



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "SAPIENZA"

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Policlinico Umberto I Roma

DOTTORATO IN TECNOLOGIE AVANZATE IN CHIRURGIA

**“ Trattamento EVAR della patologia
aneurismatica addominale: complicanze
precoci e tardive ”**

Relatore:

Prof. Bruno Salvati

Dottorando:

Dott.ssa Angela Sposato

Indice

Indice	2
1. Trattamento endovascolare - EVAR.....	3
2. Valutazione pre-operatoria del paziente.....	4
2.1 Parametri biologico-clinici.....	4
2.2 Parametri anatomico-morfologici	4
3. Descrizione della tecnica.....	6
4. Scelta dell'endoprotesi	9
4.1 Stent Fenestrati	10
4.2 Tecnica di Chimney.....	13
5. Complicanze	14
5.1 Endoleak.....	15
5.2 IRA: Strategie di protezione renale.....	21
5.3 Migrazione	21
5.4 Ischemia degli arti inferiori.....	22
5.5 Infezione della protesi.....	22
5.6 Sindrome da impianto Post-EVAR	22
6. Follow-up.....	24
7. Pazienti e Metodi.....	25
8. Risultati	26
9. Discussione.....	29
10. Conclusioni.....	30
11. Bibliografia	31

1. Trattamento endovascolare - EVAR

L'EVAR (endovascular aortic repair) è una metodica di trattamento che prevede il posizionamento per via endoluminale di una endoprotesi coperta all'interno della sacca aneurismatica, escludendo così la stessa dalla circolazione sistemica in modo da prevenirne l'accrescimento e quindi la rottura. Indubbiamente, l'introduzione di questa metodica ha rivoluzionato il trattamento non solo della patologia aneurismatica dell'aorta addominale ma anche di patologie associate ed in particolare delle patologie neoplastiche del colon, del rene etc. L'Evar si propone come alternativa di trattamento mininvasivo soprattutto in termini di riduzione dei tempi operatori, di degenza e ritorno allo svolgimento delle attività quotidiane. Nonostante gli indubbi vantaggi, rimane comunque un trattamento non scevro da complicanze sia a lungo che a breve termine.

Importante quindi la giusta selezione dei pazienti basata su criteri biologico clinici e anatomico morfologici.

2. Valutazione pre-operatoria del paziente

2.1 Parametri biologico-clinici

I candidati migliori al trattamento EVAR sono pazienti con più di 80 anni, ad elevato rischio chirurgico ed anestesiologicalo (ipertensione arteriosa, diabete, tabagismo, malattie cardiovascolari, farmaci, *ed obesità (BMI>30)*ASA2 – ASA3), con addome “ostile”.

Si raccomanda l'esclusione di pazienti:

- Con allergia grave al mezzo di contrasto iodato dimostrata, con nota allergia al metallo ed alla tela che compongono l'endoprotesi.
- Con livelli sierici di creatinina > a 2,5mg/dl.
- Con gravi coagulopatie: la necessità di eseguire un trattamento anticoagulante prolungato (eparina per emodialisi, dicumarolici) potrebbe predisporre a fughe da riperfusionazione tipo 2.

2.2 Parametri anatomico-morfologici

- colletto prossimale di almeno 15 mm
- colletto distale di almeno 15 mm
- almeno un'arteria iliaca esterna pervia e con calibro ≥ 7 mm
- calcificazioni parietali del colletto prossimale <40% della circonferenza;
- assenza di trombo circonferenziale > 2mm;
- angolazione colletto prossimale <60° (non necessario per endoprotesi con aggancio soprarenale);
- angolazione asse iliaci <90°;
- conservazione di flusso anterogrado in almeno una arteria ipogastrica;

Un fattore di esclusione alla terapia endovascolare è la presenza di un AMI (arteria mesenterica inferiore) di grosso calibro ed evidentemente dominante, associata o meno a malattia steno-ostruttiva della AMS (arteria mesenterica superiore) e/o del tripode celiaco e/o delle arterie ipogastriche.

Altri criteri di esclusione sono:

- aneurisma bilaterale dell'arteria ipogastrica;
- aneurisma di entrambi le arterie iliache con impossibilità di conservazione della pervietà di almeno un'arteria ipogastrica;
- Arterie iliache esterne di calibro <7mm;
- Sindrome di Marfan o altre collagenopatie congenite.

3. Descrizione della tecnica

Il trattamento endovascolare si basa su 4 passaggi:

- a) Accesso vascolare per l'introduzione dell'endoprotesi: deve avvenire nella sede più opportuna in relazione al calibro del sistema di introduzione (espresso in 'French'), al calibro dei vasi di accesso e con maggior delicatezza possibile.

