

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Немецкий медицинский журнал



Лечение рака с помощью протонов – перспективная альтернатива в радиотерапии
Cancer Treatment with Protons - an Encouraging Alternative in Radiotherapy



Ревизионная артропластика колена

Revision Knee Arthroplasty



Proton Beam Therapy протонная лучевая терапия



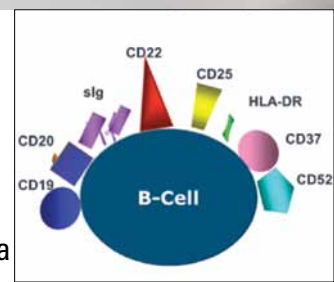
Методы восстановления вращательной манжеты плеча

Rotator Cuff Repair Techniques



Современный прогресс в лечении поздней стадии фолликулярной лимфомы

Recent Progress in the Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma





German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

Германия занимает лидирующую позицию в области медицины.

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

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

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



www.german-medical-council.de

Dear Reader,

During the Syrian Civil War, many people sought refuge in Europe, especially in Germany. Like some other countries, Germany accepted the refugees, provided extraordinary humanitarian aid and assumed a great responsibility.

The terrible war in Syria now seems to have finally come to an end. Large parts of the country are pacified and the post-war reconstruction is already being planned.

One of the top priorities during reconstruction is to restore the country's medical infrastructure so that people can get the medical care they urgently need and refugees can return home.

The history of our own country has taught us how important confidence and support are for the reconstruction of a country. Reconstruction, safety and confidence in the country are also crucial factors to achieve lasting peace.

There will be a lot to do. This requires help from Europe, especially from Germany, a country which is highly trusted in the Middle East. Beyond financial support, it is essential to have both the medical expertise resident predominantly at German university hospitals

and experienced enterprises capable of erecting hospitals and building up the necessary infrastructure within a short period of time.

A key aspect is to ensure the safety of hospitals and medical centres, in addition to equal treatment of all people in need of medical care. This can be a first step towards reconciliation.

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

Visit the new *German Medical Journal* website!

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

Дорогие читатели!

Во время гражданской войны в Сирии многие люди искали убежища в Европе, особенно в Германии. Как и некоторые другие страны, Германия приняла беженцев, оказала им колоссальную гуманитарную помощь и взяла на себя большую ответственность.

Сейчас ужасная война в Сирии, похоже, окончательно подошла к концу. В большей части страны установлен мир, и уже запланирована послевоенная реконструкция.

Одним из главных приоритетов в этом процессе является восстановление медицинской инфраструктуры страны, чтобы люди могли получать необходимую медицинскую помощь, и беженцы могли вернуться домой.

История нашей страны научила нас понимать насколько важны доверие и поддержка для восстановления государства.

Восстановление, безопасность и уверенность в будущем страны также являются важными факторами для достижения прочного мира.

Сделать предстоит очень многое. Это требует помощи со стороны Европы, особенно из Германии —

страны, которой очень доверяют на Ближнем Востоке. Помимо финансовой поддержки, необходимо как обучение врачей в немецких университетских больницах, так и участие опытных предпринимателей, способных строить больницы и необходимую инфраструктуру в течение короткого периода времени.

Ключевой аспект — обеспечение безопасности больниц и медицинских центров в дополнение к равноправному отношению ко всем людям, нуждающимся в медицинской помощи. Это может быть первым шагом на пути к примирению.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

Nadine Baume
Managing Director



KIHE

25 years
of success

25th ANNIVERSARY KAZAKHSTAN INTERNATIONAL

HEALTHCARE EXHIBITION

16-18 May 2018

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

www.kihe.kz

Organised by:



ITE Group Plc
Tel: +38 044 496 86 45 (ext. 278)
E-mail: l.denisyuk@pe.com.ua



Iteca (Almaty, Kazakhstan)
Tel.: +7 727 258 34 34 (ext.285)
E-mail: healthcare@iteca.kz



ITE GERMANY

ITE Germany (Hamburg, Germany)
Tel.: +49 40 23524 335
E-mail: limbach@gima.de



ITE CHINA

ITE China
Tel: +86 10 59003652
E-mail: nikola.peng@pe.com.ua



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 2018
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



24th AZERBAIJAN INTERNATIONAL
HEALTHCARE EXHIBITION



Get your ticket online:

www.bihe.az

1-3 NOVEMBER 2018

Baku, Azerbaijan, Baku Expo Center

Organisers



Tel.: +994 12 404 10 00
Fax: +994 12 404 10 01
E-mail: healthcare@iteca.az
www.iteca.az

#BIHE

 www.facebook.com/BIHEAzerbaijan

incorporating

**AZERBAIJAN
STOMATOLOGY**



Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Cancer Treatment with
Protons – an Encouraging
Alternative in Radiotherapy **10**

State-of-the-Art: Diagnostics
and Therapy with Hereditary
Breast Cancer and
Gynaecological Tumour
Diseases **24**

Revision Knee
Arthroplasty **30**

Rotator Cuff Repair
Techniques **38**

Recent Progress in
the Treatment of
Advanced Stage
Follicular Lymphoma **52**



10



10



30



38





10

Лечение рака с помощью протонов – перспективная альтернатива в радиотерапии



24

Современная диагностика и терапия наследственного рака молочной железы и гинекологических опухолевых заболеваний

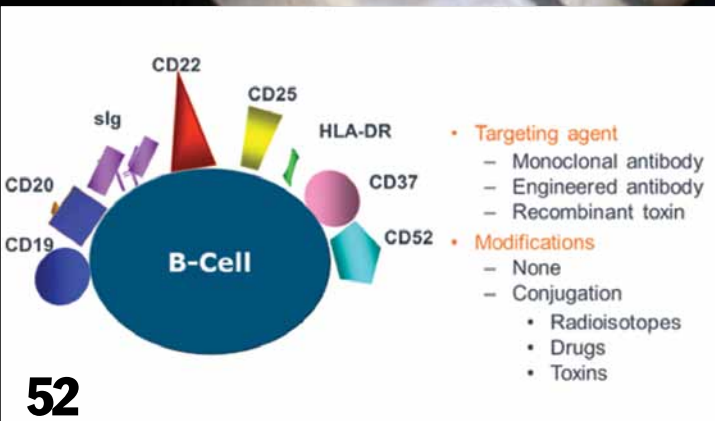
30

Ревизионная артропластика колена



38

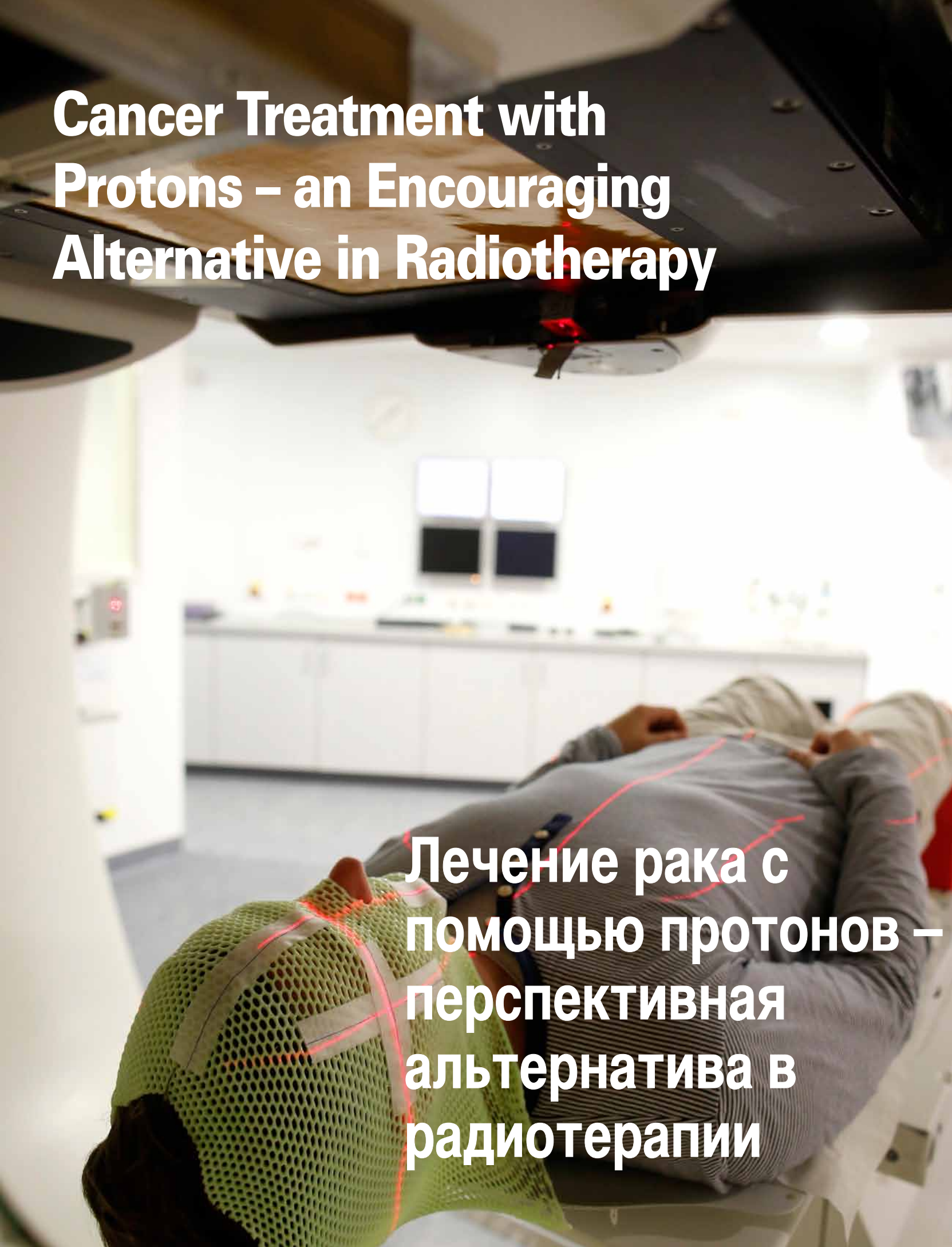
Методы восстановления вращательной манжеты плеча



52

Современный прогресс в лечении поздней стадии фолликулярной лимфомы

Cancer Treatment with Protons – an Encouraging Alternative in Radiotherapy

A patient is lying on a treatment table in a radiotherapy room. The patient's head is positioned under a large, dark, circular gantry. The patient's body is covered with a grey blanket. A green mesh mask is worn over the patient's head. Red laser lines are projected onto the patient's body, indicating the target area for proton beam treatment. The background shows a control room with two monitors and various equipment.

Лечение рака с помощью протонов – перспективная альтернатива в радиотерапии

Dr. Sabine Frisch, MD
Dr. Stefanie Schulze Schleithoff, MD
Dr. Dirk Geismar, MD
Sarah Peters, MD
Dr. rer.nat. Paul-Heinz Kramer
Prof. Dr. Beate Timmermann, MD

Keywords: proton beam therapy, radiotherapy, normal tissue sparing

Abstract

Radiotherapy with protons is an innovative method in cancer treatment. Besides conventional radiotherapy with photons, irradiation with protons is identified to offer considerable advantages for treating tumors whenever high-precision and sparing irradiation is required. Protons have been already used in clinical settings since the 1950ies. Due to their particular physical characteristics, the dose to healthy tissues and as a result the risk for treatment sequelae and induction of secondary malignancies can potentially be reduced. Special clinical and physical treatment planning expertise as well as complex equipment support makes treatment extremely elaborate and complex. Previous investigations have generated evidence for the benefit of protons in cancer treatment. So far, the greatest experiences in proton beam therapy (PT) were gained in treating ocular tumors, malignancies at the

base of skull, and prostate cancer. Furthermore, to date PT is implemented as the preferred radiation modality in pediatric cancer. Nowadays, an increasing number of additional indications receive PT, e.g. brain tumors, head and neck cancers, sarcomas and gastrointestinal tumors in adults. However, availability of PT is still limited to date, but the number of facilities in clinical operation is continuously increasing. Up to now, protons were safely applied with encouraging results. Further evaluation of clinical data is ongoing. In future, modern delivery techniques will be increasingly established to further improve treatment options and extend clinical indications.

Background and Features

Proton beam therapy (PT) is a particular method in radiotherapy to treat tumors with high-energy, charged hydrogen ions. Conventional photon-based radiotherapy applies electromagnetic irradiation achieving the highest dose at the beginning of the application, i.e. just beneath the surface of the body, followed by a continu-

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, радиотерапия, щажение здоровых тканей

Тезисы

Радиотерапия с помощью протонов — это инновационный метод лечения рака. Кроме обычной лучевой фотонной терапии применяется протонное облучение, которое имеет значительные преимущества при лечении опухолей, когда требуется высокоточное и щадящее облучение. Протонотерапия используется в клинической практике с 50-х годов прошлого века.

Благодаря определенным физическим характеристикам протонов, дозы облучения здоровых тканей и, следовательно, риск побочных эффектов и индукция вторичных злокачественных новообразований потенциально могут быть уменьшены. Специализированное клиническое и физическое планирование лечения, а так комплексное обслуживание оборудования делают этот вид радиотерапии чрезвычайно сложным и трудоемким.

Предыдущие исследования показали преимущества протонной лучевой терапии при лечении рака. Наибольший опыт лучевой

протонной терапии (ПТ) был получен при лечении глазных опухолей, злокачественных новообразований у основания черепа и рака предстательной железы. Кроме того, на сегодняшний день ПТ считается предпочтительным методом радиотерапии при педиатрическом раке.

Сейчас ПТ применяется при все большем числе заболеваний: например, при опухолях мозга, раке головы и шеи, саркомах и желудочно-кишечных опухолях у взрослых пациентов. Однако доступность ПТ по-прежнему ограничена, хотя количество медицинских протонных центров постоянно увеличивается.

До настоящего времени проведение протонотерапии было безопасным, и были получены обнадеживающие результаты. Продолжается дальнейшая оценка клинических данных. В будущем будут внедряться современные методики облучения для дальнейшего усовершенствования терапии и расширения клинических показаний.

Общие сведения и особенности

Протонная лучевая терапия (ПТ) является радиотерапевтическим методом лечения опухолей с

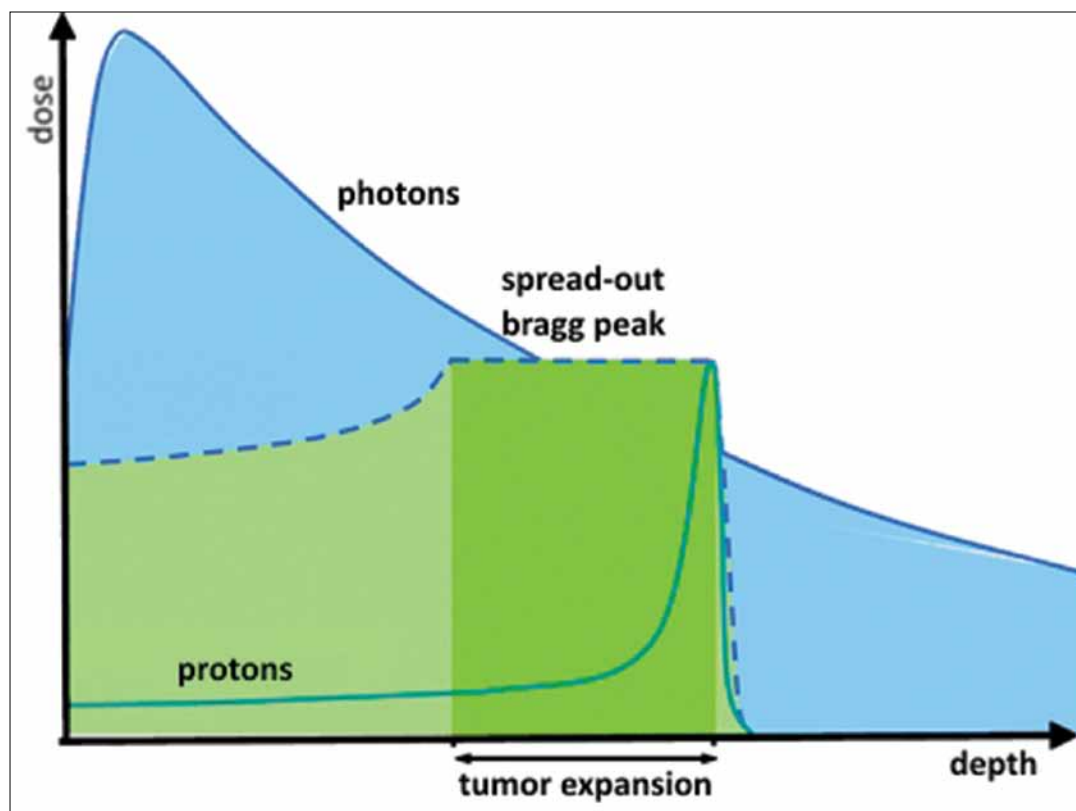


Fig. 1: Illustration of depth dose curves of protons and photons (reference: WPE)

Рис. 1: Изображение кривых распределения дозы по глубине при протонном и фотонном облучении (источник: WPE)

ous, slow decrease (Fig. 1). In contrast, protons show very different physical characteristics. The maximal energy of a proton is precisely deposited in the depth of the body, closely followed by an abrupt, steep decline. The maximum dose peak is called bragg peak. The distance and depth of the proton beam inside the body can be precisely determined (< 1 mm) by choosing various energy levels. Multiple bragg peaks applied with various energies are added up to a uniform plateau (spread-out bragg peaks) to irradiate the whole tumor. Because of the abrupt beam-stop, healthy tissue directly behind the target volume (tumor) does not receive any radiation dose. This typical behavior of the proton beam may either allow feasibility to

increase the dose to the tumor (dose escalation) while better sparing adjacent, healthy, sensitive tissues or may better allow prevention of unacceptable radiation-induced impairments while maintaining typical dose levels. Furthermore, the risk of induction of secondary malignancies can be reduced. Overall, the characteristics of PT almost represent the ideal of applying sufficient dose only to the target volume while sparing not affected sections of the body. In principle, all modern developments in radiation therapy have this aim in common, to improve the ratio between dose to the tumor and unavoidable dose to non-target tissue. Tolerance dose of healthy, radiation-sensitive tissues located close to the radiation field

помощью высокоэнергетических заряженных ионов водорода. Обычная фотонная радиотерапия использует электромагнитное облучение, которое достигает максимальной дозы в самом начале, то есть прямо под поверхностью тела, затем следует ее непрерывное, медленное уменьшение (рис. 1). В противоположность этому, протоны имеют совершенно другие физические характеристики. Максимальная энергия протонов выделяется в глубине тела, после чего следует ее резкое падение. Максимальная радиационная доза называется брэгговским пиком. Длину и разброс протонного пучка внутри тела (< 1 мм) можно точно задать путем подбора различных уровней энергии. Для облучения всей опухоли множественные брэгговские пики с

различными уровнями энергии добавляются к однородному плато (рассредоточенным брэгговским пикам). Из-за резкого прерывания пучка облучения здоровые ткани, находящиеся непосредственно за целевым объемом (опухолью), не получают дозу облучения. Такое свойство пучка протонов дает возможность увеличить дозу облучения опухоли (осуществить эскалацию дозы), и в тоже время сохранить прилежащие, здоровые, чувствительные ткани или предотвратить их недопустимые радиационно-индуцированные повреждения при применении необходимой терапевтической дозы. Кроме того, может быть снижен риск возникновения вторичных злокачественных новообразований. В целом, характеристики ПТ соответствуют практически идеаль-

(organs at risk) can impede application of adequate doses needed to achieve tumor control. Planning studies comparing dose distribution of photon versus proton treatment plans confirm that PT reduces dose load to normal tissues [1, 2]. Therefore, PT is predestined to treat deep seated tumors, adjacent to sensitive structures or if high radiation doses are required, particularly when complete resection is not feasible (Fig. 2).

Previous experiences in PT have demonstrated promising results. However, clinical evidence is rated to be still limited due to only few prospective data on tolerance and tumor outcome and only relatively small cohorts so far. Prospective clinical trials and international, large registries will further investigate long-term tumor outcome and reduction of side effects when compared to conventional photon-based radiotherapy.

History and Availability

The potential of protons in cancer treatment is known for over 70 years. In 1946, the physicist Robert Wilson of the Harvard University, Boston was the first to suggest the use of protons in clinical settings due to their unique physical properties [3].

Originally, in physics laboratories sophisticated technical development was promoted. First clinical experience with protons was gathered in the 1950ies [4], but was not the primary focus at physics laboratory-based research proton facilities. Over time, technical obstacles were overcome only slowly and implementation in hospital-based environment was considered to be difficult. Decades passed until in 1991, the first purely medical, hospital-based proton facility emerged in Loma Linda, CA, USA [5]. Devices of modern precision therapy, like imaging-guided radiotherapy, and software systems to plan treatments and calculate dose distributions were successfully established. The field of PT could expand significantly. Today, more than 60 proton facilities are in operation worldwide to treat cancer patients, predominantly in North-America, Asia and Europe. Additionally, 40 facilities are under construction and 21 in planning phase [6, 7]. In Europe, 17 proton facilities are operational today (Fig. 3). In Germany, the West German Proton Therapy Center Essen (WPE) is one out of six different facilities.

Delivery and Potentials

Recent progress of proton technologies explores new

ному методу лучевого лечения с применением достаточной дозы только к целевому объему, при щажении всех остальных участков тела.

В принципе, все современные разработки в области радиотерапии направлены на эту же цель: улучшить соотношение между дозой облучения опухоли и неизбежной дозой облучения нецелевой ткани.

Недопустимая доза облучения здоровых, радиационночувствительных тканей, расположенных вблизи радиационного поля (органов в зоне риска) может затруднить использование адекватных доз, необходимых для достижения контроля над опухолью. Исследования методов планирования лечения, в которых сравнивалось распределение доз фотонного облучения по сравнению с протонным, подтверждают, что при ПТ снижается лучевая нагрузка на нормальные ткани (1, 2). Поэтому ПТ предназначена для лечения глубоко расположенных опухолей, прилегающих к чувствительным структурам, или если требуются высокие радиационные дозы, особенно в тех случаях когда полная резекция опухоли невозможна (рис. 2). Предыдущий опыт применения ПТ продемонстрировал многообещающие результаты. Однако клинические доказательства по-прежнему ограничены из-за скудных проспективных данных о чувствительности и исходах опу-

холей относительно небольших групп пациентов.

Дальнейшие проспективные клинические исследования и международные крупные регистры изучают долгосрочный результат лечения опухолей и уменьшение побочных эффектов по сравнению с обычной фотонной радиотерапией.

История и доступность

Потенциал протонов для лечения рака известен уже более 70 лет. В 1946 году физик Роберт Уилсон из Гарвардского университета в Бостоне первым предложил использовать протоны в клинической практике из-за их уникальных физических свойств (3). Первоначально в физических лабораториях было создано сложное техническое оборудование. Первый клинический опыт применения протонного излучения был получен в 1950-х годах (4), но это не было основным направлением исследований в области физики протонов. В течение долгого времени технические проблемы устранялись очень медленно, и внедрение в клиническую практику облучения протонами представлялось слишком сложным. Прошли десятки лет, и в 1991 году первый медицинский протонный центр открылся в Лома-Линде, Калифорния, США (5). Были успешно внедрены устройства для современной высокоточной

technical features. By now, various delivery modes (scattering and scanning techniques) were established. Pencil beam scanning modalities were widely introduced and enabled delivery of intensity-modulated proton therapy (IMPT), the most precise kind of PT currently known [8]. Furthermore, efforts were made to optimize beam control, to rise of capacity, and to extend treatable indications. However, still today, almost each current proton facility is a prototype and not all proton centers provide all available modalities. In addition, not many facilities are able to offer PT for a high number of patients for all indications. Moving targets, e.g. lung or gastrointestinal tumors, interfere with the scanning technology and require compensation techniques, like respiratory-guided techniques and others. Therefore, only few centers can offer modern scanning PT for moving tumors. Even techniques requiring large or multiple fields, e.g. irradiation of the craniospinal axis, are complex and are not offered everywhere. Therefore, craniospinal irradiation remains a technical and logistical challenge for many centers treating tumors of the central nervous system (CNS). Modern proton facilities, such as WPE in Germany, use differ-

ent proton delivery modes. Intensity modulation resulting in improved protection of normal tissue and achieving individual dose gradients in the target area (simultaneous-integrated boost) as well as radiotherapy of the entire neuro-axis in CNS tumors are routinely applied. WPE is an example of a modern hospital-based facility, providing interdisciplinary state-of-the-art care besides a wide range of technical PT features enabling to treat a broad spectrum of clinical indications (Fig. 4).

