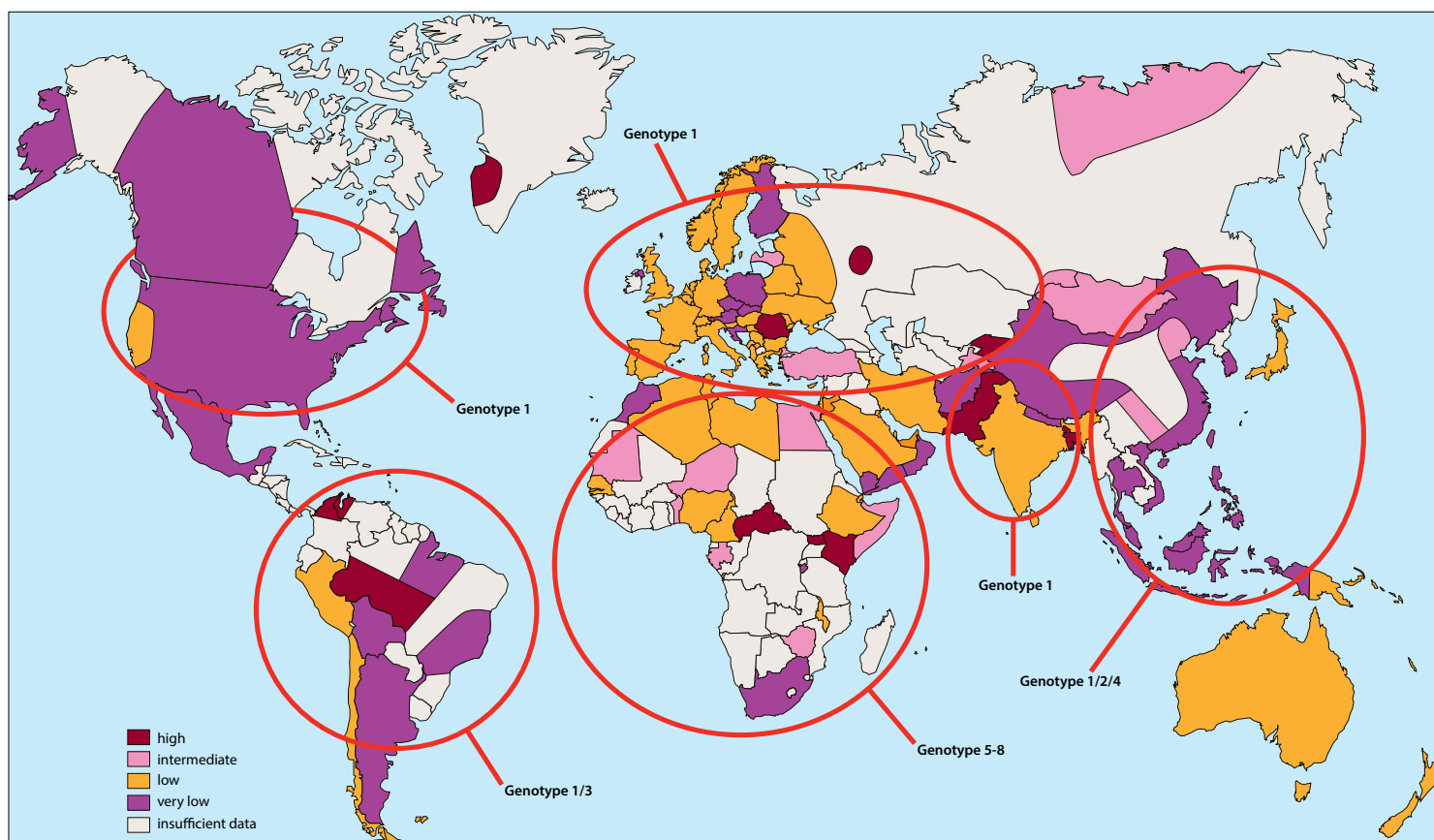


Fig. 5: Worldwide prevalence of HDV infection and the geographic distribution of its genotypes (38)

Рис. 5: Распространенность HDV - инфекции в мире и географическое распределение ее генотипов (38)

acute thyreoiditis, glomerulonephritis and a broad spectrum of neurological abnormalities, such as aseptic meningitis, Guillain-Barre syndrome or peripheral neuropathy. Laboratory findings are elevated serum aminotransferases and bilirubin that normalize usually within 1-6 weeks after the onset of illness.

While the majority of patients clear HEV spontaneously some patients may develop a complicated course, such as acute liver failure, cholestatic hepatitis or chronic HEV Infection. About 0.5-4% of patients with acute HEV infection develop hepatic failure, especially in pregnant women and malnourished individuals or patients with preexisting liver disease,

such as HCV-associated liver fibrosis/ cirrhosis. Acute hepatic failure carries a high mortality if intensive care and liver transplantation are not available. Cholestatic hepatitis E is characterized by prolonged jaundice (> 3 months) that resolves spontaneously with viral clearance and a decrease of anti-HEV IgM and an increase of anti-HEV IgG. Chronic HEV infection is empirically defined as detection of HEV RNA in serum or stool for longer than 6 months. It occurs almost exclusively in immunosuppressed patients (patients with HIV infection and patients after solid organ or bone marrow transplantation), infected with HEV genotype 3. For most immunocompetent patients the management is supportive

к HDV в сыворотке крови в контексте необъяснимых повышений АСТ и АЛТ и положительного HBsAg (Таблица 2). Коинфекция HBV-HDV неотличима от обычной острой HBV - инфекции и обычно является временной и самопроизвольно разрешающейся. Однако среди потребителей инъекционных наркотиков отмечается высокий уровень печеночной недостаточности.

Суперинфекция HDV у хронически HBV - инфицированных индивидуумов может проявляться как тяжелый острый гепатит у ранее не выявленного носителя HBV или как обострение диагностированного хронического гепатита В. HDV - инфекция сохраняется почти у всех пациентов после купирования HBV инфекции. Патогенез HDV - инфекции зависит

от HDV - ассоциированных факторов, таких как генотип HDV и экспрессии определенных видов HDAg, от HBV - ассоциированных факторов, таких как генотип HBV, и уровень репликации HBV, а также от факторов носителя инфекции, таких как его иммунный ответ.

HEV - инфекция

В настоящее время HEV - инфекция является одной из наиболее распространенных, но наименее диагностируемых нозологических форм острого вирусного гепатита, с отчетливыми различиями относительно путей передачи и клинических исходов в богатых и ограниченных по ресурсам районах.

Диагностика, в первую очередь, заключается в обнаружении антител к HEV в сыворотке

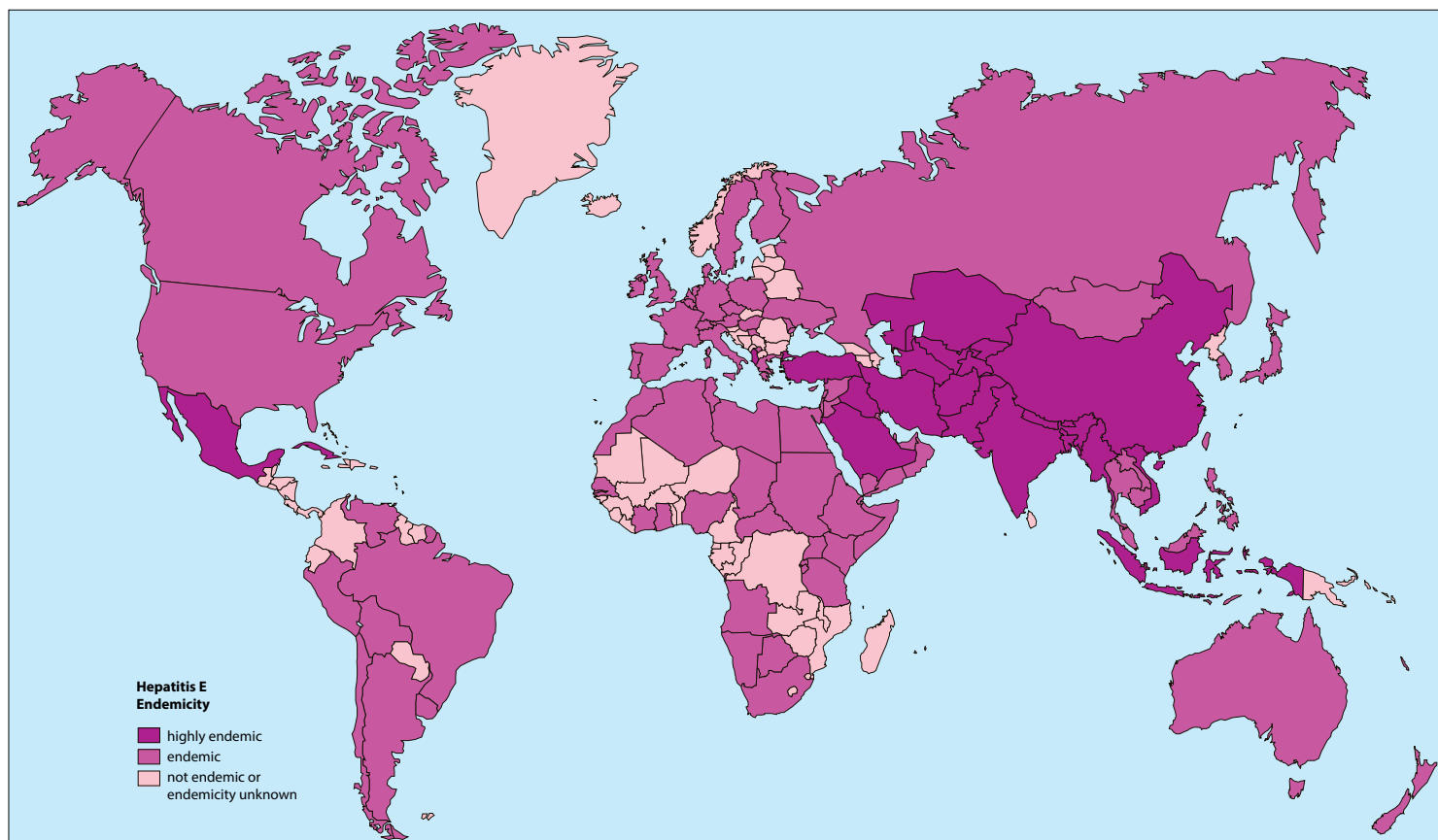


Fig. 6: Worldwide distribution of HEV infection (<http://cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map 3-06.pdf>)

Рис. 6: Распространение HEV - инфекции в мире (<http://cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map 3-06.pdf>)

while immunocompromized patients may benefit from ribavirin monotherapy (22, 51).

Global Burden of Viral Hepatitis A-E

Viral hepatitis A-E is associated with significant morbidity and mortality, depending on the global, regional and national prevalence of these infections and the incidence of the associated liver diseases. In seminal studies, the global burden of disease (GBD) was determined by the systematic analysis of global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 (52) as well as of disability-adjusted life years (DALYs) in patients with 291 diseases and injuries in 21 geo-

graphic regions in 1990, 2005 and 2010 (53). In these studies deaths from acute hepatitis A, B, C and E were considered. Recently, the GBD study 2013 (GBD 2013) presented its findings in individuals with disability from 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries between 1990 and 2013, including hepatitis A, B, C and E as well as liver cirrhosis and HCC (54).

The GBD study 2013 (54) shows a clear trend towards a reduction of the prevalence of hepatitis A, B, C and E, and a reduction or stabilization of the incidence of HBV- or HCV-related liver cirrhosis between 1990 and 2013 (Table 3). During the same period of time, there was a major increase of HCV-asso-

крови в контексте необъяснимых повышений АСТ и АЛТ (Таблица 2). HEV обычно вызывает самопроизвольно разрешающуюся острую инфекцию с печеночной недостаточностью, которая развивается только у небольшой части пациентов. Инкубационный период колеблется от 15 до 60 дней.

У подавляющего большинства пациентов бессимптомное естественное течение заболевания или симптомы незначительны. Если симптомы присутствуют, то желтуха сопровождается недомоганием, анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, лихорадкой и гепатомегалией. Менее распространенными симптомами являются диарея, артралгия, зуд и крапивница. Внепеченочные признаки могут включать гема-

тологические нарушения, острый тиреоидит, гломерулонефрит и широкий спектр неврологических нарушений, таких как асептический менингит, синдром Гийена-Барре или периферическая невропатия.

Лабораторными данными, подтверждающими диагноз, являются повышенные сывороточные аминотрансферазы и билирубин, которые нормализуются обычно в течение 1-6 недель после начала заболевания.

В то время как у большинства пациентов HEV - гепатит спонтанно купируется, у некоторых пациентов может развиваться острая печеночная недостаточность, холестатический гепатит или хроническая HEV - инфекция. Приблизительно у 0,5-4% паци-

ciated HCC, most likely due to the lack of efficient therapeutic strategies for patients with advanced liver fibrosis/cirrhosis in the era interferon-based treatment regimens. It is to be expected that the novel, interferon-free therapeutic regimens with pangenotypic and genotype-restricted DAAs will effectively reduce the incidence of HCV-associated HCCs.

Summary and Perspectives

Viral hepatitis can be caused by the five hepatotropic viruses A-E. These viral infections can be detected by specific serological tests that can be complemented by the identification of the viral DNA or RNA genome in serum (Table 2).

The natural course of hepatitis A-E is well characterized and is in the majority of patients self-limited and is managed by supportive care. Exceptions are HBV and HCV infection as well as HDV superinfection of chronically HBV infected patients as well as HEV infection in patients after solid organ transplantation. In a minority of patients, viral hepatitis can result in liver failure or a protracted clinical course. Recent seminal studies showed that the global burden of hepatitis A-E is decreasing worldwide. The coming years are expected to further improve our ability to prevent and to effectively manage patients with chronic viral hepatitis B, C, D and E, resulting in the control of these global infections and the elimination of their associated morbidities and mortalities.

References

1. 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.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026-1028.
3. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006;43:S164-172.
4. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *JAMA* 1965;191:541-546.
5. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967;66:924-931.
6. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;60:814-821.
7. Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet* 1968;2:462-463.
8. Prince AM, Hargrove RL, Szmuness W, Cherubin CE, Fontana VJ, Jeffries GH. Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. *N Engl J Med* 1970;282:987-991.
9. Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis. New light on an old disease. *JAMA* 1970;212:1019-1029.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
11. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-364.
12. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-1500.
13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
14. Centers for Disease C, Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratories. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:362-365.
15. Webster DP, Klennerman P, Dushenko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-1135.
16. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
17. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen

ентов с острой HEV - инфекцией развивается печеночная недостаточность, особенно у беременных женщин и истощенных людей, или у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, таким как фиброз / цирроз печени, связанный с HCV. Острая печеночная недостаточность в отсутствие интенсивной терапии и трансплантации печени, приводит к высокой смертности. Холестатический гепатит E характеризуется длительной желтухой (> 3 месяцев), которая спонтанно проходит с элиминацией вируса, снижением антител anti-HEV IgM и увеличением антител anti-HEV IgG.

Хроническая HEV - инфекция эмпирически выявляется при обнаружении РНК HEV в сыроворотке или стуле в течение более 6 месяцев. Это случается почти всегда у пациентов с иммуносупрессией (пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов после трансплантации солидного органа или костного мозга), инфицированных HEV с генотипом 3. Для большинства иммунокомпетентных пациентов лечение является поддерживающим, в то же время у пациентов с ослабленным иммунитетом может быть эффективна монотерапия рибавирином (22-51).

Глобальное бремя вирусных гепатитов A-E

Вирусные гепатиты A-E связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, которая зависит от глобальной, региональной и национальной распространенности этих инфекций, и ассоциированных с ними заболеваниями печени.

В фундаментальных исследованиях глобальное бремя болезней

(GBD) определялось посредством систематического анализа глобальной и региональной смертности от 235 причин смерти для 20 возрастных групп в 1990 и 2010 годах (52), а также периодов жизни с инвалидностью (DALYs). у пациентов с 291 заболеваниями и травмами в 21 географическом регионе в 1990, 2005 и 2010 годах (53). В этих исследованиях были рассмотрены случаи смерти от острого гепатита A, B, C и E. В исследовании GBD, проведенном в 2013 году (GBD 2013), были представлены результаты, полученные у лиц с инвалидностью по причине 301 острого и хронического заболевания и травм в 188 странах в период с 1990 по 2013 год, включая гепатит A, B, C и E, а также цирроз печени и ГЦК (54).

Исследование GBD 2013 (54) показало четкую тенденцию к снижению распространенности гепатита A, B, C и E, а также к снижению или стабилизации заболеваемости циррозом печени, вызванным HBV или HCV, в период с 1990 по 2013 год (Таблица 3).

В течение того же периода времени наблюдалось значительное увеличение HCV - ассоциированной ГЦК, скорее всего, из-за отсутствия эффективных терапевтических стратегий для пациентов с запущенным фиброзом / циррозом печени в эпоху схем лечения на основе интерферона.

Следует ожидать, что новые терапевтические схемы, не содержащие интерферонов, с пангенотипическими и генотип - ограниченными DAA будут эффективно снижать заболеваемость HCV - ассоциированной ГЦК.

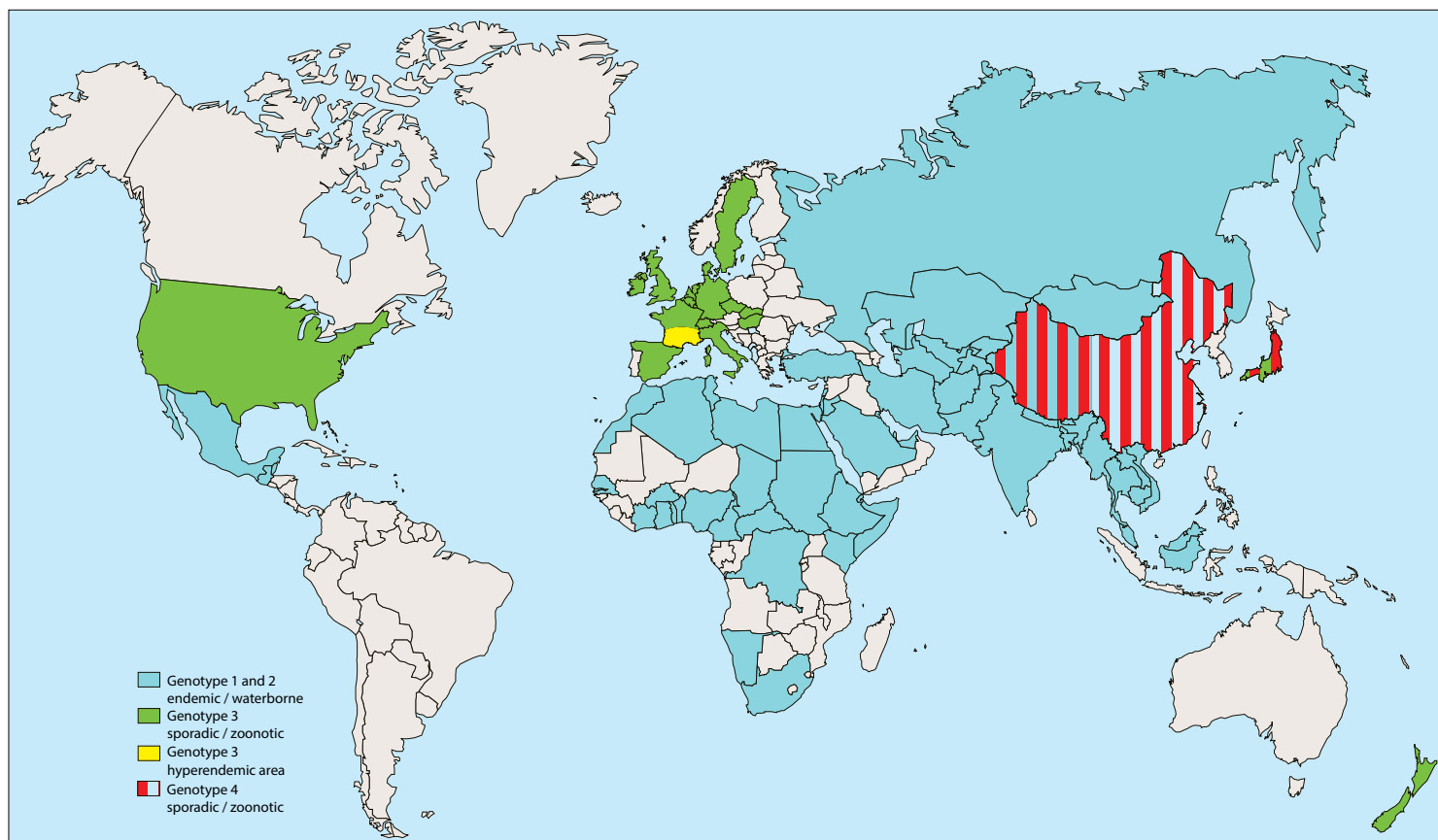


Fig. 7: Worldwide distribution of HEV genotypes (22)

Рис. 7: Распределение генотипов HEV в мире (22)

- and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:6124-6128.
18. Gupta DN, Smetana HF. The histopathology of viral hepatitis as seen in the Delhi epidemic (1955-56). *Indian J Med Res* 1957;45:101-113.
 19. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
 20. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, Joshi DD. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA* 1984;252:3140-3145.
 21. Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 1989;159:1042-1049.
 22. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237-1244.
 23. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-2488.
 24. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010;28:6653-6657.
 25. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol* Rev 2006;28:101-111.
 26. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005;294:194-201.
 27. Advisory Committee on Immunization P, Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-23.
 28. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1-24.
 29. Daniels D, Grytdal S, Wasley A, Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2009;58:1-27.
 30. Klekens RM, Miller JT, Iqbal K, Thomas A, Rizzo EM, Hanson H, Sweet K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis A in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. *Arch Intern Med* 2010;170:1811-1818.
 31. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
 32. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*

Заключение и перспективы

Вирусный гепатит может быть вызван пятью гепатотропными вирусами А-Е. Эти вирусные инфекции обнаруживаются с помощью специальных серологических тестов, которые могут быть дополнены идентификацией вирусного ДНК - или РНК - генома в сыворотке крови (Таблица 2). Естественное течение гепатитов А-Е хорошо изучено, и у большинства пациентов они самопроизвольно разрешаются и лечатся посредством поддерживающей терапии.

Исключением являются HBV- и HCV - инфекции, а также суперинфекция HDV у хронически HBV - инфицированных пациентов, а также HEV - инфекция у пациентов после трансплантации

солодного органа. У меньшинства пациентов вирусный гепатит может привести к печеночной недостаточности или затяжному клиническому течению.

Недавние исследования показали, что глобальное бремя гепатитов А-Е уменьшается во всем мире. В ближайшие годы ожидается дальнейшее усовершенствование методов профилактики и эффективного лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С, D и Е, что позволит полностью контролировать эти распространенные во всем мире инфекции, и устранить связанные с ними заболеваемость и смертность.

- 2012;30:2212-2219.
33. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, Bell B. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010;202:192-201.
34. Ly KN, Xing J, Kleven RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;156:271-278.
35. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz CE31-34.
36. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342.
37. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S10-14; discussion S21-13.
38. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
39. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
40. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, Vergani D, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:277-282.
41. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection—not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007;45:1331-1332; author reply 1332-1333.
42. Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, McMahon BJ, Hjulter T, Panum I, Simonetti J, et al. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyperendemic settlement in Greenland. *J Viral Hepat* 2010;17:162-170.
43. Tsatsalt-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarkhuu O, Nishizawa T, Okamoto H. Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. *J Med Virol* 2006;78:542-550.
44. Emerson SU, Purcell RH. Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004;351:2367-2368.
45. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, Mak M, et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion* 2016;56:481-488.
46. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009;200:48-56.
47. Teshale EH, Denniston MM, Drobeniuc J, Kamili S, Teo CG, Holmberg SD. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in the United States from 1988-1994 to 2009-2010. *J Infect Dis* 2015;211:366-373.
48. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Jr., Thapa GB, Thapa N, Myint KS, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
49. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.
50. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
51. Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, Anty R, Pariente A, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36:328-333.
52. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
53. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
54. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800.

Prof. Dr. Dr. Hubert E. Blum (MD)
Phone: ++49 - (0)761 - 270 18116
Fax: ++49 - (0)761 - 270 18117
Hubert.Blum@uniklinik-freiburg.de

Department of Medicine II
University Hospital Freiburg
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Germany

Nuclear Cardiology - Ядерная кардиология: молекулярная визуализация сердца

Keywords: Coronary artery disease, viability imaging, infection, inflammation, myocarditis, sarcoidosis, amyloidosis

Introduction

Nuclear medicine offers a wide range of diagnostic and therapeutic procedures. These techniques are applied in various diseases in the fields of oncology, neurology and cardiology. Nuclear cardiology is a dynamic subspecialty in nuclear medicine which has developed innovative approaches in the diagnostic workup of a wide variety of cardiac diseases including coronary artery disease, heart failure, myocarditis, endocarditis and rather rare diseases such as cardiac sarcoidosis and amyloidosis. The Department of Nuclear Medicine and the Institute of Radiology at the University Hospital Essen offer in close collaboration with the West German Heart and Vascular Center state-of-the-art molecular imaging approaches using SPECT/CT, PET/CT and PET/MRI for the diagnosis of these disease entities and a preclinical imaging facility including micro-PET/CT to perform trans-

lational basic research. In this review, we summarize how nuclear cardiology procedures are performed and what patients are sent to our department for further work-up.