Le vie di approccio disponibili sono:

- accesso femorale chirurgico: è attualmente l'approccio più comune. Nei casi di iliache tortuose si sezionano tutte le collaterali iliaco-femorali all'inguine, mobilizzando e trazionando tutta l'iliaca esterna, rettilineizzando coiling e angolazioni, favorendo la risalita degli introduttori; (Figura 1, Foto 1)

- accesso iliaco comune: questo tipo di accesso è poco utilizzato per gli A.A.A. (gestione di una complicanza) mentre è più utilizzato per l'aorta toracica. Mediante approccio retroperitoneale di minima, dall'art. iliaca comune/esterna si introduce in aorta una endoprotesi con introduttori di grosso calibro e si superano le difficoltà di arterie iliache esterne piccole e tortuose (si possono utilizzare anche temporanei by-pass in Dacron o ePTFE da 10mm); (Figura 2, Foto 2)

- accesso femorale percutaneo: è l'obiettivo della chirurgia endovascolare attraverso 'sistemi di chiusura endoluminali' (es.: Prostar XL^R).

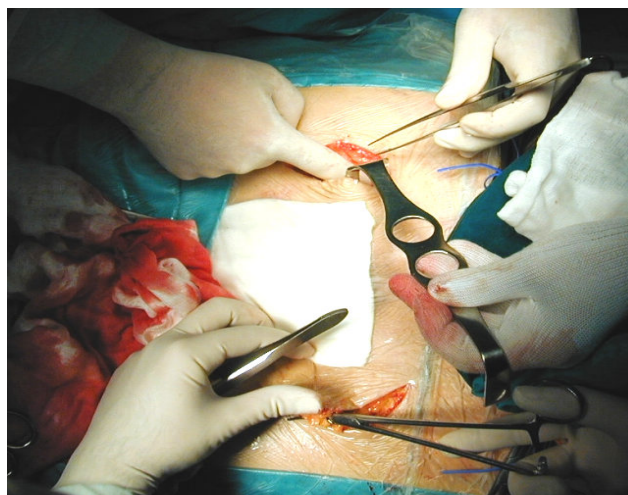


Foto 1: accesso inguino-femorale bilaterale: preparazione chirurgica per l'introduzione dell'endoprotesi

- b) Introduzione dell'endoprotesi: i sistemi per l'introduzione dell'endoprotesi sono diventati sempre più piccoli e facilmente utilizzabili. Il 'Device' aortico, ben lubrificato, viene introdotto e fatto risalire con movimento semirotatorio lungo l'art. iliaca sotto controllo angiografico, con l'ausilio di una guida rigida. (Figura 3)
- c) Releasing (rilascio) dell'endoprotesi: l'apertura può avvenire, a seconda del 'Device', o per retrazione dell'introduttore fatto risalire fino al punto più alto mentre il pusher tiene ferma l'endoprotesi che si libera, oppure viene spinta verso l'alto dal pusher mentre l'introduttore rimane all'ingresso aortico. Spesso il meccanismo di rilascio è misto. Nei 'Device' più recenti sono possibili, dopo aver iniziato la manovra di rilascio, piccole correzioni di sede. (Figura 4)
- d) Aggancio/atterraggio dell'endoprotesi ai colletti aortico ed iliaci ('Sealing'): da considerare momento fondamentale. Gli attuali stent-graft si possono agganciare o con lo sviluppo di una forza radiale esercitata dallo stent metallico, oppure attraverso uncini che si ancorano alla parete del vaso e stabiliscono 'l'anastomosi'. Questo passaggio può essere completato con l'uso di un palloncino. Durante l'aggancio si può verificare la copertura accidentale di vasi viscerali ('overstenting') che può essere la causa di leak aortici, dislocazioni e di migrazioni immediate o tardive. (Figura 5)

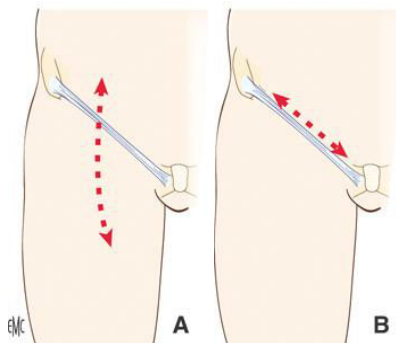


Figura 1

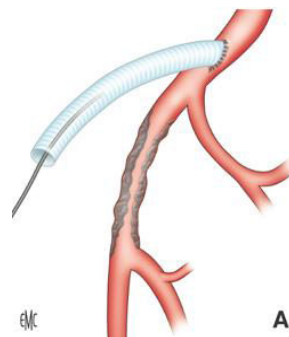


Figura 2

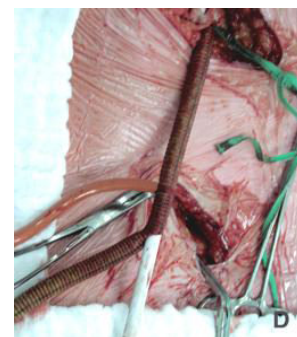


Foto 2

Le caratteristiche ottimali per un'endoprotesi (Foto 3) possono essere sintetizzate in un dispositivo che abbia: un sistema d'introduzione con diametri piccoli, basso profilo, elevata flessibilità, facile e preciso sistema di rilascio, resistenza, forza longitudinale, sistema di ancoraggio sicuro, bassa permeabilità, possibilità di ancoraggio soprarenale senza ostruire l'origine delle art. renali, 'fatto su misura' per il pz. (per l'aneurisma!) e graft completamente 'percutanei'.