Technique and Equipment

Technical equipment in PT is very complex requiring a team of highly qualified physicists, engineers, and software specialists behind the clinical scene. The protons need to be accelerated in cyclotrons. Accelerators used in PT typically generate maximum energy levels between 230 and 250 megaelectron volts (MeV) [9]. Thereby, for example protons reach speeds up to 180.000 kilometer per second, which is equivalent to approximately 60% of the speed of light. Until reaching the patient, the beam is guided in complex transportation systems and huge constructions, consisting of a vacuum tube accompanied by massive magnets, compound

радиотерапии, такой как радиотерапия с визуализационным наведением, и компьютерные системы для планирования лечения и расчета распределения дозы. Область применения ПТ начала стремительно расширяться. Сегодня в мире работают более 60 протонных центров для лечения онкологических больных, преимущественно в Северной Америке, Азии и Европе. Кроме того, в настоящее время строится еще 40, и 21 центр находится на стадии планирования (6, 7). В Европе функционируют 17 протонных центров (рис. 3). В Германии одним из шести является Западногерманский центр протонной терапии в Эссене (WPE).

Способы доставки и потенциал воздействия

Современный прогресс в области протонных технологий обеспечивает новое техническое оборудование. К настоящему времени уже используются различные способы доставки протонов (методы рассеяния и сканирования). Метод сканирования узким пучком стал широко использоваться и позволил проводить протонную терапию с модуляцией интенсивности (IMPT), наиболее точную в настоящее время методику ПТ (8). Кроме того, были предприняты усилия для оптимизации контроля пучка, повышения пропускной способности установки и расширения показаний к

лечению. Однако, до настоящего времени практически каждый протонный центр является отдельным опытным вариантом и не во всех из них предоставляются все доступные методики лечения. Кроме того, лишь в немногих могут предложить ПТ по всем возможным показаниям для большого числа пациентов. Движущиеся цели облучения, например, опухоли в легких или желудочно-кишечном тракте, затрудняют технологию сканирования и требуют дополнительных методов коррекции, таких как методики наведения дыхания и других. Поэтому только несколько центров могут предложить современную ПТ движущихся опухолей методом сканирования. Также методики с использованием больших или множественных полей, например, облучение краниоспинальной оси, являются сложными, и не предлагаются повсюду. Поэтому краниоспинальное облучение остается техническим и технологическим вызовом для многих центров лечения опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Современные протонные центры, такие как WPE в Германии, используют разные методы доставки протонного пучка. Обычной практикой является модуляция интенсивности, приводящая к улучшению защиты нормальной ткани и достижению индивидуальных градиентов дозы в целевой области (симультанный

Fig. 2: Dose plan for proton treatment of an astrocytoma grade III of a 1,5-year old girl. Images from planning system RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Sweden (reference: WPE)

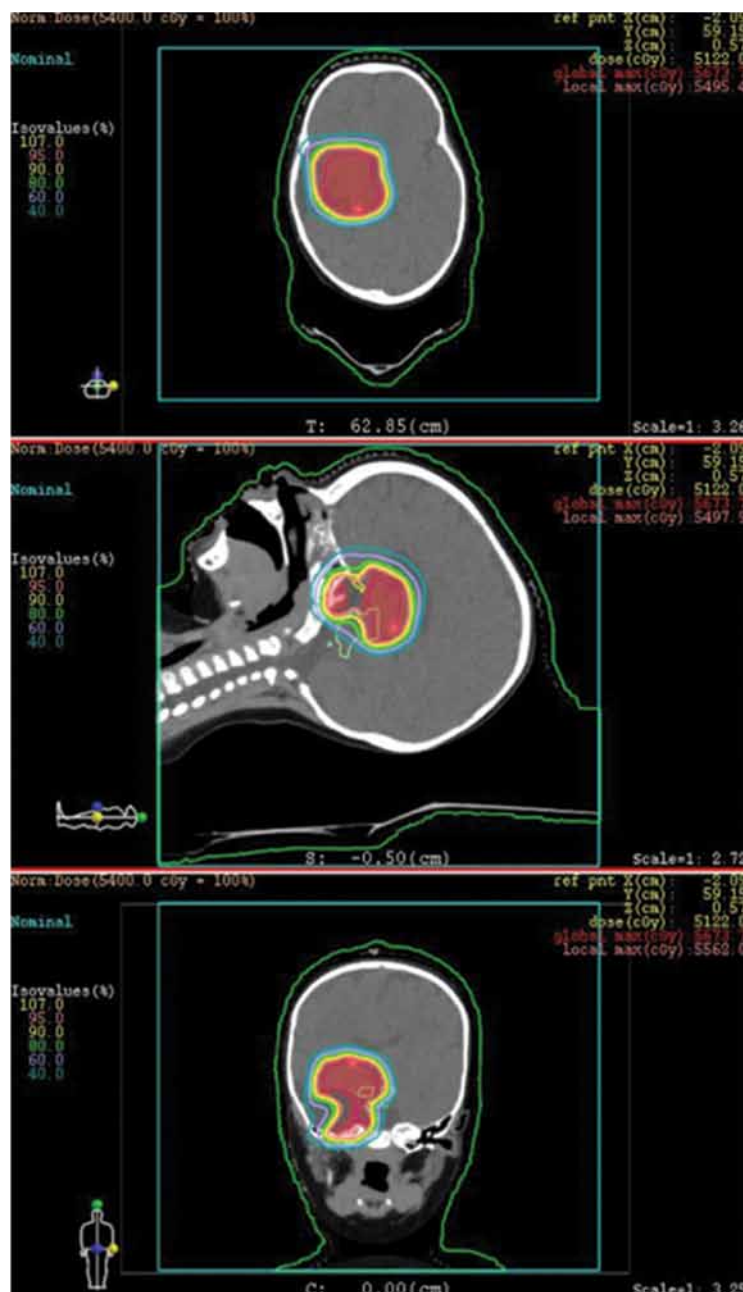


Рис. 2: План протонной терапии астроцитомы III степени у 1,5-летней девочки. Изображения из системы планирования RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Швеция (источник: WPE)

control systems, range shifters, other modulators, and scatterers (Fig. 5). The thin beam can be delivered by passive scattering or active scanning techniques needing different hard- and software. In the treatment room, fixed or rotatable nozzle constructions are installed (Fig. 6). Additional patient-customized hardware devices may be used to customize the beam to the individual tumor geometry. To ensure exact positioning during treatment devices like (head-)masks and vacuum bags help to immobilize the patient guided by imaging devices and laser systems (Fig. 7).

Clinical Experiences

At the end of 2015 more than 130,000 patients in total were treated with protons worldwide [10]. Rationale and previous results of PT treating the standard and most common diagnoses as well as promising indications are presented below.

Proton Beam Therapy in Ocular Tumors

Historically, treatment of ocular tumors by radical surgery with usually enucleation resulted in loss of eye and vision. For ocular melanoma the successful treatment with protons beams was established decades ago. Using PT, promising results

were achieved depending on tumor sizes while preserving the eyes and the vision in the majority of patients. Local tumor control rates of 95% were reported [11]. It has been demonstrated that especially in large and posteriorly situated tumors PT is favorable, in particular when tumor location is not reachable by brachytherapy [12].

интегрированный буст), а также лучевая терапия всей нейрооси при опухолях ЦНС.

WPE является примером современного медицинского учреждения, в котором помимо нескольких видов ПТ, предоставляется междисциплинарная высококвалифицированная помощь, что позволяет лечить широкий спектр заболеваний (рис. 4).

Техника и оборудование

Техническое оборудование для ПТ очень сложное и требует обслуживания с помощью целой команды специалистов, включая высококвалифицированных физиков, инженеров и специалистов в области программного обеспечения.

Протоны ускоряются в циклотронах. Ускорители, обычно используемые для ПТ, генерируют максимальные уровни энергии между 230 и 250 мегаэлектрон-вольт (МэВ)(9). Следовательно, протоны достигают скорости до 180 000 км в секунду, что эквивалентно примерно 60% скорости света. До того как достичь пациента, пучок лучей проходит через сложную транспортную систему и огромное устройство, состоящее из вакуумной трубки и массивных магнитов, а также сложную систему контроля, переключателей длины пробега и других модуляторов и рассеивателей (рис. 5). Тонкий луч может быть доставлен с помощью методов пассивного рассеяния или активного сканирования, требующих различного компьютерного оборудования и программного обеспечения. В лечебном кабинете установлены стационарные или вращающиеся сопловые устройства (рис. 6). Дополнительное аппаратное обеспечение позволяет настроить луч в соответствии с геометрией опухоли каждого пациента.



Fig. 3: Proton facilities in Europe

Рис. 3: Протонные центры в Европе



Fig. 4: Building of the WPE facility (reference: WPE)

Рис. 4: Строительство центра WPE (источник: WPE)

Proton Beam Therapy in Tumors of the Base of Skull

PT serves as the standard radiation procedure in the treatment of skull-base chordoma and chondrosarcoma. These tumors are highly locally aggressive. Total resections are rarely achievable without risking major impairments. Therefore, additional or definite radiotherapy is indicated to achieve better local control rates and to improve functional outcome after cure. Unfortunately, chordoma and chondrosarcoma are highly radio-resistant and therefore require very high doses. Vulnerable structures in close proximity, e.g. brainstem, optic nerve, and temporal lobe limit the delivery of sufficient dose with conventional techniques. Chordoma and chondrosarcoma were historically one of the first tumor types being successfully treated with high-precision PT [13]. By using protons, higher doses could be safely applied while improving outcome. Local tumor control rates were over 95% and 70% for chondrosarcoma and chordoma, respectively [14].

Even other malignancies located at or with infiltration of the skull-base, i.e. brain tumors, head and neck cancers, and other sinonasal malignancies were successfully treated with protons. Prior plan comparisons

to photon-based radiotherapy demonstrate better dose distribution, target coverage, and sparing of organs at risk. However, more clinical data are required to fully establish PT on a broader basis [12].

Proton Beam Therapy in Childhood Cancer

In order to reduce the risk of radiation sequelae, PT was introduced to the multidisciplinary treatment concepts of solid tumors in childhood already some time ago. In general, overall survival rates in childhood cancer are excellent (approximately 80%). However, survivors of childhood cancer diagnosis are particularly susceptible for radiation injury and secondary malignancies significantly affecting normal life or impairing quality of life. Children are very vulnerable to radiation-induced late toxicities due to their immature tissue. Furthermore, childhood cancer patients often experience a multimodality treatment burden due to surgery, and multi-drug chemotherapy besides irradiation. Therefore, advantages of PT are increasingly utilized to safely and effectively treat pediatric cancers and to reduce the stress of treatment. Published data on clinical outcomes in children are encouraging [15, 16]. Acute and late sequelae were acceptable and

Для обеспечения точного позиционирования пациента во время лечения используются маски и вакуумные мешки, которые помогают иммобилизовать пациента под контролем визуализационного оборудования и лазерных систем (рис. 7).

Клинический опыт

В конце 2015 года в общей сложности в мире с помощью протонной терапии было пролечено более 130 000 пациентов (10). Обоснование и предыдущие результаты ПТ при стандартных и наиболее распространенных диагнозах, а также перспективные показания приводятся ниже.

Протонная лучевая терапия при глазных опухолях

Исторически лечение опухолей глаза путем радикальной хирургии с энуклеацией приводило к потере органа и зрения. Но уже десятилетия меланому глаза успешно лечат с помощью протонного облучения. При проведении ПТ, в зависимости от размеров опухоли, были получены многообещающие результаты, и при этом у большинства пациентов были сохранены глаза и зрение. Также сообщалось, что показатель контроля опухоли составлял 95% (11). Было продемонстрировано преимущество в случае больших и расположенных сзади от глаза опухолей, особенно когда новооб-

разование было недоступно для брахитерапии (12).

Протонная лучевая терапия при опухолях основания черепа

ПТ является стандартной радиотерапевтической процедурой при лечении хордомы и хондросаркомы основания черепа. Эти опухоли отличаются локальной агрессивностью. Поэтому выполнить полную резекцию практически невозможно без риска серьезных неврологических нарушений. Поэтому в этих случаях показана дополнительная или основная лучевая терапия для достижения лучших показателей местного контроля и улучшения функционального результата после лечения. К сожалению, хордома и хондросаркома обладают высокой радиорезистентностью и поэтому требуют очень высоких доз. Уязвимые структуры в непосредственной близости от опухоли, например, мозговой ствол, зрительный нерв и височная доля головного мозга, ограничивают применение достаточной дозы с помощью обычных радиотерапевтических методов. Хордома и хондросаркома исторически стали одними из первых типов опухолей, которые успешно лечили с помощью высокоточной ПТ (13). При использовании протонного облучения стало возможным безопасно применять более высокие дозы при одновре-

tumor control rates comparable to photon-treated cohorts. Recently, data on endocrine function and quality of life in brain tumor patients suggest advantages when applying PT [17]. In future, more data on post-therapeutic quality of life and neurocognitive function will emerge.

In Germany, PT is widely implemented into the interdisciplinary concepts of the Society of Pediatric Oncology and Haematology (GPOH) and the European Society of Pediatric Oncology (SIOPE). In localized brain and sarcomatous tumors, treatment with protons was successfully established, especially with regard to very young ages. However, any radiation therapy in young children requires particular expertise and logistics. For infants and very young children, sedation may be required to guarantee exact position in daily treatment. A multidisciplinary team has to ensure the well-being of the children to administer concomitant chemotherapy and to manage emergencies. Despite all efforts, many centers are ready to take on childhood cancer patients due to the expecting benefit. In Europe, the number of children treated with protons has doubled in the last two years, to up to now over 400 children per year. It is

estimated that two out of three are treated in Germany. The WPE in Germany is specialized in treating children and offers the most significant pediatric program in Europe. A team consisting of pediatricians, experienced radiotherapists, anesthetists and nurses, which are specialized in infant care, is well established and has gained an enormous experience. Additionally, at WPE a child life specialist provides age-appropriate preparation for medical procedures and supports the whole family.

Proton Beam Therapy in Prostate Carcinoma

Radiotherapy is one standard treatment option for prostate carcinoma. It is well understood, that relatively high radiation doses (over 70 Gy) are necessary to successfully treat localized prostate carcinoma. Due to its particularly physical characteristic, PT is an appropriate tool to escalate radiation doses while reducing radiation-induced gastrointestinal and urogenital sequelae. A very early randomized study investigated the feasibility of PT applying a dose escalation and demonstrated the successful use of protons by irradiating prostate cancer [18]. However, superiority of PT when compared to other modern high-precision radiotherapy tech-

менном улучшении результатов. Местные уровни контроля опухоли составляли более 95% и 70% для хондросаркомы и хордомы, соответственно (14). Также другие злокачественные опухоли, расположенные в области основания черепа или инфильтрирующие эту область — опухоли головного мозга, рак головы и шеи и другие синоназальные злокачественные новообразования, были успешно излечены с помощью протонов. Сравнение предварительного плана ПТ с таковым при фотонной радиотерапии демонстрирует лучшее распределение дозы, целевой охват и щажение органов в зоне риска. Однако для того, чтобы применять ПТ более широко, требуется больше клинических данных (12).

Протонная лучевая терапия рака у детей

Некоторое время назад, с целью уменьшения риска радиационных осложнений, ПТ была включена в мультидисциплинарную концепцию лечения солидных опухолей у детей. В целом, в настоящее время показатель общей выживаемости при детском раке достаточно высокий (примерно 80%). Тем не менее, дети, перенесшие рак, особенно предрасположены к радиационному повреждению и вторичным злокачественным образованиям, существенно влияющим на нормальную жизнь

и ухудшающим ее качество. Они очень восприимчивы к поздней радиационно-индуцированной токсичности из-за незрелости тканей. Кроме того, пациенты с онкологическими заболеваниями часто испытывают тяжелое бремя мультимодальной терапии, которая включает, помимо облучения, хирургическое вмешательство и многокомпонентную химиотерапию. Таким образом, преимущества ПТ все чаще используются для безопасного и эффективного лечения педиатрического рака и снижения стресса лечения.

Опубликованные данные о клинических результатах у детей обнадеживают (15, 16). Острые и поздние осложнения были допустимыми, а показатели контроля опухоли были сопоставимы с таковыми в группах пациентов, которые получали фотонную радиотерапию. Недавно полученные данные об эндокринной функции и качестве жизни пациентов с опухолями головного мозга указывают на преимущества ПТ. В будущем появится больше данных о посттерапевтическом качестве жизни и сохранности нейрокогнитивной функции (17). В Германии ПТ включена в междисциплинарные концепции терапии Общества педиатрической онкологии и гематологии (GPOH) и Европейского общества педиатрической онкологии (SIOPE).



Fig. 5: View on beamline and cyclotron (reference: iba)

Рис. 5: Вид на линию луча и циклотрон (источник: iba)

niques being available today was not demonstrated yet, and is still controversially discussed [12]. There is no doubt that dose load to rectal wall volume can be reduced with protons. Application of protons might be particularly beneficial if extended radiation volume is required for higher stage prostate cancer patients. For example, if radiation of seminal vesicle or lymph nodes has to be covered by radiation, PT may have significant advantages over conventional techniques to spare normal tissue.

Proton Beam Therapy in Brain Tumors, Sarcomas, and Head and Neck Cancers
Brain tumors (e.g. glioma, meningioma), head and neck cancers (e.g. nasopharyngeal carcinoma), and sarcomas in adults are already routinely treated with protons in facilities to date.

PT is particularly advantageous for tumors of the CNS due to their precise, local high-intensity without spreading widely low and medium doses resulting in sparing critical structures

Протонотерапия была успешно применена при локализованных мозговых и саркоматозных опухолях, особенно у детей младшего возраста. Однако любая лучевая терапия у маленьких пациентов требует особой квалификации и обеспечения.

Подросткам и маленьким детям может потребоваться седация, чтобы обеспечить точное положение при ежедневных сеансах протонотерапии. Междисциплинарная команда должна обеспечить благополучие детей во время проведения сопутствующей

химиотерапии и помощь при острых осложнениях. Несмотря на все сложности, многие протонные центры, учитывая ожидаемые хорошие результаты терапии, готовы принимать детей с раком на лечение. В Европе число детей, которые лечились с помощью протонной терапии, за последние два года удвоилось, и в настоящее время составляет более 400 детей в год. По оценкам, двое из трех детей лечатся в Германии.

WPE в Германии также специализируется на лечении детей и

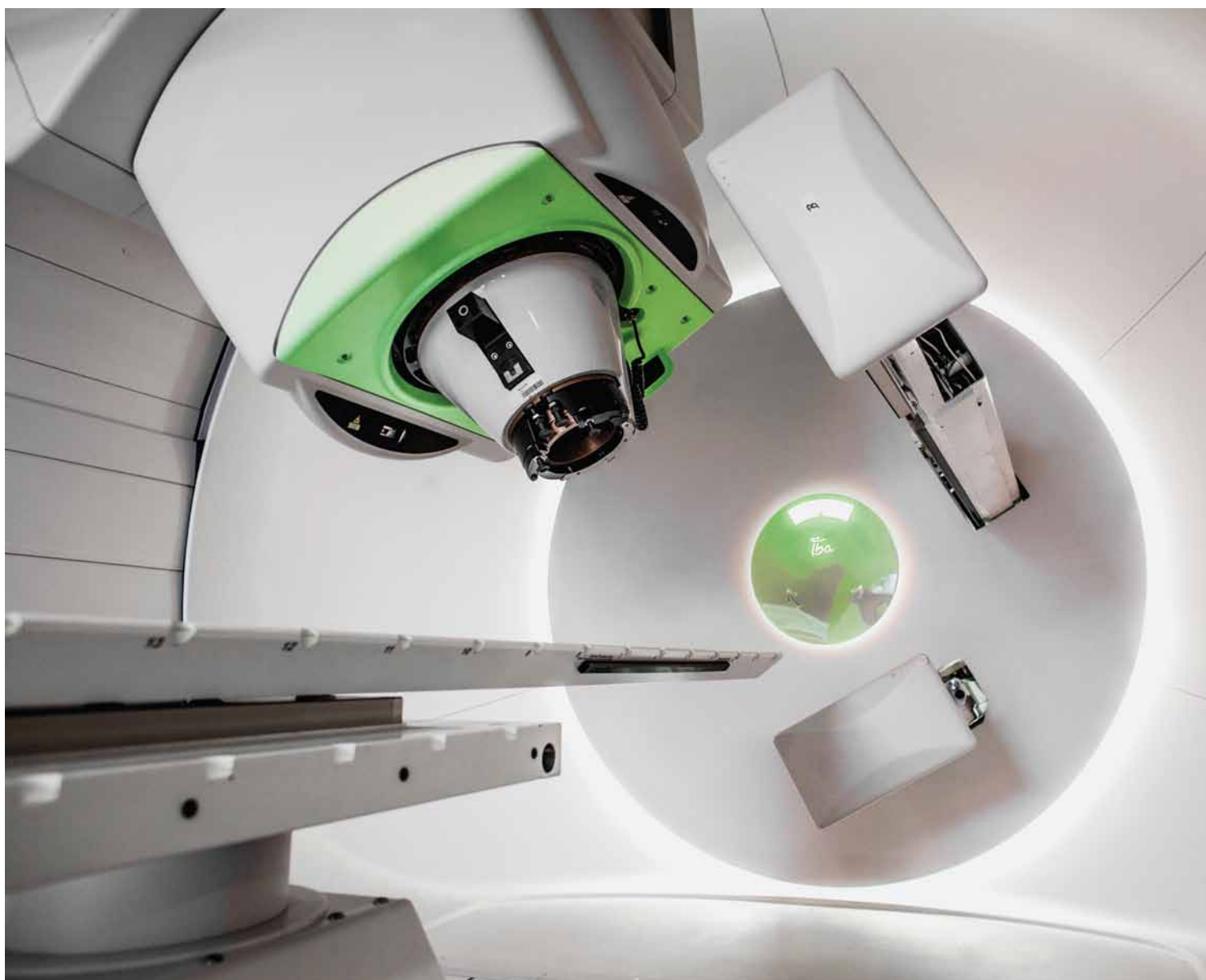


Fig. 6: Treatment room with rotatable gantry (reference: WPE)

Рис. 6: Комната для лечения с вращающимся гентри (источник: WPE)

and reducing overall brain dose [19]. At WPE, most treated diagnoses in adult patients were CNS malignancies (36%), followed by sarcomatous tumors (29%) and head and neck cancers (19%).

Previous analyses of the in-house, prospective register showed promising results supporting safety, good tolerance, and excellent feasibility of PT.

Proton Beam Therapy in Gastrointestinal Tumors

Moreover, patients with other malignancies could benefit from advantages of PT. In several gastrointestinal tumors (e.g. liver, esophageal, and pancreatic cancer) PT is promising due to possibility of safe dose escalation for achieving sufficient curative radiation doses and of avoiding radiation-induced toxicity to sensitive

предлагает самую большую педиатрическую программу в Европе. Команда состоящая из педиатров, опытных радиотерапевтов, анестезиологов и медсестер, имеющих квалификацию по уходу за детьми, хорошо располагает огромным опытом. Кроме того, в WPE детский психолог обеспечивает пациентам соответствующую возрасту подготовку к медицинским процедурам и поддержку всей семьи.

Протонная лучевая терапия при карциноме предстательной железы

Радиотерапия является одним из стандартных методов лечения рака предстательной железы. Хорошо известно, что для эффективного лечения локализованной карциномы простаты необходимы относительно высокие дозы облучения (более 70 Гр). Благодаря особенным физическим характеристикам, ПТ

tissues of the gastrointestinal and genitourinary system. Until now, the number of patients with gastrointestinal malignancies treated with protons is already small. However, the majority of ongoing clinical trials focus on gastrointestinal tract tumors [20]. Most previous experiences using protons are made in treating hepatocellular carcinoma resulting in high local tumor control rates of 80-95% with low hepatotoxicity [21].

Conclusion and Outlook

Physical advantage of PT enables exactly tailored irradiation while reducing risk for radiation-induced toxicities and secondary malignancies. Since decades, proton beams are successfully applied to treat tumors at difficult sites nearby sensitive normal structures. In particular, ocular malignancies, base of skull tumors, and pediatric cancers are already widely accepted as standard indications for PT. Moreover, protons are applied in radiotherapy of prostate carcinoma since decades. Additionally, adult CNS tumors, sarcomas, and head and neck are routinely treated by now. Even further diagnoses, e.g. gastrointestinal tumors are increasingly referred to PT. However, in Europe only a few facilities are equipped to

offer PT for a wide spectrum of indications, depending on technical equipment and clinical focus. Therefore, in future, an increasing use of protons have to be expected in new indications also covering moving targets like breast cancer or lung. Intensity modulation and complex treatments are available nowadays in several modern centers, like the WPE in Germany. Gantry design, treatment delivery, clinical imaging, and treatment planning systems of proton facilities are continuously optimized and will expand clinical portfolio of PT. Clinical research is ongoing. International trials and registries collect prospective data, analyze feasibility and clinical long-term effectiveness as well as reveal most suitable patient groups for PT.

является подходящим инструментом для обеспечения высокой дозы облучения при уменьшении радиационноиндуцированных желудочно - кишечных и урогенитальных осложнений.

