

German Medical Journal

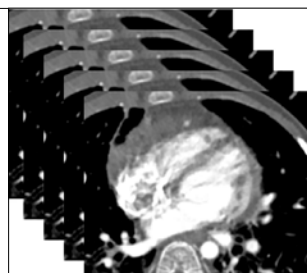
THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



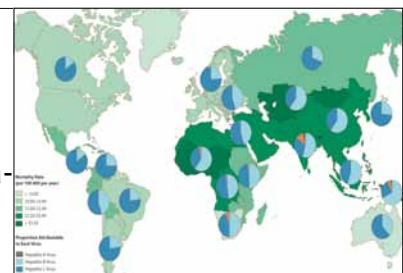
Немецкий медицинский журнал



значение 3D-печатных моделей для обучения катетеризации в детской кардиологии
3D Printed Models for Catheter Training in Pediatric Cardiology

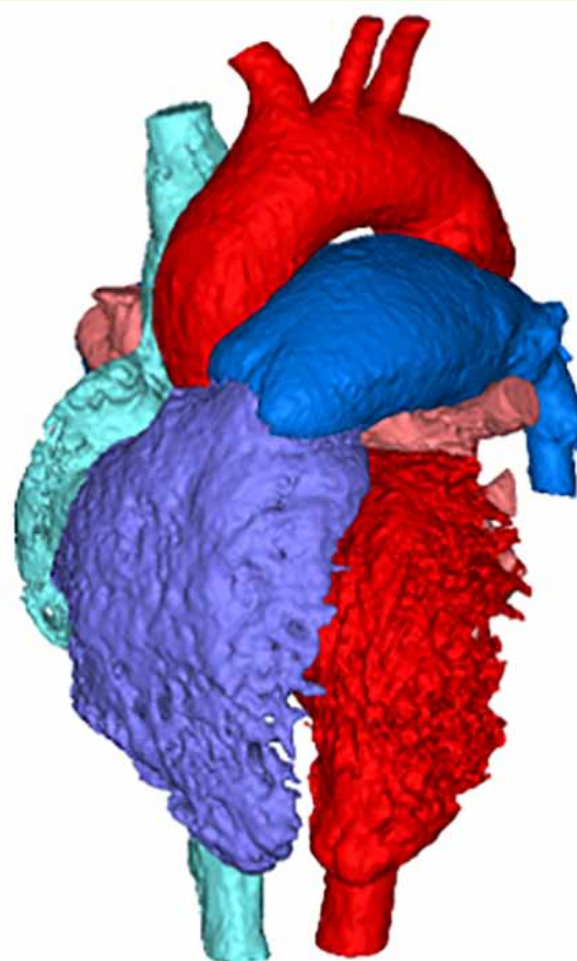


Ликвидация хронического вирусного гепатита во всем мире
World-Wide Elimination of Chronic Viral Hepatitis

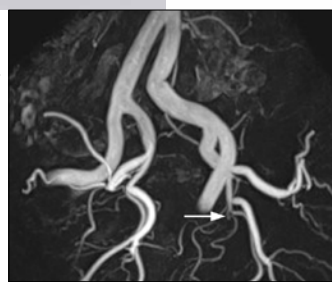


Pediatric Cardiology

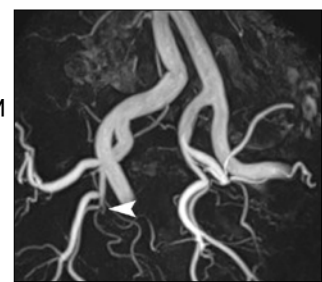
Детская кардиология



Неоадьювантная терапия операбельного и погранично резектабельного рака поджелудочной железы
Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer



Эмболизация простатических артерий при доброкачественной гиперплазии предстательной железы
Prostate Artery Embolization for Benign Prostate Syndrome





04 65% 23.0 P12.5 00:59 26°C



www.air4th.de

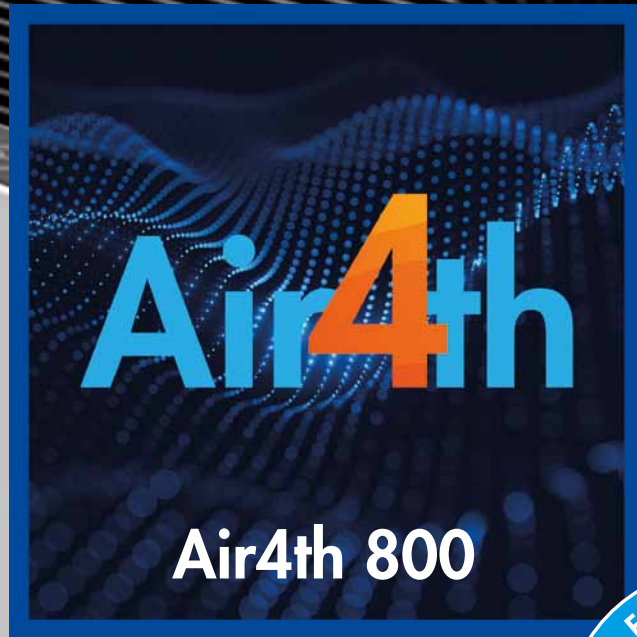


Air4th against Viruses

ChiliconValley Ltd.
Electronics for Life
Bavaria, Germany
info@air4th.de



Air4th
for your Safeness



www.air4th.de



ChiliconValley Ltd.
Electronics for Life
Bavaria, Germany
info@air4th.de

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 2022
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



27th KAZAKHSTAN INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION



KIHE
HEALTHCARE EXHIBITION

18-20 May 2022

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

ORGANISER



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

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Learning by Doing, but always
Keeping the Patient Safe: The Value
of 3D Printed Models for Catheter
Training in Pediatric Cardiology **8**

World-Wide Elimination of Chronic
Viral Hepatitis **22**

Minimally Invasive Approaches
in Surgical Oncology for Gastric
Cancer **32**

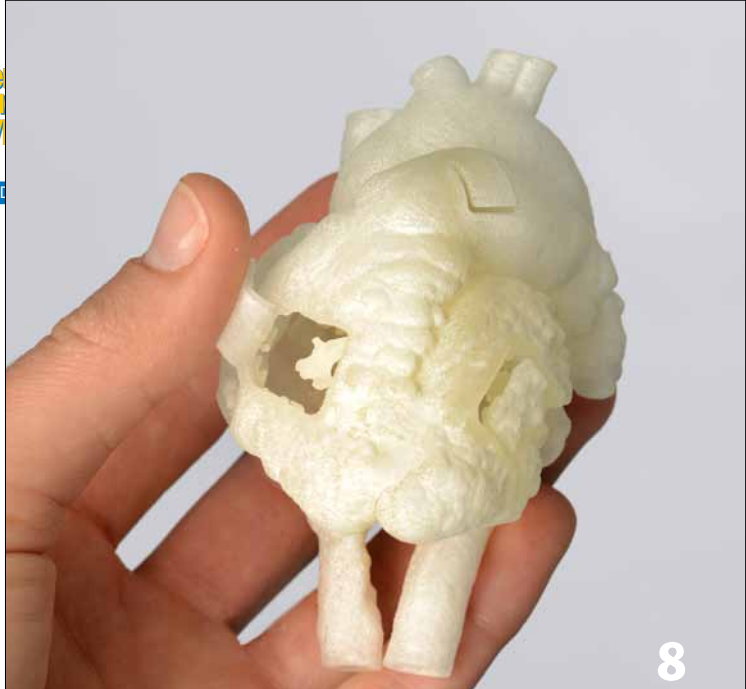
Breast Reconstruction with Implants
and Autologous Tissue for Patients
with Breast Cancer – Current Plastic
Surgical Procedures **42**

Neoadjuvant Therapy in Resectable
and Borderline-resectable Pancreatic
Cancer **52**

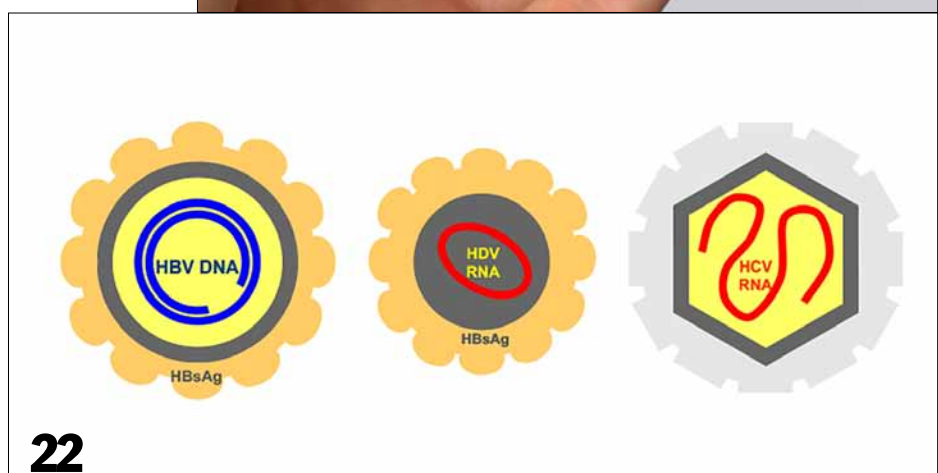
Prostate Artery Embolization for
Benign Prostate Syndrome **59**

Modern Diagnosis and Treatment of
Prostate Cancer - Interdisciplinary
and Individualized **70**

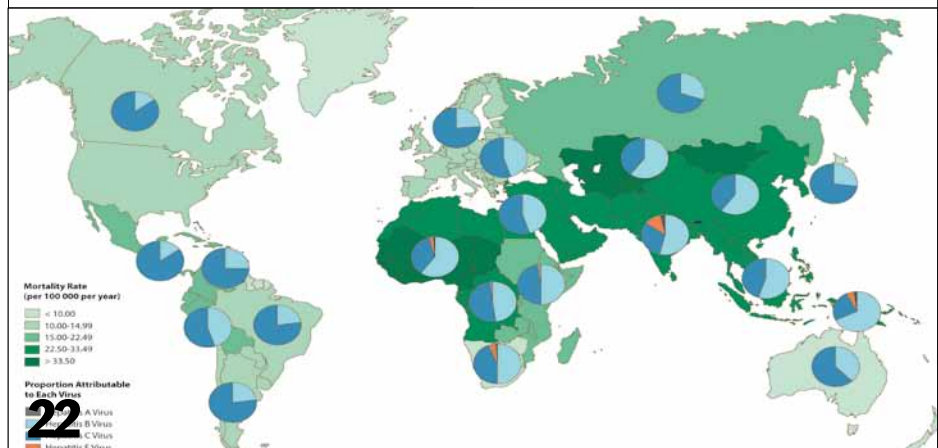
Vitamin D Supplementation –
Why, How Much and How Long? **77**



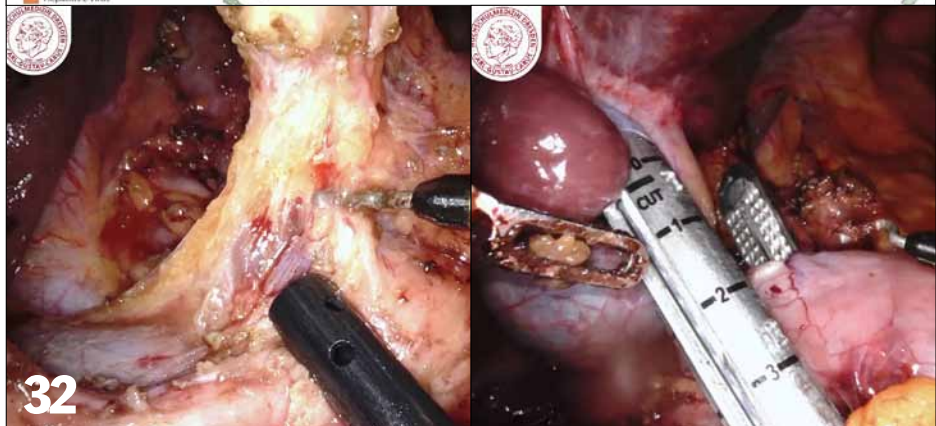
8



22



22



32



8 Учимся на практике без риска для пациентов: значение 3D-печатных моделей для обучения катетеризации в детской кардиологии

22 Ликвидация хронического вирусного гепатита во всем мире

32 Минимально инвазивные методы в хирургии рака желудка

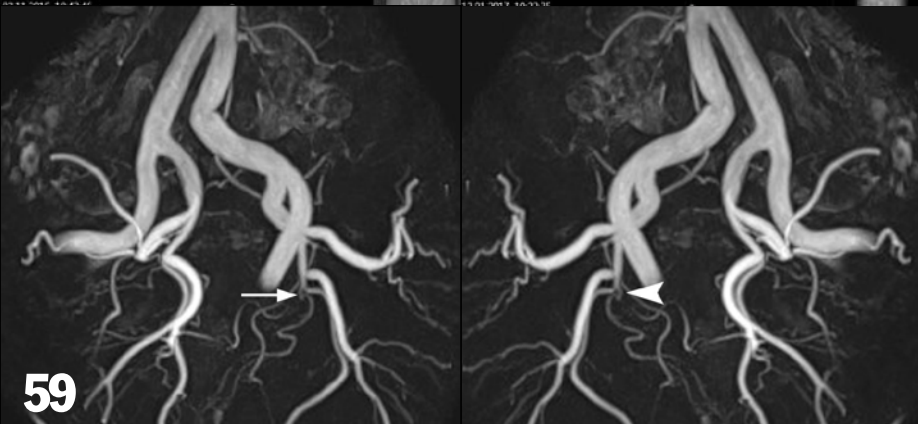
42 Реконструкция груди с помощью имплантатов и аутологичных тканей у пациентов с раком молочной железы – современные пластические хирургические процедуры

52 Неоадьювантная терапия операбельного и погранично резектабельного рака поджелудочной железы

59 Эмболизация простатических артерий при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

70 Современная диагностика и лечение рака простаты должны быть инновационными, междисциплинарными и индивидуализированными

77 Витамин D: зачем, сколько и как долго?





**Learning by Doing, but always
Keeping the Patient Safe:**

**The Value of 3D
Printed Models for
Catheter Training in
Pediatric Cardiology**

**Учимся на практике без
риска для пациентов:**

**значение 3D-печатных
моделей для обучения
катетеризации в
детской кардиологии**

Carina Hopfner, M.Sc.
Barbara Brunner, cand.med.
Alisa Thierij, cand.med.
Dr. Andre Jakob, MD
Dr. Anja Tengler, MD
Max Grab, M.Sc.
Dr. Nikolaus Thierfelder, MD
Prof. Dr. Nikolaus A. Haas, MD, PhD

Keywords: Catheter Interventions, 3D Printing in Medicine, Catheter Simulation Training, 3D Heart Models, Pulsatile Heart Model, Pediatric Cardiology, Congenital Heart Disease

Simulation Training

A flight simulator is probably what first comes to everybody's mind when talking about simulation training. Pilots of passenger aircrafts are responsible for hundreds of lives during their daily work. This enormous responsibility requires accurate preparation for any situation that might occur in order to guarantee adequate response and assured handling (1, 2).

Another occupational group dealing with responsibility for human lives every day are medical professionals. The benefits of simulation training for both sides – physician and patient – are obvious (1). On the one hand physicians gain experience and confidence by repeating not only standard but also extremely rare tasks. The complexity of the simulation setting can be increased gradually instead of exposing the trainee to overstraining

conditions which may often be the case in education on daily hospital business as the complexity of upcoming cases cannot be influenced. Therefore, simulation training makes requirement-based instead of opportunity-based education of medical students possible. Unlimited repetition in a stress-free environment has been proven advantageous for prospective medical doctors (3, 4). On the other hand patients benefit from a risk-free treatment by well-trained, self-confident physicians. Shifting the first part of the learning curve to a simulated environment and transfer of consolidated knowledge and skills to real-life situations reduces the risk of making mistakes and taking bad decisions (5).

Despite the awareness about the usefulness and overall positive empirical results regarding simulation training, the majority of medical education and training is still done by applying theoretical knowledge directly to patient treatment. This is on the one hand due to entrenched methods and financial limitations. On the other hand simulation systems are often

Ключевые слова: катетерные вмешательства, 3D-печать в медицине, симуляционное обучение катетерным вмешательствам, 3D-модели сердца, модель пульсирующего сердца, детская кардиология, врожденный порок сердца

Симуляционное обучение

Авиасимулятор (авиатренажер), вероятно, первое, что приходит на ум каждому, когда речь заходит об симуляционном обучении. Пилоты пассажирских самолетов во время ежедневной работы несут ответственность за сотни жизней. Такая огромная ответственность требует тщательной подготовки, чтобы гарантировать адекватное реагирование и уверенное управление в любой ситуации, которая может возникнуть во время полета (1, 2). Еще одна профессиональная группа, которая каждый день несет ответственность за человеческие жизни — это медицинские работники. Преимущества симуляционного обучения для обеих сторон — и врача, и пациента очевидны (1). С одной стороны, врачи приобретают опыт и уверенность, выполняя не только стандартные, но и крайне редкие задачи. При этом слож-

ность заданий, выполняемых на симуляторе, можно увеличивать постепенно вместо того, чтобы ставить стажера в условия перенапряжения, что часто может иметь место при обучении в рамках повседневной практики, когда нельзя повлиять на сложность клинических случаев и процедур. Таким образом, симуляционное обучение делает возможным обучение студентов-медиков на основе требований, а не их возможностей. Доказано, что неограниченное число повторов манипуляций в спокойной обстановке полезно для будущих врачей (3, 4). С другой стороны, пациенты получают безопасное лечение только с помощью уже хорошо обученных, уверенных в себе специалистов. Смещение первой части кривой обучения в симуляционную среду и перенос в реальные клинические условия уже закрепленных знаний и навыков снижает риск совершения ошибок и принятия неправильных решений (5).

Однако, несмотря на очевидную пользу и общие положительные эмпирические результаты симуляционных тренингов, большая часть медицинского обучения по-прежнему проводится путем применения

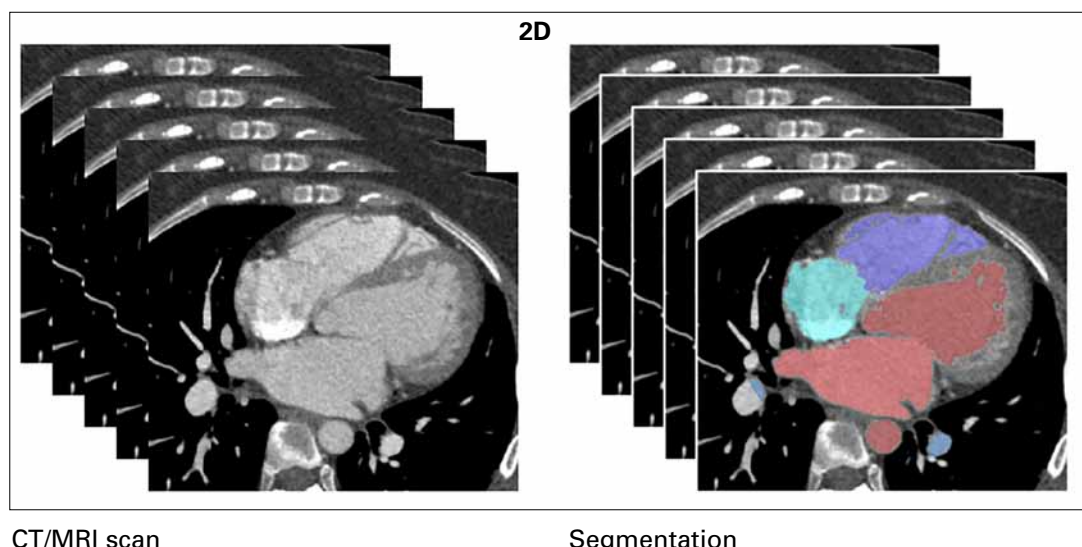


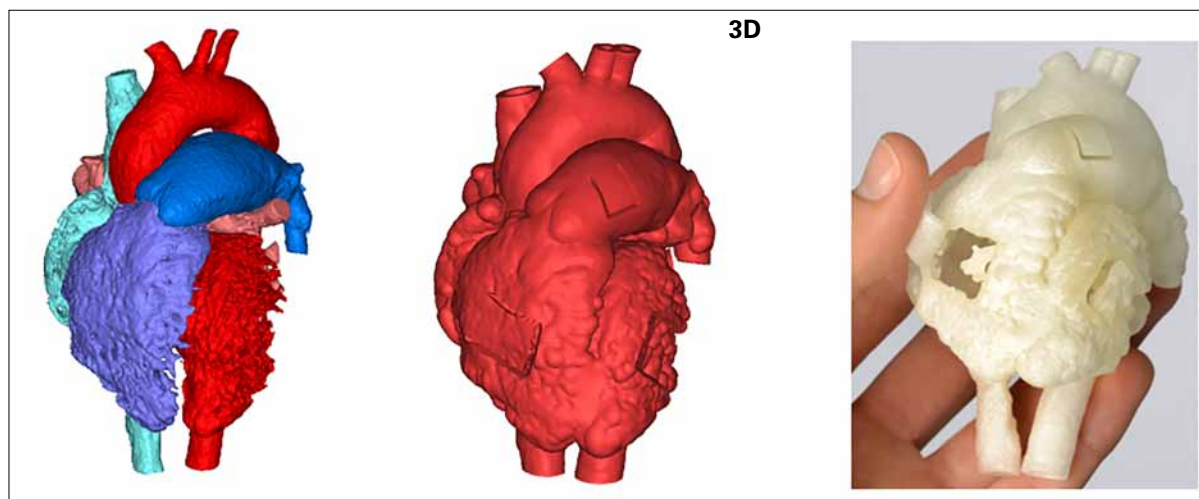
Fig. 1: 3D printed models can be generated from CT or MRI scans of real patients. For this purpose, the blood volume is segmented, i.e. the intracardiac structures are marked in the images. A 3D digital model is then calculated based on the marking. Design operations allow hollowing the model, modifying the surface structure, and creating windows to look inside. Finally, the digital model can be printed in 3D.

unnecessarily expensive, limited in the portfolio of simulated cases and/or difficult to handle due to specific software and hardware requirements (6). In some medical fields simulation training is already established and a fixed component in the educational program. Resuscitation courses for Immediate Life Support (ILS), Advanced Life Support (ALS), Neonatal Life Support (NLS), European Pediatric Immediate Life Support (EPILS) and European Pediatric Advanced Live Support (EPALS) are mandatory for medical personnel of all disciplines (7). For pediatric emergency care a simulation training program called "PAEDSIM" has been initiated by experts from Germany, Austria, Switzerland and the US. The goal of the interdisciplinary education and training program for emergency management of life-threatening ill or injured

children is to improve patient care and increase patient safety by optimizing team performance (8, 9). In cardiology the existing simulation systems relate to adult cases, e.g. for coronary interventions, valve replacement (3), and endovascular stenting of the aorta (10). To the best of the author's knowledge, there is no simulation training setup available for pediatric cardiologists. This is specifically critical as professionals in this field deal with rare and complex cases of congenital heart disease (CHD). The complexity of learning and teaching is increased due to the variety of anatomical findings, reduced size and rareness of cases. 3D reconstruction of medical 2D scans, i.e. CT and MRI image stacks, together with 3D printing technology is an ideal combination of tools for visualization and better understand-

теоретических знаний непосредственно во врачебной практике. С одной стороны, это связано с укоренившимися методами и финансовыми ограничениями. С другой стороны, симуляционные системы часто неоправданно дороги, ограничены небольшим набором моделируемых случаев и/или сложны в эксплуатации из-за специфических требований к программному и аппаратному обеспечению (6). Тем не менее, в некоторых областях медицины симуляционное обучение уже широко применяется и является постоянным компонентом образовательной программы. Курсы по неотложной реанимации (ILS), интенсивной терапии (ALS), неонатальной реанимации (NLS), европейской педиатрической неотложной реанимации (EPILS) и европейской педиатрической интенсивной терапии (EPALS) являются обязательными для медицинского персонала любого профиля (7). Для изуче-

ния педиатрической неотложной помощи экспертами из Германии, Австрии, Швейцарии и США была разработана программа симуляционного тренинга под названием «PAEDSIM». Целью междисциплинарной программы обучения и тренинга по оказанию неотложной помощи больным или травмированным детям при угрожающих жизни состояниях является усовершенствование специализированной помощи пациентами, и повышение их безопасности за счет оптимизации работы команды специалистов (8, 9). В современной кардиологии существующие симуляционные системы моделируют клинические случаи у взрослых пациентов, например, предназначены для воспроизведения коронарных вмешательств, замены клапанов (3) и эндоваскулярного стентирования аорты (10). Насколько известно автору, для детских кардиологов еще не существует тренажеров для симуляционного



Blood Volume

Hollow Heart

Printed Model

Рис. 1: 3D-печатные модели могут быть созданы на основе КТ - или МРТ - изображений пациентов. Для этого сегментируется кровоток и, таким образом, на изображениях выделяются внутрисердечные структуры. Затем на этой основе проектируется трехмерная цифровая модель. Программа позволяет сделать модель полый, изменить структуру поверхности и создать окна, чтобы видеть внутреннее строение. Наконец, цифровую модель можно распечатать в 3D формате.

ing of CHD cases. 3D printed heart models with congenital defects have been reported to be particularly helpful for presurgical planning (11–13). Besides the clinical use also teaching applications of 3D cardiovascular models showing congenital defects have been highly recommended (14) and evaluated for different applications and target groups: anatomy courses for medical students (15–22), education of cardiac nurses (23) and medical staff in critical care (24). Also hands-on surgical training has been conducted for pediatric heart surgeons (25–30). In the field of pediatric cardiology, however, there are no reports regarding the use of 3D printed heart models for training. Based on our investigations we have established a realistic hands-on simulation training for diagnostic and interventional catheterization in patients

suffering from CHD. Due to the application of 3D software and 3D printing technology the setup is highly versatile and adaptable to any training level and goal. For this reason, medical students, prospective and proficient pediatric cardiologists can practice and prepare for real patient treatment.

3D Printing of Anatomical Models

3D printed medical models can be generated from CT or MRI image stacks of real patients. In the case of cardiovascular imaging the contrast-enhanced blood volume perfectly visualizes the intracardiac and vascular structures in the 2D slices. 3D processing software (Materialise Mimics Innovation Suite, Materialise NV) for medical images allows segmentation of a region of interest by marking the pixels within a certain grey value range, e.g. of the con-

тренинга, хотя данная методика важна для процесса обучения, поскольку специалисты в этой области имеют дело с редкими и сложными случаями врожденных пороков сердца (ВПС). Соответственно, повышена сложность обучения и преподавания за счет разнообразия анатомических находок, уменьшенных размеров и редкости случаев.

3D-реконструкция медицинских 2D-сканов, например, набора КТ- и МРТ -изображений, вместе с технологией 3D-печати представляет собой идеальное сочетание инструментов для визуализации и лучшего понимания случаев ВПС. Сообщалось, что 3D-печатные модели сердца с врожденными пороками особенно полезны для предоперационного планирования (11–13).

Помимо клинического применения, также настоятельно рекомендуется использовать 3D-модели сердечно - сосудистой системы, демонстрирующие

врожденные дефекты (14), с целью обучения, а также апробировать их для разных видов обучения и целевых групп: курсов анатомии для студентов-медиков (15–22), специализированного обучения медицинских сестер кардиологического профиля (23) и персонала отделения интенсивной терапии (24). Также уже были проведены практикумы для детских кардиохирургов (25–30). Однако нет сообщений об использовании 3D-печатных моделей сердца для обучения в области детской кардиологии.

На основе наших исследований мы разработали реалистичный симуляционный тренажер для диагностической и интервенционной катетеризации у пациентов, страдающих ВПС. Благодаря применению программного обеспечения для 3D-моделирования и технологии 3D-печати, тренажер очень универсален: адаптируется к любому уровню подготовки обучающихся и целям обучения.

trast agent. The marked areas of each slice add up to a 3D volume which can be adapted by adding or deleting parts of the marking. Finally, the segmented volume is turned into an STL file, a standard-file format for 3D printing software applications. The described workflow already results in a realistic 3D replica of the blood volume, i.e. the intracardiac and intravascular structures of the patient.

In a second step engineering operations can be applied to the patient-specific heart model using the various tools provided by the 3D software. For example, hands-on training applications require a hollow model of the heart and cardiovascular structures instead of the blood volume. To obtain such a hollow heart model a second shell is created around the blood volume in a specified distance defining the wall thickness of the 3D model. By cutting open the vessel endings and including holes or windows in the model design, the inner structures can be inspected once printed in 3D. The hollow CHD heart models are perfectly suitable for training in pediatric cardiology as the trainee interventionalists can enter the cardiovascular structures with wires and catheters just like in a real patient. Finally, the 3D blood volume or hollow heart

model can be printed in 3D. For hands-on catheterization training on 3D printed models a radiopaque printing material is required to allow visualization of the outer and inner structures of the 3D heart models under X-ray imaging in the catheterization theatre (cath lab). These requirements are met by a flexible silicone-based material printed on an Agilista 3200W 3D printer (Keyence Corporation). The printing technology used by this printer is called Polyjet. Thereby, the liquid printing material is ejected to the printing platform and instantaneously cured by UV-light. The three-dimensional structure

Поэтому и студенты-медики, будущие и уже опытные детские кардиологи могут на нем тренировать навыки и готовиться к лечению пациентов на практике.

3D - печать анатомических моделей

3D-печатные медицинские модели могут быть созданы из набора КТ - или МРТ - изображений реальных пациентов. При получении изображений сердечно-сосудистой системы кровотока с контрастным усилением идеально визуализирует внутрисердечные и сосудистые структуры на двухмерных срезах. Программное обеспечение для 3D-обработки медицинских изображений (Materialise Mimics Innovation

Suite, Materialise NV) позволяет сегментировать интересующую область с помощью выбора диапазона значений пикселей в градациях серого или его оттенков. Отмеченные области каждого среза преобразуются в трехмерное изображение, которое можно изменять, добавляя или удаляя выделенные части. Наконец, это сегментированное изображение преобразуется в файл STL, стандартный формат файлов в программных приложениях для 3D-печати.

Описанный процесс позволяет воспроизвести реалистичную 3D-модель кровотока, то есть внутрисердечных и внутрисосудистых структур пациента. На втором этапе может быть

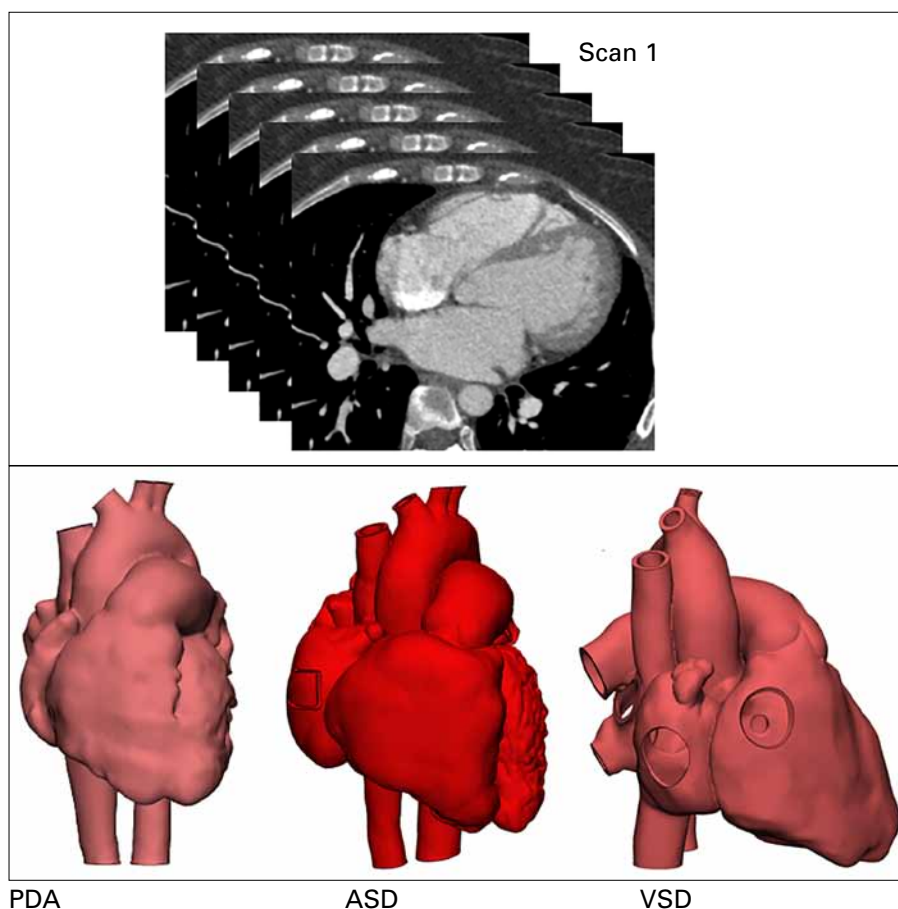


Fig. 2: Variant cases of CHD can be designed by using operations provided by 3D processing software. From the scan of a single patient models with PDA, ASD and VSD were created. Another scan was used to generate 3D heart models with PS, AS and CoA.

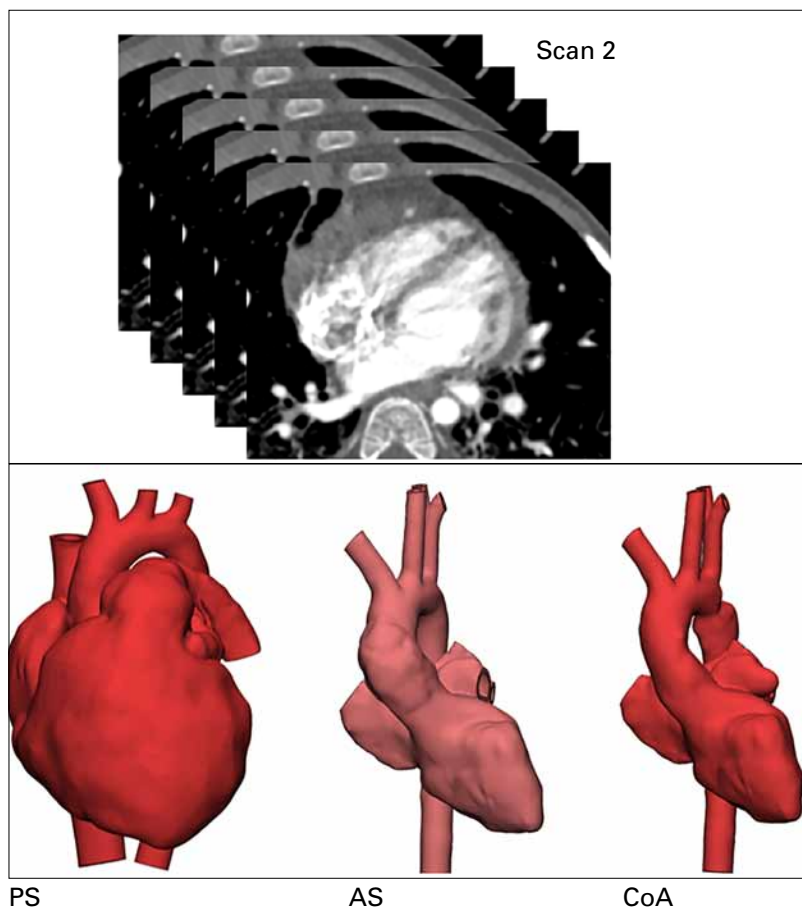


Рис. 2: Варианты случаев ВПС могут быть разработаны с использованием панели инструментов, предоставляемых программным обеспечением для 3D-обработки. Из набора сканов одного пациента были созданы модели с ОАП, ДМПП и ДМЖП. Другое сканирование использовалось для создания 3D-моделей сердца с ЛС, АС и КоА.

of the models is generated by incremental movement of the printing platform in z-direction and, thus, application of printing material in layers. A support material is printed along with the model material to support overhanging structures. Once the print is finished the soft support material is removed manually and residuals are washed off the silicone model with water.

Avoiding Radiation and Sedation through Engineering

Besides patient-specific 3D models also non-patient-specific, "engineered" 3D heart models can be generated using 3D software. The software

toolbox allows design operations on the surface structure and shape of the STL. By scaling the models, a range of patients from infant to adult can be created. Dilation or size reduction of single structures enables the design of different disease stages. Based on one digital 3D heart model a variety of CHD cases can be created by closing or generating defects, changing vessel passages or diameters implementing narrowing or stenosis. This approach is crucial for 3D models of congenital defects which are not an indication for CT or MRI imaging as it allows the creation of realistic 3D printed hearts without the

выполнена реконструкция модели сердца конкретного пациента с использованием различных инструментов, предоставляемых соответствующим программным обеспечением. Например, тренажеры для практического обучения требуют полых модели сердца и сердечно-сосудистых структур, а не модели кровотока. Для получения такой моделилого сердца создается вторая оболочка вокруг модели кровотока на заданном расстоянии, определяющем толщину стенки 3D-модели. Обрезав концы сосудов, включив отверстия или окна в дизайн модели, и напечатав ее в 3D-формате, можно уже заглянуть и во внутренние структуры сердца. Полые модели сердца

с ВПС идеально подходят для обучения детских кардиологов: интервенционисты могут вводить в сердечно-сосудистые структуры интродьюсеры и катетеры, как у реального пациента. На следующем этапе 3D - модель кровотока или полого сердца распечатывается в трехмерном формате. Для тренинга по катетеризации для 3D-печатных моделей требуется рентгеноконтрастный печатный материал, позволяющий визуализировать внешние и внутренние структуры сердца с помощью рентгенографии в лаборатории катетеризации. Этим требованиям отвечает гибкий материал на силиконовой основе, который используется в 3D-принтере Agilista 3200W (Keyence Corporation).

Технология печати, используемая этим принтером, называется PolyJet: жидкий печатный материал выбрасывается на печатную платформу и сразу же обрабатывается УФ-светом. Трехмерная структура моделей создается постепенным перемещением печатной платформы в z - направлении и, таким образом, наложения печатного материала слоями. Вспомогательный материал используется вместе с материалом для модели для поддержания нависающих конструкций. После завершения печати мягкий поддерживающий материал удаляется вручную, а его остатки смываются с силиконовой модели водой.

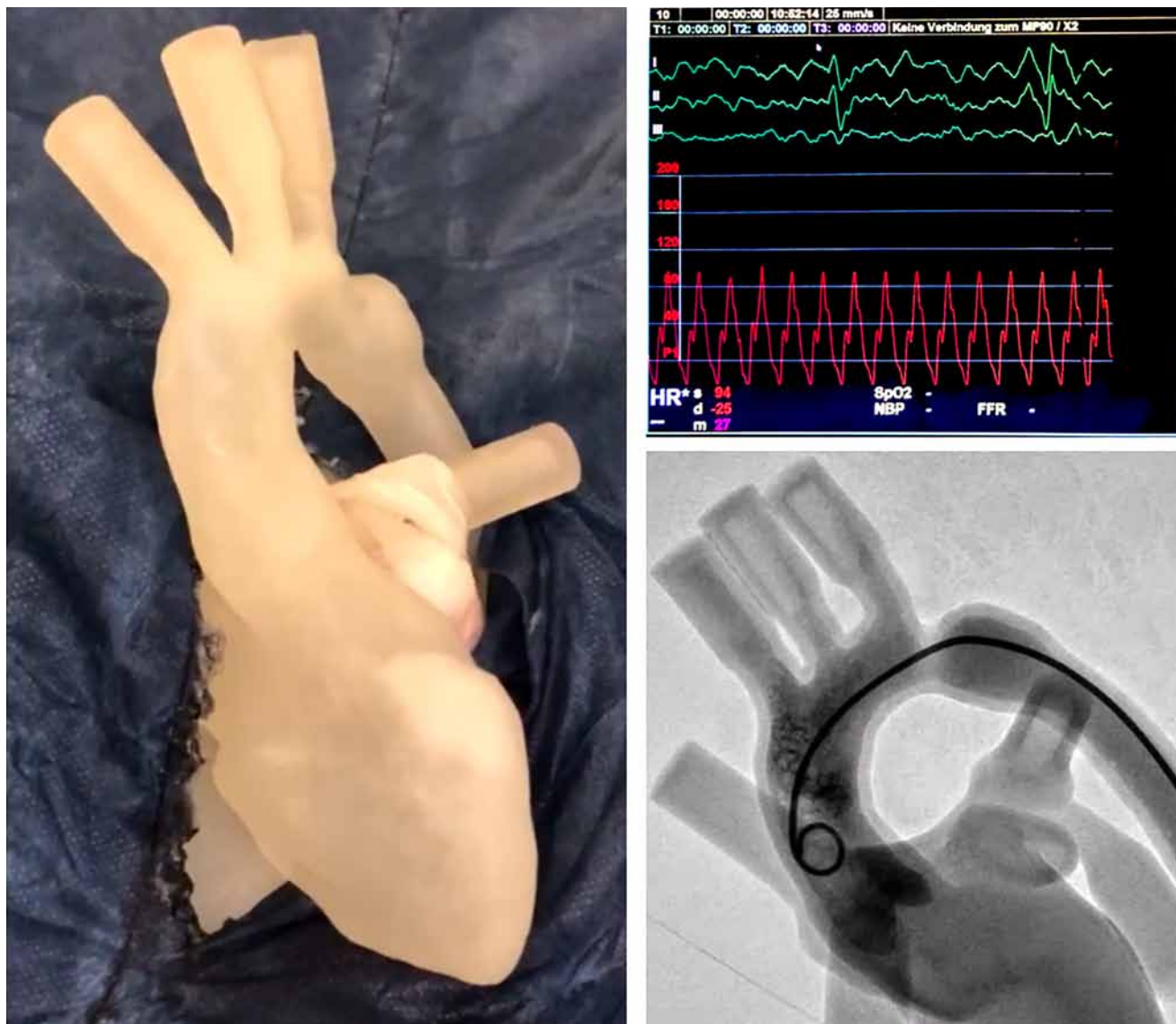


Fig. 3: By connecting the 3D printed flexible heart models to a circular system with pulsatile flow the artificial heart seems to beat. Besides improvement of visual and haptic feedback also additional training possibilities are available compared to the static setup, i.e. intracardiac pressure measurements and angiographic imaging.

Рис. 3: При подключении напечатанных на 3D-принтере гибких моделей сердца к системе циркуляции с пульсирующим потоком создается впечатление, что искусственное сердце бьется. Помимо улучшения визуальной и тактильной обратной связи, по сравнению со статической установкой, также становится доступно освоение и других навыков, например, измерения внутрисердечного давления и ангиографической визуализации.

need of radiation or sedation. For applications in which anatomical 3D modeling does not have to be patient-specific, e.g. in training and education, this new approach does not rely on invasive imaging techniques as not every variant of a 3D CHD model requires a new patient scan. We have managed to

design several different training models based on only few datasets. For example, training models simulating infant, teenage and adult hearts with aortic stenosis (AS), pulmonary stenosis (PS) and coarctation of the aorta (CoA) have been created using the same CT scan of a single patient.

Конструирование моделей без облучения и седации пациентов

Помимо 3D-моделей для конкретного пациента, с помощью программного обеспечения можно создавать и другие, «сконструированные» 3D-модели сердца. Инструментарий программного обеспечения позволяет созда-

вать структуру поверхности и форму модели в формате STL. Масштабируя модели, можно расширить диапазон пациентов от младенцев до взрослых. Расширение или уменьшение размера отдельных структур позволяет моделировать различные стадии заболевания. На основе одной цифровой 3D-модели сердца

Another dataset of a child with patent ductus arteriosus Botalli (PDA) was used to create a model of the actual congenital abnormality, a healthy heart without any defects, as well as heart models with atrium septum defect (ASD) at different stages of disease, perimembranous and muscular ventricle septum defect (VSD). Besides variation in size and illustration of the disease stage, adaptation of shape complexity was performed according to the experience level of the trainees and goals of the training. Medical students would rather train on a model with smooth inner surface and simple representation of the heart valves, e.g. a simple narrowing at the position of the valve. For proficient cardiologists, the training models show a more realistic trabecular intracardiac surface structure and realistic heart valves have been designed and implemented in the models.

Even More Life-Like with Pulsatility

The flexible 3D models can be connected to a circular system of silicone tubes filled with water which is impinged with pulsatile flow. In our setup the pulsatility is generated by a ventricular assist device (VAD, EXCOR® Pediatric VAD, Berlin Heart GmbH). The pulsing fluid and pumping heart model

provide an even more realistic training setup. Not only visual feedback on the transmission screen of the cath lab is more life-like with the beating heart. Also, haptic feedback during training has been described as "like in a real patient". Moreover, the water filled pulsatile heart model allows for a broader range of training applications. In static 3D printed models manipulation of wires and catheters, balloon dilatation, device deployment and X-ray imaging under minimum exposure of radiation using the C-arm can be practiced. For dynamic 3D beating heart models also intracardiac pressure measurements as well as angiographic imaging can be part of the training schedule.

Realistic Training Environment

Hands-on trainings often take place in wet labs or an area specifically equipped with hardware and software for the simulation of a real clinical environment, i.e. the operating or catheterization theatre. On the contrary, the 3D model training is conducted directly in the cath lab of the hospital using the equipment and instruments of daily clinical routine. The 3D heart model is placed and fixated on the patient table where a real patient's heart would be located. A silicone tube holding

можно создать множество вариантов врожденного порока сердца (ВПС) путем закрытия или формирования дефектов, изменения проходимости или диаметра сосудов, что моделирует сужение или стеноз. Этот подход имеет решающее значение для 3D-моделирования врожденных дефектов без КТ или МРТ и позволяет создавать реалистичные 3D-печатные модели сердца без необходимости облучения или седации пациентов. В случае, когда анатомическое 3D-моделирование не связано с конкретным пациентом, например, при обучении, этот новый подход не зависит от инвазивных методов визуализации, поскольку не каждый вариант 3D-модели ВПС требует нового сканирования пациента. Нам удалось разработать несколько различных моделей для тренингов на основе нескольких наборов данных. Например, модели, имитирующие сердца младенцев, подростков и взрослых с аортальным стенозом (АС), легочным стенозом (ЛС), открытым аортальным протоком (ОАП) и коарктацией аорты (КоА), были созданы с помощью одних и тех же КТ - сканов одного пациента. Другой набор данных ребенка с незаращением боталлова протока (НБП) был использован для создания модели этой врожденной аномалии, здорового сердца без каких-либо дефектов, сердца с дефектом межпредсердной

перегородки (ДМПП) на разных стадиях заболевания, а также перимембранозным и мышечным дефектами межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Помимо изменения размера сердца и стадии заболевания, сложность формы модели была адаптирована в соответствии с уровнем опыта обучаемых и целями обучения. Студентам-медикам предпочтительнее обучаться на модели с гладкой внутренней поверхностью и простой конструкцией сердечных клапанов, например, простым сужением в месте расположения клапана. Учебные модели для опытных кардиологов имеют более реалистичную трабекулярную структуру внутрисердечной поверхности, а также более реалистичные сердечные клапаны.