How is Heart Imaging in Nuclear Medicine performed?

In general, nuclear medicine applies molecular probes at a nano- or picomolar level to non-invasively visualize physiological processes in the body with low amounts of weak radioactivity. As a rule, the applied ligands do not have pharmacological effects and the administered radionuclides expose the patient to only low amounts of radiation.

The emitted radiation from the patient's body can be detected by scintillation cameras which include single-photon-emission-computed-tomography (SPECT) and positron-emission-tomography (PET) scanners. These scintillation cameras are usually combined with computed tomography (CT) or magnet resonance imaging (MRI) scanners for morphological correlation of the detected radioactive signals in the body.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, визуализация жизнеспособности, инфекция, воспаление, миокардит, саркоидоз, амилоидоз

Введение

Ядерная медицина предлагает широкий спектр диагностических и терапевтических процедур. Эти методики применяются при различных заболеваниях в области онкологии, неврологии и кардиологии.

Ядерная кардиология является быстро развивающимся направлением ядерной медицины, в рамках которого были разработаны инновационные диагностические методы для широкого спектра кардиологических заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, миокардит, эндокардит и довольно редкие заболевания, такие как саркоидоз и амилоидоз сердца.

Отделение ядерной медицины и Институт радиологии в Университетской клинике Эссена в тесном сотрудничестве с Западно-германским сердечно-сосудистым центром предлагают самые современные методы молекулярной

визуализации с использованием ОФЭКТ-КТ, ПЭТ / КТ и ПЭТ / МРТ для диагностики этих заболеваний и их доклинической визуализации, включая микро-ПЭТ / КТ, а также для проведения междисциплинарных фундаментальных исследований.

В этом обзоре мы расскажем, как выполняются процедуры в области ядерной кардиологии, и какие пациенты направляются в наше отделение для дальнейшей диагностики.

Как в ядерной медицине выполняется визуализация сердца?

Ядерная медицина применяет молекулярные зонды на нано- или пикомолярном уровне для неинвазивной визуализации физиологических процессов в организме с низким уровнем слабой радиоактивности. Как правило, применяемые лиганды не обладают фармакологическим действием, и введенные радионуклиды подвергают пациента воздействию низких доз радиации.

Испускаемое телом пациента излучение может быть обнаружено сцинтилляционными камерами, которые включают однофотонно-эmissionную компьютерную

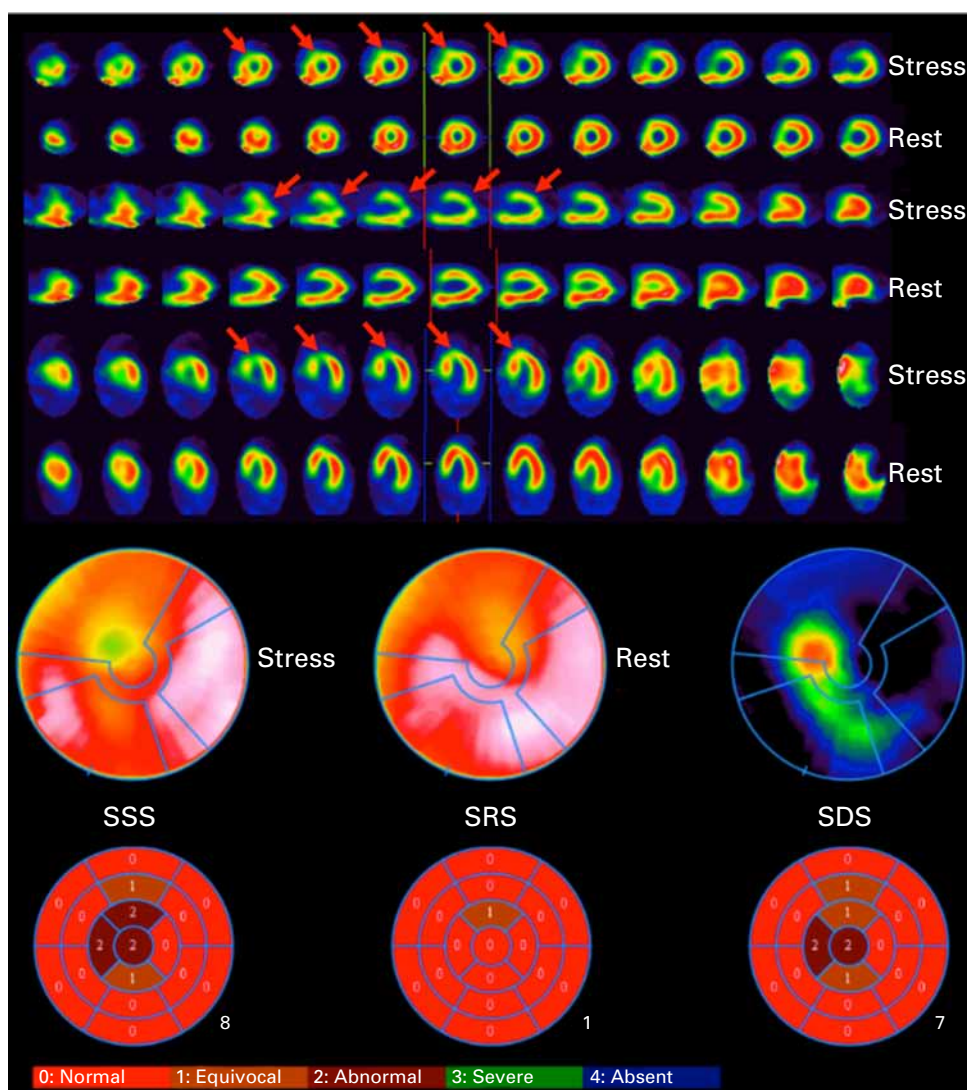


Fig. 1. Myocardial perfusion scintigraphy using Tc-99m sestamibi SPECT/CT

This patient was referred to our department for cardiac risk stratification prior to a kidney transplant. The SPECT/CT perfusion scan revealed a reversible perfusion defect in the anterior wall (red arrows) indicating ischemia caused by a significant stenoses of the left anterior descending artery. The extent of ischemia is larger than 10% of the left ventricle which makes revascularization of the coronary artery necessary.

Рис. 1: Перфузионная сцинтиграфия миокарда с использованием Tc-99m сестамиби ОФЭКТ/ КТ

Этот пациент был направлен в наше отделение для стратификации кардиологического риска перед трансплантацией почки. Перфузионное сканирование ОФЭКТ/ КТ выявило обратимое нарушение перфузии в передней стенке (красные стрелки), указывающее на ишемию, вызванную значительным стенозом левой передней нисходящей артерии. Участок ишемии составляет более 10% от левого желудочка, что делает необходимым реваскуляризацию коронарной артерии.

For what Diseases is PET/MRI usually used?

Coronary Artery Disease

Coronary artery disease results in narrowing of the vessels supplying the heart with blood. With increasing stenosis of

a coronary artery, the blood flow to the heart is decreased which may cause hypoperfusion particularly under exercise, a state called ischemia. With progressing coronary artery disease the chance of sudden blockage of a coronary artery

томографию (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Эти сцинтилляционные камеры обычно комбинируются с КТ- или МРТ - сканерами для морфологической корреляции обнаруженных радиоактивных сигналов в организме.

При каких заболеваниях обычно используют ПЭТ / МРТ?

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца приводит к сужению сосудов, снабжающих орган кровью. С увеличением стеноза коронарной

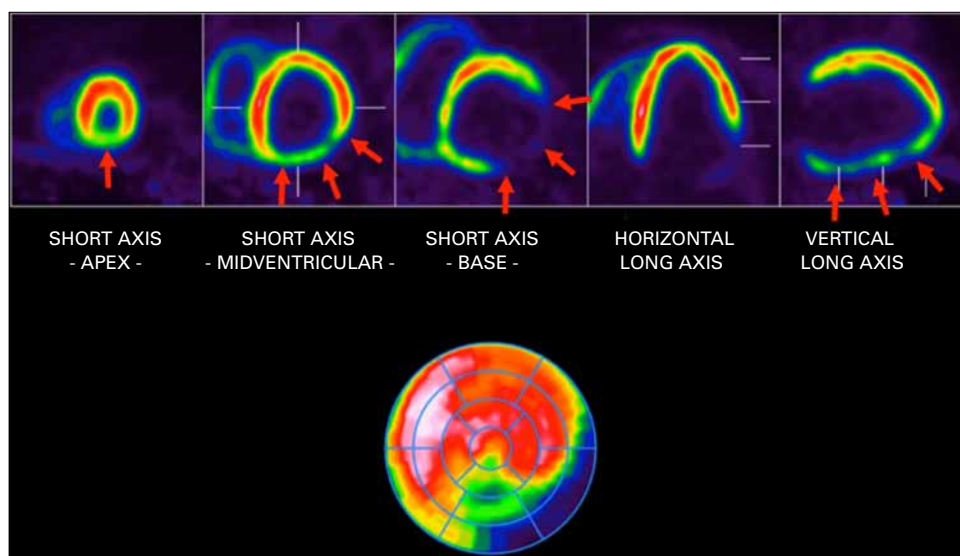


Fig. 2: FDG PETCT for viability imaging in heart failure.

This patient was referred to our department for viability assessment. FDG PET images demonstrate an absent glucose metabolism in the basal inferolateral wall and a severely reduced FDG uptake in the apical inferior wall indicating a large area of transmural scar (red arrows). The remaining walls of the left ventricle are viable characterized by an intense FDG accumulation.

Рис. 2: ФДГ - PET / CT для визуализации жизнеспособности миокарда при сердечной недостаточности.

Этот пациент был направлен в наше отделение для оценки жизнеспособности миокарда. ФДГ - PET изображения показывают отсутствие метаболизма глюкозы в базальной нижелатеральной стенке и резко сниженное поглощение ФДГ в апикальной нижней стенке, что указывает на большой трансмуральный рубец (красные стрелки). Остальные стенки левого желудочка являются жизнеспособными, характеризующимися интенсивным накоплением ФДГ.

by thrombus formation, resulting in a myocardial infarction, is increased. Coronary artery disease and its complications including myocardial infarction and heart failure are still the most often cause of death worldwide. Coronary stenosis can be treated with percutaneous coronary intervention and stent implantation. However, a large body of literature has demonstrated that only blood flow-limiting stenosis causing significant ischemia should be treated by revascularization as only those patients benefit from this procedure (1,2). With myocardial perfusion scintigraphy (MPS) using SPECT, flow-limiting coronary artery disease may be confirmed or excluded. Thus, MPS represents a gatekeeper in the

diagnostic workup of patients suffering from coronary artery disease. For MPS, patients are injected with a perfusion tracer first under hyperemic and then in resting conditions. Hyperemia is either caused by physical exercise using a treadmill or a bicycle ergometer, or pharmacologically using adenosine receptor agonists or dobutamine. After tracer injection the respective stress or rest images are acquired on PET or SPECT. Subsequent image interpretation allows the differentiation between a normal scan or a patient suffering from ischemia with or without additional scarring of the heart (Fig. 1).

Depending on the scan results the cardiologist has to decide if percutaneous coronary

arteries blood flow to the heart is reduced, which can lead to, especially during physical exertion, hypoperfusion — a condition called ischemia. In progressing disease the probability of a sudden coronary artery blockage by thrombus formation, which leads to myocardial infarction. Ischemic heart disease and its complications, including myocardial infarction and heart failure, are still the most common cause of death in the world. Stenosis of coronary arteries can be treated with percutaneous coronary intervention and stent implantation. However, a large body of literature has demonstrated that only blood flow-limiting stenosis causing significant ischemia should be treated by revascularization as only those patients benefit from this procedure (1,2). With myocardial perfusion scintigraphy (MPS) using SPECT, flow-limiting coronary artery disease may be confirmed or excluded. Thus, MPS represents a gatekeeper in the

diagnostic workup of patients suffering from coronary artery disease. For MPS, patients are injected with a perfusion tracer first under hyperemic and then in resting conditions. Hyperemia is either caused by physical exercise using a treadmill or a bicycle ergometer, or pharmacologically using adenosine receptor agonists or dobutamine. After tracer injection the respective stress or rest images are acquired on PET or SPECT. Subsequent image interpretation allows the differentiation between a normal scan or a patient suffering from ischemia with or without additional scarring of the heart (Fig. 1).

diagnostic workup of patients suffering from coronary artery disease. For MPS, patients are injected with a perfusion tracer first under hyperemic and then in resting conditions. Hyperemia is either caused by physical exercise using a treadmill or a bicycle ergometer, or pharmacologically using adenosine receptor agonists or dobutamine. After tracer injection the respective stress or rest images are acquired on PET or SPECT. Subsequent image interpretation allows the differentiation between a normal scan or a patient suffering from ischemia with or without additional scarring of the heart (Fig. 1). Depending on the scan results the cardiologist has to decide if percutaneous coronary

intervention is necessary or if exclusive medical treatment and risk factor stratification are sufficient.

Viability Imaging of the Heart

Repetitive or chronic hypoperfusion of the heart may result in myocardial wall motion abnormalities and a reduced left ventricular pump function (a state called ischemic heart failure) which in turn may cause severe symptoms such as shortness of breath, edema of the legs and pleural effusion. Hypoperfused but viable cardiomyocytes tend to metabolize glucose instead of free fatty acids, a state called 'hibernating myocardium' (3). The presence and amount of hibernating myocardium is associated with the onset of cardiac events and poor outcome, if not revascularized (4).

There are different approaches to assess myocardial viability which include stress echocardiography and MRI, SPECT imaging using perfusion tracers, PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG, a glucose analogue) and late gadolinium enhancement (LGE) MRI, a

technique to image myocardial scarring (5,6). For viability imaging using FDG PET the heart needs to be prepared in a way that glucose is avidly metabolized which is usually achieved by oral glucose loading or the simultaneous administration of insulin and glucose. When FDG PET is combined with a perfusion study, the amount of hibernating myocardium (a mismatch of maintained or increased glucose uptake and decreased perfusion) can be quantified. With LGE MRI on the other hand, scarring of the heart is visualized with the aid of contrast media. MRI contrast agents are retained by myocardial scars, whereas it is rapidly washed out from healthy myocardium. In case of a large amount of non-viable myocardium revascularization is usually not beneficial. FDG PET is considered to have the highest sensitivity and LGE MRI one of the highest specificity (7). Therefore, a combined PET/MRI approach is thought to be of a high diagnostic value and accuracy. A viability study of a patient with heart failure is depicted in Figure 2.

с использованием агонистов аденозиновых рецепторов или добутамина. После инъекции радиофармпрепарата соответствующие изображения в состоянии стресса или покоя получают с помощью ПЭТ или ОФЭКТ. Последующая интерпретация изображений позволяет дифференцировать у пациента норму и ишемию, с рубцами миокарда или без них (Рисунок 1). В зависимости от результатов сканирования, кардиолог должен решить, необходимо ли чрескожное коронарное вмешательство, или достаточно индивидуальной медикаментозной терапии и стратификации факторов риска.

Визуализация жизнеспособности миокарда

Повторяющаяся или хроническая гипоперфузия сердца может привести к нарушениям сократительной способности миокарда и снижению насосной функции левого желудочка (состояние, называемое ишемической сердечной недостаточностью), что, в свою очередь, может вызвать серьезные симптомы, такие как одышка, отек ног и плевральный выпот. Гипоперфузионные, но жизнеспособные кардиомиоциты имеют

тенденцию метаболизировать глюкозу вместо свободных жирных кислот: такое состояние называется «гибернацией миокарда» (3). Наличие и количество гибернационного миокарда ассоциировано с началом кардиологических заболеваний и осложнений, и, в отсутствие реваскуляризации, плохим исходом болезни (4).

Существуют различные подходы к оценке жизнеспособности миокарда, которые включают стресс-эхокардиографию и МРТ, ОФЭКТ - визуализацию с использованием перфузионных радиофармпрепаратов, ПЭТ-визуализацию с F-18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ, аналог глюкозы) и МРТ с контрастным поздним усилением гадолинием (ПУГ) — методикой визуализации рубцов миокарда (5,6).

Для визуализации жизнеспособности миокарда с использованием ФДГ ПЭТ необходимо подготовить сердце таким образом, чтобы глюкоза быстро метаболизировалась, что обычно достигается пероральным приемом глюкозы или одновременным введением глюкозы и инсулина. Когда ФДГ - ПЭТ сочетается с исследованием перфузии, можно определить количество гибер-

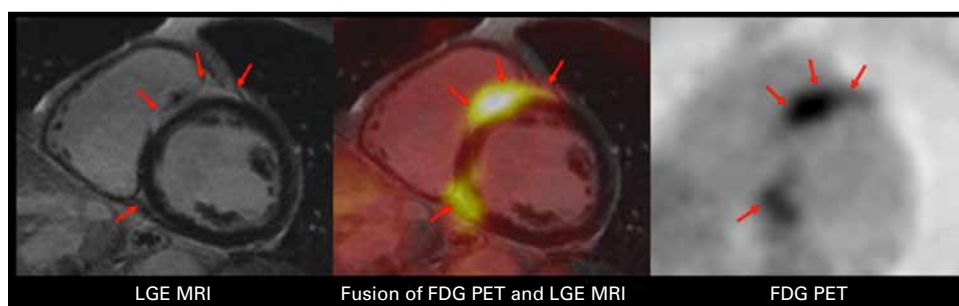


Fig. 3: FDG PET/MRI of inflammatory cardiac disease.

This patient had confirmed sarcoidosis and was referred to our department to rule out cardiac involvement. Late gadolinium MRI demonstrates subepicardial scarring of the myocardium in the anteroposterior region and at the inferior right ventricular insertion point (red arrows left panel). FDG PET demonstrates intense glucose metabolism as a sign of highly active cardiac involvement of sarcoidosis.

Рис. 3: ФДГ - ПЭТ / МРТ воспалительных заболеваний сердца

У этого пациента был диагностирован саркоидоз, и он был направлен в наше отделение для исключения поражения сердца. ПУГ - МРТ демонстрирует субэпикардальное рубцевание миокарда в передне-перегородочной области и в нижней точке прикрепления к правому желудочку (красные стрелки на левой панели). ФДГ - ПЭТ отображает интенсивный метаболизм глюкозы как признак высокоактивного сердечного саркоидоза.

Infection and Inflammation

Both PET and MRI may also be used to detect inflammatory processes which play a major role in a variety of diseases such as myocarditis, cardiac sarcoidosis or infective endocarditis. With MRI myocardial fibrosis, myocardial edema, pericardial effusion and wall motion abnormalities can reliably be detected with high sensitivity (8). In recent years, FDG PET is also increasingly used to image inflammatory processes of the heart (9). Specifically, FDG PET allows to determine the extent and to grade the intensity of inflammatory processes from highly active, to low-grade or healed myocardial inflammation. As described above, cardiomyocytes may also metabolize glucose and therefore take up FDG avidly. Consequently, for FDG PET inflammation imaging of the heart physiological glucose consumption by the myocardium needs to be minimized which is usually accomplished by a high-fat/

low-carb diet on the day prior to the scan, a prolonged fasting period (e.g. > 12 hour) and the injection of heparin before the administration of FDG – methods which all have in common to decrease the glucose level and increase the free fatty acid level in the bloodstream of the patient (10,11). When FDG is injected with such a preparation, it is almost exclusively metabolized by inflammatory cells in the heart and reflects pathological processes.

Myocarditis is an inflammatory, potentially life-threatening disease of the heart which may be the result of various noxae with microbial (particularly viral) infection being the most common one. Symptoms are often unspecific and do not help in diagnostic confirmation. While endomyocardial biopsy, a procedure with a relatively high complication rate but only limited accuracy, is still the reference standard for the diagnosis of this disease, non-invasive imaging is increasingly

национного миокарда (несоответствие обычного или повышенного поглощения глюкозы и пониженной перфузии). С другой стороны, посредством ПУГ - МРТ с помощью контрастного вещества визуализируется рубцевание миокарда. При МРТ контрастные вещества удерживаются рубцами миокарда, но быстро вымываются из здорового миокарда. В случае большого количества нежизнеспособного миокарда реваккуляризация обычно не показана. Считается, что ФДГ - ПЭТ обладает самой высокой чувствительностью, а ПУГ - МРТ - самой высокой специфичностью (7). Поэтому считается, что комбинированный подход ПЭТ / МРТ имеет высокую диагностическую ценность и точность. Исследование жизнеспособности миокарда у пациента с сердечной недостаточностью изображено на Рисунке 2.

Инфекция и воспаление

И ПЭТ, и МРТ также могут быть использованы для выявления воспалительных процессов,

которые играют основную роль при таких заболеваниях, как миокардит, саркоидоз сердца или инфекционный эндокардит. С помощью МРТ с высокой чувствительностью могут быть достоверно обнаружены фиброз и отек миокарда, перикардальный выпот и нарушения сократительной функции миокарда (8). В последние годы ФДГ - ПЭТ также все чаще используется и для визуализации воспалительных процессов в сердце (9). В частности, ФДГ - ПЭТ позволяет определять степень и интенсивность воспалительных процессов от — от активного до слабо выраженного, или разрешившегося воспаления миокарда. Как было описано выше, кардиомиоциты могут также метаболизировать глюкозу и, следовательно, активно поглощать ФДГ. Следовательно, для ФДГ - ПЭТ визуализации воспаления необходимо минимизировать физиологическое потребление глюкозы миокардом, что обычно достигается за счет диеты с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов

utilized. In a study with 65 patients from our institution, the combined FDG PET/MRI approach was shown to be highly accurate (12). Therefore, hybrid FDG PET/MRI is regularly used in patients with the suspicion of myocarditis.

Another inflammatory disease where hybrid FDG PET/MRI is regularly performed is cardiac sarcoidosis (13,14). Sarcoidosis is a multisystem disorder of unknown cause. Cardiac involvement is one of the leading causes of patients suffering from sarcoidosis and therefore needs to be ruled out with high confidence. An increasing body of literature demonstrates the value of combined LGE MRI and FDG PET (15-19).

While FDG PET may demonstrate inflammation of still unscarred myocardium and may also be used to grade the acuity of the disease, LGE MRI demonstrates already scarred myocardium which may also be of help when an ICD needs to be implanted in case of arrhythmia. An example of a patient with active cardiac involvement of sarcoidosis is depicted in Figure 3.

Cardiac Amyloidosis

Another cardiac disease which has come to the fore recently, is the cardiac involvement of amyloidosis. Amyloidosis

is a systemic disease which may involve any organ with the heart, kidneys, liver and autonomous system being the most frequently ones. In case of cardiac involvement, the vast majority of patients suffer from either monoclonal light-chain (AL) or transthyretin (ATTR) amyloidosis. In patients with heart failure but preserved ejection fraction (HFpEF) cardiac amyloidosis is a common, yet underestimated cause and therefore needs to be excluded (20). Scintigraphy with bone-seeking tracers (such as Tc-99m DPD) yields a very high sensitivity, specificity and positive prognostic value to diagnose cardiac ATTR-amyloidosis (21).

AL-amyloidosis, however, is often negative on this scan and is still often diagnosed using biopsies. With amyloid-specific radiotracers for PET, such as F-18 florbetapir or F-18 florbetaben, cardiac involvement of ATTR- and AL-amyloidosis may be diagnosed and differentiated by the intensity of tracer accumulation (22). Amyloid PET/MRI may therefore be a one-stop-shop imaging strategy to diagnose cardiac involvement of amyloidosis and differentiate between the different subtypes by PET and estimate cardiac function and grade of left-ventricular heart failure using MRI (Fig. 4).

в день перед сканированием, длительного периода голодания (например, > 12 час) и инъекции гепарина перед введением ФДГ — методов, которые позволяют снизить уровень глюкозы и повысить уровень свободных жирных кислот в крови пациента (10,11). Когда ФДГ вводится после такой подготовки, она почти вся метаболизируется воспалительными клетками в сердце и отражает патологические процессы.

Миокардит — это воспалительное, потенциально опасное для жизни заболевание сердца, которое может быть результатом различных патологических факторов, при этом микробная (особенно вирусная) инфекция является наиболее распространенной причиной. Симптомы часто неспецифичны, поэтому их наличие не помогает установить диагноз.

Несмотря на то, что биопсия эндомикарда — процедура с относительно высоким показателем осложнений, но с ограниченной точностью, все еще остается стандартом диагностики этого заболевания, все чаще используется неинвазивная визуализация. В исследовании с участием 65 пациентов из нашего центра комбинированный метод исследования ФДГ - ПЭТ/МРТ показал очень высокую точность (12). Поэтому гибридная методика ФДГ ПЭТ/МРТ регулярно используется у пациентов с подозрением на миокардит.