Во время рандомизированного исследования, в котором изучалось применение ПТ с экскалацией дозы, было продемонстрировано успешное использование протонов при облучении злокачественной опухоли предстательной железы (18).

Однако, превосходство РТ по сравнению с другими современными высокоточными методами лучевой терапии еще не было продемонстрировано, и до сих пор является предметом дискуссий (12). Но уже нет сомнений в том, что при протонотерапии радиационная доза на область прямой кишки может быть уменьшена. Применение протонотерапии может быть особенно целесообразным у пациентов с распространенным раком предстательной железы, когда требуется увеличение объема облучения. Например, если необходимо облучение семенных пузырьков или лимфатических узлов, ПТ может иметь значительные преимущества по сравнению с обычными методами, поскольку щадит нормальную ткань.

Протонная лучевая терапия при опухолях головного мозга, саркомах и раке головы и шеи
Опухоли головного мозга (напри-

мер, глиому, менингеому), рак головы и шеи (например, носоглоточную карциному) и саркомы у взрослых пациентов уже нередко лечат с помощью протонной терапии в специализированных центрах.

РТ имеет преимущества при лечении опухолей ЦНС за счет ее точности, местной высокой интенсивности без широкого распространения низких и средних доз, что сохраняет близкорасположенные жизненно важные структуры и снижает общую дозу облучения на головной мозг (19). В WPE у взрослых пациентов чаще всего проводилось лечение по поводу злокачественных новообразований ЦНС (36%), саркоматозных опухолей (29%) и рака головы и шеи (19%).

Предыдущий анализ собственного проспективного регистра показал многообещающие результаты, обеспечивающие безопасность, хорошую переносимость и целесообразность ПТ.

Протонная лучевая терапия при опухолях желудочно-кишечного тракта

Пациенты с другими злокачественными новообразованиями при проведении ПТ также могут получить ряд преимуществ. При некоторых желудочно-кишечных опухолях, например, печени, пищевода и поджелудочной железы, ПТ является многообещающим методом за счет возможности безопасной экскалации дозы

Literature

- [1] Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;113:77-83.
- [2] Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1999;51:257-71.
- [3] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47:487-91.
- [4] Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Mc CR, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer research*. 1958;18:121-34.
- [5] Couttrakon G, Hubbard J, Johanning J, Maudsley G, Slaton T, Morton P. A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator. *Medical physics*. 1994;21:1691-701.
- [6] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities under construction (update June 2017). Available from: <https://ptcogch/index.php/facilities-under-construction> (last accessed 28062017).
- [7] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in a planning stage. Available from <https://ptcogch/index.php/facilities-in-planning-stage> (last accessed 28062017).
- [8] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;109:26-44.
- [9] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in operation (last update: April 2017). Available from <https://ptcogch/index.php/facilities-in-operation> (last accessed 28062017).
- [10] Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2015). Available from: https://ptcogch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015pdf (accessed 17 February 2017).
- [11] Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chinese clinical oncology*. 2016;5:50.
- [12] Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103:8-11.
- [13] Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, et al. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *Journal of neurosurgery*. 1982;56:377-85.
- [14] Weber DC, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, Walser M, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120:169-74.
- [15] Weber DC, Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, Niggli FK, Schneider R, et al. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63:1731-6.
- [16] Rieber JG, Kessel KA, Witt O, Behnisch W, Kulozik AE, Debus J, et al. Treatment tolerance of particle therapy in pediatric patients. *Acta oncologica*. 2015;54:1049-55.
- [17] Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 2015;18:881-7.
- [18] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:1106-11.
- [19] Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: status report. *Klin Padiatr*. 2010;222:127-33.
- [20] Mishra MV, Aggarwal S, Bentzen SM, Knight N, Mehta MP, Regine WF. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97:228-35.
- [21] Yeung RH, Chapman TR, Bowen SR, Apisarnthanarax S. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Expert review of anticancer therapy. 2017;1-14.

для достижения достаточной терапевтической дозы облучения, и в тоже время предотвращения радиационной токсичности чувствительных тканей желудочно-кишечной и мочеполовой систем. В настоящий момент число пациентов с желудочно-кишечными злокачественными новообразованиями, которые лечились с помощью ПТ, еще невелико. Однако большинство текущих клинических исследований этого метода радиотерапии фокусируются на опухолях желудочно-кишечного тракта (20). В основном предыдущий опыт такой терапии был получен при лечении гепатоцеллюлярной карциномы и продемонстрировал высокий показатель локального контроля опухоли 80-95% при низкой гепатотоксичности (21).

Заключение и перспективы

Физические преимущества ПТ позволяют точно подобрать дозу облучения при снижении риска радиационной токсичности и вторичных злокачественных новообразований. В течение десятилетий протонная лучевая терапия успешно применяется для лечения опухолей со сложной локализацией вблизи чувствительных нормальных структур. В частности, опухоли глаза, основания черепа и злокачественные опухоли у детей уже признаны в качестве стандартных показаний

для ПТ. Кроме того, протонотерапия уже более десяти лет применяется при раке предстательной железы.

Также в настоящее время протонотерапия стала рутинным методом лечения опухолей ЦНС, сарком головы и шеи у взрослых пациентов. Даже такие заболевания как, например, желудочно-кишечные опухоли, все чаще лечат с помощью ПТ.

Однако в Европе только несколько центров с соответствующим оборудованием предлагают, в зависимости от технического оснащения и клинической специализации, ПТ для широкого спектра показаний. В будущем следует ожидать использования протонотерапии при опухолях, связанных с движущимися органами, например, при раке молочной железы или легких. Модуляция интенсивности и другие сложные технологии доступны в настоящее время в современных протонных центрах, таких как WPE в Германии.

Устройство гентри, методы облучения, клиническая визуализация и системы планирования лечения в центрах протонной терапии постоянно оптимизируются, что расширяют клиническое портфолио ПТ. Продолжаются клинические испытания.

Международные исследования и реестры собирают проспективные данные, анализируют целесообразность и клиническую долгосрочную эффективность, а также выявляют наиболее подходящие группы пациентов для ПТ.

Dr. Sabine Frisch (MD)
Dr. Stefanie Schulze Schleithoff (MD)
Dr. Dirk Geismar (MD)
Sarah Peters (MD)
Dr. rer.nat. Paul-Heinz Kramer
Prof. Dr. Beate Timmermann (MD)

University Hospital Essen
Clinic for Particle Therapy
West German Proton Therapy
Center Essen (WPE)
West German Cancer Center
45157 Essen, Germany
www.wpe-uk.de
wpe@uk-essen.de



Fig. 7: Customized mask to ensure precise radiation of the head (reference: WPE)

Рис. 7: Индивидуальная маска для обеспечения точного облучения головы (источник: WPE)

State-of-the-Art: Diagnostics and Therapy with Hereditary Breast Cancer and Gynaecological Tumour Diseases

Современная диагностика и терапия наследственного рака молочной железы и гинекологических опухолевых заболеваний

The knowledge of genetic and non-genetic risk factors among women with a family history of breast cancer and other gynaecological tumour diseases is constantly increasing. DNA tests can be offered more cost-effectively, and can always be implemented more quickly. The following article presents the level of knowledge at the moment and provides an insight into future developments.

Multiple molecular events of a genetic and epigenetic nature are held responsible for the pathogenesis of breast cancer and ovarian cancer.

Familial clustering, described for the first time in 1866 by Paul Broca, is regarded as one of the most important risk factors. Based on mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 (1, 2) discovered in the mid-90s and clearly associated with the pathogenesis of breast cancer and ovarian cancer, the technical progress in the field of genetic analysis due to "next-generation sequencing" (NGS) in recent times enables an increasingly faster identification of other high-risk genes and risk genes in translational

research projects. Mutations in BRCA1/2 are found in approximately 20-25% of examined high-risk families, and approximately 9% of mutations are additionally found in nine other "core" genes. Eleven so-called "core" genes as well as another 84 genes (e.g. the high-risk genes BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1 and TP53, as well as the risk genes CHEK2, ATM and FANCM for breast cancer and RAD51C/D and BRIP1 for ovarian cancer) are currently being examined on a routine basis within the scope of multigene analyses (3, 4).

The so-called "hereditary colorectal cancer genes" MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 are also currently in the validation phase for breast cancer and ovarian cancer. For patients with mutations in these genes, the "Lynch syndrome", also known as hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), which is primarily associated with a significant increase of risk for colorectal cancer, but is also significantly associated with other cancers (especially endometrial cancer), was involved in the past.

Знания о генетических и негенетических факторах риска у женщин с семейной историей рака молочной железы и других гинекологических опухолевых заболеваний постоянно увеличиваются. ДНК тестирование становится более эффективным экономически и быстрее вводится в практику. Наша обзорная статья представляет уровень знаний в этой области на данный момент и дает представление о будущих перспективах.

За патогенез рака молочной железы и рака яичников ответственны множественные молекулярные механизмы генетической и эпигенетической природы. Семейная кластеризация, описанная впервые в 1866 году Полом Брока, считается одним из наиболее важных факторов риска.

В последнее время технический прогресс в области генетического анализа на базе обнаруженных в середине 90-х годов мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (1, 2), ассоциированных с патогенезом рака молочной железы и рака яичников, позволяет с помощью «секвенирования следующего поколения» (NGS) в трансляцион-

ных исследовательских проектах более быстро идентифицировать другие гены обычного и высокого риска.

Мутации BRCA1 / 2 обнаруживаются примерно у 20-25% обследованных семей с высоким риском, и дополнительно выявляется приблизительно 9% мутаций в других девяти «основных» генах.

Одиннадцать так называемых «основных» генов, а также 84 других гена (например, гены высокого риска BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1 и TP53, а также гены умеренного риска рака молочной железы CHEK2, ATM и рака яичников FANCM и RAD51C / D and BRIP1) в настоящее время регулярно исследуются в рамках мультигенного анализа (3, 4).

Методы исследования так называемых «наследственных генов колоректального рака» MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 также в настоящее время находятся на стадии валидации применения у пациентов с раком молочной железы и раком яичников.

Для пациентов с мутациями в этих генах и «синдромом Линча» (также известным как «на-

Table 1: Risk groups of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Risk Groups of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer
2 BC, 1 diagnosed $\leq 51y$
3 BC of close blood relatives
1 BC and 1 OC of close blood relatives, diagnosed at any age
1BC diagnosed $\leq 36y$
1 BC of both breast sides and first diagnosis $\leq 51y$
1 BC + 1 OC, both diagnosed in an individual person
1BC triple-negative, diagnosed $\leq 49y$
1 ovarian cancer (G3, serous) $\leq 79y$
Healthy relatives with a heterozygote risk $\geq 20\%$ of lifetime risk $\geq 30\%$
BC: breast cancer, OC: ovarian cancer

During initial diagnosis, ~25% of primary endometrial cancers are characterised as so-called "microsatellite instability" (MSI) due to mutations in the genes MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. In light of new clinical trial data, this characterisation will increasingly have a therapeutic consequence in the future.

Consequently, microsatellite instability is meanwhile being routinely examined during initial diagnosis of endometrial cancer within the scope of general pathological diagnostics at the Ludwig-Maximilians University of Munich (LMU) Department of Gynaecology and Breast Center. In addition to possible additional therapeutic options, supplementary genetic counselling and possibly further diagnostics will also be offered in the event of positive findings.

The detection of a BRCA1 mutation in a family with several diseases is associated with a lifetime risk of up to 80% for breast cancer and a lifetime risk of up to 55% for ovarian cancer (5). The corresponding likelihoods of disease for BRCA2 are 60-70% and somewhat lower (~20%). The average age at onset among patients with a BRCA1 mutation, mid to end-forties, is a

decade of life lower than with an existing BRCA2 mutation. An increased contralateral risk of breast cancer is common to both forms compared to sporadic forms.

There are other highly penetrant genes for breast cancer, but these are only very rarely altered and usually become manifest in connection with specific syndromes.

For example, a mutation in the TP53 gene can be exposed as Li-Fraumeni syndrome (LFS), which is associated with the occurrence of breast cancer at a particularly young age, and with other malignant tumours such as sarcomas, brain tumours or leukaemias. Women with a TP53 mutation have the highest risk of breast cancer with an up to 6-fold increased risk compared to the general population (6,7).

следственный неполипозный колоректальный рак» (HNPCC)), ассоциированным со значительным увеличением риска колоректального рака, а также другими видами рака (особенно раком эндометрия), это было сделано ранее.

При первоначальном диагнозе ~25% первичных опухолей эндометрия характеризует так называемая «микросателлитная нестабильность» (MSI) вследствие мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. В свете новых данных клинических исследований данная характеристика будет иметь все большее значение для терапии.

Поэтому микросателлитная нестабильность исследуется при установлении диагноза рака эндометрия наряду со всеми другими диагностическими обследованиями в Гинекологической клинике Университета Людвига-

Таблица 1: Группы риска согласно рекомендаций Немецкого консорциума по изучению и лечению наследственного рака молочной железы и яичников

Максимилиана (LMU) в Мюнхене. Кроме того, в случае положительных результатов, предлагается дополнительное генетическое консультирование и, при необходимости, дальнейшая диагностика. Обнаружение BRCA1 мутации в семье с несколькими случаями рака ассоциировано с 80% риском развития рака молочной железы в течение жизни и 55% пожизненным риском возникновения рака яичников (5). Соответствующая вероятность этих заболеваний при BRCA2 мутации составляют 60-70% и чуть ниже ~20%.

Средний возраст начала заболевания у пациентов с мутацией BRCA1 составляет 45 - 50 лет, что на десять лет меньше, чем при мутации BRCA2. Повышенный риск развития рака в контралатеральной молочной железе, по сравнению с спорадическими формами, существует при обеих мутациях.

Существуют другие пенетрантные гены рака молочной железы, но они очень редко повреждаются и обычно проявляются при определенных синдромах. Например, мутация в гене TP53 обнаруживается при синдроме Ли-Фраумени (LFS), который ассоциирован с возникновением рака молочной железы в особенно молодом возрасте и с другими злокачественными опухолями,

Table 2: Short version of recommendations for an intensified early diagnostic program and preventive methods in genetic high risk assessment

Short Version of Recommendations for an Intensified Early Diagnostic Program and Preventive Methods in Genetic High Risk Assessment			
Mutation	Intensified Diagnostic Program	Prophylactic Mastectomy	Prophylactic Adnexectomy
ATM	+	-	-
BRCA1/BRCA2	+	+ (optional)	+, at the age of 40 or 5y before earliest case
CDH1	+	Individual cases [^]	-
CHEK2	+*	-	-
PALB2	+	Individual cases [^]	-
RAD51C(FANCO) und RAD51D, BRIP1	+*	-	+, postmenopausal or 5y before earliest case
TP53	+	Individual cases [^]	-
(full version: http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung) [^] in dependence of family tree and concurrent risks * in dependence of genetic risk (in premenopausal cases) - no recommendation + recommendation			

The most frequently mutated high-risk gene for hereditary breast cancer after the BRCA1/2 genes is the PALB2 gene (8,9). The risk of breast cancer is more than 50% (OR4-7).

The risk of developing breast cancer (clustered by lobular type) by age 50 in the event of a CDH1 mutation (10) is currently up to 10% and can increase to a risk of up to 50% up to age 80.

Interdisciplinary Consultation with Risk Assessment and Clinical Recommendations

Identification by the primary attending physicians is an important prerequisite and a crucial first step in the optimal care of families with an increased risk of familial breast cancer and ovarian cancer. This generally occurs through licensed medical specialists providing primary care or in the course of treatment at specialised breast cancer and gynaecological cancer centers. In accordance with German guidelines, high-risk patients and/or their relatives should make an appointment for consultation at specialised centres (consortium centres and cooperation partners of specialised breast cancer and gynaecological cancer centers). In addition to the proven risk groups (Table 1), an individual

case of ovarian cancer with serous histology and poor degree of differentiation (up to 79 years of age), or an individual case of triple-negative breast cancer up to age 50 can also be tested since recently.

Early Detection and Prophylaxis

For those seeking advice due to a pathogenic mutation in one of the genes ATM, CDH1 and PALB2, participation in a screening programme in Germany starts from age 30, in the event of TP53 mutations from age 20, or respectively 5 years before the earliest age at onset of breast cancer within

такими как саркомы, опухоли головного мозга и лейкозы. Женщины с мутацией TP53 имеют самый высокий риск развития рака молочной железы с 6-кратным увеличением вероятности заболевания по сравнению с общей популяцией (6, 7). Наиболее часто мутирующим геном высокого риска для наследственного рака молочной железы после BRCA1 / 2 генов является ген PALB2 (8, 9): риск рака молочной железы при такой мутации составляет более 50% (OR4-7). Риск развития рака молочной железы лобулярного типа в случае мутации CDH1 (10) достигает 10% к 50 годам и может увеличиться до 50% к 80 годам.

Таблица 2: Краткая версия рекомендаций по ранней интенсифицированной диагностике и профилактике рака при высоком генетическом риске

Междисциплинарная консультация с оценкой риска и клиническими рекомендациями

Выявление наследственного характера рака первичными лечащими врачами является важной предпосылкой и первым шагом для оказания специализированной помощи семьям с повышенным риском семейного рака молочной железы и рака яичников.

Обычно это происходит с помощью медицинских специалистов, оказывающих первичную помощь, или во время лечения в специализированных маммологических и гинекологических онкологических центрах.

В соответствии с последним немецким руководством, пациенты с высоким риском и / или их родственники должны быть направлены на консультацию в специализированный центр (в один из центров Немецкого консорциума по изучению и лечению наследственного рака молочной железы и яичников или в партнерский центр отделений рака молочной железы и гинекологических онкологических заболеваний).

Раннее выявление и профилактика

Для тех, кто обратился за консультацией по поводу патогенной мутации в одном из генов ATM, CDH1 и PALB2, участие в программе скрининга в Германии

the family. It ends with 70 years of age and includes annual ultrasonography and MRI examinations (last dependent of the density classification in mammography). Ultrasonography is recommended on a semi-annual basis for TP53 and PALB2 as well as for BRCA1 and BRCA2. Depending on the mammary gland density, a mammography at intervals of 1-2 years is additionally conducted from 40 years of age.

For non-mutation carriers with an increased genealogical risk, the screening programme is currently offered from age 30-50, and after that routine mammography screening is available.

The decision for prophylactic operative measures means the maximum possible reduction of risk, even if complete certainty also cannot be obtained as a result of this. In this context, most women also opt for a simultaneous reconstruction of the breast by means of silicone implants or autologous tissue.

Prophylactic adnexectomy is increasingly gaining importance, since not only an effective reduction of risk by approx. 95 % (with respect to the risk of ovarian cancer) can be attained by this, but the risk of breast cancer (particularly

for BRCA2 carriers) can also be very positively influenced. An explicit age recommendation for the surgical procedure cannot be derived yet from the current data situation. In consideration of the increasing incidence of ovarian cancer from age 40, the operation is said to be sensible here, but always taking into account the individual situation of the person concerned.

Table 2 shows current recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for early detection and prophylaxis. In addition, these recommendations are always updated and available at <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>. In the meantime, up to 40% of high-risk patients throughout Europe and internationally opt for such a step in terms of a bilateral mastectomy and/or bilateral adnexectomy (11).

Therapeutic Approaches in Case of Illness

In particular, direct therapeutic consequences from the genetic findings currently result during the detection of a pathogenic BRCA1 or BRCA2 mutation with recurrent ovarian cancer. At this time, the mutation detection in BRCA1 and BRCA2 is a prerequisite among these patients for maintenance

начинается с 30 лет, в случае мутации TP53 — с 20 лет, или за 5 лет до самого раннего возраста, в котором в семье был диагностирован рак.

Программа продолжается до 70-летнего возраста и включает в себя ежегодные УЗИ и МРТ-исследование (назначается в зависимости от показателя плотности груди при маммографии). Ультрасонография на полугодовой основе рекомендуется для TP53 и PALB2, а также для BRCA1 и BRCA2. В зависимости от плотности молочной железы, дополнительно с 40 лет проводится маммография с интервалом 1-2 года.

Для носителей мутаций с повышенным генеалогическим риском программа скрининга в настоящее время предлагается в возрасте от 30 до 50 лет; после этого проводится обычный маммографический скрининг.

Решение в пользу профилактической хирургии означает максимально возможное снижение риска, даже при отсутствии полной уверенности в таком результате. В этом случае большинство женщин предпочитают одновременную реконструкцию груди с помощью силиконовых имплантатов или аутологичной ткани.

Профилактическая аднексэктомия приобретает все большее

значение, поскольку не только снижает риск развития рака яичников на 95 %, но и риск рака возникновения рака молочной железы (особенно для носителей BRCA2).

Четких рекомендаций относительно оптимального возраста для хирургической процедуры при теперешней ситуации с данными не существует. Учитывая увеличение заболеваемости раком яичников с 40 лет, операция считается разумной в этом возрасте, но всегда необходимо учитывать индивидуальную ситуацию.

В Таблице 2 приведены последние рекомендации Немецкого консорциума по изучению и лечению наследственного рака молочной железы и яичников относительно раннего выявления и профилактики этих видов рака. Эти рекомендации постоянно обновляются и доступны по адресу <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>.

В настоящее время до 40% пациентов с высоким риском по всей Европе и по всему миру в качестве метода профилактики рака выбирают двустороннюю мастэктомию и / или двустороннюю аднексэктомию (11).

Терапевтические подходы в случае болезни

Обнаружение патогенной мутации BRCA1 или BRCA2 у пациентов с рецидивирующим раком

therapy with a PARP inhibitor. In previous study data, the therapeutic effect on mutation carriers had quite clearly shown that the BRCA mutation status was classified as a predictive test that predicts the response of PARP inhibitor therapy (12). But notwithstanding the above, the knowledge of mutation status with ovarian cancer is also of great relevance for assessment of the clinical course, since mutation carriers have a better overall prognosis and renewed therapy-free intervals are possible in the event of a recurrence. This is why in the meantime all patients with ovarian cancer are already offered counselling in the genetic consultations upon initial diagnosis.

In case of breast cancer platin-based therapies are demonstrably effective chemotherapeutic agents. Studies are currently being conducted on the use of parp-inhibitors with breast cancer. Initial results for the adjuvant are expected next year.

New Genetic Diagnostics

State-of-the-art laboratory diagnostics are also being now conducted since recently within the scope of special consultation hours for counselling with regard to hereditary breast cancer and ovarian cancer es-

tablished at the Ludwig-Maximilians University of Munich (LMU), Department of Gynaecology and Breast Center over 20 years ago. The offer encompasses the multigene panel diagnostics (TruRisk®) established by the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer; in addition, exome sequencing can also be offered.

The presentation of affected female and male patients who are suffering from breast cancer, ovarian cancer or endometrial cancer occurs via the genetic risk consultation hours. In addition to the detailed case history, a genealogical tree with resulting risk profile will also be compiled in this connection. Depending on this constellation, a genetic test will be conducted afterwards. The test is established for mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, and provides patients with a high degree of certainty and additional information with regard to therapeutic options in the event of illness.

New high-risk genes and risk genes can now also be quickly and reliably identified through the technical progress in the field of genome analysis by means of "next-generation sequencing". As one of the leading members of the Ger-

ячников требует изменения терапевтического подхода. Выявление мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у этих пациентов является предпосылкой для поддерживающей терапии ингибитором PARP. Данные предыдущих исследований их терапевтического эффекта у носителей мутаций совершенно ясно показали, что BRCA статус классифицируется как прогностический тест, который предсказывает ответ на лечение ингибитором PARP (12). Кроме этого знание статуса генной мутации при раке яичников также имеет большое значение для оценки клинического течения, поскольку носители мутаций имеют лучший общий прогноз и у них допускаются периоды без терапии. Вот почему всем пациентам с раком яичников предлагаются генетические консультации при первоначальной диагностике.

В случае рака молочной железы самыми эффективными химиотерапевтическими средствами являются препараты на основе платины. В настоящее время ведутся исследования по применению PARP ингибиторов при раке молочной железы. Первоначальные результаты адъювантной терапии ожидаются в следующем году.

Новая генетическая диагностика

С недавнего времени в рамках

специализированных консультаций по поводу наследственного рака молочной железы и рака яичников, которые были организованы в отделении гинекологии и маммологическом центре в Университете Людвиг-Максимилиана (LMU) в Мюнхене более 20 лет назад, также проводится современная лабораторная генетическая диагностика.

Предлагается использование мультигенной диагностической панели (TruRisk®), которая была разработана Немецким консорциумом по изучению и лечению наследственного рака молочной железы и рака яичников; кроме того, также может быть проведено секвенирование экзона.

Прием женщин и мужчин, страдающих раком молочной железы, раком яичников или раком эндометрия, проводится в часы консультаций пациентов с генетическим риском. В дополнение к подробной истории болезни, составляется генеалогическое древо с профилем риска. В зависимости от полученных данных проводится генетический тест.

Тест может выявить мутации в генах BRCA1 и BRCA2 с высокой степенью достоверности и обеспечивает дополнительную информацию относительно терапевтических возможностей в случае болезни.



man Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, the continuous further development of clinical consequences from the genetic findings are the focus in our center.