Al momento non esiste un 'Device Ideale'.

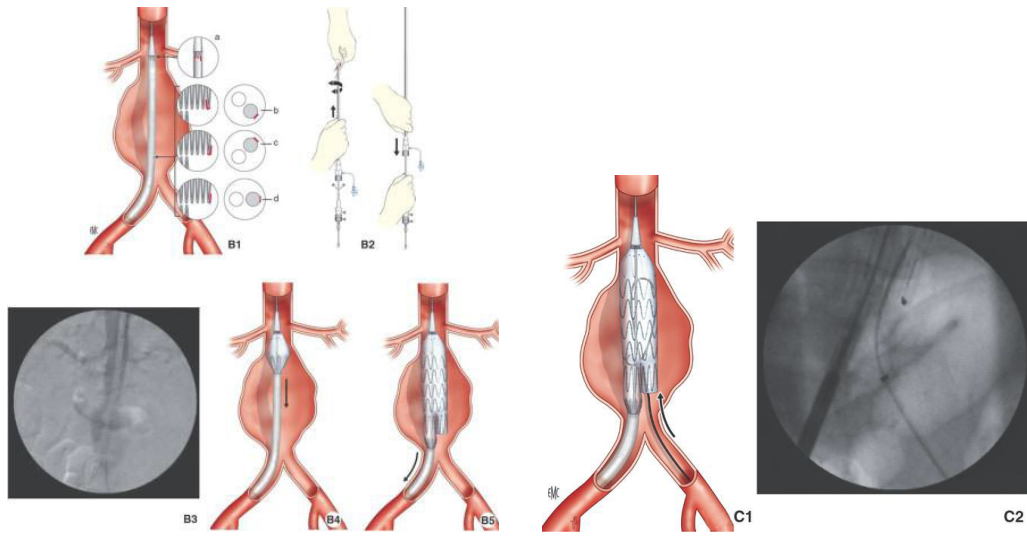


Figura 3: Avanzamento catetere precaricato, rilascio endograft e dilatazione del colletto prossimale della componente protesica aorto-iliaca con un palloncino elastomerico.

Figura 4: Avanzamento branca iliaca, Rilascio segmento controlaterale e dilatazione mediante catetere con palloncino.

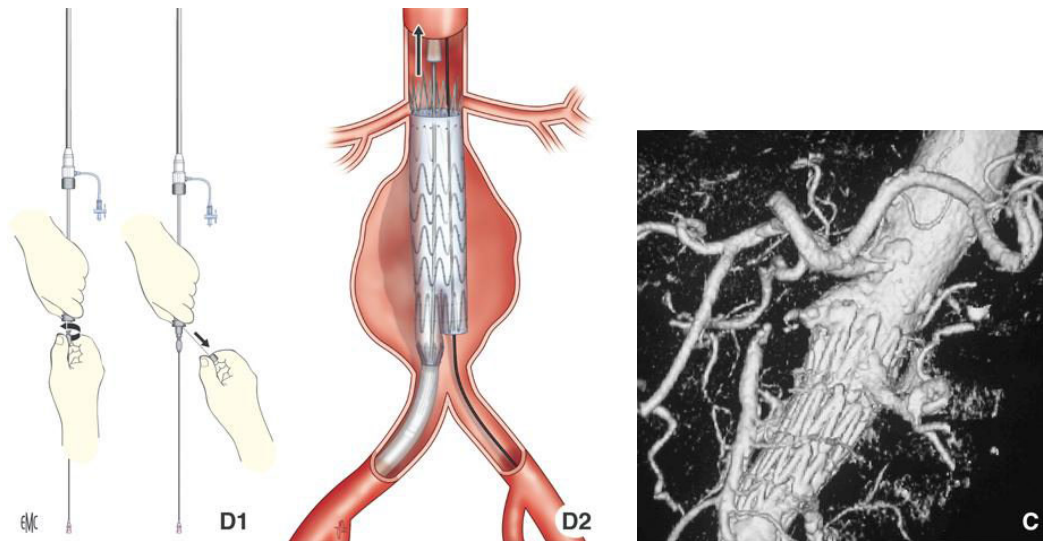


Figura 5

Foto 3

4. Scelta dell'endoprotesi

Le endoprotesi addominali più utilizzate a livello Internazionale sono: Zenith (Cook Inc.); Talent e AneuRx (Medtronic Vascular); Excluder (Gore & Associates); Powerlink (Endologix). (Figure 6, 7, 8)

Un tipico endo-graft è composto da 2 componenti: il tessuto tubulare della protesi ('fabric-graft') e lo scheletro metallico ('stent'), che ha il compito di fissaggio della protesi ai colletti dell'aneurisma e, nei modelli più recenti, di sostegno globale alla parete protesica vera e propria. Le estremità prossimale e distale dello stent-graft possono essere ricoperte o meno da tessuto, permettendo in tal modo una maggior stabilità senza rischio di occlusione delle collaterali a partenza dall'aorta e permettendo di allargare le indicazioni per i colletti "ostili".