Другим воспалительным заболеванием, при котором регулярно проводится ФДГ - ПЭТ/МРТ, является саркоидоз сердца (13, 14).

Саркоидоз — это мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. Поражение сердца часто встречается у пациентов, страдающих саркоидозом, и поэтому должно быть исключено с высокой степенью достоверности. Все больше литературных источников доказывают ценность комбинированной ПУГ - МРТ и ФДГ - ПЭТ (15-19).

В то время как ФДГ - ПЭТ может визуализировать воспаление миокарда, и может также использоваться для оценки остроты заболевания, ПУГ - МРТ показывает наличие рубцов в миокарде, что также может быть полезным, когда необходимо имплантировать кардиовертер-дефибриллятор в случае аритмии.

Пример пациента с активным воспалением миокарда при саркоидозе показан на Рисунке 3.

Сердечный амилоидоз

Другое кардиологическое заболевание, которое недавно вышло на передний план — это амилоидоз сердца. Амилоидоз — системное заболевание, которое может поражать любой орган, но чаще всего сердце, почки, печень и вегетативную нервную систему. В случае поражения сердца подавляющее большинство пациентов страдают AL (моноклональная

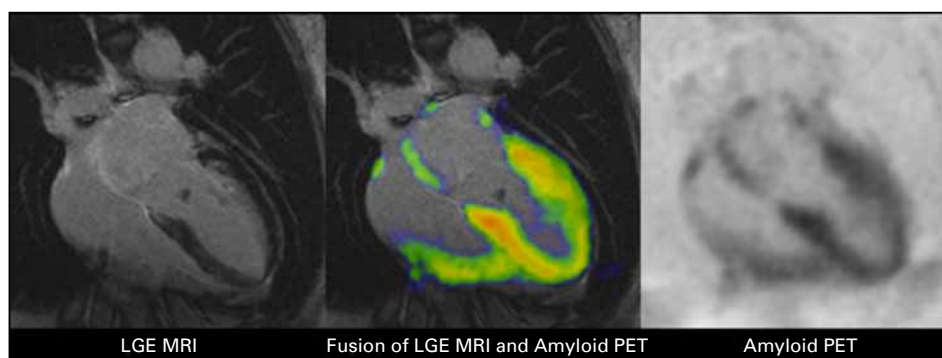


Fig. 4: Amyloid PET/MRI for cardiac involvement of amyloidosis.

This patient suffered from heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Systemic transthyretin amyloidosis had been confirmed before and amyloid PET/MRI was performed to rule out cardiac involvement. LGE MRI demonstrates diffuse enhancement of the left ventricular and atrial walls. In PET an intense tracer accumulation proves marked infiltration with amyloid fibrils of the myocardium and the atrial walls.

Рис. 4: Амилоидная ПЭТ / МРТ для выявления амилоидоза сердца

У пациента СН с ФВ ранее был диагностирован системный транстиретиновый амилоидоз, и амилоидная ПЭТ / МРТ была проведена для исключения поражения сердца. ПЭТ - МРТ демонстрирует диффузное контрастирование стенок левого желудочка и предсердия. При ПЭТ интенсивное накопление радиофармпрепарата свидетельствует о выраженной инфильтрации амилоидными фибриллами миокарда желудочка и предсердий.

Summary

Nuclear cardiology has evolved as a powerful subspecialty of nuclear medicine. The main fields of implementing procedures such as SPECT/CT PET/CT and PET/MRI include coronary artery disease, and inflammatory or infiltrative cardiac disorders. With the combined use of functional and morphological imaging, pathophysiological processes of cardiac diseases can be dissected resulting in increased diagnostic accuracy.

References

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:e44-122.
2. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol 2006;13:768-78.
3. Heusch G. Hibernating myocardium. Physiol Rev 1998;78:1055-85.
4. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. Circulation 1998;98:1151-6.
5. Rischpler C, Nekolla S, Schwaiger M. PET and SPECT in heart failure. Curr Cardiol Rep 2013;15:337.
6. Tillisch J, Brunken R, Marshall R et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 1986;314:884-8.
7. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. J Nucl Med 2007;48:1135-46.
8. Heusch P, Nensa F, Heusch G. Is MRI Really the Gold Standard for the Quantification of Salvage From Myocardial Infarction? Circ Res 2015;117:222-4.

легкая цепь) - амилоидозом или ATTR (транстиретин) - амилоидозом. У пациентов с сердечной недостаточностью, но с сохраненной фракцией выброса (СН с ФВ) амилоидоз сердца является распространенной, но недооцененной причиной, и поэтому его следует исключить (20).

Сцинтиграфия с использованием радиофармпрепаратов для визуализации костей (таких как DPD Tc-99m) имеет очень высокую чувствительность, специфичность и положительную прогностическую ценность при диагностике ATTR-амилоидоза сердца (21). Однако, AL-амилоидоз часто негативен при таком сканировании и все еще часто диагностируется с помощью биопсии.

При использовании амилоид-специфических радиофармпрепаратов для ПЭТ, таких как F-18 флорбетапир или F-18 флорбетабен, поражение сердца ATTR - и AL - амилоидозом может быть диагностировано и дифференцировано по интенсивности накопле-

ния радиофармпрепарата (22). Следовательно, амилоидная ПЭТ / МРТ может быть единым диагностическим исследованием для выявления амилоидоза сердца и дифференциации между различными подтипами с помощью ПЭТ, и для оценки функции миокарда и степени сердечной недостаточности левого желудочка с помощью МРТ (Рисунок 4).

Заключение

Ядерная кардиология стала важным направлением ядерной медицины. Основные области применения таких процедур, как ОФЭКТ / КТ, ПЭТ / КТ и ПЭТ / МРТ, включают ишемическую болезнь сердца, воспалительные или инфильтративные заболевания сердца.

При одновременном использовании функциональной и морфологической визуализации при заболеваниях сердца можно выявить патофизиологические процессы, что приводит к повышению точности диагностики.

9. Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-95.
10. Nensa F, Tezgah E, Schweins K et al. Evaluation of a low-carbohydrate diet-based preparation protocol without fasting for cardiac PET/MR imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;24:980-988.
11. Scholtens AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam MG. Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in 18F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med* 2016;57:568-73.
12. Nensa F, Kloth J, Tezgah E et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:785-794.
13. Steger A, Weichert W, Ibrahim T, Rischpler C. Isolated cardiac sarcoidosis: the crucial role of multimodal imaging with positron emission tomography/magnetic resonance imaging in diagnosis and therapy surveillance. *Eur Heart J* 2018;39:488.
14. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol* 2018;28:4086-4101.
15. Schneider S, Batrice A, Rischpler C, Eiber M, Ibrahim T, Nekolla SG. Utility of multimodal cardiac imaging with PET/MRI in cardiac sarcoidosis: implications for diagnosis, monitoring and treatment. *Eur Heart J* 2014;35:312.
16. Wada K, Niitsuma T, Yamaki T et al. Simultaneous cardiac imaging to detect inflammation and scar tissue with (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1180-1182.
17. Hanneman K, Kadoch M, Guo HH et al. Initial Experience With Simultaneous 18F-FDG PET/MRI in the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis and Myocarditis. *Clin Nucl Med* 2017;42:e328-e334.
18. Kiko T, Masuda A, Nemoto A et al. Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:685-687.
19. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:757-767.
20. Ton VK, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:39-44.
21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
22. Kim YJ, Ha S, Kim YI. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018.

Ass.Prof.Dr. Christoph Rischpler (MD)¹
Dr. Felix Nensa (MD)²
Prof. Dr. Tienush Rassaf (MD)³
Prof. Dr. Ken Herrmann (MD)¹
Ken.Herrmann@uk-essen.de

¹Department of Nuclear Medicine
²Institute of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology
³Department of Cardiology and Vascular Medicine
University Hospital Essen
Essen, Germany
www.uk-essen.de/nuklearmedizin/

Personalized Medicine in Colorectal Cancer

Персонализированная медицина при колоректальном раке

Clinical and Biomolecular Factors blaze the Trail

клинические и биомолекулярные факторы определяют тактику лечения

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide with 1.2 million new cases and nearly 600.000 deaths annually [1]. Widely applied screening methods such as fecal occult blood tests or colonoscopy, improvements in tumor surgery and advancements in personalized anti-cancer therapy contributed significantly to a steady improvement of prognosis during the past decades. Personalized medicine aims to define individual prognostic and predictive factors to provide specific anti-cancer treatment (Fig. 1).

Prognostic factors determine the outcome of a patient regardless of the specified treatment. A prognostic factor defines a patient's situation, condition, or a characteristic that serves to estimate the chance of recovery from a disease or the chance of the disease to recur [2]. An ideal prognostic factor allows early staging, is feasible and cheap in daily practice, and enables physicians to accurately specify the etiopathogenesis of a tumor. Besides prognos-

tic factors, predictive factors are of high interest, as well. A predictive factor defines whether a person will respond to a specific treatment or not, regardless of the intrinsic prognosis of the underlying disease [2]. Milestones of personalized oncological treatment are the classical conditions surgical resection, TNM classification [3] (Tumor, Lymph node, Metastasis) of the Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC), and histopathology. Further, identification of specific cancer subgroups based on biomolecular prognostic and predictive factors (such as KRAS mutational status or microsatellite instability) became more relevant and reliable for personalized oncological treatment during the last years. This article discusses well-established and putative future prognostic and predictive markers for colorectal cancer.

Clinical Prognostic and Predictive Factors

Localization of the Tumor

The localization of the primary

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире: ежегодно регистрируется 1,2 миллиона новых случаев и почти 600 тысяч случаев смерти (1). Широко применяемые в течение последних десятилетий методы скрининга, такие как анализ кала на скрытую кровь или колоноскопия, усовершенствования хирургии опухолей и достижения персонализированной противораковой терапии в значительной степени способствовали улучшению прогноза этого заболевания. Персонализированная медицина направлена на определение у каждого пациента прогностических и предиктивных факторов с целью проведения индивидуально подобранной противоопухолевой терапии (Рисунок 1).

Прогностические факторы определяют исход заболевания у пациента, независимо от проводимого лечения, и включают клиническую ситуацию, состояние или характеристики пациента, которые служат для оценки вероятности выздоровления от заболевания или вероятности рецидива заболевания (2). Идеальный прогностический фактор

обеспечивает ранее определение стадии и доступен для применения в повседневной практике. Помимо прогностических факторов, также большой интерес представляют предиктивные факторы, которые определяют, будет ли реагировать пациент на определенное лечение или нет, независимо от изначального прогноза основного заболевания (2). Основные этапы персонализированного онкологического лечения включают традиционную хирургическую резекцию с классификацией TNM (3) (опухоль, лимфатический узел, метастазы) UICC (Union for International Cancer Control) и AJCC (American Joint Committee on Cancer) и гистопатологическое исследование. Кроме того, в последние годы идентификация определенных подгрупп рака на основе биомолекулярных прогностических и предиктивных факторов, таких как мутация KRAS или микросателлитная нестабильность, стало надежной основой для проведения персонализированного онкологического лечения. В этой статье представлены уже широко применяемые и гипотетические прогностические и предиктивные маркеры колоректального рака.

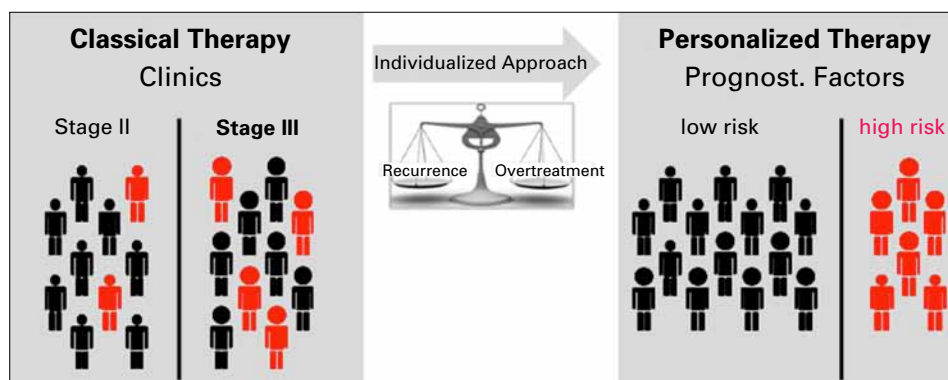


Fig. 1: The right treatment for the right patient: Personalized medicine aims for an individualized treatment approach by prognostic factors. "Theranostics" means application of a specific therapy, based on prognostic factors. In the past, the classical approach for colorectal cancer was adjuvant chemotherapy based on the formal tumor stage. However, current methods are more personalized by applying prognostic factors to categorize low risk and high risk patients (e.g., microsatellite instability or KRAS mutational status).

Рис. 1: Индивидуально подобранное лечение для каждого пациента: персонализированная медицина направлена на индивидуальный подход к лечению с использованием прогностических факторов. «Тераностика» означает применение противоопухолевой терапии, базирующейся на прогностических факторах. В прошлом «классическим» лечебным подходом к колоректальному раку была адъювантная химиотерапия, учитывающая только стадию опухоли. Современные методы более персонализированы за счет определения прогностических факторов для идентификации пациентов с низким и высоким риском (например, микросателлитной нестабильности или мутации гена KRAS).

tumor within the large intestine plays a role in determining of prognosis. Patients presenting with stage II CRC seem to have a similar prognosis for right-sided and left-sided primaries [4], whereas for patients with stage III or IV colon cancer, data suggest a worse prognosis for those with a right-sided primary tumor [5] [6]. The underlying reason for this supposed side-dependent difference in intrinsic tumor biology is not yet well understood, but may be due to embryonic dissimilarities. Right-sided tumors derive from the embryonic midgut whereas left-sided CRCs stem from the embryonic hindgut (Fig. 2) [7].

Histopathology

Assessing the pathologic state of the tumor in accordance with the TNM classification is the gold standard for stag-

ing solid tumors and the most important indicator of outcome as soon as the tumor has been resected [3]. Pathological assessment includes measuring the tumor size and analyzing the resected lymph nodes for metastatic tumor cells. Further, the pathologist determines the differentiation state of the cells, the so-called "Grading" which represents one of the strongest histopathological prognostic factors [8]: the poorer the differentiation state, the more aggressive the tumor.

Besides the assignment of the tumor to a certain T category and the grading, also the histological subtype of cancer is a critical point of specifying the prognosis. More than 90% of CRCs are classical adenocarcinomas deriving from epithelial cells. The tumor histology of the CRC further distincts

Клинические прогностические и предиктивные факторы

Локализация опухоли

Локализация первичной опухоли в толстой кишке играет большую роль в определении клинического прогноза. Пациенты с II стадией КРР, по-видимому, имеют сходный прогноз при правосторонних и левосторонних первичных опухолях (4), в то время как для пациентов с раком толстой кишки III или IV стадии данные свидетельствуют о худшем прогнозе в случае локализации первичной опухоли справа (5, 6).

Основная причина этой предполагаемой, зависящей от стороны тела, различной биологии опухолей еще не до конца ясна, но может быть связана с особенностями эмбрионального развития. Правосторонние опухоли возникают из эмбриональной средней кишки, а левосторонний

КРР — из эмбриональной задней кишки (Рисунок 2)(7).

Гистопатология

Клиническая оценка опухоли в соответствии с классификацией TNM является золотым стандартом для определения стадии солидных опухолей, и самым важным показателем исхода после резекции опухоли (3). Она включает определение размеров опухоли и анализ резецированных лимфатических узлов на наличие метастатических опухолевых клеток. Кроме того, гистолог определяет степень дифференцировки клеток, так называемую «степень злокачественности», которая является одним из наиболее важных гистологических прогностических факторов (8): чем меньше дифференцировка клеток, тем агрессивнее опухоль. Помимо отнесения опухоли к определенной T стадии и опреде-

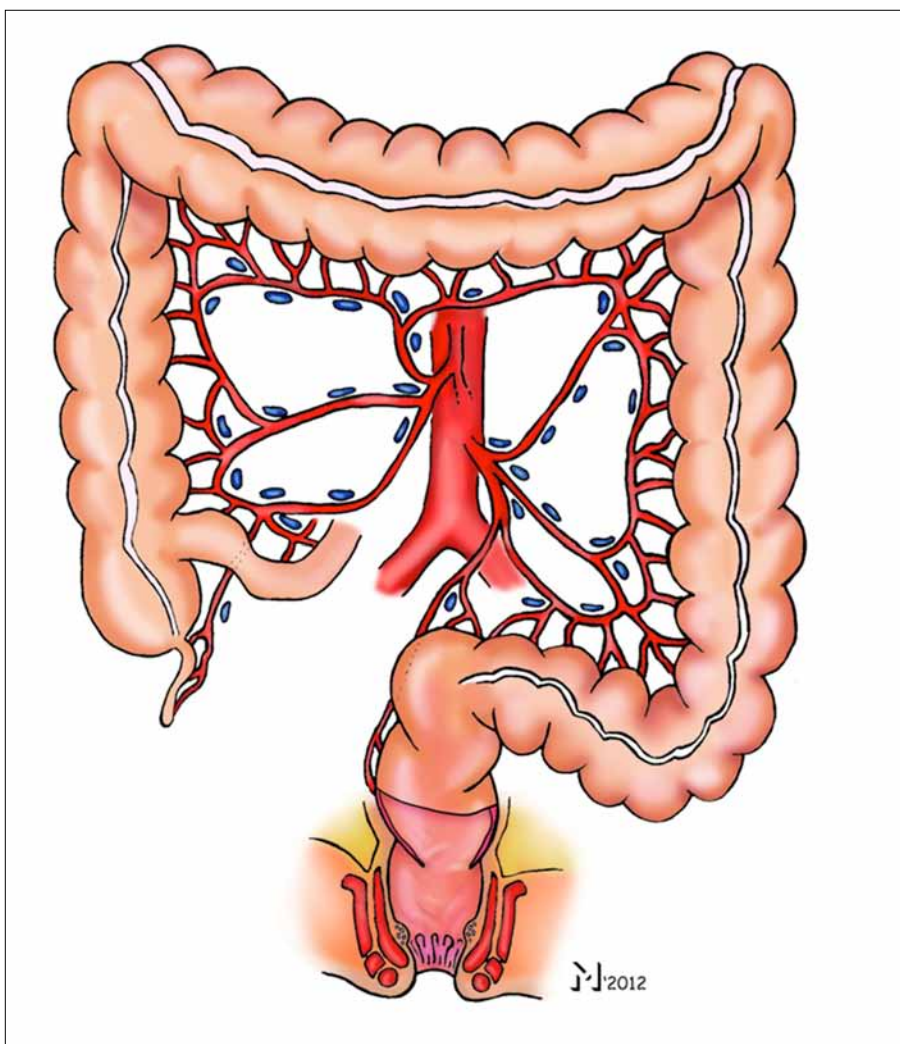


Fig. 2: Patients with advanced colorectal cancer have a poorer prognosis if the primary tumor is located in the left part (splenic flexure or more distal). This may correlate with the embryonic development of the left part of the colon from the hindgut, whereas the more proximal parts of the colon develop from the midgut.

Рис. 2: У пациентов с распространенным колоректальным раком прогноз хуже, если первичная опухоль расположена слева (рядом с изгибом селезенки или дистальнее). Это может быть связано с эмбриональным развитием левого отдела ободочной кишки из задней кишки, в то время как проксимальные отделы ободочной кишки развиваются из средней кишки.

several variants of colorectal adenocarcinomas such as mucinous, signet ring cell, adenosquamous, medullary, micropapillary, serrated, cribriform comedo-type, spindle cell, and undifferentiated (Fig. 3) [9].

Some of the following morphologic variants carry prognostic significance.

• Mucinous Carcinoma

Mucinous CRCs are defined by abundant production of extracellular mucin (ie, mucin comprising ≥ 50 percent of the tumor mass). This histologic type accounts for approximately 11 to 17 percent of all CRCs [10]. Mucinous carcinomas have a predilection for the right side

ления степени дифференцировки клеток, при определении прогноза критическим показателем также является гистологический подтип рака.

Более 90% случаев КРП являются «классическими» аденокарциномами, развивающимися из эпителиальных клеток. Гистологическая классификация КРП

выделяет несколько вариантов аденокарциномы: слизистую, перстеновидноклеточную, аденоплоскоклеточную, медуллярную, микропапиллярную, зубчатую, криброзную, веретенообразную и недифференцированную (Рисунок 3)(9). Некоторые из следующих морфологических вариантов имеют прогностическое значение.

of the colon [11], and they may have a poor responsiveness to upfront (neoadjuvant) chemoradiotherapy [12] and adjuvant chemotherapy [13], even though this is controversial [14]. Mucinous adenocarcinoma often metastasize peritoneally when compared to classical adenocarcinoma. Further, association with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer is possible which means that mucinous adenocarcinoma can lack a proficient DNA mismatch repair system (MSI-H tumors) [15]. In this case, a mucinous adenocarcinoma is regarded as a low-grade tumor whereas microsatellite stable tumors behave more aggressively. Overall, the current literature suggests that the poor prognosis of mucinous adenocarcinoma can be referred to diagnose a more advanced stage than classical adenocarcinoma [10].

• Signet Ring Cell Carcinoma

In some non-gland-forming adenocarcinomas, tumor cells with marginalized nuclei due to intracytoplasmic mucin may be a dominant feature. When ≥ 50 percent of the tumor consists of this cell type, it is classified as a signet ring cell carcinoma. It is an aggressive but rare CRC subtype which accounts for

1–2% of all CRCs with a poor prognosis due to propensity for extensive lymphatic and peritoneal spread [16].

• Adenosquamous Carcinoma

Adenosquamous carcinomas contain areas of squamous differentiation, besides the classical adenomatous components. These rare tumors account for between 0.05 and 0.2 percent of all colorectal CRC. Based on the multivariable hazard regression analyses Masoomi et al. showed that adenosquamous adenocarcinomas are associated with higher overall (Hazard ratio 1.67) and colorectal-specific mortality (Hazard ratio 1.69) as compared with adenocarcinoma [17].

The median overall survival time was significantly greater in the adenocarcinoma group (82.4 months) in comparison with the adenosquamous carcinoma group (35.3 months). Due to its rare occurrence, treatment strategies for this histological subtype are not well established and predictive tools for specific chemotherapeutic or stereotactic regimens are lacking. In conclusion, adenosquamous carcinoma histology should be considered a poor prognostic feature.

• Слизистая карцинома

Слизистый КРР отличается обильной продукцией внеклеточного муцина (он составляет до ≥ 50 процентов массы опухоли). На этот гистологический тип приходится приблизительно от 11 до 17% от всех случаев КРР (10).

Слизистые карциномы имеют предрасположенность к локализации в правой стороне толстой кишки, и они могут плохо реагировать на предварительную (неоадьювантную) химиолучевую терапию (12) и адьювантную химиотерапию (13), хотя это и противоречиво (14). Слизистая аденокарцинома чаще по сравнению с «классическим» вариантом опухоли метастазирует перитонеально.

Кроме того, возможна ассоциация с наследственным неполипозным колоректальным раком, что означает, что при слизистой аденокарциноме может быть повреждена система репарации неспаренных оснований ДНК (MSI-H опухоли) (15).

В этом случае слизистая аденокарцинома считается менее злокачественной опухолью, чем опухоли с микросателлитной нестабильностью, которые ведут себя более агрессивно. В целом, современная литература предполагает, что неблагоприятный прогноз слизистой

аденокарциномы относится к более поздним стадиям, чем в случае «классической» аденокарциномы (10).

• Перстеновидноклеточная карцинома

При некоторых внежелезистых аденокарциномах доминирующим признаком могут быть опухолевые клетки со смещенными, вследствие интрацитоплазматического воздействия муцина, ядрами. Если ≥ 50 % опухоли состоит из этого типа клеток, то она классифицируется как перстеновидноклеточная карцинома. Это агрессивный, но редкий подтип КР, на долю которого приходится 1-2% от всех случаев, с плохим прогнозом из-за склонности к обширному лимфатическому и перитонеальному метастазированию (16).

• Аденоплоскоклеточная карцинома

Аденоплоскоклеточные карциномы, кроме «классических» аденоматозных компонентов, содержат участки с плоскоклеточной дифференцировкой. Эти редкие опухоли составляют от 0,05 до 0,2% всех случаев КРР. На основании многофакторного регрессионного анализа рисков Masoomi с соавтор. показал, что аденоплоскоклеточные аденокарциномы коррелируют с более высокой общей

• Medullary Carcinoma

The medullary carcinoma (MC) is a subtype of adenocarcinoma (0.03% of all sporadic CRCs[18]) with very little or no glandular differentiation. The tumor lesion comprises of large eosinophilic, polygonal cells that grow in solid sheets and are usually infiltrated by lymphocytes. Thirunavukarasu et al.[19] showed that MCs lead to significantly better survival than undifferentiated adenocarcinomas with a relative 2-year survival rate of 73.80% vs. 53.10%. However, significance was not reached for comparison of MCs to poorly differentiated adenocarcinomas, although MC shows favorable survival during the first 20 months.