The main objectives are therefore the identification of individuals with a high risk of illness, the assessment of actually existing risk, and an intensive, risk-adapted and specific care of those affected, which prevent the onset of illness through timely diagnostics or significantly improve the course of disease.

Literature

1. Miki Y Et Al. (1994): A Strong Candidate For He Breast And Ovarian Cancer Susceptibility Gene Brca1. Science 266(5182):66-71
2. Wooster R Et A. (1995): Localization Of A Breast Cancer Susceptibility Gene, Brca2, To Chromosome 13q12-13. Science 265(5181):2088-2090
3. Easton De, Pharoah P, Antoniou A Et Al (2015) Gene Panel Sequencing And Breast-Cancer Risk. New Eng J Med 372: 2243-2257
4. Meindl A, Ramser J, Hauke J, Hahnen E. (2015) Genetik Des Familiären Brust- Und Eierstockkrebses: Panel Diagnostik – Möglichkeiten Und Grenzen. Medgen 27: 202-210
5. Antoniou Ac, Pharoah Pd Et Al (2005) Breast And Ovarian Cancer Risks To Carriers Of The Brca1 5382insc And 185delag And Brca2 6174delt Mutations: A Combined Analysis Of 22 Population Based Studies. J Med Genet 42: 602-603
6. Mccuaig Jm, Armel Sr, Novokmet A Et Al. Routine Tp53 Testing For Breast Cancer Under Age 30: Ready For Prime Time? Fam Cancer 2012; 11: 607-613
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman Jm Et Al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From Tp53 Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345-2352
8. Antoniou Ac, Casadei S, Heikkinen T Et Al. (2014) Breast-Cancer Risk In Families With Mutations In Palb2. New Eng J Med 371:497-506
9. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T Et Al. Clinical Outcomes In Women With Breast Cancer And A Palb2 Mutation: A Prospective Cohort Analysis. Lancet Oncol 2015; 16: 638-644
10. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H Et Al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Cdh1 Mutations And Beyond. Jama Oncol 2015; 1: 23-32
11. Metcalfe Ka, Narod Sa Et Al (2008) International Variation In Rates Of Uptake Of Preventive Options In Brca1 And Brca2 Mutation Carriers. Int J Cancer 122: 2017-2022
12. Ledermann Ja, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Et Al (2016): Overall Survival In Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Serous Ovarian Cancer Receiving Olaparib Maintenance Monotherapy: An Updated Analysis From A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Trial. Lancet Oncol 17(11):1579-1589.

Ass.Prof. Dr. Nina Ditsch (MD)
Prof. Dr. Alfons Meindl (MD)
Dr. Mirjam Schönfeld (MD)
Dr. Christine Zeder-Göß (MD)
Ass.Prof. Dr. Fabian Trillsch (MD)
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)

Новые гены высокого риска и гены обычного риска также могут быть быстро и надежно идентифицированы, благодаря техническому прогрессу в области анализа генома с помощью «секвенирования следующего поколения».

Одним из главных направлений работы нашего центра, который является ведущим членом Немецкого консорциума по изучению наследственного рака груди и яичников, является применение в клинической практике результатов генетических исследований.

Основными задачами нашей работы являются идентификация лиц с высоким риском заболе-

вания, оценка существующего риска и оказание интенсивной, адаптированной к риску, специализированной помощи пациентам, что предотвращает начало болезни посредством своевременного определения степени риска, или значительно улучшает течение заболевания.

Center for Hereditary Breast Cancer and Gynaecological Tumour Diseases

Department and Outpatient Dept. of Gynaecology and Obstetrics
University Hospital Munich (LMU)
Campus Großhadern: Marchionini Str. 15, 81377 Munich, Germany
Campus Innenstadt: Mai Str. 11, 80337 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4400 0
nina.ditsch@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Revision Knee Arthroplasty

Ревизионная артропластика колена

Total knee arthroplasty (TKA) for patients with osteoarthritis is one of the most common procedures in orthopedics. Worldwide the numbers of implantations are still increasing with more than 2.000.000 procedures performed every years [1]. Annually, there are about 700.000 TKA in the US and 150.000 in Germany [2, 3].

Due to the high number of primary implantations there is also an increasing number of revision knee arthroplasties worldwide. In 2014 there were about 50.000 revisions performed in the US and over 20.000 revision procedures conducted in Germany [2, 3].

The most common reasons for revision knee arthroplasty are aseptic loosening, periprosthetic joint infections (PJI) and instability of the knee. These three conditions will be described in the following paragraphs.

Aseptic Loosening

According to the annual report 2015 of the German Arthroplasty Registry (EPRD), the majority of revision TKA (34.5 %) in Germany was performed due to aseptic loosening [3]. In contrast, it was only the fourth common reason (13%) in the US [4, 5].

The main cause for aseptic loosening is wear of the polyethylene (PE) inlay, causing the resulting abrasive particles to initiate permanent inflammatory reactions of the joint [6]. The ensuing osteolyses at the interface between bone and implant leads to a detachment of the prosthesis from the bone. For the patient, this usually causes pain. Due to material improvements, the average life expectancy of most knee prostheses until occurrence of aseptic loosening is more than 15 years.

After securing the loosening of the implant by radiographs or, if necessary additional bone scan, the next step is planning the revision surgery. If the loosening occurred in an early stage (in the first 3-5 years after primary implantation), periprosthetic joint infections (PJI) should be excluded (for example by joint aspiration). The choice of the type of revision prosthesis depends on the location and the extent of osteolyses as well as the stability of the knee joint. If only the tibial or the femoral compartment of the prosthesis has loosened, usually only this component is replaced. A precondition for such an isolated revision is a sufficient stability of the knee in case of an unconstrained TKA.

Тотальная артропластика колена (ТАК) у пациентов с остеоартритом является одной из наиболее распространенных процедур в ортопедии. Несмотря на более чем 2 000 000 таких операций, выполняемых каждый год во всем мире, количество имплантаций коленного сустава продолжает расти (1).

В настоящее время ежегодно проводится около 700 000 ТАК в США и 150 000 таких вмешательств в Германии (2, 3). Вследствие большого количества первичных имплантаций, во всем мире также увеличивается число ревизионных артропластик коленного сустава. В 2014 было проведено около 50000 таких ревизий в США и более 20000 ревизионных процедур было выполнено в Германии (2, 3).

Наиболее распространенными причинами ревизионной артропластики коленного сустава являются асептическое расшатывание, перипротезные суставные инфекции (ПСИ) и нестабильность колена. Эти три состояния будут описаны в следующих параграфах.

Асептическое расшатывание

Согласно ежегодному докладу от 2015 года Немецкого артропластического реестра (EPRD), большая часть ревизионных ТАК (34,5%) в Германии была проведена из-за асептического рас-

шатывания (3). В противоположность этому, это состояние было только четвертой по значимости причиной (13%) таких ревизий в США (4, 5).

Основной причиной асептического расшатывания является износ полиэтиленового вкладыша, в результате чего образующиеся абразивные частицы вызывают постоянную воспалительную реакцию в суставе (6). Последующий остеоллиз на поверхности между костью и эндопротезом приводит к отделению имплантата от кости. У пациента это обычно вызывает боль.

Благодаря усовершенствованию материалов, средняя продолжительность жизни большинства эндопротезов коленного сустава до появления асептического расшатывания составляет более 15 лет.

После выявления расшатывания имплантата с помощью рентгенографии и, при необходимости, дополнительного сканирования костей, планируется хирургическое вмешательство. Если расшатывание произошло на ранней стадии (в течение 3-5 лет после первичной имплантации), следует исключить перипротезное инфицирование суставов (ПСИ), например, с помощью аспирации. Выбор типа ревизионного протеза зависит от местоположения и степени остеолиза, а также от степени стабильности коленного

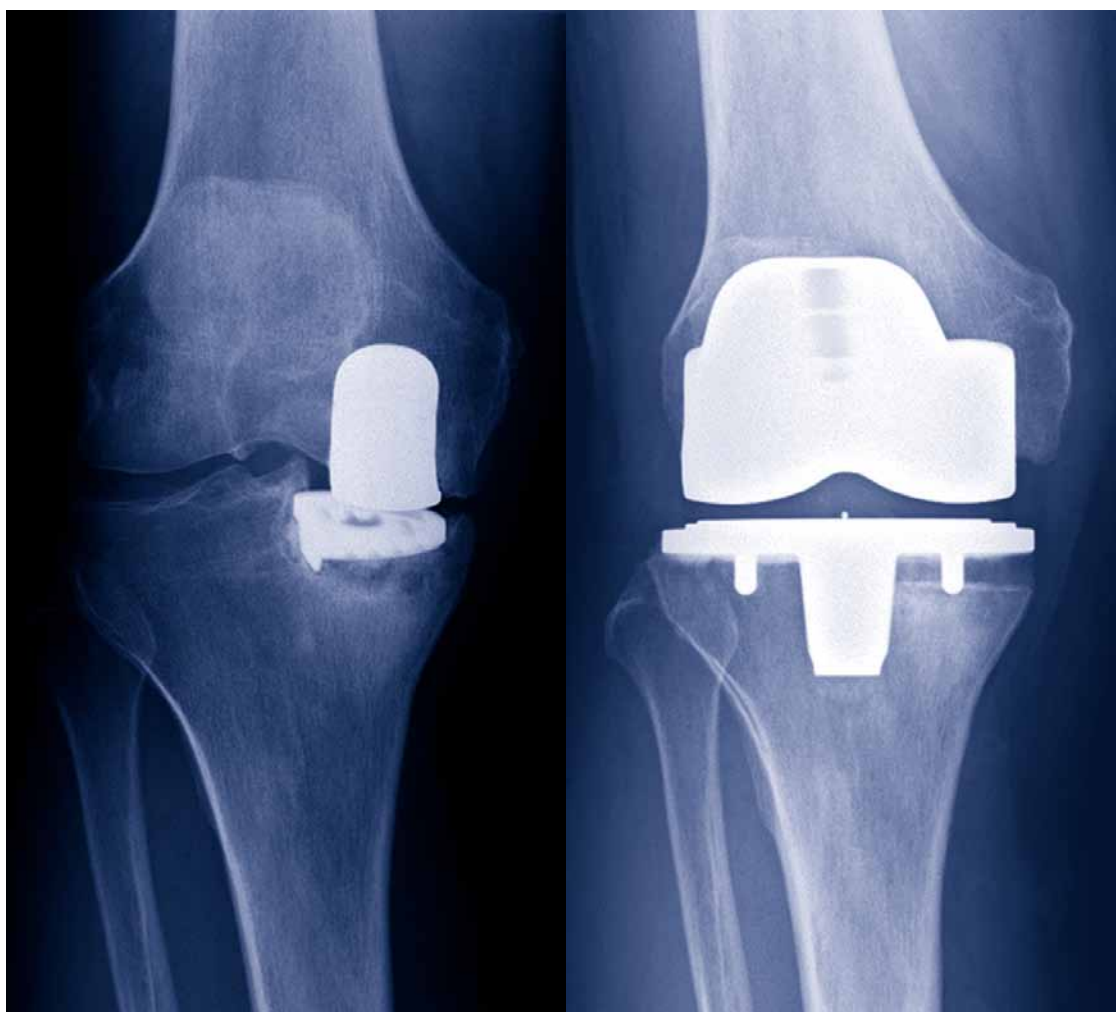


Fig. 1a,b: Radiographs of tibial loosening of a medial UKA (a) and after revision in an unconstrained TKA using an autologous bone graft from the proximal lateral tibia (b).

Рис. 1a и 1b: Рентгенограммы тибияльного расшатывания после медиальной ОАК (a) и после ревизионной ТАК несвязанным эндопротезом с использованием аутологичного костного трансплантата из проксимальной латеральной большеберцовой кости (b).

In case a complete revision of the prosthesis is needed, usually a different type of implant will be used. If an unicompartmental knee arthroplasty (UKA) is loosened, a revision using an unconstrained primary TKA is possible in most cases (Fig. 1a and b) [7]. Once a primary TKA has loosened, a semi-constrained or a completely constrained revision prosthesis with anchoring stems is necessary in most cases (Fig. 2a and b). Modern revision knee prostheses are usually modular implants.

The adequate sizes of the tibial and femoral component as well as the thickness and length of the stems anchoring in the femur and in the tibia are determined using trial prostheses. In the next step the original implants are assembled modularly. In this way, a revision prosthesis is created tailored/customized to the patient's dimensions and the particular bone situation. Bone defects produced by osteolyses can be addressed using augments, also called wedges or spacers, which are

сустава. Если произошло расшатывание только большеберцового или бедренного отдела эндопротеза, обычно заменяется только этот компонент. Предварительным условием такой изолированной ревизии является достаточная стабильность колена в случае ТАК несвязанным эндопротезом. В случае необходимости полной ревизии эндопротеза, обычно используется другой тип имплантата. Если расшатывание возникает после однополюсной артропластики колена (ОАК), в большинстве случаев при ревизии возможно выполнение

первичной ТАК несвязанным эндопротезом (Рис.1a и b)(7). Если такое состояние диагностируется после первичной ТАК, то в большинстве случаев необходимо применение ревизионного полусвязанного или связанного эндопротеза с цементной фиксацией ножки (Рис.2a и б).

Современные эндопротезы коленного сустава — это, как правило, модульные имплантаты. Точные размеры большеберцового и бедренного компонентов, а также толщина и длина ножек в бедренной и в большеберцовой

Fig. 2a: Radiograph in two plains revealing aseptic loosening of a TKA with osteolysis at the tibial tuberosity.

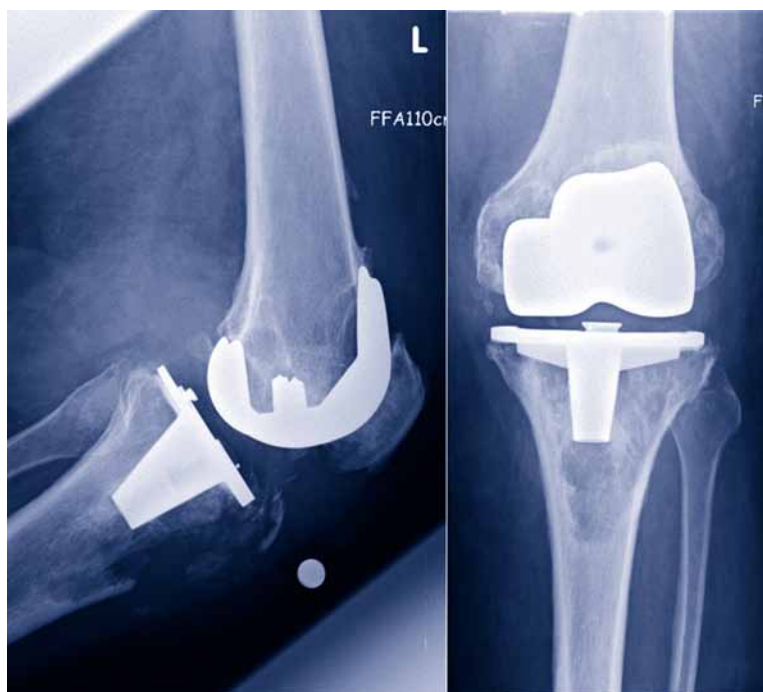


Рис. 2а: Рентгенограмма в двух проекциях, демонстрирующая асептическое расшатывание с остеолитом бугристости большеберцовой кости после ТАК.

mounted on the backside of the respective component. The shafts can be anchored in the femoral canal and in the tibial canal without or with bone cement [8]. Choosing the wright technique depends on the bone quality and the extent of the osteolyses. Cementless shafts require a sufficient cortical anchorage of at least 5-6 cm.

A further selection to choose is the level of constraint [9, 10]. If the osteolyses are limited and the knee still provides a residual stability, a semiconstrained revision implant (also called condylar constrained knee) can be used. For this type of implant, the two components are not strictly constrained. The additional stability is provided by a post integrated in the tibial component or the inlay articulating between the condyles with the femoral component.

In contrast, for a completely constrained prostheses (also called hinged knee), a fixed connection is created between the two components using an axis.

Periprosthetic Joint Infections (PJI)

The second most common reason for revision of knee arthroplasty in Germany is PJI with 19.3% (according to EPRD data [3]). Only regarding the situation in Germany, this data corresponds to about 4,000 surgeries per year or about 2.5% of all primary implants and revisions. In contrast, in the US, with 40%, PJI the most common reason for revision [5].

The adequate procedure for PJI depends on the duration of the infection [11]. If the infection occurs within the first 4-6

months, the components can be removed and replaced with a temporary prosthesis. Then, with the help of modules, the main implant is assembled. In this way, a revision prosthesis is created by an individual approach taking into account the patient's size and bone characteristics. Bone defects, caused by osteolysis, can be removed by the method of augmentation, with the help of so-called wedges or spacers (распорки), which are installed on the back side of the corresponding component. The stems of the implant can be fixed in the femoral and in the tibial canal with the help of bone cement or without it (8). The choice of the fixation method depends on the quality of the bone and the degree of osteolysis. For cementless implants, a cortical layer of at least 5-6 cm is required.

It is also necessary to choose the degree of fixation of the endoprosthesis (9, 10). If the osteolysis is limited,

in the knee joint, residual stability, at revision, can be achieved by using a semi-constrained implant (also called a ligamentous endoprosthesis). In this type of prosthesis, the two components are partially connected. Additional stability is ensured by the integration of a block in the tibial component or a connecting block between the femoral and the tibial component.

In contrast to this, in the use of a fully constrained endoprosthesis (also called a hinged knee implant) between the two components, a fixed axial connection is created.

Periprosthetic joint infections (PJI)

The second most common reason for revision of knee arthroplasty is PJI with 19.3% (according to EPRD data [3]). Only regarding the situation in Germany, this data corresponds to about 4,000 surgeries per year or about 2.5% of all primary implants and revisions. In contrast, in the US, with 40%, PJI the most common reason for revision [5].

Fig. 2b: Radiograph in two plains after revision using a modular condylar constrained revision implant with a cemented tibial stem.



Рис. 2b: Рентгенограмма в двух проекциях после ревизии с использованием модульного мыщелкового связанного эндопротеза с цементированной большеберцовой ножкой.

weeks after primary implantation or revision, a revision with exchange of the inlay and throughout jet lavage can often be curative. A similar procedure is possible in the event of an acute infection, which is mostly due to a hematogenic infection, lasting not more than 2 weeks. The success rate of irrigation and exchange of the inlay is crucially linked to the duration of the infection and the type of pathogen. With every day the infection exists, the chances for success are decreasing. Furthermore, the success rate decreases, the more challenging the treatment of the bacterial infection presents. These are bacteria with biofilm formation, such as staphylococcus epidermidis, coagulase-negative staphylococcus and enterococci. Additionally, multi-resistant germs, such as MRSA or ESBL, also

imply a decreased success rate.

If the PJI persist for longer, a complete exchange of all implant components is necessary. As a variant of a PJI, so-called low-grade infections are more difficult to treat because the diagnosis is more difficult. These patients often report complains for several years. In order to ensure the diagnosis of a low-grade infection, it is often necessary to perform up to five joint aspirations. An important factor is a long-term incubation of the samples for at least 10-14 days [12]. If the causing bacteria can be detected, the preconditions for the necessary revision are improved. According to the antibiogram, the antibiotic integrated in the bone cement as well as for the intravenous treatment can be adapted specifically to the bacteria.

в Германии является ПСИ с 19,3% (согласно данным EPRD (3)). Этот показатель соответствует примерно 4000 операций в год и составляет примерно 2,5% от всех первичных имплантаций и ревизий. В противоположность этому, в США наиболее распространенной причиной ревизионных вмешательств является ПСИ с 40% (5).

Характер процедуры при ПСИ зависит от продолжительности инфекции (11). Если инфекция развивается в течение 4-6 недель после первичной имплантации или ревизионной операции, замена вкладыша и струйное промывание часто может привести к излечению. Подобная процедура возможна также в случае острой инфекции, которая в основном распространяется гематогенным путем, длительностью не более 2 недель. Эффективность ирригации и замены вкладыша

напрямую связана с продолжительностью инфекции и типом патогенного микроба. С каждым новым днем продолжающейся инфекции, лечение становится более сложным и шансы на полную санацию снижаются.

Инфекция чаще всего вызывается бактериями образующими биопленку, такими как эпидермальный стафилококк, коагулаза-отрицательный стафилококк и энтерококки. Кроме того, мультирезистентные микробы, такие как MRSA или ESBL, также ухудшают результат лечения. Если ПСИ сохраняется достаточно долго, необходима полная замена всех компонентов имплантата. Такой вариант ПСИ, как подострые или хронические инфекции, лечить труднее, потому что такой диагноз установить довольно сложно. Такие пациенты часто предъявляют жалобы в течение нескольких лет.

Fig. 3a: Radiograph indicating a PJI of a revision knee prosthesis with osteolysis of the proximal tibia.



Рис. 3а: Рентгенограмма, демонстрирующая ПСИ ревизионного коленного эндопротеза с остеолитом проксимальной большеберцовой кости.

Fig. 3b: X-ray after removal of the infected prosthesis and implantation of an antibiotic-loaded bone cement spacer.



Рис. 3б: Рентгенография после удаления инфицированного эндопротеза и имплантации спейсера из костного цемента с антибиотиком.

Fig. 3c: After successful treatment of the infection a condylar constrained revision prosthesis was implanted.



Рис. 3с: После успешного излечения инфекции проведена имплантация ревизионного мыщелкового связанного эндопротеза.

A further evidence for an infection can be provided by determining the cell count of the joint aspiration. According to the literature there is a threshold of >1700 or >3000 cells / μl for a PJI [13, 14]. If the suspected diagnosis of a low-grade infection persists after the aspirations, an arthroscopy with biopsies of the synovial membrane can be performed. On the basis of the tissue samples, a detection of the bacteria is often possible. Additionally, pathological examinations of the samples can provide further evidence supporting the diagnosis of PJI. Additional diagnostic investigations are positron emission tomography (PET) and granulocyte scintigraphy.

For the majority of patients, the operative therapy of a late PJI is a two-stage revision of the arthroplasty [15]. A single-stage revision is only performed in case of a known, easy-to-treat bacterium. After securing the diagnosis of a PJI, the first pro-

cedure persists in the explantation of the infected prosthesis and the insertion of a spacer consisting of antibiotic-loaded bone cement. The spacer should be made out of two parts to allow a certain mobility of the knee joint until the re-implantation can be performed (Fig. 3a and b). The therapy is accompanied by a systemic antibiotic treatment. In most cases the reimplantation is undertaken at least 6 weeks after explantation with normal or at least decreasing infection parameters. Depending on the extent of bone defects and the stability of the joint, a modular constrained revision prosthesis is used in most cases (Fig. 3c).

Ligament Instability

According to EPRD data, the third most common cause of revision knee arthroplasty in Germany is ligament instability with a share of 9.4% [3]. In the US, instability is, with 20% of all revisions, the second most common reason [5]. In the case of unconstrained UKA

Для подтверждения диагноза подострой (хронической) инфекции часто необходимо выполнить до пяти аспираций суставной жидкости. Важным фактором является долгосрочная инкубация полученных образцов: как минимум, в течение 10-14 дней (12). Если бактерии обнаружены, исходные условия для проведения ревизии улучшаются. Согласно антибиотикограмме подбирается антибактериальный препарат, который вводится в костный цемент, а также применяется внутривенно. Еще одно подтверждение инфицирования может быть получено путем определения количества клеток в аспирационной суставной жидкости. Согласно литературе, при ПСИ пороговая величина составляет > 1700 или > 3000 клеток / мкл (13, 14).

Если подозрение на наличие подострой или хронической инфекции сохраняется после отрицательных результатов аспирации, проводится артроскопия с биопсией синовиальной мембраны. В полученных образцах тканей часто можно обнаружить

бактерии. Кроме того, их гистопатологические исследования может подтвердить диагноз ПСИ. Дополнительные диагностические исследования включают позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и сцинтиграфию гранулоцитов.

Для большинства пациентов хирургическая терапия поздних стадий ПСИ представляет собой двухэтапную ревизионную артропластику (15). Одномоментная ревизия проводится только в случае выявления легкой для лечения бактериальной инфекции. После установления диагноза ПСИ, первая процедура состоит в удалении инфицированного эндопротеза и установке спейсера (распорки), состоящего из костного цемента с антибиотиками. Спейсер должен состоять из двух частей, чтобы обеспечить определенную подвижность коленного сустава до выполнения реимплантации (Рис. 3а и б). Местное лечение сопровождается системной антибактериальной терапией. В большинстве случаев реимплантацию проводят не

Fig. 4a: Radiograph in two plains indicating a pronounced multidirectional instability of an unconstrained TKA.