Il tessuto della protesi è costituito da filato sottile di Dacron o ePTFE (politetrafluoroetilene espanso) preventivamente stirato o da filamenti di Teflon, esso può essere applicato internamente o esternamente agli stent. I metalli biocompatibili usati per gli stent sono il Nitinolo (lega nichel-titanio), l'acciaio inossidabile o l'Elgiloy. Attualmente vengono usati graft di 3^a e 4^a generazione e lo stent-graft può essere posizionato con un sistema di auto-espansione. Le endoprotesi addominali possono essere biforcate, bi-iliache o uni-iliache (per trattare patologie steno-ostruttive dei vasi iliaci con cross-over sopra-pubico o da utilizzare in caso di aneurismi rotti), uniche o composte da più componenti modulari con aggancio infra-renale o soprarenale. Le endoprotesi addominali ad aggancio soprarenale consentono di estendere la sede di ancoraggio prossimale cranialmente all'emergenza delle arterie renali, grazie alla presenza di una porzione della protesi non coperta dal graft ("free flow"), riducendo così potenzialmente il rischio di migrazione caudale e consentendo di ampliare le indicazioni al trattamento endovascolare anche a pazienti con colletto prossimale definito "ostile", sulla base della lunghezza, tortuosità, angolazione, presenza di apposizione parietale trombotica e di ulcerazioni.

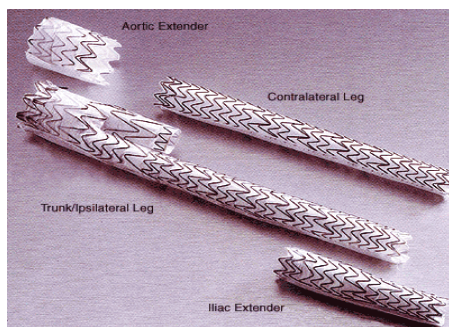


Figura 6: endoprotesi aortica con corpo centrale principale, estensione aortica, branca controlaterale ed estensione iliaca.

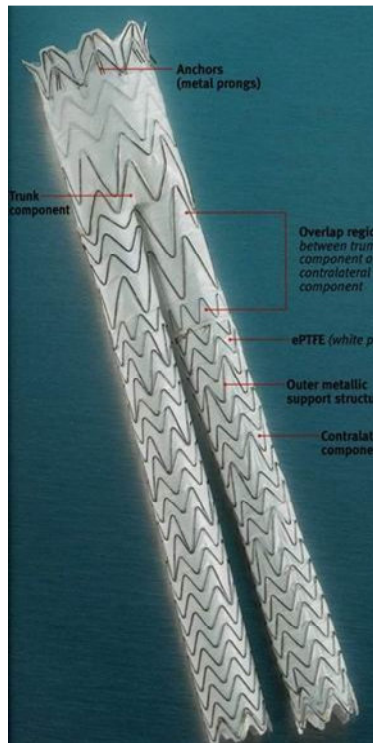


Figura 7: endoprotesi aortica biforcata (Excluder Gore & Associates) con aggancio sottorenale.



Figura 8: endoprotesi aortica biforcata (Zenith Cook Inc.) con aggancio soprarenale e seconda branca iliaca sinistra

4.1 Stent Fenestrati

I risultati a breve/medio termine riguardanti il trattamento endoluminale dell'AAA sono molto incoraggianti, a discapito di quelli a lungo termine gravati da diverse complicanze che hanno stimolato il mercato delle endoprotesi ad una continua ricerca nel tentativo di apportare migliori tecnologie. Per tale motivo sono stati ideati gli stent fenestrati, i quali permettono di preservare il flusso arterioso all'interno delle arterie renali e dei vasi viscerali. (Foto 4)

Il successo di questo tipo di endoprotesi è quindi dovuto alla possibilità, che queste offrono, di trattare anche quei pazienti con anatomia sfavorevole, in particolare aneurismi con colletto inferiore a 1,5 cm che non garantisce un adeguato sigillo della protesi sulla parete aortica

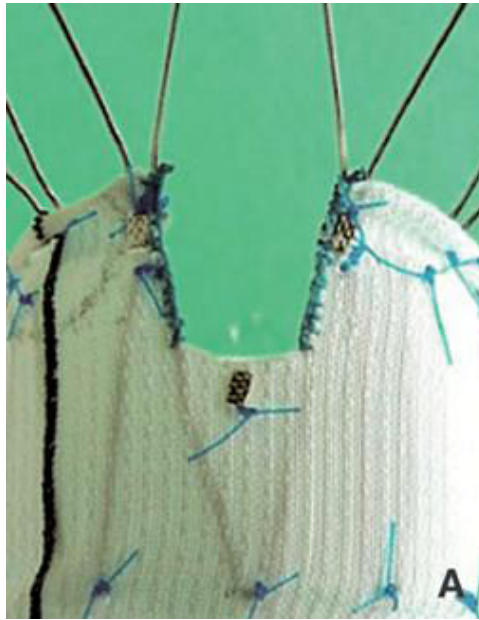


Foto 4: endoprotesi con fenestrazione, nella porzione superiore, per l'arteria mesenterica superiore.