Peritoneal Carcinomatosis

Peritoneal metastasis (PM) is found in less than 10% of patients at the time of diagnosis, and in general results in a very limited prognosis [20]. However, the combination of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) – applicable especially at high volume centers – can improve median survival from 12.6 months to 22.3 months in this metastasized situation and in rare cases can result in curation [21]. Further, Yonemura

et al. could show that surgery plays a critical role when HIPEC is applied: Patients with complete cytoreduction (no residual visible tumor nodules) had a median survival time of 25.9 compared to 8.0 months in patients with residual visible nodules after CRS [22]. In summary, CRS/HIPEC requires an interdisciplinary approach and thorough selection of the patients which are applicable for this treatment.

Immune Cell Infiltration

Tumor specimens can be examined immunohistochemically for infiltrating immune cells in the tumor tissue as a marker of host immune response against the neoplasm. High levels of immune cell infiltration is a highly significant positive prognostic factor. For instance, MSI-H CRC with a deficient MMR contain numerous lymphoid cells due to presentation of altered protein epitopes on the cell surface. Thus, mutated malignant cells can be recognized by the host immune system. In particular, a high density of CD8+ T cells and CD45RO+ cells (both CD4+ and CD8+ lymphocytes that have been exposed to antigen) within the lymphoid populations are associated with the absence of metastatic invasion, with earlier stage, and with improved survival

(соотношение рисков 1,67) и колоректальной специфической (соотношение рисков 1,69) смертностью по сравнению с обычной аденокарциномой (17). Средний показатель времени выживания был значительно выше в группе пациентов с аденокарциномой (82,4 месяца) по сравнению с группой аденоплоскоклеточной карциномы (35,3 месяца). Вследствие редкой встречаемости этой опухоли, стратегия лечения для этого гистологического подтипа опухоли еще не разработана, и отсутствуют инструменты прогнозирования для химиотерапевтических или стереотаксических методов лечения. Таким образом, аденоплоскоклеточную карциному следует считать плохой прогностической особенностью.

• Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома (МК) является подтипом аденокарциномы (составляет 0,03% от всех случаев sporadic CRC) с очень незначительной или отсутствующей железистой дифференцировкой. Опухоль состоит из крупных эозинофильных, многоугольных клеток, которые растут на солидной пластинке и обычно инфильтрируются лимфоцитами. Thirunavukarasu. с соавт. (19) продемонстрировал, что при МК регистрируется значитель-

но лучшая выживаемость, чем при недифференцированных аденокарциномах (показатель двухлетней выживаемости составил 73,80% и 53,10%, соответственно). Однако не было получено аналогичных данных при сравнении МК с низкодифференцированными аденокарциномами, хотя в случае МК отмечено преимущество относительно выживаемости в течение первых 20 месяцев.

Перитонеальный канцероматоз

Перитонеальные метастазы (ПМ) обнаруживаются менее, чем у 10% пациентов на момент постановки диагноза и, в целом, значительно ухудшают прогноз (20).

В то же время комбинация циторедуктивной хирургии (ЦРХ, CRS) и гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (ГИПХ, HIPEC), особенно в условиях специализированных центров с большой проходимостью, может улучшить средний показатель выживаемости с 12,6 месяцев до 22,3 месяцев, а в редких случаях даже привести к излечению (21).

Кроме того, Yonemura с соавт. продемонстрировал, что хирургическое вмешательство играет критическую роль при применении ГИПХ: у пациентов с полной циторедукцией (без остаточных видимых опухолевых узлов) среднее время выживания со-

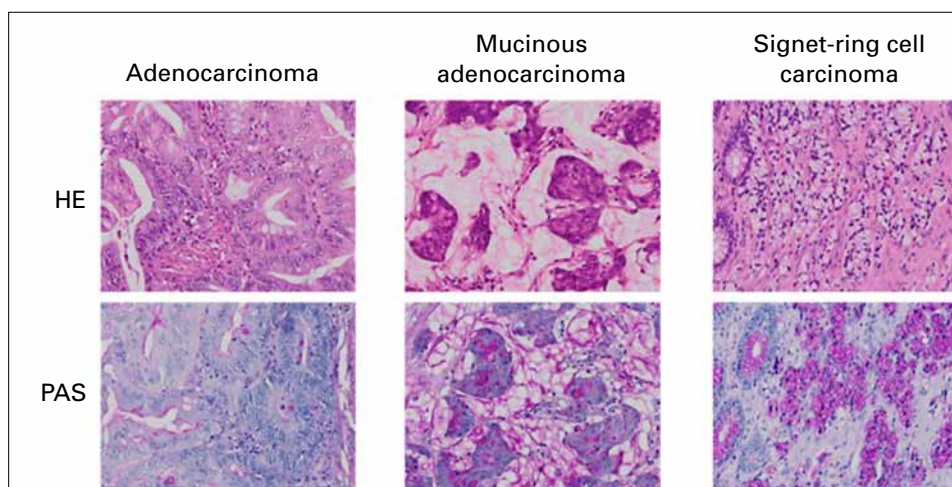


Fig. 3: Classical gland-forming adenocarcinomas with variable size and configuration of the glandular structures represent the vast majority of colorectal cancer, the adenocarcinomas [9]. According to the WHO, mucinous adenocarcinomas are defined as tumors with more than 50% of the lesion being composed of mucin, typically characterized by pools of extracellular mucin that contain malignant epithelium as acinar structures, strips of cells or single cells [9]. Signet ring cell carcinomas have more than 50% of the lesion being composed of tumor cells with prominent intracytoplasmic mucin, typically characterized by large mucin vacuoles that fill the cytoplasm and displace the nucleus [9]. For demonstrating mucin, in addition to the classical Hematoxylin Eosin (HE) staining, Periodic acid-Schiff (PAS) staining is shown.

Рис. 3: «Классические» железистые аденокарциномы с разными размерами и конфигурацией железистых структур выявляются в подавляющем большинстве случаев колоректального рака (9). По данным ВОЗ, слизистые аденокарциномы — это опухоли, которые более чем на 50% состоят из муцина, как правило, внеклеточного, который содержит злокачественный эпителий в виде ацинарных структур, «полосок» из клеток или отдельных клеток (9). Перстеновидноклеточные карциномы состоят на более чем 50% из опухолевых клеток со значительным количеством внутрицитоплазматического муцина, обычно в форме больших вакуолей, которые заполняют цитоплазму и смещают ядро (9). Для обнаружения муцина в дополнение к обычному окрашиванию гематоксилином и эозином рекомендуется окрашивание йодной кислотой и реактивом Шиффа.

[23]. Thus, in order to correlate the quantity of lymphoid cells in a tumor specimen to the patient's outcome, an Immunoscore was developed as a novel instrument for classification of CRC (Fig. 4) [24].

Tumor Budding

Tumor "budding" is a specific tumor border feature that is defined as microscopic clusters of undifferentiated cancer cells just ahead of the invasive front of the tumor [25]. This condition can be considered as an early step of metastasis formation and is associated with a more aggressive and invasive tumor. Jäger et al. [26] showed in their multivariate analysis of locally

advanced tumor specimens a lower relapse-free survival in case of moderate to severe tumor budding (HR 3.44 CI 95 % 1.23- 9.63, $P = 0.018$). Further, tumor budding was associated with a lower response rate to neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer regarding T-Level down-staging ($P < 0.001$) and tumor regression ($P < 0.001$). Thus, tumor budding can also serve as a predictive factor for efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy.

Molecular Prognostic and Predictive Factors

Besides tumor localization, peritoneal carcinomatosis and classical histopathological

stavelet 25,9 месяцев по сравнению с 8,0 месяцами у пациентов с остаточными видимыми узлами после ЦРХ (22). Однако ЦРХ / ГИПХ требует междисциплинарного подхода и тщательного отбора пациентов для этого вида лечения.

Инфильтрация иммунными клетками

Образцы опухолей можно исследовать иммуногистохимически для выявления инфильтрации опухолевой ткани иммунными клетками как маркера иммунного ответа хозяина на новообразование. Высокая степень иммунной клеточной инфильтрации является значимым благоприятным прогностическим фактором.

Например, MSI-H KPP с нарушенной MMR содержит множество лимфоидных клеток вследствие присутствия измененных белковых эпителиев на поверхности опухолевых клеток. Следовательно, мутированные злокачественные клетки могут распознаваться иммунной системой хозяина. В частности, высокая плотность CD8+T-клеток и CD45RO+ клеток (как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов, которые были подвержены воздействию антигена) в лимфоидных популяциях ассоциирована с отсутствием метастазирующей инвазии на более ранней стадии и с увеличением выживаемости (23). Для того, чтобы соотнести количество лимфоидных клеток в образце опухоли с клиниче-

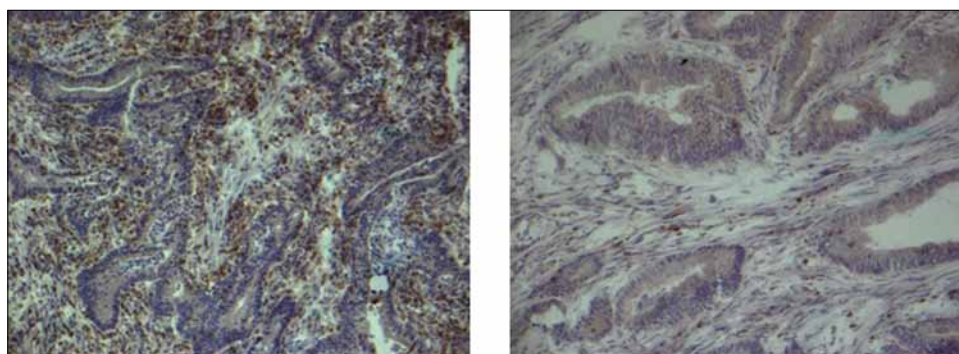


Fig. 4: In tumors with high rates of immune cell infiltration, the host reaction against the malignant cells is more pronounced, leading to a slower growth of the tumor and to a significantly better prognosis. The left panel shows an example of colon cancer with a high rate of T-cell infiltration (left panel, brown immunohistochemistry staining against CD3 T-cell receptor, nuclear counterstaining with hematoxylin in blue) and good prognosis. The right panel shows an example of colon cancer with low T-cell count and poor prognosis.

Рис. 4: В опухолях с высоким показателем инфильтрации иммунными клетками реакция «хозяин против злокачественных клеток» более выраженная, что приводит к более медленному росту опухоли и лучшему прогнозу. На левой панели показан образец рака толстой кишки с высоким показателем инфильтрации Т-клетками (коричневое иммуногистохимическое окрашивание для демонстрации CD3-Т-клеточного рецептора, контрастное окрашивание ядер гематоксилином в синий цвет) и с хорошим прогнозом. На правой панели — образец рака толстой кишки с небольшим количеством Т-клеток и плохим прогнозом.

factors, significant advances in molecular biology have determined the estimation of CRC patients' prognosis during the last decades. Researchers have demonstrated prognostic relevant genetic and epigenetic changes in specific signal transduction pathways. Currently, this is leading to an increased understanding of distinct molecular pathways that co-exist in CRC.

Molecular analyses have shown that the biological origin of all CRCs is not the same, which might explain variances in the inter-individual prognosis and effect of therapy. This new and promising field of research aims to facilitate personalized tailored therapy for every patient, defined by individual specific tumor genetics. Thus, highly active therapies may become possible, while simultaneously reducing unnecessary side effects.

Although current treatment recommendations are largely based on few distinct molecular alterations (microsatellite instability, RAS and BRAF mutations), genomic analysis of colorectal cancer suggests that all CRCs can principally be subdivided into three pathways that are involved in the multi-step development of malignancy: The chromosomal unstable CRCs (CIN, approximately 65-70%), CRCs with microsatellite instability (MSI, approximately 20%) and the CpG island methylator phenotype [27].

Molecular Pathways leading to CRC

Chromosomal Instability (CIN)

65%–70% of sporadic colorectal cancers present with imbalances in chromosome number (aneuploidy) and loss of heterozygosity (LOH). Commonly affected chromosomes are 2p, 5q, 17p, and 18q, respectively.

ским исходом была разработана система Immunoscore как новый инструмент для классификации KPP (Рисунок 4)(24).

Почкование опухоли

Почкование опухоли — это состояние опухоли, при котором в области инвазивного фронта определяются микроскопические кластеры недифференцированных раковых клеток (25). Это состояние можно рассматривать как раннюю стадию формирования метастазов, что ассоциируется с агрессивной и инвазивной опухолью.

Jäger с соавт. (26) показал в многофакторном анализе образцов местно-распространенных опухолей более низкие показатели безрецидивной выживаемости в случаях умеренного и выраженного почкования опухоли (HR 3.44 CI 95% 1.23- 9.63, P= 0.018). Кроме того, была обнаружена корреляция почкования опухоли с более низким показателем ответа на неоадьювантную

химиотерапию при раке прямой кишки относительно уменьшения стадии Т (P <0,001) и регрессии опухоли (P <0,001). Таким образом, почкование опухоли также служит предиктивным фактором эффективности неоадьювантной химиотерапии.

Молекулярные прогностические и предиктивные факторы

Помимо локализации опухоли, перитонеального канцероматоза и «классических» гистологических факторов, за последние десятилетия, благодаря достижениям молекулярной биологии, стали использоваться новые факторы при прогнозировании у пациентов с КРР.

Исследователи определили релевантные генетические и эпигенетические прогностические изменения в сигнальных путях при раке. В настоящее время это привело к большему пониманию различных молекулярных сигнальных каскадов, которые сосуществуют при КРР.

Jen et al.[28] showed that loss 18q is particularly relevant in patients with stage II CRC. In these patients, prognosis is comparable to prognosis of patients with stage III cancer, who normally benefit from adjuvant chemotherapy. In contrast, proficiency of chromosome 18q in stage II CRC leads to a survival rate similar to that of patients with stage I disease and may not require additional therapy. The same study showed in a multiple regression model that loss of 18q was associated with a Hazard Ratio for death of 2.46 (CI 95 % 1.06-5.71, $P < 0.036$). Watanabe et al.[29] defined tumors as CIN-high (LOH ratio $> 33\%$) and CIN-low (LOH ratio $< 33\%$). Further, CIN-high was subdivided into mild CIN-high ($33\% < \text{LOH ratio} < 75\%$) and severe CIN-high (LOH ratio $> 75\%$). They showed that survival was the poorest in severe CIN-high tumors and the best in CIN-low tumors. Finally, multivariate regression analysis showed that CIN phenotype was an independent poor prognostic factor for disease free survival and overall survival.

Microsatellite Instability (MSI)

DNA mismatch repair deficiency (dMMR) leads to microsatellite instability (MSI). Approximately 20 % of CRC display MSI. Mutations in the genes MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 encoding for the MMR proteins lead to loss of function and consequently to accumulation of DNA mutations in small repetitive sequences and MSI which drives mutagenesis (Fig. 5). It can occur either in hereditary nonpolyposis

colorectal cancer (HNPCC) or sporadic CRC. Two-thirds of MSI tumors are sporadic whereas one-third are familial, which is known as the Lynch syndrome [30]. Sporadic MMR-associated CRC can overlap with the CpG island methylator phenotype [31] and 50% show BRAF mutations [30]. CRCs deficient in MMR combine distinct features such as origin in the right-sided colon [32], prominent lymphocyte infiltration due to increased presentation of altered epitopes on the cell surface, poorly differentiated morphology, mucinous or signet ring differentiation [33] and association with a favorable prognosis in early stage. For instance, stage II CRC with MSI have better clinical outcomes and lower recurrence rates without adjuvant treatment than patients without MSI tumors [34, 35]. However, the prognostic value decreases in stage III CRC. Patients with stage III MSI CRC do not have better OS than those with stage III CRC without MSI [36-38]. In summary, MSI has been recognized as an independent good prognostic factor in early-stage colon cancer [39, 40], but its prognostic effect remains uncertain in metastasized CRC [41, 42].

The MSI-H phenotype can not only serve as a prognostic factor but also predict response to chemotherapy. Because a functioning mismatch repair system is required for cytotoxicity by incorporation of 5-FU into DNA, patients with MSI-H colorectal cancer do not benefit from adjuvant therapy with 5-fluorouracil but suffer from putative side-effects [32]. Therefore,

Молекулярный анализ показал, что биологическое происхождение подтипов КРР не идентично, что может объяснить различные прогнозы и эффективность терапии для каждого подтипа. Эта новая и многообещающая область исследований направлена на предоставления каждому пациенту персонализированной терапии, которая определяется индивидуальной генетикой опухоли. Следовательно, можно разработать высокоэффективные методы лечения, одновременно уменьшая ненужные побочные эффекты.

Хотя современные рекомендации по лечению в значительной степени базируются на нескольких молекулярных изменениях (микросателлитной нестабильности, RAS и BRAF мутациях), геномный анализ колоректального рака позволяет предположить, что могут быть выделены, в зависимости от сигнальных путей, которые участвуют в многоэтапном развитии злокачественного образования, три основных формы колоректального рака: КРР с хромосомной нестабильностью CIN (приблизительно 65-70%), КРР с микросателлитной нестабильностью MSI (приблизительно 20%) и КРР с метилирующим фенотипом CpG - островков (27).

Молекулярные сигнальные пути, приводящие к развитию КРР

Хромосомная нестабильность (CIN)

В 65% -70% случаев sporadического колоректального рака присутствует дисбаланс в количестве хромосом (анеуплоидия) и потеря гетерозиготности (LOH). Обычно поражены хромосомы 2p, 5q, 17p и 18q, соответственно. Jen с соавт. (28) показал, что

потеря хромосомы 18q особенно значима у пациентов с II стадией КРР. У них прогноз сопоставим с прогнозом у пациентов с раком III стадии, которые хорошо отвечают на адъювантную химиотерапию.

Напротив, сохранность хромосомы 18q при II стадии КРР обеспечивает выживаемость, аналогичную выживаемости пациентов с I стадией, поэтому может не потребоваться проведение дополнительной терапии. Это же исследование продемонстрировало на мультифакторной регрессионной модели, что 18q ассоциирована с показателем риска смерти 2,46 (CI 95% 1.06-5.71, $P < 0.036$).

Watanabe с соавт. (29) выделил опухоли с CIN высокой степени (показатель LOH $> 33\%$) и с CIN низкой степени (показатель LOH $< 33\%$). Кроме того, опухоли с CIN высокой степени были разделены на опухоли с умеренной CIN высокой степени ($33\% < \text{показатель LOH} < 75\%$) и с тяжелой CIN высокой степени (показатель LOH $> 75\%$).

Они показали, что выживаемость была самой низкой при опухолях с тяжелой CIN высокой степени и самой высокой при опухолях с CIN низкой степени.

Наконец, мультифакторный регрессионный анализ показал, что CIN фенотип является независимым неблагоприятным прогностическим фактором относительно безрецидивной и общей выживаемости.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

Нарушение механизма репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) приводит к микросателлитной нестабильности (MSI). Примерно в 20% случаев КРР обнаруживается MSI.

UICC stage II/III patients with MSI-H CRC should not receive adjuvant 5-FU chemotherapy. However, they showed an improved response to irinotecan-based chemo therapy [43, 44].

Recently introduced immune checkpoint inhibitors constitute a promising treatment option for this subgroup of patients. In 2017, Pembrolizumab was approved by the FDA for treatment of MSI-H metastatic CRC.

CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)

CpG islands are genomic regions containing a large number of cytosine and guanine nucleotides, located in 5' regulatory regions (promoter regions) of specific genes [45]. The CpG island methylator phenotype (CIMP) is observed in 18% of colorectal cancers. In particular, CpG methylation of specific gene promoters such as tumor suppressor genes leads to gene silencing and subsequently to formation of premalignant lesions.

CIMP can be associated with abnormalities in the gene products of BRAF, KRAS and TP53, and oftentimes with the MSI phenotype. Ogino et al. [46] showed in their prospective study that CIMP-high in general is independently associated with a lower cancer-specific mortality (adjusted HR 0.44, CI 95% 0.22-0.88). Interestingly, BRAF mutations themselves were associated with higher cancer-specific mortality (HR 1.97, CI 95% 1.13-3.42), but the combination of CIMP-high and BRAF seemed to be eliminate this negative effect.

KRAS Mutation

KRAS was first identified in the eponymous Kirsten Rat Sarcoma virus. The GTPase KRAS is an intracellular effector acting downstream of epidermal growth factor receptor (EGFR; Fig. 6). KRAS is mutated in 35 – 45% of CRC and in 45% of metastatic CRC [47]. As a proto-oncogene, it can drive mutagenesis in normal tissue. Somatic alterations in codons 12, 13 and 61 of KRAS gene predict innate resistance to monoclonal antibodies targeting EGFR. Multiple retrospective analyses showed that mutated RAS is associated with negative prediction regarding efficacy of EGFR antibody cetuximab [48] and panitumumab [49] since the EGFR pathways is consecutively active regardless of receptor inhibition. Thus, only RAS wildtype would benefit from EGFR-targeted antibodies. Several studies showed a high advantage in survival in RAS wildtype stage IV tumors that are left-sided, and therefore, those patients should be treated with chemotherapy plus EGFR antibody as first line treatment [50]. Screening for KRAS and NRAS mutations is now mandatory in metastatic colon cancer before targeting the EGFR pathway with biologicals [51].

BRAF Mutation

The human BRAF gene encodes the serine/threonine-protein kinase B-Raf and is embedded in the cell growth-mediating MAP kinase /ERK signaling pathway (Fig. 6). Mutations in BRAF are present in approximately 10% of all CRC patients [52] and occur as V600E mutation in 95% of all

Мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, кодирующих белки MMR, приводят к потере функции и, следовательно, к накоплению мутаций ДНК в небольших повторяющихся последовательностях и MSI, которые обуславливают мутагенез (Рисунок 5). Такие нарушения возникают при наследственном неполипозном колоректальном раке (ННКРР) или спорадическом КРР. Две трети опухолей с MSI являются спорадическими, одна треть — семейными, которые известны как синдром Линча (30). При спорадическом ММР - ассоциированном КРР может обнаруживаться метиляторный фенотип CpG - островков (CIMP) (31), а в 50% случаев — мутации BRAF (30).

КРР с поврежденной ММР отличается ряд особенностей: локализация в правостороннем кишечнике (32), выраженная инфильтрация лимфоцитами вследствие повышенного количества измененных эпителиальных клеток, низкодифференцированная морфология, слизистая или перстеновидноклеточная дифференцировка (33) и ассоциация с благоприятным прогнозом на ранней стадии.

Например, пациенты с КРР II стадии с MSI имеют лучшие клинические результаты и более низкие показатели рецидивов без адъювантного лечения, чем пациенты без MSI (34, 35). Однако прогностическая ценность снижается при КРР III стадии. У пациентов с III стадией КРР с MSI не отмечается лучшей общей выживаемости по сравнению с пациентами с КРР III стадии без MSI (36-38).

Таким образом, MSI была признана независимым благоприятным прогностическим фактором на ранних стадиях рака толстой

кишки (39, 40), но прогностический эффект остается неопределенным при метастатическом КРР (41, 42).

Фенотип MSI-H может не только служить прогностическим, но и предиктивным фактором для оценки ответа на химиотерапию. Поскольку функционирующая система репарации оснований ДНК необходима при цитотоксическом лечении 5-FU, пациенты с колоректальным раком с MSI-H не получают преимуществ от адъювантной терапии 5-фторурацилом, но страдают от предполагаемых побочных эффектов (32). Таким образом, пациенты с II / III стадиями MSI-H КРР по классификации UICC не должны получать адъювантную химиотерапию 5-FU. Однако они показали улучшенный ответ на химиотерапию на основе иринотекана (43, 44). Недавно введенные в практику ингибиторы иммунной контрольной точки представляют собой перспективный вариант лечения для этой подгруппы пациентов. В 2017 году пембролизумаб был одобрен FDA для лечения метастатического КРР с MSI-H.