Еще больше реалистичности за счет пульсации

Гибкие 3D-модели могут быть подключены к циркулирующей системе из силиконовых трубок, заполненных водой, которая имитирует пульсирующий кровоток. В нашей установке пульсация генерируется желудочковым аппаратом вспомогательного кровообращения (VAD, EXCOR® Pediatric VAD, Berlin Heart GmbH). Обучающая модель с пульсирующей жидкостью и сокращающимся сердцем обеспечивает еще более реалистичные условия для обучения: не только визуальная обратная связь на мониторе в

a sheath introducer at its ending is connected to the inferior vena cava (IVC) for antegrade and to the descending aorta for retrograde access to the cavities of the heart. Via the sheath introducer wires and catheters are inserted into the cardiovascular system of the simulated patient. Just like in a real catheterization scenario the passage of the instruments along the large vessels towards the heart, passing the heart valves to enter the consecutive cardiac cavity, is hardly visible through the translucent material of the 3D printed heart model. Therefore, visualization of the long instruments and the contours of the radiopaque cardiovascular model is performed by X-ray imaging. A real-time image of the heart and devices being manipulated inside can be inspected on the transmission screen. Positioning the C-arms for antero-posterior and lateral image acquisition as well as minimum exposure of radiation are fundamental for diagnostic and interventional catheterization. In the 3D model training setup, these tasks can calmly be trained in the clinical cath lab on a simulated patient's heart which is not harmed by radiation or increased sedation time. In many cases catheter interventions are performed by a first operator handling the

X-ray machine and maneuvering the catheter tip or balloon to the correct position and a second operator assisting with the long wires and catheters and preparing the balloon and other devices such as stents. The tasks for both roles as well as the communication amongst the two, which is essential for successful collaboration, can be practiced during the 3D model training. As there are no specific requirements that need to be met or equipment that needs to be acquired the 3D model based catheter training can take place in any cath lab worldwide.

Experiences with 3D Model Training

Various 3D model training courses have followed the first workshop in March 2019. Courses took place in Europe (Germany, Austria) and Afrika (Ethiopia). The experience level of the trainees ranged from medical student to proficient pediatric cardiologist. The content of the training schedule as well as the complexity of the 3D printed heart models with CHD was adapted accordingly. Feedback on the novel training setup was positive overall. Medical students value the possibility of getting first insight into diagnostic and interventional catheterization and to get a feel for the

лаборатории катетеризации, но и тактильная обратная связь была описана «как у настоящего пациента». Более того, модель заполненного водой пульсирующего сердца, позволяет обучать более широкому спектру навыков. В статических 3D-печатных моделях можно отрабатывать манипулирование проводниками и катетерами, дилатацию баллона, размещение устройства и визуализацию с помощью рентгенографии при минимальном облучении с помощью рентгентехнологии C- arm. При использовании динамических 3D-моделей работающего сердца возможно обучение таким навыкам, как измерение внутрисердечного давления и ангиография.

Реалистичная обучающая среда

Обычные практические занятия часто проходят во «влажных» лабораториях или в помещении, специально оборудованном аппаратным и программным обеспечением для имитации реальной клинической среды, т. е. операционной или лаборатории катетеризации. Напротив, тренинг с использованием 3D-модели проводится непосредственно в рентгенооперационной больницы с использованием оборудования и инструментов повседневной клинической практики. 3D-модель сердца размещается и фиксируется на столе для пациента, то есть там же, где должно было бы

располагаться сердце настоящего больного. Силиконовая трубка с интродьюсером на конце подсоединяется к нижней полой вене (НПВ) для антеградного доступа и к нисходящей аорте для ретроградного доступа к полостям сердца. Через интродьюсер проводники и катетеры вводят в сердечно-сосудистую систему симуляционного пациента. Как и при реальной катетеризации, прохождение инструментов по крупным сосудам к сердцу и сердечные клапаны в сердечную полость, едва видно через полупрозрачный материал 3D-печатной модели сердца. Визуализацию длинных инструментов и контуров рентгеноконтрастной модели сердечно-сосудистой системы выполняют с помощью рентгенографии. Изображение сердца и устройств, которыми манипулируют внутри, в реальном времени можно увидеть на экране монитора. Позиционирование C- arms для получения изображений в переднезаднем и боковом направлениях, а также минимальное воздействие радиации имеют основополагающее значение для диагностической и интервенционной катетеризации. С помощью тренинга на 3D-моделях эти задачи можно спокойно отработать в клинической рентгенооперационной на симуляционном сердце пациента, которое не пострадало от радиации или увеличенного времени седации.



Fig. 4: The 3D printed heart model is fixated on the patient table for imaging via the C-arm(s) of the X-ray machine. Due to the use of radiopaque printing material the contours of the model are visible for the cardiologists in the X-ray images on the transmission screen.

Рис. 4: Напечатанная на 3D-принтере модель сердца фиксируется на столе пациента для выполнения визуализации с помощью C - arm рентгеновского аппарата. Благодаря использованию рентгеноконтрастного печатного материала, контуры модели видны кардиологам на рентгеновских снимках на мониторе.

manual skills required to work as a cardiologist. Prospective pediatric cardiologists appreciate being offered a stress-free learning environment without putting patients at risk. Today's standard teaching methods in medicine are to transfer theoretical knowledge directly to the practical clinical task with immediate responsibility for a human life. This approach is extremely distressing for the student and the teacher as any mistake can be dangerous for the patient. Training on an artificial model introduces a practical learning stage which allows practicing without pressure and stress, gradually proceeding from easy to complex tasks with the possibility of unlimited repetition. Prospective cardiologists benefit from the 3D model training setup as it

can easily be adapted to their advanced skill level. Difficult cases can be trained repetitively, the safe handling of new instruments and devices can be tested and practiced, and by using patient-specific models optimal preparation for planned catheter interventions is possible.

Another application for 3D model training we have experienced as extremely valuable is the education of physicians in third world countries. We have conducted trainings within a project funded by the GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH) teaching diagnostic and interventional catheterization of pediatric patients to doctors who never worked in a cath lab before. In the Ayder Referral University Hospital in Me-

Во многих случаях катетерные вмешательства выполняются первым оператором, работающим с рентгеновским аппаратом и устанавливающим кончик катетера или баллон в правильном положении, а второй оператор помогает с длинными проводниками и катетерами и подготавливает баллон, и другие устройства, такие как стенты. Задачи для обеих операторов, а также взаимодействие между ними, необходимые для успешного сотрудничества, можно отрабатывать во время обучения на 3D-модели. Поскольку нет особых требований к среде и оборудованию, тренинг по катетерным вмешательствам на основе 3D-модели может проводиться в любой лаборатории катетеризации по всему миру.

Опыт обучения на 3D-моделях
После первого тренинга на

3D-моделях, проведенного в марте 2019 года, последовали подобные практикумы в Европе (Германия, Австрия) и Африке (Эфиопия). Уровень обучающихся варьировался от студента-медика до опытного детского кардиолога. Содержание занятий, а также сложность 3D-печатных моделей сердца с ВПС были адаптированы для каждой группы обучающихся. Отзывы о новой системе обучения, в целом, были положительными. Студенты-медики ценят возможность получить первое представление о диагностической и интервенционной катетеризации, и выполнить самостоятельно манипуляции, необходимые для работы кардиологом. Будущим детским кардиологам нравится, когда им предлагают свободную от напряжения и риска для пациентов среду.



Fig. 5: First and second operator can train their specific roles and the communication amongst each other during the 3D model simulation training. The image shows the team of cardiologists performing balloon dilatation on a pulsatile 3D printed heart model with CoA.

Рис. 5: Первый и второй операторы могут осваивать соответствующие навыки и взаимодействие друг с другом во время симуляционного обучения на 3D-модели. На изображении показана команда кардиологов, выполняющая баллонную дилатацию на пульсирующей 3D-печатной модели сердца с CoA.

kelle, Ethiopia a team of three pediatric cardiologists will be trained on the 3D printed heart models in catheterization of the most relevant CHD cases (PS, AS, CoA, PDA, ASD) with the aim of being able to perform the interventions on patients by themselves after the two year project. The first two training weeks have already taken place focusing on the interventional treatment of PS. Once the physicians reliably performed the intervention on the 3D models, they were able to directly transfer the acquired skills to patients under supervision of the German trainers. As a result, 13 patients suffering from severe pulmonary valve stenosis were already treated by the new team of Ethiopian

pediatric cardiologists. Sustainability of the project is guaranteed by two measures. The first is the transfer of knowledge and skills by teaching the Ethiopian doctors how to treat their patients through diagnostic and interventional catheterization. The effect is a lot bigger and helps a lot more patients compared to the approach of a western team of doctors travelling to Africa and treating the patients themselves. The second measure for sustainability – which is particularly relevant in times of the COVID-19 pandemic - is to leave the 3D printed heart models in the hospital for continuous training. This way, the Ethiopian team can keep on practicing on the models to consolidate what

Современные стандартные методы обучения в медицине заключаются в применении теоретических знаний непосредственно в клинической практике с ответственностью за жизнь человека. Такой подход крайне утомителен как для студента, так и для преподавателя, так как любая ошибка может быть опасна для пациента. Практикум на искусственной модели предоставляет этап обучения, который позволяет практиковать навыки без напряжения и стресса, постепенно переходя от простых задач к сложным с возможностью неограниченного повторения. Будущие кардиологи получают пользу от системы обучения на 3D-моделях, поскольку ее можно легко адаптировать к их уровню навыков.

Сложные случаи можно проходить повторно, можно безопасно тестировать и применять новые инструменты и устройства, а с помощью персонализированных моделей осуществлять оптимальную подготовку к запланированным катетерным вмешательствам. Еще одно применение симуляционного тренинга на базе 3D-моделей, которое мы считаем чрезвычайно ценным, — это обучение врачей в странах третьего мира. Мы провели тренинги по диагностической и интервенционной катетеризации педиатрических пациентов для врачей, никогда ранее не работавших в рентгеноперационной, в рамках проекта, финансируемого GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH).

they have learned in one week and to improve their skills further. In addition, according to the “train-the-trainer” principle new members of the team can be educated by more experienced colleagues using the 3D printed hearts even after our project has expired. This approach can be transferred to any country and hospital where pediatric cardiology has not been established, yet. Based on the feedback provided by the participants of each workshop the training setup and the 3D models were improved gradually. The wall thickness of the models was increased where high stress lead to tearing of the flexible material, e.g. at the isthmus stenosis where balloon dilatation was performed. The large vessels of the 3D model with pulmonary stenosis were enlarged for better anchoring of the wire when introducing the balloon catheter. The transition of the IVC to the right atrium was adapted to allow a more realistic pathway for the wires and catheters entering the right heart structures via the antegrade access. A tricuspid valve was designed and integrated at the aortic root for a more realistic visual and haptic representation of the intracardiac anatomy. In addition, the training participants were asked to fill in questionnaires to assess the helpfulness of the 3D models and their application in hands-on training. Feedback was positive overall. The training was rated as very helpful and the heart models as extremely realistic. The haptic feedback, particularly in the pulsatile model, was described as “like in a real patient”. Medical

students as well as chief physicians agreed that hands-on 3D model training should become a mandatory part in the curriculum for pediatric cardiology.

Conclusion

3D printed heart models representing patients with CHD are suitable for education and hands-on training of diagnostic and interventional catheterization in pediatric cardiology. A stress-free environment is provided to the trainees by the simulation setup which allows unlimited repetition and learning gradually, from easy to complex. At the same time, patients benefit from treatment through well-educated and trained doctors performing the planned intervention slickly and confident. The training setup is easy and can be arranged within seconds. Both roles – first and second operator – can be trained as well as the communication between the two. No previous knowledge unrelated to routine catheterization activity is required as there is no additional hard- or software involved, e.g. for virtual reality (VR) simulation, which makes it also a cheap option compared to available VR simulators in other medical fields. Representation of visual and particularly haptic feedback with the 3D heart models is also more life-like and closer to reality than for simulated applications. The training is conducted in the actual clinical environment using the standard equipment of the hospital’s cath lab. Therefore, the simulation training based on 3D printed models can take place in any hospital worldwide.

В Университетской клинике Айдер в Мекелле, Эфиопия, в рамках двухлетнего обучающего проекта группа из трех детских кардиологов обучается с помощью 3D-печатных моделей сердца навыкам катетеризации при ВПС (ЛС, АС, КоА, ОАП, ДМПП) с целью дальнейшего выполнения у пациентов. Уже прошли первые две недели обучения, посвященные интервенционному лечению ЛС. После того, как врачи уверенно выполнили вмешательство на 3D-моделях, они смогли применять полученные навыки у пациентов под наблюдением немецких преподавателей. Так, лечение 13 пациентов с тяжелым стенозом клапана легочной артерии было поведено новой командой эфиопских детских кардиологов. Дальнейшее развитие этого обучающего проекта обусловлено двумя факторами. Во-первых, это быстрое освоение эфиопскими врачами с помощью симуляционного обучения навыков диагностической и интервенционной катетеризации, с помощью которых они могут самостоятельно лечить пациентов. Такой подход намного эффективнее и позволяет помочь большему количеству пациентов, чем поездки команды европейских врачей в страны Африки для предоставления такого вида лечения. Второй фактор — это возможность оставить напечатанные на 3D-принтере модели сердца в клинике для непрерывного обучения, что крайне актуально во время пандемии COVID-19. Таким образом, команда эфиопских врачей может продолжать практиковаться на моделях, чтобы закрепить то, чему они научились за одну неделю, и еще больше улучшить свои приобретенные навыки. Кроме того, согласно принципу «обучай преподавателя» будущие карди-

ологи - интервенционисты могут обучаться у уже обученных и более опытных коллег с помощью напечатанных на 3D-принтере сердец даже после того как наш проект завершится. Этот подход может быть применен в любой стране и больнице, где детская кардиология еще не создана. На основе отзывов, предоставленных участниками каждого тренинга, схема обучения и 3D-модели постепенно улучшались. Толщина стенок моделей была увеличена там, где высокие нагрузки приводили к разрыву гибкого материала, например при стенозах, когда выполнялась баллонная дилатация. Крупные сосуды 3D-модели со стенозом легочной артерии были расширены для лучшей фиксации проводника при введении баллонного катетера. Переход НПВ в правое предсердие был изменен, чтобы обеспечить более реалистичный путь для проводов и катетеров, которые вводятся в структуры правого сердца через антеградный доступ. Для более реалистичного визуального и тактильного представления внутрисердечной анатомии был сконструирован и встроен в корень аорты трехстворчатый клапан. Кроме того, участников тренинга попросили заполнить опросники, чтобы оценить полезность 3D-моделей и их применение в практическом обучении. В целом отзывы положительные: обучение было оценено как очень полезное, а модели сердца — как чрезвычайно реалистичные. Тактильная обратная связь, особенно в пульсирующей модели, была описана как «как у настоящего пациента». Студенты-медики, а также ведущие врачи согласились с тем, что практическое обучение с помощью 3D-моделей должно стать обязательной

For the creation of a variety of 3D heart models representing CHD cases new methodologies have been implemented using 3D processing software. Thereby, the goal was to generate variants of 3D models based on a single CT or MRI scan to save radiation and sedation in pediatric patients. For this purpose, a patient-specific model created from a cardiac scan is modified using different design tools. The modifications and design adaptations are performed by an engineer in close collaboration with a physician to ensure realistic outcomes. This way, an unrestricted number of cases of variant 3D heart models can be produced with the need of only a small number of scans. Due to the versatility and adaptability of the 3D printed heart models the hands-on training is applicable along the entire learning curve, from medical student to proficient cardiologist. Our early experiences with the conducted workshops have shown the potential of the 3D models simulation training. To confirm and quantify the benefits and first positive results further trainings will take place in Europe. Moreover, groups of students with and without 3D model training as part of their curriculum will be followed up long-term. The Ethiopia project will continue and hopefully restrictions due to the COVID-19 pandemic will soon allow travelling again. The next step in the project will be to teach and provide models for the remaining CHD cases most relevant for the patient spectrum of Ethiopia. Finally, a new drive unit for the

flow will be constructed. The associated drive unit for patient use is large, heavy and expensive. We want to implement a small and cheap alternative facilitating transportation of the dynamic training setup with pulsatile flow. Finally, we want to provide the novel hands-on simulation training using versatile beating 3D printed heart models to any prospective or proficient cardiologist around the world so that they can start well-prepared into the cath lab.

Acknowledgements

The VAD and its drive unit for the training setup using a pulsatile 3D heart model were provided by the manufacturer Berlin Heart for research purposes. A Klinikpartnerschaften (clinical partnerships) project between the LMU Klinikum and the Ayder Referral Hospital of the Mekelle University is funded by the German development agency GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH).

Literature

1. Ziv A, Root Wolpe P, Small SD, Glick S. Simulation-Based Medical Education: An Ethical Imperative. *Academic Medicine* 2003; 78(8):783–8.
2. Löbbert A-K. Führt Virtual-Reality-Simulationstraining zur Stressreduktion bei angehenden interventionellen Kardiologen?: Eine stratifizierte randomisierte Studie [Dissertation]. Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität; 2013.

частью учебной программы по детской кардиологии.

Заключение

3D-печатные модели сердца, симулирующие пациентов с ВПС, пригодны для обучения и тренингов по диагностической и интервенционной катетеризации в детской кардиологии. Среда обучения, свободная от стресса, предоставляется обучающимся врачам благодаря использованию симуляционных моделей, что позволяет повторять неограниченное количество раз манипуляции и предусматривает постепенное обучение, от простого к сложному. В то же время, пациенты всегда получают лечение, проводимое уже хорошо обученными на моделях врачами, которые уверенно выполняют запланированное вмешательство. Система обучения проста и может быть организована в течение нескольких секунд. Симуляционный тренинг позволяет обучить навыкам первого и второго оператора, а также взаимодействию между ними. Никаких предварительных знаний, не связанных с рутинной катетеризацией, а также дополнительного аппаратного или программного обеспечения для моделирования виртуальной реальности (VR) не требуется, что делает такой вид обучения более доступным по стоимости вариантом по сравнению с симуляторами VR в других областях медицины. Визуальная и особенно тактильная обратная связь с 3D-моделями сердца также более реалистична и ближе к клинической ситуации, чем при использовании только симуляционных приложений. Тренинг проводится в клинической среде с использованием стандартного оборудования лаборатории катетеризации.

Поэтому симуляционное обучение на основе 3D-печатных моделей может проходить в любой больнице мира.

Для создания различных 3D-моделей сердца, представляющих случаи ВПС, были использованы новые методики с использованием программного обеспечения для 3D-обработки. Такой подход позволяет создавать варианты 3D-моделей на основе одного набора сканов КТ или МРТ с целью избегания облучения и седации у многих педиатрических пациентов: модель сердца конкретного пациента, созданная на основе сканирования, модифицируется с использованием различных дизайн-инструментов. Модификации и адаптация модели выполняются конструктором в тесном сотрудничестве с врачом для обеспечения реалистичных результатов. Таким образом, можно создать неограниченное количество вариантов 3D-моделей сердца с помощью минимального количества сканирований. Благодаря универсальности и адаптируемости напечатанных на 3D-принтере моделей сердца, практическое обучение применимо на всех этапах обучения, от студента-медика до опытного кардиолога. Наш краткосрочный опыт проведения таких практикумов уже показал потенциал симуляционного обучения на базе 3D-моделей. Для подтверждения и количественной оценки преимуществ и первых положительных результатов будут проведены дальнейшие тренинги в Европе. Кроме того, группы студентов, прошедших и не прошедших обучение на 3D-моделях в рамках своей учебной программы, будут отслеживаться в течение длительного времени. Проект в Эфиопии планируется продолжить, и

3. St. Pierre M, Breuer G. Simulation in der Medizin: Grundlegende Konzepte - Klinische Anwendung. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
4. Butera G, Morgan GJ, Ovaert C, Anjos R, Spadoni I. Recommendations from the Association of European Paediatric Cardiology for training in diagnostic and interventional cardiac catheterisation. *Cardiol Young* 2015; 25(3):438-46.
5. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(12):701-18.
6. Becherer N. Simulation von Herzkatheterinterventionen bei Kleinkindern [Dissertation]; 2008.
7. Greif R, Lockey AS, Conaghan P, Lipfert A, Vries W de, Monsieurs KG. Ausbildung und Implementierung der Reanimation: Kapitel 10 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall + Rettungsmedizin* 2015; 18(8):1016-34.
8. PAEDSIM e.V.: Teamtraining für Kinder-notfälle [cited 2020 Aug 27]. Available from: URL: <https://www.paedsim.org/>.
9. Lehner M, Heimberg E, Hoffmann F, Heinzel O, Kirschner H-J, Heinrich M. Evaluation of a Pilot Project to Introduce Simulation-Based Team Training to Pediatric Surgery Trauma Room Care. *Int J Pediatr* 2017; 2017:9732316.
10. Valverde I, Gomez G, Coserria JF, Suarez-Mejias C, Uribe S, Sotelo J et al. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85(6):1006-12.
11. Lau I, Sun Z. Three-dimensional printing in congenital heart disease: A systematic review. *J Med Radiat Sci* 2018; 65(3):226-36.
12. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodan R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47(6):1044-52.
13. Ryan J, Plasencia J, Richardson R, Velez D, Nigro JJ, Pophal S et al. 3D printing for congenital heart disease: a single site's initial three-year experience. *3D Print Med* 2018; 4(1):1-9.
14. Biglino G, Capelli C, Leaver L-K, Schievano S, Taylor AM, Wray J. Involving patients, families and medical staff in the evaluation of 3D printing models of congenital heart disease. *Communication & Medicine* 2016; 12(2-3):157-69.
15. Costello JP, Olivieri LJ, Krieger A, Thabit O, Marshall MB, Yoo SJ et al. Utilizing Three-Dimensional Printing Technology to Assess the Feasibility of High-Fidelity Synthetic Ventricular Septal Defect Models for Simulation in Medical Education. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014; 5(3):421-6.
16. Ejaz F, Ryan J, Henriksen M, Stomski L, Feith M, Osborn M et al. Color-coded patient-specific physical models of congenital heart disease. *Rapid Prototyping Journal* 2014; 20(4):336-43.
17. Lau IVW, Liu D, Xu L, Fan Z, Sun Z. Clinical value of patient-specific three-dimensional printing of congenital heart disease: Quantitative and qualitative assessments. *PLoS One* 2018; 13(3):1-15.
18. Loke YH, Harahsheh AS, Krieger A, Olivieri LJ. Usage of 3D models of te-
tralogy of Fallot for medical education: impact on learning congenital heart disease. *BMC Medical Education* 2017; 17(54):1-8.
19. Olivieri LJ, Su L, Hynes CF, Krieger A, Alfares FA, Ramakrishnan K et al. "Just-In-Time" Simulation Training Using 3-D Printed Cardiac Models After Congenital Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2016; 7(2):164-8.
20. Su W, Xiao Y, He S, Huang P, Deng X. Three-dimensional printing models in congenital heart disease education for medical students: a controlled comparative study. *BMC Med Educ* 2018; 18(1):1-6.
21. Wang Z, Liu Y, Luo H, Gao C, Zhang J, Dai Y. Is a Three-Dimensional Printing Model Better Than a Traditional Cardiac Model for Medical Education? A Pilot Randomized Controlled Study. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33(6):664-9.
22. White SC, Sedler J, Jones TW, Seckeler M. Utility of three-dimensional models in resident education on simple and complex intracardiac congenital heart defects. *Congenit Heart Dis* 2018; 13(6):1045-9.
23. Biglino G, Capelli C, Koniordou D, Di Robertshaw, Leaver L-K, Schievano S et al. Use of 3D models of congenital heart disease as an education tool for cardiac nurses. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(1):113-8.
24. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, Krieger A, Alfares F, Thabit O et al. Incorporating Three-dimensional Printing into a Simulation-based Congenital Heart Disease and Critical Care Training Curriculum for Resident Physicians. *Congenit Heart Dis* 2015; 10(2):185-90.
25. Jonas RA. Training fellows in paediatric cardiac surgery. *Cardiol Young* 2016; 26(8):1474-83.
26. Beckerman Z, Mery CM. Teaching congenital heart disease: A new era? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1541.
27. Burkhart HM. Simulation in congenital cardiac surgical education: We have arrived. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1528-9.
28. Yoo SJ, Spray T, Austin, E. H., 3rd, Yun TJ, van Arsdell GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1530-40.
29. Yoo SJ, Thabit O, Kim EK, Ide H, Yim D, Dragulescu A et al. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D Print Med* 2015; 2(1):1-12.
30. Stanbridge RdL, O'Regan D, Cherian A, Ramanan R. Use of a pulsatile beating heart model for training surgeons in beating heart surgery. *Heart Surg Forum* 1999; 2(4):300-4.
31. Baert AL, Knauth M, Sartor K, Lucaya J, Strife JL. Pediatric Chest Imaging. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
32. Ntsinjana HN, Hughes ML, Taylor AM. The role of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011; 13:51.
33. Rosero EB, Peshock RM, Khera A, Clagett P, Lo H, Timaran CH. Sex, race, and age distributions of mean aortic wall thickness in a multiethnic population-based sample. *J Vasc Surg* 2011; 53(4):950-7.
34. Homma Y, Hayabuchi Y, Ono A, Kagami S. Pulmonary Artery Wall Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography Correlates With Pulmonary Hemodynamics in Children With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2018; 82(9):2350-7.
35. Brunner B, Thierij A, Lehner A, Fernandez S, Jakob A, Leuner C et al. Clinical implementation of a model-based training course to reduce the learning curve in interventional therapy of congenital heart defects. Seville, Spain; 2019. (53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology).
36. Thierij A, Brunner B, Lehner A, Grab M, Thierfelder N, Fernandez S et al. Establishment of a 3-D silicone model to facilitate realistic hands-on-training for diagnostic and interventional pediatric cardiac catheterization. Seville, Spain; 2019. (53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology).
37. Haas NA, Happel CM, Mauti M, Sahyoun C, Tebart LZ, Kececioglu D et al. Substantial radiation reduction in pediatric and adult congenital heart disease interventions with a novel X-ray imaging technology. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015; 6:101-9.
38. Applegate KE, Cost NG. Image Gently: a campaign to reduce children's and adolescents' risk for cancer during adulthood. *J Adolesc Health* 2013; 52(5 Suppl):93-97.

мы надеемся, что снятие ограничений из-за пандемии COVID-19 вскоре позволят нам снова путешествовать с целью обучения. Следующим шагом в проекте будет обучение и предоставление моделей для других случаев ВПС, наиболее подходящих для спектра пациентов Эфиопии. Наконец, будет построен новый привод для системы с пульсирующим кровотоком, поскольку пока еще такой привод большой, тяжелый и дорогой. Мы хотим разработать небольшой и более доступный по стоимости альтернативный вариант, что облегчит транспортировку динамической модели с пульсирующим кровотоком. Наконец, мы хотим предоставить новое практическое симуляционное обучение с использованием универсальных 3D-печатных моделей сердца всем потенциальным или опытным кардиологам во всем мире, чтобы они могли хорошо подготовиться к работе в лаборатории катетеризации.

Выражение благодарности

VAD и привод для тренажера с использованием пульсирующей 3D-модели сердца были предоставлены производителем Berlin Heart для исследовательских целей.

Проект Klinikpartnerschaften (Клиническое партнерство) между клиникой Университета LMU и клиникой Ayder Университета Mekelle финансируется немецким агентством развития GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH).

Carina Hopfner (M.Sc.)
Barbara Brunner (cand.med.)
Alisa Thierij (cand.med.)
Dr. Andre Jakob (MD)
Dr. Anja Tengler (MD)
Max Grab (M.Sc.)
Dr. Nikolaus Thierfelder (MD)
Prof. Dr. Nikolaus A. Haas (MD, PhD)

¹LMU Klinikum, Department for Pediatric Cardiology and Intensive Care, Munich, Germany
²LMU Klinikum, Department of Cardiac Surgery, Munich, Germany
Correspondence:
Carina Hopfner (M.Sc.)
carina.hopfner@med.uni-muenchen.de
Marchionistr. 15, 81377 Munich
Phone: +49-89-4400-76942
Fax: +49-89-4400-73943

World-Wide Elimination of Chronic Viral Hepatitis

Ликвидация хронического вирусного гепатита во всем мире

Keywords: hepatitis B, hepatitis D, hepatitis C, liver cirrhosis, liver failure, hepatocellular carcinoma, preventive measures, vaccination, antiviral therapy

Abstract

Globally, chronic viral hepatitis is caused in the majority of cases by the hepatitis B virus (HBV), its associated defective hepatitis delta virus (HDV) and the hepatitis C virus (HCV). Their structure and genetic organization as well as their global burden are known in great detail and have been successfully translated into important clinical applications, such as their sensitive and specific diagnosis, therapy and prevention of the associated liver diseases, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In 2015, worldwide about 260 million individuals were infected with HBV and about 70 million by HCV. These infections are a leading cause of death with an estimated 1.34 million deaths per year, similar to other infectious diseases, including HIV/ AIDS, malaria and tuberculosis. While it is now possible to prevent hepatitis B and hepatitis D by vaccination

against HBV and to cure hepatitis C by novel therapies with direct acting antiviral agents (DAAs), the World Health Organization (WHO) goals are the elimination of these infections by 2030. This project poses a major challenge to the medical community as well as to the health care authorities. Most importantly it requires a universal commitment and the coordination of the appropriate public health interventions.

Introduction

After the discovery, specific and sensitive detection of hepatitis B (1968), D (1977) and C virus infections (1989) (Fig. 1), their epidemiology, natural course and global burden were studied in great detail. At the same time therapeutic and preventive strategies have been developed with the aim to reduce the prevalence of these infections and to eventually eliminate them [1].

HBV Infection. HBV infection is a serious global public health problem (Fig. 2a and 2b) with about 260 million people chronically infected [2]. It accounts for 500'000-1.2 million deaths

Ключевые слова

гепатит В, гепатит D, гепатит С, цирроз печени, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома, меры профилактики, вакцинация, противовирусная терапия

Тезисы

Во всем мире хронический вирусный гепатит в большинстве случаев вызывается вирусом гепатита В (HBV), ассоциированным с ним дефектным вирусом дельта гепатита (HDV) и вирусом гепатита С (HCV). Их структура и генетика, а также глобальное бремя вызываемых ими болезней изучены очень подробно, и эти знания успешно применяются в клинической практике — в специфической и точной диагностике, а также в терапии и профилактике связанных с ними заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Несмотря на то, что сейчас возможно предотвратить развитие гепатита В и гепатита D с помощью вакцинации против HBV и вылечить гепатит С с помощью новой терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), цель Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) — полная ликвидация этих инфекций к 2030 году. Этот проект — серьезный вызов как для медицинского сообщества, так и для органов здравоохранения, и требует всеобщей самоотверженности и координации всех мероприятий общественного здравоохранения.

Введение

После открытия вирусов и специфических высокочувствительных методов диагностики гепатитов В (1968), D (1977) и С (1989) (Рис. 1), были детально изучены эпидемиология, течение и глобальное бремя этих болезней. Также были разработаны терапевтические и профилактические стратегии с целью снижения заболеваемости этими инфекциями и, в конечном итоге, их полной ликвидации [1].

HBV - инфекция. HBV - инфекция является серьезной общемировой проблемой общественного здравоохранения (Рис. 2а и 2б): около 260 миллионов человек в мире являются хронически инфицированными [2]. На это заболевание приходится 500 000 – 1,2 миллиона смертей в год, поэтому оно является 10-й ведущей причиной смерти во всем мире. Распространенность HBV - ин-

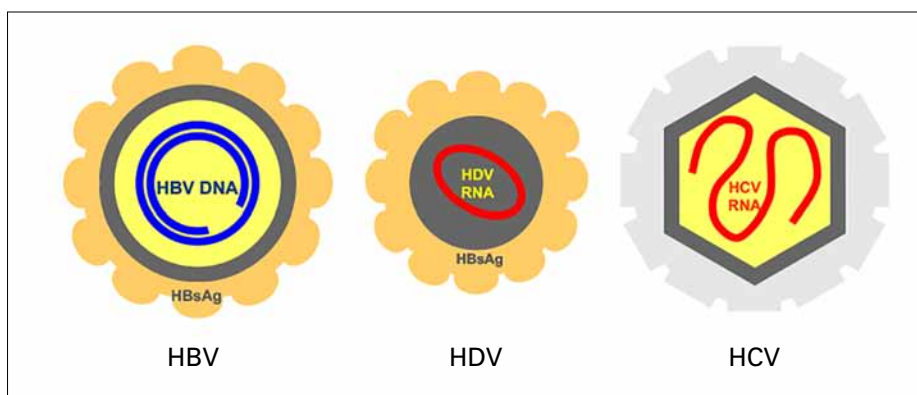


Fig. 1: Hepatitis B virus (HBV), hepatitis delta virus (HDV) and hepatitis C virus (HCV). HBsAg: hepatitis B surface antigen.

Рис. 1: Вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита дельта (HDV) и вирус гепатита С (HCV). HBsAg: поверхностный антиген гепатита В.

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 $< 2\%$ [3]. 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 in 2005. The decline of HBV infection

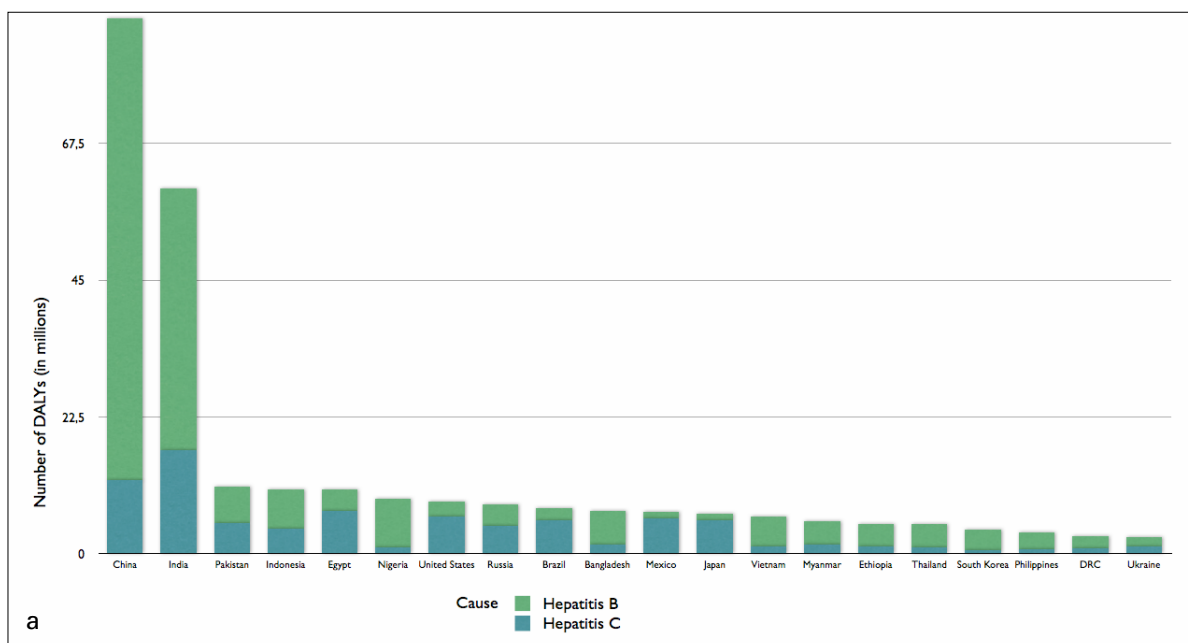
prevalence may, at least in part, be related to expanded immunization, suggested by the strongest decline found in South East Asian children [3,4]. In the US, the HBsAg or anti-HBc prevalence in adults changed little during the period of 1999-2006 compared to 1988-1994 while it significantly decreased in children, reflecting the impact of global and domestic vaccination [5].

HDV Infection. HDV infection is traditionally endemic in central Africa, the Amazon Basin, Eastern and Mediterranean Europe, the Middle East and parts of Asia. HDV is a defective RNA virus and occurs only in association with HBV. Data regarding the global burden of HDV infection are somewhat limited, however [6]. There are 8 HDV genotypes; their geographic distribution and the worldwide prevalence of HDV infection are well established [7]. 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

fections заметно различается в разных географических регионах и в разных подгруппах населения. Район с самой высокой распространенностью поверхностного антигена гепатита В (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 средним уровнем распространенности $5-7\%$; Латинская Америка, Восточная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, Турция, Афганистан, Пакистан, Индия и Австралия с низкой средней распространенностью $2-4\%$; США и Канада, Центральная Америка, Бразилия и Западная Европа с низкой распространенностью $< 2\%$ [3]. С 1990 по 2005 год заболеваемость хронической HBV - инфекцией снизилась в большинстве регионов. 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 показателя распространённости заболевания в ряде регионов, абсолютное число HBsAg-позитивных людей увеличилось с 223 миллионов в

1990 году до 240 миллионов в 2005 году. Снижение распространенности HBV - инфекции может, по крайней мере частично, быть связано с расширением иммунизации, о чем свидетельствует существенное уменьшение заболеваемости данной инфекцией у детей Юго-Восточной Азии [3,4]. В США показатель встречаемости HBsAg или антител anti-HBc у взрослых мало изменился в период 1999–2006 годов по сравнению с 1988–1994 годами, в то время как у детей он значительно снизился, что отражает влияние вакцинации в мире в целом и в отдельных странах [5].

HDV - инфекция. HDV - инфекция традиционно эндемична в Центральной Африке, бассейне Амазонки, Восточной и Средиземноморской Европе, на Ближнем Востоке и в некоторых частях Азии. HDV является вирусом с дефектной РНК и встречается только в ассоциации с HBV. Однако данные о глобальном бремени этой болезни во всем мире несколько ограничены [6]. Существует 8 генотипов HDV; их географическое распределение и распространенность HDV - инфекции установлены [7]. Про-



% in 1983 to 8 % in 1997 [8]. Similar trends were observed in Spain, Turkey and Taiwan, for example. On the other hand, while epidemiological studies showed that HDV prevalence in HBV infected individuals remains in general < 10 % it 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 [7]. 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 [9]. Also in Germany, after a decrease of anti-HDV prevalence from about 19 % in 1992 to about 7% in 1997, since 1999 an increase to about 14 % has been documented [10]. 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 [11] or Mongolia [12].

HCV Infection. As shown in Fig. 2a and 2b HCV infection is endemic worldwide with about 71 million infected people [13]. 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 [14].

Currently, the published data are inadequate to describe the

должные исследования показали уменьшение частоты встречаемости HDV в некоторых эндемичных регионах, таких как Италия, где у инфицированных лиц коэффициент распространенности HDV - инфекции снизился примерно с 25% в 1983 году до 8% в 1997 году [8]. Подобные тенденции также наблюдались, например, в Испании, Турции и Тайване. С другой стороны, несмотря на то, что эпидемиологические исследования показали, что распространенность HDV - инфекции у лиц, инфицированных HBV, в целом составляет <10%, она достигает 70% в некоторых развивающихся странах / регионах, таких как Нигерия, Габон, Иран, Пакистан, Индия, Таджикистан и Монголия, а также Западная Бразильская Амазонка [7]. Более того, в Северной Европе и США HDV - инфекция все еще является проблемой для здравоохранения. В то время как распространенность HDV остается стабильной во Франции, она

увеличилась в Лондоне / Англии с примерно 3% в 1980-х годах до примерно 9% в 2005 году [9]. Также в Германии после снижения показателя встречаемости антител к HDVc примерно 19% в 1992 г. до примерно 7% в 1997 г., с 1999 г. было зарегистрировано его увеличение примерно до 14% [10]. Этот рост частично вызван прибытием мигрантов из регионов с высокой распространенностью HDV или все еще происходящими кластерными вспышками, например, в Гренландии [11] или Монголии [12].

HCV - инфекция. Как показано на Рис. 2a и 2b, HCV - инфекция является эндемической для всей планеты: в мире насчитывается 71 миллион инфицированных людей [13]. При этом отмечается значительная географическая вариативность с самыми высокими показателями распространенности, базирующимися на anti-HCV позитивности, в Северной Африке, на Ближнем Востоке, а также

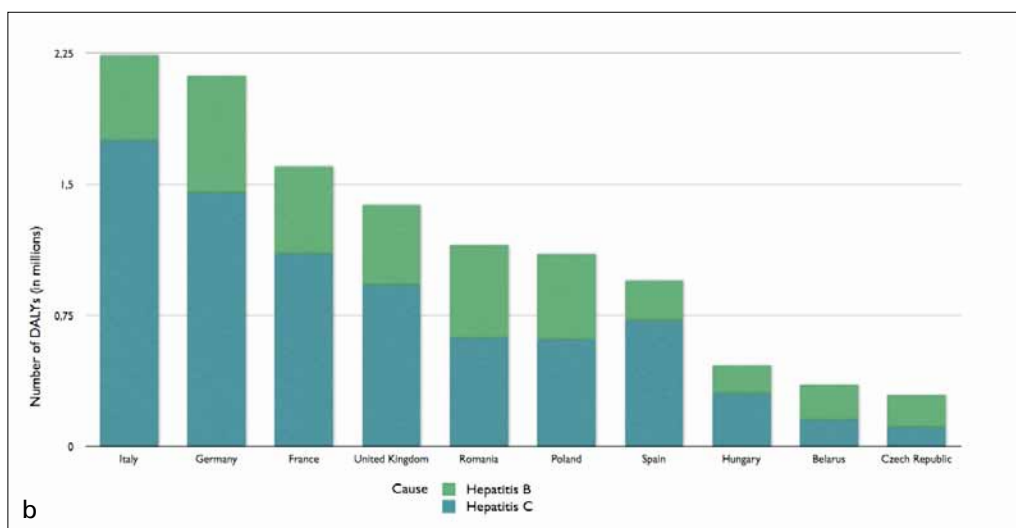


Fig. 2a and 2b: Disability-adjusted life-years (per 100,000 population and year) caused by hepatitis B and C worldwide (2a) and in Europe (2b) [22].

Рис. 2a и 2b: Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, DALY (на 100 000 населения и год), вызванной гепатитом В и С во всем мире (2a) и в Европе (2b) [22].

true disease burden. Nevertheless, it appears that HCV infection is the most common form of viral hepatitis in the European Union. 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 disease, coinfection with HBV or HIV as well as alcohol-related conditions [15].

Global Burden of Chronic Viral Hepatitis Associated Liver Diseases

HBV (world-wide ca. 260 million infected individuals), HDV (10-20 million world-wide infected individuals) and HCV infections 8 a. 70million world-wide infected individuals) are the cause of significant morbidity and mortality, depending on the global, regional and national prevalences of these infections and the incidences of their associated liver diseases.

Chronic HBV and HCV infection and their associated liver diseases, i.e., liver cirrhosis and HCCs [16] [17], are responsible for the tremendous disease rate worldwide, especially in Asia and to lesser degree in Europe and for more than 1 million annual deaths worldwide (Fig. 3) [18]. In fact, by 2040, the deaths from chronic hepatitis B and C are expected to exceed the combined mortality associated with HIV infection, tuberculosis and malaria [19].

Worldwide Elimination of Chronic Viral Hepatitis B and C

While it is now possible to prevent hepatitis B and to cure hepatitis C the WHO goals are for HBV infection a decrease from 4.7 million new cases and 884,000 deaths in 2015 to 470,000 new cases and 309,000 deaths in 2030 and for HCV infection a decrease

в Центральной и Восточной Азии (> 3,5%).

Средняя распространенность (1,5–3,5%) наблюдается 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 [14].

В настоящее время недостаточно опубликованных данных для описания истинного бремени болезни. Тем не менее, похоже, что HCV - инфекция является наиболее распространенной формой вирусного гепатита в Европейском Союзе. Показатель смертности от HCV – инфекции в США значительно увеличился в период с 1999 по 2007 год: с примерно 3 до примерно 5 на 100 000 населения, при этом основ-

ными факторами риска являются хронические заболевания печени, HBV - или ВИЧ - коинфекция, а также состояния, связанные с злоупотреблением алкоголя [15].

Глобальная заболеваемость хроническими вирусными гепатитами, ассоциированными с заболеваниями печени

HBV (около 260 миллионов инфицированных во всем мире), HDV (10-20 миллионов инфицированных в мире) и HCV (70 миллионов инфицированных по всему миру) являются причиной значительной заболеваемости и смертности, которые зависят от глобальной, региональной и национальной распространенности этих инфекций, и связанных с ними заболеваний печени.

Хронические HBV- и HCV- инфекции и связанные с ними заболевания печени, например, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома ГЦК [16] [17], остаются причиной значительной заболеваемости во всем мире, особенно

from 1.75 million new cases and 400,000 deaths in 2015 to 175,000 new cases and 140,000 deaths in 2030 and (Global Hepatitis Report. Geneva: World Health Organization, 2017) [1]. Viral elimination is defined as a 90 % reduction of new infections and a 65 % reduction of infection-associated deaths related to a 2015 baseline. Modelling studies for HBV and HCV infection, respectively, suggest that these goals can be achieved by 2030 [20,21].