Il tipo e la misura dello stent-graft vengono scelti in rapporto alla lesione da trattare ed alla morfologia dell'aorta a seguito di esami di diagnostica per immagini eseguiti in fase pre-operatoria. Il calibro dell'endoprotesi deve avere un 'oversizing' del 15-20% rispetto al diametro aortico e nel caso di rilevante discrepanza (>10% tra colletto prossimale e distale) è auspicabile l'utilizzo di endoprotesi con conformazione "tapered" ('a cannocchiale'). Per colletti inferiori ai 15 mm è raccomandabile l'utilizzo di endoprotesi con stent scoperto prossimale o distale, con appoggio dello stesso sull'emergenza dei vasi epiaortici, celiaco mesenterici o renali a seconda dei casi (Modello Zenith).

Le caratteristiche che vanno considerate per la scelta del device sono:

- diametri e tortuosità degli accessi;
- conformazione tridimensionale e lunghezza della lesione da trattare;
- diametro e lunghezza dei colletti;
- calibro e flessibilità dei sistemi di introduzione ('Delivery System');
- lunghezze e diametri disponibili dei segmenti endoprotesici;
- presenza o meno di stent scoperto e di uncini;

- forza radiale.

Le caratteristiche ottimali per un'endoprotesi possono essere sintetizzate in un dispositivo che abbia: un sistema d'introduzione con diametri piccoli, basso profilo, elevata flessibilità, facile e preciso sistema di rilascio, resistenza, forza longitudinale, sistema di ancoraggio sicuro, bassa permeabilità, possibilità di ancoraggio soprarenale senza ostruire l'origine delle art. renali, 'fatto su misura' per il pz. (per l'aneurisma!) e graft completamente 'percutanei'.

Al momento non esiste il 'Device Ideale' anche se le nuove protesi 'custom-made' e i continui passi in avanti effettuati dalle varie ditte in questi anni hanno permesso di migliorare la qualità delle protesi attuali e i risultati delle stesse.

Segue una breve descrizione di due device utilizzati in casi di aneurismi con particolari caratteristiche:

- **Aorfix**

Attualmente il mercato delle endoprotesi non fornisce adeguate soluzioni riguardo al trattamento di aneurismi molto angolati. Ad oggi, per aneurismi che presentano colletti con angolatura tra 60° e 90° (Pythagoras USA), viene utilizzata la protesi biforcata Aorfix. La caratteristica peculiare di questo device risiede nella sua elevata flessibilità, che ne permette l'utilizzo anche in pazienti con caratteristiche anatomiche sfavorevoli.

- **Cardiatis stent**

E' un tipo di endoprotesi scoperta .La sua particolarità risiede nelle caratteristiche della sua maglia costituita da più strati di leghe di cobalto e sulla presenza di pori del diametro di 0,1mm, che permettono a questo device di modulare il flusso emodinamico presente nel tratto aneurismatico che si va a trattare. Il design dello stent multistrato, in virtù della sua struttura tridimensionale, riduce la velocità del flusso all'interno della sacca aneurismatica mentre migliora il flusso laminare nel cuore dell'arteria e nei suoi rami collaterali. La presenza di flussi turbolenti sulla parete della sacca favorisce la formazione di un trombo organizzato che permette nel tempo la riduzione del diametro della sacca (shrinkage) e riduce le complicanze post-EVAR come gli endoleak. E' stata utilizzata nel trattamento sperimentale di aneurismi cerebrali, aortici (sia addominale che toracico) e periferici in modelli animali.

4.2 Tecnica di Chimney

Il “Chimney graft” (CG) è una tecnica che permette la preservazione delle collaterali aortiche presenti sulla “sealing zone” ovvero la porzione in cui lo stent aderisce al colletto prossimale dell’aneurisma..

Questa metodica nasce con l’obiettivo di essere considerata una procedura di ricanalizzazione delle collaterali arteriose dell’aorta, occluse per errore tecnico durante il rilascio dell’endoprotesi. Infatti il CG viene usato nella patologia aortica addominale, per le arterie renali e per l’arteria mesenterica superiore. Comunque è corretto affermare che il CG stent può essere utilizzato anche nelle procedure pianificate. Infatti in elezione, durante il trattamento di aneurismi juxtarenali, le collaterali vengono incannulate per via anterograda. Successivamente la guida viene scambiata con una guida superstiff, sulla quale è premontato lo stent che viene rilasciato nelle collaterali aortiche. L’ordine di rilascio è invertito nelle procedure di salvataggio, dove il CG viene espanso solo dopo aver rilasciato l’endoprotesi nel corpo dell’aorta.

Quindi la tecnica di Chimney si pone come valida alternativa agli stent fenestrati in emergenza, o quando abbiamo un’anatomia sfavorevole a causa di vasi troppo tortuosi, o quando non abbiamo abbastanza tempo per il confezionamento di una endoprotesi fenestrata.