Рис. 4а: Рентгенограмма в двух проекциях, показывающая выраженную многонаправленную нестабильность после ТАК несвязанным эндопротезом.

or TKA a sufficient stability, especially of the collateral ligaments, in extension and flexion of the knee is a precondition for a regular function of the arthroplasty [16, 17]. A pronounced instability can be easily detected in radiographs (Fig. 4a). But in most cases the diagnosis is made on the basis of the clinical examination. Difficult to diagnose is a so-called mid-flex instability, which is characterized by an instability in 30-60° of flexion with a sufficient ligament stability in full extension. Nevertheless, these patients often complain about load-dependent chronic pain. As operative therapy, an isolated exchange of the inlay is only useful, if the extent of instability of the medial and lateral collateral ligament is the same in extension as well as flexion. In most cases, however, a complete revision using a semi-constraint or a hinged prosthesis is necessary (Fig. 4b).

Further reasons for revision arthroplasty are pain, wear of the inlay, arthrofibrosis and periprosthetic fracture.

Conclusion

The most revision arthroplasties are not performed due to aseptic loosening. In the case of PJI, instability, arthrofibrosis or pain revisions are frequently necessary within the first 12 months after implantation. This statement reflects the results of several clinical trials revealing up to 20% of unsatisfied patients after primary implantation [18]. This high number is partly due to the complex kinematics of the knee joint which cannot be completely reconstructed even with modern prosthesis designs. Numerous intraoperative parameters influence the clinical outcome. Therefore, the experience of the surgeon is a decisive factor for the success of TKA [19].

ранее, чем через 6 недель после удаления эндопротеза, при отсутствии или, по крайней мере, уменьшении признаков инфекции. В зависимости от степени дефектов костей и стабильности сустава, при ревизии в большинстве случаев используется модульный связанный эндопротез (Рис.3с).

Нестабильность связок

Согласно данным EPRD, третьей наиболее распространенной причиной ревизионной артропластики коленного сустава в Германии является нестабильность связочного аппарата с показателем 9,4% (3). В США с 20% она является второй наиболее распространенной причиной таких ревизий (5).

В случае однополюсной артропластики колена (ОАК) или ТАК несвязанным эндопротезом достаточная стабильность, особенно коллатеральных связок, при разгибании и сгибании колена является обязательным условием

для стабильного функционирования имплантата (16, 17).

Выраженная нестабильность может быть легко обнаружена с помощью рентгенографии (Рис.4а). Но в большинстве случаев диагноз устанавливается на основе клинического обследования. Обычно трудно диагностировать так называемую средне-сгибательную нестабильность, которая характеризуется нестабильностью при сгибании 30-60° и достаточной стабильностью связок при полном разгибании. При этом пациенты часто жалуются на хроническую боль, возникающую при нагрузке. Такое хирургическое лечение, как изолированный обмен вкладыша, эффективно только в том случае, когда степень нестабильности медиальной и латеральной коллатеральных связок одинакова как при разгибании, так и при сгибании. В большинстве случаев, однако, необходима полная ревизия с использованием полусвязанного или шарнирного эндопротеза (Рис. 4б). Другими показаниями к ревизионной артропластике являются боль, износ вкладыша, артрофиброз и перипротезный перелом.

Fig. 4b: Radiograph after revision using a condylar constrained implant with cemented stems.



Рис. 4b: Рентгенограмма после ревизии с использованием мыщелкового связанного эндопротеза с цементной фиксацией ножек.

Literature

- Pabinger C, Lothaller H, Geissler A. Utilization rates of knee-arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Oct;23(10):1664-73
- Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and Utilization Project. 2010; <http://hcupnet.ahrq.gov/Hcupnet.jsp>
- German Arthroplasty Registry (EPRD) 2016; www.eprd.de
- Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE. Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:89-94
- Paxton EW, Furnes O, Namba RS, Inacio MC, Fenstad AM, Havelin LI. Comparison of the Norwegian knee arthroplasty register and a United States arthroplasty registry. *J Bone Joint Surg Am*. Dec 21, 2011;93 Suppl 3:20-30
- Hartmann ES, Köhler MI, Huber F, Redeker JI, Schmitt B, Schmitt-Sody M, Summer B, Fottner A, Jansson V, Mayer-Wagner S. Factors regulating bone remodeling processes in aseptic implant loosening. *J Orthop Res*. 2017 Feb;35(2):248-257
- Pietschmann MF, Ficklscherer A, Wohlleb L, Schmidutz F, Jansson V, Müller PE. UKA can be safely revised to primary knee arthroplasty by using an autologous bone plate from the proximal lateral tibia. *J Arthroplasty*. 2014 Oct;29(10):1991-5
- Wang C, Pfitzner T, von Roth P, Mayr HO, Sostheim M, Hube R. Fixation of stem in revision of total knee arthroplasty: cemented versus cementless-a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct;24(10):3200-3211
- Indelli PF, Giori N, Maloney W. Level of constraint in revision knee arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015 Dec;8(4):390-7
- Vasso M, Beaufils P, Schiavone Panni A. Constraint choice in revision knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2013 Jul;37(7):1279-84.
- Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015 Oct;97-B(10 Suppl A):20-9
- Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Following Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016 Jul;47(3):505-15
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1645-54
- Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W. Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations. *Der Orthopäde*. 2006 Sep;35(9):904, 906-8, 910-6
- Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jul 29;14:222
- Chang MJ, Lim H, Lee NR, Moon YW. Diagnosis, causes and treatments of instability following total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Jun;26(2):61-7
- McNabb DC, Kim RH, Springer BD. Instability after total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2015 Apr;28(2):97-104
- Wylde V, Learmonth I, Potter A, Bettinson K, Lingard E. Patient-reported outcomes after fixed- versus mobile-bearing total knee replacement: a multi-centre randomised controlled trial using the Kinemax total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008 Sep;90(9):1172-1179
- Critchley RJ, Baker PN, Deehan DJ. Does surgical volume affect outcome after primary and revision knee arthroplasty? A systematic review of the literature. *Knee*. 2012 Oct;19(5):513-8

Prof. Dr. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson (MD)
Ass.Prof. Dr. Arnd Steinbrück (MD)
Ass.Prof. Dr. Andreas Fottner (MD)

Department of Orthopedics
Physical Medicine and
Rehabilitation
University Hospital LMU Munich
Marchioninistr. 15, 81377 Munich
Germany
Phone ++49-89-4400-72761
Fax ++49-89-4400-78881
volkmar.jansson@med.uni-muenchen.de

Выводы

Большинство ревизионных артропластик выполняется по причине асептического расшатывания. В случае ПСИ, нестабильности коленного сустава, артрофиброза или болевого синдрома ревизии зачастую необходимы в течение первых 12 месяцев после имплантации. Такое утверждение отражает результаты нескольких клинических исследований, выявивших до 20% неудовлетворенных пациентов после первичной имплантации эндопротеза коленного сустава (18).

Такое большое количество ревизионных вмешательств частично связано со сложной кинематикой коленного сустава, которая не может быть полностью воспроизведена даже с помощью эндопротезов, имеющих самую современную конструкцию. На клинический результат ревизионной операции влияют многочисленные интраоперационные параметры. Следовательно, опыт хирурга является решающим фактором успешного проведения ТАК (19).

Rotator Cuff Repair Techniques

Методы восстановления вращательной манжеты плеча

Keywords: Rotator cuff tear, repair technique, single row, double row, suture bridge, knot tying, knotless

Abstract

There are a lot of techniques to repair rotator cuff. For the small tear size prefer single-row (SR) technique, but large tear size prefer double-row (DR) technique. Based on biomechanical studies on DR, suture bridge double-row (SB-DR) seem to be stronger than conventional double-row (C-DR). In biomechanical studies on knot tying SB-DR, the double mattress (DM) stronger than single mattress (SM), but by clinical studies showed higher re-tear rate in both techniques. In biomechanical studies on knotless SB-DR, the double tendon perforation (DTP) technique is stronger than the single tendon perforation (STP) technique, but clinical studies showed an equal re-tear rate. In biomechanical studies, knot tying is stronger than knotless systems, but no systematic review on clinical studies. Not only the strength of the repair construct, the biologic properties of degenerative rotator

cuff tendon plays an important role in clinical outcomes and re-tear rate. Randomized clinical trials and systematic reviews on clinical studies are need to compare knotless versus knot tying, STP versus DTP and SM versus DM techniques.

Introduction

The prevalence of shoulder pain is estimated to be about 16% in primary care unit [1]. Between 30% and 85 % of shoulder pain is due to a rotator cuff pathology [2, 3]. Rotator cuff tears usually result in shoulder pain, stiffness, weakness and loss of motion [4]. Primary non-operative treatment can be sufficient for most rotator cuff tears, especially in patient with lower demands [4]. Operative treatment is often required in patients who have persistent symptoms and functional impairment usually more than 3 months of conservative treatment [4].

The arthroscopic repair can provide equal structural and mechanical properties to open repair [5]. Arthroscopic techniques had several advantages such as less pain, surgical scar

Ключевые слова: разрыв вращательной манжеты, методы реконструкции, однорядный якорный шов, двухрядный якорный шов, мостовидный шов, узловая фиксация, безузловая фиксация

Тезисы

Существует много хирургических методов восстановления вращательной манжеты плеча. В случае небольшого разрыва предпочтительно применение однорядной методики (SR), а разрывы большого размера требуют использования двухрядной (DR) техники. Согласно биомеханическим исследованиям DR, двухрядная мостовидная реконструкция Suture Bridge (SB-DR) является более надежной технологией, чем обычная двухрядная методика (C-DR). При биомеханических исследованиях, изучающих узловую фиксацию SB-DR, двойной матрацный шов (DM) был прочнее, чем одиночный матрацный шов (SM), однако результаты клинических исследований продемонстрировали более высокий показатель повторного разрыва при обоих видах шва. В ходе биомеханических исследований безузловой фиксации SB-DR, метод двойной перфорации сухожилия (DTP) показал

себя более надежным, чем техника одиночной перфорацией сухожилия (STP), однако клинические исследования показали в обоих случаях эквивалентный показатель повторного разрыва манжеты. При биомеханических исследованиях узловая фиксация оказалась прочнее, чем безузловая реконструкция, однако систематический обзор аналогичных клинических исследований не проводился. Не только прочность выполняемой конструкции, но и биологические свойства дегенеративного сухожилия вращательной манжеты обуславливают клинический результат и влияют на показатель повторного разрыва. Для сравнения методов безузловой и узловой фиксации, STP с DTP, а также методик SM с DM необходимо провести рандомизированные клинические исследования и выполнить систематические обзоры клинических испытаний.

Введение

Боль в плече составляет около 16% в структуре заболеваемости учреждений оказывающих первичную медицинскую помощь (1). От 30% до 85% случаев боли в плече обусловлены патологией вращательной манжеты (2, 3).

Single-row (SR) versus double-row (DR) studies (Fig. 1, 2 and 3)

and complications, shorter recovery and rehabilitation [4]. This paper provides a comprehensive review of the evolution of rotator cuff repair techniques and describes our current techniques.

Evidences Based Review

• Single-row (SR) versus double-row (DR) studies (Fig. 1, 2 and 3):

- SR, Single-row (Fig. 1)
- C-DR, conventional double row (Fig. 2)
- SB-DR, suture bridge double row (Fig. 3)

Single-Row (SR) versus Double-Row (DR) Studies (Fig. 1, 2 and 3)		
Author / year	Result	Conclusion
Kim, 2006 Cadaver	Gap formation: SR > C-DR Strain over footprint: SR > C-DR Stiffness: SR < C-DR Load to failure: SR < C-DR	C-DR better than SR
Mazzocca, 2005 Cadaver	Gap formation: SR = C-DR Load to failure: SR = C-DR Cyclic displacement: SR = C-DR Footprint contact area: SR < C-DR	C-DR better than SR
Carbonel, 2012 160 patients F/U 24 months	Tear size > 3 cm: UCLA, ASES, SSI, ROM: SR < C-DR Tear size < 3 cm: ROM: SR < C-DR Re-tear rate: SR = C-DR	C-DR better than SR
Panella, 2016 F/U 24 months 24SR, 20SB-DR	UCLA, CS, ROM, Pain, Strength: SR = SB-DR Strength compare to asymptomatic contralateral: SR < SB-DR	SB-DR better than SR
Duquin, 2010 Systematic review	Tear size > 1 cm: Re-tear rate: SR group > DR group (SR group = Transosseous and anchor suture) (DR group = C-DR and SB-DR)	DR better than SR
C-DR, conventional double row (Fig. 2); SB-DR, suture bridge double row (Fig. 3); UCLA, University of California at Los Angeles Shoulder Score; ASES, American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score; SSI, Shoulder strength index; ROM, Range of motion; CS, Constant score. Kim, 2006 [6]; Mazzocca, 2005 [5]; Carbonel, 2012 [7]; Panella, 2016 [8]; Duquin, 2010 [9]		

Однорядный шов (SR) versus двухрядный шов (DR) (Рис. 1, 2 и 3)

Разрывы ротаторной манжеты обычно вызывают боль в плече, скованность, слабость и уменьшение объема движений (4). Первичное консервативное лечение может быть достаточным при большинстве разрывов вращательной манжеты, особенно у пациентов с небольшими запросами (4). Пациентам с постоянными симптомами и функциональными нарушениями, как правило, после 3 месяцев консервативной терапии часто требуется хирургическое лечение (4). Артроскопическое восстановление вращательной манжеты может обеспечить структурный и механический результат, эквивалентный таковому при открытом хирургическом вмешательстве (5). Артроскопический метод имеет ряд преимуществ: уменьшение болевого синдрома, хирургического рубца и осложнений, более быстрое восстановление и реабилитацию (4). В этой статье представлен всесторонний обзор эволюции методов восстановления ротаторной манжеты плеча и описаны современные технологии.

Обзор данных исследований

- Однорядный шов (SR) versus двухрядный шов (DR) (Рис. 1, 2 и 3):
- SR, однорядный шов (Рис. 1)
- C-DR, обычный двухрядный шов (Рис. 2)
- SB-DR, двухрядный мостовидный шов Suture Bridge (Рис. 3)

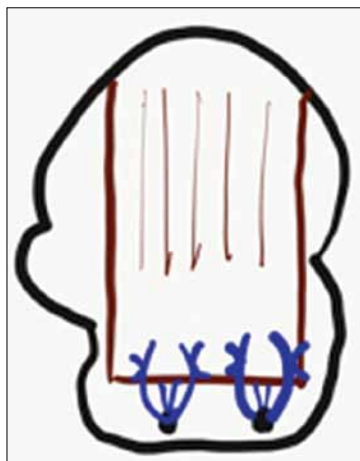


Fig. 1: SR, Single-row

Рис. 1: SR, однорядный шов

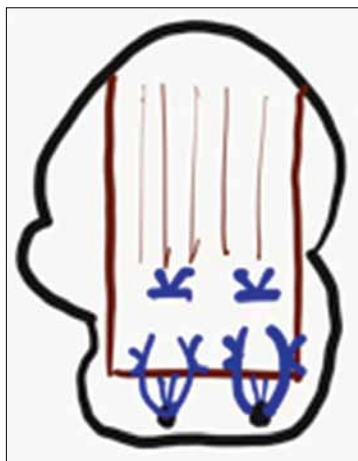


Fig. 2: C-DR, conventional double row

Рис. 2: C-DR, обычный двухрядный шов

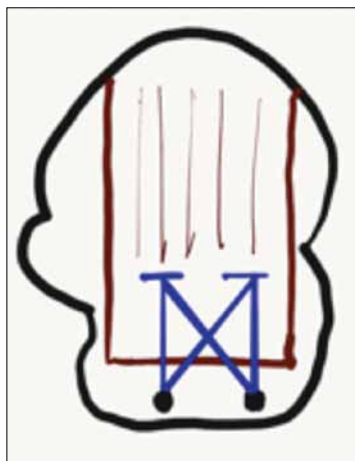


Fig. 3: SB-DR, suture bridge double row

Рис. 3: SB-DR, двухрядный мостовидный шов Suture Bridge

Conventional double-row versus suture bridge double-row (Fig. 4, 5 and 6)

• Conventional double-row versus suture bridge double-row (Fig. 4, 5 and 6):

- Knotless, parallel SB-DR (Fig. 4)
- Knot tying, cross 4 suture bridge (Fig. 5)
- Knot tying, cross 2 suture bridge (Fig. 6)

Conventional Double-Row versus Suture Bridge Double-Row (Fig. 4, 5, 6)

Author / year	Result	Conclusion
Burkhart, 2009 cadaver	Yield load to failure: C-DR = Knotless, parallel SB-DR Ultimate load to failure: C-DR = Knotless, parallel SB-DR Operative time: C-DR > Knotless, parallel SB-DR	SB-DR better than C-DR
Park, 2009 cadaver	Contact area: cross SB-DR > C-DR > SR Contact pressure: cross SB-DR > C-DR > SR	SB-DR better than C-DR
Park, 2007 cadaver	Contact area: cross 4 SB-DR > 2 SB-DR > C-DR Contact pressure: cross 4 SB-DR > 2 SB-DR > C-DR	SB-DR better than C-DR
Park, 2007 cadaver	Stiffness: SB-DR = C-DR Gap formation: SB-DR = C-DR Ultimate load to failure: SB-DR > C-DR	SB-DR better than C-DR

C-DR, conventional double row; SB-DR, suture bridge double row; Burkhart, 2009 [10]; Park, 2009 [11]; Park, 2007 [12]; Park, 2007 [13]

Обычный двухрядный шов versus двухрядный мостовидный шов Suture Bridge (Рис. 4, 5 и 6)

• Обычный двухрядный шов versus двухрядный мостовидный шов Suture Bridge (Рис. 4, 5 и 6):

- Безузловой, параллельный SB-DR (Рис. 4)
- Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами (Рис. 5)
- Узловой Suture Bridge с 2 перекрестами (Рис. 6)

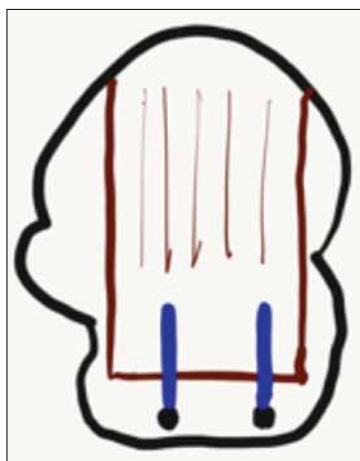


Fig. 4: Knotless, parallel SB-DR

Рис. 4: Безузловой, параллельный SB-DR

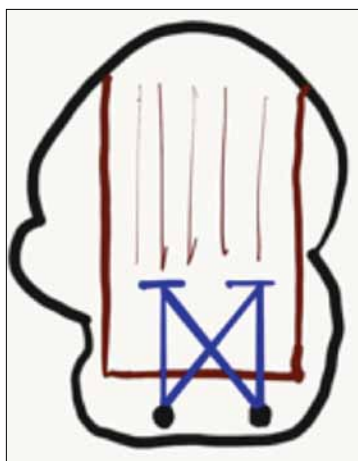


Fig. 5: Knot tying, cross 4 suture bridge

Рис. 5: Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами

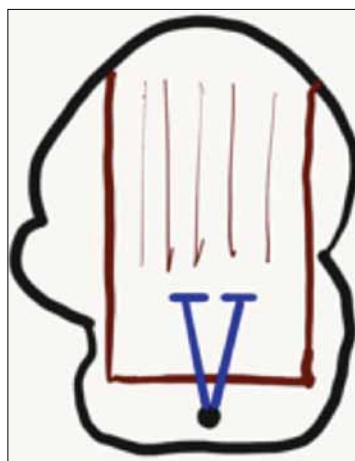


Fig. 6: Knot tying, cross 2 suture bridge

Рис. 6: Узловой Suture Bridge с 2 перекрестами

Knot tying SB-DR study (Fig. 7, 8, 9 and 10)

Knot Tying SB-DR Study (Fig. 7, 8, 9 and 10)		
Author / year	Result	Conclusion
Pauly, 2010 40 porcine	Ultimate tensile strength: Single mattress (SM)= 204.3 +/- 90 N Double mattress (DM)= 368.6 +/- 99.5N Cross stitch (CS)= 184.9 +/- 63.8 N Double pulley (DP)= 248.4 +/- 122.7 N	Strongest construct are DM, DP, SM, CS, respectively
Pauly, 2010 [14]		

Исследование узлового SB-DR (Рис. 7, 8, 9 и 10)

• Knot tying SB-DR study (Fig. 7, 8, 9 and 10):

- Knot tying, cross 4 suture bridge, single mattress (Fig. 7)
- Knot tying, cross 4 suture bridge, double mattress (Fig. 8)
- Knot tying, cross 4 suture bridge, cross stitch (Fig. 9)
- Knot tying, cross 4 suture bridge, double pulley (Fig. 10)

• Исследование узлового SB-DR (Рис. 7, 8, 9 и 10):

- Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, одиночный матрацный шов (Рис. 7)
- Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, двойной матрацный шов (Рис. 8)
- Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, перекрестный шов (Рис. 9)
- Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, двойной блоковый шов (Рис. 10)

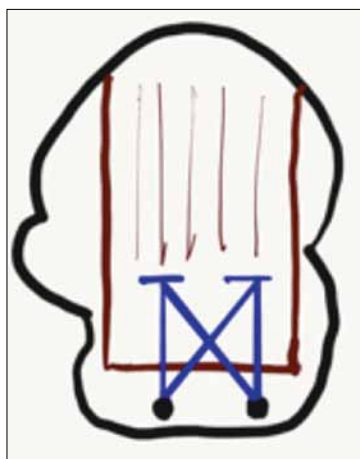


Fig. 7: Knot tying, cross 4 suture bridge, single mattress

Рис. 7: Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, одиночный матрацный шов

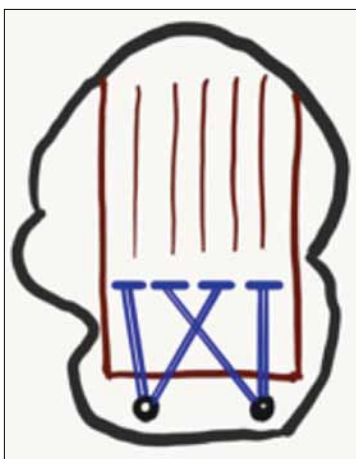


Fig. 8: Knot tying, cross 4 suture bridge, double mattress

Рис. 8: Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, двойной матрацный шов

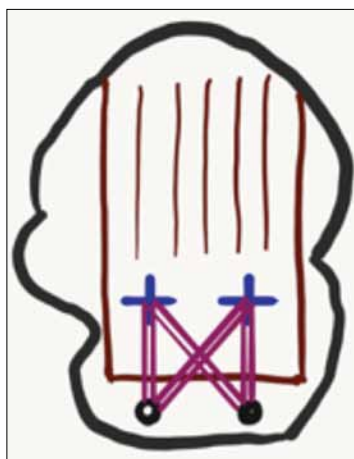


Fig. 9: Knot tying, cross 4 suture bridge, cross stitch

Рис. 9: Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, перекрестный шов

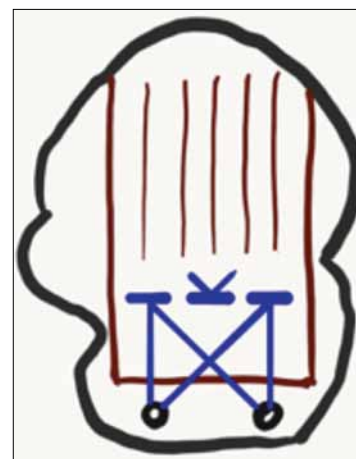


Fig. 10: Knot tying, cross 4 suture bridge, double pulley

Рис. 10: Узловой Suture Bridge с 4 перекрестами, двойной блоковый шов

Knot tying, SB-DR, single mattress: clinical outcomes study (Fig. 11)

Knot Tying, SB-DR, Single Mattress: Clinical Outcomes Study (Fig. 11)		
Author / year	Result	Conclusion
Rimmke, 2016 42 patients F/U 13.5 months	ASES, VAS, FF, IR = improved Re-tear rate = 14.28% Larger tear size associated with higher re-tear rate	Single mattress = good result
Toussaint, 2011 154 patients F/U 15 months	CS, VAS, FF = improved Re-tear rate = 14% Stiffness = 17/154 case (11.04%)	Single mattress = good result
Panella, 2016 20 patients F/U 24 months	UCLA, CS, ROM, Pain, Strength = improved	Single mattress = good result
UCLA, University of California at Los Angeles Shoulder Score; ASES, American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score; ROM, Range of motion; CS, Constant score; VAS, Visual Analogue Scale for pain; FF, forward flexion; IR, internal rotation Rimmke, 2016 [15]; Toussaint, 2011 [16]; Panella, 2016 [8]		

• Knot tying, SB-DR, single mattress: clinical outcomes study (Fig. 11):

- Medially knot tying, 2 tendon perforation, single mattress, cross 4 suture bridge (Fig. 11)

Узловой SB-DR, одиночный матрацный шов: клинические результаты (Рис. 11)

• Узловой SB-DR, одиночный матрацный шов: клинические результаты (Рис. 11):