Globally there are 20 heavily burdened countries that account for more than 75 % of patients with viral hepatitis B and C, respectively. Key issues are affordable high-quality diagnostics and measures to improve access to vaccination and antiviral treatment as well as efforts to tackle stigma and discrimination. Indeed, progress has been made already in many countries throughout the world, demonstrating that sustained and coordinated efforts can be successful in achieving the WHO elimination goals by 2030 [22].

Elimination of HBV / HDV and HCV Infection: General Measures. Apart from testing and treatment of HBV- and HCV-infected individuals, to achieve these goals for HBV

infection is the universal realization of newborn immunization to prevent perinatal HBV transmission and for HCV infection the antiviral treatment of chronically infected individuals. For both infections, the safety of blood and blood products as well as the implementation of infection control programs are of paramount importance [22,23]. These include elimination of unsafe injection practices by avoiding reuse of unsterilized syringe or needles as the leading source of HCV infection [21] [24]. Another important aspect is the better access to diagnostics, including non-hospital settings, vaccination and antiviral therapies.

Vaccination: Key to Elimination of HBV and HDV Infection. Therapeutic strategies for chronic hepatitis B include pegylated interferon (PegIFN) alfa-2a or 2b for 48 weeks or long-term oral treatment with a nucleos(t)ide analog, such as adefovir, entecavir (off-patent since 2018 except for Russia and China), lamivudine, telbivudine, tenofovir disoproxil fumarate (off-patent since 2018 except for Russia and China) and tenofovir alafenamide. While IFN-based 6-12 months treatment strategies result in a sustained viral response in < 25 % of patients, nucleos(t)ide analogs can effectively sup-

press infection in Asia and, to a lesser extent, in Europe, and also a cause of more than 1 million deaths a year worldwide (Fig. 3) [18]. Factually, by 2040 it is expected that mortality from chronic hepatitis B and C will exceed combined mortality from HIV-infection, tuberculosis and malaria [19].

Всемирная ликвидация хронических вирусных гепатитов В и С

Notwithstanding the fact that in the present time it is possible to prevent the development of hepatitis B and cure hepatitis C, WHO's relative goals for HBV - infections are to reduce the number of new cases by 1.75 million and the number of deaths by 400,000 in 2015 to 175,000 and 140,000, respectively, by 2030. (Global Hepatitis Report, Geneva: World Health Organization, 2017) [1]. Elimination of viruses is defined as a reduction of new cases of infections by 90% and a reduction of deaths by 65% compared to the 2015 baseline. Research on modeling HBV- and HCV-infections, respectively, assumes that these goals can be achieved by 2030.

Worldwide there are 20 heavily burdened countries that account for more than 75 % of patients with viral hepatitis B and C, respectively. Key issues are affordable high-quality diagnostics and measures to improve access to vaccination and antiviral treatment as well as efforts to tackle stigma and discrimination. Indeed, progress has been made already in many countries throughout the world, demonstrating that sustained and coordinated efforts can be successful in achieving the WHO elimination goals by 2030 [22].

Likvidatsiya HBV / HDV - i HCV - infektsiy: obshchie meropriyatiya Pomiimo testirovaniya i lecheniya HBV - i HCV - infitsirovannykh lits, dlya dostizheniya etoy tseli v otnoshenii HBV - infektsii neobkhodima vseobshchaya immunitatsiya novorozhdennykh dlya predotvrashcheniya perinatal'noy peredachi HBV, a dlya HCV - infektsii — protivovirusnoye lecheniye khronicheski infitsirovannykh lits. Pri obeykh infektsiyakh pervostепенное значение имеют безопасность крови и продуктов крови, а также реализация программы инфекционного контроля [22,23]. В нее входит отказ от небезопасных инъекций путем недопущения повторного использования несте-

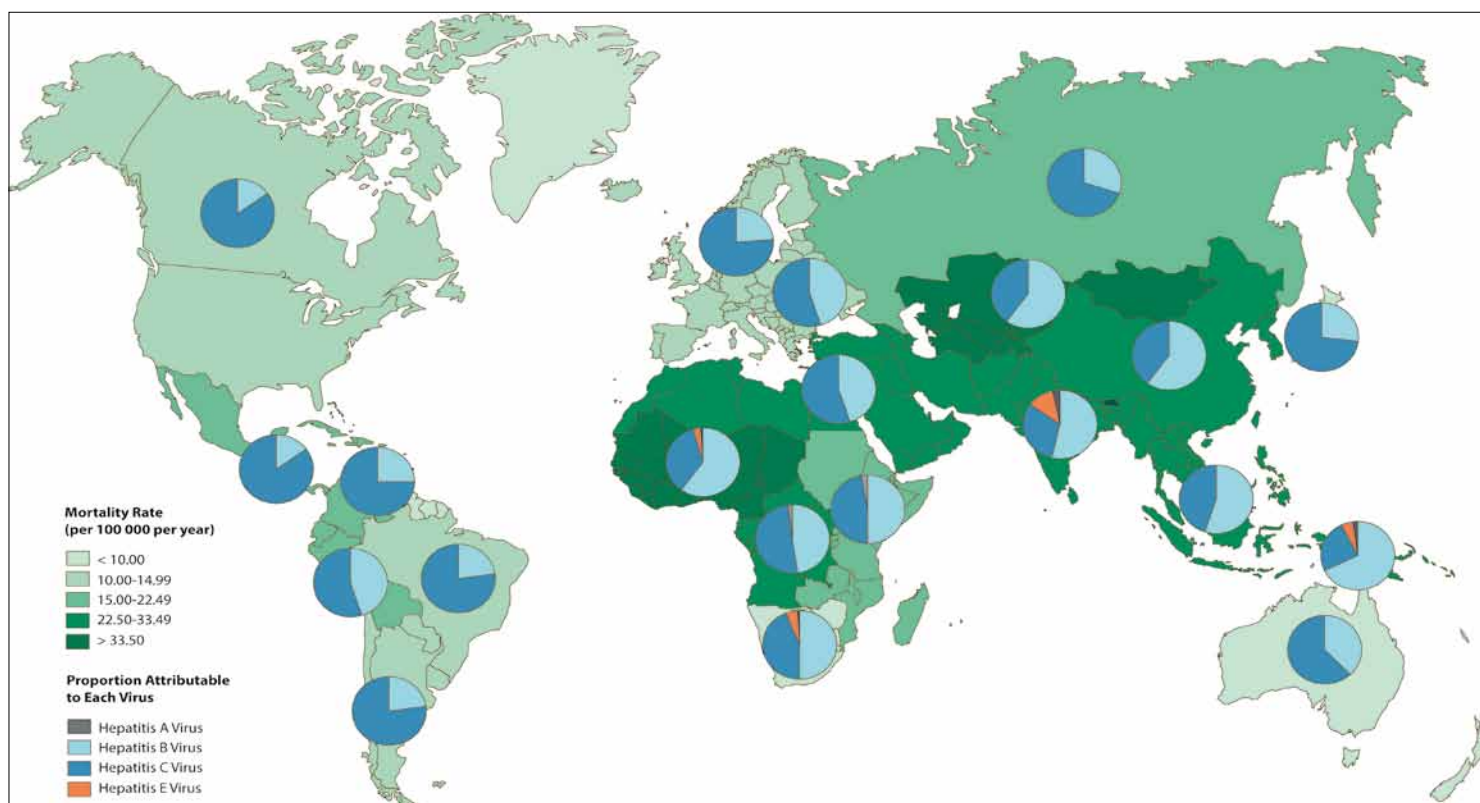


Fig. 3: Global viral hepatitis-related mortality rates [18].

Рис. 3: Глобальные показатели смертности от вирусных гепатитов [18].

press HBV replication without resulting in viral elimination in the vast majority of patients, however. Therefore, the development of a drug that not only suppresses HBV replication but definitively eliminates HBV infection followed by loss of HBsAg and the development of a immune response (anti-HBs) protecting against HBV reinfection.

Similar to HBV infection, the definitive elimination of HDV infection remains one of the major challenges in the field of viral hepatitis [7] with only about 10 % of patients responding to IFN-based strategies. Similarly, targeting HBV infection by a long-term nucleos(t)ide treatment rarely results in clearance

of HBV/ HDV infection. Novel experimental strategies, therefore, based on the specific inhibition of HDV prenylation (lonafarnib, lonafarnib plus ritonavir or PegIFN), of HDV entry (10 or 2 x 5 mg mycludex B/ bulevirtide per day s.c. or mycludex B plus tenofovir or daily or mycludex B plus 180 ug pegylated interferon alpha s.c. 1 x per week) and of virion secretion (REP 2139, a nucleic acid polymer) are presently evaluated in clinical studies. To date, bulevirtide plus interferon appeared very promising with a HDV RNA negativity rate of 80-90 % after 48 weeks of treatment.

In view of the limited efficacy of therapeutic strategies

рилизированных шприцев или игл в качестве основного источника HCV - инфекции [21] [24]. Другой важный аспект - это лучший доступ к диагностике, в том числе внебольничной, вакцинации и противовирусной терапии.

Вакцинация: ключ к ликвидации HBV - и HDV - инфекций

Терапевтические стратегии при хроническом гепатите В включают пегилированный интерферон (PegIFN) альфа-2а или 2b в течение 48 недель или долгосрочное пероральное лечение аналогом нуклеоз(т)идов, таким как адефовир, энтекавир (непатентованный с 2018 г., за исключением России и Китая), ламивудин, телбивудин, тенофовир диспроксила фумарат (непатентованный с 2018 г., за

исключением России и Китая) и тенофовира алафенамид. В то время как лечение препаратами на основе интерферона (IFN) в течение 6–12 месяцев приводят к устойчивому вирусному ответу у <25% пациентов, аналоги нуклеоз(т)идов могут эффективно подавлять репликацию HBV, при этом не приводя к элиминации вируса у подавляющего большинства пациентов. Следовательно, необходима разработка препарата, который не только подавляет репликацию HBV, но и окончательно устраняет HBV - инфекцию, за которой следует потеря HBsAg и развитие иммунного ответа (анти-HBs), защищающего от повторного инфицирования HBV. Как и в случае HBV - инфекции, окончательное устранение HDV

Fig. 4: Milestones of antiviral therapy of HCV infection: 1989-date.
RBV: ribavirin.

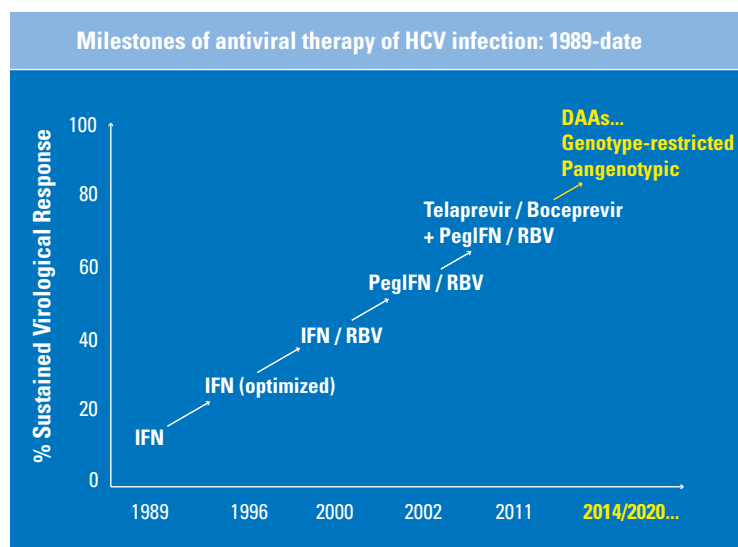


Рис. 4: Основные этапы противовирусной терапии HCV - инфекции: 1989 г. - дата, РБВ: рибавирин.

against HBV and HDV infection, the key concept of the global HBV (and HDV) elimination is the universal vaccination of all individuals at risk for HBV Infection. 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, HBV vaccination should be administered to all unvaccinated individuals traveling to areas with high or intermediate HBsAg prevalence [22,23]. Indeed, vaccination against HBV has been a major public health success and has prevented an estimated 310 million cases of hepatitis B between 1990 and 2020 [22]. An excellent example is Taiwan where universal HBV vaccination was implemented in 1984 and has

reduced chronic liver disease and HCC-associated mortality by 90 % among children and young adults as compared to non-vaccinated individuals [4]. Central to all HBV elimination programs remains a high perinatal/ childhood vaccination coverage rate. As of 2015, universal childhood vaccination has been achieved in 185 countries and 84 % of children born in 2015 were vaccinated with 3 doses (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html).

Antiviral Therapy: Key to Elimination of HCV Infection. While there are no prospects for a vaccine against HCV in the near future, after decades of IFN-based therapeutic strategies that were of limited efficacy and were associated

- инфекции остается одной из основных проблем в области вирусных гепатитов [7], и только около 10% пациентов реагируют на IFN -терапию. Точно так же направленное воздействие на HBV - инфекцию с помощью длительного лечения нуклеоз(т) идами редко приводит к исчезновению HBV / HDV - инфекции. В настоящее время новые экспериментальные лечебные стратегии, основанные на специфическом ингибировании пренилирования HDV (лонафарниб, лонафарниб плюс ритонавир или PegIFN), проникновения HDV (10 или 2 x 5 мг миклюдекса В / булевирида в день подкожно или миклюдекс В плюс тенофовир ежедневно или миклюдекс В плюс 180 мкг пегилированного интерферона подкожно 1 раз в неделю) и секреции вириона (REP 2139, полимер нуклеиновой кислоты) в настоящее время

оцениваются в клинических исследованиях. На сегодняшний день наиболее многообещающей выглядит комбинация булевирида и интерферона с отрицательным показателем 80-90% для РНК HDV после 48 недель лечения. Ввиду ограниченной эффективности терапевтических стратегий против HBV - и HDV - инфекций ключевой концепцией их всемирной ликвидации является вакцинация всех лиц, подверженных риску инфицирования HBV. В частности, было показано, что всеобщая вакцинация против HBV - инфекции позволяет сократить расходы в странах с высокой и средней эндемичностью. Помимо профилактики заражения с помощью мер индивидуальной защиты, вакцинация против HBV должна проводиться всем невакцинированным лицам, путешествующим в районы с высокой

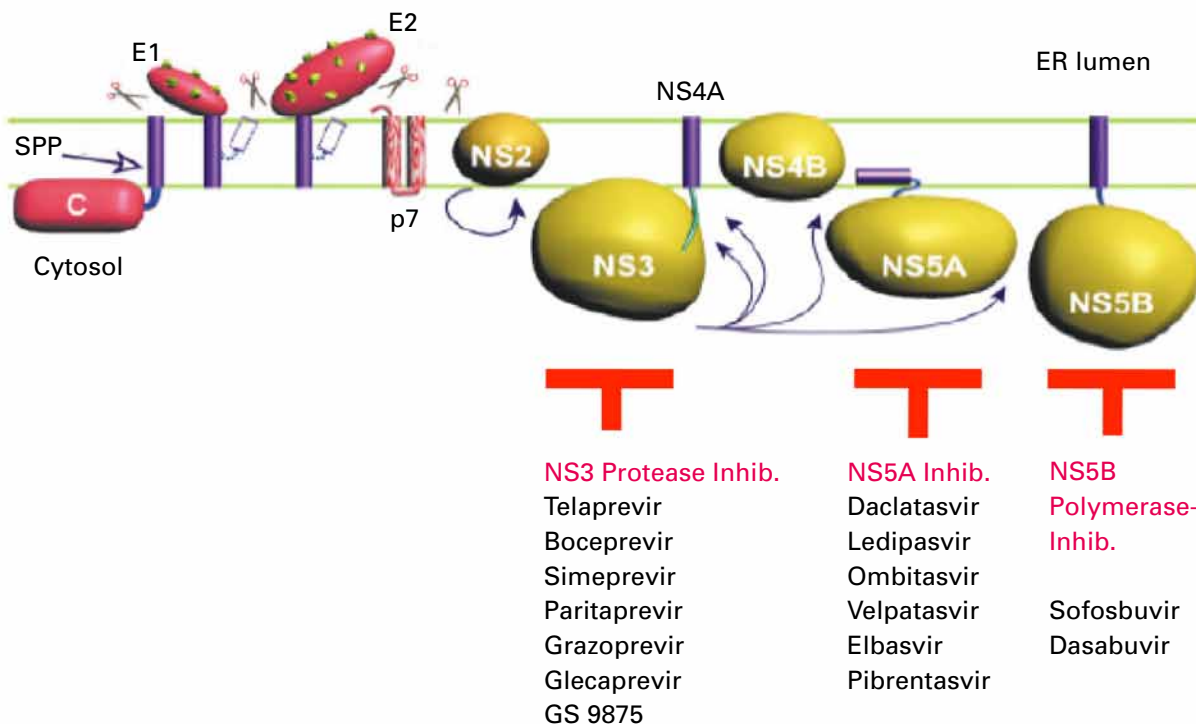


Fig. 5: Subcellular targets of direct acting antiviral agents against HCV infection. ER: endoplasmic reticulum.

Рис. 5: Субклеточные мишени ПППД при HCV - инфекции. ER: эндоплазматический ретикулум.

with significant side effects (Fig. 4), the availability of direct acting antiviral agents (DAAs) has revolutionized the therapy of chronic hepatitis C of any genotype with HCV elimination rates approaching 95-100 % after on average a 12-week treatment course [25-27]. The DAAs (Fig. 5) include protease inhibitors (e.g., simeprevir, telaprevir, boceprevir, asunaprevir, faldaprevir), NS5A inhibitors (e.g., daclatasvir, ledispavir), nucleosidic NS5B polymerase inhibitors (e.g., sofosbuvir, mericitabine) and non-nucleosidic NB5B polymerase inhibitors (e.g., dasabuvir, deleobuvir, filibuvir, setrobuvir, tegobuvir). The antiviral efficacy of most DAAs is genotype-restricted while some are effective against all HCV genotypes (pangenotypic DAAs), e.g., Epclusa®, Vosevi®, Maviret®

(Fig. 6). Apart from their high efficacy in terms of reducing morbidity and mortality from liver cirrhosis and HCCs [25-27], the DAAs fortunately have an excellent safety profile and a low rate of side effects [22,23].

Affordability of DAAs has been documented as a key barrier to its widespread use in the poorer health economies. Their cost is in some Western countries enormous and may limit their use in less privileged patients who potentially may benefit from these agents. A 12-week course with pangenotypic or genotype-restricted DAAs amounts to between 26,000 and 60,000 US\$ in many Western countries that pose a significant financial problem to health care providers. These high cost are expected to sig-

или средней распространенностью HBsAg [22,23]. Безусловно, вакцинация против HBV стала крупным успехом в области общественного здравоохранения и, по самым скромным оценкам, предотвратила 310 миллионов случаев гепатита В в период с 1990 по 2020 год [22]. Прекрасным примером является Тайвань, где в 1984 г. была проведена всеобщая вакцинация против HBV, что позволило снизить смертность от хронических заболеваний печени и ГЦК на 90% среди детей и молодых людей по сравнению с невакцированными лицами [4]. Главным элементом всех программ ликвидации HBV остается высокий уровень перинатальной / детской вакцинации. По состоянию на 2015 год всеобщая вакцинация детей была проведена в 185 странах, и 84% детей, родившихся в 2015 году, были вакциниро-

ваны тремя дозами (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucveragehepb3.html)

Противовирусная терапия: ключ к ликвидации HCV - инфекции

Несмотря на то, в ближайшем будущем нет никаких перспектив для вакцины против HCV, после десятилетий применения терапии на основе IFN, которая имела ограниченную эффективность и была связана со значительными побочными эффектами (Рис.4), появление и доступность противовирусных препаратов прямого действия (ПППД / DAA) произвело революцию в терапии хронического гепатита С любого генотипа, при этом показатель элиминации HCV приближается к 95–100% после, в среднем, 12-недельного курса лечения [25–27]. ПППД (Рис. 5) включают ингиби-

Fig. 6: Commercially available genotype-restricted and pangenotypic (Epclusa®, Vosevi®, Maviret®) direct acting antiviral agents.

NS3 Protease inhib.	NS5A inhib.	NS5B Polymerase inhib.	
		Nucleosidic	Non-Nucleosidic
Simeprevir (Olysio®)	Daclatasvir (Daklinza®)	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Dasabuvir (Exviera®)
	Ledipasvir (90 mg in Harvoni® + SOF)		
Voxilaprevir (100 mg in Vosevi)	Velpatasvir (100 mg in Epclusa® + SOF) (100 mg in Vosevi® + Voxila + SOF)		
Paritaprevir/Ritonavir (75/50 mg Viekirax)	Ombitasvir (12.5 mg Viekirax®)		
Grazoprevir (100 mg in Zepatier)	Elbasvir (50 mg in Zepatier® + 100 mg Grazo)		
Glecaprevir (100 mg in Maviret)	Pibrentasvir (40 mg in Maviret® + 100 mg Gleca)		

Рис. 6: Доступные ограниченные генотипом и пангенотипические (Epclusa®, Vosevi®, Maviret®) ПППД

nificantly decrease in the near future. By comparison, the cost for a 12-week treatment in Egypt and India for example, is already now < 100 US\$ [1]. Most importantly, in several countries with a high prevalence of HCV infection and/or low-income, e.g., in Egypt and other countries, DAAs are provided for free in the context of governmental treatment programs. However, low prices still can be a serious impediment because there may be no global donors subsidizing HCV treatment while other infections that WHO targeted for elimination by 2030 are being subsidized [22].

Summary and Perspectives

Overall, the worldwide prevalence of hepatitis B and C infection is slowly decreasing. The coming years are expected to increase the detection rate and to improve our ability to prevent HBV infection and to effectively treat viral hepatitis C, resulting in the control of these global infections by

2030 and the elimination of their associated morbidities and mortalities. Apart from these aspects, the development of treatment strategies to effectively reduce HBV and HDV infections are expected to contribute to their global elimination.

Acknowledgement. The excellent secretarial support of Mrs. Mariette Gutsell is gratefully acknowledged.

торы протеазы (например, симепревир, теллапревир, боцепревир, асунапревир, фалдапревир), ингибиторы NS5A (например, даклатавир, ледипавир), нуклеозидные ингибиторы NS5B - полимеразы (например, софосбувир, мерицитабин) и ненуклеозидные ингибиторы NS5B - полимеразы (например, дасабувир, делеобувир, филибувир, сетробувир, тегибувир). Противовирусная эффективность большинства ПППД ограничена генотипом, в то время как некоторые из них эффективны против всех генотипов HCV (пангенотипические ПППД), например, Epclusa®, Vosevi®, Maviret® (Рис 6). Помимо высокой эффективности с точки зрения снижения заболеваемости и смертности от цирроза печени и ГЦК [25–27], ПППД также обладают отличным профилем безопасности и низким уровнем побочных эффектов [22, 23]. Коммерческая недоступность ПППД была задокументирована как главный барьер на пути их широкого использования в странах с более бедной экономической сферой здравоохранения. Их

стоимость в некоторых западных странах огромна и также может ограничивать их использование менее привилегированными пациентами, у которых потенциально могут быть эффективны эти препараты.

12-недельный курс с пангенотипическими или с ограниченными генотипом ПППД во многих западных странах стоит от 26 000 до 60 000 долларов США и является серьезной финансовой проблемой для поставщиков медицинских услуг. Ожидается, что в ближайшем будущем эта высокая стоимость значительно снизится. Для сравнения, стоимость 12-недельного лечения, например, в Египте и Индии, уже сейчас составляет <100 долларов США [1].

Важно, что в ряде стран с высокой распространенностью HCV - инфекции и/или низким уровнем дохода, например, в Египте и других странах, ПППД предоставляются бесплатно в рамках государственных программ лечения. Высокие цены этих препаратов по-прежнему могут быть серьезным препятствием по причине

Literature

- 1 Thomas DL: Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 2019;380:2041-2050.
- 2 Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
- 3 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* 2012;30:2212-2219.
- 4 Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ: Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in taiwan. *JAMA* 2013;310:974-976.
- 5 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.
- 6 Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I: Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S10-14; discussion S21-13.
- 7 Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM: Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
- 8 Gaeta GB, Stroppolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, Brunetto MR, Rizzetto M: Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
- 9 Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, Vergani D, Harrison PM: The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:277-282.
- 10 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.
- 11 Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, McMahon BJ, Hjuler T, Panum I, Simonetti J, Jones C, Krarup H, Koch A: Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in greenland. *J Viral Hepat* 2010;17:162-170.
- 12 Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarhuu 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.
- 13 Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M: Hepatitis C. *Lancet* 2019;394:1451-1466.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 Forner A, Reig M, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314.
- 17 Villanueva A: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-1462.
- 18 Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfar MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AA, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahraz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS: The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081-1088.
- 19 Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL: Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392:2052-2090.
- 20 Nayagam S, Thursz M, Scuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, Hallett TB: Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:1399-1408.
- 21 Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB: Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: A global mathematical model. *Lancet* 2019;393:1319-1329.
- 22 Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, Dusheiko G, Feld JJ, Gore C, Griswold MG, Hamid S, Hellard ME, Hou J, Howell J, Jia J, Kravchenko N, Lazarus JV, Lemoine M, Lesi OA, Maistat L, McMahon BJ, Razavi H, Roberts T, Simmons B, Sonderup MW, Spearman CW, Taylor BE, Thomas DL, Waked I, Ward JW, Wiktor SZ, Lancet G, Hepatology C: Accelerating the elimination of viral hepatitis: A lancet gastroenterology & hepatology commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:135-184.
- 23 Ward JW, Hinman AR: What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats. *Gastroenterology* 2019;156:297-310.
- 24 Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V, Valiquette L: Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One* 2014;9:e99677.
- 25 Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS: Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-648.
- 26 Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT: Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Lancet* 2019;393:1392-1394.
- 27 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, Zoulim F, Asselah T, Marcellin P, Thabut D, Leroy V, Tran A, Habersetzer F, Samuel D, Guyader D, Chazouilleres O, Mathurin P, Metivier S, Alric L, Riachi G, Gournay J, Aberger A, Cales P, Ganne N, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Causse X, Geist C, Minello A, Rosa I, Gelu-Simeon M, Portal I, Raffi F, Bourliere M, Pol S, French ACOHC: Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464.

возможного отсутствия глобальных доноров, субсидирующих лечение, в то время как другие инфекции, которые ВОЗ планирует ликвидировать к 2030 году, успешно субсидируются [22].

Резюме и перспективы

В целом заболеваемость инфекционными гепатитами В и С во всем мире медленно снижается. Ожидается, что в ближайшие годы повысятся показатели их выявления и улучшатся наши возможности по предотвращению HBV - инфекции и эффективному лечению вирусного гепатита С, что приведет к контролю над этими всемирно распространенными инфекциями к 2030 году и ликвидации связанных с ними заболеваний и смертности. Помимо этих аспектов, ожидается, что разработка эффективных стратегий лечения для HBV - и HDV - инфекций также внесет вклад в их ликвидацию во всем мире.

Выражение признательности:

Мы выражаем глубокую благодарность г-же Мариетт Гуттселл за превосходную секретарскую поддержку.

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

Minimally Invasive Approaches in Surgical Oncology for Gastric Cancer

Минимально инвазивные методы в хирургии рака желудка

Introduction

It was not the battle of Waterloo that marked the end of Napoleon Bonaparte's life, but most likely gastric cancer, which eventually led to his death on St. Helena. Gastric carcinoma was nearly always a death sentence until the late 19th century, when the German surgeon Prof. Theodor Billroth performed the first successful partial gastrectomy [1]. In the 1980s Japanese surgeons introduced the so-called D2-lymphadenectomy, which became standard in modern oncological gastric surgery in most of the countries. The D2-lymphadenectomy (D2-LAD) is specified as the surgical resection of all lymph nodes in certain areas which drain the gastric system and therefore are commonly infiltrated by cancer cells [2], [3].

Introducing minimally invasive surgery at the end of the last century improved convalescence after major visceral operations. Nevertheless, laparoscopic D2-LAD in particular proved to be very challenging even for experienced surgeons due to the delicate resection

of lymph nodes close to major visceral vessels and organs. Especially the laparoscopic approach of perisplenic lymph node dissection was a common topic of debate because of the difficulty and the possible severe complications like bleeding after injury of the spleen or its vessels [4].

These difficulties amongst others were reasons for laparoscopic surgery not being the primary choice for most surgeons to treat advanced gastric cancer except in some high-volume centers, located mainly in Asia. Concerns against laparoscopic approaches were often focussing on possible implications on the long-term outcome of oncological patients. Still, due to improved short term outcomes the laparoscopic approach is widely recommended as the standard therapy option for early-stage gastric carcinoma [5]. Other publications also showed similar results also for locally advanced tumours. Compared to open procedures, patients after laparoscopic surgery benefit from improved perioperative morbidity, mortality and

Введение

Не битва при Ватерлоо стала началом конца жизни Наполеона Бонапарта, а, скорее всего, рак желудка, который в итоге и привел к его смерти на острове Святой Елены. Рак желудка почти всегда был смертным приговором до конца XIX века, когда немецкий хирург, профессор Теодор Бильрот выполнил первую успешную резекцию желудка [1]. В 1980-х годах японские хирурги внедрили в клиническую практику так называемую D2-лимфаденэктомию, ставшую в большинстве стран стандартом современной онкологической хирургии желудка. Лимфаденэктомия D2 (D2-LAD) определяется как хирургическая резекция всех лимфатических узлов в областях, через которые осуществляется дренаж лимфосистемы желудка, и они обычно инфильтрованы раковыми клетками [2], [3].

Внедрение минимально инвазивной хирургии в конце прошлого века улучшило реконвалесценцию после объемных висцеральных операций. Тем не менее, лапароскопическая D2-LAD оказалась очень сложной даже для опытных хирургов из-за необходимости деликатной резек-

ции лимфатических узлов вблизи крупных висцеральных сосудов и органов.

В частности, лапароскопический подход к диссекции околопеченочных лимфатических узлов был частой темой для обсуждения из-за ее сложности и возможных тяжелых осложнений, таких как кровотечение после повреждения селезенки или ее сосудов [4].

Эти трудности, наряду с другими, были причиной того, что лапароскопические вмешательства не стали для большинства хирургов основными методами лечения при распространенном раке желудка, за исключением некоторых крупных центров, расположенных, в основном, в Азии, где выполняются большое число таких операций.

Опасения по поводу лапароскопических хирургических методик часто были связаны с возможными последствиями для долгосрочных результатов лечения онкологических пациентов. Тем не менее, благодаря улучшению краткосрочных результатов, лапароскопическая резекция уже широко рекомендуется в качестве стандартного варианта лечения рака желудка на ранних стадиях [5]. Другие публикации

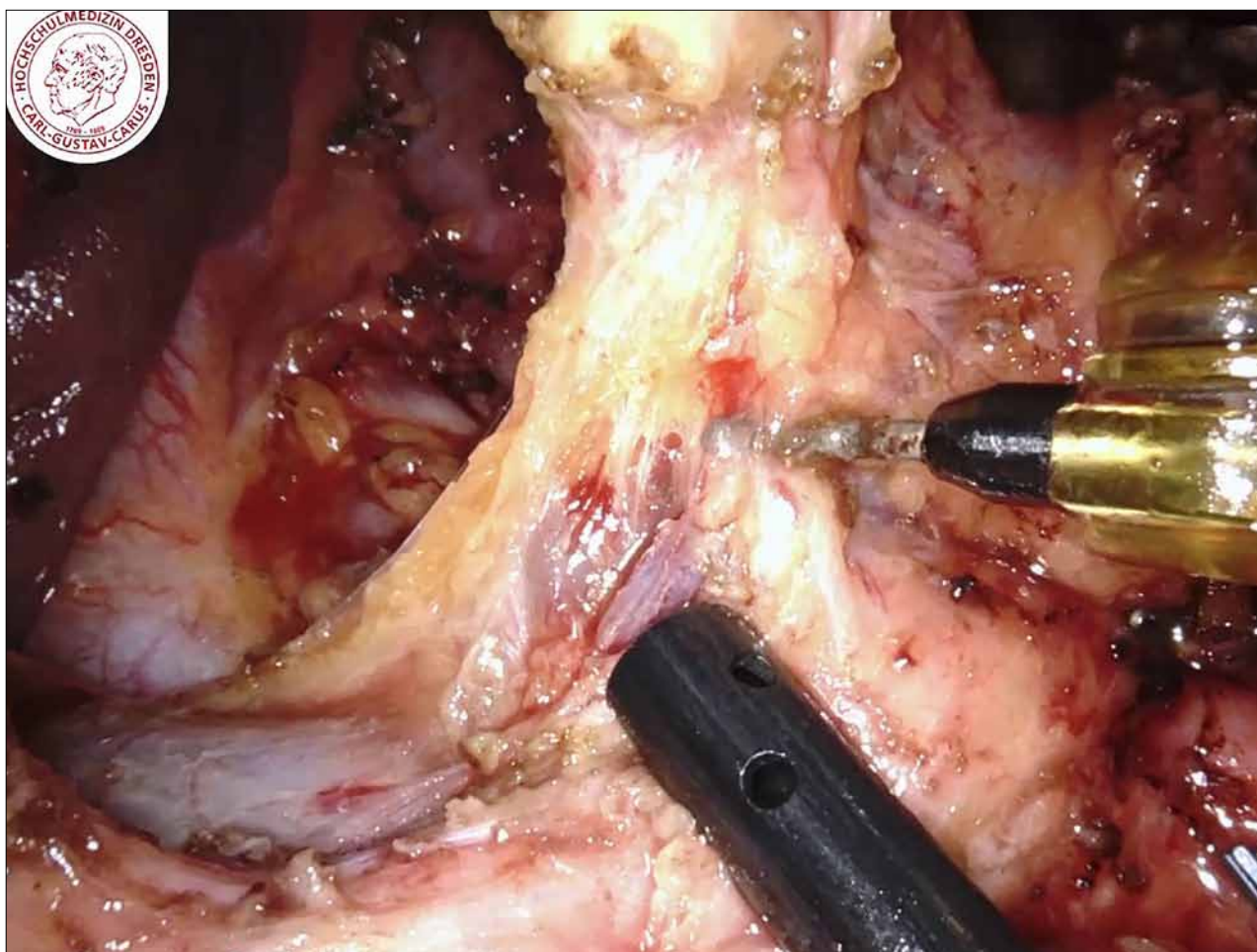


Fig. 1: Difficult robotic assisted lymphadenectomy of lymph node station 5 along the right gastric vein and in close proximity to the portal vein and hepatic artery (bottom left).

Рис. 1: Сложная роботизированная резекция лимфатических узлов по ходу правой желудочной вены и в непосредственной близости от воротной вены и печеночной артерии (внизу слева).

patient comfort [6]–[8]. Thus, Japanese guidelines for gastric cancer treatment recommended laparoscopic gastrectomy as standard therapy option for clinical stage I cancer and as a promising option for more advanced tumours [9].

Nevertheless, a recent comparison of robotic vs. laparoscopic surgical approaches for all entities showed: the data availability for studies focusing on gastrectomy is limited or, relating to prospective studies, even non existing. This shows

that high quality research results on minimally invasive surgery of gastric carcinoma are still missing [10]. Recent medical and surgical advances like chemotherapy and D2-Lymphadenectomy might not yet be the “Waterloo” for gastric carcinoma but at least helped manage to restrain this kind of tumour and changed it into a partially curable disease. Implementation of minimally invasive surgery allowed to operate at reduced risk for affected patients. Therefore, the following article is focusing on

также показали аналогичные результаты и при местно - распространенных опухолях. По сравнению с открытыми операциями, у пациентов после лапароскопических вмешательств снижается периоперационная заболеваемость, смертность и улучшаются показатели послеоперационного комфорта [6]–[8]. Поэтому японские рекомендации по лечению рака желудка рекомендовали лапароскопическую гастрэктомию в качестве стандартного варианта терапии при клинической стадии I и в качестве многообещающего варианта при

более поздних стадиях рака желудка [9]. Тем не менее, недавнее сравнение роботизированных и лапароскопических хирургических методов для всех органов показало: данные исследований таких гастрэктомий ограничены, а проспективных исследований – даже не существуют. Это свидетельствует об отсутствии достоверных результатов исследований по минимально инвазивной хирургии рака желудка [10]. Недавно разработанные консервативные и хирургические методы терапии, такие как химиотерапия и D2-лимфаденэктомия,

differences between open and minimally invasive approaches for gastric carcinoma.

Background – Gastric Carcinoma

With a total of 1.033.701 new cases in 2018 (about 6% of all cancer entities) gastric carcinoma remains one of the most frequent cancer diagnoses worldwide. However, incidence rates differ widely with generally low rates in Europe, North America and Africa and increased incidence in Eastern Asia [11]. These regional differences of gastric cancer incidence probably originate from risk factors like incidence of *Helicobacter pylori* infections, but also a diet with low fruit intake and a high portion of preserved food products and salt. Common risk factors like smoking and alcohol consumption can play an additional role in gastric cancer development. It is therefore not surprising that an estimated 70% of gastric cancer worldwide is reported from developing countries. Furthermore, the fatality-to-case ratio of 75% in men and 81% in women shows a considerable difference compared to 63% and 68% in developed countries [12]. A total of 782.685 deaths were accounted to gastric carcinoma in 2018, making it with 8,2% the third leading cause of

cancer related death. In some western Asian countries (e.g. Kyrgyzstan, Iran, Turkmenistan) it is the most commonly diagnosed cancer and leading cause of cancer death among male population [11].

Guggenheim et al. attributes these regional differences in gastric cancer related death mainly to the availability of modern medical and surgical technology [12]. However, one subtype of gastric carcinoma is on the uprising mainly in developed countries. The cardia carcinoma, located around the esophageal-gastric junction, is more similar to esophageal adenocarcinoma and its risk factors include gastroesophageal reflux disease and obesity. Both, being more prevalent in high-income countries [11].

Therapy Concept of Gastric Cancer

The German guidelines for treatment of gastric cancer clearly states, that a definite therapy and therefore cure of gastric cancer can only be reached by resection of the tumour. Additionally, neoadjuvant chemotherapy can be a complementary option for uT2-tumors and is recommended for uT3 and uT4a-tumors. Only patients with a small sized intestinal subtype of gastric carcinoma should

возможно, еще не стали «Ватерлоо» для карциномы желудка, но, по крайней мере, помогают сдерживать прогрессирование этого вида опухоли и превратили ее в частично излечимое заболевание. Внедрение минимально инвазивной хирургии позволило оперировать с уменьшением риска для пациентов. Поэтому эта статья посвящена различиям между открытой и минимально инвазивной хирургией при карциноме желудка.

Общая информация о раке желудка

В 2018 г. было зарегистрировано 1 033 701 новых случаев рака желудка (около 6% всех онкологических заболеваний), поэтому желудочная карцинома остается одним из самых частых онкологических диагнозов во всем мире. Однако показатели заболеваемости сильно различаются: в целом низкие показатели в Европе, Северной Америке и Африке, и повышенный уровень заболеваемости в Восточной Азии [11]. Эти региональные различия по заболеваемости раком желудка, вероятно, связаны с такими факторами риска, как распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и диета с низким потреблением фруктов, и большим количеством консервированных пищевых продуктов и соли. Общие факторы риска, такие как курение и употребление алкоголя, могут играть дополнительную роль в развитии

рака желудка. Поэтому неудивительно, что примерно 70% случаев рака желудка во всем мире приходится на развивающиеся страны. Кроме того, соотношение летальности и заболеваемости, составляющее 75% у мужчин и 81% у женщин, демонстрирует значительную разницу по сравнению с 63% и 68% в развитых странах [12]. В 2018 году было зарегистрировано 782 685 смертей от рака желудка, что с 8,2% от всех летальных исходов делает его третьей ведущей причиной смерти от рака.

В некоторых странах Западной Азии (например, в Кыргызстане, Иране, Туркменистане) это наиболее часто диагностируемый рак и основная причина смерти от рака среди мужского населения [11]. Guggenheim с соавт. связывает эти региональные различия в смертности, связанной с раком желудка, в основном, с наличием современных консервативных и хирургических методов лечения [12].

Однако заболеваемость одним из подтипов рака желудка растет, в основном, в развитых странах. Это карцинома кардии, расположенная вокруг пищеводно-желудочного перехода, аналогичная аденокарциноме пищевода, факторы риска которой включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и ожирение. И то, и другое заболевание наиболее распространено в странах с высоким уровнем дохода [11].



Fig. 2: Obese patient after robotic assisted gastrectomy. The specimen was extracted using a Pfannenstiel-incision.

Рис. 2: Пациент с ожирением после роботизированной гастрэктомии. Образец тканей извлечен с помощью разреза по Пфанненштилю.

be considered for endoscopic resection. For all other patients with potentially resectable gastric carcinomas a surgical therapy is mandatory. This operation should include the resection of the tumour with 5 cm (intestinal subtype) or 8 cm (diffuse subtype) resection margin as well as a complete D2-Lymphadenectomy. A post-operative chemotherapy is not recommended unless a neo-adjuvant chemotherapy was given or the surgical therapy was not successful in terms of R0-margin or complete D2-Lymphadenectomy [13].

Comparison of Open, Laparoscopic and Robotic-Assisted Surgery for Gastric Cancer

The current opinion on laparoscopic surgery for gastric cancer agrees on it being a feasible and safe option for especially early stage gastric cancer. For advanced cancer there is only few data with limited evidence [14], [15].

Due to its relatively recent development and clinical application robotic assisted approaches are underrepresented in the current research overview.

Общая концепция терапии рака желудка

В немецких рекомендациях по лечению рака желудка четко указано, что терапия, которая может привести к излечению от рака желудка, обязательно включает резекцию опухоли.

Кроме того, неоадьювантная химиотерапия может дополнительно применяться при опухолях uT2 и рекомендуется при опухолях uT3 и uT4a. У пациентов с кишечным подтипом карциномы желудка небольшого размера должна быть рассмотрена эндоскопическая резекция. У

всех остальных пациентов с потенциально операбельным раком желудка является обязательным хирургическое лечение. Операция должна включать резекцию опухоли с краем резекции 5 см (кишечный подтип) или 8 см (диффузный подтип), а также полную D2-лимфаденэктомию.

Послеоперационная химиотерапия не рекомендуется, если не проводилась неоадьювантная химиотерапия или хирургическое лечение не было успешным с точки зрения R0-статуса резекции или полной D2-лимфаденэктомии [13].

Using the U.S. National Cancer Database and after propensity score matching Sweigert et al. observed no significant differences after open and minimally invasive (laparoscopic and robotic-assisted) total gastrectomy regarding 30-day readmission, 90-day mortality and overall survival. However, the median hospital stay was lower for patients undergoing minimally invasive surgery. Moreover, they also saw, that minimally invasive approaches were mainly performed at academic and high-volume centres of care [16].

Less surprisingly, robotic assisted gastrectomy (RAG) is found to take longer than comparable open approaches but with reduced blood loss. Post-operative complications like wound infection, bleeding and anastomotic leakage tend to have a similar incidence in both patient groups. Despite the missing long-term observation data the oncological outcome after RAG seems to be equivalent to open gastrectomy (OG) [17]. A current single-center prospective study including only RAG for clinical stage I gastric cancer reported a 5-year overall survival of 96,7%. The authors then compared their findings with results of similar studies focusing on OG and concluded that RAG and OG

might be comparable in terms of long-term survival [18].

A recent review by Muaddi et al. published in the well-respected Annals of Surgery casts a light on a problematic issue concerning especially robotic-assisted surgery of the stomach: there were still mainly retrospective studies comparing robotic and laparoscopic gastrectomy, but no prospective or randomised controlled trials [10]. Therefore, the level of evidence for possible differences between these two approaches is still comparatively low.