5. Complicanze

L' 'E.V.A.R.' ha un tasso di mortalità peri-operatorio di circa il 2,5% e del 1-8% entro 30gg, che è significativamente maggiore nei pz. non idonei a tale trattamento (18% vs 4%). Poche in Letteratura le segnalazioni sulla mortalità a lungo termine: alcuni lavori riportano un'incidenza media di circa il 10%, con un 11% di decessi entro 36 mesi. Le principali cause citate sono cardiovascolari, respiratorie, 'Multiple Organ Failure' ('MOF' per ateroembolia massiva) e rottura della sacca aneurismatica.

L' 'E.V.A.R.' ha una morbilità del 15-20% entro 24h dalla procedura, del 15-20% entro 30 gg e del 20% dopo i 30 gg.

Le complicanze dopo 'E.V.A.R.' possono essere sistemiche o locali. Le complicanze sistemiche sono quelle cardiache (1-4%), polmonari (2-6%), renali (2,4%), neurologiche (2%), 'Multiple Organ Failure' (0-2,5%), sepsi (1,5%), paraplegia (0,5%), stroke (1-4%), 'sindrome post-impianto', altre (7%). La 'sindrome post-impianto' è una complicanza relativamente molto frequente, caratterizzata dalla comparsa di febbre, leucocitosi ed elevata proteina C-reattiva, che si risolve di solito spontaneamente in 5-10 gg.

Le complicanze cardiache, causa di mortalità e morbilità post-operatoria, hanno una media dell'1,5% e sono principalmente l'IMA (1%) e l'arresto cardiaco (0,5%).

Le complicanze locali sono più frequenti di quelle sistemiche e sono divise in maggiori e minori.

- Complicanze locali maggiori sono : endoleak precoci (9%) e tardivi (18,7%), sanguinamento/emorragia/pseudoaneurisma (3,5%), micro-macro-embolie periferiche (0,3%), trombosi/occlusioni (0,5%), migrazione e dislocazioni (2-15%), collasso endoprotesico, frattura o kinking del graft, dilatazione e rottura della sacca, infezioni, claudicatio glutea per embolizzazione ipogastrica (ischemia pelvica 1-2%), occlusione delle arterie renali (1-2%).
- Complicanze locali minori sono: formazione di ematomi inguinali, complicanze della ferita e fistole (1-2%), sieromi periprotesici (15%, che si risolvono spontaneamente nel giro di 6 mesi).

Il sanguinamento intra-operatorio in corso di trattamento endovascolare è un evento raro, 1% dei casi, con la perdita di circa 350 ml (50-800 ml) di sangue. Le complicanze che si verificano durante l'introduzione, il rilascio e l'aggancio della endoprotesi e che possono richiedere una conversione

immediata, sono le rotture e le lesioni arteriose (0,7%), sono le dissecazioni locali (0,9%) e le micro-macro-embolie (2,5%).

Temibilissima complicanza è la micro-macro-embolia multiorgano per mobilizzazione di trombi o da inadeguata coagulazione, che può portare fino alla ‘Multiple Organ Failure’ (0-2,5%).

L’occlusione/trombosi del graft si verifica nel 5-10% dei casi. Il rischio di trombosi è del 2,7% a 1 anno, 4,1% a 2 anni e 5,5% a 3 anni. L’incidenza di migrazione e dislocazione dello stent-graft sia toracico che addominale è del 3,6%, con un rischio del 2% a 6 mesi, del 5% a 2 anni, fino al 15% dopo 3 anni di follow-up.

Si considera ‘migrazione’ lo spostamento uguale o maggiore a 10 mm (5-10mm) dalla posizione iniziale (‘S.V.S.’).

Cause di migrazione sono la lunghezza e l’aumento del diametro del colletto (diametro <15mm e lunghezza >28mm), l’angolazione del colletto (>60°), l’inadeguato aggancio prossimale, un errato “oversizing”, la dilatazione dell’aneurisma e i traumi addominali importanti.

La migrazione del graft è una delle cause di endoleak e rottura dell’aneurisma e si è verificata con tutti i tipi di device. La dilatazione aneurismatica (‘enlargement aneurysm’), maggiore di 5 mm rispetto al diametro iniziale, è del 4% a 6 mesi e del 8-14% a 2 anni dopo la procedura.

Il rischio di rottura della sacca aneurismatica dopo ‘Evar’ è dello 0-1,3%, con un rischio cumulativo del 1% /anno. I fattori che determinano la rottura della sacca sono diversi, i principali individuati sono endoleak tipo I e III, angolazioni, migrazione e dislocazioni del graft, dilatazione dell’aneurisma.

Altra complicanza assai temibile è l’infezione dell’endoprotesi che si è presentata sino ad ora massimo nel 2,6% dei casi, nonostante diversi studi autoptici abbiano dimostrato la presenza di vari microrganismi nel contenuto aneurismatico.