- Медиальная узловая фиксация, 2 перфорации сухожилия, одиночный матрацный шов, Suture Bridge с 4 перекрестами (Рис. 11)

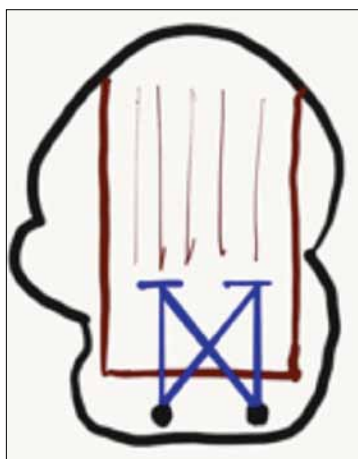


Fig. 11: Medially knot tying, 2 tendon perforation, single mattress, cross 4 suture bridge

Рис. 11: Медиальная узловая фиксация, 2 перфорации сухожилия, одиночный матрацный шов, Suture Bridge с 4 перекрестами

Knot tying, SB-DR, double mattress : clinical outcomes studies (Fig. 12)

Knot Tying, SB-DR, Double Mattress: Clinical Outcomes Studies (Fig. 12)		
Author / year	Result	Conclusion
Stahnke, 2016 13 patients	Re-tear rate 6/13 (46.15%) Medial cuff failure 4/6 (66.67%)	Double mattress = high re-tear rate
Gerhardt, 2012 20 patients F/U 23.4 months	SSV = 92.9% CS = 77.0% WORC = 90.7% Re-tear rate = 25 % Medial cuff failure = 80%	Double mattress = high re-tear rate
CS, Constant score; SSV, subjective shoulder value; WORC, Western Ontario Rotator Cuff Index Stahnke, 2016 [17]; Gerhardt, 2012 [18]		

• Knot tying, SB-DR, double mattress: clinical outcomes studies (Fig. 12):

- Medially knot tying, 4 tendon perforation, double mattress, cross 4 suture bridge (Fig. 12)

Узловой SB-DR, двойной матрацный шов: клинические результаты (Рис. 12)

• Узловой SB-DR, двойной матрацный шов: клинические результаты (Рис. 12):

- Медиальная узловая фиксация, 4 перфорации сухожилия, двойной матрацный шов, Suture Bridge с 4 перекрестами (Рис. 12)

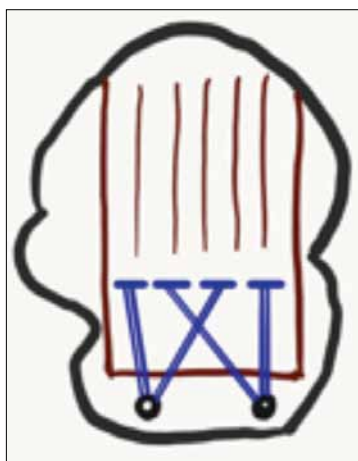


Fig. 12: Medially knot tying, 4 tendon perforation, double mattress, cross 4 suture bridge

Рис. 12: Медиальная узловая фиксация, 4 перфорации сухожилия, двойной матрацный шов, Suture Bridge с 4 перекрестами

Knotless SB-DR cadaveric study
(Fig. 13, 14, 15 and 16)

Knotless SB-DR Cadaveric Study (Fig. 13, 14, 15 and 16)		
Author / year	Result	Conclusion
Pauly, 2011 36 porcine	Ultimate tensile strength: Double tendon perforation (DTP) with medial mattress stitch (MMS) > DTP > DTP with lateral simple stitch(LSS) > single tendon perforation (STP)	DTP better than STP MMS better than non-augment MMS better than LSS
Pauly, 2011 [19]		

• Knotless SB-DR cadaveric study (Fig. 13, 14, 15 and 16):

- Knotless, single tendon perforation (Fig. 13)
- Knotless, double tendon perforation (Fig. 14)
- Knotless, DTP (double tendon perforation) with MMS (medial mattress stitch) (Fig. 15)
- Knotless, DTP (double tendon perforation) with LSS (lateral simple stitch) (Fig. 16)

Исследование безузловое SB-DR на трупном материале (Рис. 13, 14, 15 и 16)

• Исследование безузловое SB-DR на трупном материале (Рис. 13, 14, 15 и 16):

- Безузловая фиксация, единичная перфорация сухожилия (Рис. 13)
- Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия (Рис. 14)
- Безузловая фиксация, DTP (двойная перфорация сухожилия) с MMS (медиальным матрацным швом) (Рис. 15)
- Безузловая фиксация, DTP (двойная перфорация сухожилия) с LSS (латеральным простым швом)(Рис. 16)

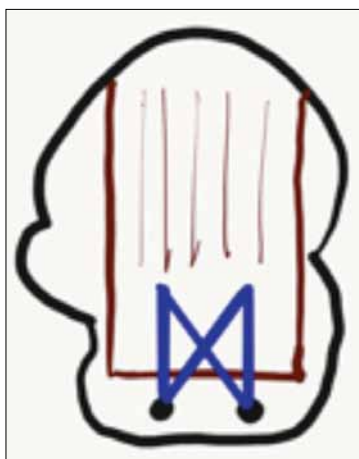


Fig. 13: Knotless, single tendon perforation

Рис. 13: Безузловая фиксация, единичная перфорация сухожилия

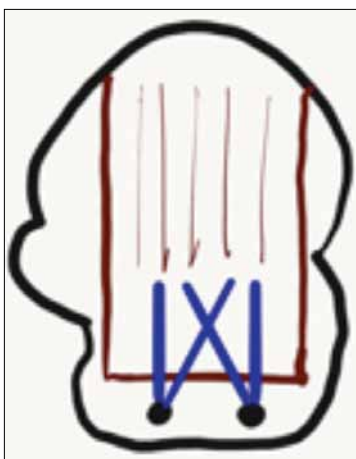


Fig. 14: Knotless, double tendon perforation

Рис. 14: Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия

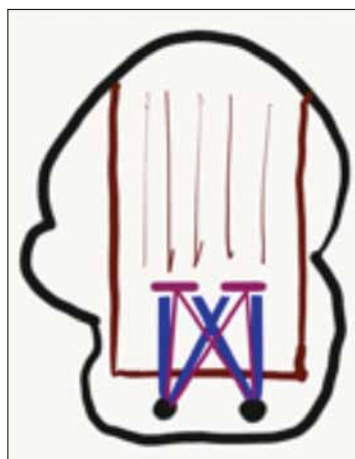


Fig. 15: Knotless, DTP (double tendon perforation) with MMS (medial mattress stitch)

Рис. 15: Безузловая фиксация, DTP (двойная перфорация сухожилия) с MMS (медиальным матрацным швом)

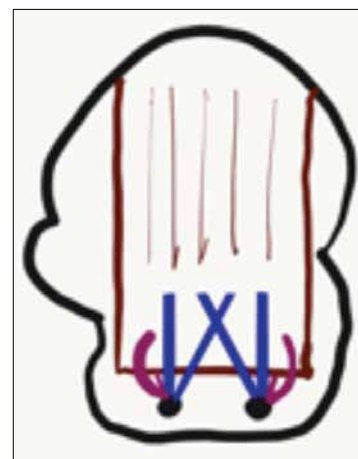


Fig. 16: Knotless, DTP (double tendon perforation) with LSS (lateral simple stitch)

Рис. 16: Безузловая фиксация, DTP (двойная перфорация сухожилия) с LSS (латеральным простым швом)

Knotless SB-DR: clinical studies (Fig. 17 and 18)

• Knotless SB-DR: clinical studies (Fig. 17 and 18):

- Knotless, single tendon perforation (Fig. 17)
- Knotless, double tendon perforation (Fig. 18)

Knotless SB-DR: Clinical Studies (Fig. 17 and 18)		
Author / year	Result	Conclusion
El-Azab, 2010 20 patients, STP F/U 14 months	CS, ASES, muscle strength ROM = improved Re-tear rate = 20%	STP = high re-tear rate
Hug, 2015 22 patients, DTP F/U 24 months	SSV = 88.7 CS = 78.2 WORC = 87.1 Re-tear rate = 22.7% Medial cuff failure = 2/5 (40%)	DTP = high re-tear rate
ASES, American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score; ROM, Range of motion; CS, Constant score SSV, subjective shoulder value; WORC, Western Ontario Rotator Cuff Index; STP, single tendon perforation DTP, double tendon perforation El-Azab, 2010 [20]; Hug, 2015 [21]		

Безузловой SB-DR: клинические исследования (Рис. 17 и 18)

• Безузловой SB-DR: клинические исследования (Рис. 17 и 18):

- Безузловая фиксация, одиночная перфорация сухожилия (Рис. 17)
- Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия (Рис. 18)

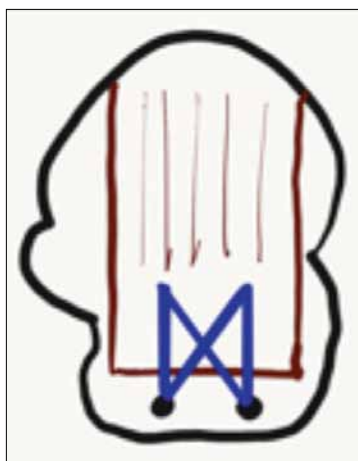


Fig. 17: Knotless, single tendon perforation

Рис. 17: Безузловая фиксация, одиночная перфорация сухожилия

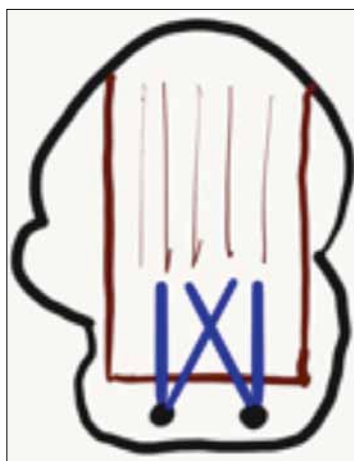


Fig. 18: Knotless, double tendon perforation

Рис. 18: Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия

Medially knot tying versus knotless SB-DR: Systematic review on biomechanics studies (Fig. 19 and 20)

Medially Knot Tying versus Knotless SB-DR: Systematic Review on Biomechanics Studies (Fig. 19 and 20)		
Author / year	Result	Conclusion
Mall, 2013 systematic review on biomechanics studies DTP	Load to failure, Strength, Gap formation, Contact area: Knot tying better than knotless	knot tying better than knotless
DTP, double tendon perforation Mall, 2013 [22]		

Медиальный узловой versus безузловой SB-DR: систематический обзор биомеханических исследований (Рис. 19 и 20)

• Medially knot tying versus knotless SB-DR: Systematic review on biomechanics studies (Fig. 19 and 20):

- Knotless, double tendon perforation (Fig. 19)
- Knot tying, double tendon perforation (Fig. 20)

• Медиальный узловой versus безузловой SB-DR: систематический обзор биомеханических исследований (Рис. 19 и 20):

- Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия (Рис. 19)
- Узловая фиксация, двойная перфорация сухожилий (Рис. 20)

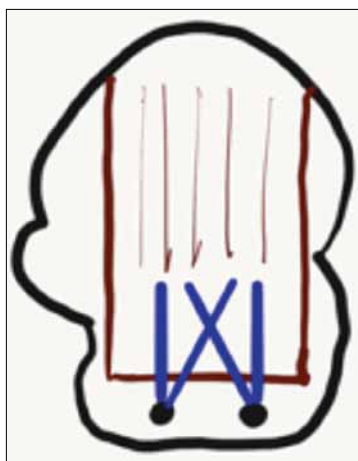


Fig. 19: Knotless, double tendon perforation

Рис. 19: Безузловая фиксация, двойная перфорация сухожилия

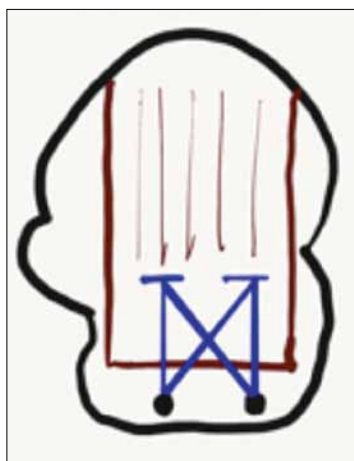


Fig. 20: Knot tying, double tendon perforation

Рис. 20: Узловая фиксация, двойная перфорация сухожилий

Discussion

- Small tear size prefer SR, large tear size prefer DR. Tendon loss and retraction may switch from DR to SR [23].
- Based on biomechanical studies on DR, SB-DR seem to be stronger than C-DR.
- In biomechanical studies on knot tying SB-DR, the DM stronger than SM, but by clinical studies showed higher re-tear rate.
- In biomechanical studies on knotless SB-DR, the DTP is stronger than the STP, but clinical studies showed an equal re-tear rate.
- In biomechanical studies, knot tying is stronger than knotless systems, but no systematic review on clinical studies.
- Not only the strength of the repair construct, the biologic properties of degenerative rotator cuff tendon plays an important role in clinical out-

comes and re-tear rate.

- Randomized clinical trials and systematic reviews are need to compare knotless versus knot tying, STP versus DTP and SM versus DM techniques (Fig. 21, 22, 23 and 24):
- Knotless, STP (single tendon perforation)(Fig 21)
- Knotless, DTP (double tendon perforation)(Fig 22)
- Knot tying, DTP, SM (single mattress)(Fig. 23)
- Knot tying, DTP, DM (double mattress)(Fig. 24)

Обсуждение

При разрывах небольшого размера предпочтительно применять технику SR. В случае больших разрывов используется техника DR. При повреждении и ретракции сухожилий вместо DR может потребоваться методика SR. С учетом данных биомеханических исследований DR, очевидно, что SB-DR, прочнее, чем C-DR. Биомеханические исследования узлового SB-DR показали, что DM надежнее SM, но клинические испытания продемонстрировали более высокий показатель повторного разрыва. Биомеханические исследования безузловой SB-DR выявили, что DTP прочнее, чем STP, однако при клинических исследованиях был зафиксирован эквивалентный показатель повторного разрыва. При биомеханических исследованиях узловая фиксация была надежнее, чем безузловая конструкция, однако систематический обзор

клинических исследований не проводился. Не только прочность применяемой конструкции, но и биологические свойства дегенеративного сухожилия вращательной манжеты играют важную роль для клинического результата и вероятности повторного разрыва. Необходимо сравнить методы безузловой и узловый фиксации, STP и DTP, а также SM с DM (Рис. 21, 22, 23 и 24) в рандомизированных клинических испытаниях и систематических обзорах.

- Безузловая фиксация, STP (однократная перфорация сухожилия)(Рис. 21)
- Безузловая фиксация DTP (двойная перфорация сухожилия)(Рис. 22)
- Узловая фиксация, DTP, SM (одиночный матрацный шов) (Рис. 23)
- Узловая фиксация, DTP, DM (двойной матрацный шов) (Рис. 24)

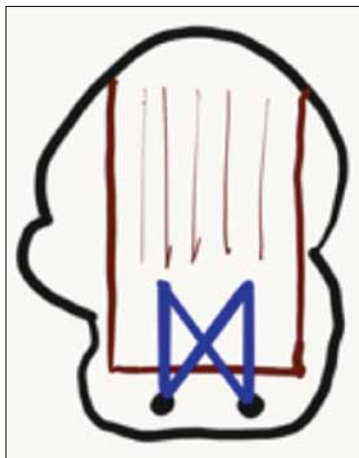


Fig. 21: Knotless, STP (single tendon perforation)

Рис. 21: Безузловая фиксация, STP (однократная перфорация сухожилия)

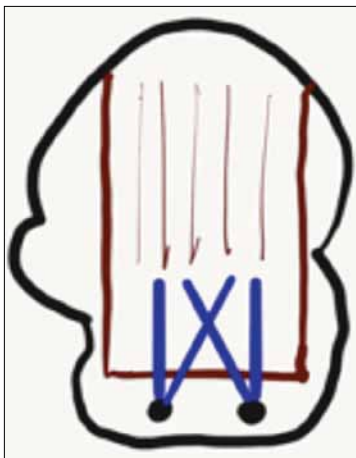


Fig. 22: Knotless, DTP (double tendon perforation)

Рис. 22: Безузловая фиксация DTP (двойная перфорация сухожилия)

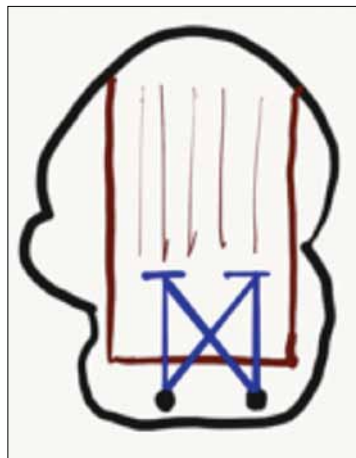


Fig. 23: Knot tying, DTP, SM (single mattress)

Рис. 23: Узловая фиксация, DTP, SM (одиночный матрацный шов)

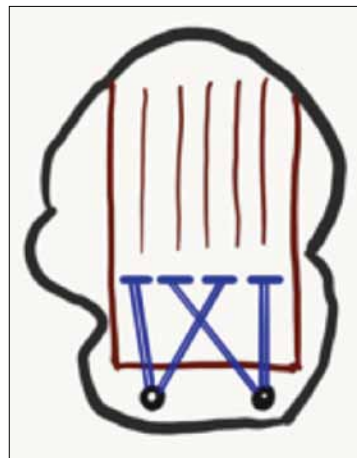


Fig. 24: Knot tying, DTP, DM (double mattress)

Рис. 24: Узловая фиксация, DTP, DM (двойной матрацный шов)

Author prefer technique

In our institute we use the cross suture bridge DR repair technique (SpeedBridge TOE) using FiberTape. Medially knotless anchor and single tendon perforation were selected because there is no subacromial impingement from the knot, these technique could be done in shorter operative time without strangulation of the tendon, good contact area, contact pressure and strength but equal in re-tear rate compared to double tendon perforation. The number of anchor and suture bridge configuration depend on tear size [24]. V configuration, two medial anchors, one lateral anchor for tear size < 1 cm (Fig. 25). X (Original) configuration, two anchors on medial and lateral row for tear size 1-3 cm (Fig. 26). W configuration, three medial anchors, two lateral anchors for tear size 3 - 5 cm (Fig. 27). 2X configura-

tion, four medial anchors, three lateral anchors for tear size >5 cm (Fig. 28).

- V configuration (Fig. 25)
- X (Original) configuration (Fig. 26)
- W configuration (Fig. 27)
- 2X configuration (Fig. 28)

Метод, который предпочитают авторы статьи

В нашем институте мы применяем перекрестную мостовидную двухрядную конструкцию (SpeedBridge TOE) с использованием шовной ленты FiberTape. Нами были выбраны медиальная безузловая якорная фиксация и одиночная перфорация сухожилия, так как при этих техниках отсутствует субакромиальный импиджмент - синдром из-за узла, такую реконструкцию можно выполнить за более короткое операционное время без ущемления сухожилия, при этом область контакта, контактное давление и прочность достаточные, а показатель повторного разрыва эквивалентен таковому при двойной перфорации сухожилия. Количество якорных фиксаторов и мостовидных швов зависит от размера разрыва (24). V - конфигурация, включающая два медиальных анкера, один

латеральный анкер применяется в случае разрыва <1 см (Рис. 25). X (оригинальная) - конфигурация с использованием двух анкеров в медиальном и латеральном ряду применяется в случае разрыва 1-3 см (Рис. 26). W - конфигурация из трех медиальных и двух латеральных анкеров выполняется при разрыве 3-5 см (Рис. 27). При размере разрыва > 5 см показана 2X - конфигурация, которая состоит из четырех медиальных и трех латеральных анкеров (Рис. 28).

- V - конфигурация (Рис. 25)
- X (оригинальная) - конфигурация (Рис. 26)
- W - конфигурация (Рис. 27)
- 2X - конфигурация (Рис. 28)

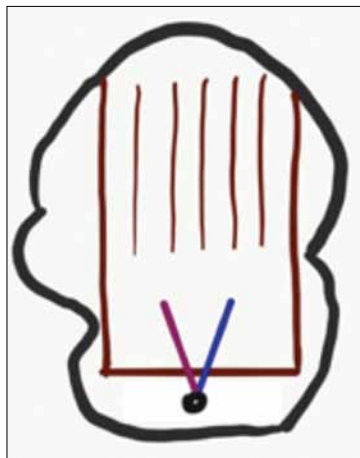


Fig. 25: V configuration
Рис. 25: V - конфигурация

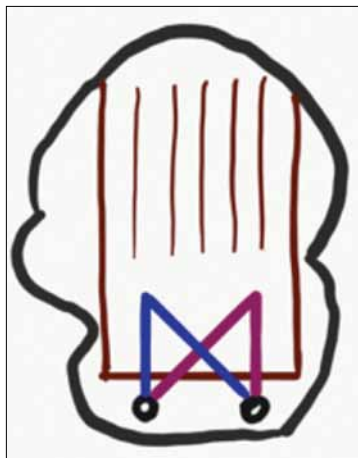


Fig. 26: X (Original) configuration
Рис. 26: X (оригинальная) - конфигурация

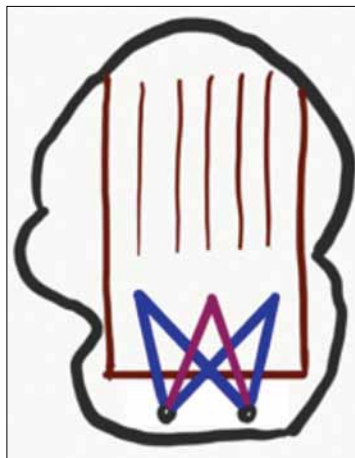


Fig. 27: W configuration
Рис. 27: W - конфигурация

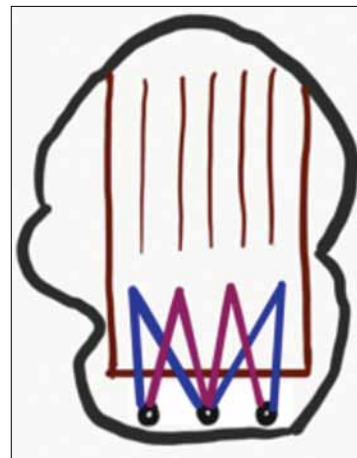


Fig. 28: 2X configuration
Рис. 28: 2X - конфигурация

SpeedBridge Technique with X (Original) Configuration

Predrilling the bone socket at margin of articular surface (Fig. 29). Preload FiberTape pass through the eyelet of anchor (SwiveLock, Arthrex, FL). Insert the anchor of the medial row (Fig. 30). Tighten the screw just below the cortical surface. Inserted the next anchor 1 cm apart, at least 2 anchors in the medial row. Pass Banana suture lasso via Neviaser portal (Fig. 31 and 32). Pass through 2-3 mm lateral to musculotendinous junction of the tendon (Fig. 33). Retrieve laterally with grasper (Fig. 34 and 35). Pass FiberTape through cuff tendon to subacromial space by shuttling device. Retrieve one tail from each FiberTape together (Fig. 36). Adjust the arm in mild abduction. Prepare bone socket for first anchor of lateral row. Pass suture limbs through eyelet. Tension the FiberTape (Fig. 37). Insert the anchor (Fig. 38 and 39). Insert another one anchor of the lateral row. Complete SpeedBridge, X (Original) configuration, single tendon perforation (Fig. 40).