Метиляторный фенотип CpG-островков (CIMP)

CpG-островки представляют собой участки генома, содержащие большое количество цитозинового и гуанинового нуклеотидов, расположенных в 5 - ти специфических регуляторных (промоторных) локусах (45). Метиляторный фенотип CpG-островков (CIMP) наблюдается в 18% случаев колоректального рака. В частности, CpG метилирование генов - супрессоров опухоли, приводит к их «молчанию» и последующему образованию предраковых опухолей. CIMP может быть ассоциирован с аномаль-

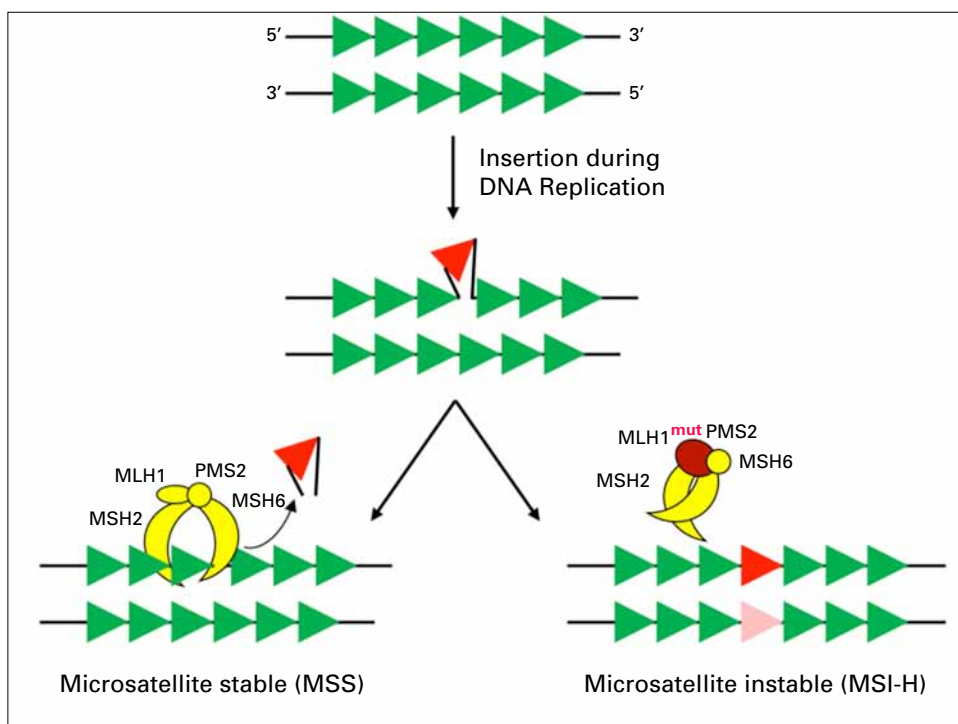


Fig. 5: In cells with proficient mismatch repair system (MMR), accidental base insertions during DNA replication are corrected automatically (left panel). In tumor cells with deficient mismatch repair system, base insertions of small repetitive DNA sequences cannot be repaired, also known as microsatellite instability (MSI, right panel).

Рис. 5: В клетках с нормальной системой репарации неспаренных оснований (MMR), их случайные вставки во время репликации ДНК исправляются автоматически (слева). В опухолевых клетках с поврежденной системой репарации нарушения вставки малых повторяющихся последовательностей ДНК не могут быть исправлены, что известно как микросателлитная нестабильность (MSI, справа).

cases [53]. It acts downstream of RAS, therefore mutation of this proto-oncogene reduces efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted therapy with a monoclonal antibody (mAb, e.g. Cetuximab). De Roock et al.[54] showed in their multicenter retrospective trial that BRAF-mutated patients had significantly lower response rate to anti-EGFR therapy than those with wild-type BRAF (8.3% vs. 38.0%, $P < 0.0012$). Further, Souglakos et al.[55] demonstrated that BRAF mutations in primary CRC mark patients with poor prognosis regardless of specific treatment regimen. BRAF and KRAS mutations were associat-

ed with poorer survival (HR 2.8 and 1.76, respectively). BRAF mutation also shows increased risk of peritoneal and distant lymph node metastasis. Several studies, such as Souglakos et al. have suggested BRAF mutant tumors are resistant to standard chemotherapy whilst others have suggested the association between BRAF mutant tumors and treatment resistance is minimal and non-significant [56]. Patients with a BRAF mutated tumor have the poorest prognosis of all metastasized CRCs [57]. It is present in 9%–12% of patients with early-stage disease and in 5%–10% of patients with metastases [42].

ными белками, продуцируемыми генами BRAF, KRAS и TP53 и часто с MSI фенотипом. Ogino с соавт. (46) показал в своем проспективном исследовании, что CIMP с высоким уровнем метилирования в целом коррелирует с более низкой смертностью от рака (HR 0,44, 95% CI 0,22-0,88). Интересно, что сами мутации BRAF ассоциированы с более высокой смертностью от рака (HR 1,97, 95% CI 1,13-3,42), но комбинация CIMP с высоким уровнем метилирования и BRAF, по-видимому, устраняла этот негативный эффект.

KRAS мутация

Ген KRAS был впервые идентифицирован у крыс с вирусом

саркомы Кирстена. ГТФазы KRAS являются внутриклеточными эффекторами, активирующим ингибирование EGFR — рецептора эпидермального фактора роста. (Рисунок 6).

KRAS мутация обнаруживается в 35-45% случаях КРР и в 45% случаях метастатического КРР (47). Как протоонкоген, он может вызывать мутагенез в нормальной ткани. Соматические повреждения в кодонах 12, 13 и 61 гена KRAS предполагают врожденную резистентность к моноклональным антителам, нацеленным на EGFR.

Многочисленные ретроспективные анализы показали, что мутированные RAS ассоциированы с негативным прогнозом относи-

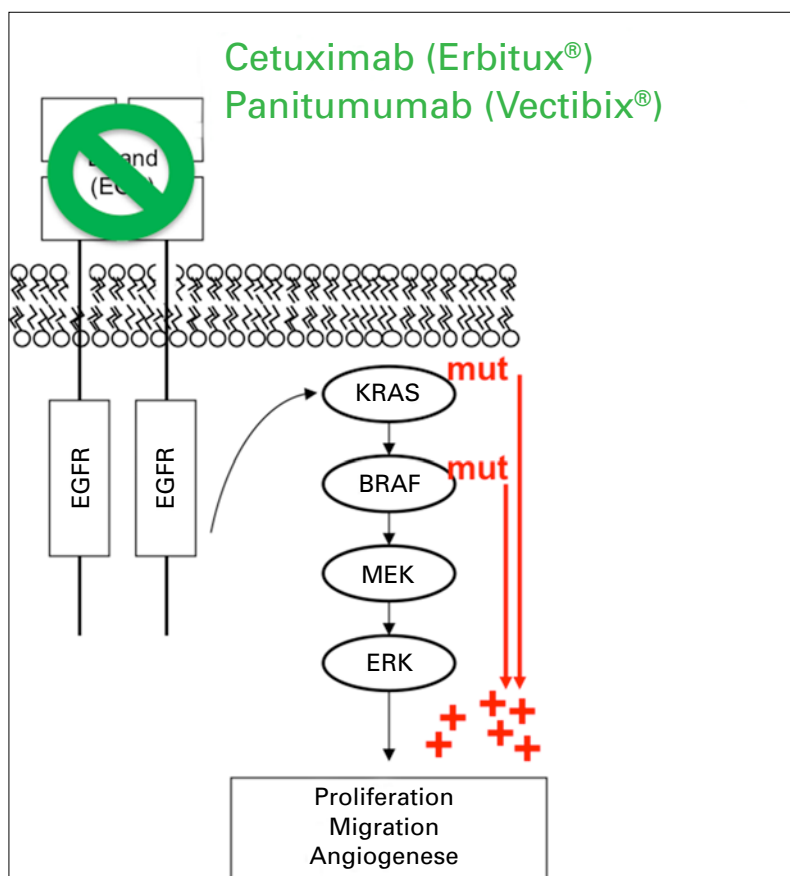


Fig. 6: KRAS and BRAF are protooncogenic mitogen activated protein kinases (MAPK), which act downstream of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Inhibition of EGFR-Signaling by specific antibodies leads to reduced tumor growth and better prognosis. However, mutations that lead to a constitutively active KRAS (or BRAF) gene product reduce the prognosis and cannot be treated by upstream inhibition with EGFR-antibodies.

Рис. 6: KRAS и BRAF являются протоонкогенными митоген-активируемыми протеин-киназами (МАРК), которые активизируют ингибирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибирование EGFR таргетированными антителами приводит к замедлению роста опухоли и улучшению прогноза. Однако мутации, которые приводят к активизации гена KRAS (или BRAF), ухудшают прогноз и опухоли не могут быть излечены путем прямого ингибирования EGFR антителами.

Clinical Implications

Modern treatment regimens are complex and require the collaboration of many disciplines, including Gastroenterology, Pathology, Radiology, Radiation Oncology, and Surgery. The exact diagnosis and treatment decisions shall be discussed in Multidisciplinary Tumor Boards, including representatives of all these disciplines. Here, recommendations like upfront surgery, neoadjuvant chemotherapy, chemora-

diation, or palliative treatment are determined. Best results can be achieved if all staging and treatment procedures are performed within one experienced multidisciplinary center. The Klinikum rechts der Isar in Munich, Germany, is an example for a large-scale center including all disciplines in one complex. Specialized gastrointestinal centers of the highest level are defined not only by their local certification, but by holding the title of a Compre-

тельно применения EGFR - анти-тел цетуксимаба (48) и панитумумаба (49), поскольку сигнальные пути EGFR активны независимо от ингибирования рецептора. Таким образом, антитела к EGFR могут быть эффективны только при опухоли с RAS дикого типа. Несколько исследований показали большое преимущество относительно выживаемости при левосторонних опухолях IV стадии с RAS дикого типа, поэтому у таких пациентов следует поводить химиотерапию плюс лечение

EGFR- антителом в качестве терапии первой линии (50). Скрининг на мутации KRAS и NRAS при метастатическом раке толстой кишки в настоящее время является обязательным перед назначением биологических препаратов, воздействующих на сигнальный путь с EGFR (51).

BRAF мутация

Ген BRAF у человека кодирует серин / треонин-протеинкиназу B-Raf и встраивается в клеточный сигнальный путь MAP-киназы

hensive Cancer Center. This is the highest certification by the Deutsche Krebshilfe for a national Oncological Center of Excellence. The Klinikum rechts der Isar further participates in the NCT MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication) Program, a central platform for comprehensive, multidimensional characterization of cancer patients. During all these procedures, radical surgical tumor resection is the most important prerequisite for a reliable estimation of prognosis, based on clinical and molecular parameters. Oncological centers should offer the whole repertory of open surgery, laparoscopy, and robotic operations. This allows stage dependent and risk adapted sophisticated surgical resections, individually tailored to every patient.

Conclusion

The parameters that determine pathologic tumor stage remain the strongest predictors of outcome for patients with colorectal cancer [3]. Central pathological factors that have prognostic value are the TNM staging system and the histological differentiation of the tumor cells (grading). However, other clinical, molecular, and histologic features affect prognosis independently of histological stage. In locally advanced cancer, new biomolecular predictors of therapy efficacy can help decision making. Either highly aggressive multimodal therapy regimens can be applied, or limited resections and sparing of systemic anti-tumoral therapies with putative side effects, based on individual characteristic of every patients

and tumor. Up to know, stratifying patients based on distinct altered oncogenic molecular patterns showed to be effective. Determination of MSI-H is associated with a highly favorable prognosis in early-stage cancers [35].

Furthermore, MSI also serves as a predictive marker: UICC stage II/III patients do not benefit from a fluoropyrimidin-based monotherapy. They should rather be treated with irinotecan-based chemotherapies (e.g. FOLFIRI) [32]. In metastasized CRC, mutational analysis of KRAS and BRAF mutations proved to have predictive value. Additional treatment with biologicals such as cetuximab [48] or panitumumab [49] do not show any effect if genomic mutations of KRAS (or BRAF) are present. Even though, surgery and complete resection of the malignant lesion remain central part of determination the prognosis of a patient, adjuvant treatment options are highly influenced by clinical and biomolecular predictive and prognostic markers. Future advancements will help to further improve outcomes and apply personalized medicine for each patient.

/ ERK, регулирующий рост клеток (Рисунок 6). Мутации BRAF присутствуют приблизительно у 10% всех пациентов с КРР (52) и в 95% всех случаев являются мутацией V600E (53). BRAF воздействует на RAS, следовательно, мутация этого протоонкогена снижает эффективность терапии, направленной на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) с помощью моноклонального антитела (mAb, например, Cetuximab). De Roock с соавт. (54) в многоцентровом ретроспективном исследовании выявили у пациентов с мутацией BRAF значимо более низкий показатель ответа на анти-EGFR-терапию, чем у пациентов с BRAF дикого типа (8,3% против 38,0%, $P < 0,0012$).

Souglakos с соавт. (55) продемонстрировали, что мутации BRAF у пациентов с первичным КРР обуславливают неблагоприятный прогноз, независимо от схемы лечения. Мутации BRAF и KRAS были ассоциированы с худшей выживаемостью (HR 2,8 и 1,76, соответственно). Мутация BRAF также показывает повышенный риск перитонеального метастазирования и поражения отдаленных лимфатических узлов. Несколько исследователей, таких как Souglakos с соавт. предположили, что опухоли с BRAF мутацией резистентны к стандартной химиотерапии, тогда как другие считают, что связь между этой мутацией и резистентностью к лечению минимальна и незначительна (56). Пациенты с опухолью и мутацией BRAF имеют самый плохой прогноз среди пациентов с метастатической формой КРР (57). Она обнаруживается у 9–12% пациентов с ранней стадией заболевания и у 5–10% пациентов с метастазами (42).

Клиническое значение

Современные схемы лечения сложны и требуют сотрудничества многих специалистов, включая гастроэнтерологов, гистологов, радиологов, радиоонкологов и хирургов. Точный диагноз и тактика лечения должны обсуждаться на междисциплинарных комиссиях по лечению рака, включающих представителей всех этих дисциплин. На них разрабатываются такие рекомендации, как хирургическое вмешательство, неоадьювантная химиотерапия, химиолучевое или паллиативное лечение. Наилучшие результаты могут быть достигнуты, если диагностика и лечение проводятся в одном многопрофильном центре. Клиника Klinikum rechts der Isar в Мюнхене, Германия, является примером крупного центра, включающего все дисциплины в одном комплексе.

Специализированные гастроэнтерологические центры самого высокого уровня отличаются не только местной сертификацией по всем дисциплинам, но и носят название Комплексного онкологического центра. Это самая высокая сертификация противораковой ассоциации Deutsche Krebshilfe для немецких онкологических специализированных центров. Клиника Klinikum rechts der Isar также участвует в программе NCT MASTER (Молекулярно-ориентированная стратификация для эрадикации опухолей), что обеспечивает комплексную многофакторную оценку онкологических пациентов. Среди всех этих терапевтических методов радикальная хирургическая резекция опухоли является наиболее важной предпосылкой для надежной оценки прогноза,

Literature

1. Ferlay, J., et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010. 127(12): p. 2893-917.
2. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms. 2018; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>.
3. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. 2017, West Sussex: John Wiley & Sons.
4. Weiss, J.M., et al., Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. 4401-9.
5. Price, T.J., et al., Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*, 2015. 121(6): p. 830-5.
6. Loupakis, F., et al., Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(3).
7. Meguid, R.A., et al., Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2388-94.
8. Nitsche, U., et al., Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016. 142(11): p. 2357-66.
9. Bosman, F.T., et al., *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. 2010, Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
10. Minsky, B.D., et al., Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 1987. 60(12): p. 3103-12.
11. Nitsche, U., et al., Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*, 2013. 258(5): p. 775-82; discussion 782-3.
12. Shin, U.S., et al., Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(8): p. 2232-9.
13. Lee, D.W., et al., Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer*, 2013. 108(10): p. 1978-84.
14. Hugen, N., et al., Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24(11): p. 2819-24.
15. Leopoldo, S., et al., Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(5): p. 1429-39.
16. Nissan, A., et al., Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum*, 1999. 42(9): p. 1176-80.
17. Masoomi, H., et al., Population-based evaluation of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(5): p. 509-14.
18. Lanza, G., et al., Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2429-38.
19. Thirunavukarasu, P., et al., Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. *Int J Oncol*, 2010. 37(4): p. 901-7.
20. Sadeghi, B., et al., Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*, 2000. 88(2): p. 358-63.
21. Vervaa, V.J., et al., 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): p. 3737-43.
22. Yonemura, Y., E. Canbay, and H. Ishibashi, Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *ScientificWorldJournal*, 2013. 2013: p. 978394.
23. Mlecnik, B., et al., Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 610-8.
24. Galon, J., et al., Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*, 2014. 232(2): p. 199-209.
25. Hase, K., et al., Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(7): p. 627-35.
26. Jager, T., et al., The potential predictive value of tumor budding for neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2018.
27. Pino, M.S. and D.C. Chung, The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 2010. 138(6): p. 2059-72.
28. Jen, J., et al., Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994. 331(4): p. 213-21.
29. Watanabe, T., et al., Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(18): p. 2256-64.
30. Kawakami, H., A. Zaan, and F.A. Sinicrope, Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2015. 6(6): p. 676-84.
31. Herman, J.G., et al., Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(12): p. 6870-5.
32. Popat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 2005. 23(3): p. 609-18.
33. Jass, J.R., et al., Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*, 1998. 42(5): p. 673-9.
34. Hutchins, G., et al., Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(10): p. 1261-70.
35. Sargent, D.J., et al., Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon

основанного на клинических и молекулярных характеристиках. Онкологические специализированные центры должны располагать всем спектром открытых операций, лапароскопических и роботизированных вмешательств. Это позволяет выполнять сложные хирургические резекции с учетом стадии и индивидуального риска у каждого пациента.

Заключение

Характеристики, определяющие стадию злокачественной опухоли, остаются наиболее важными предикторами клинического исхода заболевания у пациентов с колоректальным раком (3). Главными факторами, которые имеют прогностическое значение, являются стадия рака по системе TNM и гистологическая дифференцировка опухолевых клеток (степень злокачественности).

Однако, на прогноз, независимо от гистологического результата, влияют и другие клинические, молекулярные и гистологические особенности. При местно-распространенном раке новые биомолекулярные предикторы эффективности лечения могут помочь в принятии терапевтических решений.

Применяются ли агрессивные схемы мультимодальной терапии или ограниченные резекции и щадящая системная противоопухолевая терапия с предполагаемыми побочными эффектами, все они должны базироваться на индивидуальных характеристиках каждого пациента и опухоли. Как известно, стратификация пациентов, основанная на изменениях онкогенных молекулярных структур, оказалась достаточно эффективной.

Присутствие MSI-H ассоциировано с благоприятным прогнозом при раке на ранней стадии (35). Кроме того, MSI также служит предиктивным маркером: например, пациенты с II / III стадией по классификации UICC не отвечают на монотерапию фторпиримидином. Поэтому, им, вероятно, следует проводить химиотерапию с иринотеканом (например, FOLFIRI)(32).

При метастатическом KPP доказана прогностическая ценность анализа на присутствие мутаций KRAS и BRAF. Если выявлены такие изменения, то дополнительное лечение биологическими препаратами, такими как цетуксимаб или панитумумаб не дает положительного эффекта. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство и полная резекция злокачественного образования остаются основными факторами для определения прогноза заболевания у пациента, на выбор варианта адъювантного лечения сильно влияют клинические и биомолекулярные предиктивные и прогностические маркеры.

Будущие достижения помогут дальнейшему улучшению результатов лечения и применению методов персонализированной медицины у каждого пациента.

- cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(15_suppl): p. 3507-3507.
36. Zaanan, A., et al., Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(23): p. 7470-8.
 37. Roth, A.D., et al., Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(21): p. 1635-46.
 38. Sinicrope, F.A., et al., Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2013. 31(29): p. 3664-72.
 39. Merok, M.A., et al., Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol*, 2013. 24(5): p. 1274-82.
 40. Klingbiel, D., et al., Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(1): p. 126-32.
 41. Muller, C.I., et al., Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(11): p. 1033-9.
 42. Tran, B., et al., Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4623-32.
 43. Fallik, D., et al., Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*, 2003. 63(18): p. 5738-44.
 44. Bertagnolli, M.M., et al., Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*, 2009. 27(11): p. 1814-21.
 45. Issa, J.P., CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(12): p. 988-93.
 46. Ogino, S., et al., CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*, 2009. 58(1): p. 90-6.
 47. Modest, D.P., et al., Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*, 2016. 27(9): p. 1746-53.
 48. Van Cutsem, E., et al., Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(7): p. 692-700.
 49. Douillard, J.Y., et al., Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): p. 1023-34.
 50. Arnold, D., et al., Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, 2017. 28(8): p. 1713-1729.
 51. Van Cutsem, E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2016. 27(8): p. 1386-422.
 52. Nitsche, U., et al., Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer. *Ann Surg*, 2012. 256(5): p. 763-71; discussion 771.
 53. Tol, J., I.D. Nagtegaal, and C.J. Punt, BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(1): p. 98-9.
 54. De Roock, W., et al., Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 753-62.
 55. Souglakos, J., et al., Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2009. 101(3): p. 465-72.
 56. Richman, S.D., et al., KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5931-7.
 57. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1306-15.

Dr. Dr. Ulrich Nitsche (MD, PhD)
Christian Stöß
Ass.Prof. Dr. Dirk Wilhelm (MD)
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)

Department of Surgery
Klinikum rechts der Isar
Technical University Munich
Ismaninger Str. 22
81675 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4140 2121
Fax: ++49 - (0) 89 - 4140 4870
Ulrich.Nitsche@tum.de
Helmut.Friess@tum.de
www.mri.tum.de/chirurgie

Management of Uterine Fibroids

Лечение миомы матки

Introduction

Uterine fibroids (or leiomyomas or myomas) are the most common benign tumors of the female pelvis and are clinically apparent in up to 25% of women aged between 30 to 50 years [1-4]. Their growth is dependent on female reproductive hormones and they are classified according to their localization. Most patients with uterine fibroids are asymptomatic, but pain, prolonged and acyclic bleeding, anemia, infertility or complications during pregnancy can be associated symptoms. In retrospective evaluations of hysterectomy specimens, 77% of uteri were found to have uterine fibroids, but only 12-25% of adult women with uterine fibroids are considered to be symptomatic [2,3].

In the US, costs for uterine fibroids have been estimated with approximately 2.1 billion dollar in the year 2000 [5] and are reasons for increased health care and work loss costs [3, 6].

Key Words: leiomyoma, fibroid, myoma, surgical treatment, nonsurgical treatment

Etiology and Pathophysiology

Uterine fibroids are nodular structures within the myometrium, consisting of smooth muscle cells with different percentages of conjunctive tissue and are classified based on their localization.

Although it is a benign disease, most uterine leiomyomas show an abnormality of their chromosomes similar to a malignancy, nevertheless, a transformation to a malignant disease (especially a uterine leiomyosarcoma) happens very rarely (0,05-0,28%) and it is believed that malignant leiomyosarcomas and benign leiomyomas have a different pathophysiology [1]. Accordingly, leiomyomas are the most common benign tumors of the female pelvis whereas the uterine sarcoma is an extremely rare disease (2-3/1000 women).

The origin of leiomyomas is still not entirely understood, most likely reproductive hormones and a genetic predisposition are main factors for their development. The growth of uterine fibroids seems to be depend-

Вступление

Фибромиомы матки (или лейомиомы, или миомы) являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями женского малого таза и клинически проявляются у 25% женщин в возрасте от 30 до 50 лет (1-4). Их рост зависит от женских половых гормонов, миомы классифицируются в соответствии с их локализацией. Большинство пациентов с миомой матки не имеют симптомов, но у них могут быть болезненные, продолжительные и ациклические кровотечения, анемия, бесплодие или осложнения во время беременности, обусловленные наличием опухоли.

При ретроспективном анализе образцов ткани, полученных при гистерэктомии, в 77% случаев были обнаружена миома матки, но только у 12-25% взрослых женщин с миомой матки присутствуют симптомы (2, 3). В 2000 году в США затраты на лечение миомы матки составили примерно 2,1 млрд долларов (5) и являются причинами увеличения расходов на здравоохранение и пособия при потере работы (3, 6).

Ключевые слова: лейомиома, фибромиома, миома, хирургиче-

ское лечение, консервативное лечение

Этиология и патофизиология

Миомы матки — это узловые образования из гладкомышечных волокон в миометрии, содержащие некоторое количество соединительной ткани, которые классифицируются с учетом их локализации.

Несмотря на то, что это доброкачественные опухоли, в большинстве случаев в клетках маточных лейомиом выявляется хромосомная аномалия, аналогичная изменениям хромосом в злокачественных образованиях, однако их малигнизация (особенно трансформация в лейомиосаркому) встречается крайне редко (0,05-0,28%), и считается, что злокачественные лейомиосаркомы и доброкачественные лейомиомы имеют различную патофизиологию (1).

Соответственно, лейомиомы являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями женского таза, тогда как саркома матки — это крайне редкое заболевание (2-3 случая на 1000 женщин).