5.1 Endoleak

L’endoleak è la complicanza più tipica, frequente e la più significativa per la sopravvivenza del paziente a distanza. L’obiettivo del trattamento endovascolare è quello di escludere completamente, attraverso l’endoprotesi, l’aneurisma dal circolo sistemico per interrompere la dilatazione e la

probabile rottura. La comparsa di endoleak rappresenta il fallimento della metodica.

Dopo 'EVAR' la sacca aneurismatica esclusa può avere 3 tipi di evoluzione:

1. la sacca si riduce ('shrinkage') e ciò avviene nel 60% dei casi;
2. la sacca rimane invariata (20-30%);
3. la sacca aumenta di volume (20-30%).

Variazioni di almeno 5 mm sono da considerare come significative e meritevoli di approfondimento diagnostico per escludere un endoleak.

L'endoleak può essere definito come la presenza di un persistente flusso sanguigno, per rifornimenti precoci o tardivi, all'interno della sacca aneurismatica dopo la procedura endovascolare. L'endoleak può presentarsi già nelle prime ore dopo l'intervento (endoleak primario o immediato) o a distanza di tempo (endoleak secondario o tardivo).

Altro tipo di complicanza molto frequente è la comparsa di quella condizione, all'interno della sacca aneurismatica, definita come 'endotension', che è lo stato di elevata pressione, con aumento o mantenimento del diametro aneurismatico, senza evidenza di endoleak agli esami strumentali (Angio-TC, angiografia); da alcuni viene considerato come endoleak tipo V.

Gli endoleak sono suddivisi secondo la classificazione proposta da Geoff White in 4 tipi sulla base della causa sottostante e sul sito anatomico di origine:

Tipo I: flusso sanguigno diretto nella sacca aneurismatica peri-graft proveniente dall'aggancio prossimale, distale o dalla branca iliaca occlusa per fallimento dell'aggancio dell'endoprotesi. (Figura 9, Foto 5)

Tipo II: inversione del flusso con sangue retrogrado proveniente dalle arterie intercostali, succlavia sinistra, lombari, mesenterica inferiore, ipogastrica, renali vere o accessorie e genitali o da altre arterie all'interno della sacca. (Figura 9, Foto 6)

Tipo III: difetti del graft con flusso che attraversa la protesi per disgiunzione/disconnessione modulare delle sue componenti. La perforazione del tessuto può essere minore (disruption minor) o maggiore (disruption major) di 2 mm. (Figura 9)

Tipo IV: permeabilizzazione della parete della protesi o ai punti di sutura ('micro-endoleak'). (Figura 9)