Still, Guerrini et al. included 40 retrospective studies in their meta-analysis with a total 17.712 patients comparing RAG and laparoscopic gastrectomy (LG). They found that despite both approaches being minimally invasive LG still tends to be significantly faster than RAG. Conversion rate to open surgery was not different in between the groups. Even though the difference was small, the time to first oral intake was significantly shorter in favour of RAG. Whereas overall complications showed no difference, surgical complications above Grade II (Clavien-Dindo Classification) occurred significantly less frequent after RAG (4,13% vs. 6,44%, $p=0,005$). In

Сравнение открытой, лапароскопической и роботизированной хирургии рака желудка

В настоящее время считается, что лапароскопическая хирургия при раке желудка — это осуществимый и безопасный вариант лечения на ранних стадиях рака желудка. Для распространенного рака имеется мало данных с ограниченными доказательствами [14], [15]. Из-за относительно недавней разработки и применения в клинической практике роботизированные подходы недостаточно представлены в настоящем обзоре исследований. При использовании Национальной базы данных по раку США, после псевдорандомизации Sweigert с соавт. не наблюдали существенных различий после открытой и минимально инвазивной (лапароскопической и роботизированной) тотальной резекции желудка относительно 30-дневной повторной госпитализации, 90-дневной смертности и общей выживаемости. При этом медиана пребывания в стационаре была ниже у пациентов, перенесших минимально инвазивную операцию. Более того, они также увидели, что минимально инвазивные вмешательства, в основном, выполнялись в академических и крупных медицинских центрах [16]. Также было очевидно, что роботизированная гастрэктомия (РГ) занимает больше времени, чем аналогичные открытые операции, но выпол-

няется с меньшей кровопотерей. Послеоперационные осложнения, такие как раневая инфекция, кровотечение и несостоятельность анастомоза, как правило, имеют одинаковую частоту в обеих группах пациентов. Несмотря на отсутствие данных по долгосрочному наблюдению, онкологический исход после РГ представляется эквивалентным открытой гастрэктомии (ОГ) [17]. Текущее одноцентровое проспективное исследование РГ при клинической стадии рака желудка I, показало 5-летнюю общую выживаемость 96,7%. Также авторы сравнили свои результаты с результатами аналогичных исследований ОГ, и пришли к выводу, что РГ и ОГ сопоставимы с точки зрения долгосрочной выживаемости [18]. Недавний обзор Muaddi с соавт., опубликованный в авторитетном журнале Annals of Surgery, проливает свет на проблемный вопрос, касающийся, в частности, роботизированной хирургии желудка: проводились, в основном, ретроспективные исследования, сравнивающие роботизированную и лапароскопическую гастрэктомию, но не было проспективных или рандомизированных контролируемых исследований [10]. Поэтому уровень достоверности доказательств возможных различий между этими двумя подходами все еще сравнительно низок. Тем не менее, Guerrini с соавт. включили в свой метаанализ 40 ретроспективных исследова-

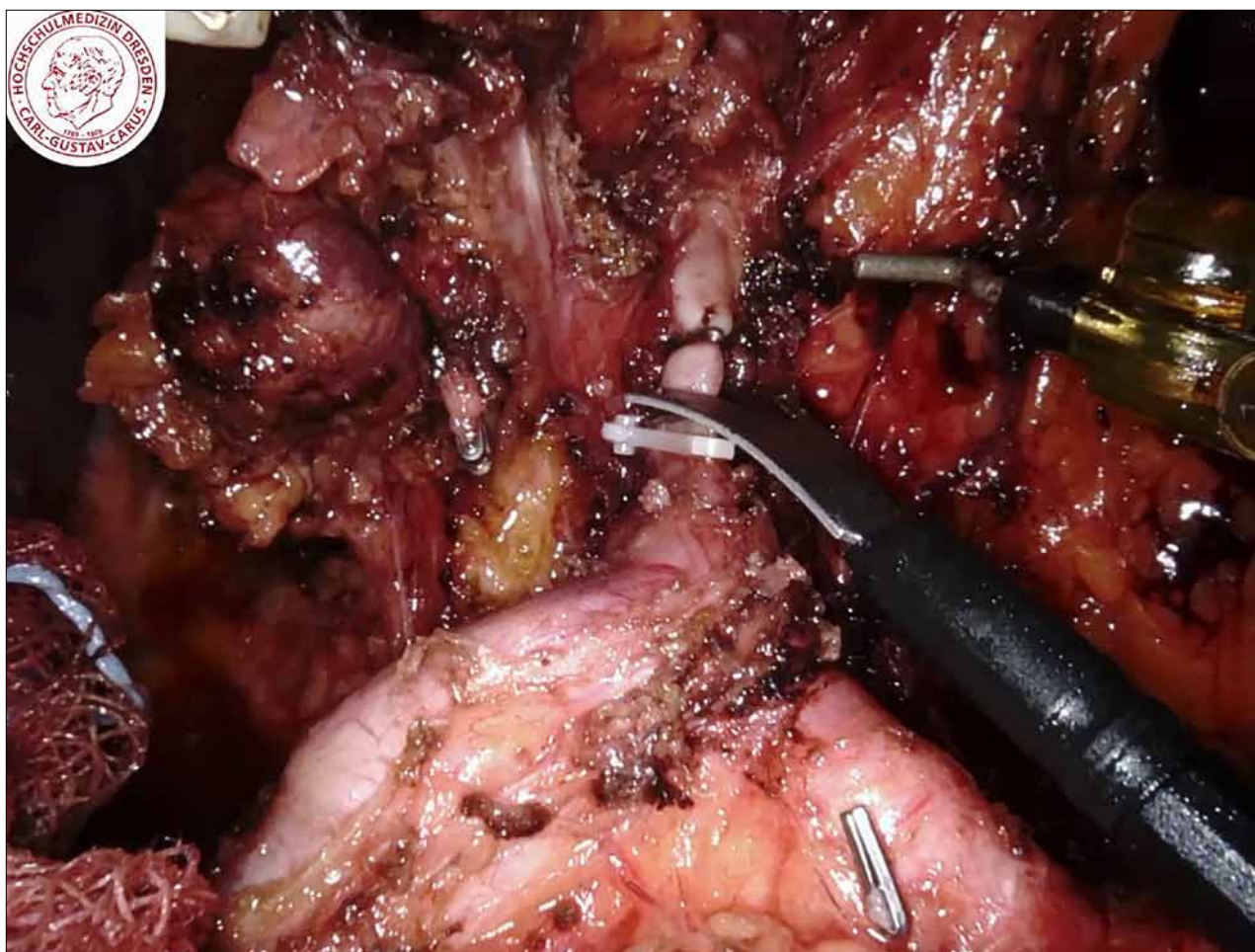


Fig. 3: Laparoscopic assisted dissection of the Left Gastric Artery and the Coeliac Trunc during robotic assisted gastrectomy
Рис. 3: Лапароскопическая диссекция левой желудочной артерии и чревного ствола во время роботизированной гастрэктомии.

terms of oncological accuracy there were similar proximal and distal resection margins reported in both groups. Using robotic assistance however, a significantly higher number of lymph nodes could be retrieved compared to the laparoscopic procedure (mean number: 36,63 vs. 35,11) [19]. A higher number of retrieved lymph nodes can improve the exact histopathological staging, decrease the risk for local cancer recurrence and improve the survival in general [20]–[24]. The steep learning curve of robotic surgery in gen-

eral is another benefit based most certainly on the three-dimensional vision of current robotic devices and their intuitive handling [25], [26]. This and precise movement of the current surgical robotic systems are especially supportive for the difficult surgical anastomosis and the delicate D2-Lymphadenectomy (Picture 1). Nonetheless, LG and RAG remain time-consuming and challenging procedures even for experienced surgeons. Yet, in robotic assisted surgery the performing surgeons can sit in a relaxed position and there-

ний с участием 17 712 пациентов, сравнивающих РГ и лапароскопическую гастрэктомию (ЛГ). Они обнаружили: несмотря на то, что оба подхода являются минимально инвазивными, ЛГ требует значительно меньше времени, чем РГ. Частота перехода на открытую операцию между группами не отличалась. Несмотря на то, что разница во многом была небольшой, период до первого перорального приема пищи был значительно короче после РГ. В то время как общие осложнения также не различались, хирургические осложнения выше II степени (по классифика-

ции Clavien-Dindo) встречались значительно реже после РГ (4,13% против 6,44%, $p=0,005$). С точки зрения онкологической точности в обеих группах сообщалось о сходных проксимальных и дистальных краях резекции. При этом, во время роботизированного вмешательства можно было извлечь значительно большее количество лимфатических узлов по сравнению с лапароскопической процедурой (среднее число: 36,63 против 35,11) [19]. Большее количество извлеченных лимфатических узлов может улучшить точную гистопатологическую диагностику, снизить риск локаль-

fore guarantee a consistent performance even for a long lasting operation [25]. Postoperative wound infections are frequent after open surgery, specifically in obese patients. Whereas laparoscopic surgery for this patient group usually is burdensome, obese patients actually might benefit from robotic assisted approaches (Picture 2) [27].

For elderly patients the advantages of minimally invasive surgery regarding short-term outcome, postoperative morbidity and mortality might be increased even more [28]. Still, the flip side of robotic surgery in general stays the prolonged operation time as well as the general costs [19]. On the other hand, current robotic systems show us the possibilities of modern technology. The three-dimensional vision and the instrument-movement in seven degrees of freedom are only part of a wider spectrum of integrated features. The implementation of a visual mode detecting fluorescence can help specifically locating the lymphatic system draining a localized gastric tumour. Thus, a fluorescent substance can be administered pre- or intraoperatively into the tumour. It will then spread into the draining lymphatic system and show the exact localiza-

tion of lymphatic vessels and nodes. The D2-Lymphadenectomy could therefore become even safer in operative and oncological aspects [29]. It should be mentioned that this fluorescence technology is not only used in robotic assisted surgery but using it in open or laparoscopic surgery is more elaborate.

Whereas some guidelines and authors tend to give a clear indication for minimally invasive surgery like low staged gastric cancer and absence of other contraindications, there are currently no recommendations when to favour RAG over LG or vice-versa.

Even though robotic assisted surgery becomes more and more accepted it is still not widely available. Recent research shows promising trends for robotic assisted surgery and the technology is developing fast. Nevertheless, research results for long-term outcomes after RAG are still rare and should be considered critically.

Conclusion

The application of modern technology and new techniques is always a reorientation and requires adaptation. It is critical that in surgery patient care remains ensured on the highest possible level if turning away from well-established

ного рецидива рака и улучшить выживаемость в целом [20]–[24]. Крутая кривая обучения роботизированной хирургии в целом является еще одним преимуществом, обусловленным наличием системы трехмерной визуализации и интуитивного управления в современных роботизированных устройствах [25], [26]. Эти технологии и сверхточные манипуляторы особенно эффективны при выполнении сложного хирургического анастомоза и деликатной D2-лимфаденэктомии (Рисунок 1). Тем не менее, ЛГ и РГ остаются трудоемкими и сложными процедурами даже для опытных хирургов. Даже несмотря на то, что в течение роботизированного вмешательства оперирующие хирурги могут сидеть в расслабленном положении и, следовательно, гарантировать стабильность выполнения даже при длительной операции [25]. После открытых операций, особенно у пациентов с ожирением, часто возникают послеоперационные раневые инфекции. Лапароскопические вмешательства такие пациенты обычно переносят не менее тяжело, поэтому у них целесообразно выполнять РГ (Рисунок 2) [27].

У пациентов пожилого возраста преимущества минимально инвазивной хирургии относительно краткосрочного результата, послеоперационной заболеваемости и смертности могут быть еще большими [28]. Тем не менее,

оборотной стороной роботизированной хирургии в целом остается длительное время операции, а также общие затраты [19]. С другой стороны, современные роботизированные системы демонстрируют нам возможности современных технологий. Трехмерная визуализация и точные движение манипуляторов с семью степенями свободы являются лишь частью более широкого спектра интегрированных функций. Использование режима флуоресцентной визуализации может помочь точно определить расположение лимфатической системы, которая дренирует опухоль желудка. Флуоресцентное вещество можно вводить в опухоль до или во время операции. Затем оно распространяется в дренирующую лимфатическую систему и показывает точную локализацию лимфатических сосудов и узлов. Таким образом, D2-лимфаденэктомия может стать еще более безопасной в оперативном и онкологическом аспектах [29]. Следует отметить, что эта флуоресцентная технология применяется не только в роботизированной хирургии, однако ее использование в открытой или лапароскопической хирургии является более сложным. В то время как некоторые руководства и авторы, как правило, дают четкие показания к минимально инвазивной операции, такие как рак желудка на ранней стадии при отсутствии противопоказаний, в

techniques towards unknown territory. Although minimally invasive surgery is no unknown territory anymore, its sub-category, robotic assisted surgery, is relatively new. So far, research could prove no major disadvantages of robotic assisted surgery. On the other hand, in comparison to laparoscopic approaches the advantages are either relatively small or scientifically debatable.

Nonetheless, it should not be forgotten that the development of more advanced surgical robots is in full swing. Hence, current problems with current systems might be solved in the near future. Also, the usage of robotic systems does not only have immediate advantages for patients but also for operating surgeons. Intraoperative improvements like relaxed seating position, three-dimensional vision and highly manoeuvrable instruments are clearly positive aspects. Current surgical robotic systems can be controlled using two consoles. This offers the possibility that two surgeons can share the same view and even control over the instruments. On the other hand the more experienced surgeon can still intervene at any given moment. This immersive intraoperative teaching using two surgeon consoles minimizes unintentional consequences

for the patient and might even be a partial explanation for the steep learning curve. Of course, the indication for RAG must be appropriate. With a rapidly aging society the indications for surgical gastrectomy might have to be altered in near future in favour of minimally invasive approaches. Even though robotic assisted surgery in general might seem promising and attractive it should not be forgotten that laparoscopic and open surgery are still particularly efficient and well-established alternatives. There are also hybrid procedures combining robotic assisted surgery with laparoscopic or open approaches (Picture 3 & 4). Nevertheless, open gastrectomy always will and has to be the standard to rely on if other approaches fail. In conclusion it is the duty of every physician and surgeon to explain to the patients possibilities, risks and limitations of each surgical approach.

Patients must be selected carefully and indication for one or another surgical approach is as important as the operation itself.

настоящее время не существует рекомендаций, когда следует отдать предпочтение РГ перед ЛГ или наоборот. Несмотря на то, что роботизированная хирургия становится все более применяемой, она все еще не является повсеместно доступной. Недавние исследования показывают многообещающие тенденции в области роботизированной хирургии, и эта технология быстро развивается. Однако данных исследований долгосрочных результатов после РГ крайне мало, и они должны рассматриваться критически.

Заключение

Применение современных технологий и новых методов всегда требует перепрофилирования и адаптации. При переходе с традиционных методов на инновационные, крайне важно, чтобы уход за пациентами выполнялся на максимально высоком уровне. Хотя минимально инвазивная хирургия больше не является «terra incognita», ее подкатегория - роботизированная хирургия появилась относительно недавно. До настоящего времени исследования не показали никаких серьезных недостатков роботизированных вмешательств.

С другой стороны, по сравнению с лапароскопическими операциями, преимущества либо относительно малы, либо спорны с научной точки зрения. Тем не менее, не следует забывать, что

разработка более совершенных хирургических роботов идет полным ходом. Следовательно, существующие проблемы с современными системами могут быть решены в ближайшем будущем. Кроме того, использование роботизированных систем имеет непосредственные преимущества не только для пациентов, но и для оперирующих хирургов. Такие преимущества, такие как расслабленное сиденье, положение хирурга во время операции, трехмерная визуализация и инструменты с высокой маневренностью, являются бесспорно положительными аспектами. Современные хирургические роботизированные системы могут управляться с помощью двух консолей. Это дает возможность двум хирургам иметь один и тот же обзор и управлять инструментами. Потому в любой момент при необходимости может вмешаться более опытный хирург. Такое интраоперационное обучение хирургов с помощью двух консолей сводит к минимуму непреднамеренные последствия для пациента и может даже частично объяснить крутую кривую обучения. Безусловно, показания к РГ должны быть соответствующими. В условиях быстро стареющего общества показания к хирургической гастрэктомии в ближайшем будущем, возможно, придется изменить в пользу минимально инвазивных методов.

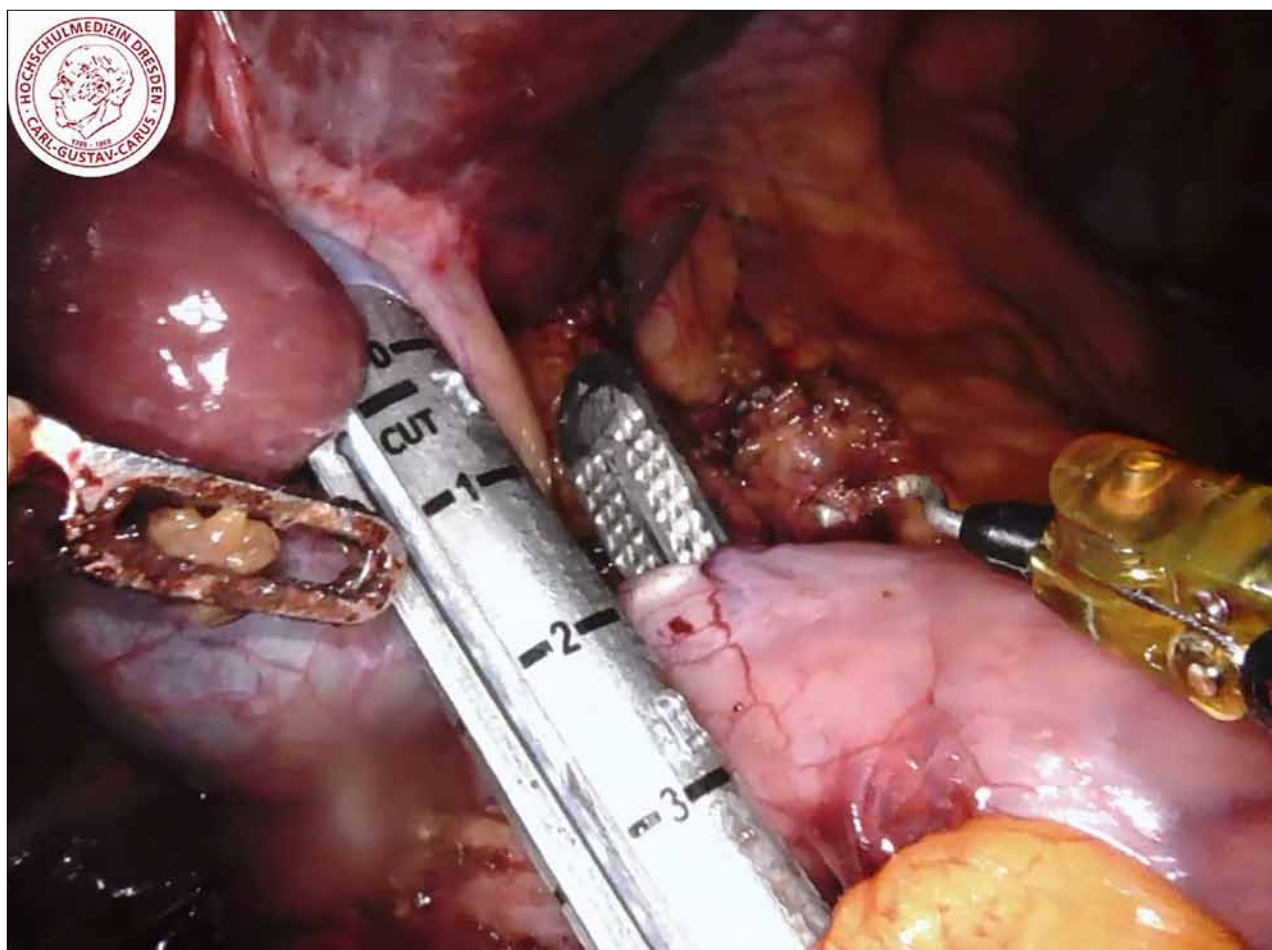


Fig. 4: Using a laparoscopic stapler to separate Stomach and Duodenum during robotic assisted gastrectomy

Рис. 4: Использование лапароскопического степлера для разделения желудка и двенадцатиперстной кишки во время роботизированной гастрэктомии.

Literature

- [1] J. O. Robinson, "The history of gastric surgery," *Postgrad. Med. J.*, vol. 36, no. 422, pp. 706–713, 1960, doi: 10.1136/pgmj.36.422.706.
- [2] P. Morgagni, D. Tringali, G. La Barba, G. Vittimberga, and G. Ercolani, "Historical assumptions of lymphadenectomy," *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2016, no. DEC, pp. 1–5, 2016, doi: 10.21037/tgh.2016.11.06.
- [3] T. Chen, D. Yan, Z. Zheng, J. Yang, and X. D. E. Dong, "Evolution in the surgical management of gastric cancer: Is extended lymph node dissection back in vogue in the USA?," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–8, 2017, doi: 10.1186/s12957-017-1204-6.
- [4] W. J. Eshuis, M. I. van Berge Henegouwen, W. A. Draaisma, and S. S. Gisbertz, "Compliance to D2 lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy," *Updates Surg.*, vol. 70, no. 2, pp. 197–205, 2018, doi: 10.1007/s13304-018-0553-1.
- [5] S. Caruso et al., "Laparoscopic and robot-assisted gastrectomy for gastric cancer: Current considerations," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 25, pp. 5694–5717, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5694.
- [6] Z. Zou et al., "Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis," *vol. 20, no. 44, pp. 16750–16764, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16750.*
- [7] K. Beyer et al., "Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies," *vol. 1, pp. 1–19, 2019.*
- [8] Z. Wang et al., "Short-term surgical outcomes of laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in North China: a multicenter randomized controlled trial," *Surg. Endosc.*, vol. 0, no. 0, p. 0, 2018, doi: 10.1007/s00464-018-6391-x.
- [9] Y. Kodera and T. Sano, "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)," *Gastric Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–19, 2017, doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- [10] H. Muaddi et al., "Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open)," *Ann. Surg.*, vol. Publish Ah, no. Xx, pp. 1–7, 2020, doi: 10.1097/sla.0000000000003915.

Несмотря на то, что роботизированная хирургия в целом может показаться многообещающей и привлекательной, не следует забывать, что лапароскопические и открытые операции по-прежнему являются надежными и хорошо зарекомендовавшими себя альтернативами.

Также существуют гибридные процедуры, сочетающие роботизированную хирургию с лапароскопическим или открытым доступом (Рисунки 3 и 4). Тем не менее, открытая гастрэктомия всегда будет и должна быть стандартом, на который можно положиться, если другие методы не

могут быть применены. Обязанностью каждого врача и хирурга является разъяснение пациентам возможностей, рисков и ограничений каждого хирургического метода. Пациентов необходимо тщательно отбирать, и показания к тому или иному виду хирургии так же важны, как и выполнение самой операции.

- [11] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [12] D. E. Guggenheim, "Gastric Cancer Epidemiology and Risk Factors," no. November 2012, pp. 230–236, 2013, doi: 10.1002/jso.23262.
- [13] "Magenkarzinom „ Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und oesophagogastralen Uebergangs", " Leitlinienprogr. Onkol., 2017, doi: 032-009OL.
- [14] S. Olmi et al., "Total and Subtotal Laparoscopic Gastrectomy for the Treatment of Advanced Gastric Cancer: Morbidity and Oncological Outcomes," *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, vol. 28, no. 3, pp. 278–285, 2017, doi: 10.1089/lap.2017.0372.
- [15] D. J. Park et al., "Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: A large-scale multicenter retrospective study," *Surg. Endosc.*, vol. 26, no. 6, pp. 1548–1553, 2012, doi: 10.1007/s00464-011-2065-7.
- [16] P. J. Sweigert et al., "Total gastrectomy in patients with gastric adenocarcinoma: Is there an advantage to the minimally invasive approach?," *Surg. (United States)*, vol. 166, no. 4, pp. 623–631, 2019, doi: 10.1016/j.surg.2019.05.041.
- [17] S. Caruso et al., "Robot-assisted laparoscopic vs open gastrectomy for gastric cancer: Systematic review and meta-analysis," *World J. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 3, pp. 273–284, 2017, doi: 10.5306/wjco.v8.i3.273.
- [18] M. Hikage et al., "Long-term outcomes of robotic gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a single-center prospective phase II study," *Surg. Endosc.*, no. 0123456789, 2020, doi: 10.1007/s00464-020-07895-9.
- [19] G. P. Guerrini et al., "Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the largest meta-analysis," *Int. J. Surg.*, 2020, doi: 10.1016/j.ijsu.2020.07.053.
- [20] R. Seevaratnam et al., "How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer ? A systematic review," vol. 15, pp. 70–88, 2012, doi: 10.1007/s10120-012-0169-y.
- [21] T. Son, W. J. Hyung, J. H. Lee, Y. M. Kim, H. Kim, and J. Y. An, "Clinical Implication of an Insufficient Number of Examined Lymph Nodes After Curative Resection for Gastric Cancer," pp. 1–7, 2012, doi: 10.1002/cncr.27426.
- [22] D. Xu, Y. Huang, Q. Geng, Y. Guan, Y. Li, and W. Wang, "Effect of Lymph Node Number on Survival of Patients with Lymph Node-Negative Gastric Cancer according to the 7th Edition UICC TNM System," vol. 7, no. 6, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0038681.
- [23] R. W. Randle et al., "Optimal extent of lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative," *J. Surg. Oncol.*, vol. 113, no. 7, pp. 750–755, Jun. 2016, doi: 10.1002/jso.24227.
- [24] D. D. Smith, R. R. Schwarz, and R. E. Schwarz, "Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 28, pp. 7114–7124, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.14.621.
- [25] S. H. Tsai et al., "Advances in Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer," *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 13–17, 2017, doi: 10.1007/s12253-016-0131-0.
- [26] K. Huang, Y. Lan, and W. Fang, "Initial Experience of Robotic Gastrectomy and Comparison with Open and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer," pp. 1303–1310, 2012, doi: 10.1007/s11605-012-1874-x.
- [27] J. Lee, Y. M. Kim, Y. Woo, K. Obama, S. H. Noh, and W. J. Hyung, "Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy," *Surg. Endosc.*, vol. 29, no. 11, pp. 3251–3260, 2015, doi: 10.1007/s00464-015-4069-1.
- [28] I. G. Kwon, I. Cho, A. Guner, H. Kim, S. H. Noh, and W. J. Hyung, "Minimally invasive surgery as a treatment option for gastric cancer in the elderly: comparison with open surgery for patients 80 years and older.," *Surg. Endosc.*, vol. 29, no. 8, pp. 2321–30, Aug. 2015, doi: 10.1007/s00464-014-3955-2.
- [29] D. Symeonidis and K. Tepetes, "Techniques and Current Role of Sentinel Lymph Node (SLN) Concept in Gastric Cancer Surgery," vol. 5, no. January, pp. 1–9, 2019, doi: 10.3389/fsurg.2018.00077.

Dr. Felix von Bechtolsheim (MD)
Prof. Dr. Jürgen Weitz (MSc)
Prof. Dr. Marius Distler (MHBA)

Department for Visceral, Thoracic
and Vascular Surgery
University Hospital Carl Gustav
Carus, Technical University Dresden
Fetscherstr. 74,
01307 Dresden, Germany
Marius.Distler@uniklinikum-dresden.de

Breast Reconstruction with Implants and Autologous Tissue for Patients with Breast Cancer – Current Plastic Surgical Procedures

Реконструкция груди с помощью имплантатов и аутологичных тканей у пациентов с раком молочной железы – современные пластические хирургические процедуры

Keywords: breast reconstruction, free flap, DIEP, microsurgery, breast cancer

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer in women, with over 2 million new annual cases worldwide (1) and over 70.000 new annual cases in Germany (2). Women have a lifetime risk of ~ 10 percent to develop breast cancer (3).

Over time, breast cancer therapy has evolved, fueled by significant progress in radio-, chemo- and immunotherapy, as well as surgical advancements and structural and organizational changes in health care. While it was initially regarded as a local disease with radical surgery as the primary treatment option, breast cancer therapy today is performed in interdisciplinary conjunction between gynecologists, oncologists, pathologists, radiologists, radiotherapists and plastic surgeons. To this end, specialized breast cancer centers have evolved in hospitals of maximum care which

offer ideal care for patients with breast diseases and draw personalized and individualized treatment plans for each patient.

Early full surgical removal of breast cancer (R0) is still key for best possible oncologic outcome. Hereafter, different plastic surgical techniques are needed to reconstruct breast symmetry in terms of volume and form, in order to achieve an acceptable aesthetic outcome. Specialized centers, such as the Breast Cancer Center of the Ludwig-Maximilians University in Munich provide this interdisciplinary approach which allows both state of the art systemic oncological and plastic surgical therapy of breast cancer.

Breast reconstruction is considered an elemental part of recovery. It reduces the impact that breast cancer diagnosis and therapy have on patients psyche (4), increases quality of life, social participation, sexuality and self-esteem (5-8). A multitude of reconstructive options exist for women after

Ключевые слова: реконструкция груди, свободный лоскут, DIEP, микрохирургия, рак молочной железы

Введение

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака у женщин: ежегодно регистрируется более 2 миллионов новых случаев заболевания во всем мире (1) и более 70 000 новых случаев в Германии (2). Риск развития рака молочной железы у женщин в течение жизни составляет приблизительно 10 процентов (3). Со временем терапия рака молочной железы усовершенствовалась, благодаря значительному прогрессу в области радио-, химио- и иммунотерапии, а также развитию хирургии и структурно - организационным изменениям в здравоохранении. Несмотря на то, что изначально рак молочной железы рассматривался как локальное заболевание с радикальным хирургическим вмешательством в качестве основного варианта лечения, сегодня лечение рака груди проводится посредством междисциплинарного взаимодействия гинекологов, онкологов,

гистопатологов, рентгенологов, радиотерапевтов и пластических хирургов.

Специализированные центры по лечению рака молочной железы превратились в больницы, в которых предлагают прекрасный уход за пациентами с заболеваниями молочной железы и составляют персонализированные и индивидуальные планы лечения для каждой женщины. Раннее и радикальное хирургическое удаление (R0) злокачественной опухоли молочной железы по-прежнему является ключом к наилучшему онкологическому исходу заболевания. Далее необходимо использовать различные методы пластической хирургии для восстановления симметрии груди с точки зрения объема и формы, и достижения приемлемого эстетического результата.

Специализированные центры, такие как Центр рака молочной железы Университета Людвига-Максимилиана в Мюнхене, обеспечивают именно такой междисциплинарный подход, который позволяет проводить как современное системное онкологическое, так и пластическое хирургическое лечение рака молочной

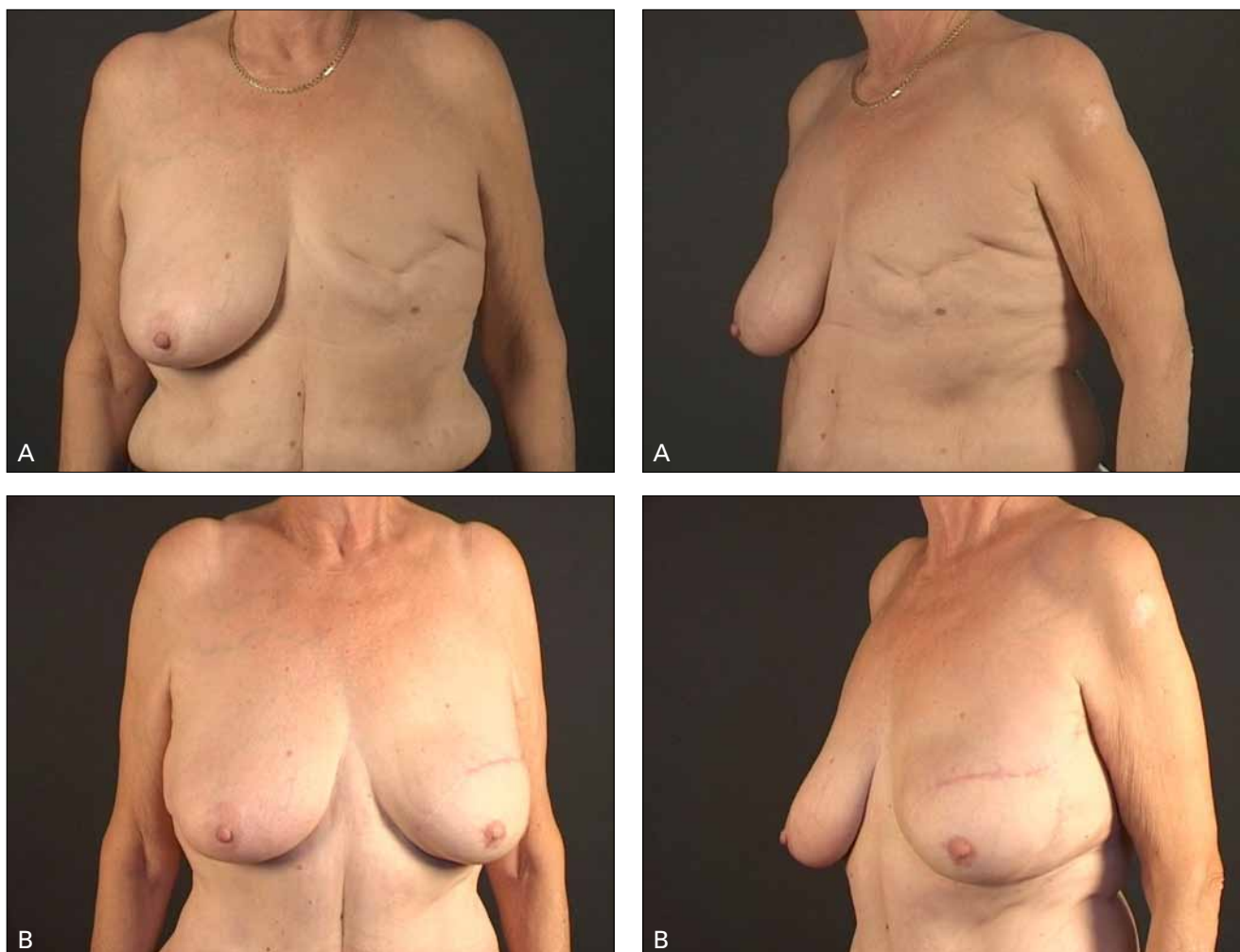


Fig. 1A: Preoperative frontal and lateral view of a breast cancer patient with a mutilating mastectomy scar after mastectomy of the left breast. 1B: 12-months postoperative frontal and lateral view after plastic surgical reconstruction using a free deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap. Nipple-areola complex reconstruction was performed using a star flap (49) and medical tattoo.

Рис. 1: А) Предоперационный вид спереди и сбоку пациента с раком молочной железы с калечащим рубцом после мастэктомии левой молочной железы. Б) Послеоперационный вид спереди и сбоку через 12 месяцев после пластической хирургической реконструкции с использованием свободно-го лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP). Реконструкция сосково-ареолярного комплекса выполнена с помощью звездообразного лоскута (49) и медицинского татуажа.

surgical breast tumor resection or mastectomy, involving either implants or autologous tissue (9). Plastic surgical expertise is required at an early stage in patients' treatment plans to closely discuss resection patterns, timing of reconstruction and the different reconstructive approaches available.

According to the Plastic Surgery Statistics Report published by the American Society of Plastic Surgeons (ASPS) in 2019, a total of 107,238

breast reconstructions were performed by ASPS member surgeons in 2019 (10). Numbers increased over 36%, as compared to the year 2000. Approximately 80% of all reconstructions were implant-based breast reconstructions, while 20% of breast cancer patients received reconstruction using autologous tissue (10). This manuscript highlights the different options of reconstructive breast surgery available in a plastic surgeon's portfolio.

железы. Реконструкция груди считается неотъемлемой частью выздоровления и реабилитации, и нивелирует влияние диагностики и лечения рака молочной железы на психику пациентов (4), повышает качество жизни, социальную активность, сексуальность и самооценку (5-8). Существует множество вариантов реконструкции молочной железы для женщин после хирургической резекции опухоли или мастэктомии с использованием имплантатов или аутологичных тканей (9).

Уже при разработке плана лечения пациентов требуется участие пластического хирурга для тщательного обсуждения вариантов резекции, сроков реконструкции и различных реконструктивных методов.

Согласно статистическому отчету, опубликованному Американским обществом пластических хирургов (ASPS) в 2019 году, за этот год хирургами-членами ASPS было выполнено в общей сложности 107 238 реконструкций



Fig. 2: Preoperative full body 3D-analysis is performed using the VECTRA WB360 (Canfield Scientific) imaging system. 3D-technology allows surgeons to model and plan surgery and to objectively analyze surgical outcome.

Рис. 2: Предоперационный 3D-анализ всего тела выполняется с помощью системы визуализации VECTRA WB360 (Canfield Scientific). 3D-технология позволяет хирургам моделировать грудь и планировать операции, а также объективно анализировать их результаты.

Implant-Based Breast Reconstruction

Implant-based reconstructions are the most commonly performed form of reconstruction after mastectomy or breast conserving tumor resection. Traditionally, this procedure is performed as a two-staged approach, with tissue expansion prior to final implant reconstruction. According to the ASPS statistics report of 2019, 67% of all breast reconstructions were performed using this two-staged approach, while only 15% were per-

formed as implant reconstructions alone (10). Implant-based reconstructions differ in the plane of implant position. Implants can be positioned subpectoral, pre-pectoral or in a dual plane fashion, in combination with different acellular dermal matrices (ADM) including biological and synthetic meshes (11). The main advantages of implant-based breast reconstruction are the ability for patients to choose the size of their reconstructed breast, objective pre-operative planning of implant type and size

груды (10). Это число увеличилось более чем на 36% по сравнению с 2000 годом. Приблизительно 80% всех вмешательств были реконструкциями груди с помощью имплантатов, в то время как у 20% пациентов с раком молочной железы была выполнено восстановление молочной железы с использованием аутологичной ткани (10).

В этой статье описываются различные варианты реконструктивной хирургии молочной железы, которые есть в портфолио современного пластического хирурга.

Реконструкция груди с использованием имплантатов

Реконструкция с помощью имплантатов является наиболее часто выполняемым вариантом реконструкции молочной железы после мастэктомии или резекции опухоли с сохранением груди. Традиционно эта процедура проводится в два этапа, с растяжением тканей перед окончательной установкой имплантата. Согласно статистическому отчету ASPS за 2019 г., 67% всех реконструкций молочной железы были выполнены с помощью этого двухэтапного метода, и

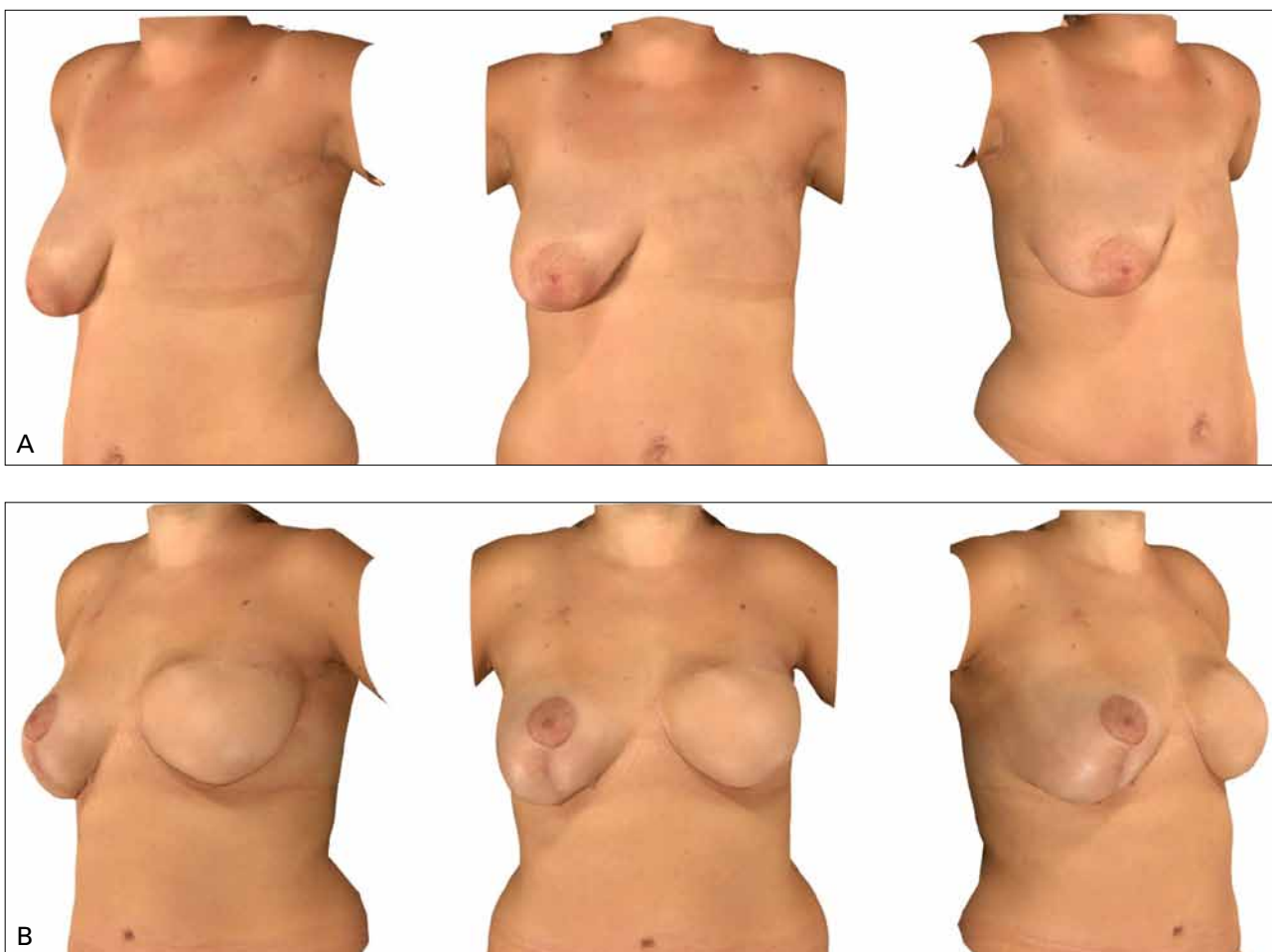


Fig. 3: 3D-Avatar of a breast cancer patient prior to and after breast reconstruction using a free deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap. A: Frontal and lateral view of a patient that received mastectomy of the left breast due to breast cancer prior to breast reconstruction. B: 1-year follow up after breast reconstruction using a DIEP flap. Mastopexy of the right breast was performed to restore breast symmetry after reconstruction.

Рис. 3: 3D-аватар пациента с раком молочной железы до и после реконструкции молочной железы с использованием свободного перфорантного лоскута глубокой нижней эпигастриальной артерии (DIEP). А) Фронтальный и боковой вид пациентки, перенесшей мастэктомию левой молочной железы по поводу рака до реконструкции груди. Б) Через 1 год после реконструкции молочной железы с использованием DIEP - лоскута. Выполнена мастопексия правой груди для восстановления ее симметрии после реконструкции.

using modern 3D-imaging technology, rapid recovery and low down-time (12). In addition, studies have shown reduced complication rates in patients who underwent implant-based, as compared to free flap reconstruction (13).

Breast Reconstruction Using Free Flaps

Free-flap breast reconstruction is a main pillar of plastic surgery. While often considered more complex than implant-based reconstruction, autologous breast reconstruc-

tion utilizes the patient's own tissue for reconstruction, avoids the use of foreign bodies, and thus creates a naturally shaped and feeling breast. Several studies have proven that autologous reconstruction shows superior long-term aesthetic results, satisfaction, and quality of life when compared to implant-based reconstructions in large series (14-18). If radiation therapy is required, autologous tissue transfer is considered superior to breast implants (19,20) and in the setting of pre-reconstruction ra-

only 15% were performed as simultaneous reconstruction with the use of implants (10). Variants of reconstruction with the use of implants differ by the way of implant placement. Implants can be placed subpectoral, prepectoral or by the method «dual plane» («двойная плоскость») – partially under the pectoralis major muscle and partially under the mammary gland with the application of various acellular dermal matrices (ADM), including biological and synthetic meshes (11).

The main advantages of breast reconstruction with the use of implants include the possibility of selection of patients by breast size, preoperative planning of the type and size of the implant with the use of modern 3D-visualization technologies, fast recovery and short period of disability (12). In addition, studies have shown a reduction in the frequency of complications in patients who underwent implant reconstruction, compared to reconstruction with the use of a free flap (13).

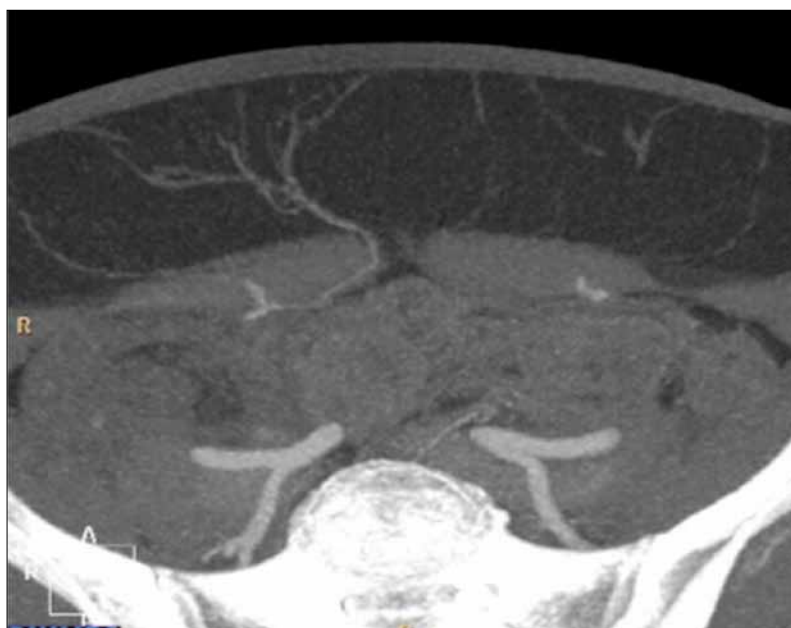


Fig. 4: Preoperative DIEP-flap perforator vessel visualization using CT-angiography (CTA).

Рис. 4: Предоперационная визуализация сосуда перфорантного DIEP-лоскута с помощью КТ-ангиографии (КТА).

diation, the risk of reconstructive loss is significantly lower when breast reconstruction is performed using autologous tissue (19).

A large range of free flaps are suitable for breast reconstruction. Plastic surgeons favor abdominal based flaps such as free deep- and superficial inferior epigastric artery perforator- (DIEP/SIEAP) flaps and the muscle-sparing transverse rectus abdominis- (msTRAM) (Fig. 1). These free flaps provide abundant soft tissue for reconstruction with acceptable donor site morbidity (21-27). Body habitus must be assessed in detail and included in the decision-making process prior to breast reconstruction. Excess, scar-free skin and subcutaneous tissue of the lower abdominal wall is a prerequisite for abdominal-based flap reconstruction in order to re-

construct a breast of adequate volume. A range of alternate donor site flaps including the superior and inferior gluteal artery perforator-, transverse musculus gracilis- or latissimus dorsi flap facilitate autologous breast reconstruction in patients with limited abdominal tissue (28-30). Preoperatively, patients routinely receive 3D-analysis in order to guide surgical planning (Fig. 2 and 3). In addition, computed tomography angiography (CTA) of the abdominal wall vessels is used prior to breast reconstruction in order to identify the most suitable perforators for free flap perfusion (Fig. 4).

Autologous Fat-Grafting

Autologous fat grafting (Lipofilling) was first described in 1893 and has recently evolved as a reconstructive measure after breast cancer surgery

Реконструкция груди с использованием свободного лоскута

Реконструкция молочной железы с помощью свободного лоскута считается основной пластической хирургии груди. Аутологичная реконструкция груди считается более сложной, чем реконструкция с использованием имплантатов, но в тоже время при таком варианте пластики груди используются собственные ткани пациента, а не инородные тела, и, таким образом, создается чувствительная грудь, естественная по форме и по ощущениям. Несколько исследований больших серий клинических случаев продемонстрировали, что аутологичная реконструкция обеспечивает лучшие долгосрочные эстетические результаты и удовлетворение ими пациентов, и, соответственно, качество жизни по сравнению с реконструкцией с использованием имплантатов (14-18).