Причины возникновения лейомиом до сих пор не совсем ясны, но, очевидно, что основными

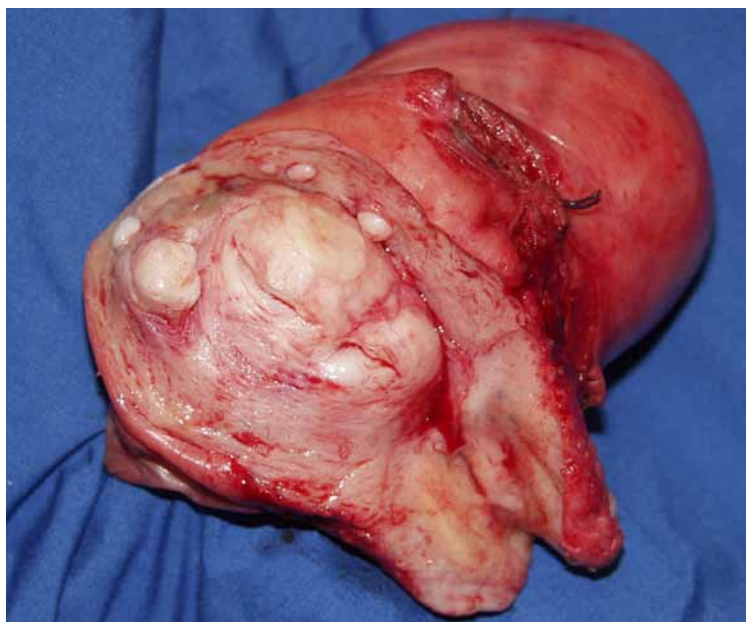


Fig. 1: Intramural leiomyomas
Рис. 1: Интрамуральные лейомиомы

Fig. 2: Uterus myomatosus with different sized leiomyomas

Рис. 2: Миоматоз матки с лейомиомами разных размеров



Fig. 3: Different sizes of leiomyomas

Рис. 3: Различные размеры лейомиом





Fig. 4: Ultrasound of a submucosal leiomyoma

Рис. 4: УЗИ субмукозной лейомиомы

ent of hormones like estrogen and progesterone, therefore, in most cases, symptoms decline and a decrease of the size of leiomyomas is seen following menopause [1].

Furthermore, multiparity and ethnic background seems to play a role in the development of uterine fibroids. African-american women tend to have uterine fibroids more often and the symptoms seem to be more pronounced [1].

Approximately 12-25% of all women of reproductive age show symptoms [1-4]. In 1990, as part of a trial an examination of uteri after hysterectomy showed the presence of leiomyomas in 77% [1]. Because of this, it is believed that the lifetime risk for adult women with childbearing potential of having one or more leiomyomas is 40-80% [2, 3].

Location

The classification of uterine leiomyomas depends on their localization:

I. Subserosal myoma:

growth from the myometrium at the serosal surface of the uterus

II. Intramural myoma:

growth within the myometrium (Fig. 1)

III. Submucosal myoma:

growth from the myometrium beneath the endometrium, often with extent into the uterine cavity

In many cases more than one fibroid is present in the uterus, varying in size from only a few millimeter up to more than 20 centimeters (Fig. 2 and 3).

Symptoms

Depending on their size, location, and tendency to grow uterine leiomyomas can cause different symptoms. Abnor-

факторами их развития являются уровень женских половых гормонов и генетическая предрасположенность. Рост миомы матки, очевидно, зависит от гормонов, таких как эстроген и прогестерон, поэтому, в большинстве случаев, уменьшение симптомов и размеров лейомиом наблюдается после менопаузы (1). Кроме того, многоплодные роды и этническое происхождение, вероятно, также играют роль в развитии фибромиомы матки. Афроамериканские женщины чаще страдают миомой матки, и симптомы у них более выраженные (1).

Приблизительно у 12-25% всех женщин репродуктивного возраста отмечаются симптомы миомы матки (1-4). В 1990 году в ходе клинических испытаний, при исследованиях матки после гистерэктомии было обнаружено наличие лейомиом в 77% случаев (1). Вследствие этого считается, что риск развития в течение

жизни одной или нескольких лейомиом у взрослых женщин с детородным потенциалом составляет 40-80% (2, 3).

Локализация

Классификация лейомиом матки основана на их локализации:

I. Субсерозная миома:

рост из миометрия на серозной поверхности матки

II. Интрамуральная миома:

рост в толще миометрия (Рис. 1)

III. Субмукозная миома:

рост из миометрия под эндометрием, часто с выпячиванием в полость матки.

Во многих случаях в матке присутствует более одной миомы, размер которой варьируется от нескольких миллиметров до более 20 сантиметров (Рис. 2 и 3).

Симптомы

В зависимости от размера, локализации и тенденции к



Fig. 5: Intraoperative image of a hysteroscopic myomectomy

Рис. 5: Интраоперационный вид при гистероскопической миомэктомии

mal vaginal bleeding, such as heavier, longer periods or bleeding between periods (acyclic bleeding) can occur and may lead to anemia. Patients often have a pressure in the lower abdomen, pain during sex or problems with urination or defecation. Moreover, uterine fibroids can be the reason for problems conceiving a pregnancy and for a higher risk of having a miscarriage [7,8]. A rapid growth of uterine leiomyomas is sometimes seen in the first months of a pregnancy and can lead to ischemia and necrosis, which can be the reason for significant pain [9]. Additionally, preterm labor as well as ante- and postpartal blood loss seems to be associated with the presence of myomas.

Diagnostic Workup

Initially, a detailed past medical history should be taken with fo-

cus on the main symptoms. A bimanually palpation is necessary to assess the size and the mobility of the uterus followed by a vaginal sonography to confirm the diagnosis of uterine leiomyomas. During a sonography the size as well as the location of uterine leiomyomas should be thoroughly assessed (Fig. 4). Especially in patients with childbearing potential, the relation or distance to the myometrium is of specific interest and should be documented. MRI can be performed as an additional diagnostic method in case that the standard examinations are not sufficient for clear results or as screening for radiologic interventional procedures.

Treatment

An expectative strategy is recommended in asymptomatic patients diagnosed with uterine

growth, leiomyomas of the uterus can cause different symptoms. Abnormal vaginal bleeding in the form of more abundant or prolonged menstruation, or intermenstrual bleeding (acyclic bleeding) can lead to anemia.

Patients often feel pressure in the lower part of the abdomen, pain during sex or problems with urination or defecation. Moreover, a leiomyoma of the uterus can be the cause of problems with pregnancy and a higher risk of miscarriage [7, 8]. Rapid growth of uterine leiomyomas is sometimes seen in the first months of pregnancy and can lead to ischemia and necrosis, which can be the cause of significant pain [9].

In addition, with myomas there can be associated premature births, as well as vaginal bleeding before and after childbirth.

Диагностика

Прежде всего, необходимо собрать подробную историю болезни с фокусированием на типичных симптомах. Необходима бимануальная пальпация для определения размеров и подвижности матки с последующей вагинальной сонографией для подтверждения диагноза лейомиомы матки. Во время сонографии следует точно определить размер и локализацию узлов (Рис. 4).

У женщин с детородным потенциалом крайне важно оценить и задокументировать их расположение относительно миометрия. МРТ может быть выполнена в качестве дополнительного диагностического метода в случае, если стандартные исследования недостаточны для получения четких результатов, или в качестве скрининга перед радиологическими интервенционными процедурами.

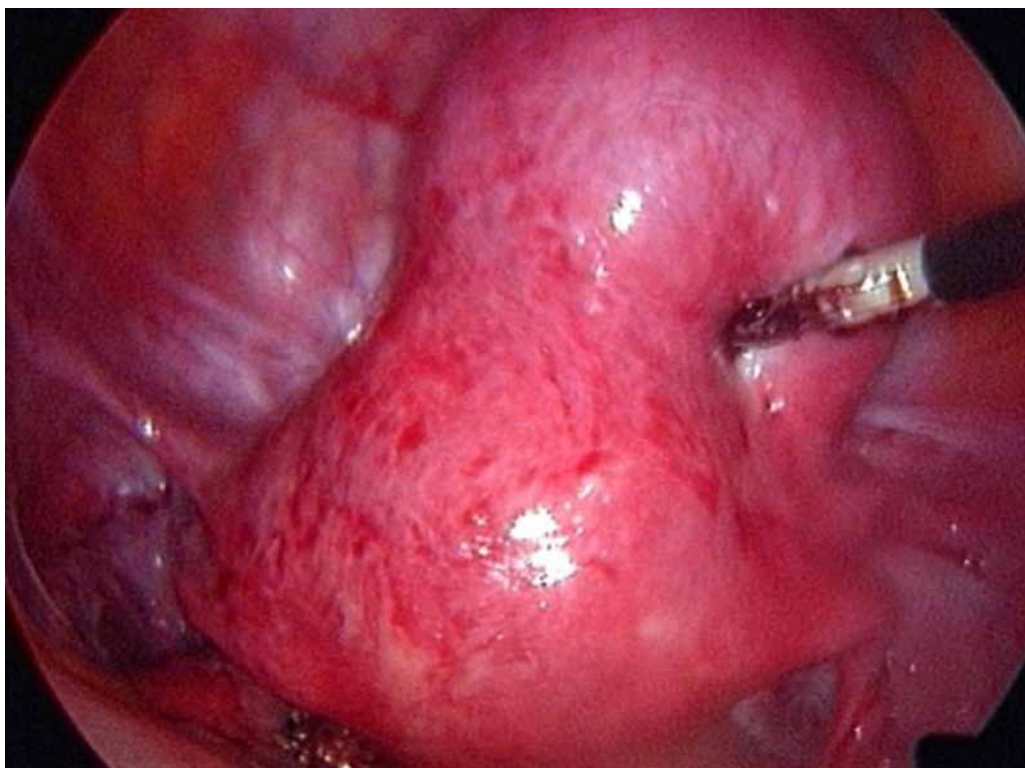


Fig. 6: Intraoperative image of a laparoscopic myomectomy

Рис. 6: Интраоперационный вид при лапароскопической миомэктомии

fibroids. If uterine fibroids cause symptoms, treatment options should be explained and individually discussed depending on the patient's age as well as size and growth tendency of the leiomyoma and existing symptoms. Therapeutic approaches include medical treatment, radiologic interventions and surgery.

Medical Treatment

Conservative management by hormonal treatment is a non-invasive option for uterine fibroids.

Oral Contraceptives:

They can regulate and reduce menstrual bleeding and are an option for patients with acyclic bleeding and prolonged periods. Unfortunately, often a treatment with oral contraceptives is not sufficient to cover all symptoms.

Antigonadotropin:

They lead to a downregulation of estrogen, to an amenorrhea and may result in reduced size of the fibroids [1].

GnRH Agonists:

They affect the pituitary gland as well as the ovarian function comparable to antigonadotropins. Initially a rise in estrogen can be observed but due to a permanent stimulation of the GnRH-receptors the pituitary gland produces less GnRH followed by a consecutive downregulation of estrogen. A size reduction of 35-65% of the leiomyoma has been described [7]. Treatment with GnRH agonists can be intended to improve the patient's general condition and to delay more invasive therapies. However, the use of GnRH agonists can cause serious side effects due to medically induced meno-

Лечение

У бессимптомных пациентов с диагностированной миомой матки рекомендуется выжидательная стратегия. Если миома матки вызывает симптомы, варианты лечения должны быть подобраны индивидуально, с учетом возраста пациентов, размеров лейомиомы, тенденции роста, существующих симптомов. Терапевтические подходы включают консервативное лечение, радиологические вмешательства и хирургию.

Консервативное лечение

Консервативное лечение с помощью гормонов является неинвазивным вариантом терапии миомы матки и включает несколько препаратов.

Оральные контрацептивы:

они могут регулировать и уменьшать менструальные кровотечения и являются препаратом выбора для пациентов с

ациклическими кровотечениями и длительными менструациями. Однако очень часто такого лечения недостаточно для уменьшения всех симптомов.

Антигонадотропины:

они приводят к снижению уровня эстрогенов, аменорее и могут уменьшить размеры миомы (1).

Агонисты ГнРГ:

они воздействуют на гипофиз, а также оказывают влияние на функцию яичников, сравнимое с действием антигонадотропинов. Первоначально может наблюдаться увеличение уровня эстрогенов, но затем, из-за постоянной стимуляции ГнРГ – рецепторов, гипофиз производит меньше ГнРГ, что обеспечивает последующее снижение эстрогенов. В литературе описано уменьшение размера лейомиомы на 35-65% на фоне этой терапии (7). Лечение агонистами ГнРГ проводится,



Fig. 7: Image before incision

Рис. 7: Вид до разреза

pause so that add back therapy might be necessary. In addition osteoporosis can be induced so that long-time-treatment is not recommended. Following end of treatment, a rebound growth of the myoma can frequently be observed.

Ulipristalacetate (UPA):

This medication is a selective progesterone receptor modulator (SPRM) and affects progesterone receptors in the myometrium and endometrium. UPA inhibits ovulation but has only a minimally impact on estrogen and no anti-glucocorticoid impact. Its effect on leiomyomas is antiproliferative, antifibrotic and proapoptotic. In most cases this medication results in an amenorrhea and a reduction in the size of the leiomyomas. Recently, there have been single reports of hepatic failure and liver injuries

in patients taking UPA. Because of this, available data on UPA has been re-evaluated by the authorities. Following this, a long-time interval-therapy should only be considered in situations in which a surgery is not possible whereas the pre-operative short-time treatment is still possible. For all patients under UPA treatment, a close monitoring of liver enzymes needs to be carried out.

Interventional Radiology

Recently, further non-invasive treatment strategies as, „Magnetic Resonance imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound“, also called MR-HIFU or MRgFUS, have been introduced in clinical practice. During this thermoablative therapy the leiomyoma is depicted with the help of a magnetic resonance tomography (MRT). Afterwards focused

чтобы улучшить общее состояние пациента и отложить более инвазивные методы лечения. Однако использование агонистов ГнРГ может вызвать серьезные побочные эффекты вследствие развития медикаментозной менопаузы, поэтому может потребоваться дополнительная терапия. К тому же может развиваться остеопороз, поэтому длительное лечение этими препаратами не рекомендуется. Кроме того, после окончания лечения часто можно наблюдать «рикошетный» рост миомы.

Улипристала ацетат (УПА):

этот препарат является селективным модулятором рецептора прогестерона (SPRM) и влияет на рецепторы прогестерона в миометрии и эндометрии. УПА тормозит овуляцию, но оказывает минимальное влияние на уровень эстрогенов и не оказывает антиглюкокортикоидного

воздействия. Препарат оказывает на лейомиомы антипролиферативный, антифибротический и проапоптотический эффект. В большинстве случаев это лекарство приводит к аменорее и уменьшению размеров лейомиом. Недавно были опубликованы единичные сообщения о печеночной недостаточности и повреждениях печени у пациентов, принимающих УПА. Поэтому доступные данные об УПА были повторно изучены соответствующими регуляторными структурами. Следовательно, длительную терапию этим препаратом следует рассматривать только в ситуациях, когда операция невозможна, в то же время все еще считается целесообразным проведение предоперационного кратковременного лечения. У всех пациентов, получающих лечение УПА, необходимо проводить тщательный мониторинг печеночных ферментов.



Fig. 8: Intraoperative image of an abdominal myomectomy

Рис. 8: Интраоперационный вид при абдоминальной миомэктомии

ultrasound waves are directed to the leiomyoma to reach a temperature between 60-80 degrees in the tissue inducing necrosis of the myoma cells [4,10]. It is necessary that the patient is monitored in an MRI during the whole procedure in prone position, which can last up to a few hours depending on the size and number of leiomyomas.

Following MRI screening, MR-HIFU is only an option for a few patients depending on the

accessibility, location and size of the myoma [4]. Also scars or previous surgeries can be a reason to decide against this form of therapy. Side effects can be back aches, hypotensive episodes, dizziness or nausea as well as discreet injuries of the skin similar to a superficial burn. A recommendation for this therapy cannot be given for women planning a pregnancy since there are no prospective studies proving safety [11]. However several

Интервенционная радиология

В последнее время появились новые неинвазивные методы лечения, и один из них — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук под контролем МРТ — MR-HIFU или MRgFUS (МРТ - ФУЗ) был внедрен в клиническую практику. Во время этой термоабляционной терапии изображение лейомиомы получают с помощью магнитно - резонансной томографии (МРТ). Затем на миому направляются сфокусированные ультразвуковые волны с

целью достижения температуры в ткани в пределах 60-80 градусов, которая вызывает некроз клеток опухоли (4, 10). Необходимо, чтобы пациент находился под контролем МРТ в положении лежа в течение всей процедуры, которая может длиться до нескольких часов, в зависимости от размера и количества лейомиом. После МРТ - скрининга, MR-HIFU становится вариантом лечения только для отдельных пациентов, в зависимости от доступности, расположения и размеров

successful pregnancies have been reported afterwards suggesting a relative safety [12].

Another option is the uterine artery embolization. During this therapy a percutaneous catheter is placed in the uterine artery via the femoral artery and an embolization agent is infused with the aim of reducing the uterine arterial blood flow. This should lead to a reduction in the size of the leiomyoma caused by an occlusion of arteries followed by an infarction of fibroid tissue [13, 14].

Rates for a reduction in size of the leiomyoma at 35-60% have been reported with a reduction of symptoms in 95% of patients [15, 16].

Contraindications for an uterine artery embolization are a pregnancy, pedunculated, subserosal myomas, urogenital infections, an allergy against contrast agents, or a suspected malignant disease. Following the procedure the "postembolization syndrome" is common (2-10%) [17], here the patient may experience pelvic pain and cramping, nausea, vomiting, fever, fatigue, myalgias, malaise, and leukocytosis [18]. These symptoms occur within 48 hours after embolization and usually cease within 3-5 days [18, 19].

Surgery

Until today surgery is the mainstay of all therapies existing for leiomyoma. Aim of surgery is to remove the fibroids or the entire uterus to achieve an almost immediate reduction of symptoms. There are different surgical methods, which are chosen depending on the individual situation of the patient.

Small submucosal leiomyomas can be treated with an operative hysteroscopy (Fig. 5). During this procedure under general anesthesia the myoma is being resected by this vaginal approach. If hypermenorrhea is the dominating problem of the patient endometrial ablation is another option, in which the endometrium is ablated to prevent the menstrual cycle of the endometrium and reduce excessive bleeding mas. During these procedures the surgical risks are very small, however increased intra or postoperative bleeding or, rarely, the perforation of the uterus are possible.

If leiomyomas are not accessible via hysteroscopy, a myomectomy with uterus preservation is the method of choice in patients with childbearing potential [1]. During this surgery the leiomyoma is enucleated from the myome-

миомы (4). Рубцы или предыдущие операции могут стать противопоказанием к проведению процедуры. Побочные эффекты включают боли в спине, эпизоды гипотензии, головокружение или тошноту, а также небольшие повреждения кожи, похожие на поверхностный ожог. Этот метод лечения не может быть рекомендован женщинам, планирующим беременность, поскольку отсутствуют проспективные исследования, доказывающие его безопасность (11). Тем не менее уже было зарегистрировано несколько успешных беременностей, свидетельствующих об относительной безопасности этого метода (12).

Другим вариантом лечения является эмболизация маточной артерии. Во время этой терапии посредством сосуда на бедре в маточную артерию вводится катетер, через который подводится средство для ее эмболизации с целью уменьшения маточного артериального кровотока. Это приводит к уменьшению размеров опухоли за счет окклюзии артерий с последующим инфарктом миомы (13, 14). В литературе сообщалось о снижении размеров лейомиомы на 35-60% с уменьшением симптомов у 95% пациентов (15, 16). Противопоказаниями для эмболизации маточной артерии являются беременность, педункулярные и субсерозные миомы, урогенитальные инфекции, аллергия на контрастные вещества,

или подозрение на злокачественное заболевание.

В 2-10% случаев после процедуры развивается «постэмболизационный синдром» (17): отмечаются боли в области таза, спазмы, тошнота, рвота, лихорадка, усталость, миалгии, недомогание и лейкоцитоз (18). Эти симптомы возникают в течение 48 часов после эмболизации и обычно прекращаются в течение 3-5 дней (18, 19).

Хирургия

До настоящего времени хирургия остается основным методом лечения лейомиом. Целью операции является удаление миомы или всей матки, чтобы добиться почти немедленного уменьшения симптомов. Существуют различные хирургические методы, которые выбираются для каждого пациента индивидуально.

Небольшие субмукозные лейомиомы можно удалить с помощью гистероскопии (Рис. 5). Во время этой процедуры под общим наркозом миома резецируется через вагинальный подход.

Если гиперменорея является основной проблемой у пациента, еще одним вариантом лечения является абляция — удаление эндометрия с целью прекратить менструальный цикл и уменьшить обильную кровопотерю. Во время этих процедур хирургические риски очень малы, однако возможно интра- или послеоперационное кровотечение или, очень редко,

trium. Depending on the size and localization the procedure can be done laparoscopically (Fig. 6), if this is not possible then a laparotomy is necessary (Fig. 7 and 8). During laparoscopy the leiomyoma must be morcellated so that the tissue can be removed over the small incisions. Although very small, there is a potential risk for malignancy which would cause a significant impaired prognosis following power morcellation, so that patients have to be carefully counseled regarding this potential risk. Other complications can include injury of other organs or structures and, rarely, excessive bleeding that could require laparotomy and hysterectomy as ultimate approach. In case of subsequent pregnancies a Cesarean section might be necessary depending on the location and size of the fibroid which needs to be clearly stated in the operative report. Furthermore there is, albeit extremely rare, the risk of uterine rupture during pregnancy which can cause maternal and neonatal complications.

If family planning is completed, hysterectomy is a procedure that can be discussed as an alternative. This surgery is possible as a laparoscopic, a vaginal or an abdominal hysterectomy. During a laparoscopic or vaginal

hysterectomy a morcellation might be necessary. Risks of this surgery, next to general risks of surgical procedures, are injury of adjacent organs including the bladder and ureter or structures and, rarely, excessive bleeding.

Although the risk of a leiomyosarcoma is only 0,05-0,28% each patient has to be informed that in this case a morcellation could significantly worsen the outcome. Regarding this risk, the safest approach would be an open hysterectomy.

With all uterus preserving methods, interventional radiology or surgery, there is a risk of recurrent appearance of growth of leiomyomas followed by the necessity of another therapy [1].

Summary

Uterine leiomyomas are the most common benign tumors of the female pelvis, the lifetime-risk is believed to be 40-80%, but only a fraction of these women have symptoms. Symptoms can be pain, acyclic bleeding, anemia, infertility or complications during pregnancy. The risk that an assumed leiomyoma is a leiomyosarcoma is very low with only 0,05-0,28%.

Patients that are diagnosed with uterine fibroids should only receive a therapy if

перфорация матки.

Если лейомиомы недоступны для удаления посредством гистероскопии, миомэктомия с сохранением матки является методом выбора у пациентов с детородным потенциалом (1).

Во время этой операции лейомиома извлекается из миометрия. В зависимости от размера и локализации опухолей, процедура может быть выполнена лапароскопически (Рис. 6), но, если это невозможно, то выполняется лапаротомия (Рис. 7 и 8).

При лапароскопии лейомиома должна быть морцеллирована, чтобы ткань могла быть удалена через небольшой разрез. При этом существует, хотя и ничтожно малый, потенциальный риск развития злокачественных новообразований, который может привести к ухудшению прогноза после интенсивной морцелляции, поэтому пациентам необходимо тщательно консультироваться относительно этого потенциального риска.

Другие осложнения могут включать повреждение других органов или структур и, редко, сильное кровотечение, которое может потребовать лапаротомии и гистерэктомии в качестве окончательного метода лечения.

В случае последующих беременностей может потребоваться кесарево сечение в зависимости от

места и размера удаленной миомы, которые должны быть точно описаны в истории болезни. Кроме того, есть, хотя и незначительный, риск разрыва матки во время беременности, который может вызвать материнские и неонатальные осложнения.

Если планирование семьи полностью завершено, гистерэктомия является методом, который можно рассмотреть в качестве альтернативы. Эта операция может быть выполнена как лапароскопическая, вагинальная или абдоминальная. При проведении лапароскопической или вагинальной гистерэктомии может потребоваться морцелляция. Риски этой операции, кроме обычных рисков при хирургических процедурах, включают травмы смежных органов, включая мочевой пузырь и мочеточник, и, редко, массивное кровотечение.

Хотя риск развития лейомиосаркомы составляет всего 0,05-0,28%, каждый пациент должен быть проинформирован о том, что в этом случае морцелляция может значительно ухудшить прогноз. В случае этого риска, самым безопасным подходом является открытая гистерэктомия. При всех органосохраняющих методах — интервенционной радиологии или хирургии существует риск рецидивирующего роста лейомиомы, требующий повторного лечения (1).

there are symptoms present. Medication, radiologic intervention or surgery are treatment options and the individual situation of the patient as well as their preferences should be taken into account when choosing the right treatment. Every uterus preserving therapy has the risk of recurrent growth of leiomyomas so that another therapy might become necessary. A hysterectomy is the only method that eliminates this risk completely. Furthermore it is necessary to discuss the risk of leiomyosarcoma and the consequences if in this case a morcellation is performed.