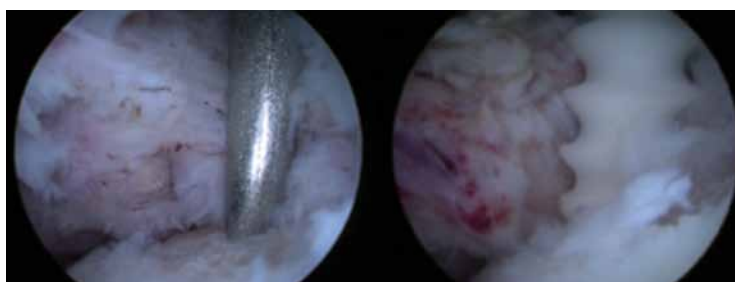


Fig. 29: Pre-drilling bone socket

Рис. 29: Предварительное высверливание костного канала

Fig. 30: Inserted the anchor

Рис. 30: Установка анкера



Fig. 31: Banana suture lasso

Рис. 31: Челночное устройство Banana Suture Lasso

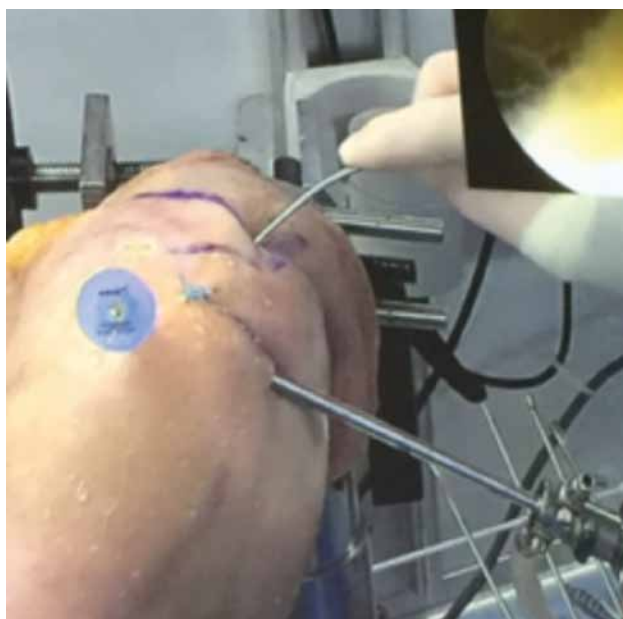


Fig. 32: Passed Banana suture lasso via Neviaser portal

Рис. 32: Введение Banane Suture Lasso через доступ Невиязера



Fig. 33: Passed through rotator cuff tendon

Рис. 33: Прохождение через сухожилие вращательной манжеты

Техника Speed Bridge с X (оригинальной) - конфигурацией

Вначале выполняется предварительное высверливание костного канала по краю суставной поверхности (Рис. 29). Проводится введение якорного фиксатора (SwiveLock, Arthrex, FL), заряженного с помощью ушка шовной лентой FiberTape. Затем устанавливается анкер медиального ряда (Рис. 30). После этого затягивается винт чуть ниже кортикальной поверхности. Далее вводится другой анкер на расстоянии 1 см, устанавливается, как минимум, 2 медиальных якорных фиксатора. Через доступ Невиязера вводится челночный инструмент Banana SutureLasso (Рис. 31 и 32) и проходит сухожилие на 2-3 мм латеральнее мышечно-сухожильного соединения (Рис. 33). Извлекается латерально с помощью зажима (Рис. 34 и 35). С помощью ретроградной техники шовный материал FiberTape проходит через сухожилие манжеты в субакромиальное пространство. Свободные концы каждой FiberTape перекрестно перераспределяются (Рис. 36). Рука приводится в положение небольшого отведения. Подготавливается костный канал для первого анкера латерального ряда. Пропускается концы шовной нити через его ушко. Натягивается FiberTape. (Рис. 37). Устанавливается анкер (Рис. 38 и 39). Затем вводится еще один якорный фиксатор латерального ряда. Фиксируется конструкция SpeedBridge с X (оригинальной) - конфигурацией с однократной перфорацией сухожилия (Рис.40).

Literature

1. Urwin, M., et al., Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis*, 1998. 57(11): p. 649-55.
2. Mitchell, C., et al., Shoulder pain: diagnosis and management in primary care. *Bmj*, 2005. 331(7525): p. 1124-8.
3. Ostor, A.J., et al., Diagnosis and relation to general health of shoulder disorders presenting to primary care. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(6): p. 800-5.
4. Depres-Tremblay, G., et al., Rotator cuff repair: a review of surgical techniques, animal models, and new technologies under development. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016.
5. Mazzocca, A.D., et al., Arthroscopic single-row versus double-row suture anchor rotator cuff repair. *Am J Sports Med*, 2005. 33(12): p. 1861-8.
6. Kim, D.H., et al., Biomechanical comparison of a single-row versus double-row suture anchor technique for rotator cuff repair. *Am J Sports Med*, 2006. 34(3): p. 407-14.
7. Carbonel, I., et al., Single-row versus double-row arthroscopic repair in the treatment of rotator cuff tears: a prospective randomized clinical study. *Int Orthop*, 2012. 36(9): p. 1877-83.
8. Panella, A., et al., Single-row and transosseous sutures for supraspinatus tendon tears: a retrospective comparative clinical and strength outcome at 2-year follow-up. 2016. 136(11): p. 1507-1511.
9. Duquin, T.R., C. Buyea, and L.J. Bisson, Which method of rotator cuff repair leads to the highest rate of structural healing? A systematic review. *Am J Sports Med*, 2010. 38(4): p. 835-41.
10. Burkhart, S.S., et al., A biomechanical comparison of 2 techniques of footprint reconstruction for rotator cuff repair: the Swivelock-FiberChain construct versus standard double-row repair. *Arthroscopy*, 2009. 25(3): p. 274-81.
11. Park, M.C., et al., The effect of abduction and rotation on footprint contact for single-row, double-row, and modified double-row rotator cuff repair techniques. *Am J Sports Med*, 2009. 37(8): p. 1599-608.
12. Park, M.C., et al., Part I: Footprint contact characteristics for a transosseous-equivalent rotator cuff repair technique compared with a double-row repair technique. *J Shoulder Elbow Surg*, 2007. 16(4): p. 461-8.
13. Park, M.C., et al., Part II: Biomechanical assessment for a footprint-restoring

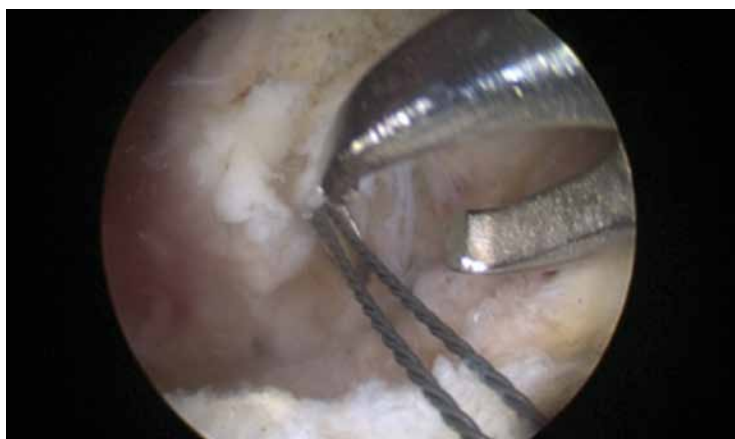


Fig. 34: Retrieved the wire

Рис. 34: Извлечение нити



Fig. 35: Retrieved the wire

Рис. 35: Вытягивание нити

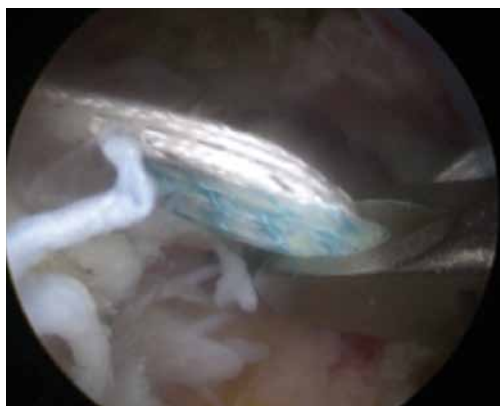


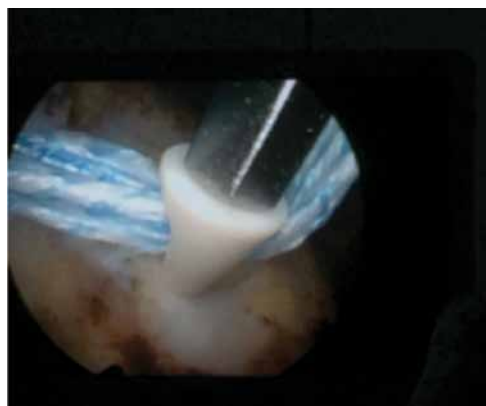
Fig. 36: Retrieved one tail of each FiberTape together

Рис. 36: Перекрестное перераспределение концов FiberTape



Fig. 37: Tension the FiberTape

Рис. 37: Натяжение FiberTape



transosseous-equivalent rotator cuff repair technique compared with a double-row repair technique. J Shoulder Elbow Surg, 2007. 16(4): p. 469-76.

14. Pauly, S., et al., Biomechanical comparison of 4 double-row suture-bridging rotator cuff repair techniques using different medial-row configurations. Arthroscopy, 2010. 26(10): p. 1281-8.
15. Rimmke, N., et al., Arthroscopic suture bridge rotator cuff repair: functional outcome, repair integrity, and preoperative factors related to postoperative outcome. Phys Sportsmed, 2016. 44(2): p. 126-32.
16. Toussaint, B., et al., Early structural and functional outcomes for arthroscopic double-row transosseous-equivalent rotator cuff repair. Am J Sports Med, 2011. 39(6): p. 1217-25.
17. Stahnke, K., et al., Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique. Arch Orthop Trauma Surg, 2016. 136(5): p. 665-72.
18. Gerhardt, C., et al., Arthroscopic single-row modified mason-allen repair versus double-row suture bridge reconstruction for supraspinatus tendon tears: a matched-pair analysis. Am J Sports Med, 2012. 40(12): p. 2777-85.
19. Pauly, S., et al., Biomechanical comparison of four double-row speed-bridging rotator cuff repair techniques with or without medial or lateral row enhancement. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011. 19(12): p. 2090-7.
20. El-Azab, H., et al., Clinical and structural evaluation of arthroscopic double-row suture-bridge rotator cuff repair: early results of a novel technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. 18(12): p. 1730-7.
21. Hug, K., et al., Arthroscopic knotless-anchor rotator cuff repair: a clinical and radiological evaluation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2015. 23(9): p. 2628-34.
22. Mall, N.A., et al., Transosseous-equivalent rotator cuff repair: a systematic review on the biomechanical importance of tying the medial row. Arthroscopy, 2013. 29(2): p. 377-86.
23. Virk, M.S., et al., Biomechanical Performance of Medial Row Suture Placement Relative to the Musculotendinous Junction in Transosseous Equivalent Suture Bridge Double-Row Rotator Cuff Repair. Arthroscopy, 2017. 33(2): p. 242-250.
24. Banke, I.J., et al., Möglichkeiten der Speedbridge-Technik. Arthroscopie, 2012. 25(2): p. 99-102.



Fig. 38: Inserted the anchor

Рис. 38: Введение анкера

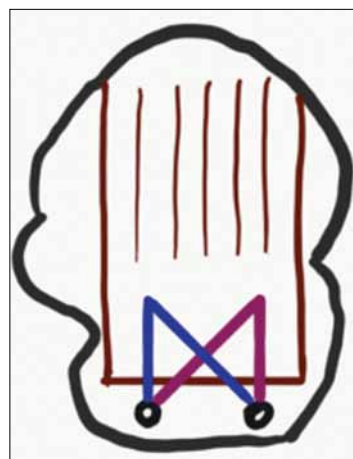


Fig. 39: Inserted the anchor

Рис. 39: Установление анкера

Fig. 40: Complete knotless anchor, cross suture bridge (SpeedBridge), X (Original) configuration.

Рис. 40: Завершение безузловой якорной фиксации перекрестного мостовидного шва (SpeedBridge) с X (оригинальной) конфигурацией



Dr. Jeerasak Thanaboon (MD)
Dr. Jean Michel Hovsepian (MD)
Dr. Sazali Salleh (MD)
Prof. Dr. Andreas B. Imhoff (MD)

pongpcm@yahoo.com

Department of Sports Orthopaedics
Klinikum rechts der Isar
Technical University of Munich
Ismaninger Str. 22
81675 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4140 7821
Fax: ++49 - (0) 89 - 4140 7826
sportortho@mri.tum.de
www.sportortho.de

Recent Progress in the Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma

Современный прогресс в лечении поздней стадии фолликулярной лимфомы

Background

Follicular lymphomas (FL) are the second most frequent subgroup of malignant lymphomas and experience a rising incidence particularly in countries of the western world.

The treatment of FL is predominantly directed by the spread of the disease (stage) at diagnosis. While in patients with limited stages I and II radiotherapy is recommended (1-3), the management of patients with advanced stage III or IV depends on the tumor burden and the presence or absence of clinical symptoms and/or laboratory alterations. In patients with a low tumor burden and without clinical symptoms treatment is withheld and the clinical course is observed only („watch and wait“ approach). In patients with a high tumor burden

Follicular Lymphoma – Standard Treatment Concepts	
Stage I/II (10 – 15% of patients)	Radio-Therapy (involved field)
Stage III/IV (85 – 90% of patients)	Low Tumor Burden „watch and wait“
	High Tumor Burden Immuno-Chemotherapy

Table 1: Follicular Lymphoma – Standard Treatment Concepts

Таблица 1: Фолликулярная лимфома: стандартные схемы лечения

and clinical symptoms and/or signs of an impairment of the hematopoietic system chemotherapy followed by maintenance with an anti-CD 20 antibody is currently the treatment of first choice (Table 1) (1).

Общие сведения

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является второй по распространенности подгруппой злокачественных лимфом. Заболеваемость этой лимфомой постоянно растет, особенно в западных странах.

Лечение ФЛ определяется, в основном, степенью распространенности болезни (стадией заболевания), выявленной при постановке диагноза. В то время, как лечение ранних I и II стадий включает радиотерапию (1-3), лечение пациентов с более поздними стадиями — III или IV зависит от величины опухолевой нагрузки и наличия или отсутствия клинических симптомов и / или изменений лабораторных показателей.

У пациентов с низкой опухолевой нагрузкой без клинических симптомов лечение не проводится, а практикуется подход «наблюдать и ждать». У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и клиническими симптомами и / или значимым нарушением гемопоэтической системы методом выбора является химиоиммунотерапия с последующим поддерживающим лечением анти-CD 20 антителом (Таблица 1)(1).

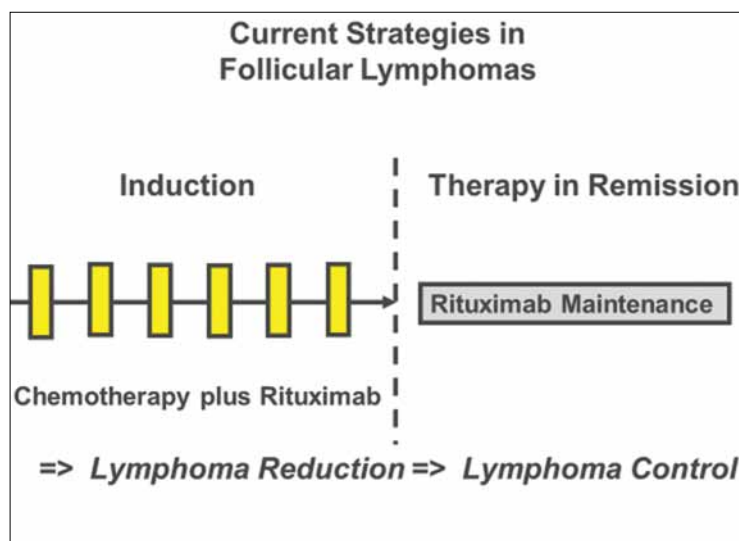


Fig. 1: Current Strategies in Follicular Lymphomas

Рис. 1: Новейшие стратегии лечения фолликулярных лимфом

Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma with a High Tumor Burden

Current Standard Therapy

After decades of stagnation a real break through in the treatment of advanced stage FL occurred with the introduction of the anti-CD 20 antibody Rituximab into clinical practice and particularly by its combination with chemotherapy. In four large prospective randomized trials a significant improvement of remissions rates, progression free survival and even overall survival could be demonstrated when Rituximab-chemotherapy combinations were compared with chemotherapy alone (4-7).

This major achievement was further improved by the subsequent finding that two years of Rituximab maintenance

following initial immuno-chemotherapy prolonged the progression-free survival further (8). Hence, initial immuno-chemotherapy followed by two years of Rituximab maintenance comprises the current standard of therapy in patients with advanced stage FL and a high tumor burden (Fig. 1) (1).

With this approach more than 90% of patients achieve a complete or partial remission after initial immuno-chemotherapy and with Rituximab maintenance more than 50% of cases remain in first remission for more than 10 years.

Recent Advances

Most recently a further improvement could be achieved by the new anti-CD 20 antibody Obinutuzumab. This antibody is the first class II antibody and has a higher direct and

Лечение поздних стадий фолликулярной лимфомы с высокой опухолевой нагрузкой

Современная стандартная терапия

после десятилетий стагнации реальный прорыв в лечении ФЛ произошел при введении в клиническую практику анти-CD 20 антитела Ритуксимаба, в частности, при его сочетании с химиотерапией.

В четырех крупных проспективных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано значимое улучшение показателя ремиссии, выживаемости без прогрессирования и даже общей выживаемости при Ритуксимаб-терапии в сочетании с химиотерапией по сравнению с одной химиотерапией (4-7).

Это значимый результат был дополнительно подтвержден последующим обнаружением того факта, что 2 года поддержи-

вающего лечения Ритуксимабом после индукционной иммуно-химиотерапии значительно увеличивает в дальнейшем период выживаемости без прогрессирования заболевания (8). Поэтому индукционная химио-иммунотерапия с последующей поддерживающей терапией Ритуксимабом является стандартной схемой лечения у пациентов с поздней стадией ФЛ и высокой опухолевой нагрузкой (рис.1)(1). При таком терапевтическом подходе у 90% пациентов после индукционной химиоиммунотерапии достигается полная или частичная ремиссия, а при поддерживающем лечении Ритуксимабом у более 50% пациентов первая ремиссия сохраняется в течение 10 лет.

Последние

усовершенствования

дальнейшее улучшение результатов лечения может быть достиг-

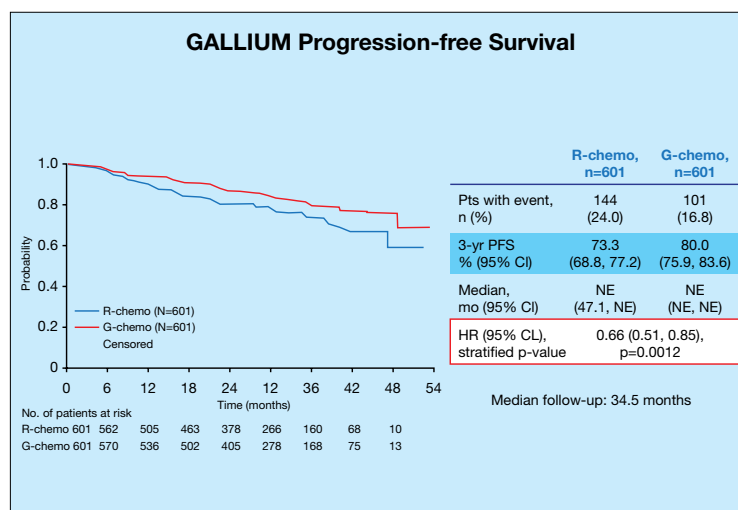


Fig. 2: GALLIUM Progression-free Survival (9)

Рис. 2: Исследование Gallium: выживаемость без прогрессирования заболевания (9)

antibody dependend cellular cytotoxicity as compared to Rituximab. Under the scientific leadership of the German Low Grade Lymphoma Study Group and the British NCRI lymphoma group Obinutuzumab and Rituximab underwent a head to head comparison both being combined with chemotherapy and two years of maintenance in the so called GALLIUM study.

The recently published results indicate a clear superiority of Obinutuzumab over Rituximab in significantly prolonging progression free survival and reducing the risk of progression by more than 30% (Fig. 2) (9).

It can be estimated that this improvement translates into a further prolongation of the progression free survival by another three years and is therefore of great benefit for the respective patients.

Optimizing Current Therapies

While clinical symptoms and CT based imaging comprize the current standard for reponse evaluation, new techniques may offer the tools for earlier and more precise read-out of treatment efficacy. One of these approaches is the monitoring of so called minimal residual disease (MRD) by molecular markers and quantification of the Bcl2-IgH rearrangement. MRD negativity or positivity after initial cytoreductive therapy are strongly correlated with long term outcome (10). Monitoring of MRD can also be used for the early detection of relapse and may thus allow to adapt the therapeutic strategy accordingly. Another tool is provided by positron-emission-tomography (PET) which measures the metabolic activity. Similarly to MRD PET negativity or positivity at the end of induction are strongly associated with progression-

нуто с помощью нового анти-CD 20 антитела Обинутузумаба (Obinutuzumab).

Это антитело является первым антителом II класса и имеет более высокую прямую и антителозависимую клеточную цитотоксичность по сравнению с Ритуксимабом.

Под научным руководством Немецкой группы по изучению злокачественной лимфомы и Британской группы NCRI был проведен сравнительный анализ Обинутузумаба и Ритуксимаба при их сочетании с химиотерапией, и при двухгодичной поддерживающей терапии в исследовании GALLIUM.

Недавно опубликованные результаты указывают на превосходство Обинутузумаба перед Ритуксимабом: значительном увеличении выживаемости без прогрессирования заболевания и снижении риска прогрессирования на 30% (Рис.2)(9).

Поэтому можно рассчитывать на то, что применение этого пре-

парата приведет к пролонгации периода выживаемости без прогрессирования заболевания еще на три года, и, следовательно, лечение станет более эффективным для соответствующих пациентов.

Оптимизация современной терапии

В то время, как для оценки ответа на лечение в качестве критериев используются выраженность клинических симптомов и данные компьютерной томографии, появились новые методики для более раннего и точного определения эффективности терапии. Один из таких методов — мониторинг так называемой минимальной остаточной болезни (MRD) с помощью молекулярных маркеров и количественное определение перестройки Bcl 2-IgH. Негативность или позитивность MRD после первоначальной циторедуктивной терапии четко коррелирует с долгосрочным результатом лечения (10). Мониторинг

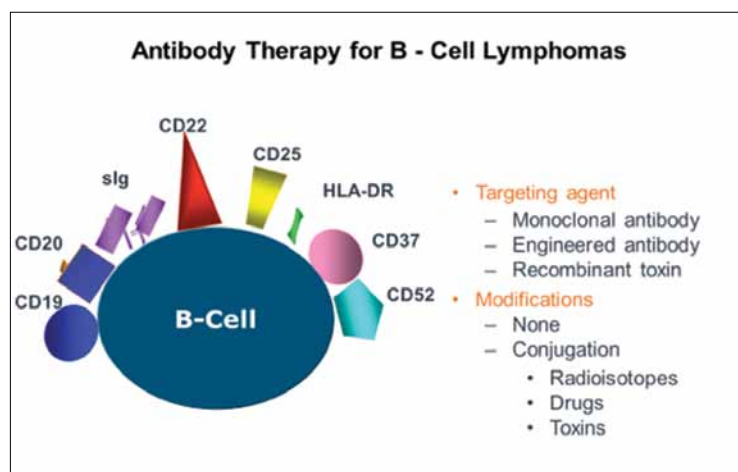


Fig. 3: Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas

Рис. 3: Терапия В-клеточных лимфом антителами

free survival and may also be used to guide therapeutic decisions (11).

New Agents

Based on increasing insides into the biology of FL a variety of different agents was developed and tested in clinical phase I and II studies. Among those are new monoclonal antibodies such as Ofatumumab (12). This antibody has a high single agent activity in relapsed FL but little activity in patients being refractory to Rituximab. Other antibodies target CD 22 and CD 23 as well as CD 80. A highly attractive approach are bispecific antibodies such as Blinatumumab which are directed against CD 19 and CD 3 (Fig. 3).

While antibody based therapies are still in early phases of clinical exploration more information is already available for inhibitors of the B-cell receptor pathway (13).

Promising data were reported for inhibitors of the PI3K pathway such as Idelalisib and Copanlisib but also for inhibitors of the Bruton-Tyrosin-Kinase mediated signaling such as Ibrutinib (14,15). Very interesting results were also described for Bcl 2 inhibitors such as Venetoclax.

More mature data have already been published for the immunomodulator Lenalidomide which achieves high response rates in second and even first line therapy when being combined with Rituximab (16). This combination is currently explored in a large international phase III study, the so called RELEVANCE trial.

New Risk Factors

Several years ago the Follicular Lymphoma Prognostic Index (FLIPI) was introduced which is based on clinical symptoms and a few laboratory values.

Мониторинг MRD также может быть использован для раннего обнаружения рецидива и коррекции терапевтической стратегии. Еще одним методом является позитрон - эмиссионная томография (ПЭТ), которая показывает метаболическую активность. Аналогично MRD, негативность или позитивность ПЭТ в конце индукции ассоциирована с выживаемостью без прогрессирования заболевания и также может использоваться для определения терапевтического подхода (11).

Новые препараты

По мере дальнейшего изучения биологии ФЛ, были разработаны и изучены во I и II фазах клинических исследований новые лекарственные препараты. Среди них — новые моноклональные антитела, такие как Офатумумаб (Ofatumumab)(12). Это антитело обладает высокой монотерапевтической активностью при рецидиве ФЛ, но небольшой активностью у пациентов, рефрактерных

к Ритуксимабу. Другие антитела воздействуют на CD 22 и CD 23, а также CD 80.