Если пациенту показана лучевая терапия, использование аутологичной ткани считается более предпочтительным вариантом, чем установка грудных имплантатов (19,20), поскольку после радиотерапии риск неудовлетворительного результата реконструкции значительно ниже при аутологичном восстановлении молочной железы (19).

Для реконструкции груди используются различные свободные лоскуты. Пластические хирурги отдают предпочтение абдоминальным лоскутам, таким как свободные лоскуты на перфоранте глубокой / поверхностной нижней эпигастральной артерии (DIEP/SIEAP) и мышцосберегающие лоскуты из поперечной прямой мышцы живота (msTRAM) (Рис. 1). Эти свободные лоскуты обеспечивают достаточный объем мягкой ткани для реконструкции при приемлемой болезненности донорского участка (21-27).

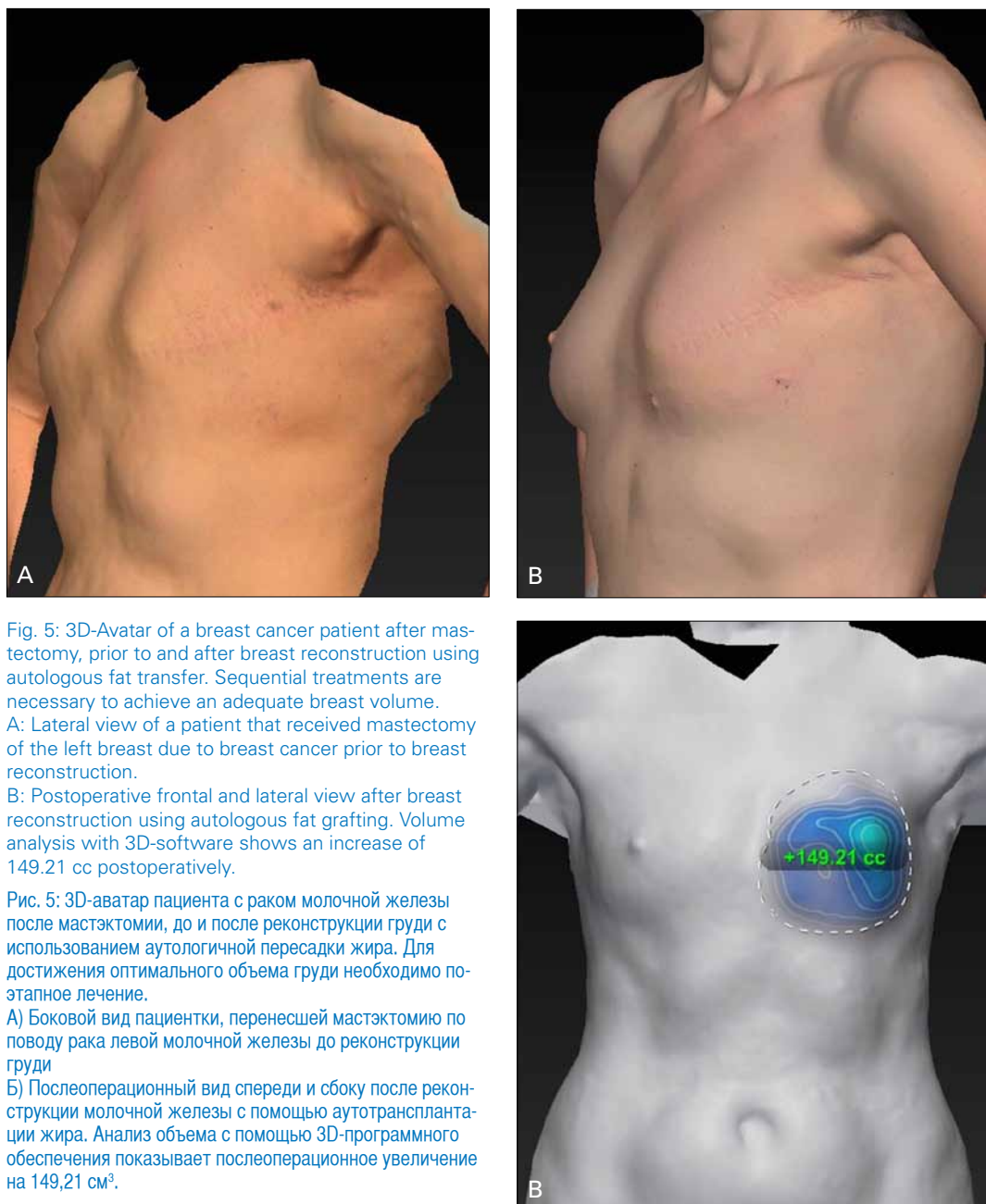


Fig. 5: 3D-Avatar of a breast cancer patient after mastectomy, prior to and after breast reconstruction using autologous fat transfer. Sequential treatments are necessary to achieve an adequate breast volume. A: Lateral view of a patient that received mastectomy of the left breast due to breast cancer prior to breast reconstruction. B: Postoperative frontal and lateral view after breast reconstruction using autologous fat grafting. Volume analysis with 3D-software shows an increase of 149.21 cc postoperatively.

Рис. 5: 3D-аватар пациента с раком молочной железы после мастэктомии, до и после реконструкции груди с использованием аутологичной пересадки жира. Для достижения оптимального объема груди необходимо поэтапное лечение.

А) Боковой вид пациентки, перенесшей мастэктомию по поводу рака левой молочной железы до реконструкции груди
Б) Послеоперационный вид спереди и сбоку после реконструкции молочной железы с помощью аутотрансплантации жира. Анализ объема с помощью 3D-программного обеспечения показывает послеоперационное увеличение на 149,21 см³.

(Fig. 5 and 6). Autologous fat is harvested through liposuction. It can be injected to restore volume after breast conserving therapy, mask contour deformities resulting from scar tissue, and enhance results after prosthetic (31) or free flap transfer (32). Exemplary, after DIEP flap reconstruction, autologous fat transplantation into the free flap has proven a viable option

to further augment the reconstructed breast (32). However, the high loss of graft volume must be taken into account. In literature, resorption rates of up to 40-60% of the transplanted adipose tissue are described (33-35). Thus, a number of sequential procedures must be discussed with the patient, in order to achieve long-lasting volume effects.

Процесс принятия решения о варианте реконструкции груди включает детальную оценку внешнего облика пациента. Достаточное количество кожи и подкожной клетчатки в нижней части брюшной стенки без рубцов является обязательным условием для реконструкции абдоминальным лоскутом с целью обеспечения адекватного объема молочной железы.

Использование ряда альтернативных донорских лоскутов, включая перфорантные лоскуты на верхней и нижней ягодичных артериях, лоскут поперечной тонкой или широчайшей мышцы спины облегчают аутологичную реконструкцию молочной железы у пациентов с недостатком абдоминальной ткани (28-30). Перед операцией пациентам обычно выполняют 3D-анализ

Fig. 6: Intraoperative view of autologous fat transfer for breast contour reconstruction after breast conserving breast cancer surgery.



Рис. 6: Интраоперационный вид аутологичной пересадки жира для реконструкции контура груди после органосохраняющей операции по поводу рака молочной железы.

Autologous fat is a rich source of Adipose Tissue Derived Stem Cells (ASCs). The stem cells induce a regenerative microenvironment by stimulating surrounding tissue through secretion of growth factors and cytokines. Studies have demonstrated an improvement of tissue quality after injection (36). Due to the regenerative potential of stem cells, concerns have been raised as to whether lipofilling after breast cancer surgery may cause dormant breast cancer cell growth. Currently, most studies suggest the oncologic safety of lipofilling in breast reconstruction (37,38).

Surgical Microscope

Sufficient microvascular anastomosis is key for successful microvascular free tissue transfer. First and foremost, this re-

quires excellent microsurgical skills on the part of the plastic surgeon. Technical advancements have eased microvascular anastomosis over the past years. Microscopes allow up to 15-fold magnification of the surgical field. Together with microsurgical instruments, this provides the basis for anastomosis of vessels in the range of millimeters.

Postoperative Monitoring

The evolution of microsurgical techniques and refinement of instruments has led to a continuous improvement of outcomes in free flap reconstruction (39). However, vascular compromise continues to cause revision rates of 5-25% (40,41). In order to reduce tissue necrosis, timely recognition of flap failure and immediate operative revision

для планирования хирургического вмешательства (Рис. 2 и 3). Кроме того, перед реконструкцией молочной железы проводят компьютерно-томографическую ангиографию (КТА) сосудов брюшной стенки, чтобы определить наиболее подходящие перфораторы для перфузии свободного лоскута (Рис. 4).

Пересадка аутологичной жировой ткани

Пересадка аутологичной жировой ткани (липофилинг) была впервые описана в 1893 году и недавно стала методом реконструкции груди после операции по поводу рака молочной железы (Рис. 5 и 6). Аутологичный жир собирают путем липосакции. Его можно вводить для восстановления объема после органосохраняющей хирургии, маскировки контурных деформаций, вызванных рубцовой тканью,

и улучшения результатов после протезирования (31) или пересадки свободного лоскута (32). Например, после реконструкции DIEP - лоскутом трансплантация аутологичного жира в свободный лоскут стала рабочим вариантом последующего увеличения реконструированной груди (32). Однако необходимо учитывать значительную потерю объема трансплантата. В литературе описаны показатели резорбции пересаженной жировой ткани до 40-60% (33-35). Поэтому с пациентом необходимо обсудить целесообразность ряда процедур с целью обеспечения объема молочной железы в течение продолжительного времени. Аутологичный жир является богатым источником стволовых клеток (ASCs), которые индуцируют регенеративную микросреду, стимулируя окружающие ткани за счет секреции факторов роста

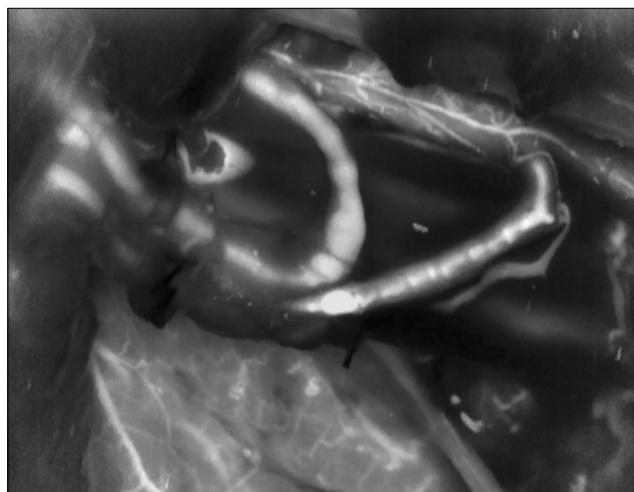
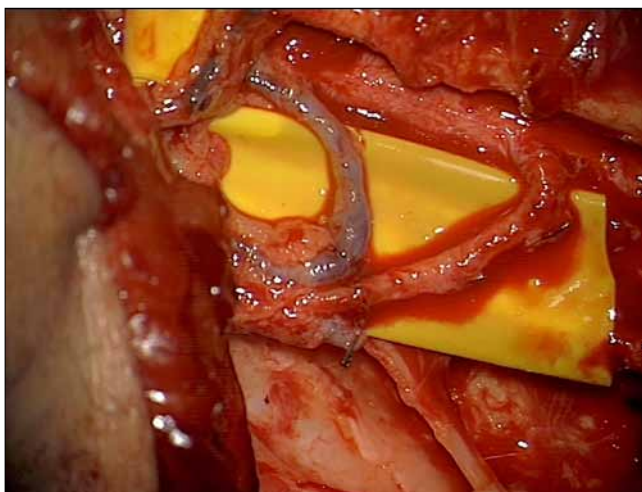


Fig. 7: View through the surgical microscope. Assessment of anastomosis patency and free flap perfusion is performed using cutting edge indocyanine green (ICG) fluorescence imaging technology.

Рис. 7: Вид через операционный микроскоп. Оценка проходимости анастомоза и перфузии свободного лоскута с использованием флуоресцентной визуализации с индоцианином зеленым (ICG).

is indispensable (42). Therefore, patients require thorough postoperative monitoring after free tissue breast reconstruction. Abundant monitoring devices have been developed to objectively assist plastic surgeons with standard clinical flap monitoring (43-45).

The O2C (Oxygen to See, O2C, LEA Medizintechnik, Germany) device allows non-invasive monitoring of microcirculatory parameters. The device is equipped with continuous tissue spectrophotometry and laser doppler flowmetry which enables objective measuring of microcirculatory blood flow, capillary-venous oxygen saturation and the blood filling of micro-vessels. Studies have demonstrated that the device provides reliable data for continuous measurements

of tissue perfusion (46-48). Rothenberger et al. evaluated its use in free flap breast reconstructions and were able to detect vascular compromise at an early stage (46).

Alongside clinical flap monitoring, the authors of this manuscript currently use this monitoring device as standard of care after free-flap breast reconstruction.

Conclusions

Breast reconstruction plays an elemental role in holistic breast cancer therapy. Plastic surgeons are therefore strongly involved in the treatment of breast cancer patients. A vast armamentarium of reconstructive approaches exist for primary and secondary reconstruction. Autologous tissue repair using free flaps provides

и цитокинов. Исследования показали улучшение качества тканей после инъекции аутологичного жира (36). Вместе с тем из-за регенеративного потенциала стволовых клеток были высказаны опасения, что липофилинг после операции по поводу рака молочной железы может вызвать рост «спящих» раковых клеток. В настоящее время большинство исследований позволяют говорить об онкологической безопасности липофилинга при реконструкции молочной железы (37,38).

Хирургический микроскоп

Состоятельный микрососудистый анастомоз является ключом к успешной трансплантации свободного лоскута. Прежде всего, это требует от пластического хирурга отличных микрохирургических навыков. Технические усовершенствования за послед-

ние годы облегчили выполнение микрососудистых анастомозов. Микроскопы позволяют увеличить операционное поле в 15 раз. Вместе с микрохирургическими инструментами это позволяет проводить наложение анастомоза на сосуды миллиметрового диаметра.

Послеоперационный мониторинг

Эволюция микрохирургических техник и усовершенствование инструментов привели к существенному улучшению результатов реконструкции свободным лоскутом (39). Тем не менее, в настоящее время показатель ревизионных вмешательств вследствие сосудистой недостаточности составляет 5-25% (40,41). Чтобы уменьшить некроз тканей, необходимо своевременное распознавание несостоятельности лоскута и немедленная хирур-

most natural, functional and aesthetically pleasing results. Breast cancer patients should be treated in specialized centers of maximum care, in order to offer multidisciplinary and interdisciplinary treatment involving gynecologists, oncologists, pathologists, radiologists, radiotherapists and plastic surgeons. In this regard, the Breast Center of the University Hospital LMU Munich offers excellent medical care at the highest international standard.

Literature

1. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>; Accessed: 10.09.2020.
2. Institut RK. Zentrum für Krebsregisterdaten https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Service/Impressum/impresum_node.html;jsessionid=671BE824379C67D3CC1AFDE4A7A42D78.1_cid381. Accessed 17.07.2019, 2019.
3. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):651-672.
4. Chen W, Lv X, Xu X, Gao X, Wang B. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. Breast Cancer. 2018;25(4):464-469.
5. Chao LF, Patel KM, Chen SC, et al. Monitoring patient-centered outcomes through the progression of breast reconstruction: a multi-centered prospective longitudinal evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2014;146(2):299-308.
6. Ochoa O, Garza R, 3rd, Pisano S, et al. Prospective Longitudinal Patient-Reported Satisfaction and Health-Related Quality of Life following DIEP Flap Breast Reconstruction: Relationship with Body Mass Index. Plast Reconstr Surg. 2019;143(6):1589-1600.
7. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. Eur J Surg Oncol. 2000;26(1):17-19.
8. Elder EE, Brandberg Y, Bjorklund T, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. Breast. 2005;14(3):201-208.
9. Yoon AP, Qi J, Brown DL, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018;37:72-79.
10. Plastic Surgery Statistics Report 2019, ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics; <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-full-report-2019.pdf>; Accessed: 16.08.2020. Accessed.
11. Dyrberg DL, Bille C, Gunnarsson GL, Sorensen JA, Thomsen JB. Visualized pre- and subpectoral implant placement for immediate breast reconstruction. Gland Surg. 2019;8(Suppl 4):S251-S254.
12. Sbitany H. Breast Reconstruction. Surg Clin North Am. 2018;98(4):845-857.
13. Bennett KG, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Pusic AL, Wilkins EG. Comparison of 2-Year Complication Rates Among Common Techniques for Postmastec-

гическая ревизия (42). Поэтому пациентам после реконструкции молочной железы свободным лоскутом требуется тщательный послеоперационный контроль. Было разработано множество устройств, чтобы помочь пластическим хирургам выполнять стандартный клинический мониторинг состояния лоскута (43-45). Прибор O2C (Oxygen to See, O2C, LEA Medizintechnik, Германия) позволяет проводить неинвазивный мониторинг параметров микроциркуляции. Аппарат осуществляет непрерывную спектрофотометрию тканей и лазерную доплеровскую флоуметрию, что обеспечивает объективную оценку микроциркуляторного кровотока, капиллярно-венозной сатурации кислородом и кровенаполнение микрососудов. Исследования показали, что устройство показывает точные данные при измерениях перфузии тканей (46-48). Rothenberger с соавт. оценили его использование при реконструкции молочной железы свободным лоскутом и смогли обнаруживать сосудистую недостаточность на ранней стадии (46). Наряду с наблюдением за лоскутом в рамках клинических исследований авторы этой статьи в настоящее время используют это устройство для мониторинга и в рамках стандартного наблюдения после реконструкции молочной железы со использованием свободного лоскута.

Заключение

Реконструкция груди играет ключевую роль в комплексной терапии рака молочной железы. Поэтому пластические хирурги активно участвуют в лечении пациентов с этим видом рака. Существует целый арсенал методов для первичной и вторичной реконструкции. Аутологичное восстановление ткани с использованием свободных лоскутов обеспечивает наиболее естественные, функциональные и эстетически приятные результаты. Пациентов с раком молочной железы следует лечить в специализированных центрах, чтобы обеспечить многопрофильное и междисциплинарное лечение с участием гинекологов, онкологов, гистопатологов, рентгенологов, радиотерапевтов и пластических хирургов, а также первоклассный уход. Например, Маммологический центр клиники Университета Людвига-Максимилиана в Мюнхене предлагает пациентам с раком молочной железы превосходное медицинское обслуживание на самом высоком международном уровне.

- tomy Breast Reconstruction. JAMA Surgery. 2018;153(10):901-908.
14. McCarthy CM, Klassen AF, Cano SJ, et al. Patient satisfaction with post-mastectomy breast reconstruction: a comparison of saline and silicone implants. Cancer. 2010;116(24):5584-5591.
 15. Liu C, Zhuang Y, Momeni A, et al. Quality of life and patient satisfaction after microsurgical abdominal flap versus staged expander/implant breast reconstruction: a critical study of unilateral immediate breast reconstruction using patient-reported outcomes instrument BREAST-Q. Breast Cancer Res Treat. 2014;146(1):117-126.
 16. Hu ES, Pusic AL, Waljee JF, et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. Plast Reconstr Surg. 2009;124(1):1-8.
 17. Pusic AL, Matros E, Fine N, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(22):2499-2506.
 18. Yueh JH, Slavin SA, Adesiyun T, et al. Patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction: a comparative evaluation of DIEP, TRAM, latissimus flap, and implant techniques. Plast Reconstr Surg. 2010;125(6):1585-1595.
 19. Lee KT, Mun GH. Prosthetic breast reconstruction in previously irradiated breasts: A meta-analysis. J Surg Oncol. 2015;112(5):468-475.
 20. Nelson JA, Disa JJ. Breast Reconstruction and Radiation Therapy: An Update. Plast Reconstr Surg. 2017;140(5S)Advances in Breast Reconstruction:60S-68S.
 21. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. Ann Plast Surg. 1994;32(1):32-38.
 22. Murphy BD, Kerrebijn I, Farhadi J, Masia J, Hofer SOP. Indications and Controversies for Abdominally-Based Complete Autologous Tissue Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2018;45(1):83-91.
 23. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. Arch Plast Surg. 2012;39(1):3-10.
 24. Holm C, Mayr M, Hofer E, Ninkovic M. The versatility of the SIEA flap: a clinical assessment of the vascular territory of the superficial epigastric inferior artery. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(8):946-951.
 25. Selber JC, Fosnot J, Nelson J, et al. A prospective study comparing the functional impact of SIEA, DIEP, and muscle-sparing free TRAM flaps on the abdominal wall: Part II. Bilateral reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2010;126(5):1438-1453.
 26. Selber JC, Nelson J, Fosnot J, et al. A prospective study comparing the functional impact of SIEA, DIEP, and muscle-sparing free TRAM flaps on the abdominal wall: part I. unilateral reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2010;126(4):1142-1153.
 27. Atisha D, Alderman AK. A systematic review of abdominal wall function following abdominal flaps for postmastectomy breast reconstruction. Ann Plast Surg. 2009;63(2):222-230.
 28. LoTempio MM, Allen RJ. Breast reconstruction with SGAP and IGAP flaps. Plast Reconstr Surg. 2010;126(2):393-401.
 29. Schoeller T, Huemer GM, Wechselberger G. The transverse musculocutaneous gracilis flap for breast reconstruction: guidelines for flap and patient selection. Plast Reconstr Surg. 2008;122(1):29-38.
 30. Weichman KE, Tanna N, Broer PN, et al. Microsurgical breast reconstruction in thin patients: the impact of low body mass indices. Journal of reconstructive microsurgery. 2015;31(1):20-25.
 31. Khouri RK, Jr., Khouri RK. Current Clinical Applications of Fat Grafting. Plast Reconstr Surg. 2017;140(3):466e-486e.
 32. Nelissen X, Lhoest F, Preud'Homme L. Refined Method of Lipofilling following DIEP Breast Reconstruction: 3D Analysis of Graft Survival. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015;3(9):e526.
 33. Niechajew I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: clinical and histologic studies. Plast Reconstr Surg. 1994;94(3):496-506.
 34. Bellini E, Grieco MP, Raposo E. The science behind autologous fat grafting. Ann Med Surg (Lond). 2017;24:65-73.
 35. Delay E, Streit L, Toussoun G, La Marca S, Ho Quoc C. Lipomodelling: an important advance in breast surgery. Acta Chir Plast. 2013;55(2):34-43.
 36. Garza RM, Paik KJ, Chung MT, et al. Studies in fat grafting: Part III. Fat grafting irradiated tissue-improved skin quality and decreased fat graft retention. Plast Reconstr Surg. 2014;134(2):249-257.
 37. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. Plast Reconstr Surg. 2016;137(2):385-393.
 38. Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. Anticancer Res. 2016;36(9):4521-4528.
 39. Heidekrueger PI, Ninkovic M, Heine-Geldern A, Herter F, Broer PN. End-to-end versus end-to-side anastomoses in free flap reconstruction: single centre experiences. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51(5):362-365.
 40. Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, et al. A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. Plast Reconstr Surg. 1998;102(3):711-721.
 41. Chen KT, Mardini S, Chuang DC, et al. Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers. Plast Reconstr Surg. 2007;120(1):187-195.
 42. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. Microsurgery. 2004;24(6):468-475.
 43. Abdel-Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques-part I. Non-invasive techniques. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009;47(5):351-355.
 44. Abdel-Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques-part II. Invasive techniques. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009;47(6):438-442.
 45. Smit JM, Zeebregts CJ, Acosta R, Werker PM. Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. Plast Reconstr Surg. 2010;125(1):177-185.
 46. Rothenberger J, Amr A, Schaller HE, Rahmanian-Schwarz A. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetrie and tissue spectrophotometry. Microsurgery. 2013;33(5):350-357.
 47. Holzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. J Craniomaxillofac Surg. 2006;34(1):25-33.
 48. Holzle F, Rau A, Loeffelbein DJ, Mucke T, Kesting MR, Wolff KD. Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2010;39(1):21-28.
 49. Anton MA. Nipple reconstruction with local flaps ; Star and wrap flaps. Perspect Plast Surg. 1991;5:67-78.

Dr. Nicholas Moellhoff (MD)
Prof. Dr. Riccardo E. Giunta
(MD, PhD)

Division of Hand, Plastic and
Aesthetic Surgery
University Hospital, LMU Munich
Pettenkoferstr. 8a, 80336 Munich
Germany
Phone: ++49 (0)89 4400 52697
Fax: ++49 (0)89 4400 54401
Email: r.giunta@med.uni-muenchen.de
<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Hand-Plastische-und-Aesthetische-Chirurgie/de/index.html>

Neoadjuvant Therapy in Resectable and Borderline-resectable Pancreatic Cancer

Неоадьювантная терапия операбельного и погранично резектабельного рака поджелудочной железы

Keywords: resectable pancreatic cancer, ductal adenocarcinoma of the pancreas, neoadjuvant therapy, chemotherapy, radio-chemotherapy.

Introduction

Ductal adenocarcinoma of the pancreas (PDAC) depict a significant tumor burden with an incidence of 12.1 / 100,000 and a mortality of 11.1 / 100,000 [1]. The PDAC is ranked fourth in cancer associated deaths and is predicted to reach rank two in the year 2030 given its further increasing prevalence [1, 2]. Therapy of PDAC consists in a multidisciplinary approach, comprising radiation, chemotherapy and surgery. If a curable treatment is aimed, radical resection of the tumor is mandatory. Here, complete radical resection with a cancer-free resection margin of ≥ 1 mm is associated with significantly improved survival and thus depicts an important goal [4, 5].

Current Treatment Approaches for PDAC

Today treatment of PDAC is substantially dependent on the stage of the primary tumor, its

local situation and the presence or absence of metastasis. A palliative, non-curative chemotherapy is indicated for patients with distant metastasis, which is accountable for approximately 50-60% of the patients at the time of primary diagnosis [6]. A borderline-resectable or locally advanced tumor is diagnosed in 30-40% of the patients, which is defined by local size of the primary tumor, its local infiltrative expansion and its invasion or arterial (e.g. hepatic artery, superior mesenteric artery or coeliac trunk) or venous blood vessels (e.g. portal vein or superior mesenteric vein) [Tab. 1]. In these cases of borderline-resectable or locally advanced PDAC neoadjuvant treatment should be considered according [7-10]. For resectable PDAC current standard treatment involves upfront resection of the tumor followed by adjuvant chemotherapy [6]. Depending on the patient's postoperative condition and fitness, adjuvant chemotherapy is performed using a) gemcitabine, b) gemcitabine + capecitabine or c) FOLFIRINOX. The more intense the chemotherapy (more

Ключевые слова: операбельный рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, неоадьювантная терапия, химиотерапия, радиохимиотерапия.

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) характеризуется значительным опухолевым бременем с частотой 12,1/100 000 и смертностью 11,1/100 000 [1]. ПАПЖ занимает четвертое место по смертности, связанной с раком, и, согласно прогнозам, достигнет в 2030 году второго места, с учетом дальнейшего увеличения его распространенности [1, 2]. Терапия ПАПЖ заключается в мультидисциплинарном подходе, включающем лучевую терапию, химиотерапию и хирургию. Для полного излечения обязательно выполнение радикальной резекции опухоли. Полная радикальная резекция с негативным краем резекции более 1 мм коррелирует со значительным улучшением выживаемости, поэтому является важной целью вмешательства [4, 5].

Современные методы лечения ПАПЖ

В настоящее время лечение

ПАПЖ существенно зависит от стадии первичной опухоли, ее расположения и присутствия или отсутствия метастазов. Паллиативная химиотерапия показана пациентам с отдаленными метастазами, которые составляют примерно 50-60% всех пациентов на момент постановки первичного диагноза [6]. Погранично резектабельная или местно распространенная опухоль диагностируется у 30-40% больных, и определяется размерами первичной опухоли, ее локальным инфильтративным распространением и ее инвазией артериальных (например, печеночной артерии, верхней брыжеечной артерии или чревного ствола) или венозных (например, воротной вены или верхней брыжеечной вены) кровеносных сосудов [Табл. 1]. В случаях погранично резектабельной или местно распространенной ПАПЖ следует рассмотреть проведение неоадьювантного лечения [7-10]. Современное стандартное лечение операбельной ПАПЖ включает открытую резекцию опухоли с последующей адьювантной химиотерапией [6]. С учетом послеоперационного состояния и физического

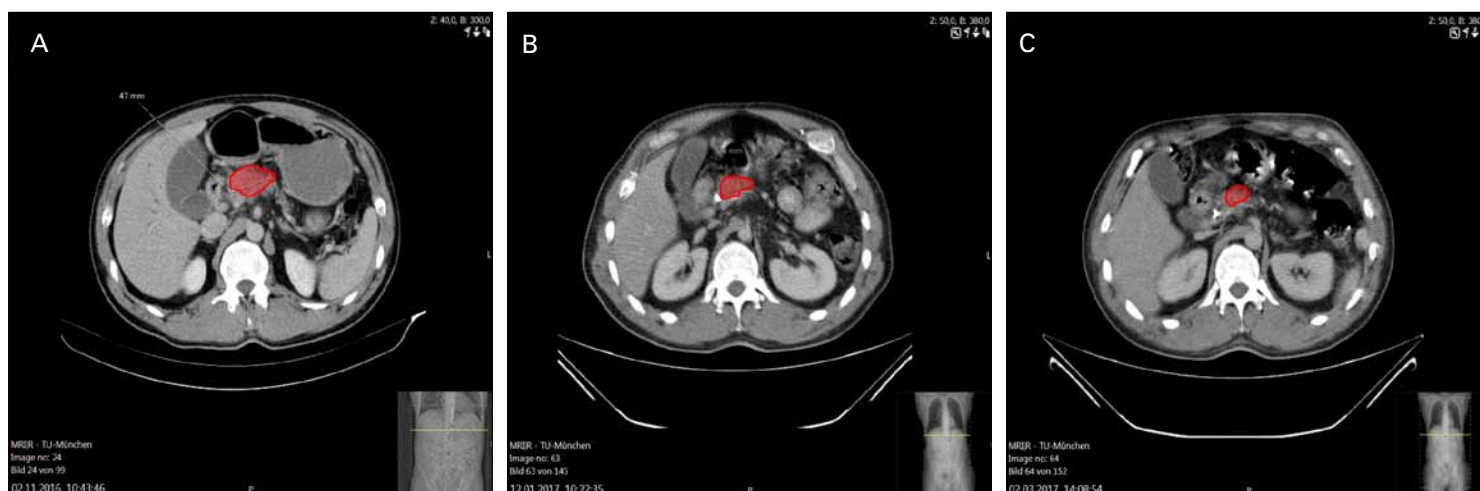


Fig. 1: Cross sectional CT imaging showing a 4.7cm pancreatic tumor (A), with reduction in size to 4.0 cm (B) and 3.5 cm (C) during course of neoadjuvant chemotherapy.

Рис. 1: КТ изображение поперечного сечения опухоли поджелудочной железы размером 4,7 см (А) уменьшение размера до 4,0 см (В) и 3,5 см (С) во время курса неoadьювантной химиотерапии.

drugs, more potential side effects) the longer is the median survival following resection. Compared with gemcitabine FOLFIRINOX is associated with a significant improvement of survival (54.4 months vs. 35.0 months; $p < 0.001$) [11]. Furthermore, adjuvant chemotherapy using gemcitabine in combination with capecitabine increased overall survival compared with gemcitabine alone (28.0 months vs. 25.5 months; $p = 0.032$) [12]. These studies emphasize the importance of effective adjuvant chemotherapy after resection of PDAC, although patient's fitness and often age has to be considered when deciding for a specific regime.

Resection Status as an Important Predictor of Prognosis

Resection status is a crucial predictor of long-time outcome after PDAC resection. This depends mainly on the surgeon, his experience and expertise in this field. Several studies

showed that R0 status with a cancer free resection margin of ≥ 1 mm is associated with improved survival [4, 5]. For adenocarcinoma of the pancreatic head, resection status has an even more pronounced importance, as resection with cancer free resection margin ≥ 1 mm is significantly associated with improved overall survival when compared to R1 resection (41.2 vs. 16.8 months; $p < 0.001$) [5]. Further, especially in context of an adjuvant therapy, patients with R0 resections (> 1 mm) benefitted in comparison to patients with R1 status (0-1 mm) and direct R1 resection with overall survivals of 41.6 months, 27.5 months and 23.4 months ($p < 0.0001$), respectively [4].

Evidence for Neoadjuvant Treatment of PDAC

For borderline-resectable and locally advanced PDAC neoadjuvant treatment is a powerful option to downstage the tumor and reach resectability [10]. Neoadjuvant therapy also affects

статуса пациента адьювантную химиотерапию проводят с использованием а) гемцитабина, б) гемцитабина + капецитабина или в) FOLFIRINOX.

Чем интенсивнее химиотерапия (больше препаратов, и, соответственно, больше потенциальных побочных эффектов), тем больше медиана выживаемости после резекции. По сравнению с гемцитабином, FOLFIRINOX существенно улучшает выживаемость (54,4 мес против 35,0 мес; $p < 0,001$) [11].

Кроме того, адьювантная химиотерапия с использованием гемцитабина в комбинации с капецитабином увеличивает общую выживаемость по сравнению с монотерапией гемцитабином (28,0 мес против 25,5 мес; $p = 0,032$) [12].

Эти исследования подчеркивают важность эффективной адьювантной химиотерапии после резекции ПАПЖ, однако при выборе конкретного режима необходимо учитывать физическое состояние пациента и его возраст.

R - статус как важный предиктор прогноза

Степень радикальности резекции (R - статус) является важным предиктором отдаленных результатов после резекции ПАПЖ и зависит, в основном, от хирурга, его опыта и знаний в этой области. Несколько исследований показали, что статус R0 с негативным краем резекции более 1 мм связан с улучшением выживаемости [4, 5]. При аденокарциноме головки поджелудочной железы R - статус имеет еще большее значение, так как резекция с негативным краем резекции более 1 мм достоверно связана с улучшением общей выживаемости по сравнению с R1 (41,2 против 16,8 мес; $p < 0,001$) [5].

Кроме того, особенно в контексте адьювантной терапии, у пациентов с со статусом резекцией R0 (> 1 мм) было больше преимуществ по сравнению с пациентами со статусом R1 (0–1 мм) и просто статусом R1 с общей выживаемостью 41,6 мес, 27,5 мес и 23,4 мес. $p < 0,0001$), соответственно [4].

Table 1: Resectability of PDAC according to blood vessel involvement.

AHC: A. hepatica communis. TC: Truncus coeliacus. AMS: A. mesenterica superior. VMS: V. mesenterica superior. VP: V. portae. VCI: V. cava inferior. Analog NCCN-Guidelines (modified) [21].

postoperative tumor stage with a reduction in primary tumor size (T1/2 RR:2.87; $p=0.001$ vs. T3/T4: RR 0.78; $p=0.0002$), N-stage (N0: RR 2.1; $p<0.00001$ vs. N1: RR 0.59; $p<0.00001$), increased R0 resection rates (R0: RR 1.13; $p<0.00001$ vs. R1: RR 0.66; $p<0.00001$), reduced perineural invasion (Pn1: RR 0.78; $p<0.00001$), reduced lymph vessel invasion (RR: 0.50; $p<0.00001$) and less G3 tumors (RR 0.28; $p=0.005$) [13]. A randomized controlled trial further investigated the influence of neoadjuvant therapy on survival of patients with borderline resectable PDAC comparing a group with neoadjuvant radio-chemotherapy (Gemcitabine, 54 Gy radiation) and upfront resection [7]. Patients in the upfront resection group received an adjuvant treatment similar to the neoadjuvant regime [7]. After neoadjuvant treatment median survival was prolonged (21 months vs. 12 months; $p=0.028$) and R0 resection rate were increased (51.8% vs. 26.1%; $p=0.004$) [7].

Another phase-3 trial compared upfront resection followed by six cycles of gemcitabine with neoadjuvant radio-chemotherapy (15 x 2,4 Gy; two cycles gemcitabine) followed by four cycles of gemcitabine after resection. The results were first published on an interim analysis

Resectability of PDAC According to Blood Vessel Involvement			
	„Resectable“	„Borderline-resectable“	„Not resectable“
Arterial Situation	No Contact	Contact to AHC without contact to TC or division of A. hepatica or possible resection/reconstruction Contact to AMS $\leq 180^\circ$ Contact to TC $\leq 180^\circ$	Distant metastasis and non-regional lymph node metastasis Contact to AMS or TC $> 180^\circ$ Contact to first arterial jejunal branch Infiltration of the Aorta
Venous Situation	No contact or contact $\leq 180^\circ$ without irregular vessels	Contact to VMS or VP $> 180^\circ$, Contact $\leq 180^\circ$ with irregular vessels or thrombus and possible resection/reconstruction Contact to VCI	Non reconstructable involvement of the VMS or VP Contact with first venous jejunal branch
AHC: A. hepatica communis. TC: Truncus coeliacus. AMS: A. mesenterica superior. VMS: V. mesenterica superior. VP: V. portae. VCI: V. cava inferior. Analog NCCN-Guidelines (modified) [21].			

basis [14]. Resection rate was similar between the two groups in the intention to treat analysis (72% vs. 62%; n.s.). But neoadjuvant treatment was beneficial concerning overall survival (17.1 months vs. 13.5 months; $p=0.047$), R0 resection (65% vs. 31%; $p=0.001$), disease-free survival (12.1 months vs. 7.9 months; $p=0.01$) as well as metastasis-free survival (17.1 months vs. 10.2 months; $p=0.012$) when compared to upfront resection and adjuvant treatment [14]. Subgroup analysis of patients receiving resection further showed improved survival (29.9 months vs. 16.8 months; $p=0.001$) [14]. Thus, the interim-analysis of this study in resectable and borderline resectable patients indicated

Доказательства целесообразности неoadъювантного лечения при ПАПЖ

При погранично операбельных и местно распространенных ПАПЖ неoadъювантное лечение является эффективным вариантом терапии, которая уменьшает размер опухоли, что обеспечивает ее резектабельность [10]. Неoadъювантная терапия также влияет на послеоперационную стадию опухоли за счет уменьшения размера первичной опухоли (T1/2 RR: 2,87; $p=0,001$ по сравнению с T3/T4: RR 0,78; $p=0,0002$), N-стадию (N0: RR 2,1; $p<0,00001$ по сравнению с N1: RR 0,59; $p<0,00001$), увеличение частоты R0-резекций (R0: RR 1,13; $p<0,00001$ по сравнению с R1: RR 0,66; $p<0,00001$), уменьшение периневральной инвазии (Pn1: RR 0,78; $p<0,00001$), уменьшение

Таблица 1: Резектабельность ПАПЖ в зависимости от поражения кровеносных сосудов.

АHC: Общая печеночная артерия. TC: Чревный ствол. AMS: Верхняя брыжеечная артерия. VMS: Верхняя брыжеечная вена. V.P.: Воротная вена. VCI: Нижняя полая вена. Аналог NCCN-Guidelines (модифицировано) [21].

инвазии лимфатических сосудов (RR: 0,50; $p<0,00001$) и уменьшение количества опухолей G3 (RR 0,28; $p=0,005$) [13]. В рандомизированном контролируемом исследовании дополнительно изучалось влияние неoadъювантной терапии на выживаемость пациентов с пограничным резектабельным ПАПЖ путем сравнения группы пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию (гемцитабин, облучение 54 Гр) и группы пациентов, которые после открытой резекции получали адъювантное лечение, аналогичное неoadъювантному режиму [7].

После неoadъювантного лечения увеличилась медиана выживаемости (21 мес против 12 мес; $p=0,028$) и увеличилась частота R0-резекций (51,8% против 26,1%; $p=0,004$) [7]. В другом исследовании III фазы сравнивали результаты открытой резекции с последующими шестью циклами гемцитабина с результатами неoadъювантной химиотерапии (15 x 2,4 Гр; два цикла гемцитабина) и последующими после резекции четырьмя циклами гемцитабина. Впервые опубликованные результаты базировались на промежуточном анализе [14]. Частота резекций в двух группах была сопоставимой при анализе всех рандомизированных пациентов (72% против 62%; n.s.). Но неoadъювантное лечение было более эффективным

Table 2: Studies for neoadjuvant chemotherapy.
CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC. Modified from: [3]

Studies for Neoadjuvant Chemotherapy				
	Study	rPDAC	brPDAC	Treatment
1	Sequential Use of Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine and mFOLFIRINOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer: A Randomized Control Study (CISPD-1)	+	-	CTx with nab-Paclitaxel / Gemcitabine + mFOLFIRINOX vs. Upfront Resection
2	Neoadjuvant Plus Adjuvant or Only Adjuvant Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Controlled, Phase II Study of the AIO (Working Group for Medical Oncology From the German Cancer Society) Pancreatic Cancer Group (NEONAX)	+	-	CTx with nab-Paclitaxel / Gemcitabine vs. Upfront Resection
3	A Randomized Phase II Study of Perioperative mFOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel as Therapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma (S1505)	+	-	CTx with mFOLFIRINOX vs. CTx with nab-Paclitaxel / Gemcitabine
4	A Randomized Study of a GM-CSF Secreting Allogeneic Pancreatic Cancer Vaccine With or Without a PD-1 Blockade Antibody (Nivolumab) and CD137 Agonist Antibody (Urelumab) for the Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients With Surgically Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas (J1568)	+	-	Cyclophosphamid and GVAX pancreatic cancer vaccine vs. Cyclophosphamid and GVAX pancreatic cancer vaccine + Nivolumab vs. Cyclophosphamid and GVAX pancreatic cancer vaccine + Nivolumab + Urelumab
5	A Phase II Study of Liposomal Irinotecan (Nal-IRI) With 5-Fluorouracil, Levofolinic Acid and Oxaliplatin in Patients With Resectable Pancreatic Cancer (nITRo Trial)	+	-	Irinotecan Liposomal Injection (Onivyde); oxaliplatin, 5-FU; Levofolinic Acid
CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC. Modified from: [3]				

improved outcome following neoadjuvant treatment [14]. Final analysis of the study was not able to reproduce the benefit in overall survival for patients with neoadjuvant treatment compared to upfront resection (16.0 months vs. 14.3 months; $p=0.096$) [8]. Although beneficial effects of neoadjuvant treatment on R0 resection rates, better disease-free survival, locoregional failure free interval, perineural invasion, venous invasion and lymph node metastasis were also reproducible in the final analysis [8]. Importantly, survival of patients who underwent resection of the tumor was significantly longer after neoadjuvant treatment when compared to upfront resection (35.2 months vs. 19.8 months; $p=0.029$) [8]. Another phase II / III trial from Italy investigated the effect of neoadjuvant treatment in resectable PDAC in a limited number of patients ($n=85$) [15].

They compared upfront resection followed by gemcitabine ($n=26$), upfront resection followed by chemotherapy with cisplatin, epirubicin, capecitabine, and gemcitabine (PEXG) ($n=30$), and neoadjuvant treatment with PEXG followed by resection plus adjuvant treatment with PEXG ($n=29$) [15]. Here, patients with neoadjuvant and adjuvant treat-

ment were tumor free after one year in 66% of the cases, while this was only the case in 23% for patients with adjuvant gemcitabine alone and 50% for patients with adjuvant PEXG alone [15]. Further, overall sur-

relatively overall survival (17,1 мес против 13,5 мес; $p=0,047$), R0 - резекций (65 % против 31 %; $p=0,001$), безрецидивной выживаемости (12,1 мес против 7,9 мес; $p=0,01$), а также выживаемости без метаста-

Таблица 2: Исследования неоадьювантной химиотерапии.
СТх: химиотерапия; rPDAC: операбельная ПАПЖ; brPDAC: погранично резектабельная ПАПЖ. Модифицировано с: [3]

зов (17,1 мес против 10,2 мес; $p=0,012$) по сравнению с открытой резекцией и адьювантной терапией [14]. Анализ подгрупп пациентов, перенесших резекцию, дополнительно показал улучшение выживаемости (29,9 мес против 16,8 мес; $p=0,001$) [14]. Таким образом, промежуточный анализ результатов этого исследования у пациентов с операбельной и погранично резектабельной опухолью показал улучшение результатов после неоадьювантного лечения [14]. Окончательный анализ результатов исследования не показал существенного улучшения общей выживаемости у пациентов после неоадьювантного лечения по сравнению с пациентами, у которых была выполнена открытая резекция (16,0 месяцев против 14,3 месяцев; $p = 0,096$) [8]. И это несмотря на то, что положительное влияние неоадьювантного лечения на частоту R0 - резекций, улучшение выживаемости без признаков заболевания, интервал без локорегионарного рецидива, периневральной инвазии, венозной инвазии и метастазирования в лимфатические узлы также были показаны при конечном анализе [8]. Важно отметить, что выживаемость пациентов, перенесших резекцию опухоли, была значительно лучше после неоадьювантного лечения по сравнению с открытой резекцией (35,2 мес против 19,8 мес; $p=0,029$) [8].

Table 3: Studies for neoadjuvant radio-chemotherapy.
RTx: radiotherapy; CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC; SBRT: stereotactic radiation. Modified from: [3]

Studies for Neoadjuvant Radio-Chemotherapy				
	Study	rPDAC	brPDAC	Treatment
1	Stereotactic Body Radiation Therapy or Conventionally Fractionated Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy Preoperatively for Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma (PRO33061)	+	+	Stereotactic RTx (5 d / week for 1,5 weeks) vs. RCTx (5 d / week for 5,5 weeks)
2	Neoadjuvant CCRT With Gemcitabine/Durvalumab (MEDI4736) Followed by Adjuvant Gemcitabine/Durvalumab (MEDI4736) in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer (ESR-16-12315)	+	+	Combined RCTx with Gemcitabine and Durvalumab for R-PDAC or BR-PDAC
3	A Randomized Multicenter Phase Ib/II Study to Assess the Safety and the Immunological Effect of Chemoradiation Therapy (CRT) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Compared to CRT Alone in Patients With Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer	+	+	RCTx (Capeitabine + 50,4 Gy) + Pembrolizumab vs. RCTx (Capeitabine + 50,4 Gy)
4	Phase II Study of Preoperative Chemotherapy With Abraxane and Gemcitabine Followed by Chemoradiation for Borderline Resectable or Node-Positive Pancreatic Cancer (IRB00011256)	-	+	CTx with Nab-paclitaxel / Gemcitabine followed by RCTx
5	Phase II Clinical Study on Resectable or Borderline Resectable Pancreas Adenocarcinoma Preoperative Treatment With Chemotherapy and Carbon Ions Radiation Therapy (Hadron Therapy) (PIOppo)	+	+	RCTx with FOLFIRINOX and Carbonion radiation
RTx: radiotherapy; CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC; SBRT: stereotactic radiation. Modified from: [3]				

vival was improved in patients receiving neoadjuvant and adjuvant treatment (38.2 months), in comparison to adjuvant gemcitabine (20.4 months) and adjuvant PEXG (26.2 months) [15]. These data indicate again that the more chemotherapy can be given to the patient, the better the long-term survival. More studies in resectable and borderline resectable PDAC confirmed a positive effect of neoadjuvant treatment on resectability and overall survival [16-19]. Evidence suggests that some patients with PDAC already have micro-metastasis at the time of primary diagnosis, and thus those patients may benefit from early treatment of these micro-metastasis within the course of neoadjuvant therapy [20].