Literature

1. Stewart, E.A., Uterine fibroids. *Lancet*, 2001. 357(9252): p. 293-8.
2. Buttram, V.C., Jr. and R.C. Reiter, Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*, 1981. 36(4): p. 433-45.
3. Downes, E., et al., The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 152(1): p. 96-102.
4. Boosz, A.S., et al., The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(51-52): p. 877-83.
5. Flynn, M., et al., Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(4): p. 955-64.
6. Hartmann, K.E., et al., Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(4): p. 930-7.
7. Sabry, M. and A. Al-Hendy, Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci*, 2012. 19(4): p. 339-53.
8. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, 2009. 91(4): p. 1215-23.
9. De Carolis, S., et al., Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther*, 2001. 16(2): p. 116-9.
10. Stewart, E.A., et al., Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(1): p. 48-54.
11. David, M. and M. Matzko, Magnetresonanz-geführter fokussierter Ultraschall* zur Myombehandlung - Ergebnisse des 3. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. 2017.
12. Rueff, L.E. and S.S. Raman, Clinical and Technical Aspects of MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. *Semin Intervent Radiol*, 2013. 30(4): p. 347-53.
13. Duhan, N., Current and emerging treatments for uterine myoma - an update. *Int J Womens Health*, 2011. 3: p. 231-41.
14. Ravina, J.H., et al., Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*, 1995. 346(8976): p. 671-2.
15. Worthington-Kirsch, R., et al., The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(1): p. 52-9.
16. Goodwin, S.C., et al., Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(1): p. 22-33.
17. Kroncke, T. and M. David, [Uterine artery embolization (UAE) for myoma treatment—results of the 3rd radiologic gynecologic expert meeting]. *Rofo*, 2010. 182(7): p. 615-7.
18. Society of, O. and C. Gynaecologists of, SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005. 89(3): p. 305-18.
19. Günther, R.W., Behandlung von Uterusmyomen durch perkutane Transkatheterembolisation: Ein viel versprechendes Verfahren zum Erhalt des Uterus. *Dtsch Arztebl Int*, 2002.

Dr. Sophie Fürst (MD)
Dr. Alexander Burges (MD)
Ass.Prof. Dr. Fabian Trillsch (MD)
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)

Заключение

Лейомиомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями женского таза, риск развития в течение жизни составляет 40-80%, однако только у четвертой части всех женщин с миомами присутствуют симптомы. Симптомы включают боли, ациклические кровотечения, анемию, бесплодие или осложнения во время беременности.

Риск того, что лейомиома является лейомиосаркомой очень низкий и составляет 0,05-0,28%. Пациенты с диагностированной миомой матки должны получать терапию только при наличии симптомов.

При выборе метода лечения — консервативной терапии, радиологического вмешательства или операции, необходимо применять индивидуальный подход с учетом ситуации у пациентов и их предпочтений. При проведении всех видов лечения с сохранением матки существует риск повторно-

го роста лейомиом, что требует повторного проведения лечения. Гистерэктомия является единственным методом, который полностью устраняет этот риск. Кроме того, если выполняется морцелляция, необходимо обсудить риск развития лейомиосаркомы и его последствия.

Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospital LMU Munich
Marchioninistrasse 15
81377 Munich, Germany
Phone: ++49-89-4400 0
Fax: ++49-89-4400 76724
sophie.fuerst@med.uni-muenchen.de

State of the Art Modern MRI Fusion Prostate Biopsy

According to the United States Center for Disease Control and Prevention, Prostate cancer (PCa), is the most common and the leading cause of cancer death among men of all race (1). Approximately 1.1 million diagnoses were made worldwide as at 2012 and this incidence is expected to double by the year 2030 (2,3). In Europe alone, about 1 million men with PCa suspicion undergo a standard prostate biopsy per year. Not every diagnosis however, is clinically relevant.

In the bid to curb unnecessary medical procedures due to false positive PCa diagnosis from traditional diagnostic methods, MRI Fusion biopsy, a state-of-the-art technique which allows for early detection, visualization as well as evaluation of especially evasive cancers, has gone a long way to ensure proper informed treatment decisions in recent years. This ground-breaking technique comprises of a software-based co-registration system, with MRI to ultrasound fusion enabling the complete visualisation of the prostate. What sets the MRI

Fusion biopsy apart from conventional methods, is its ability to determine the proportion of men who could safely avoid biopsy and the proportion of men who would be correctly identified to have significant prostate cancer (8).

To establish this fact, a PRECISION (PRostate Evaluation for Clinically Important disease: Sampling using Image-guidance Or Not?) study was conducted on a group of 500 men who were suspected to have PCa. These patients were randomized to undergo either the standard TRUS biopsy approach or to first receive an MRI scan (5). Key eligibility criteria included a PSA of < 20 ng/ml, a digital rectal exam (DRE) < T2 and no contraindication to biopsy/MRI (6). In the MRI approach, patients who had an abnormal scan (72% of men), further underwent a targeted biopsy of only the abnormal lesions (5). These lesions were scored on a five-point scoring scale. PIRADS, the scoring system, categorized lesions on a scale of 1 (very low, clinically insignificant) to 5 (clinically significant). The principal result

Передовые технологии: современная МРТ-фьюжн биопсия простаты

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний в США, рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной и основной причиной смерти от рака среди мужчин всех рас (1). Только в Европе ежегодно около 1 миллиона мужчин с подозрением на РПЖ проходят стандартную биопсию простаты. Однако не каждый гистологический диагноз имеет клиническую значимость.

С целью уменьшения количества ненужных медицинских процедур вследствие ложноположительного диагноза РПЖ, установленное с помощью традиционных методов диагностики, в последние годы была разработана и усовершенствована МРТ-фьюжн (от англ. «fusion» - совмещенная) биопсия — современный метод, который обеспечивает раннее выявление, четкую визуализацию и точную оценку трудно обнаруживаемых новообразований, и принятие обоснованного решения о тактике ведения. Эта инновационная методика включает систему с программным обеспечением для использования данных МРТ во время ультразвукового исследования, что обеспечивает создание пространственной

модели предстательной железы. МРТ-фьюжн биопсию от традиционных методов отличает возможность идентифицировать мужчин, которым не показана биопсия, и мужчин с высокой вероятностью обнаружения клинически значимого рака предстательной железы (8).

Чтобы подтвердить данный факт, было проведено исследование PRECISION (Оценка простаты с целью выявления клинически значимого рака: биопсия под контролем фьюжн-визуализации или без него?) с участием 500 мужчин с подозрением на РПЖ. Эти пациенты были рандомизированы для прохождения либо стандартной трансректальной биопсии простаты под контролем ультразвука (ТРУЗИ) либо с предварительным МРТ-сканированием (5). Ключевые критерии отбора включали уровень ПСА <20 нг / мл, размер опухолевого образования <T2 при пальцевом ректальном исследовании и отсутствие противопоказаний к биопсии / МРТ (6). В группе МРТ у пациентов с выявленными при сканировании изменениями (72% мужчин) выполнялась прицельная биопсия только патологических очагов



Fig. 1

Рис. 1:

of the study was detection rate of clinically significant cancer of 38% while the standard TRUS approach resulted in 26% detection rate of significant cancer (5). This study thus led to the conclusion that, the MRI-targeted biopsy strategy leads to lesser patients requiring biopsy, lesser biopsy core requirement and more men with clinically significant cancer being identified.

Subsequently, The PROMIS (Prostate MR imaging study) was conducted to analyse the repercussion for those patients who had clinical suspicions of prostate cancer but nonetheless had a normal MRI scan. These group of patients did not receive any biopsy. The concern therefore was, were clinically significant cancers being possibly missed by not offering biopsy (5)? Data from PROMIS showed that, an MRI with no suspicious lesions visible may potentially prevent unwarranted TRUS biopsies in 28% of men; 21% would be justified based on the true negative results, however 7% would not be justified based on false negative (FN) results (7).

This study indicates remarkably better sensitivity and negative predictive value for clinically important prostate cancer.

This cutting-edge technique has for the past two years been established at the University Hospital Schleswig-Holstein. It is an outpatient procedure that ensures the shortest possible hospital stay and patients are allowed to return home on the same day. The procedure itself is done under general anaesthesia. This ensures that patients are not subjected to any form of pain and discomfort.

During the intervention, a previously carefully interpreted and annotated highest quality MRI scan is fused with real-time ultrasound using a digital overlay (4). This results in a three-dimensional recreation of the prostate, with clearly demarcated areas of interest. Spatial tracking of the ultrasound probe through mechanical or electromagnetic means, allows accurate placement of a needle guide relative to the three-dimensional reconstruction, guaranteeing precision (4).

(5). Выявленные образования оценивались по системе PI-RADS: от 1 балла (низкая вероятность клинически значимого рака) до 5 баллов (высокая вероятность клинически значимого рака). Основным результатом исследования было выявление в 38% случаев клинически значимого рака, в то время как стандартный подход ТРУЗИ позволил выявить такой рак только у 26% пациентов (5). Таким образом, это исследование показало, что при проведении биопсии с МРТ-навигацией меньшему количеству пациентов показана биопсия, меньше требуется биоптатов, выявляется больше мужчин с клинически значимым раком.

Впоследствии было проведено PROMIS — исследование применения МРТ предстательной железы для анализа последствий у пациентов, у которых была клиническая настороженность относительно рака простаты, но, тем не менее, нормальная МРТ. В этих группах пациентов биопсия не проводилась. Следовательно, вопрос заключался в том, можно ли пропустить клинически значимый рак, если не выполнять биопсию (5). Данные PROMIS показали, что МРТ, которая не

визуализировала подозрительные очаги, может потенциально предотвратить необоснованные ТРУЗИ-биопсии у 28% мужчин: в 21% случаев это оправдано истинно отрицательными результатами, однако у 7% пациентов это не оправдано с учетом ложноотрицательных (ЛО) результатов (7). Это исследование указывает на значительно лучшую чувствительность метода и отрицательную прогностическую ценность при клинически значимом раке простаты.

Этот передовой метод в течение последних двух лет применяется в Университетской клинике Шлезвиг-Гольштейн. Это амбулаторная процедура, которая требует максимально короткого пребывания в больнице, и пациентам разрешается вернуться домой в тот же день. Сама процедура проводится под общим наркозом. Это обеспечивает отсутствие боли и дискомфорта у пациентов.

Во время вмешательства ранее тщательно изученное МРТ-сканирование высокого качества совмещается с ультразвуковым исследованием в режиме реального времени путем цифрового

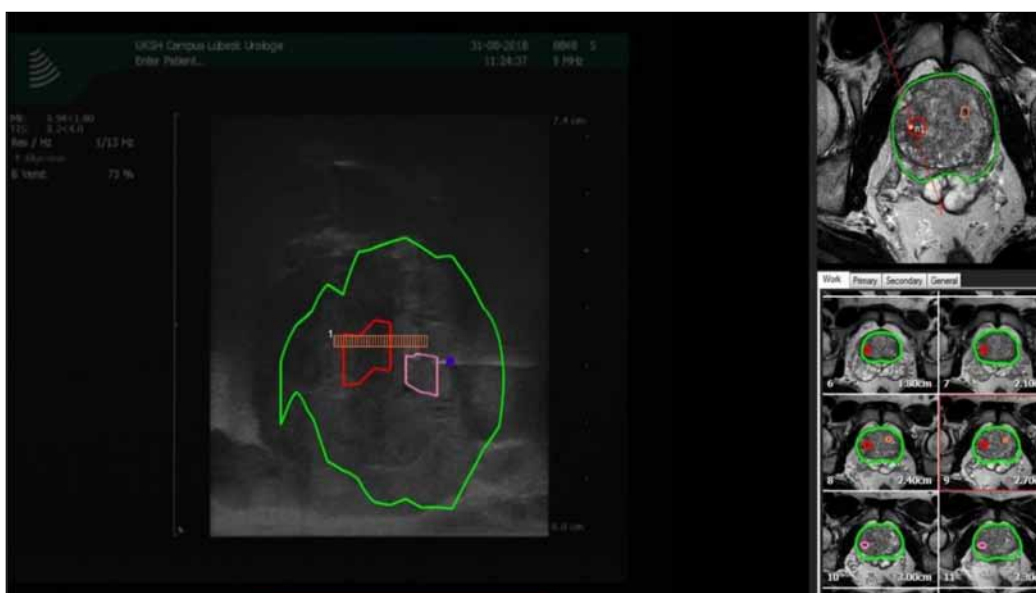


Fig. 2: Real time Ultrasound image of biopsy needle (blue dot) being directed towards target lesion.

Рис. 2: Ультразвуковое изображение в режиме реального времени иглы (синяя точка), направленной к опухолевому очагу.

The fusion-biopsy takes a trans perineal approach which most importantly, reduces the risk of infections. 12 random biopsies are taken including the target area in the case of more than one region of interest.

Over 70 patients have been biopsied at the Department of Urology at University Hospital Schleswig-Holstein using this method. Preliminary data based on patients biopsied in 2018, indicates a high percentage of clinically significant cancer detection. Current figures include an almost 100% detection rate of PIRADS 5 PCa. A PIRADS 4 detection rate of 70%. A PIRADS 3 detection rate of 30% and finally 0% PIRADS 1 and 2 rate.

The MRI fusion biopsy has several merits compared to the standard biopsy procedures. Exacerbations due to repetition of PSA testing, lower thresholds for biopsy, excess core sampling and needless repetition of biopsy after initial nega-

tive outcomes are minimised drastically. This technique also results in less bleeding, less pain, minimized complication and infection risks and short hospital stays. A 30-day patient follow up revealed that, fusion biopsied patients fared better in contrast to patients who received the standard TRUS procedure. The latter reported incidents of haematuria and haemospermia among other complaints (6). The main setback with the TRUS guided biopsy is the guiding of the core needle to the prostate as a whole instead of specific areas of interest and thus causes systematic sampling errors (3). This therefore leads to the risk of under-treating more aggressive disease due to its limitations.

The era of blind random prostate biopsy is vanishing, especially in those men with previous biopsy and a PSA ranging from 2-10 ng/ml. MRI fusion does not only add precision to PCa diagnosis by

наложения (4). Это приводит к получению трехмерного изображения простаты с четко контурованными подозрительными очагами. Пространственное отображение ультразвукового датчика с помощью механических или электромагнитных средств позволяет точно направлять биопсийную иглу относительно трехмерного изображения простаты, что гарантирует точность манипуляции (4). При фьюжн-биопсии используется трансперинеальный подход, что значительно снижает риск инфекций. В случае обнаружения более, чем одного подозрительного очага, выполняется 12 случайных биопсий, включающих данную область.

С помощью этого метода в нашем отделении была проведена биопсия у более 70 пациентов. Предварительные данные, основанные на результатах биопсии пациентов в 2018 году, свидетельствуют о высоком проценте выявления клинически значимого рака. Последние данные демон-

стрируют почти 100% показатель обнаружения РПЖ 5 по шкале PI-RADS. Показатель обнаружения новообразования 4 PI-RADS составляет 70%. Показатель выявления рака PI-RADS 3 — 30% и, наконец, опухолей PI-RADS 1 и 2 — 0%.

MPT-фьюжн биопсия имеет несколько преимуществ по сравнению со стандартной процедурой. Количество повторных PSA-тестов, необходимость более низкого порога значений для биопсии, количество дополнительных проколов и ненужных биопсий после первоначальных отрицательных результатов резко уменьшаются. Этот метод также обеспечивает уменьшение кровоточивости и боли, минимизирует риск осложнений инфекции, требует кратковременного пребывания в больнице. 30-дневное наблюдение показало, что состояние пациентов, перенесших фьюжн-биопсию, было лучше, чем самочувствие пациентов после стандартной ТРУЗИ-процедуры. Среди других жалоб, последние сообщили о

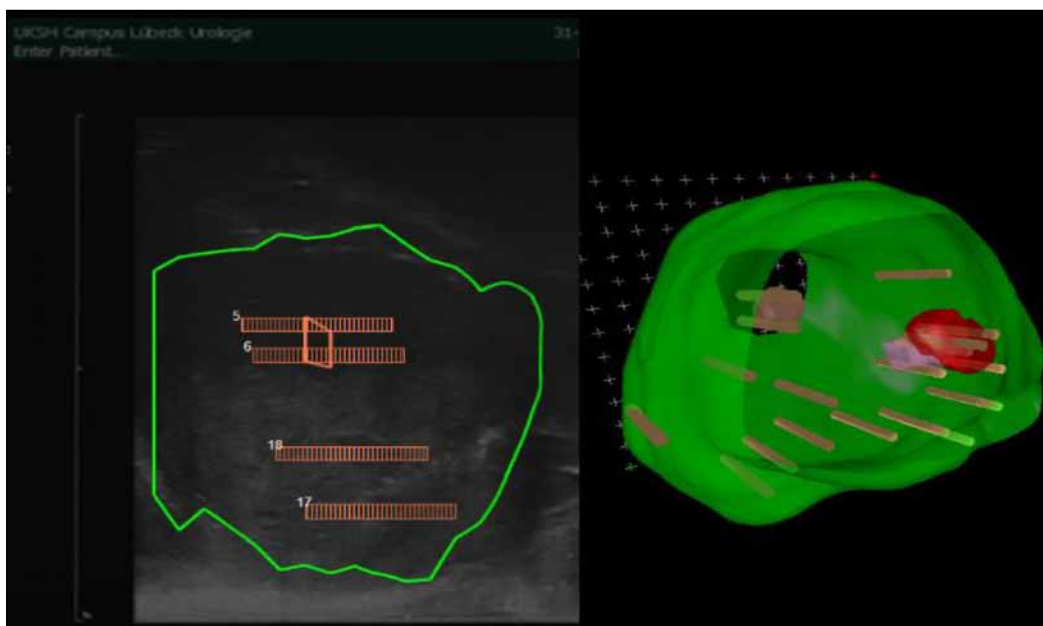


Fig. 3: 3-Dimensional representation of biopsied sites. Targeted vs Standard
Рис. 3: Трехмерное изображение биопсийных проколов. Прицельные vs стандартные

actually identifying the area of concern and aiming for it but it's definitely also an innovative approach, that enables avoidance of surgery where surgery won't be of benefit or prolong life. Diagnosing of cancer that other interventions have been unable to find and reduction in cases of patients diagnosed with insignificant cancers is definitely revolutionary.

References

1. Division of Cancer Prevention and Control C for DC and P. CDC - Prostate Cancer Statistics [Internet]. cdc.gov. 2018 [cited 2018 Sep 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/>
2. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, L. Bourke, P. Cornford, M. De Santis, S. Gillessen, A. Govorov, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière TW. Prostate Cancer [Internet]. uroweb.org. Available from: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#3_1
3. Barrett T. What is Multiparametric-MRI of the Prostate and Why Do We Need It? J Imaging Interv Radiol [Internet]. 2015;1:1–5. Available from: <http://interventional-radiology.imedpub.com/>
4. Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Taneja SS. MRI-fusion biopsy: the contemporary experience. Transl Androl Urol [Internet]. 2017;6(3):483–9. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15067/15456>
5. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi

- M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med [Internet]. 2018 May 10 [cited 2018 Sep 3];378(19):1767–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801993>
6. Vega J. PRECISION: MRI-targeted biopsy strategy leads to fewer men needing biopsy – EAU18 Copenhagen [Internet]. eau18.uroweb.org. 2018 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://eau18.uroweb.org/precision-mri-targeted-biopsy-strategy-leads-to-fewer-men-needing-biopsy/>
7. Schoots IG, Roobol MJ. From PROMIS to PRO-MRI in primary prostate cancer diagnosis. Transl Androl Urol [Internet]. 2017;6(3):604–7. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15267/15474>
8. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet [Internet]. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY license; 2017;389(10071):815–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)

Ewurakua K. Afful
Prof. Dr. Axel S. Merseburger (MD, PhD)
Ass.Prof. Dr. Mario W. Kramer (MD)

случаях гематурии и гемоспермии (6). Основной недостаток биопсии под контролем ТРУЗИ — это случайные введения пункционной иглы в предстательную железу вместо прицельных пункций подозрительных участков, что вызывает систематические ошибки при заборе материала (3). Такое ограничение приводит к риску недооценки злокачественности опухоли.

Эра слепой случайной биопсии простаты уходит, особенно у мужчин с предшествующей биопсией и ПСА в диапазоне 2-10 нг / мл. МРТ-навигация не только повышает точность диагностики РПЖ, выявляя подозрительный

очаг и нацеливая на него иглу при биопсии, но и, безусловно, является инновационным подходом, позволяющим избежать хирургического вмешательства в том случае, когда операция будет бесполезной или не продлит жизнь. Метод диагностики рака, который невозможно обнаружить с помощью других диагностических процедур, уменьшающий количество пациентов с клинически незначимым раком, безусловно, является революционным.

Department of Urology
Campus Lübeck, University Hospital
Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck, Germany
Phone: ++49-451-500 43601
Fax: ++49-451-500 43604
Axel.Merseburger@uksh.de
www.urologie.uni-luebeck.de

Modified Urschel Manoeuvre for the Surgical Management of Late-Diagnosed Traumatic Oesophageal Ruptures

Модифицированный метод Urschel для хирургического лечения поздно диагностированных травматических разрывов пищевода

Introduction

Traumatic oesophageal ruptures are a rare but life-threatening entity. They are mostly caused iatrogenically (>50%, [1], [table 1]). The fast and correct management of these patients is essential but difficult, often resulting in a prolonged diagnostic and therapeutic process. Therefore, in this paper we want to illustrate a surgical method to treat late-diagnosed thoracic oesophageal ruptures.

Presentation of Case

A case of an iatrogenic esophageal rupture caused by the placement of a Sengstaken-Blakemore-tube in a patient is presented.

Discussion

To our mind, late-diagnosed unreconstructable oesophageal ruptures that have already lead to mediastinitis should be

treated primarily by the modified Urschel manoeuvre as this can be seen as a last resort in order to survive mediastinitis.

By this, we mean the distal ligation of the oesophagus and the resection in the lower posterior mediastinum, the partial resection of the insufficiency, lavage and drainage of the mediastinum, repositioning the patient intraoperatively and shifting the apical end into the subcutis into infraclavicular position. A salivary fistula and feeding tube should also be established.

Conclusion

Out of date thoracic oesophageal lesions are rare but not inexistent. We illustrate a surgical technique that can be recommended for these cases with good outcome without reservations.

Введение

Травматические разрывы пищевода — редкое, угрожающее жизни заболевание, которое в основном имеет ятрогенную этиологию (> 50%, [1], [Таблица 1]).

Пациенты с этой патологией нуждаются в неотложном, корректном и сложном лечении, которое довольно часто, однако, становится запоздалым диагностическим и терапевтическим процессом.

В этой статье мы хотели бы представить вашему вниманию хирургический метод лечения поздно диагностированных разрывов грудного отдела пищевода.

Описание случая из практики

Мы представили клинический случай ятрогенного разрыва пищевода, вызванного размещением у пациента зонда Сенгстакена-Блейкмора.

Обсуждение

По нашему мнению, диагностированные с запозданием, не подлежащие обычному хирургическому ушиванию повреждения пищевода, которые уже привели к медиастиниту, следует лечить, в основном, с помощью модифицированного метода Urschel, что следует рассматривать как последний шанс для выживания пациентов при этом осложнении. Под этим хирургическим вмешательством мы подразумеваем дистальную перевязку пищевода и резекцию в нижнем заднем средостении, частичную резекцию в области разрыва, промывание и дренирование средостения, репозиционирование пациента во время операции и смещение верхнего конца пищевода в подкожную клетчатку в подключичной области. Также должны быть наложены фистулы слюнных желез и установлен питательный зонд.