Многообещающими препаратами являются биспецифические антитела, такие как Блинатумумаб (Blinatumumab), которые направлены против CD 19 и CD 3 (Рис3). В то время, как новые антитела все еще проходят ранние стадии клинических исследований, получено достаточно научных доказательств эффективности ингибиторов сигнального пути В - клеточного рецептора (13). Многообещающие результаты были получены при исследовании ингибиторов сигнального пути PI3K, таких как Иделализиб (Idelalisib) и Копанлизиб (Copanlisib), а также ингибиторов регулятора сигналинга тирозинкиназы Брутона (Btk), таких как Ибрутиниб (Ibrutinib)(14,15). Также интересные результаты были продемонстрированы для ингибиторов Bcl2, таких как Вентоклакс (Venetoclax). Более проверенные данные были

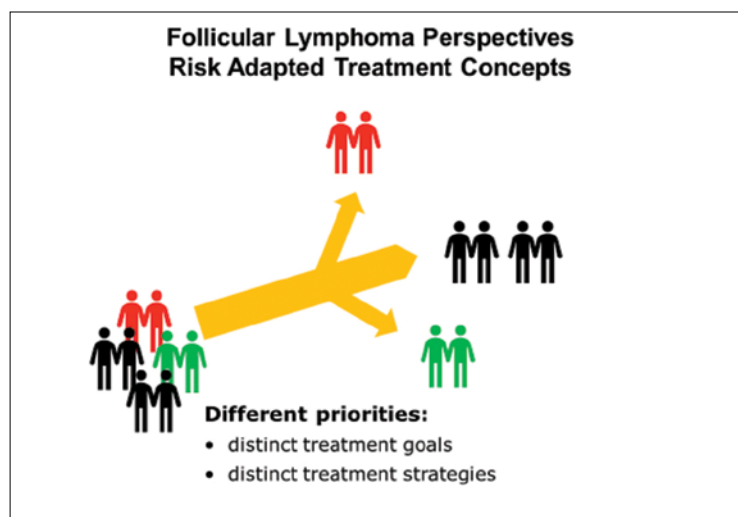


Fig. 4: Follicular Lymphoma Perspectives, Risk Adapted Treatment Concepts

Рис. 4: Перспективы в лечении фолликулярной лимфомы: терапевтические стратегии с учетом индивидуального риска

The FLIPI allows to discriminate between different risk groups of patients with a good, intermediate or poor outcome. However, it has little value for pretherapeutic decisions on treatment strategies. The recently developed so called m7FLIPI, however, incorporates specific molecular alterations of prognostic relevance and may allow to adapt the treatment strategy according to the individual risk profile prior to therapy already (Fig. 4) (17).

This short overview indicates that major changes are currently ongoing in the management of follicular lymphoma. New agents will most probably allow for novel chemotherapy-free drug combinations and will replace current standard therapies in the near future. In addition, new techniques such as MRD and/or PET as well as new biologic risk factors will provide the means for less toxic and individualized treatment concepts.

опубликованы по поводу иммуномодулятора Леналидомида (Lenalidomid), который продемонстрировал высокий показатель ответа во время терапии второй и даже первой линии в сочетании с Ритуксимабом (16). Эта комбинация в настоящее время изучается во III фазе большого международного исследования, которое называется RELEVANCE.

Новые факторы риска

несколько лет назад была разработана система оценки Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (FLIPI), которая учитывает клинические симптомы и несколько лабораторных показателей. FLIPI позволяет распределить пациентов в раз-

ные группы риска, что предопределяет хороший, умеренный или плохой прогноз заболевания. При этом он имеет небольшую ценность для принятия терапевтического решения или разработки стратегии лечения. Недавно разработанный так называемый m7FLIPI учитывает и определенные специфические молекулярные изменения, имеющие прогностическую значимость, и позволяет корректировать стратегию лечения в соответствии с индивидуальным риском пациента (Рис.4)(17). Этот короткий обзор показывает, что в терапии ФЛ в настоящий момент происходят большие изменения. Новые лекарственные средства позволят проводить другую химиотерапию — со свободным сочетанием препаратов, и в ближайшем будущем изменят существующие стандарты лечения. Кроме того, использование таких методов, как MRD и / или ПЭТ, а также новых биологических факторов риска позволит проводить менее токсичную и более индивидуализированную терапию.

Prof. Dr. W. Hiddemann (MD)

Department of Medicine III
University of Munich
Marchioninstr. 15
81377 Munich, Germany
Wolfgang.Hiddemann@med.uni-muenchen.de



Easy to operate – the new innovative Protega safety sides



Stiegmeyer GmbH & Co. KG
Ackerstrasse 42, 32051 Herford,
Germany
Phone: +49 (0) 5221 185-0
Fax: +49 (0) 5221 185-252
www.stiegmeyer.com

EVARIO

The Hospital Bed for all Requirements

The hospital bed Evario from Stiegmeyer is suited for all units in the hospital thanks to its intelligent modular system. Different control options, safety side systems, castors and headboards come together to create a flexible custom-made bed. The Evario relieves staff with its effortless operation and its large height adjustment range from 32 up to 91 cm. Its clear design and optional suitability for automated reprocessing provide excellent hygiene characteristics.

The Protega safety sides can be adjusted to the individual needs of patients. The wings, made of high-strength plastic, can be raised only at the head end or along the bed's whole length. They can be released with just one hand and lower in a damped, quiet way. The Protega's elements at the

head end move along when the backrest is adjusted and also protect the patient in a sitting position. The optional ¾ safety sides cover a large part along the length of the bed and offer high safety. They are visually discreet, provide the patient with an unobstructed view and can also be quickly operated with just one hand.

When the Evario is equipped with the Protega safety sides, it can also be optionally fitted with integrated control panels. The panels face inward with a simple and clear display for the patient and outward with additional options for nurses. The patient is offered an intuitive choice of basic adjustments while the outer face enables staff to choose between separated control levels for carers and technicians.

Literature

1. Hiddemann W, Cheson BC. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014; 28: 1388-95
2. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561-576
3. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8: 288-334
4. Herold M, Haas A, Srock S, Nesser S, Al-Ali KH, Neubauer A et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-92
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32
6. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4579-86
7. Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824-31
8. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51
9. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1331-44
10. Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccomini C et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood*. 2013; 122: 3759-66
11. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4317-22
12. Karlin L, Coiffier B. Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15: 1085-91.
13. Young RM and Stout LM. Targeting pathological B cell receptor signaling in lymphoid malignancies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013; 12: 229-243
14. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013; 31: 88-94
15. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1008-18
16. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemaster FB et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1311-8
17. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 1111-22

Ginger – Hot Tuber, Great Effect

Ginger (*Zingiber officinale*) has been chosen as the medicinal plant of the year 2018 by NHV Theophrastus (German Society for the Promotion of Natural Healing Methods).

The curative powers of ginger were recognised as early as thousands of years ago. Chinese philosopher Confucius (551- 479 BC) is said to have eaten ginger with every meal. In traditional Indian medicine, it has always been a component of many Ayurvedic medicinal mixtures. Later on, the Greek physician Dioscorides (1st century AD), Hildegard von Bingen (1098-1179), Paracelsus (1493-1541) and Adam Lonitzer (1528-1586) praised ginger in their works.

Scientific studies confirm that the ginger rhizome relieves nau-sea and motion sickness just as effectively as synthetic drugs. Ginger stimulates the bowel movement, promotes saliva, gas-tric juice and bile secretion and prevents feeling of fullness after sumptuous meals. Studies have additionally shown that ginger reduces pain and is therefore useful in

rheumatic diseases. Furthermore, anti-inflammatory and antispasmodic effects have been observed. Experience-based medicine uses it for colds and coughs, menstrual cramps, back pain and migraine.

Experience-Based Medicine Worldwide

Ginger is one of the most important plants in traditional Indian medicine (Ayurveda). It makes a distinction between the effects of fresh ginger (e.g. for nausea) and dried ginger (e.g. for respiratory diseases). According to an old Indian saying, there is no tincture without ginger. It is said to enhance the healing effect of other plants. In Malaysia, the forehead and neck are rubbed with a slice of fresh ginger to treat nausea, dizziness and headaches. In Indonesia, ginger and boiled rice are crushed and used as a poultice to relieve joint pain. In China, the rhizome is known in folk medicine as a remedy for dropsy, toothache and as an antidote against mushroom poisoning. Chinese medicine uses the ginger rhizome roasted in hot ash for diarrhoea

Имбирь — острый клубень с лечебным эффектом

Имбирь (*Zingiber officinale*) был выбран Немецким обществом по распространению методов натуропатии, NHV Theophrastus лекарственным растением 2018 года.

Целебные свойства имбиря были признаны уже тысячи лет назад. Китайский философ Конфуций (551- 479 г. до н.э.), говорят, съедал имбирь при каждом приеме пищи. В традиционной индийской медицине он всегда был составной частью многих аюрведических лекарственных смесей. Позже греческий врач Диоскорид (1 век н.э.), Хильдегард фон Бинген (1098-1179), Парацельс (1493-1541) и Адам Лоницер (1528-1586) восхваляли имбирь в своих работах.

Научные исследования подтверждают, что имбирный корень снимает тошноту и морскую болезнь также эффективно, как синтетические лекарства. Имбирь стимулирует моторику кишечника, способствует слюноотделению, выработке желудочного сока и секреции желчи, и предотвращает ощущение полноты после приема обильной пищи. Исследования также показали, что имбирь уменьшает боль,

поэтому полезен при ревматических заболеваниях. Кроме того, наблюдались противоспазмолитические и спазмолитические эффекты. Практическая медицина использует его при простуде и кашле, менструальных спазмах, боли в спине и мигрени.

Практическая медицина во всем мире

Имбирь является одним из самых важных растений в традиционной индийской медицине (аюрведе), которая различает эффекты свежего имбиря (например, при тошноте) и высушенного имбирного корня (например, при респираторных заболеваниях). Согласно старой индийской поговорке, без имбиря не бывает настойки. Говорят, что он также улучшает лечебный эффект других растений.

В Малайзии лоб и шею натирают кусочком свежего имбиря для лечения тошноты, головокружения и головных болей. В Индонезии имбирный и отварной рис измельчают и используют в качестве припарки для облегчения боли в суставах. В Китае это корневище известно в народной медицине как средство от водянки, зубной боли, и как противоядие при



and haemostasis. The nomads of the Atlas Mountains in Morocco cook powdered ginger in milk to create a remedy for rheumatism.

Valuable Ingredients

The ginger rhizome contains up to 3% volatile oil, which may vary in composition depending on the origin. It is found in the secretory tissue underneath the cork layer. Ginger should therefore not be peeled, but the cork should at most be carefully scraped off.

The tuber contains the pungent compounds gingerol and shogaol. The latter is produced only by storing and drying the rhizome. Both pungent compounds have beneficial therapeutic effects.

Spice

For use as a spice, it is worthwhile to test ginger of different origins, because the varieties have different tastes. Ginger from Nigeria is said to be the hottest, that from Australia the mildest. Ginger can be added to both hearty dishes, such as soups, meat and fish, and sweet dishes, such as pastries and cakes.

Plant

The plant is native to the tropical climate of Asia – however, its exact origin cannot be determined. Ginger requires high air humidity, moist soil and half-shade. The spice and medicinal plant is cultivated in many tropical regions, especially in India and China, but also in Queensland, Australia, in Nigeria and Sierra Leone, in Jamaica and in Peru.

отравления грибами. В китайской медицине имбирь, жареный в горячей золе, применяется против диареи и для гемостаза. Кочевники Атласских гор в Марокко готовят измельченный имбирь в молоке, чтобы использовать как средство от ревматизма.

Ценные ингредиенты

Корневище имбиря содержит до 3% эфирных масел, состав которых варьирует, в зависимости от происхождения. Они находятся в секреторной ткани прямо под кожей. Поэтому перед употреблением ее следует осторожно соскабливать, а не удалять полностью. Клубень содержит жгучие на вкус соединения гингерол и шогаол. Последний может быть получен только путем хранения и сушки корневища. Оба острых вещества обладают полезными лечебными свойствами.

Пряность

Для использования корневища в качестве специи стоит попробовать имбирь разного происхождения, потому что разные виды растения обладают различным вкусом. Имбирь из Нигерии считается самым острым, из Австралии

— самым мягким. Имбирь можно добавлять в высококалорийные блюда, такие как супы, мясо и рыбу, а также сладкие блюда, такие как выпечка и пирожные.

Растение

Имбирь лучше всего произрастает в тропическом климате Азии, однако точно определить его происхождение не представляется возможным. Имбирь требует высокой влажности воздуха, влажной почвы и полутени. Как специю и лекарственное растение имбирь выращивают во многих тропических регионах, особенно в Индии и Китае, а также в Квинсленде, Австралии, Нигерии и Сьерра-Леоне, на Ямайке и в Перу.

NHV Theophrastus
www.nhv-theophrastus.de

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**



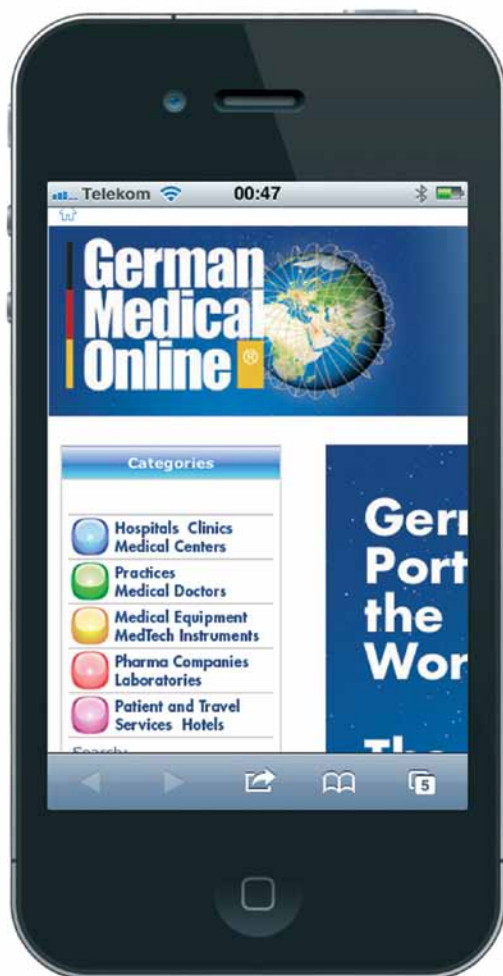


**INTERNET
PORTAL**

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



intermed 13.03. - 15.03.2018 9th International Exhibition of Medical Treatment Abroad

InterMed exhibition is a professional platform for the leading foreign clinics, medical and health centres working or planning to work with Russian patients, as well as an effective tool for expanding the agent network in Russia. InterMed exhibition offers important opportunities: meet directly with potential patients and demonstrate the benefits of treatment in your clinic/centre, find new partners and establish business contacts with new clients, strengthen company's position in the Russian market of treatment and rehabilitation, assess the competitiveness of the company's services and the demand for them, raise brand awareness.

For more information please visit: www.intermedexpo.ru



IMF International Medical Forum 25.04. - 27.04.2018 Healthcare Travel Expo, International Exhibition of Medical Tourism Kyiv, Ukraine

For more information please visit: medforum.in.ua



KIHE 16.05. - 18.05.2018 25th International Healthcare Exhibition Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health 19.06. - 22.06.2018 International Exhibition Teheran, Iran

For more information please visit: en.iranhealthexhibition.org



Medical Fair Asia 29.08. - 31.08.2018 12th International Exhibition Marina Bay Sands, Singapore

MEDICAL FAIR ASIA is well positioned to be the No.1 procurement stage for industry professionals to experience new and innovative technologies, solutions, products, and services. At the 2018 edition, new disruptive digital healthcare solutions such as remote and wireless healthcare, IT platforms, wearable devices, smarter medicine and healthcare analytics are also expected to be showcased by participating exhibitors. Focused on equipment and supplies for the hospital, diagnostic, pharmaceutical, medical and rehabilitation sectors, the event continues to raise the overall capabilities and spur the growth of the region's medical and healthcare sectors to meet the changing demands in both the public and private sectors, driving the next wave of healthcare modernisation.

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

Trade Fair and Congress Partners



Medical Manufacturing Asia

29.08. - 31.08.2018

Marina Bay Sands, Singapore

State-of-the-Art Technologies and Solutions for Medical Technology

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



Oman Health Exhibition & Conference

24.09. - 26.09.2018

Oman Health Exhibition & Conference is an annual international trade event that highlights the rapid and continuous advancements of the health and medical sector in Oman. It is a common platform that brings together different segments of the health and medical industry to explore new opportunities, showcase the latest technologies, services and facilities, and leverage potential for trade and investment.

The Conference is aligned with the government's Health Vision 2050 and aimed at addressing the challenges as well as discussing initiatives to improve the sector.

The event was granted "UFI-Approved Event status" by UFI-The Global Association of the Exhibition Industry in 2012.

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



BIHE 24th Azerbaijan International Healthcare Exhibition

01.11. - 03.11.2018

BIHE, the largest healthcare event in the Caucasus and the only specialised exhibition in Azerbaijan, is a wonderful opportunity to present your medical products and services to the region, find new potential partners and strengthen existing connections, expand and enter new emerging market.

BIHE proved to be a launch pad into the Azerbaijan market for many companies. The exhibition includes a number of additional events, including conferences and workshops.

For more information please visit: www.bihe.az



The Saudi International Medlab Expo

19.11. - 21.11.2018

Riyadh International Convention and Exhibition Center

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

19.11. - 21.11.2018

Riyadh International Convention and Exhibition Center

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

intermed

13–15 March 2018

Expocentre Fairgrounds, Moscow, Russia

9th International exhibition
of medical treatment abroad



Visitors:

potential patients,
representatives of Russian
medical centres, insurance
companies, charitable
funds and specialised
travel agencies



Exhibitors:

clinics and healthcare
centres from
all over the world



Book your stand:

intermedexpo.ru

Organised by:



+7 (812) 380 60 06/00
med@primexpo.ru
intermedexpo.ru

Within the
International exhibition

Mitt

12th International Exhibition
on Hospital, Diagnostic, Pharmaceutical,
Medical & Rehabilitation Equipment & Supplies

29 – 31 Aug 2018

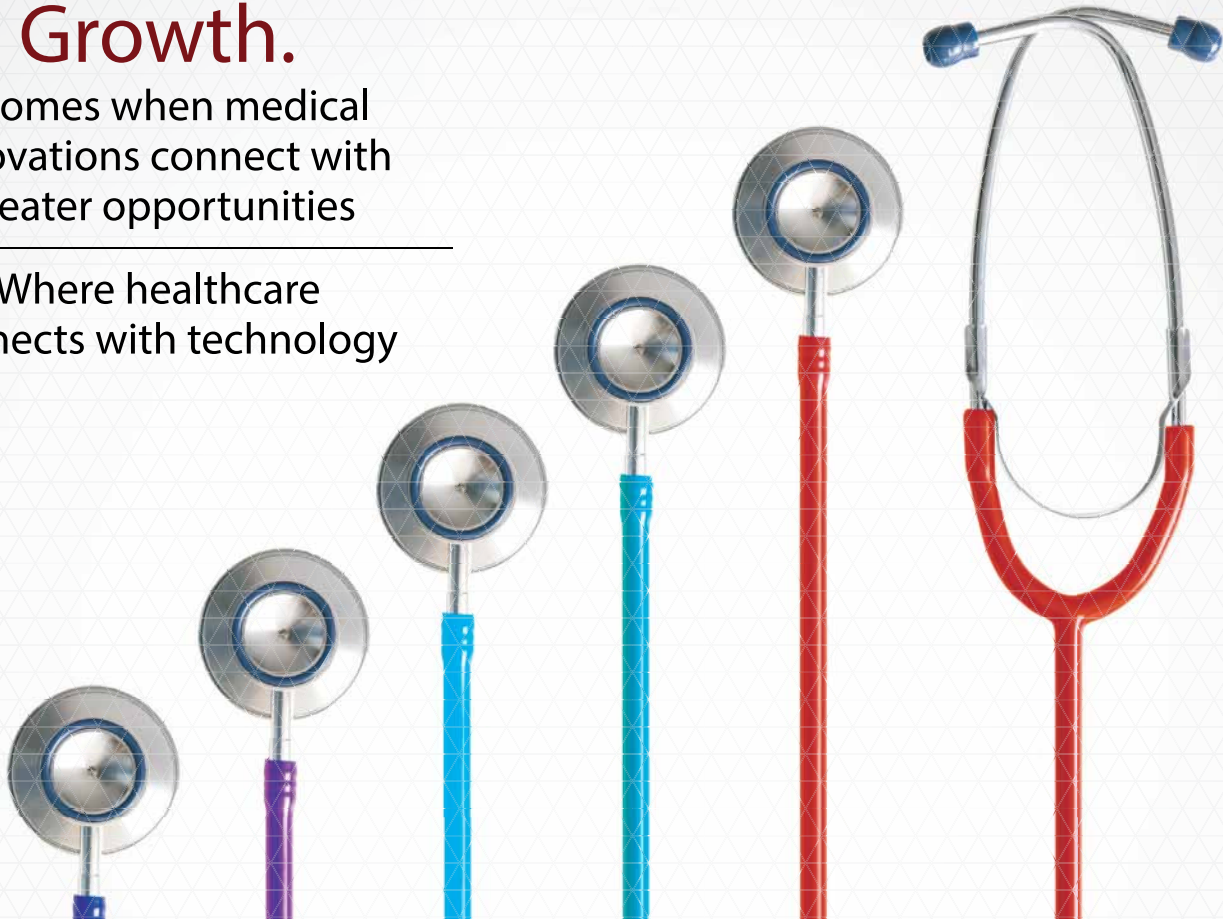
Marina Bay Sands • Singapore



Growth.

It comes when medical
innovations connect with
greater opportunities

Where healthcare
connects with technology



Book Your Space Now! www.medicalfair-asia.com

Sponsored by:



Endorsed by:



Concurrent exhibition:



Officially supported by:



Messe Düsseldorf / Organizer of:



Held in:



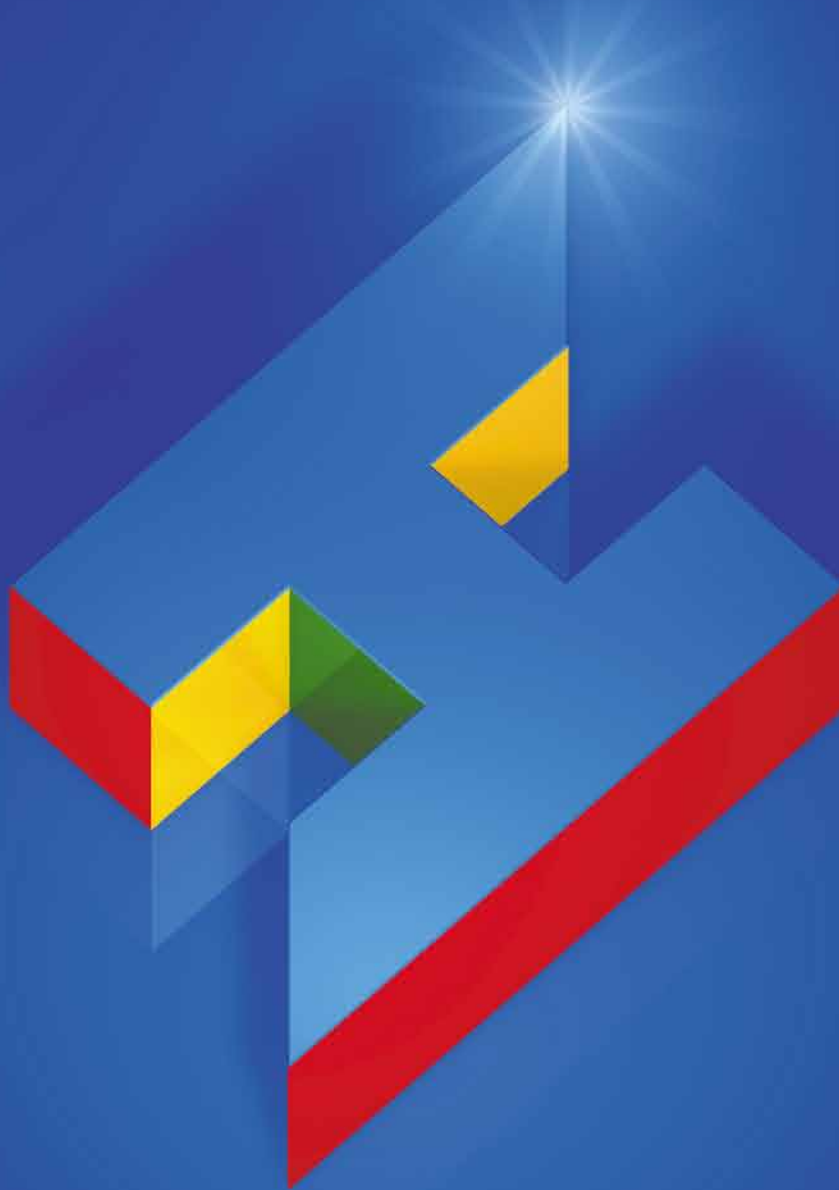
For Enquiries:

Messe Düsseldorf Asia Pte Ltd
3 HarbourFront Place #09-02
HarbourFront Tower Two
Singapore 099254
Tel (65) 6332 9620 _ Fax (65) 6337 4633
medicalfair-asia@mda.com.sg

Organized by:



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



Hospital
Planning

**Hospital Planning, Building and Managing
Made in Germany**

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

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com



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