Neoadjuvant treatment for borderline resectable PDAC is meanwhile widely used and established in daily routine [10]. For resectable PDAC neoadjuvant treatment might be promising and there are multiple trails ongoing to investigate potential benefits of neoadjuvant chemotherapy as well as neoadjuvant radio-chemotherapy in resectable PDAC (Tab. 2 and 3). Those studies may change the therapy algorithm also for resectable PDAC by increasing the efficiency and timing of chemotherapy / radio-chemo-

therapy based neoadjuvant and adjuvant treatment. Besides a radical R0 resection forming the basis for curative treatment more effective chemotherapy / radio-chemotherapy may further improve patient's outcome.

Summary

Neoadjuvant treatment for borderline resectable and locally advanced PDAC is promising. For borderline resectable PDAC

В другом исследовании фазы II/III, проведенном в Италии, изучался эффект неoadъювантного лечения при операбельной ПАПЖ у ограниченного числа пациентов (n=85) [15].

В этом исследовании сравнили результаты открытой резекции с последующей терапией гемцитабином (n=26), открытой резекции с последующей химиотерапией цисплатином, эпирубицином, капецитабином и гемцитабином (PEXG) (n=30) и неoadъювант-

Таблица 3: Исследования неoadъювантной радиохимиотерапии.
RTx: лучевая терапия; CTx: химиотерапия; rPDAC: операбельная ПАПЖ; brPDAC: погранично резектабельная ПАПЖ; SBRT: стереотаксическая лучевая терапия. Модифицировано с: [3]

ного лечения с помощью PEXG с последующей резекцией плюс адъювантным лечением с PEXG (n=29) [15]. У пациентов, получивших неoadъювантную и адъювантную терапию, в 66% случаев через год опухоль не выявлялась в то время, как такое состояние диагностировалось у 23% пациентов после адъювантной терапией гемцитабином и у 50% пациентов, у которых проводилась только адъювантная PEXG [15]. Кроме того, общая выживаемость была лучше у пациентов, получавших неoadъювантную и адъювантную терапию (38,2 месяца), по сравнению с теми, кто получил адъювантную терапию гемцитабином (20,4 месяца) и адъювантную терапию PEXG (26,2 месяца) [15]. Эти данные снова указывают на то, что чем больше химиотерапии получает пациент, тем лучше долгосрочная выживаемость. Дополнительные исследования операбельной и погранично резектабельной ПАПЖ подтвердили положительный эффект неoadъювантного лечения на резектабельность и общую выживаемость [16-19]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с ПАПЖ во время первичной диагностики уже есть микрометастазы, и, таким образом, эти пациенты могут получить раннее лечение этих микрометастаз в рамках курса неoadъювантной терапии [20].

Table 3: Studies for neoadjuvant radio-chemotherapy.
RTx: radiotherapy; CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC; SBRT: stereotactic radiation. Modified from: [3]

Studies for Neoadjuvant Radio-Chemotherapy				
	Study	rPDAC	brPDAC	Treatment
6	Perioperative Therapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma and Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma With Molecular Correlates (15-0150.cc)	+	+	Nab-paclitaxel / Gemcitabine for R-PDAC + SBRT vs. Nab-paclitaxel / Gemcitabine for BR-PDAC + SBRT
7	Comparisons of Different Neoadjuvant Chemotherapy Regimens With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Study Protocol of a Prospective, Randomized Phase II Trial	-	+	Gemcitabine plus nab-paclitaxel vs. Gemcitabine plus nab-paclitaxel with SBRT vs. S-1 plus nab-paclitaxel with SBRT
8	Two Arm, Prospective, Multicenter Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Modified FOLFIRINOX Regimen, With or Without Preoperative Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma	-	+	mFOLFIRINOX vs. mFOLFIRINOX + RCTx (Capecitabine + 50,4 Gy)
RTx: radiotherapy; CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC; SBRT: stereotactic radiation. Modified from: [3]				

neoadjuvant therapy is already established, but its components (radiation, chemotherapy and their optimal combination) still have to be optimized. Following neoadjuvant therapy and potential downstaging in borderline and locally advanced tumors, qualified surgery is eminent. Often a technical difficult radical operation with potential vascular resection is mandatory to achieve a R0 resection. This is the precondition for long-term survival and curation of the patient. Neoadjuvant therapy for resectable PDAC is not standard of care today and should only be administered within clinical trials. First results from studies are promising and suggest a survival benefit in patients with neoadjuvant therapy and resection of the tumor. This has to be validated by further ongoing investigations to put treatment of PDAC on the next level.

Case Study: Neoadjuvant Treatment in Borderline-resectable Pancreatic Cancer

A 42 years old male patient presented with obstructive jaundice, light colored stool and dark urine. Cross sectional CT scanning revealed a 4.7 cm borderline resectable pancreatic head tumor [Fig. 1A]. The CA19-9 was 391 U/ml. According to the interdisciplinary cancer board, the patient

received neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel. Treatment with gemcitabine / nab-paclitaxel was continued after responsive disease (size 4.0 cm, CA19-9 40 U/ml) [Fig. 1B].

After completed neoadjuvant chemotherapy with further response the patient received a total pancreatectomy with splenectomy and resection of the portal vein showing an ypT3, ypN1 (3/61), Pn1, L1, CRM+, R0 tumor [Fig. 1C].

The treatment was continued with adjuvant gemcitabine and nab-paclitaxel. Two years follow-up after completion of treatment did not show recurrence of the tumor.

Поэтому неoadъювантное лечение погранично резектабельной ПАПЖ уже используется и внедряется в повседневную практику [10]. При резектабельной ПАПЖ неoadъювантное лечение является многообещающим вариантом терапии, и в настоящее время проводится несколько исследований потенциальных преимуществ неoadъювантной химиотерапии, а также неoadъювантной радиохимиотерапии при операбельной ПАПЖ (Табл. 2 и 3). Эти исследования могут изменить алгоритм терапии также и для погранично резектабельных ПАПЖ за счет увеличения эффективности и сроков неoadъювантного и адъювантного лечения на основе химиотерапии/радиохимиотерапии. Помимо радикальной резекции R0, являю-

Таблица 3: Исследования неoadъювантной радиохимиотерапии.
RTx: лучевая терапия; CTx: химиотерапия; rPDAC: операбельная ПАПЖ; brPDAC: погранично резектабельная ПАПЖ; SBRT: стереотаксическая лучевая терапия. Модифицировано с: [3]

щейся основой для радикального лечения, более эффективная химиотерапия/радиохимиотерапия может еще больше улучшить результаты лечения пациента.

Заключение

Неoadъювантное лечение погранично резектабельной и местно распространенной ПАПЖ является перспективным и многообещающим. При погранично резектабельной ПАПЖ неoadъювантная терапия уже применяется, но ее компоненты (лучевая терапия, химиотерапия и их сочетание) еще нуждаются в оптимизации. После неoadъювантной терапии и потенциального снижения стадии при погранично резектабельных и местно распространенных опухолях показана высококвалифицированная хирургия. Часто для достижения резекции R0 необходима технически сложная радикальная операция с потенциальной резекцией сосудов. Это является предпосылкой для долгосрочного выживания и излечения пациента.

Неoadъювантная терапия при операбельной ПАПЖ сегодня не является стандартом лечения и должна проводиться только в рамках клинических исследований. Первые результаты исследований являются многообещающими и предполагают улучшение выживаемости у пациентов с неoadъювантной терапией и резекцией опухоли. Однако они

Literature

1. Koch-Institut. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017. 67(1): p. 7-30.
3. Scheufele, F. and H. Friess, [Neoadjuvant treatment of primarily resectable and borderline resectable pancreatic cancer]. Chirurg, 2020. 91(5): p. 391-395.
4. Strobel, O., et al., Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. Ann Surg, 2017. 265(3): p. 565-573.
5. Demir, I.E., et al., R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. Ann Surg, 2018. 268(6): p. 1058-1068.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., K. AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013 AWMF, and h.l.d.L.h. Registernummer: 032-010OL.
7. Jang, J.Y., et al., Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Ann Surg, 2018. 268(2): p. 215-222.
8. Versteijne, E., et al., Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol, 2020. 38(16): p. 1763-1773.
9. Murphy, J.E., et al., Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4(7): p. 963-969.
10. Scheufele, F., D. Hartmann, and H. Friess, Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019. 4: p. 32.
11. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(25): p. 2395-2406.
12. Neoptolemos, J.P., et al., Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet, 2017. 389(10073): p. 1011-1024.
13. Schorn, S., et al., The impact of neo-adjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev, 2017. 55: p. 96-106.
14. Van Tienhoven, G., et al., Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(18_suppl): p. LBA4002-LBA4002.
15. Reni, M., et al., Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018. 3(6): p. 413-423.
16. Assifi, M.M., et al., Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. Surgery, 2011. 150(3): p. 466-73.
17. Gillen, S., et al., Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med, 2010. 7(4): p. e1000267.
18. de Geus, S.W., et al., Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. Eur J Surg Oncol, 2016. 42(10): p. 1552-60.
19. Mokdad, A.A., et al., Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. J Clin Oncol, 2017. 35(5): p. 515-522.
20. Haeno, H., et al., Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell, 2012. 148(1-2): p. 362-75.
21. Tempero, M.A., et al., Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017. 15(8): p. 1028-1061.

Dr. Florian Scheufele (MD)
 Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess (MD)

должно быть подтверждены в ходе продолжающихся исследований, что позволит вывести лечение ПАПЖ на новый уровень.

Клинический случай: неoadъювантное лечение при погранично резектабельном раке поджелудочной железы

У пациента 42-х лет были выявлены механическая желтуха, светлый стул и темная моча. При поперечном КТ-сканировании была выявлена погранично резектабельная опухоль головки поджелудочной железы размером 4,7 см [Рис. 1А]. СА19-9 был 391 ЕД/мл. Согласно плану лечения, разработанным междисциплинарным онкологическим консилиумом, пациент получил неoadъювантную химиотерапию гемцитабином и наб-паклитакселом. Лечение гемцитабином/наб-паклитакселом продолжали и после получения ответа на терапию (размер 4,0 см, СА19-9 40 ЕД/мл) [Рис. 1Б].

После завершения неoadъювантной химиотерапии с получением дальнейшего эффекта от

лечения пациенту была выполнена тотальная панкреатэктомия со спленэктомией и резекцией воротной вены: урТ3, урN1 (3/61), Pn1, L1, CRM+, R0 [Рис. 1С].

После операции было проведено адъювантное лечение гемцитабином и наб-паклитакселом. Через два года после завершения лечения рецидив опухоли не выявлен.

Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess
 Department of Surgery
 Klinikum rechts der Isar
 Technical University of Munich
 Ismaninger Str. 22
 81675 München, Germany
 Phone: ++49 89 4140 - 2121
 helmut.friess@tum.de

Prostate Artery Embolization For Benign Prostate Syndrome

Эмболизация простатических артерий при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Keywords: MR angiography (MRA); Interventional radiology; Prostatic artery embolization (PAE); Benign prostate syndrome (BPS), Cone beam CT (CBCT)

Introduction

The prostate artery embolization is a radiological intervention treating symptoms of the Benign Prostate Syndrome (BPS). Those Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) include voiding and storage symptoms [1]. As other therapies require general anesthesia and often go along with high risk of incontinence, bleeding or erectile dysfunction [2], new minimal invasive procedure are under current investigation. Avoiding these risks PAE has gained increasing interest over the past few years. In 2000 DeMerritt et al. [3] described positive effects on LUTS of a PAE performed in order to stop prostate hemorrhage. In the following years, evidence of an effective and safe treatment with PAE was gained. In 2018 the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) included PAE as recommended treatment for BPS and

2020 the German Society for Interventional Radiology (DeGIR) positioned itself positive towards the PAE [4, 5].

Technique

Most treatments for BPS are performed via a transurethral access whereas the PAE is performed using a vascular approach through femoral arteries. This angiographic mode provides low bleeding risks and spares the urogenital organs. Until today, there is no standardized protocol for the procedure. Thus, there are differences in the performance of the PAE e.g. particle size and material used as well as patient selection and procedure planning. In the following, the approach followed at the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology in Frankfurt/Main is described.

In our institute, we perform the PAE as outpatient treatment if no complications occur. PAE is performed in a sterile work area by experienced interventional radiologists. After injecting local anesthesia, unilateral transfemoral approach is achieved and a 5F sheath

Ключевые слова: МР-ангиография (МРА); интервенционная радиология; эмболизация простатических артерий (ЭПА); доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), конусно-лучевая КТ (КЛКТ)

Введение

Эмболизация простатических артерий (ЭПА) является радиологическим вмешательством с целью лечения симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или так называемых симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), которые включают нарушения мочеиспускания и накопления мочи. [1]. Поскольку другие методы лечения требуют общей анестезии и часто сопровождаются высоким риском развития недержания мочи, кровотечения или эректильной дисфункции [2], в настоящее время исследуются новые малоинвазивные процедуры. За последние несколько лет резко возрос интерес к ЭПА, которая позволяет избежать подобные риски.

В 2000 г. DeMerritt с соавт. [3] описали положительный эффект ЭПА, выполненной с целью остановки кровотечения из простаты, на СНМП. В последующие годы

были получены доказательства эффективности и безопасности лечения с помощью ЭПА. В 2018 году Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендовал ЭПА в качестве лечения СНМП, а в 2020 г. Немецкое общество интервенционной радиологии (DeGIR) продемонстрировало позитивное отношение к этому лечебному методу. [4, 5].

Техника

Большинство видов лечения СНМП проводятся через трансуретральный доступ, в то время как ЭПА выполняют с использованием сосудистого доступа через бедренные артерии. Этот ангиографический метод обеспечивает низкий риск кровотечения и щадит мочеполовые органы. Однако до сегодняшнего дня еще не разработан стандартизированный протокол процедуры. Поэтому существуют различия в выполнении ЭПА: например, варьируют используемые материал и размер микросфер, а также отбор пациентов и планирование процедуры. Далее в статье описывается методика, которая применяется в Институте



Fig. 1: Freely rotatable 3-dimensional MRA reconstruction. A: View from the left pelvic side and origin analysis of the left prostatic artery (arrow). B: View from the right pelvic side and origin analysis of the right prostatic artery (arrowhead).

Рис. 1: Свободно вращающаяся трехмерная МРА-модель. А: Вид с левой стороны таза и определение уровня отхождения левой простатической артерии (стрелка). В: Вид с правой стороны таза и определение уровня отхождения правой простатической артерии (стрелка).

is inserted via the Seldinger technique. Subsequently 5F Sidewinder or 4F Cobra catheter are used to catheterize the pelvic arteries, whereas the PA mostly needs further selection with a 2F microcatheter. MRA guidance prior to the procedure (Fig. 1) as well as angiographic guidance are used to visualize the pelvic arteries and identify target vessel. If there is a risk of nontarget embolization, further selective catheterization is attempted or protective coil embolization of the affected vessel is conducted. In rare cases cone beam CT (CBCT) is performed if anastomoses cannot be ruled out. Selective embolization of PA is performed with microspheres of 300-500 μm (Embosphere® Microspheres; ©2018 Merit

Medical Systems, South Jordan, Utah, USA) as distally as possible until almost complete blood flow stasis in all branches is achieved (Fig. 2). Due to the presence of anastomoses to the PA of the other prostate side, bilateral embolization should be attempted in all cases. Following the removal of catheters and sheath, the approach is occluded using a vascular closure device.

Currently different particles are in use for PAE: spherical and non-spherical particles, gelatin and polyvinyl materials and different sizes such as 100-300 μm or 300-500 μm [6]. The smaller particles are likely to cause more ischemia as they occlude smaller vessels, whereas the larger

диагностической и интервенционной радиологии во Франкфурте-на-Майне.

В нашем институте, если отсутствует риск осложнений, мы проводим ЭПА амбулаторно. Процедура выполняется в стерильной рабочей зоне опытными интервенционными радиологами. После введения местной анестезии осуществляется односторонний трансфеморальный доступ и вводится интродьюсер 5F по методике Сельдингера. Затем для катетеризации тазовых артерий используется катетер 5F Sidewinder или 4F Cobra, в то время как непосредственно ЭПА выполняется с помощью микрокатетера 2F. МР-ангиография (МРА) перед процедурой (Рис. 1), и ангиографическая навигация во время процедуры используются для визуализации тазовых арте-

рий и идентификации целевого сосуда.

Если присутствует риск нецелевой эмболизации, то выполняют дальнейшую селективную катетеризацию или проводят защитную эмболизацию соответствующего сосуда спиралью. В редких случаях (если нельзя исключить анастомозы) выполняется конусно-лучевая КТ (КЛКТ). Селективную ЭПА проводят микросферами размером 300–500 мкм (Embosphere® Microspheres; ©Merit Medical Systems, 2018, Саут-Джордан, Юта, США) как можно более дистально до достижения почти полного стаза крови во всех ветвях артерий (Рис. 2). Из-за наличия анастомозов с простатическими артериями (ПА) на другой стороне предстательной железы, во всех случаях следует проводить двустороннюю эмболи-

particles tend to be less painful and result in fewer adverse events [7]. The superiority of one specific particle is under current investigation [6, 8]. Additionally, there are differences in planning PAE as well. Some centers use only intraprocedural imaging such as DSA or CBCT, whereas others use CTA or MRA to plan the procedure and display their reconstructions in the angiogram during PAE. Technical improvement is promised by the Proximal embolization first then embolize distal method of PAE (PERFECTED-method) introduced by Carnevale et al. [9]. They recommend embolizing the proximal branches first to increase blood flow towards the prostate and then superselectively embolizing the distal branches of the central gland.

The blood supply of the central gland of the prostate is reduced [10] by embolization. This mechanism results in different effects of the PAE. In addition to necrosis and apoptosis induced by hypoxia, the lower blood supply reduces the transformation of blood testosterone into dihydrotestosterone (DHT) [11]. The immediate effect is said to be achieved by the reduced DHT levels as well as relaxation of smooth muscle tissue [8]. This relaxation might be a result of elevated

NO levels and reduced alpha-1-receptor density [8]. Volume decrease is said to be a result of hypoxic ischemia and edema and develops over the following months as the necrotic tissue is resorbed [8, 10].

Technical Challenges

As pelvic vessel anatomy is highly variable detailed knowledge of the possible PA origins as well as the individual anatomy of the patient is crucial whilst identification of the PA during the procedure can be challenging [12]. Due to these anatomical challenges preprocedural imaging or periinterventional CBCT is important.

The prostate artery itself is often described as an independent and highly variable vessel [13]. Additionally, the PA shows anastomoses to other organs such as urinary bladder or rectum in up to 60% [12]. These anastomoses can be identified in the preprocedural imaging. In most cases the PA approaches the prostate in four quadrants, i.e. two anteromedial and two posterolateral branches [14]. The anteromedial branches supply the blood for the central gland whereas the posterolateral branch provides blood for the peripheral gland. In up to 40% of the cases these branches can arise from different origins as two

зацию. После удаления катетеров и интродьюсера доступ закрывается с помощью устройства для закрытия сосудов.

В настоящее время для ЭПА используются различные частицы: сферические и несферические, из желатиновых и поливиниловых материалов, разных размеров — 100-300 мкм или 300-500 мкм [6]. Более мелкие частицы, вероятно, вызывают большую ишемию, поскольку они закупоривают более мелкие сосуды, тогда как более крупные частицы, как правило, менее болезненны и приводят к меньшему количеству побочных эффектов [7]. В настоящее время преимущества различных частиц исследуются [6, 8].

Также существуют различия и в планировании ЭПА. Некоторые центры используют только интрапроцедурную визуализацию, такую как цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) или конусно-лучевая КТ (КЛКТ), в то время как другие применяют КТА или МРА для планирования процедуры и отображения своих реконструкций во время ЭПА. Многообещающее техническое усовершенствование ЭПА было разработано Carnevale с соавт. [9]: методика Proximal embolization first then embolize distal (PERFECTED) заключается в первоначальном выполнении проксимальной эмболизации, а затем дистальной. Они рекомендуют сначала эмболизировать

проксимальные ветви, чтобы увеличить приток крови к предстательной железе, а затем суперселективно эмболизировать дистальные ветви центральной зоны железы.

Таким образом, путем эмболизации уменьшается кровоснабжение центральной зоны предстательной железы [10] Этот механизм приводит к различным эффектам после ЭПА. В дополнение к некрозу и апоптозу, вызванному гипоксией, уменьшение кровоснабжения снижает трансформацию тестостерона крови в дигидротестостерон (ДГТ) [11]. Немедленный эффект достигается за счет снижения уровня ДГТ, а также расслабления гладкой мышечной ткани [8]. Это расслабление может быть результатом повышенных уровней оксида азота (NO) и снижения плотности альфа-1-рецепторов [8]. Считается, что уменьшение объема является результатом гипоксической ишемии и отека, и развивается в течение следующих месяцев по мере рассасывания некротической ткани [8, 10].

Технические проблемы

Поскольку анатомия тазовых сосудов сильно варьирует, детальное знание возможного расположения ПА, а также индивидуальной анатомии пациента имеет решающее значение, а идентификация ПА непосредственно во время процедуры может быть сложной [12]. Поэтому

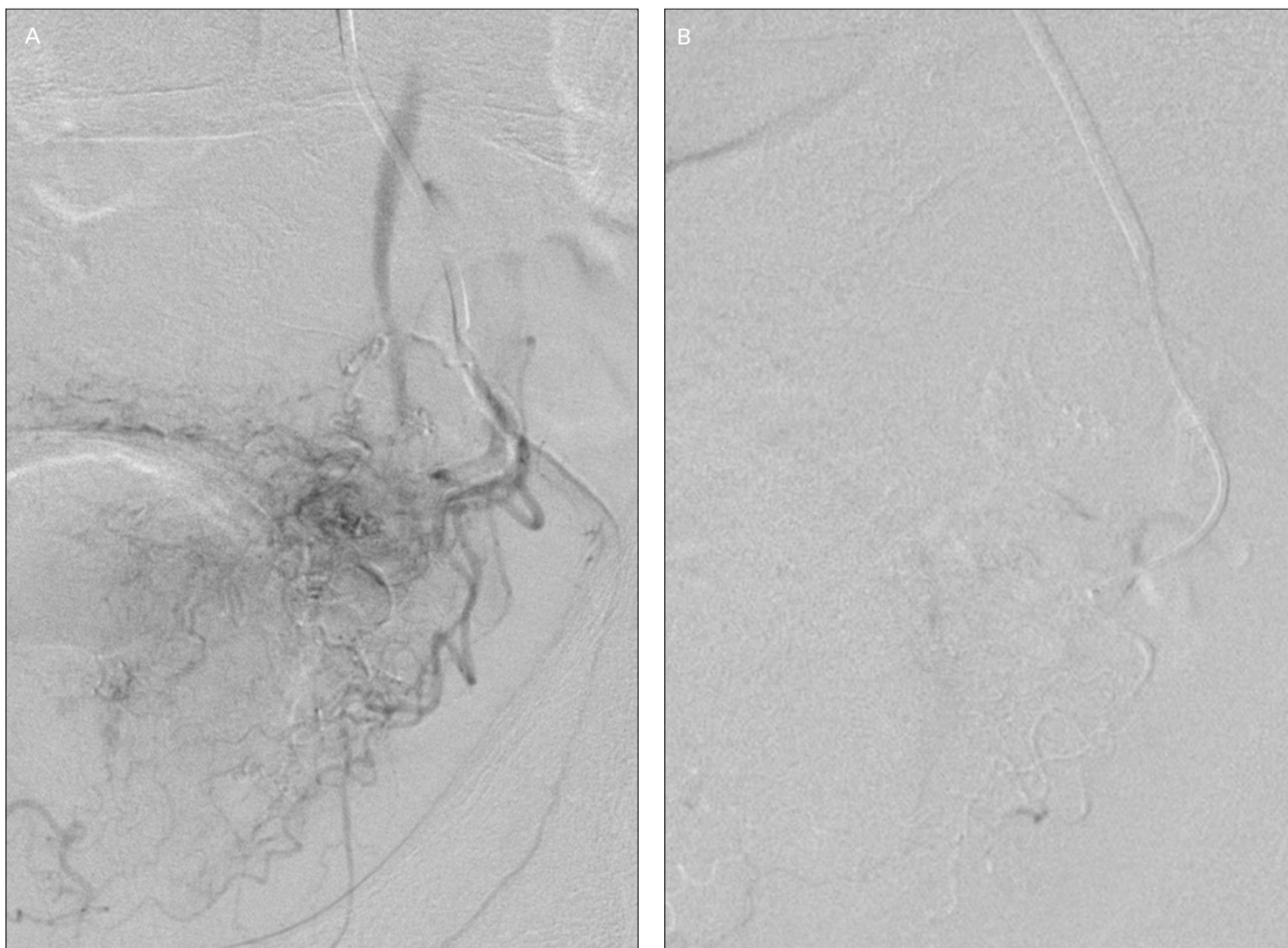


Fig. 2: DSA and embolization of the left and right prostatic artery of a 59-year-old patient. A: DSA of the left prostatic artery before prostatic artery embolization (PAE). The presence of anastomoses to the contralateral prostate vessels is visible. B: DSA after performing the PAE with complete blood stasis in the left parts of the prostate.

Рис. 2: ЦСА и эмболизация левой и правой простатических артерий у больного 59 лет. А: ЦСА левой простатической артерии до ЭПА. Видно наличие анастомозов с контралатеральными сосудами простаты. В: ЦСА после выполнения ЭПА с полным стазом крови в левых отделах простаты.

PAs per pelvic side [14]. Due to intraprostatic anastomoses, embolization of all branches is necessary to reduce the risk of revascularization and achieve a good clinical result [15].

Patient Selection and Diagnosis Prior to PAE

Due to the variety of methods of BPH therapy, patient selection and informed consent on all available options are mandatory and important for the suc-

cess of the therapy. First, the diagnostic findings, including the leading symptoms, as well as objective parameters such as flow rate or prostate volume should be analyzed in detail. Further considerations should focus on the patient's general condition and thus on the eligibility for surgery. Subsequently, the patient's expectations, goals and fears must be carefully determined and weighed up, and the side effect profile

му важна прединтервенционная визуализация или периинтервенционная КЛКТ. Саму артерию предстательной железы часто описывают как свободно лежащий и variabelно расположенный сосуд [13]. Кроме того, у 60% пациентов ПА имеет анастомозы с сосудами других органов, таких как мочевого пузыря или прямая кишка [12]. Эти анастомозы могут быть идентифицированы при предоперационной визуализации.

В большинстве случаев ПА расположены в предстательной железе в четырех ее квадрантах, т. е. имеет две переднемедиальные и две заднелатеральные ветви [14]. Переднемедиальные ветви снабжают кровью центральную зону железы, тогда как заднелатеральные ветви обеспечивают кровью периферическую зону простаты. В 40% случаев эти ветви могут отходить на разных уровнях как две ПА на тазовой стороне [14]. В связи с наличием

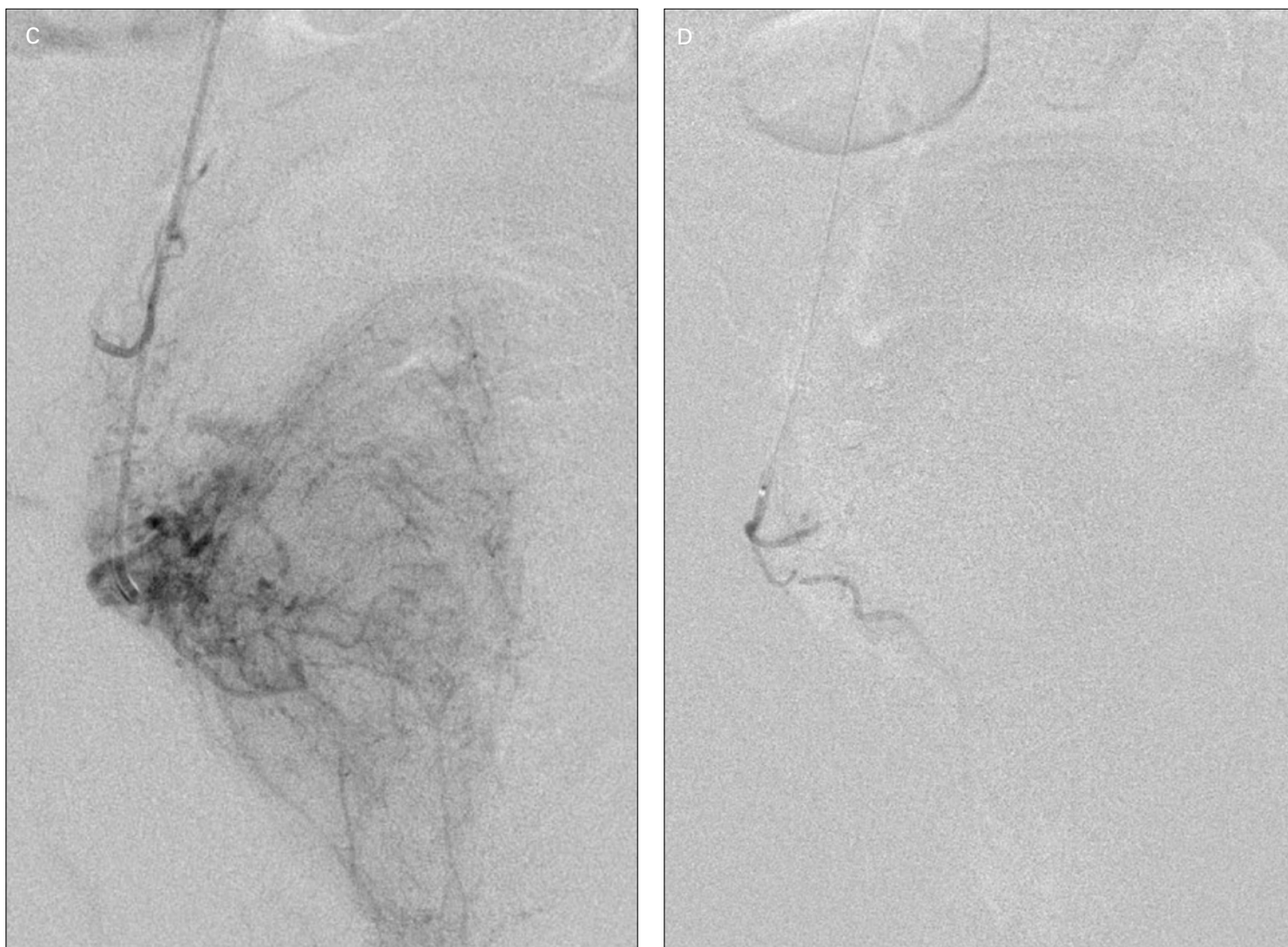


Fig. 2: C: DSA of the right prostate artery before PAE. In comparison to the left side, there is a sharper line between the sides as a result of contralateral embolization. D: DSA of the right prostate artery after the embolization. After embolizing both sides, no contrasted vessels or anastomoses were seen.
Рис. 2: С: ЦСА правой простатической артерии перед ЭПА. Справа между сторонами визуализируется более четкая линия в результате контралатеральной эмболизации. D: ЦСА правой простатической артерии после эмболизации. С обеих сторон контрастированных сосудов и анастомозов не наблюдается.

and financial aspects must be considered.

It is crucial to evaluate clinical symptoms before and after PAE via the International Prostate Symptom Score- (IPSS-) and Quality of Life- (QoL-) questionnaires [16]. The effect of the PAE on the erectile function should be assessed using the International Index of Erectile Function (IIEF). Digital-rectal examination, transrectal ultrasound, the determination

of urodynamic parameters such as urinary flow rate and residual urine volume and, if necessary, contrast-enhanced ultrasound of the prostate should be performed prior to PAE to determine the objective parameters of benign prostatic syndrome [17]. MRI may be useful for detailed volumetry of the prostate and analysis of morphological aspects such as intravesical prostate protrusion (IPP) and prostate urethra angle

внутрипростатических анастомозов необходима эмболизация всех ветвей для снижения риска реваскуляризации и достижения хорошего клинического результата [15].

Отбор пациентов и диагностика перед ЭАП

В связи с разнообразием методов терапии ДГПЖ отбор пациентов и их информированное согласие на оптимальный вариант лечения является обязательными и

важными условиями для успешной терапии. Во-первых, следует подробно проанализировать диагностические данные, включая ведущие симптомы, а также такие объективные параметры, как скорость потока мочи или объем предстательной железы. Также важно оценить общее состояние пациента и, следовательно, возможность хирургического вмешательства. Затем необходимо тщательно определить и взвесить ожидания, цели и опасения

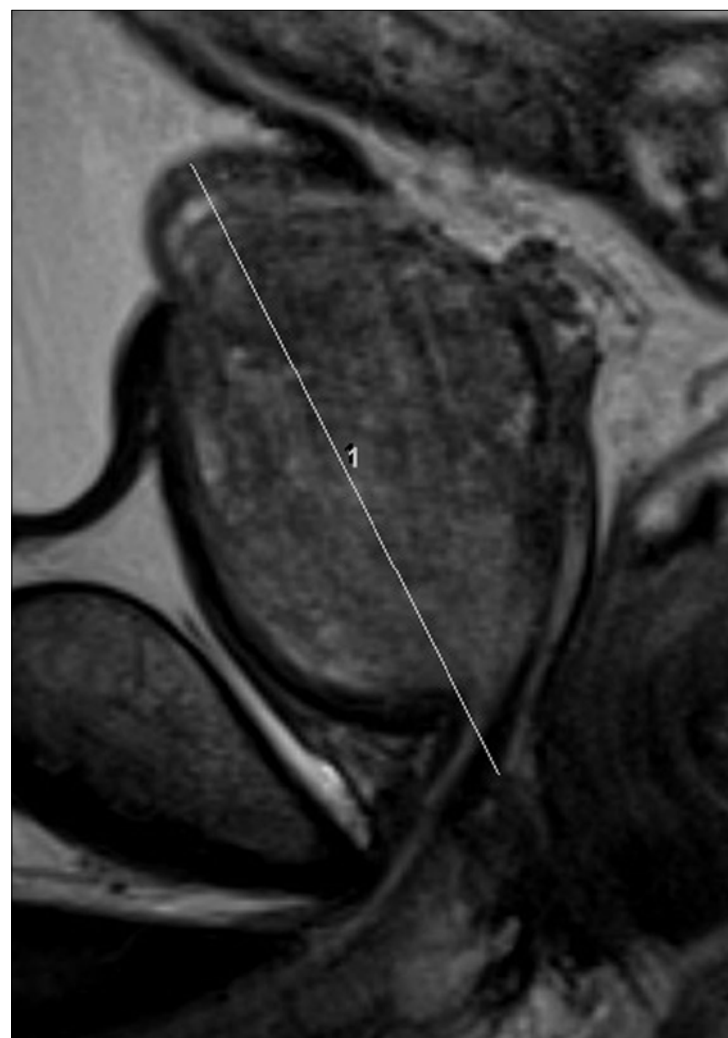
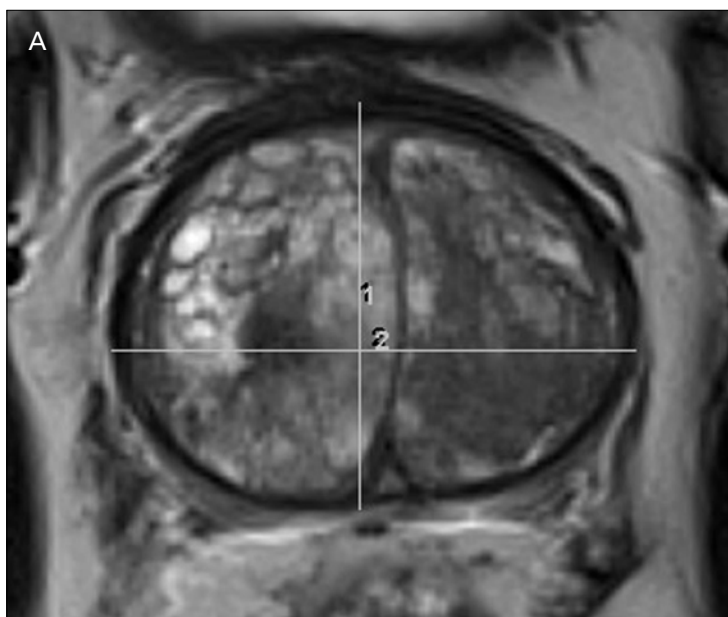


Fig. 3: Axial and sagittal MRI of a 59-year-old patient before (A) and after (B) PAE with an initial prostate volume of 99.2 ml, an IPSS of 31 points and a QoL score of 5 points. In the follow-up four months after PAE, a significant reduction of the prostate size to a volume of 77.5 ml (-21,9%) and a decrease in the IPSS to 10 points (-68%) as well as a reduction of the QoL-score to 2 points (-60%) was documented.

A: Axial and sagittal MRI before PAE

Рис. 3: Аксиальная и сагиттальная МРТ пациента 59 лет до (А) и после (Б) ЭПА с исходным объемом предстательной железы 99,2 мл, IPSS 31 балл и QoL 5 баллов. В последующие четыре месяца отмечено достоверное уменьшение объема предстательной железы до 77,5 мл (-21,9%) и снижение IPSS до 10 баллов (-68%), а также QoL до 2 баллов (-60%).

A: Аксиальная и сагиттальная МРТ до ЭПА

(PUA) as well as adenomatous nodules [18, 19]. If malignancy is suspected by PSA values or imaging, it should be confirmed by a biopsy [20].

As described above, an analysis of the pelvic vessel anatomy prior to PAE is crucial, as this knowledge may not only reduce radiation exposure but also the risk of non-target embolization. However, this information can also be obtained by CBCT during the intervention, which further increases the amount of radiation. At 3- to 6-month intervals after PAE, clinical, imaging and urological control examination are indicated.

Typically, the indications for PAE comprise symptomatic BPH with a volume of ≥ 30 -40ml, moderate to severe LUTS symptoms (IPSS 7-19) and a QoL score of ≥ 3 [21, 22]. In different studies, however, these criteria sometimes differ considerably. As contraindications, we determine severe atherosclerosis, known neurogenic bladder outlet disorder, prostatitis or prostate cancer [21, 23]. Furthermore, there are specific contraindication for angiographic interventions such as severe bleeding tendency, hypersensitivity to contrast media, renal insufficiency or severe comorbidity. Therefore,

пациента, а также рассмотреть профиль побочных эффектов и финансовые аспекты лечения. Крайне важно оценить клинические симптомы до и после ЭПА с помощью опросников «Международная шкала простатических симптомов (IPSS)» и «Качество жизни (QoL)» [16]. Влияние ЭПА на эректильную функцию следует оценивать с помощью опросника «Международный индекс эректильной функции (IIEF)». Пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗИ, определение уродинамических параметров, таких как скорость потока мочи и остаточный объем мочи, а также, при необходимости, УЗИ предстательной

железы с контрастированием следует проводить перед ЭПА для определения объективных характеристик ДГПЖ [17]. МРТ может быть полезна для детальной волюметрии предстательной железы и анализа морфологических аспектов, таких как внутривульварная протрузия простаты и простатический угол уретры, а также аденоматозные узлы [18, 19]. Если значения ПСА или визуализация свидетельствуют в пользу злокачественного новообразования, то это должно быть подтверждено с помощью биопсии [20]. Как было описано выше, анализ анатомии тазовых сосудов перед ЭПА имеет решающее значение,

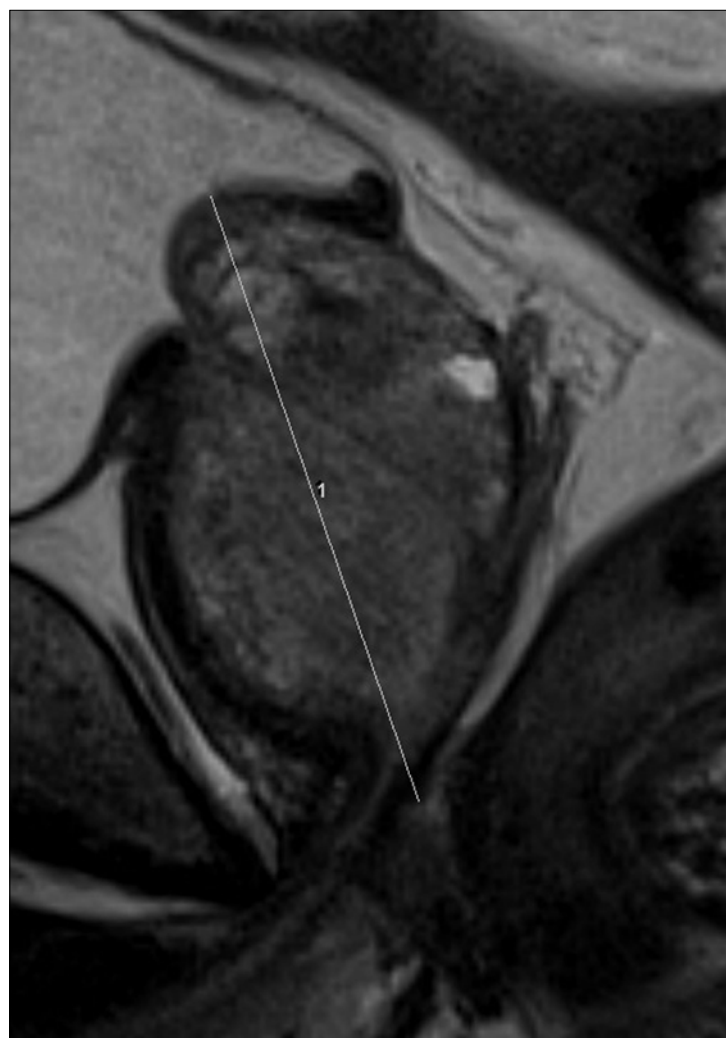
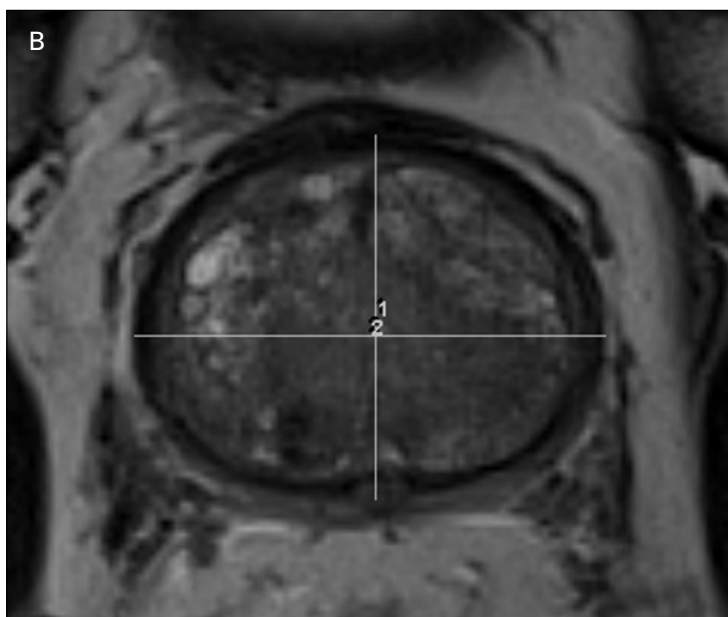


Fig. 3 B: Axial and sagittal MRI after PAE

Рис. 3 В: Аксиальная и сагиттальная МРТ после ЭПА

prior to PAE, prostate-specific antigen (PSA) and creatinine level should be evaluated.

If urodynamic problems predominate, if there are recurrent urinary tract infections or if a neurogenic cause of LUTS can be assumed, PAE may not be the method of choice [24]. However, if general anesthesia is a significant risk to the patient, if the patient is anticoagulated or if there are concerns about maintaining erectile function, PAE should be considered [23, 25]. Furthermore, PAE is a suitable treatment method for prostates with a volume >80 ml as an alternative to prostate

enucleation [26]. Some authors also describe PAE as an effective therapy for BPH-associated acute urinary retention [23, 24].