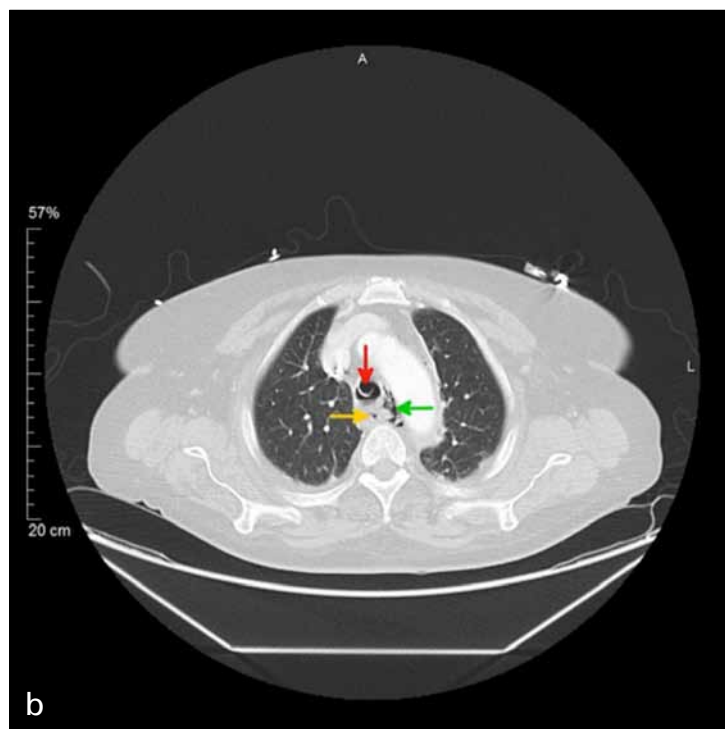
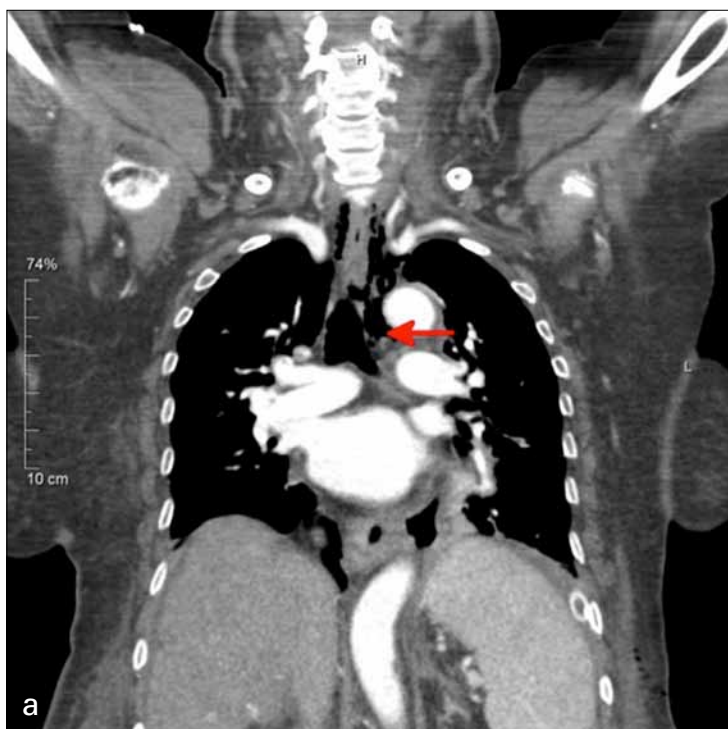


Fig. 1: CT a) Mediastinal emphysema; b) Trachea with intubating tube (red), perforated oesophagus (yellow) and mediastinal emphysema (green)
Рис. 1: КТ а) Эмфизема средостения; б) Трахея с введенной трубкой (красная), перфорированный пищевод (желтая) и эмфизема средостения (зеленая)

Keywords

oesophageal laceration/therapy
• oesophageal rupture • iatrogenic oesophageal rupture
• oesophageal perforation/therapy • Urschel manoeuvre • Sengstaken Blakemore tube • surgical management

Introduction

Oesophageal ruptures are a rare entity in the everyday clinical routine. More than half of all cases are caused iatrogenically [1], [Tab. 1], and their number rises, especially since endoscopic procedures are becoming more common. Other common causes are spontaneous perforation (Boerhaave's syndrome, 13%), ingestion of a foreign body (12%) or other external trauma (9%) [2]. In our ward, we see mostly perforated oesophageal tumours with toxic empyema or traumatic ruptures caused either diagnos-

tically or therapeutically.

The mortality of oesophageal ruptures is high and there is a need for a fast therapeutic approach as it determines prognosis significantly. Early management of these patients is essential, but difficult, and differs in respect to localisation (cervical, thoracic, abdominal), thus often leading to prolonged diagnostic processes. This prompted us to illustrate a surgical technique to treat late-diagnosed thoracic oesophageal ruptures; we will do so via a case report concerning complication of the placement of a Sengstaken Blakemore tube for varicous bleeding.

Case Report

A 77 year old woman was admitted to our hospital as an emergency case, presenting initially with symptoms of acute varicous bleeding from the

Заклучение

Поздно диагностированные травматические повреждения пищевода редко, но все еще встречаются. Мы описали хирургическую технику, которая, безусловно, может быть применена в таких случаях с хорошим результатом.

Ключевые слова: повреждение пищевода / терапия • разрыв пищевода • ятрогенный разрыв пищевода • перфорация пищевода / терапия • метод Urschel • трубка Сенгстакена-Блейкмора • хирургическое лечение

Введение

Разрывы пищевода редко встречаются в повседневной клинической практике. Более половины всех случаев возникают как ятрогенные состояния [1], [Tab. 1], и их число возрастает, поскольку эндоскопические процедуры становятся все более распространенными. Другими частыми при-

чинами таких разрывов являются самопроизвольная перфорация (синдром Бурхаве, 13%), проглатывание инородного тела (12%) или другие внешние травмы (9%) [2]. В нашем отделении мы диагностируем и лечим, в основном, перфорированные опухоли пищевода с токсической эмпиемой или травматические разрывы, вызванные либо диагностическими, либо терапевтическими процедурами. Смертность от разрывов пищевода высока, и существует острая необходимость в экстренном лечебном подходе, который, в значительной степени, определяет прогноз. Раннее неотложное лечение таких пациентов очень сложное, зависит от локализации разрыва (шейной, грудной, брюшной), и часто отличается длительным диагностическим процессом. Все вышесказанное побудило нас описать хирургическую технику для лечения поздно диагностированных разрывов грудного



Fig. 2: Damaged distal thoracic oesophagus intraoperatively
Рис. 2: Поврежденный дистальный грудной отдел пищевода во время операции



Fig. 3: Mobilized proximal undamaged oesophagus
Рис. 3: Мобилизованный проксимальный неповрежденный отдел пищевода

lower oesophagus. Pre-existing conditions were dominated by end-stage liver failure Child C with a high ammonium level and septic shock. Moreover, the patient suffered from heart insufficiency with CHD and COPD. Due to these various comorbidities, several medical attempts to control or stop the bleeding were unsuccessful. Therefore, it was decided to place a Sengstaken Blakemore tube for bleeding control. Some hours after intubating, the patient presented again light symptoms of bleeding, discrete signs of infection and an emphysema of the cervical soft tissue which we diagnosed clinically and confirmed by CT [Fig. 1]. Apart from the large paraoesophageal and oesophageal varices which had been the indication for the tube and signs of a highly advanced liver cirrhosis compatible with

liver failure stage Child C, the CT scan showed a huge emphysema of the mediastinum and an oesophageal perforation measuring 10 cm, starting at the aortic arch and ending paraaortic supraphrenic on the left side. The oesophageal laceration was evaluated endoscopically using oesophago-gastroscopy, stating clearly that the tear was caused by the misplacement of the Sengstaken Blakemore tube. Because of the overall very critical situation, restoring the left-sided hemi-thorax via thoracotomy at the fifth intercostal space was indicated. Intraoperatively we saw a damaged oesophagus (the rupture now being approximately 12 hours old) [Fig. 2] that was resected at a length of 5 cm and channelled to the skin. The left-sided hemi-thorax was drained and closed up.

отдела пищевода; мы сделаем это с помощью истории болезни пациента с осложнениями, которые возникли при размещении зонда Сенгстаке-Блейкмора для устранения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Клинический случай

77-летняя женщина была экстренно доставлена в нашу клинику с симптомами острого кровотечения из варикозно расширенных вен нижнего отдела пищевода. Основными заболеваниями у пациента на момент поступления были терминальная стадия печеночной недостаточности — класс C по классификации Чайлда Пью (Child C) с высоким уровнем аммония и септический шок. Кроме того, пациент страдал от сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Вследствие этих сопутствующих заболеваний, несколько попыток консервативно контролировать или остановить кровотечение были безуспешными. Поэтому было решено для его купирования установить зонд Сенгстаке-Блейкмора. Через несколько часов после интубации у пациента снова появились симптомы кровотечения, отдельные признаки инфекции и эмфиземы мягких тканей в шейном отделе, которые мы диагностировали клинически и подтвердили с помощью КТ [Рис. 1]. Помимо выраженного варикозного расширения околопищеводных и пищеводных вен, которое стало показанием для установления зонда, и признаков терминальной стадии цирроза печени с печеночной недостаточностью Child C, компьютерная томография показала огромную эмфизему средостения и перфорацию пищевода длиной 10 см — от дуги аорты до парааортальной

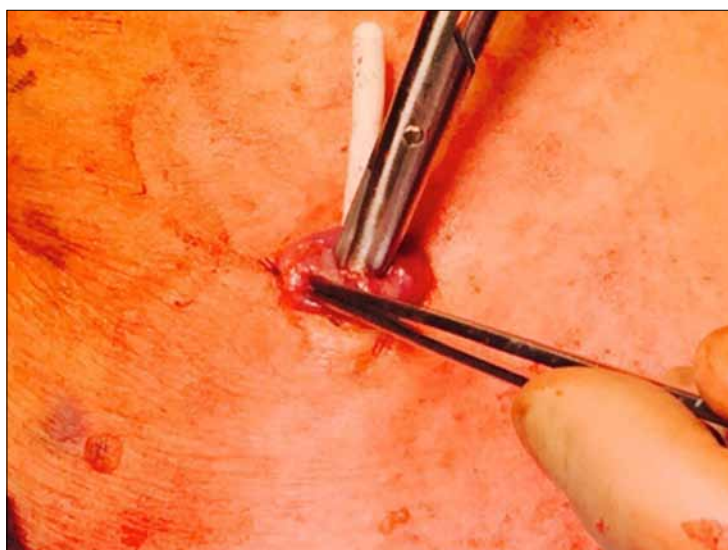


Fig. 4: Oesophagus channelled to the skin
Рис. 4: Пищевод выведен на кожу



Fig. 5: Schematic oesophagus channelled to the skin [8]
Рис. 5: Схема выведения пищевода на кожу [8]

The distal part of the remaining oesophagus was closed using a stapler and sewed over because of the extensive (para)oesophageal varices. The media-stinum was cleaned, debrided and lavaged. The ruptured and destroyed oesophageal tissue was mobilised in its paraoesophageal surroundings [Fig. 3], infracarinal and infraaortic, taking care of the N. laryngeus on the left side. The left hemi-thorax was closed, the patient repositioned and a cervical cut-down on the left side was performed. Protecting the anatomical structures, the oesophagus was looped and separated from the mediastinum. After complete mobilisation it was shifted into the subcutis and fixed and channelled 7 cm distal of the clavicle as an oesophageal fistula oesophagoenterocutaneously [Fig. 4]. Furthermore we established a

feeding tube via stomach doing a mini-laparotomy.

The postoperative course concerning the thoracic situs was regular and there was no evidence of bacteria in the intraoperative wound. Nevertheless, due to the end-stage liver failure Child C and other severe comorbidities including a septic state, the patient died 10 days after the operation.

Discussion

Lesions of the thoracic oesophagus following diagnostic or therapeutic procedures are rare, and clinical evidence concerning management of these lesions is limited. There are some case reports resulting from the experience of various surgical procedures. Primary closure of the thoracic oesophagus, no matter if on the left side or the right, should in general be realised in a

наддиафрагмальной области слева. Рваная рана пищевода была осмотрена посредством эзофагогастроскопии, которая ясно показала, что разрыв был вызван некорректным размещением зонда.

Из-за общей критической ситуации, прежде всего, было показано устранение левостороннего гемиторакса с помощью торакотомии в пятом межреберье. Во время операции мы увидели поврежденный пищевод, существующий на тот момент уже в течение 12 часов [Рис. 2], который был резецирован на 5 см и выведен на кожу. Левосторонний гемиторакс был дренирован и закрыт. Дистальная часть оставшегося пищевода была закрыта с помощью степлера и ушита из-за обширного (пара)- и пищеводного варикоза. Средостение было очищено, хирургически обработано и промыто. Разорванная и разрушенная ткань пищевода

была мобилизована в параэзофагеальной клетчатке, [Рис. 3], бифуркационной и инфрааортальной области, с учетом нахождения с левой стороны N. laryngeus. После закрытия левого гемиторакса, пациент был репозиционирован, с левой стороны был выполнен чресшейный оперативный подход. С целью защиты анатомических структур, пищевода завернули петлей и вывели из средостения. После полной мобилизации он был перемещен в подкожную клетчатку, зафиксирован, выведен на 7 см дистальнее от ключицы в форме пищеводно-кожной фистулы [Рис. 4]. Кроме того, мы установили питательный зонд в желудок, сделав мини-лапаротомию. Послеоперационное течение было обычным, в операционной ране бактериальная инфекции отсутствовала. Несмотря на проведенное лечение, вследствие терминальной стадии печеночной

Table 1: Classification of traumatic oesophageal perforations/ruptures

Classification of Traumatic Oesophageal Perforations / Ruptures
Concerning aetiology [3] - emetogenic rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome) - traumatic oesophageal lesions (rupture/ perforation): • iatrogenic/instrumental • by foreign body • due to external trauma - special types (secondary perforations): perforating tumour, perforating ulcer Concerning localization [3,4] - cervical - thoracic - abdominal Primary vs. secondary lesion - Healthy organ - predamaged organ/tissue (e.g. due to achalasia, carcinoma, peptic stenosis)

Таблица 1: Классификация травматических перфораций / разрывов пищевода

timeframe of six hours following the incident. Because of its complexity and insecurities during the diagnostic-therapeutical approach, it often takes quite an amount of time to detect an oesophageal lesion.

There are different surgical procedures described in the literature [5,6], which originally go back to the illustration of the Urschel manoeuvre about 30 years ago [7]. However, in our opinion management has changed and an out of date, unreconstructable oesophageal rupture that has already lead to mediastinitis should be treated surgically, primarily by the modified Urschel manoeuvre. By this, we mean the distal ligation of the oesophagus close to the diaphragm and the resection in the lower posterior mediastinum with respect to anatomical leading structures – vagus nerve, pericardium and recurrent laryngeal nerve; the partial resection of the insufficiency, lavage and drainage of the mediastinum with closure of the hemi-thorax, reposition-

ing the patient intraoperatively, cervical mobilisation of the apical oesophagus and luxation between trachea and oesophagus itself, apical exenteration and finally shifting the apical end into the subcutis into infraclavicular position on the left side [Fig. 5].

A longer potentially not-damaged proximal oesophagus renders possible a two-stage reconstruction via lifting and mobilisation of the stomach. The reconstruction of the excluded oesophagus can be done before it is shifted into subcutaneous position. Via salivary fistula, swallowing can be restrained and the saliva can be drained.

A feeding tube should be introduced promptly into the abdomen; this could also be done via mini-laparotomy/-scopy while disconnecting the thoracic oesophagus' passage if the patient is clinically stable.

Hence, the modified Urschel manoeuvre can be seen as a last resort for these patients in

недостаточности Child C и других тяжелых сопутствующих заболеваний, включая септическое состояние, пациент умер через 10 дней после операции.

Обсуждение

Разрывы грудного отдела пищевода вследствие проведения диагностических или терапевтических процедур встречаются очень редко, поэтому клинических данных относительно диагностики и лечения таких травм недостаточно. Описаны несколько случаев, возникших в результате проведения различных хирургических процедур. Как правило, первичное закрытие грудного отдела пищевода, независимо от того, находится ли он слева или справа, должно осуществляться в течение первых шести часов после разрыва. Однако, из-за сложностей и неточностей в диагностике, часто требуется довольно много времени для выявления повреждения пищевода. В литературе описаны различные хирургические процедуры [5,6], которые являются вариантами предложенного около

30 лет назад метода Urschel [7]. Однако, по нашему мнению, лечебная тактика изменилась, и ранее не подлежащие обычному хирургическому восстановлению разрывы пищевода, которые вызвали медиастинит, следует лечить тоже хирургическим путем, с помощью модифицированного метода Urschel. Под этой вмешательством мы подразумеваем дистальную перевязку пищевода вблизи диафрагмы и резекцию в нижнем заднем средостении с учетом нахождения вблизи ведущих анатомических структур — блуждающего нерва, перикарда и возвратного гортанного нерва; частичную резекцию в области разрыва, лаваж и дренирование средостения с закрытием гемиторакса, репозиционирование пациента во время операции, чресшейную мобилизацию верхнего сегмента пищевода со смещением между трахеей и самим пищеводом, верхнюю экзентерацию и, наконец, выведение верхнего конца пищевода в подкожную клетчатку в подключичной области на левой стороне [Рис. 5].

order to survive a mediastinitis with consecutive empyema of the affected hemi-thorax. As stated previously, the reconstruction of the thoracic passage can be done at a later moment with stomach sleeve reconstruction or colonic interposition graft via retrosternal lifting – the anastomosis between interponate and proximal cervical oesophagus on the left side should be sewed end-to-end. In our case report, this topic was not further discussed because of the lethal outcome. This pattern of injuries is rare and - because of an often delayed diagnostic process - calls for a complex uncommon surgical management. From our own experience, we perform at most two of these procedures per year.

Conclusion

Out of date thoracic oesophageal lesions are rare but not inexistent in everyday clinical practice because of difficult diagnostic processes and misinterpretations. The thoracic management includes resection of the affected oesophageal area, a blind closing supra-diaphragmal and the cervical shifting to the subcutis into infraclavicular position as far as possible to create a sufficient oesophagocutaneous fistula. The reconstruction measures for restoring the thoracic passage are dependent on the underlying disease of affected

patients. The modified Urschel manoeuvre can be surgically recommended with good outcome without reservations.

References

1. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. *Am J Surg* 2001; 181:319.
2. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, et al. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1475.
3. Weiser HF, Feussner H. Traumatische Perforationen und Fisteln im Bereich von Ösophagus und Magen. In: Siewert JR, et al (Hrsg). *Chirurgische Gastroenterologie*, Bd. 2, 2. Aufl. 1990; Springer, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, S. 582-588 (in German).
4. Murphy DW, Roufail WM. Rupture and perforation. In: Castell DO (ed.). *The Esophagus*, 2. ed. 1995; Little, Brown & Co. Boston/New York/Toronto/London, pp. 725-736.
5. Biancari F, et al. Current Treatment and Outcome of Esophageal Perforations in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis of 75 Studies. *World J. Surg* 2013; 37:1051-1059.
6. Kaman L, Iqbal J, Kundil B, Kochhar R. Management of Esophageal Perforation in Adults. *Gastroenterology Research* 2010; 3(6):235-244.
7. Urschel et al. Improved management of esophageal perforation: exclusion and diversion in continuity. *Ann Surg.* 1974 May; 179(5): 587-591.
8. Picture adapted with permission from UpToDate, Inc.

Elisabeth Fröb
Dr. Eric Lopatta (MD)
Prof. Dr. Torsten Doenst (MD)
Ass.Prof. Dr. Matthias Steinert (MD)

Более длинный, потенциально неповрежденный проксимальный отдел пищевода обеспечивает возможность проведения двухэтапного восстановления посредством подъема и мобилизации желудка. Реконструкция «отключенного» пищевода может быть проведена прежде, чем будет выполнено его перемещение в подкожную клетчатку. Через фистулы слюнных желез можно регулировать заглатывание слюны посредством дренажа. Следует установить питательный желудочный зонд, что также можно сделать с помощью мини-лапаротомии / -скопии во время прерывания пищевода пассажа, если пациент клинически стабилен. Таким образом, модифицированный метод Urschel можно рассматривать у пациентов с медиастинитом с последующей эмпиемой в области гемиторакса как последний шанс на выживание. Как указывалось ранее, реконструкция пищевода пассажа в грудном отделе может быть выполнена позднее посредством рукавной гастропластики или с использованием перемещенного кишечного лоскута,

Department of Cardiothoracic Surgery
Jena University Hospital, Friedrich Schiller University of Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena, Germany
Phone: ++49-3641-932 29 01
Fax: ++49-3641-932 29 02
Doenst@med.uni-jena.de
Matthias.Steinert@med.uni-jena.de

полученного путем ретроостер-нального лифтинга, и анастомоз между размещенным трансплантатом и проксимальным отделом шейного отдела пищевода с левой стороны должен быть ушит конец-в-конец. В нашем случае, эта тема не обсуждалась из-за летального исхода. Такие травмы пищевода встречается редко и, вследствие часто затянувшегося диагностического процесса, требуют сложного, нетривиального хирургического лечения. В нашей клинике, например, мы выполняем не более двух таких вмешательств в год.

Заключение

Поздно диагностированные травматические повреждения пищевода редко, но все еще встречаются в повседневной клинической практике, вследствие сложного диагностического процесса и ошибочных интерпретаций результатов обследования. Торакальная хирургия включает резекцию пораженной области пищевода, его слепое ушивание в наддиафрагмальной области и чресшейное выведение в подкожную клетчатку в подключичной области с наложением, по возможности, пищеводно-кожной фистулы. Метод реконструкции для восстановления пассажа пищи в грудном отделе зависит от основного заболевания пациентов. Хирургический модифицированный метод Urschel, безусловно, может быть применен в таких случаях с хорошим результатом.

Welcome to German Medical Online - the Who's Who of the German Medical Sector

Get connected to the Leading Hospitals,
Clinics and Medical Specialists.

Get connected to the Best Suppliers of
Medical Equipment, MedTech, Instruments
and more.

German Medical Online - whatever you are
looking for in the Medical Field.

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**



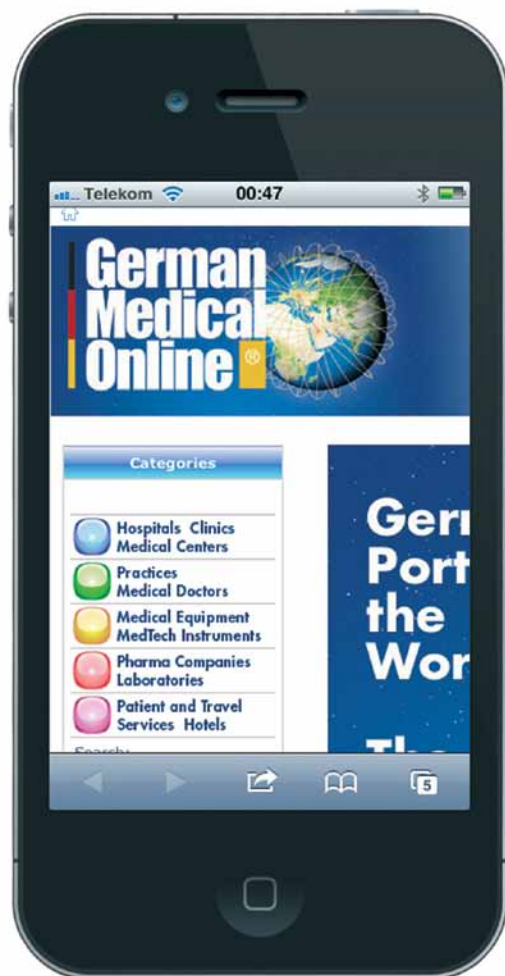


**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

German Medical Online

• www.german-medical-online.com •
The Who's Who of the Medical World



The healthcare sector is one of the world's fastest growing industries.

Whereas some countries are ambitiously working on improving their healthcare systems, patients throughout the world set off to find the best possible medical treatment.

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

Get connected to the Leading Hospitals, Medical Centers and Medical Specialists. Find the Best Suppliers of Medical Equipment, MedTech, Instruments and more.

With the access rate of more than 999.000 per month German Medical Online is a leading medical business portal - a fascinating global marketplace.

For direct information on your cell phone,
jump to the web page with detailed information:
www.german-medical-online.com





Heidelberg University Hospital

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



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

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



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

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



Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



**KLOSTER
GRAFSCHAFT**



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.



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern

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



Trade Fair and Congress Partners



IMF International Medical Forum

17.04. - 19.04.2019

Medicine Innovations
International Exhibition
Kyiv, Ukraine

For more information please visit: medforum.in.ua



Middle East Laboratory and Diagnostics Congress 2019

18.04. - 20.04.2019

Dubai, UAE

For more information please visit: www.dildc.com



KIHE

15.05. - 17.05.2019

25th International Healthcare Exhibition
Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health

June 2019

International Exhibition
Teheran, Iran

For more information please visit: en.iranhealthexhibition.org



Eurasian Orthopedic Forum (EOF)

28.06. - 29.06.2019

The Eurasian Orthopedic Forum (EOF) is a major international event in the field of orthopedics, traumatology, and health-care economics in Eurasia.
Moscow, Russia

For more information please visit: www.eoforum.ru/en



Turkmen Health

20.07. - 22.07.2019

International Exhibition and Scientific Conference
Ashgabat, Turkmenistan

For more information please visit: www.turkmenhealth.com

Trade Fair and Congress Partners



Medical Fair Thailand

11.09. - 13.09.2019

9th International Exhibition on Hospital, Diagnostic, Pharmaceutical, Medical & Rehabilitation, Equipment & Supplies
Bangkok, Thailand

For more information please visit: www.medicalfair-thailand.com



Oman Health Exhibition & Conference

23.09. - 25.09.2019

9th International Exhibition of Health, Healthcare, Medical Products, Services and Equipment, Pharmaceuticals, Medical Tourism Services
Muscat, Oman

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



UzMedExpo

25.09. - 27.09.2019

INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION
Uzexpocentre, Tashkent, Uzbekistan

For more information please visit: ieg.uz/ru/exhibitions/uzmedexpo



BIHE

05.11. - 07.11.2019

Azerbaijan International Healthcare Exhibition
Baku, Azerbaijan

For more information please visit: www.bihe.az



The Saudi International Medlab Expo

10.12. - 12.12.2019

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

10.12. - 12.12.2019

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com



26th KAZAKHSTAN INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION



15-17 May 2019

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

www.kihe.kz

OFFICIAL SUPPORT



Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan
Almaty City Public Health Administration



Almaty City Akimat

ORGANISERS



+7 727 258 34 47
e-mail: mk@iteca.kz

GENERAL PARTNER

SAMSUNG