Clinical Results and Predicting Factors

Early results showed success rates of 76% after 12 months [27]. In the literature clinical success rates between 72.1% and 100% are documented [28, 29]. However, the criteria for clinical success are inhomogeneous. In most cases, a reduction of the IPSS value by -25 % and a post-interventional value of <15 points as well as an improvement of the quality of life by -1 point and a post-

поскольку это знание может не только снизить лучевую нагрузку, но и риск нецелевой эмболизации. Также эту информацию можно получить и с помощью КЛКТ во время вмешательства, однако это еще больше увеличивает количество облучения. После ЭПА, с интервалом от 3 до 6 мес пациентам показано клиническое, визуализирующее и урологическое контрольное обследование. Как правило, показаниями к ЭПА являются симптоматическая ДГПЖ с объемом ≥ 30 –40 мл, умеренные или тяжелые симптомы СНМП (IPSS 7–19), и показатель качества жизни QoL ≥ 3 [21, 22]. Однако в разных исследованиях эти критерии ино-

гда существенно различаются. В качестве противопоказаний мы определяем выраженный атеросклероз, нейрогенный мочевой пузырь, простатит и рак предстательной железы [21, 23]. Кроме того, существуют специфические противопоказания для ангиографических вмешательств, такие как склонность к тяжелым кровотечениям, гиперчувствительность к контрастным веществам, почечная недостаточность или сопутствующие тяжелые заболевания. Также перед ЭПА следует оценить уровень простатспецифического антигена (ПСА) и креатинина. Если преобладают уродинамические расстройства, присутствуют

PAE-QoL of <3 points are considered as a clinical success [29, 30]. The meta-analysis by Mallin et al. summarized 13 studies with a total of 1,254 patients [31]. They described a mean improvement of the IPSS by -16.2 points (-67 %), of the QoL score by -3.0 points, of the prostate volume by -20.3 ml, and of the IIEF by +1.3 points after 12 months. These values showed a significant improvement even after three years. Other long-term studies showed a IPSS reduction of -16.94 points after 6.5 years of follow-up [11].

However, the IPSS improvement is highly variable as results between -9.1 and -21 points are reported [28, 30]. A case with significant reduction of prostate volume and IPSS is shown in Fig. 3. Therefore, there must be other factors influencing the clinical outcome. Young age and higher prostate volume appear to be associated with higher IPSS improvement from PAE [6, 32]. Little et al. [18] found that adenoma-dominated hyperplasia responds better to PAE, whereas Assis et al. [33] documented better clinical results with larger central glands. A high degree of atherosclerosis and vascular convolutions are considered to be negative predicting factors [34, 35].

However, the influence of technical parameters such as the size of the particles and the end point of therapy are controversial and have not yet been uniformly defined [8].

Radiation

Due to its technically challenging nature, PAE often requires high radiation doses. Atherosclerosis and complicated vessel anatomy might have an influence on the radiation dose needed [36]. Currently dose area products between 11,305 and 45,070 μGym^2 per procedure are documented [30, 37]. Mean entry doses are described between 339 and 2,420 mGy [22, 37]. In their systematic review Zumstein et al. [38] documented mean DAPs of 19,514 μGym^2 , no entry doses were analyzed. If CTA or CBCT are used for visualizing the PA, additional radiation occurs. For CTA a mean dose of up to 808.4 mGycm and for CBCT dose area products between 1,900 and 3,652 μGym^2 are documented [24, 39].

Reducing the radiation exposure is an important goal in further developing the PAE method. One way to achieve this might be using MRA for preprocedural planning, as it offers detailed information about the origin of the prostate artery without applying any radiation.

рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или можно предположить нейрогенную причину СНМП, ЭПА не может быть методом выбора [24]. В случае, если общая анестезия представляет значительный риск для пациента, пациент получает антикоагулянтную терапию или есть опасения по поводу сохранения эректильной функции, целесообразно следует рассмотреть возможность применения ЭПА [23, 25]. Кроме того, ЭПА является подходящим методом лечения при предстательной железе с объемом >80 мл в качестве альтернативы энуклеации простаты [26]. Некоторые авторы также описывают ЭПА как эффективный метод терапии острой задержки мочи, связанной с ДГПЖ [23, 24].

Клинические результаты и факторы прогнозирования

Согласно краткосрочным результатам, показатель успешности выполнения ЭПА составляет 76% через 12 месяцев [27]. В литературе задокументированы показатели клинической эффективности от 72,1% до 100% [28, 29]. Однако критерии клинического улучшения неоднородны. В большинстве случаев снижение показателей IPSS (- 25 %) и постинтервенционный показатель <15 баллов, а также улучшение качества жизни (- 1 балл) и показатель QoL <3 баллов считается положительным клиническим

результатом. [29, 30]. В метаанализе Mallin с соавт. обобщили результаты 13 исследований с участием 1254 пациентов [31]. Они описали среднее улучшение IPSS (- 16,2 балла или на 67 %), показателя качества жизни (- 3,0 балла), объема предстательной железы (- 20,3 мл) и IIEF (+1,3 балла) через 12 месяцев. Эти показатели продолжали улучшаться даже через три года. Другие долгосрочные исследования показали снижение IPSS (-16,94 балла) через 6,5 лет наблюдения [11]. Тем не менее, улучшение показателей IPSS сильно варьируется, так как сообщается о результатах от -9,1 до -21 балла [28, 30]. Клинический случай значительного уменьшения объема предстательной железы и IPSS показан на Рис. 3. Существуют и другие факторы, влияющие на клинический исход. Молодой возраст и больший объем простаты, по-видимому, связаны с более выраженным улучшением IPSS после ЭПА [6, 32]. Little с соавт. [18] обнаружили, что диффузная гиперплазия простаты лучше реагирует на ЭПА, тогда как Assis с соавт. [33] задокументировали лучшие клинические результаты при значительном увеличении центральной зоны железы. Негативными прогностическими факторами считаются высокая степень атеросклероза и извитые сосуды

Adverse Events

PAE seems to be a safe method to treat BPS without major adverse events [25, 31, 40]. Most common complications are transient dysuria, hematuria, dysesthesia, or the occurrence of urinary tract infection [21, 31]. Further complications as hematoma or postembolization syndrome are related to the interventional nature of the procedure. However, in 0.1% of the cases major adverse events like non-target embolization of rectum, bladder or penile structures are documented [25, 31]. These can usually be prevented by precise knowledge of the individual vessel anatomy, superselective embolization and protection of anastomoses.

Comparison to Other BPS Therapies

In several randomized controlled trials and meta-analyses [21, 28, 30] PAE has been compared to transurethral resection of the prostate (TURP), the gold standard of BPH therapy, in recent years. Although PAE has shown benefits in terms of risks and adverse events, it has usually failed to achieve the clinical and urodynamic improvements of TURP [21, 41]. Carnevale et al. [28] in their randomized study and Gao et al. [30] in their meta-analysis, however, reported similarly

good results for PAE compared to TURP. Both achieved IPSS improvements of 21 and 16 points, respectively. However, urodynamic improvements of transurethral prostate resection (TURP) were superior to PAE in both studies.

Although the PAE seems to be functionally inferior, it is becoming more attractive with regard to its side effect profile. In a randomized controlled trial, Abt et al. [21] registered only about half as many adverse events (Clavien I-III) in PAE as in TURP. A major advantage over transurethral procedures is the significantly lower incidence of postinterventional erectile dysfunction and retrograde ejaculation [21, 28]. Serious bleeding is also less frequent than with standard therapies [24].

To our knowledge, a comparison with other minimally invasive methods such as holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) or thermo-ablative procedures or with drug therapy within a randomized study has not yet taken place. However, these findings would be of great interest in classifying PAE between these different therapy options for BPS. In contrast to many other minimally invasive procedures, PAE is not limited

[34, 35]. В то же время влияние технических параметров, таких как размер используемых микросфер, и конечная точка терапии, противоречиво и еще точно не определено [8].

Радикация

Из-за своей технической сложности ЭПА часто требует высоких доз радиации. Атеросклероз и сложная анатомия сосудов могут влиять на необходимую дозу облучения [36].

В настоящее время задокументированное произведение дозы на площадь (DAP) составляет от 11 305 до 45 070 мкГрм² на процедуру [30, 37], а среднее значение входной дозы между 339 и 2420 мГр [22, 37].

В своем систематическом обзоре Zumstein с соавт. [38] задокументировали среднее значение DAP, равное 19 514 мкГрм², входные дозы не анализировались.

Если для визуализации ПА используются КТА или КЛКТ, происходит дополнительное облучение. При выполнении КТА задокументирована средняя доза до 808,4 мГрсм, а для КЛКТ DAP составила от 1900 до 3652 мкГрм² [24, 39]. Снижение лучевой нагрузки является важной целью дальнейшего развития метода ЭПА. Одним из способов достижения этого может быть использование МРА для предоперационного планирования, поскольку она дает подробную информацию о месте отхождения

артерий предстательной железы без применения какого-либо облучения.

Нежелательные явления

В настоящее время ЭПА представляется безопасным методом лечения СНМП без серьезных нежелательных явлений [25, 31, 40]. Наиболее частыми осложнениями являются преходящая дизурия, гематурия, дизестезия или развитие инфекции мочевыводящих путей [21, 31]. Осложнения в виде гематомы или постэмболизационного синдрома связаны с интервенционным характером процедуры. Однако в 0,1% случаев задокументированы серьезные нежелательные явления, такие как нецелевая эмболизация сосудов прямой кишки, мочевого пузыря или полового члена [25, 31]. Их обычно можно предотвратить за счет точного знания анатомии отдельных сосудов, суперселективной эмболизации и защиты анастомозов.

Сравнение с другими методами лечения СНМП

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах [21, 28, 30] ЭПА сравнивали с трансуретральной резекцией простаты (ТУРП), которая в последние годы считается золотым стандартом терапии ДГПЖ.

Несмотря на то, что ЭПА продемонстрировала преимущества с точки зрения рисков и нежела-

to any maximum volume of the prostate and does not use a transurethral approach, which means that post-interventional strictures and incontinence can be avoided [31].

Conclusion

Summarizing the current study situation, PAE is no replacement for established surgical procedures for severe obstructions due to urodynamic inferiority. It is as a treatment option with low complication profile for moderate to severe symptoms, and as a possibility for younger, sexually active patients or those with contraindications against surgery. Previous studies have already demonstrated the effectiveness and safety of PAE in a suitable patient population.

In conclusion, PAE is an effective method with a low complication rate for treating at least moderate LUTS with growing evidence. Patient selection is crucial for the clinical success of this method. Preprocedural planning is important and reduces radiation exposure.

References

1. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 1, Pathological Background and Clinical Implications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:1–7. doi:10.1007/s00270-015-1233-x.
2. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: An observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int* 2018. doi:10.1111/bju.14249.
3. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:767–70.
4. NICE Guidance - Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: © NICE (2018) Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2018;122:11–2. doi:10.1111/bju.14404.
5. Kovács A, Bücken A, Grimm M-O, Habermann CR, Katoh M, Massmann A, et al. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Interventionsradiologie (DeGIR) zur Prostataarterienembolisation. *Rofo* 2020. doi:10.1055/a-1183-5438.
6. Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Campos Pinheiro L, et al. Predictors of Clinical Outcome after Prostate Artery Embolization with Spherical and Nonspherical Polyvinyl Alcohol Particles in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Radiology*. 2016;281:289–300. doi:10.1148/radiol.2016152292.
7. Geevarghese R, Harding J, Parsons N, Hutchinson C, Parsons C. The relationship of embolic particle size to patient outcomes in prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-regression. *Clin Radiol*. 2020;75:366–74. doi:10.1016/j.crad.2019.12.019.
8. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:161–9. doi:10.1007/s00270-015-1238-5.
9. Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA. The "PERFecTED technique": proximal embolization first, then embolize distal for benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:1602–5. doi:10.1007/s00270-014-0908-z.
10. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, et al. The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol*. 2013;39:222–7. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.02.11.
11. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic

тельных явлений, она обычно не приводила к такому же значимому клиническому и уродинамическому улучшению, как ТУРП [21, 41]. Однако, Carnevale с соавт. [28] в своем рандомизированном исследовании, и Gao с соавт. [30] в своем метаанализе сообщили об аналогичных с ТУРП результатах после ЭПА. Обе процедуры улучшили IPSS на 21 и 16 баллов, соответственно. Тем не менее, улучшение уродинамики после ТУРП было лучше, чем после ЭПА в обоих исследованиях. Хотя ЭПА кажется функционально менее эффективной, эта процедура становится все более привлекательной в связи с лучшим относительно побочных эффектов профилем. В рандомизированном контролируемом исследовании Abt с соавт. [21] зарегистрировали примерно вдвое меньше нежелательных явлений (Clavien I-III) во время ЭПА, чем при выполнении ТУРП. Основным преимуществом ЭПА перед трансуретральными процедурами является значительно более низкая частота постинтервенционной эректильной дисфункции и ретроградной эякуляции [21, 28]. Также реже, чем при стандартной терапии, возникают серьезные кровотечения. Насколько нам известно, сравнение с другими малоинвазивными методами, такими как гольмиевая лазерная энуклеация простаты (HoLEP), или с термоабляционными процедурами, или медикаментозной терапией в рамках рандомизированного исследования еще не проводилось. Тем не менее, эти результаты представляют большой интерес для классификации ЭПА среди различных вариантов терапии ДГПЖ. В отличие от многих других малоинвазивных процедур,

применение ЭПА не ограничено каким-либо максимальным объемом простаты, при этом не используется трансуретральный доступ, что позволяет избежать постинтервенционных стриктур и недержания мочи [31].

Заключение

Согласно уже имеющимся результатам исследований, ЭПА не является альтернативой общепринятым хирургическим процедурам при тяжелых обструкциях с уродинамическими нарушениями. Это вариант лечения с низким профилем осложнений показан при умеренных и среднетяжелых симптомах, а также может применяться у более молодых, сексуально активных пациентов или пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству. Предыдущие исследования уже продемонстрировали эффективность и безопасность ЭПА у подходящей популяции пациентов. ЭПА является эффективным методом с низким показателем осложнений и ростом доказательств для лечения, по крайней мере, умеренных СНМП. Отбор пациентов имеет решающее значение для клинического успеха этого метода. Предварительное планирование перед ЭПА крайне важно и снижает радиационное облучение.

- Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27:1115–22. doi:10.1016/j.jvir.2016.04.001.
12. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Martins Pisco J. Radiological anatomy of prostatic arteries. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2012;15:276–85. doi:10.1053/j.tvir.2012.09.006.
 13. Carnevale FC, Soares GR, Assis AM de, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:1321–37. doi:10.1007/s00270-017-1687-0.
 14. Garcia-Monaco R, Garategui L, Kizilevsky N, Peralta O, Rodriguez P, Palacios-Jaraquemada J. Human cadaveric specimen study of the prostatic arterial anatomy: Implications for arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:315–22. doi:10.1016/j.jvir.2013.10.026.
 15. Assis AM de, Moreira AM, Paula Rodrigues VC de, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, Carnevale FC. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolization and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:855–61. doi:10.1007/s00270-015-1114-3.
 16. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgreve HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *Journal of Urology.* 1992;148:1549–57; discussion 1564.
 17. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med.* 2016;67:137–51. doi:10.1146/annurev-med-063014-123902.
 18. Little MW, Boardman P, Macdonald AC, Taylor N, Macpherson R, Crew J, Tapping CR. Adenomatous-Dominant Benign Prostatic Hyperplasia (AdBPH) as a Predictor for Clinical Success Following Prostate Artery Embolization: An Age-Matched Case-Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:682–9. doi:10.1007/s00270-017-1602-8.
 19. Lin Y-T, Amouyal G, Thiounn N, Pellerin O, Pereira H, Del Giudice C, et al. Intra-vesical Prostatic Protrusion (IPP) Can Be Reduced by Prostatic Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39:690–5. doi:10.1007/s00270-015-1235-8.
 20. Bilhim T, Pisco JM, Furtado A, Casal D, Pais D, Pinheiro LC, O'Neill JEG. Prostatic arterial supply: Demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *Eur Radiol.* 2011;21:1119–26. doi:10.1007/s00330-010-2015-0.
 21. Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Güsewell S, Kessler TM, et al. Comparison of prostatic artery embolization (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: Randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ.* 2018;361:k2338.
 22. Zhang JL, Wang MQ, Shen YG, Ye HY, Yuan K, Xin HN, et al. Effectiveness of Contrast-enhanced MR Angiography for Visualization of the Prostatic Artery prior to Prostatic Arterial Embolization. *Radiology.* 2019;181524. doi:10.1148/radiol.2019181524.
 23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, Rundstedt F-C von, Grimm M-O, Franiel T. Prostataarterienembolisation: Indikation, Technik und klinische Ergebnisse. *Rofo.* 2018. doi:10.1055/a-0612-8067.
 24. Kovács A. Prostataarterienembolisation (PAE): Technik und Ergebnisse. *Radiologie.* 2017;57:641–51. doi:10.1007/s00117-017-0248-5.
 25. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Société Française de Radiologie, and the British Society of Interventional Radiology: Endorsed by the Asia Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Canadian Association for Interventional Radiology, Chinese College of Interventionalists, Interventional Radiology Society of Australasia, Japanese Society of Interventional Radiology, and Korean Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol.* 2019. doi:10.1016/j.jvir.2019.02.013.
 26. Wang M, Guo L, Duan F, Yuan K, Zhang G, Li K, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: A comparative study of medium- and large-volume prostates. *BJU Int.* 2016;117:155–64. doi:10.1111/bju.13147.
 27. Pisco J, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Rio Tinto H, Fernandes L, et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: Short- and intermediate-term results. *Radiology.* 2013;266:668–77. doi:10.1148/radiol.12111601.
 28. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PERFECTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39:44–52. doi:10.1007/s00270-015-1202-4.
 29. Bilhim T, Pisco J, Rio Tinto H, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, et al. Unilateral versus bilateral prostatic arterial embolization for lower urinary tract symptoms in patients with prostate enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:403–11. doi:10.1007/s00270-012-0528-4.
 30. Gao Y-a, Huang Y, Zhang R, Yang Y-d, Zhang Q, Hou M, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: Prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2014;270:920–8. doi:10.1148/radiol.13122803.
 31. Mallin B, Røder MA, Brasso K, Forman J, Taudorf M, Lönn L. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018. doi:10.1007/s00330-018-5564-2.
 32. Maclean D, Harris M, Drake T, Maher B, Modi S, Dyer J, et al. Factors Predicting a Good Symptomatic Outcome After Prostate Artery Embolisation (PAE). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:1152–9. doi:10.1007/s00270-018-1912-5.
 33. Assis AM de, Maciel MS, Moreira AM, Paula Rodrigues VC de, Antunes AA, Srougi M, et al. Prostate Zonal Volumetry as a Predictor of Clinical Outcomes for Prostate Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:245–51. doi:10.1007/s00270-016-1518-8.
 34. Hacking N, Vigneswaran G, Maclean D, Modi S, Dyer J, Harris M, Bryant T. Technical and Imaging Outcomes from the UK Registry of Prostate Artery Embolization (UK-ROPE) Study: Focus on Predictors of Clinical Success. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019. doi:10.1007/s00270-018-02156-8.
 35. Du Pisanie J, Abumoussa A, Donovan K, Stewart J, Bagla S, Isaacson A. Predictors of Prostatic Artery Embolization Technical Outcomes: Patient and Procedural Factors. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:233–40. doi:10.1016/j.jvir.2018.09.014.
 36. Laborda A, Assis AM de, Ioakeim I, Sánchez-Ballestín M, Carnevale FC, Gregorio MA de. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: Case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:755–9. doi:10.1007/s00270-015-1083-6.
 37. Andrade G, Khoury HJ, Garzón WJ, Dubourcq F, Bredow MF, Monsignore LM, Abud DG. Radiation Exposure of Patients and Interventional Radiologists during Prostatic Artery Embolization: A Prospective Single-Operator Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:517–21. doi:10.1016/j.jvir.2017.01.005.
 38. Zumstein V, Binder J, Güsewell S, Betschart P, Pratsinis M, Müllhaupt G, et al. Radiation Exposure During Prostatic Artery Embolization: A Systematic Review and Calculation of Associated Risks. *Eur Urol Focus.* 2020. doi:10.1016/j.euf.2020.04.012.
 39. Maclean D, Maher B, Harris M, Dyer J, Modi S, Hacking N, Bryant T. Planning Prostate Artery Embolisation: Is it Essential to Perform a Pre-procedural CTA? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:628–32. doi:10.1007/s00270-017-1842-7.
 40. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2018. doi:10.1016/j.euf.2018.09.005.
 41. Christidis D, Clarebrough E, Ly V, Perera M, Woo H, Lawrentschuk N, Bolton D. Prostatic artery embolization for benign prostatic obstruction: Assessment of safety and efficacy. *World J Urol.* 2018;36:575–84. doi:10.1007/s00345-018-2220-z.

Prof. Dr. Thomas J. Vogl¹ (MD)
Annette Zinn¹ (MD)
Leona S. Alizadeh¹ (MD)
Prof. Dr. Nagy N. Naguib^{2,3} (MD)
²Department of Radiology
Ameos Kliniken Halberstadt
38820 Halberstadt, Germany
³Department of Diagnostic and
Interventional Radiology, University
Hospital Alexandria, Egypt

¹Institute of Diagnostic and
Interventional Radiology
University Hospital Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Germany
Phone: ++49-69-6301-7277
Fax: ++49-69-6301-7258
T.Vogl@em.uni-frankfurt.de

Modern Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer - Interdisciplinary and Individualized

Современная диагностика и лечение рака простаты должны быть инновационными, междисциплинарными и индивидуализированными

Keywords: prostate cancer, multiparametric MRI, PSMA-PET/CT, fusion biopsy, radical prostatectomy, RALP, salvage prostatectomy, IMRT, IGRT, cyberknife

Introduction

Treatment of prostate cancer and other urogenital malignancies needs to be discussed in multidisciplinary teams to improve the long-term oncological outcome and to reduce treatment associated complications (1).

The UOCC for the management of malignant tumors of the urogenital tract (kidney, bladder, prostate, testis and penis) represents one of the largest and most experienced centres in Germany. As one of the very few centres in Germany the UOCC has been certified by national and international commissions due to the high level of quality with regard to patient care and research as well as the extensive expertise in the management of even very complex situations. The UOCC is well equipped with all modern diagnostic and therapeutic approaches for the

proper diagnosis and the guideline-recommended management of urogenital cancer thereby allowing an individualized and risk adapted management even for very complex situations.

Prostate Cancer

The following chapter will focus on the modern diagnostic approach and therapeutic management of prostate cancer (PCa) which represents the most common solid neoplasm in men. The main purpose of the article is to provide non-urologists and patients with the most recent update in diagnosis and treatment of PCa based on current evidence-based recommendations (2).

Interdisciplinary Teams are the building block of modern PCa management

In Germany, PCa was newly diagnosed in more than 60.000 men in 2018 and approximately 15.000 men died due to PCa. Although diagnosis and treatment of PCa still represents one of the domains of uro-oncology, modern therapy necessitates the interdisciplinary discussion between urologists, radiation oncologists,

Ключевые слова: рак простаты, мультипараметрическая МРТ, ПСМА ПЭТ / КТ, фузионная биопсия, радикальная простатэктомия, RALP, РППЭ, спасительная простатэктомия, IMRT, РТМИ, IGRT, РТБК, кибер-нож.

Вступление

План лечения рака простаты и других уrogenитальных злокачественных заболеваний с целью улучшения отдаленных онкологических результатов и уменьшения осложнений, связанных с лечением новообразований, необходимо обсуждать в мультидисциплинарных группах (1).

В Университетской клинике Кельна работает УОСС — междисциплинарный центр по лечению злокачественных опухолей уrogenитального тракта (почек, мочевого пузыря, простаты, яичек и полового члена), который сертифицирован национальными и международными комиссиями.

Рак простаты

Следующая глава будет посвящена современным методам диагностики и лечения рака простаты (РП), который является наиболее распространенным солидным новообразованием у мужчин.

Основная цель статьи — предоставить врачам (не урологам) и пациентам самые новые данные по диагностике и лечению РП согласно последним научно-обоснованным рекомендациям (2).

Междисциплинарные команды являются основой современного лечения РП

В 2018 году в Германии РП был впервые диагностирован у более чем 60 000 мужчин, и около 15 000 мужчин умерли от этого заболевания. Несмотря на то, диагностика и лечение РП по-прежнему представляет собой одно из направлений онкоурологии, современная терапия во многих клинических ситуациях требует междисциплинарного обсуждения между урологами, онкологами-радиологами, онкологами, гистопатологами и радиологами, чтобы определить наиболее подходящий лечебный алгоритм для конкретного пациента (Таблица 1).

На основе рекомендаций мультидисциплинарных команд для каждого пациента может быть разработан индивидуальный план лечения с учетом рисков, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при

gists, oncologists, pathologists, and radiologists in many clinical situations to identify the most appropriate treatment approach for the individual patient. The UOCC has established this interdisciplinary approach in joint consultations of different subject areas such as urology and uro-oncology and in multidisciplinary tumor boards at weekly intervals (Table 1) including the main team players of interdisciplinarity. Based on the recommendations of the multidisciplinary teams, an individualized and risk adapted treatment plan can be developed for each patients which will result in high therapeutic efficacy associated with low treatment-related side effects.

Early detection of PCa saves lives

The goal of disease specific early detection measures is to reduce the risk of PCa associated mortality and to decrease the frequency of metastatic disease. Results of the large prospective randomized European clinical trial including more than 170.000 men demonstrated clearly that stringent early detection will reduce PCa mortality and frequency of metastases by 54% and 52%, respectively (3, 4). If PSA is used in an intelligent way, we are able to develop individual early detection strategies (5).

Interdisciplinary Team at the Certified Prostate Cancer Centre of UOCC, University Hospital Cologne	
Subject Area	Diagnostic and/or Therapeutic Method
Urology	MRI fusion biopsy, focal MRI guided TULSA-PRO, robot-assisted nerve sparing radical prostatectomy, open retropubic radical prostatectomy, radical salvage prostatectomy for radiation failures, salvage lymphadenectomy, cytoreductive radical prostatectomy, medical cancer therapy, chemotherapy, targeted therapy for druggable mutations, clinical trials
Radiation Oncology	IMRT, HDR-Brachytherapy, stereotactic radiation therapy, cyberknife, hypofractionated radiation therapy
Radiology	mpMRT, in bore MRI fusion biopsy, MRI guided TULSA-PRO
Nuclear Medicine	PSMA-PET/CT, ¹⁷⁷ Lu-PSMA radioligand therapy
Pathology	Molecular pathology, identification of druggable mutations
Oncology	Targeted therapy, clinical trials

Table 1: Teamplayers of the certified prostate cancer centre of UOCC, University Hospital Cologne, Germany

It is already known that a PSA serum concentration below 1.0 ng/ml at an age < 50 years is associated with a minimal risk to suffer from significant PCa within the next 20 years. Early detection intervals, therefore, could be as long as 4 years. A PSA level > 1 ng/ml, however, is associated with a 23fold increase to suffer from PCa which needs to be treated actively so that follow-up intervals must be shorter.

Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is the modern baseline diagnostic tool to diagnose PCa

Any clinical suspicion with regard to the presence of PCa should not result in an immediate transrectal prostate biopsy but at first a mpMRI of the prostate should be scheduled.

отсутствии побочных эффектов, связанных с лечением.

Раннее обнаружение РП спасает жизни

Целью специфических методов раннего обнаружения данного заболевания является снижение риска смертности, связанной с РП, и уменьшение частоты метастазирования.

Результаты большого проспективного рандомизированного европейского клинического исследования с участием более 170 000 мужчин четко продемонстрировали, что раннее обнаружение снижает смертность от РП и частоту метастазирования на 54% и 52%, соответственно (3,4). Если разумно использовать показатель ПСА, можно разработать индивидуальные стратегии раннего обнаружения (5). Уже

известно, что концентрация ПСА в сыворотке ниже 1,0 нг / мл в возрасте <50 лет связана с минимальным риском развития клинически значимого РП в течение следующих 20 лет. В этом случае интервалы для раннего обнаружения могут достигать 4 лет. Однако уровень ПСА > 1 нг / мл связан с 23-кратным увеличением числа пациентов с РП, которым требуется активное лечение, поэтому интервалы должны быть короче.

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) — это современный базовый инструмент для диагностики РП

Любое клиническое подозрение на наличие РП не должно приводить к немедленной трансректальной биопсии простаты, вначале следует назначить мпМРТ предстательной железы. С помощью мпМРТ можно не только обнаружить РП с точностью более 90%, но и, кроме того, использовать подозрительные образования на МРТ в качестве мишени для так называемой МРТ фузионной биопсии (6,7).

Этот подход позволяет пунктировать подозрительные участки с высокой точностью, что дает множество преимуществ по сравнению с традиционной трансректальной биопсией под ультразвуковым контролем: (1) более высокий показатель вы-



Fig. 1: Locally advanced prostate cancer as depicted on mpMRI

With the help of a mpMRI not only the presence of PCa can be predicted with a more than 90% accuracy but furthermore, the suspicious lesions on MRI can be used as a target for a so called MRI fusion biopsy (6,7). This approach allows to hit the suspicious lesions with high accuracy which results in many advantages as compared to traditional transrectal ultrasound guided biopsies: (1) higher detection rate of significant PCa, (2) lower detection rate of insignificant cancers thereby avoiding overdiagnosis and overtreatment, (3) objective assessment of the intra- and extraprostatic extension of cancer, and (4) objective assessment concerning the option of focal therapy (8).

Once the diagnosis of PCa is established, parameters such as PSA, ISUP score and Gleason score, number of positive biopsy cores, voiding problems, comorbidities and the personal wish of the patients must be taken into consideration to identify the most optimal treatment for the individual patient.

Modern Treatment Options in Low Risk PCa

Low Risk PCa is defined by the presence of Gleason score 6 (3+3) or 7a (3+4), PSA < 10 ng/ml and the absence of a

palpable prostatic nodule on digitorectal examination (2). Active surveillance (AS), nerve sparing robot assisted radical prostatectomy (nsRALP), radiation therapy and focal therapy are current treatment options which need to be discussed with the patient (2).

Under AS PSA serum concentrations need to be checked at 3-months intervals and the mpMRI as well as the fusion biopsy of the prostate need to be repeated at 12 and 24 months in order to identify upgrading of PCa which mandates active therapy (2). According to the survival data of a recently published prospective randomized trial comparing radical prostatectomy, radiation therapy and active monitoring no significant difference could be identified at 10-year follow-up (9).

Patients in the active monitoring group had a higher rate of metastases and a higher need

явления клинически значимого РП, (2) более низкий показатель обнаружения незначительных новообразований, что позволяет избежать гипердиагностику и неоправданное лечение, (3) объективную оценку интра- и экстрапростатического распространения рака и (4) объективную оценку целесообразности применения фокальной терапии (8).

После того, как диагноз РП установлен, необходимо принять во внимание такие параметры, как ПСА, индекса Глисона согласно ISUP, количество положительных результатов биопсии, проблемы с мочеиспусканием, сопутствующие заболевания и личное желание пациентов, чтобы определить наиболее оптимальное лечение для пациента.

Современные методы лечения РП низкого риска

РП низкого риска определяется количеством баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) или 7a (3 + 4), уровнем ПСА <10 нг / мл и от-

сутствием пальпируемого узла предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании (2). Современными вариантами лечения, которые необходимо обсудить с пациентом в этом случае являются активное наблюдение (АН), нервосберегающая роботизированная радикальная простатэктомия (ns RALP), лучевая терапия и фокальная терапия (2).

АН включает контроль сывороточного ПСА каждые 3 месяца, при этом мпМРТ и фузионную биопсию простаты необходимо повторять через 12 и 24 месяца, чтобы выявить рост опухоли, что потребует активной терапии (2). Согласно данным о выживаемости из недавно опубликованного проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего радикальную простатэктомию, лучевую терапию и активный мониторинг, при 10-летнем наблюдении не удалось выявить значительных различий (9).

У пациентов в группе активного наблюдения был более высокая частота метастазирования и более высокая потребность в андрогенной депривации во время наблюдения, что, однако, не привело к снижению показателей выживаемости.

Нервосберегающая RLAP является хирургическим лечением выбора при раке низкого риска



Fig. 2: Locally relapsing prostate cancer with a positive finding in the left seminal vesicle on ^{68}Ga -PSMA-PET/CT

for androgen deprivation during follow-up, which, however, did not result in inferior survival rates.

Nerve sparing RLAP represents the surgical therapy of choice in low risk disease (10, 11). Mean surgery time is about 2 hours with a median blood loss of less than 250ml and a perioperative transfusion rate of less than 0.3%. Continence and potency rates are at 94% and 75% among the patients who underwent surgery at UOCC due to the significant experience of our surgeons. With regard to radiation therapy, intensified modulated radiation therapy (IMRT) with image guided radiation therapy (IGRT), stereotactic radiation therapy or cyberknife therapy can be discussed and performed (2, 12).

In selected cases, MR-guided focal therapy using the TULSA-PRO device can be offered. This approach targets the visible and previously biopsied MRI lesions only thereby eliminating PCa foci effectively and maintaining functions of continence and potency (13, 14).

Modern Therapeutic Options in Locally Advanced PCa

About 30% of men with newly diagnosed PCa harbour features of highly aggressive PCa

(Gleason score 8-10, PSA > 20 ng/ml, cT3 on palpation) which necessitates an intelligent combination and sequence of local and systemic treatment options to induce long-term cancer control. Prior to the decision of the type of local therapy – radical prostatectomy or radiation therapy – local extension of PCa and presence of locoregional or systemic metastases need to be assessed by mpMRI and PSMA-PET/CT, respectively (Fig. 1, 2).

If there is no evidence of metastatic disease or significant extraprostatic extension, radical prostatectomy in association with an extended pelvic lymphadenectomy or radiation therapy combined with androgen deprivation therapy are discussed with the patient (15-18). In case of metastatic disease or extraprostatic extension, local therapy is preceded by 6 months of systemic androgen deprivation therapy to downsize the tumor and to facilitate local therapy. The UOCC has significant experience in the management of locally advanced PCa and in addition to standard, guideline recommended treatment we

(10, 11). Среднее время операции составляет около 2 часов при средней кровопотере менее 250 мл и показателе периперационных трансфузий менее 0,3%. Показатели удержания мочи и потенции составляют 94% и 75% у пациентов, перенесших операцию в УОСС.

Что касается лучевой терапии, то можно обсудить и провести интенсивную модулированную лучевую терапию IMRT (РТМИ) с радиотерапией под визуализационным контролем IGRT (РТБК), стереотаксическую лучевую терапию или терапию кибер-ножом (2, 12).

В отдельных случаях может быть предложена фокальная терапия под МРТ-контролем с использованием аппарата TULSA-PRO. Этот лечебный подход применяется только при видимых на МРТ и ранее подвергнутых биопсии образованиях, и эффективно устраняет очаги РП и поддерживает функции удержания мочи и потенции (13, 14).

Современные терапевтические возможности при местно-распространенном РП

Около 30% мужчин с недавно диагностированным РП имеют признаки агрессивного рака

(индекс Глисона 8-10, ПСА > 20 нг / мл, cT3 при пальпации), что требует разумной комбинации и последовательности вариантов местного и системного лечения, чтобы обеспечить долгосрочный контроль над раковой опухолью. Перед принятием решения о типе местного лечения — радикальной простатэктомии или лучевой терапии, необходимо оценить локальное распространение РП и наличие локорегиональных или системных метастазов с помощью мпМРТ и ПСМА-ПЭТ / КТ, соответственно (Рис. 1 и 2). Если нет признаков метастазирования или значительного экстрапростатического распространения опухоли, с пациентом обсуждается радикальная простатэктомия в сочетании с расширенной тазовой лимфаденэктомией или лучевая терапия в сочетании с андрогенной депривационной терапией (15–18). В случае метастазирования или экстрапростатического распространения, вначале в течение 6 месяцев проводится системная андрогенная депривация, чтобы уменьшить опухоль и облегчить местную терапию.

Лечение метастатического РП

У около 10% мужчин с впервые выявленным РП и у около 50% мужчин после местного лечения обнаруживаются метастазы, обычно локализующиеся в тазовых или забрюшинных лимфатических узлах и / или в костях.

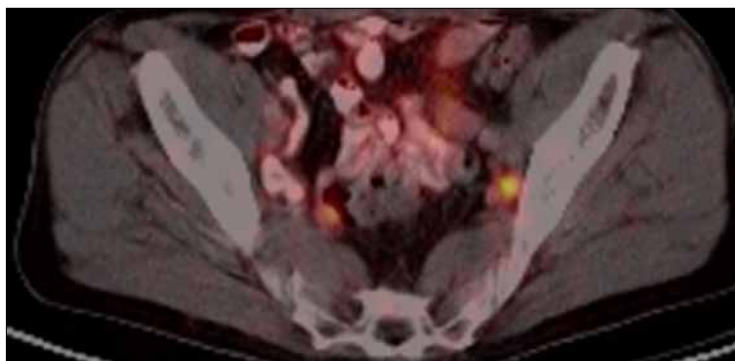


Fig. 3: Loco-regional relapse of prostate cancer with an intrapelvic lymph node metastases identified on ^{68}Ga -PSMA-PET/CT

offer numerous clinical trials in this clinical scenario to continuously improving the outcome of locally biologically aggressive PCa.

Treatment of Metastatic PCa

About 10% of men with newly diagnosed PCa and about 50% of men after local treatment are diagnosed with metastatic disease usually located in the pelvic or retroperitoneal lymph nodes and/or the skeletal system. Systemic therapy with androgen deprivation therapy in combination with antihormonal agents such as abiraterone, apalutamide, enzalutamide or systemic chemotherapy with docetaxel represent the treatment of choice (2). The type of combination therapy needs to be discussed with the patient and it will need to reflect the PSA serum concentration, the metastatic burden, the presence of symptoms and comorbidities.

In patients with low volume metastatic disease, the concept of cytoreductive local therapy in terms of radical prostatectomy- a therapeutic approach developed by the UOCC – or radiation therapy

after 6 months of neoadjuvant systemic therapy is mandatory to improve long-term survival (19, 20).

Additional individual treatment concepts at UOCC include radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA which is delivered as an intravenous therapy at 3-4 months intervals (21). Another option would be personalized treatment based on the genomic profiling of tissue biopsies from progressing metastatic sites (22, 23, 24). Based on the type of druggable mutations different therapeutic options including PARP inhibitors, immuno-oncological therapy, antibody treatment etc can be applied. Those modern, highly sophisticated diagnostic and therapeutic options are well established at UOCC and can be done on a routine base.

Management of Relapsing PCa

About one third of patients will experience a PSA relapse following local therapy of PCa. Many therapeutic options are available, which need to be selected based on the PSA serum level, the PSA doubling

Системная андрогенная депривационная терапия в сочетании с антигормональными средствами, такими как абиратерон, апалутамид, энзалутамид или системная химиотерапия доцетакселом, являются лечением выбора (2).

Тип комбинированной терапии, которая учитывает концентрацию ПСА в сыворотке, количество метастазов, наличие симптомов и сопутствующих заболеваний, необходимо обсудить с пациентом. У пациентов с небольшим объемом метастазов, концепция циторедуктивной местной терапии с учетом радикальной простатэктомии (терапевтический подход, разработанный в UOCC), или лучевая терапия после 6 месяцев неoadъювантной системной терапии являются обязательными для улучшения долгосрочной выживаемости (19, 20).

Дополнительные индивидуальные варианты лечения включают радиолигандную терапию ^{177}Lu -пситетием-ПСМА, который вводится в виде внутривенной терапии с интервалами в 3-4 месяца (21). Другой вариант — персонализированное лечение, основанное на геномном профиле биопсированных тканей из про-

грессирующих метастатических очагов (22, 23, 24). В зависимости от типа мутаций, вызываемых лекарственными препаратами, могут применяться различные терапевтические варианты, включая ингибиторы PARP, иммуноонкологическую терапию, лечение антителами и т. Д.

Оптимальный терапевтический подход при рецидивирующем РП

У около трети пациентов после местной терапии РП развивается ПСА- рецидив. Доступно множество терапевтических подходов, которые необходимо выбирать с учетом уровня ПСА в сыворотке, времени удвоения ПСА, степени распространения РП и индекса Глисона на момент постановки первоначального диагноза, типа местной терапии и сопутствующих заболеваний.

Местно-рецидивирующий РП после лучевой терапии можно эффективно лечить с помощью радикальной спасительной простатэктомии или терапии TULSA-PRO под контролем МРТ (25, 26, Рис. 2).

Локорегиональные рецидивы можно лечить с помощью хирургической операции, стере-

time, the extent of PCa and Gleason score at time of first diagnosis, type of local therapy, and comorbidities. Locally relapsing disease following radiation therapy can be managed successfully with radical salvage prostatectomy or MRI guided TULSA-PRO treatment (25, 26, Fig. 2). Locoregional relapses can be managed with salvage surgery, stereotactic or cyberknife radiation therapy (27-29, Fig. 3).

^{68}Ga -PSMA-PET/CT represents the baseline diagnostic to identify patients with local, locoregional and systemic metastases (Fig. 4) in order to identifying the most optimal therapeutic approach. At UOCC all modern imaging studies with various PET/CT tracers are available for highly specific diagnostic purposes which will result in an individualized, risk-adapted treatment recommendation based on the discussion in multidisciplinary tumor boards.



Fig. 4: Systemic relapse with multiple bone metastases identified on ^{68}Ga -PSMA-PET/CT

отаксической лучевой терапии или радиотерапии кибер-ножом (27–29, Рис. 3). ^{68}Ga -ПСМА-ПЭТ / КТ является основным методом диагностики для выявления пациентов с местными, локорегиональными и системными метастазами (Рис. 4) с целью определения наиболее оптимального терапевтического подхода.

Literature

1. Heidenreich A. *Oncol Res Treat.* 2019;42(7-8):363-365. Multidisciplinary Team Meetings for Prostate Cancer Treatment: We Can Do Much Better in Daily Life.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Jun 25;S0923-7534(20)39898-7
3. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725-732
4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N.Engl.J Med* 2009; 360: 1320-1328
5. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013; 64: 347-354
6. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815-822
7. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1767-1777
8. Yerram NK, Volkin D, Turkbey B et al. Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110: E783-788
9. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-1424
10. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011; 8: 1503-1512
11. Seo HJ, Lee NR, Son SK et al. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2016; 57: 1165-1177
12. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107-118
13. Burtnyk M, Hill T, Cadieux-Pitre H, Welch I. Magnetic resonance image guided transurethral ultrasound prostate ablation: a preclinical safety and feasibility study with 28-day followup. *J Urol.* 2015 May;193(5):1669-75
14. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, Heidenreich A, Stolzenburg JU, Schostak M, Blana A. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiblation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol.* 2018 Apr;199(4):983-989
15. Ward JF, Slezak JM, Blute ML et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU.Int.* 2005; 95: 751-756
16. Heidenreich A, Böhmer D. Multimodal therapy of locally advanced prostate cancer. *Urologe A.* 2016; 55(3):333-44
17. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N.Engl.J Med* 2009; 360: 2516-2527
18. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-308
19. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. . Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018 May;1(1):46-53
20. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366
21. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2017 Aug;58(8):1196-1200
22. Yang W, Freeman MR, Kyprianou N. Personalization of prostate cancer therapy through phosphoproteomics. *Nat Rev Urol.* 2018 Aug;15(8):483-497.
23. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019 Jan 27;70:479-499.
24. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, Miller K, Debruyne FMJ, Klotz L. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Mar;22(1):24-38
25. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol.* 2010 Mar;57(3):437-43
26. Pfister D, Haidl F, Nestler T, Verburg F, Schmidt M, Wittersheim M, Steib F, Heidenreich A. 68 Ga-PSMA-PET/CT helps to select patients for salvage radical prostatectomy with local recurrence after primary radiotherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2020 Jun 12. doi: 10.1111/bju.15135. Online ahead of print.
27. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, Shariat S, Battaglia A, Everaerts W, Joniau S, Van Poppel H, Rajarubendra N, Gill IS, Larcher A, Mottrie A, Schmautz M, Heidenreich A, Kalz A, Osmonov D, Juenemann KP, Herlemann A, Gratzke C, Stief C, Montorsi F, Briganti A. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):176-183
28. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, Ciardo D, Santoro L, Francia CM, Muto M, Surgo A, Zerini D, Marvaso G, Timon G, Romanelli P, Rondi E, Comi S, Cattani F, Golino F, Mazza S, Matei DV, Ferro M, Musi G, Nolè F, de Cobelli O, Ost P, Orecchia R. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Aug;15(4):e623-e632
29. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, Roach M 3rd, Briganti A. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):852-63

Prof. Dr. David Pfister (MD)
 Dr. Florian Hartmann (MD)
 Ass.Prof. Dr. Pia Paffenholz (MD)
 Dr. Friederike Haidl (MD)
 Univ.-Prof. Dr. Axel Heidenreich (MD)

Department of Urology,
 Uro-Oncology, Robot-Assisted
 and Specialized Urologic Surgery
 University Hospital Cologne
 Kerpener Str. 62
 50937 Cologne, Germany
 axel.heidenreich@uk-koeln.de
 https://urologie.uk-koeln.de

Vitamin D Supplementation – Why, How Much and How Long?

Витамин D зачем, сколько и как долго?

Keywords: Vitamin D3, Calcitriol, 1,25 hydroxylase, parathyroid hormone, extrasosseous effects, diabetes mellitus, respiratory infection, autoimmune diseases

Abstract

Vitamin D3 is the precursor of the active Vitamin D3 hormone 1,25 (OH)₂D3 (Calcitriol). This hormone is important for the regulation of the function of all organs, especially bone, but also the immune system beneath others. The amount of Vitamin D3 needed cannot be covered by normal food, but around 80% have to be synthesized by sun exposure of the skin. However, because of several reasons, the mean sun exposure is too short for sufficient Vitamin D3 synthesis in most countries. Vitamin D3 deficiency below 50 nmol/L (20 ng/ml) is common not only in Europe but especially in the Middle East. It occurs in up to 80% in Middle East countries, and between 30-60% in Western, South and Eastern Europe. The risk group include young children, adolescents, pregnant women and elderly and colored immigrants in Europe. Whereas

the effect of Vitamin D3 supplementation on the bone and muscle is well confirmed, the multiple extra-skeletal effects are only confirmed in preclinical and in epidemiological association studies and have to be confirmed by large longtime controlled studies.

Introduction

Vitamin D3 deficiency is very common worldwide— some authors even talk about a pandemic of vitamin D deficiency [1]. This is true not only for countries, where traditionally especially young females and women are not allowed to expose their skin to the sun, but also in Western countries especially in those with only few hours of sunshine per day [2]. Osteomalacia in children and osteoporosis in elderly had been within the focus of several prospective controlled clinical trials.

The results underlined the importance of a Vitamin D3 and calcium supplementation in these risk groups. International guidelines summarize the recommendations of prevention [2]. However, within the last

Ключевые слова: витамин D3, кальцитриол, 1,25-гидроксилаза, паратиреоидный гормон, внескелетные эффекты, сахарный диабет, респираторная инфекция, аутоиммунные заболевания

Тезисы

Витамин D3 является предшественником активной гормональной формы витамина D3 — 1,25(OH)₂D3 (кальцитриола). Этот гормон важен для регулирования функций всех органов, особенно костей, а также иммунной и других систем. Необходимое количество витамина D3 не может быть обеспечено за счет обычной пищи, и около 80% должно синтезироваться в коже под воздействием солнечных лучей. Однако в большинстве стран по нескольким причинам средняя продолжительность пребывания на солнце слишком коротка для достаточного синтеза витамина D3. Дефицит витамина D3 ниже 50 нмоль / л (20 нг / мл) распространен не только в Европе, но и в других регионах мира, особенно на Ближнем Востоке. Он встречается у почти 80% населения в странах Ближнего Востока и у 30-60% населения Западной, Южной и Восточной Европы. В группу риска входят маленькие дети,

подростки, беременные женщины, а также пожилые люди и цветные иммигранты в Европе. В то время как воздействие добавленного в рацион витамина D3 на кости и мышцы хорошо известно, множественные экстраскелетные эффекты описаны только в доклинических эпидемиологических исследованиях и должны быть подтверждены крупными долгосрочными контролируруемыми исследованиями.

Введение

Дефицит витамина D3 очень распространен во всем мире: некоторые авторы даже говорят о пандемии дефицита витамина D [1]. Это верно не только для стран, где традиционно девушки и женщины носят одежду, закрывающую их от солнечного излучения, но также и для западных стран, особенно для тех, где продолжительность солнечного света составляет всего несколько часов в день [2].

Остеомалация у детей и остеопороз у пожилых были изучены в нескольких проспективных контролируемых клинических исследованиях. Результаты подтвердили важность приема добавок с витамином D3 и кальцием в этих

decades, numerous articles about the postulated multiple extra-skeletal effects of Vitamin D3 have been published based on preclinical and epidemiological studies [3]. Most of the clinical trials used higher doses of a Vitamin D3 supplementation than recommended for bone health. The results of these studies are uncertain, as most of these published so far were underpowered and were only short time trials. To confirm the benefit of a higher Vitamin D3 supplementation supposed to be helpful in prevention, improving or even curing common diseases, large and most important, trials over more than 5 years would be necessary [4]. These are however expensive and could only be financed by public health organizations.

The current questions that arises for the general physician are:

- When is a Vitamin D testing really needed?
- What vitamin D3 levels should be achieved?
- Which doses will be necessary and how long?
- Is a higher Vitamin D3 substitution necessary for some extra-skeletal effects although there are till now not enough scientific proof?

Those questions will be discussed after a short overview on the synthesis, and the

systemic and cellular effects of Vitamin D3 known until now.

Synthesis and Effects of Vitamin D

Only the short-wavelength-light (280-315 nm; UV-B) of the sun converts 7-Dehydro-cholesterol to Vitamin D3 (Cholecalciferol) within the keratinocytes of the skin, where most of the natural Vitamin D3 is produced [5]. This process is hindered by dark cloths and skin, sun-blocker with a factor above 10 or fine dust and pollution. Only around 20% of the Vitamin D3 that is necessary can be covered by the usual Western or Asian diet, which might be slightly improved by the regular consumption of fat fish from cold sea or cod oil. Cholecalciferol is hydroxylated to the prohormone 25(OH)D3 by the 25-Hydroxylase (CYP27A1) of the Liver, which is also a storage for the prohormone. Bound to DBP (Vitamin D binding protein) the prohormone is transported to the kidney, where it is hydroxylated to 1,25 (OH)₂D or Calcitriol, the active Vitamin D3 hormone by the 1-alpha hydroxylase (CYP 27B1).

While Calcitriol, the active Vitamin D3 has a very short half-life of 4-6 hours, the prohormone 25(OH)D3 has a half-life of 2-3 weeks and therefore is the

группах риска. В международных руководствах были обобщены рекомендации по профилактике этих заболеваний [2].

Однако в течение последних десятилетий было опубликовано достаточное количество статей о предполагаемых внекостных эффектах витамина D3, продемонстрированных в доклинических и эпидемиологических исследованиях [3]. В большинстве клинических исследований использовались более высокие дозы добавок с витамином D3, чем таковые рекомендованы для здоровья костей.

Результаты этих исследований сомнительны, поскольку большинство из них, опубликованных до настоящего времени, были не многоцентровыми и представляли собой лишь краткосрочные исследования. Чтобы подтвердить пользу от приема более высоких доз витамина D3, который, как предполагается, будет полезен для профилактики, улучшения или даже лечения распространенных заболеваний, нужны международные многоцентровые исследования, продолжительностью более 5 лет. [4]. Однако они дороги и могут финансироваться только организациями общественного здравоохранения.

В настоящее время у врача общей практики обычно возникают следующие вопросы:

- Когда необходимо определить уровень витамина D?

• Какого уровня содержания витамина D3 следует достичь?

• Какие дозы потребуются и как долго?

• Необходимы ли более высокие дозы витамина D3 для некоторых внескелетных эффектов в отсутствие достаточных научных доказательств?

Эти вопросы будут обсуждены после краткого описания синтеза, а также известных на настоящее время системных и клеточных эффектов витамина D3.

Синтез и эффекты витамина D

Только коротковолновый солнечный свет (280-315 нм; UV-B) превращает 7-дегидрохолестерин в витамин D3 (холекальциферол) в кератиноцитах кожи, в которых вырабатывается большая часть естественного витамина D3 [5]. Около 20% необходимого витамина D3 может быть обеспечено за счет обычного западного или азиатского питания, которое может быть немного улучшено за счет регулярного употребления жирной рыбы из холодного моря или рыбьего жира.

Холекальциферол гидроксилируется до прогормона 25(OH)D3 посредством 25-гидроксилазы (CYP27A1) печени, которая также является и хранилищем прогормона. Связанный с DBP (витамин D-связывающим белком), прогормон транспортируется в почки, где он гидроксилируется до 1,25 (OH)₂D или кальцитриола — активной гормональной формы

best parameter for testing the Vitamin D3 status of a person. When Calcium or Calcitriol are high, parathyroid hormone (PTH) will be suppressed and 25(OH)D3 deactivated by the 24-Hydroxylase (CYP24R1) to the inactive 24, 25(OH)D3 and eliminated by the liver. This guarantees that the production of active Vitamin D3 hormone always corresponds to the requirement [5]. This is an example of a perfect endocrine control loop/circuit, like the metabolism of the thyroid-hormones.

Nearly every cell has a nucleus receptor (VDR) for Calcitriol but also expresses the 1-alpha Hydroxylase on the surface, so it can convert the prohormone 25(OH)D3 to active Vitamin D3 hormone on its own.

The Calcitriol secreted from the kidney apparently is necessary for the regulation of Calcium- and Phosphate-homeostasis, whereas the local activation of Vitamin D3 is used for the autocrine regulation of the cell-function and metabolism. Around 6000 genes, which corresponds to approximately 3% of the human genome, are under direct or indirect control of Calcitriol [6]. There are also membrane-receptors for Calcitriol that are responsible for non-genomic effects, especially the regulation of the

intracellular metabolism. Within the last decades around 4500 scientific articles were published on Vitamin D3 in cell-biological- and animal studies. Vitamin D3 is supposed to influence widespread diseases like cancer, arteriosclerosis, diabetes, autoimmune diseases and infections [5, 7, 8].

In a recent meta-analysis significant lower mortality rates in populations with higher Vitamin D3 serum levels had been described [9]. This, however, might also be because healthier life-style and more outdoor activity as a confounder and not only Vitamin D3 itself. Vitamin D3 supplementation also may improve the mood of the elderly, especially those with very low Vitamin D3 levels [10]. However, for the scientific confirmation of those effects of Vitamin D placebo-controlled randomized studies are needed [5]. Therefore, these prevention-studies have to be carried out over a longer period of time as chronic diseases like diabetes mellitus, cardiovascular diseases, carcinoids, rheumatic diseases, skin-diseases and dementia develop over a longer time.

Normal Range and Reference-Values of 25(OH)D3

The VitaminD3 and its metabolites are basically lipids and therefore poorly water soluble,

витамина D3 с помощью 1-альфа-гидроксилазы (CYP 27B1).

В то время как кальцитриол имеет очень короткий период полураспада, составляющий 4-6 часов, прогормон 25(OH)D3 — 2-3 недели и, следовательно, является лучшим показателем для определения количества витамина D3 в организме человека. Когда уровень кальция или кальцитриола повышается, секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) снижается и 25(OH)D3 деактивируется 24-гидроксилазой (CYP24R1) до инертного 24, 25(OH)D3, который выводится печенью. Это гарантирует, что выработка активного D3 - гормона всегда соответствует потребностям организма [5]. Это пример идеального эндокринного контролируемого замкнутого цикла / «петли», такого как, например, метаболизм гормонов щитовидной железы.

Почти каждая клетка имеет ядерный рецептор (VDR) для кальцитриола, но также экспрессирует на поверхности 1-альфа-гидроксилазу, поэтому может самостоятельно преобразовывать прогормон 25(OH)D3 в активный D3 - гормон.

Кальцитриол, секретируемый почками, по-видимому, необходим для регуляции гомеостаза кальция и фосфата, тогда как местная активация витамина D3 используется для аутокринной регуляции клеточной функции и

метаболизма. Около 6000 генов, что составляет примерно 3% генома человека, находятся под прямым или косвенным воздействием кальцитриола [6]. Существуют также мембранные рецепторы кальцитриола, которые отвечают за негеномные эффекты, особенно за регуляцию внутриклеточного метаболизма. За последние десятилетия было опубликовано около 4500 научных статей о витамине D3, изученном в клеточно-биологических исследованиях и исследованиях на животных. Предполагается, что витамин D3 влияет на течение широко распространенных заболеваний, таких как рак, артериосклероз, диабет, аутоиммунные заболевания и инфекции [5,7,8].

В недавнем метаанализе были описаны значительно более низкие уровни смертности в популяциях с более высокими уровнями витамина D3 в сыворотке крови [9]. Однако, это также может быть связано с такими факторами, как здоровый образ жизни и активный отдых на свежем воздухе, а не только с самим витамином D3. Добавление в рацион витамина D3 также может улучшить настроение у пожилых людей, особенно с очень низким уровнем этого витамина [10]. Однако для научного подтверждения этих эффектов витамина D необходимы плацебо-контролируемые рандомизированные

Table 1: Classification of the Vitamin D status [10]

Classification of the Vitamin D Status [10]		
Vitamin D Deficiency = Severe Deficiency/ Shortage	Vitamin D Insufficiency = Deficiency/ Shortage	Normal Vitamin D
< 20 nmol/l < 12 ng/ml	20-75 nmol/l 12-30 ng/ml	> 75 nmol/l > 30 ng/ml
> 30% PTH increase	10-30% PTH increase	No PTH increase
Highly increased bone-remodeling or osteomalacia	Slightly increased bone-remodeling	Normal bone-remodeling

Таблица 1: Классификация уровней витамина D [10]

they need a specific protein for transportation, the so-called Vitamin D-binding protein (DBP). With the routinely used immunoassays, only the total Vitamin D3 can be measured although only the free fraction is biological active. Therefore, the results of the Vitamin D concentration, obtained by immunoassay should be interpreted with care.

The well-known and best analyzed effect of Vitamin D3 is its control function of the Calcium and Phosphate-homeostasis. Only the active Vitamin D hormone Calcitriol is essential for a sufficient intestinal Calcium absorption. Because normal Calcium levels in plasma are essential for the normal life, PTH will be released, as described above [5]. From this negative feedback-loop, the normal range of the Vitamin D3 can be derived. But this is only true if the intake of Calcium is sufficient and the kidney-function normal. An increased level of PTH then uncovers a Vitamin D deficiency. This is the most common reason for a secondary hyperparathyroidism [5]. When the Vitamin D3 level is 75 nmol/l (30 ng/ml) the PTH levels of nearly all probands were normal. Between 20 and 75 nmol/l (12-30 ng/ml) 10-30% of the probands had a secondary hyperparathyroidism, levels below 20 nmol/l

(12 ng/ml) more than 30% of the probands had an increased PTH. The normal Vitamin D3 level should therefore be above 70-80 nmol/l (28-32 ng/ml). These values are recommended by the Societies for Bone disease [5] (Tab 1). The IOM's (Institute of medicine) expert-team considers values such as > 50 nmol/l (20 ng/ml) as sufficient. Lower values (< 30 nmol/l/12 ng/ml) are supposed to be insufficient for the bones, maybe also associated with osteomalacia and rickets of children and adolescents. Whereas the IOM mainly focusses on bone health, the Endocrine Societies also focus on probable extraosseous effects of Vitamin D3, where higher dosages might be necessary [11] (Tab 2). This however does not mean that all people should be supplemented with Vitamin D3, only those who are not able to expose their skin to the sun for any reason. as the skin is the main source for the natural Vitamin D3 supply. When exposing both arms and lower legs (ca. 18% of the body's surface) to the sun for around 15 min. without using subblocks, 2000-

исследования [5]. Эти профилактические исследования должны быть долгосрочными, поскольку хронические болезни, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, карциномидные опухоли, ревматические и кожные заболевания, деменция, развиваются в течение длительного времени.

Диапазон нормы и контрольные значения 25(OH)D3

Витамин D3 и его метаболиты, в основном, являются липидами и, следовательно, плохо растворимы в воде, поэтому для транспортировки им необходим специфический белок, так называемый витамин D-связывающий белок (DBP). С помощью обычных иммунологических анализов можно определить только общее количество витамин D3, хотя биологически активна только его свободная фракция. Поэтому показатели уровня витамина D, полученные с помощью иммунного анализа, следует интерпретировать с осторожностью. Хорошо известный и наиболее проанализированный эффект витамина D3 — это контроль гомеостаза кальция и фосфата. Активный D - гормон кальцитриол необходим для достаточного

всасывания кальция в кишечнике. Нормальный уровень кальция в плазме жизненно важен для организма человека, и от него зависит секреция ПТГ, как было описано выше [5].

Используя эту отрицательную обратную связь, можно определить диапазон нормальных показателей содержания витамина D3. Но это верно только в том случае, если потребление кальция достаточное и функция почек нормальная. Повышенный уровень ПТГ указывает на дефицит витамина D. Это наиболее частая причина вторичного гиперпаратиреоза [5]. Когда уровень витамина D3 составлял 75 нмоль / л (30 нг / мл), уровень ПТГ почти у всех обследуемых оставался нормальным. При его содержании между 20 и 75 нмоль / л (12-30 нг / мл) у 10-30% исследуемых был диагностирован вторичный гиперпаратиреоз, при уровне ниже 20 нмоль / л (12 нг / мл) у более 30% из них отмечался повышенный уровень ПТГ. Следовательно, нормальный уровень витамина D3 должен быть выше 70-80 нмоль / л (28-32 нг / мл). Эти значения рекомендованы ассоциациями по лечению заболеваний костей [5] (Таблица 1).

Группа экспертов IOM's (Institute of medicine, Института медицины, США) считает достаточным уровень витамина D3 >50 нмоль / л (20 нг / мл). Предполагается,

Table 2: Recommended Vitamin D intake [11]

Recommended Vitamin D Intake [11]				
General Population IOM Recommendation			At Risk of Vitamin D Deficiency Endocrine Society Suggestions	
Age	RDA (U/d)	UL (U/d)	RDA (U/d)	UL (U/d)
0-6 month	-	1000	400-1000	2000
6-12 month	-	1500	400-1000	2000
1-3 years	600	2500	600-1000	4000
4-8 years	600	3000	600-1000	4000
9-18 years	600	4000	600-1000	4000
19-70 years	600	4000	1500-2000	10 000
> 70 years	800	4000	1500-2000	10 000
Pregnant or breast-feeding				
14-18 years	600	4000	600-1000	4000
19-50 years	600	4000	1500-2000	10 000
RDA = Recommended Daily Acquirement; UL = Upper Limit Daily Intake				

4000 U Vitamin D3 can be synthesized and stored [12].

How Much Vitamin D is Needed to Prevent Osteoporotic Fractures?

The International Osteoporosis Association guidelines recommend 800-1000 U Vitamin D3 and 1000 mg Calcium (including Calcium taken in by nutrition) supplementation to prevent postmenopausal osteoporosis [13, 14].

Two recently published Meta-analyses tried to answer the question if this supplementation could also avoid osteoporotic fractures. The supplementation of Vitamin D3 only (ca. 800 U) could not significantly reduce the fractures incidence, but together with a calcium (1000-1200 mg) substitution, the fracture incidence was significantly reduced. In adults aged 65+ years, the reduction of all fractures was 15% and 30% of the hip fractures [15]. A more recent Meta-analysis confirmed these results, but the reduction of all fractures was only 16% and of the hip fractures 6% [16]. This difference can be explained by the selection of participants. Those people living in nursing-homes and patients with previous osteoporotic fractures were excluded in the last meta-analysis [16].

Falls are the major risks factors for fractures in osteoporosis. Therefore, it is important to examine if a Vitamin D3 substitution can reduce the risk of falls. The risk of falls in elderly can be reduced significantly (ca. 19%), but only if a Vitamin D level of > 60 nmol/l (> 24 ng/ml) will be achieved [17]. Bolus-injections of 500 000 U of Vitamin D3 increase the risk of falls and are not recommended.

A cost-benefit analysis of the hitherto existing data suggest a yearly cost-reduction in the European Union of 5.7 billion € when supplementing all elder people (65 +) with Vitamin D and Calcium in the above-mentioned doses [18].

What About Studies on Extraosseous Effects? Diabetes Mellitus

As explained above, the DNA

что только показатели < 30 нмоль / л (12 нг / мл) недостаточны для здоровья костей, и также могут быть ассоциированы с остеопорозом и рахитом у детей и подростков. В то время как IOM, в основном, фокусируется на состоянии костей, ассоциации по эндокринным заболеваниям также обращают внимание на возможные внекостные эффекты витамина D3, когда могут потребоваться более высокие дозы [11] (Таблица 2).

Однако это не означает, что все люди должны получать витамин D3. В нем нуждаются только те люди, которые по какой-либо причине лишены достаточного по времени воздействия солнца на кожу, то есть основного источника натурального витамина D3. При воздействии солнечных лучей на руки и голени (примерно 18% поверхности тела) в течение примерно 15 минут без использо-

Таблица 2: Рекомендуемые нормы потребления витамина D [11]

вания солнцезащитных средств может быть синтезировано и сохранено 2000-4000 МЕ витамина D3 [12].

Сколько витамина D необходимо для профилактики остеопоротических переломов?

В рекомендациях Международной ассоциации по остеопорозу рекомендуется принимать 800–1000 МЕ витамина D3 и 1000 мг кальция (с учетом кальция, поступающего с пищей) для предотвращения постменопаузального остеопороза [13, 14].

Падения являются основными причинами переломов при остеопорозе. Поэтому важно было проверить, может ли заместительная терапия витамином D3 снизить риск таких падений. Риск у пожилых людей может быть значительно снижен (примерно на 19%), если будет достигнут уровень витамина D > 60 нмоль / л (> 24 нг / мл) [17].

Болюсные инъекции 500 000 МЕ витамина D3 повышают риск падений и не рекомендуются к применению. Экономический анализ имеющихся на сегодняшний день данных предполагает ежегодное снижение затрат на здравоохранение в Европейском Союзе на 5,7 млрд евро при введении в рацион всех пожилых людей (старше 65 лет) витамина D и кальция в вышеупомянутых дозах [18].

of all cells in the body have a binding domain for calcitriol, and most cells also are expressing membrane receptors. Some cells like the Islet cells of the pancreas even express 1-alpha-hydroxylase for activation of Vitamin D3 [5]. Vitamin D3 increases the signal for insulin synthesis and release as shown in cell culture experiments.

From this, one could assume that Vitamin D3 could reduce the incidence of type 2 diabetes.

In the WHI (women health initiative) study 33951 women between 60-80 years of age were supplemented with either 400 U of Vitamin D plus 1000 mg Calcium or placebo for a period of 8 years. The adherence was 80%, but no difference in the incidence of a type 2 diabetes was found [19]. In contrast a meta-analysis of 21 observation-studies showed that by a follow-up of 5-25 years, people with highest Vitamin D values had the lowest incidence of a type 2 diabetes [10]. However, again it must be emphasized that higher Vitamin D3 levels might be associated with healthier lifestyle and frequent outdoors exercise, and this also might reduce the incidence of diabetes.

Type 1 diabetes is common in regions with lower Vitamin

D levels. A Vitamin D3 substitution in children suffering from rickets reduced the risk of developing a type 1 diabetes. In NOD mice known to spontaneously develop type 1 diabetes a substitution with calcitriol delayed the onset of the disease [5]. A Meta-analysis from seven controlled trials including patients that were recently diagnosed with type 1 diabetes, age between 5-38 years (n= 287) that were either supplemented with 1-alpha-calcidol or Vitamin D3 compared to placebo, showed a significant increase of the fasting C-peptide values, as well as a reduction of insulin-doses needed to control blood sugar. The observation period varied between 4 weeks up to 1 year. Therefore, this is only a hint, but no confirmed data, that a Vitamin D3 substitution can prolong the so called "honeymoon" of the type 1 diabetes [20].

Obesity

Obesity is associated with lower Vitamin D3 levels and a higher prevalence for cardiovascular disease and diabetes. A meta-analysis from 26 randomized studies could not detect an influence of Vitamin D3 in various doses from 800-4000 U daily on the BMI or body fat content, even not in the subgroup of patients receiving

Как обстоят дела с исследованиями внекостных эффектов?

Сахарный диабет:

Как было изложено выше, ДНК всех клеток в организме имеет связывающий домен для кальцитриола, и большинство клеток также экспрессируют мембранные рецепторы. Некоторые клетки, такие как островковые клетки поджелудочной железы, даже экспрессируют 1-альфа-гидроксилазу для активации витамина D3 [5]. Витамин D3 усиливает сигнал для синтеза и выброса инсулина, как показано в экспериментах на клеточных культурах. Поэтому можно предположить, что витамин D3 может снизить заболеваемость диабетом 2 типа.

В исследовании WHI (Women health initiative, Инициатива по охране здоровья женщин) 33951 женщина в возрасте 60-80 лет принимали либо 400 МЕ витамина D плюс 1000 мг кальция, либо плацебо в течение 8 лет. Комплаентность составила 80%, однако разницы относительно заболеваемости диабетом 2 типа не было обнаружено [19].

В то же время метаанализ 21 наблюдательного исследования показал, что при последующем наблюдении в течение 5-25 лет у людей с высокими показателями витамина D была самая низкая заболеваемость диабетом 2 типа [10]. Однако, опять же, необходимо подчеркнуть, что более высокий уровень витамина D3 может быть связан со здоро-

вым образом жизни и частыми упражнениями на открытом воздухе, и это также может снизить заболеваемость диабетом.

Диабет 1 типа распространен в регионах с более низким уровнем витамина D. Введение в рацион витамина D3 у детей, страдающих рахитом, снижает риск развития диабета 1 типа. У мышей NOD, известных тем, что у них спонтанно развивается диабет 1 типа, введение в рацион кальцитриола задерживает начало заболевания [5].

Метаанализ семи контролируемых исследований с участием пациентов с недавно диагностированным диабетом 1 типа, в возрасте от 5 до 38 лет (n = 287), которые принимали либо 1-альфа-кальцидол, либо витамин D3, по сравнению с плацебо, показал значительное повышение уровня С-пептида натощак, а также снижение доз инсулина, необходимых для контроля уровня сахара в крови. Срок наблюдения варьировал от 4 недель до 1 года. Таким образом, это только «намеки», а не подтвержденные данные, что заместительная терапия витамином D3 может продлить так называемый «медовый месяц» диабета 1 типа [20].

Ожирение

Ожирение связано с более низким уровнем содержания витамина D3 и более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и

higher doses and for longer time. However, the patients included initially had a medium BMI of 29,3 (27,5 – 32,1), a medium age of 60 years (48,8 – 68) and were treated over a period of average 12 month (6-36) with various doses of Vitamin D3 or placebo [21]. Like in most studies on the extraosseous effects of Vitamin D3, duration, Vitamin D3 dose and the age of patients were too heterogenous and therefore no definite conclusion can be drawn.

Autoimmune Thyroiditis

Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most common organ-specific autoimmune disease, affecting around 10% of all women and 2% of all men. Numerous observational studies showed an increased risk of Vitamin D3 deficiency to develop an AIT. An inverse correlation between Vitamin D3 serum-levels and TPOAb und TgAb was detected. Some VDR polymorphisms are associated with a higher incidence of AIT [22]. In a smaller prospective, placebo-controlled study with only 42 women who were suffering from AIT, were treated with 50 000 U of Vitamin D3 per week for a period of 3 month. Not only the TPOAb concentrations decreased significantly but also TSH [23]. A meta-analysis of 26 observational studies showed

a doubling of the incidence of Graves' disease in patients with low Vitamin D levels [24]. One smaller prospective intervention study however, could not confirm an influence on the recurrence rate of Graves' disease. Inclusion criteria were patients suffering from Graves' disease currently euthyroid after antithyroidal therapy and Vitamin D3 levels under 12,6 ng/ml. 210 patients were included, which were divided into two groups, one was supplemented with Vitamin D3, 1000-2000 U per day for 12 months, the other group served as control. Despite the mean Vitamin D3 levels in the substitution-group were only 26 ng/ml the time until relapse was significantly prolonged but not prevented [24].

Also, for other autoimmune disease such as M. Addison or the autoimmune polyendocrine syndromes observational studies show an inverse correlation between Vitamin D and the incidence of the disease. However sufficient well performed interventional studies are missing [22].

Acute Respiratory Infections

It has been known for centuries that sunlight exposure might ameliorate the course of a microbial disease like lepra and tuberculosis. Virus infec-

диабета. Метаанализ 26 рандомизированных исследований не смог выявить влияние витамина D3 в дозах от 800-4000 МЕ в день на ИМТ или содержание жира в организме, даже в подгруппе пациентов, получавших более высокие дозы, и в течение более длительного времени. Однако, изначально включенные пациенты имели средний ИМТ 29,3 (27,5-32,1), средний возраст 60 лет (48,8-68) и лечились в течение, в среднем, 12 месяцев (6- 36) различными дозами витамина D3 или плацебо [21]. Как и в большинстве исследований внекостных эффектов витамина D3, продолжительность, доза витамина D3 и возраст пациентов были слишком неоднородными, и поэтому нельзя сделать однозначный вывод.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — наиболее распространенное органоспецифическое аутоиммунное заболевание, которым страдают около 10% всех женщин и 2% всех мужчин. Многочисленные наблюдательные исследования показали при дефиците витамина D3 повышенный риск развития АИТ. В частности, была обнаружена обратная корреляция между уровнями витамина D3 в сыворотке крови и ТПОAb, и ТgAb. Некоторые полиморфизмы VDR связаны с более высокой частотой развития АИТ [22].

В небольшом проспективном плацебо-контролируемом исследовании 42 женщины, страдающие АИТ, получали 50 000 МЕ витамина D3 в неделю в течение 3 месяцев. У них значительно снизились не только концентрации ТПОAb, но и ТТГ [23]. Метаанализ 26 наблюдательных исследований показал удвоение частоты случаев болезни Грейвса у пациентов с низким уровнем витамина D [24]. Однако одно небольшое проспективное интервенционное исследование не смогло подтвердить такое влияние на частоту рецидивов этого заболевания. Критерии для участия пациентов включали: болезнь Грейвса, эутиреоидное состояние после анти-тиреоидной терапии, уровень содержания витамина D3 ниже 12,6 нг / мл. В исследовании приняли участие 210 пациентов, которые были разделены на две группы: одна получала витамин D3 в дозе 1000-2000 МЕ в день в течение 12 месяцев, другая группа была контрольной. Несмотря на то, что средний уровень содержания витамина D3 в группе с заместительной терапией составлял всего 26 нг / мл, время до рецидива заболевания было значительно продлено, однако сам рецидив не предотвращен [24]. Кроме того, в отношении других аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Аддисона или аутоиммунные полиэндокринные синдромы, наблюдательные

tions are more frequent in months with fewer sun light exposure. There are multiple observational studies that show a correlation between Vitamin D3 deficiency and the incidence of infectious respiratory diseases. Therefore, prospective interventional trials had been done and a recent meta-analysis with 25 of these studies confirmed that a continuous daily or weekly Vitamin D3 supply, but not a bolus substitution, could lower the risk of getting an acute respiratory disease. Especially in patients with a Vitamin D3 level < 25 nmol/l the preventive effect was highest [26].

Currently, because of the SARS-CoV-2 pandemic Vitamin D3 hormone plays an important role improving the innate and adaptive immune competence [27]. In addition, and most important it might reduce the cytokine storm during a virus infection (for comprehensive Rev. see [27]). Especially the incidence of virus infections like SARS-CoV-2 and influenza can be significantly reduced by Vitamin D3 supplementation [28, 29].

Cardiovascular Diseases and Carcinoma

There are numerous preclinical studies implicating Vitamin D3 to prevent arteriosclerosis or carcinomas, but only small

and short-term clinical trials had been done. Because of that the IOM in the US started a large study with 25 871 men > 50 years and women > 55 years, including 5000 Afro-Americans. Primary endpoints were invasive carcinomas or severe cardiovascular diseases such as a heart attack, stroke or death. Secondary endpoints were the incidence of organ-specific carcinoma, death because of carcinomas and other cardiovascular diseases. The intervention consisted of a supplementation with 2000 U Vitamin D3 per day either with 1g of Omega 3 or placebo in a 2x2 design. Its name was "VITamin D and Omega3 trial" (VITAL) [30]. The study was planned for a period of 5 years. The Vitamin D levels that were achieved were 41 ng/ml in the verum-group and 30,8 +/- 10 ng/ml in the placebo-group. No significant difference for all endpoints could be found, even though the doses of Vitamin D3 and the number of cases were sufficient and the observation period long enough. A similar study from New Zealand with only 5110 probands who received a bolus injection of 100 000 U Vitamin D per month over 3,3 years showed neither a reduction of cardiovascular events nor of carcinoma incidence or mortality. The Vitamin D3 starting level

исследования показывают обратную корреляцию между витамином D и заболеваемостью. Однако отсутствуют достаточно хорошо выполненные интервенционные исследования [22].

Острые респираторные инфекции

Уже несколько столетий известно, что воздействие солнечного света может улучшить течение инфекционных заболеваний, таких как лепра и туберкулез. Вирусные инфекции чаще возникают в месяцы с меньшим воздействием солнечного света. Проведены множественные наблюдательные исследования, которые показывают корреляцию между дефицитом витамина D3 и инфекционными респираторными заболеваниями.

Недавний метаанализ 25 таких исследований подтвердил, что именно непрерывное ежедневное или еженедельное добавление в рацион витамина D3, а не болюсное введение, может снизить риск развития острого респираторного заболевания. Особенно значимый профилактический эффект был выявлен у пациентов с уровнем витамина D3 <25 нмоль / л [26].

В настоящее время по причине пандемии SARS-CoV-2 D3 - гормон играет важную роль в улучшении врожденной и адаптивной иммунной компетентности [27]. Кроме того, это может

уменьшить цитокиновый шторм во время вирусной инфекции (подробный обзор см. [27]). В частности, частота вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2 и грипп, может быть значительно снижена с помощью введения в рацион витамина D3 [28, 29].

Сердечно-сосудистые заболевания и карцинома

Существует множество пре-клинических исследований, в которых витамин D3 применяется для профилактики атеросклероза или карциномы, однако уже проведены лишь небольшие и краткосрочные.

Поэтому IOM в США провел большое исследование с участием 25 871 мужчин > 50 лет и женщин > 55 лет, включая 5000 афроамериканцев.

Первичными конечными точками стали инвазивные карциномы или тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда и инсульт, или смерть. Вторичными конечными точками были заболеваемость органоспецифичной карциномой, смерть от карцином и других сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование заключалось в приеме витамина D3 в дозе 2000 МЕ в день либо с 1 г омега-3, либо с плацебо по схеме 2x2, и называлось «ВИТАмин D и Omega3 триал» (VITAL) [30]. Исследование было запланировано на 5 - летний период. Достигнутые уровни витамина D составили 41

was 26,5 +/- 9 ng/ml, which remained stable in the placebo-group and increased up to 46 ng/ml in the verum-group [31]. In both studies, the Vitamin D3 levels in the placebo groups were relatively high. In the multiple earlier observation-, cohort- and prospective studies the starting levels respectively the placebo levels were clearly lower, often around 12 ng/ml. Therefrom one can conclude that a Vitamin D3 substitution is only needed and has significant positive health consequences when Vitamin D3 levels are lower than 12 ng/ml.

Conclusion

Since the determination of Vitamin D3 routinely can be done, the normal range is not uniformly defined among the professional societies, as well as the recommended daily intake dose of Vitamin D3. Therefore, it sometimes is difficult for general physicians to decide when a Vitamin D3 measurement is necessary and what dosage and how long a supplementation should be done [31].

For this decision it is important to know that one must differentiate between the osseous and the extraosseous effects. There are enough well documented studies and recommendations for the osseous effect, e.g. the prevention of

postmenopausal osteoporosis with an 800-1000 U Vitamin D3 substitution per day plus 1000 to max. 1200 mg of Calcium, including the calcium intake by nutrition [11]. This supplementation is an adequate adjuvant treatment of postmenopausal osteoporosis, besides anti-resorptive therapies. This scheme is also useful for people over 65 years of age to prevent them from falling and getting fractures, especially hip-fractures as shown by two recent meta-analyses [15, 16].

If, however, someone is suffering from chronic diseases like diabetes or autoimmune diseases, higher doses of Vitamin D3 might be necessary, as multiple preclinical studies showed the beneficial effects of active Vitamin D3 hormone [5]. Long-term controlled clinical trials would be necessary to confirm the multiple proposed extraosseous effects, as most of them are chronic diseases. Concerning the low Vitamin D3 levels during winter and the coincidence with infections, not only a strong association but also preclinical evidence confirms the preventive effect of Vitamin D3 for viral infections like influenza or even SARS-CoV-2. Vitamin D3 2000-4000 U/d will be necessary, does not have any side effects, is safe and preventive [29].

нг / мл в группе приема D3 и 30,8 +/- 10 нг / мл в группе плацебо. Не было обнаружено значительных различий для всех конечных точек, даже несмотря на то, что дозы витамина D3 и количество случаев были достаточными, а период наблюдения длительным. Аналогичное исследование, проведенное в Новой Зеландии с участием всего 5110 участников, которые получали болюсную инъекцию 100 000 МЕ витамина D в месяц в течение 3,3 лет, не показало ни снижения числа сердечно-сосудистых заболеваний, ни заболеваемости карциномой, ни смертности. Исходный уровень витамина D3 составлял 26,5 +/- 9 нг / мл, который оставался стабильным в группе плацебо и повышался до 46 нг / мл в группе приема витамина [31]. В обоих исследованиях уровни витамина D3 в группах плацебо были относительно высокими. В многочисленных предыдущих наблюдениях, когортных и проспективных исследованиях начальные уровни, соответственно, уровни плацебо были заметно ниже, часто около 12 нг / мл. Отсюда можно сделать вывод, что введение в рацион витамина D3 необходимо и имеет значительные положительные последствия для здоровья, когда уровень витамина D3 ниже 12 нг / мл.

Выводы

Несмотря на то, что в обычной врачебной практике уже широко

используется тестирование на уровень витамина D3, среди профессиональных сообществ нет как четкого определения диапазона нормы, так и рекомендуемой суточной дозы витамина D3. Поэтому врачам общей практики иногда трудно решить, когда действительно необходимо определение уровня содержания витамина D3, а также в какой дозировке и как долго его следует принимать [31].

Для этого важно знать, что нужно различать костные и внекостные эффекты. Существует достаточно много исследований и рекомендаций относительно костного эффекта, например, профилактика постменопаузального остеопороза включает прием 800-1000 МЕ витамина D3 в день плюс 1000 -1200 мг кальция, с учетом его потребления с пищей [11]. Такая добавка витамина D3 считается адекватным адъювантным лечением постменопаузального остеопороза, помимо антирезорбтивной терапии. Эта схема также полезна для людей старше 65 лет, чтобы предотвратить переломы при падении, особенно переломы бедра, как показали два недавних метаанализа [15, 16].

Однако, тем, кто страдает хроническими болезнями, такими как диабет или аутоиммунные заболевания, могут потребоваться более высокие дозы витамина D3, поскольку многочисленные

Key Messages

- The combination of Vitamin D3 and Calcium not only prevents osteomalacia or osteoporosis, but can also reduce the risk of falling and getting fractures in patients with postmenopausal osteoporosis
- The nearly ubiquitous distribution of Vitamin D receptors and enzymes that can activate or deactivate Vitamin D3 leads to the assumption that Vitamin D must have multiple extraosseous effects
- Many observational and association studies show a coincidence between low Vitamin D3 levels and many chronic diseases
- Prospective clinical long-term trials are mandatory in the future to confirm of all the extraosseous effects of Vitamin D3 hormone.
- However, patients with low Vitamin D3 levels (< 20 ng/ml) should already receive a Vitamin D3 substitution between 2000 and 4000 U Vitamin D3 at least during winter time.
- Women who traditionally are not allowed to do expose their skin to the sun need a Vitamin D3 supplementation (1000-2000 U/d) during their life.

преклинические исследования показали благотворное влияние активного D3 - гормона [5]. Для подтверждения множественных предполагаемых внекостных эффектов потребуются долгосрочные контролируемые клинические исследования, поскольку предметом исследований являются хронические заболевания. Что касается низких уровней витамина D3 в зимний период и одновременным ростом респираторных инфекций, то не только значимая корреляция, но и пре-клинические исследования подтверждают профилактический эффект витамина D3 относительно вирусных инфекций, таких как грипп или даже SARS-Co-2. Поэтому прием витамина D3 в дозе 2000-4000 ME / сут считается целесообразным, не имеющим побочных эффектов, безопасным и профилактическим [29].

Ключевые сообщения

- Комбинация витамина D3 и кальция не только предотвращает остеопению или остеопороз, но также может снизить риск переломов при падении у пациентов с постменопаузальным остеопорозом.
- Практически универсальное расположение рецепторов витамина D и ферментов, которые могут активировать или деактивировать витамин D3, позволяет предположить, что витамин D должен иметь множественные внекостные эффекты.

- Многие наблюдательные и ассоциативные исследования показывают сочетание низкого уровня витамина D3 и многих хронических заболеваний.
- Для подтверждения всех внекостных эффектов D3 – гормона необходимы проспективные клинические долгосрочные исследования
- Однако пациенты с низким уровнем витамина D3 (<20 нг / мл) уже должны получать заместительную терапию витамином D3 в дозе от 2000 до 4000 ME в сутки, по крайней мере, в зимнее время.
- Женщины, которым в силу традиций, не разрешается носить открытую одежду и, соответственно, подвергать кожу воздействию солнца, нуждаются в приеме витамином D3 (1000–2000 ME в день) в течение всей жизни.

Literature

1. Holick MF. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention Rev Endocr Metab Disord 2017; 18: 153-65
2. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol 2019; 180:23-54
3. Reid IR. What diseases are causally linked to Vitamin D deficiency? Arch Dis Child 2016; 101: 185-189
4. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willet W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res 2008; 23: 947-9
5. Pike JW, Christakos S. Pike JW, et al Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46:815-843
6. Carlberg C Vitamin D: A Micronutrient Regulating Genes. Curr Pharm Des. 2019;25:1740-1746
7. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. Epidemiol Rev. 2017;39:28-48
8. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46:1061-1094
9. Zhang Y, Fang F, Tang J et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019; 366: i4673 doi: 10.1136/bmj.i4673
10. Penckofer S, Byrn M, William Adams W et al. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2017; 2017: doi: 10.1155/2017/8232863
11. Bischoff-Ferrari H, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-Risk assessment of Vitamin D supplementation. Osteoporosis Int 2010;21:1121-1132
12. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: Common questions and answers. Am Fam Physician 2018; 97:254-260
13. Ross AC, Taylor CL, Yaktine A, Del Valle HB; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC National Academies Press. 2011
14. Lips P-Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications Endocr Rev 2001;22:477-501
15. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis Int 2016;27:367-376
16. Yao P, Bennett D, Maham M et al. Vitamin D and calcium for prevention of fracture. A systemic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2:e1917789
17. Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:680-684
18. Weaver CM, Bischoff-Ferrari H, Shahan CJ. Cost-benefit analysis of calcium and vitamin D supplementation. Archives of osteoporosis 2019;14:50 doi:org/10.1007/s11657-019-0589-y
19. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative Diabetes Care. 2008 Apr;31(4):701-7
20. Gregoriou E, Ioannis Mamais I, Tzanetakou I, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Rev Diabet Stud 2017;14:260-268. doi: 10.1900/RDS.2017.14.260
21. Chandler PD, Wang L, Zhang X et al. Effect if Vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews 2015; 73:577-593
22. Bellan M, Andreoli L, Mele C, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of Vitamin D in autoimmune diseases: Focus on chronic autoimmune diseases. Nutrients 2020;12,789; doi:10.3390/nu12030789
23. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, et al. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? Horm Metab Res 2019; 51:296-301
24. Xu MY, Cao B, Yin J et al. Vitamin D and Graves'disease: A meta-analysis update. Nutrients 2015; 7: 3813-3927
25. Cho YY, Chung XJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves'disease. Sci Rep 2020, 19,16 doi: 10.1038/s41598-019-55107-9
26. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systemic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356:i6583 doi: org/10.1136/bmj.i6583
27. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M et al MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY Vitamin D and COVID-19. EJE 2020: 183, R133-R147
28. Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients. 2020 Aug 7;12:2358. doi: 10.3390/nu12082358.
29. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2;12:988. doi: 10.3390/nu12040988
30. Manson JAE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular diseases. New Engl J Med 2019; 380:33-44
31. Scragg R. Khaw KT Toop L. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:e182178
32. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: Common questions and answers. Am Fam Physician 2018; 97:254-260

Prof. Dr. Roland Gärtner (MD)¹
Michaela Rippl Cand. med.²

¹roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

²michaela.rippl@t-online.de

¹Medical Clinic IV

²Radiology City Centre

University Hospital, LMU Munich

Ziemssenstrasse 1

80336 München, Germany

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**



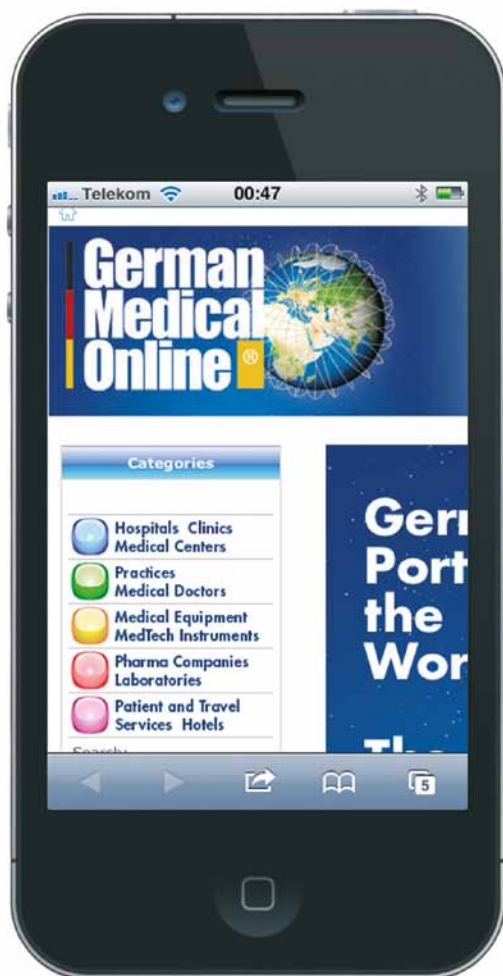


**INTERNET
PORTAL**

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



KIHE

17.05. - 19.05.2023

Kazakhstan International Healthcare Exhibition
Atakent IEC, Almaty, Kazakhstan

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health

27.05. - 30.05.2023

International Exhibition of Medical
Laboratory, Equipment, Pharmaceutical
Tehran, International Permanent Fairground, Iran

For more information please visit: iranhealthshow.com



MENA Hospital Projects Forum

08.06. - 09.06.2023

Mövenpick Grand Al Bustan
Dubai, UAE

For more information please visit: www.menahospitalprojects.com



Oman Health Exhibition & Conference

18.09. - 20.09.2023

Oman Convention and Exhibition Centre
Muscat, Oman

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



UzMedExpo

20.09. - 22.09.2023

International Healthcare Exhibition
Uzexpocentre, Tashkent, Uzbekistan

For more information please visit: <http://www.ieg.uz/uzmedexpo>



The Saudi International Medlab Expo

09.10. - 11.10.2023

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

09.10. - 11.10.2023

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

Trade Fair and Congress Partners



Turkmen Health

10.10. - 12.10.2023

International Exhibition and Scientific Conference
Ashgabat, Turkmenistan

For more information please visit: www.turkmenhealth.com



Astana Zdorovie

25.10. - 27.10.2023

Kazakhstan International Healthcare Exhibition
Astana, Kazakhstan

For more information please visit: www.astanazdorovie.kz



The Saudi International Exhibition for Disability and Rehabilitation Requirements

03.03. - 05.03.2024

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudirehabexpo.com



TIHE

16.04. - 18.04.2024

Tashkent International Medical Exhibition
NEC Uzexpocentre
Tashkent, Uzbekistan

For more information please visit: www.tihe.uz/en/



Medical Fair Asia

11.09. - 13.09.2024

Medical and Healthcare Exhibition
Marina Bay Sands, Singapore

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



Medical Manufacturing Asia

11.09. - 13.09.2024

Medical Technology Solutions
Marina Bay Sands, Singapore

For more information please visit: www.medmanufacturing-asia.com