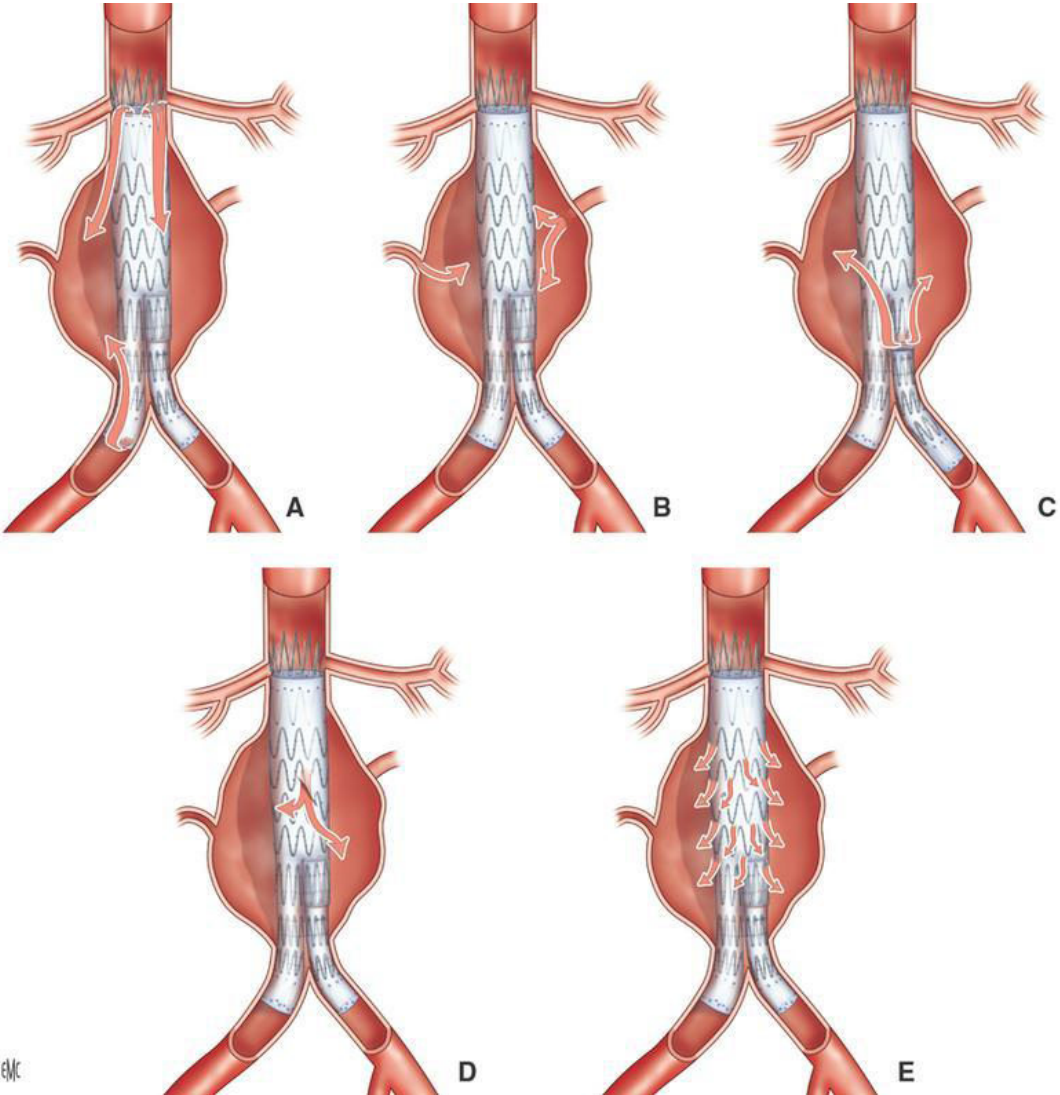


Figura 9



Foto 5

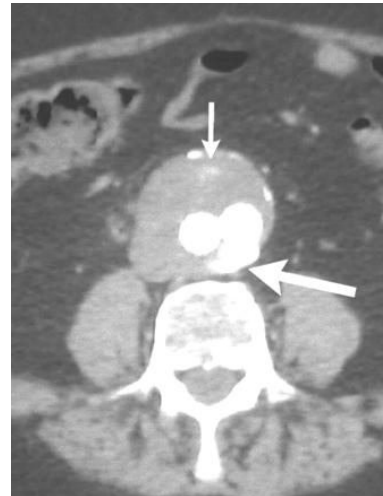


Foto 6

Anche l'**endotension** viene distinto in 4 tipi:

Tipo A: l'endoleak è realmente assente;

Tipo B: l'endoleak si è risolto e si è chiuso;

Tipo C: presenza di endoleak I o III, scoperto alla conversione chirurgica;

Tipo D: presenza di endoleak II, scoperto alla conversione chirurgica.

Nella Letteratura Internazionale la prevalenza degli endoleak sia primari che secondari è indicata dall'8 al 44% delle procedure EVAR e TEVAR con una percentuale relativa al singolo tipo di leak del 24% tipo I, 36% tipo II, 18% tipo III, 8% tipo IV (il sito dell'endoleak è incerto nel 6% dei casi) e nel 8% si parla di endotension. L'incidenza di endoleak tipo II è circa doppia rispetto a quella del tipo I e III post-EVAR mentre è minore post-TEVAR. Nel 25% dei pz. trattati è necessaria una ulteriore correzione endovascolare. L'endoleak è più frequente in aneurismi di grandi dimensioni con un rischio del 2% per diametri < di 6 cm e del 10% > 6 cm.

Esiste una chiara relazione tra endoleak ed espansione della sacca aneurismatica, e anche se è vero che la rottura dell'aneurisma può verificarsi anche in assenza di leak, la sua presenza e persistenza aumenta in maniera esponenziale il rischio di rottura della sacca.

L'endoleak tipo I A è associato ad un altissimo rischio di espansione e rottura dell'aneurisma, forse a causa della alta pressione all'interno della sacca, per

questo motivo deve essere trattato immediatamente. La correzione è endovascolare con dilatazione della protesi con palloncino, utilizzo di “cuff” o estensori, riallineamento dello stent-graft con un altro device o embolizzazione transcateretere. La correzione chirurgica ‘OPEN’ ha un’alta mortalità.



Figura 10: Endoleak tipo Ia L'angiografia mette in evidenza un leak che ha origine dall'aggancio prossimale dell'endoprotesi

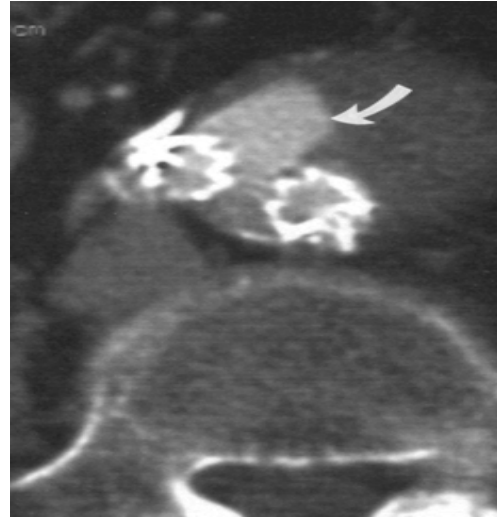


Figura 11: Endoleak Ib Angio-Tc in sezione assiale che mette in evidenza un flusso di sangue 'peri-graft' che origina dalla branca dx.

L'endoleak tipo II è un leak a bassa pressione, diagnosticato nelle scansioni T.C. tardive; si presenta nel 40% dei casi entro 6 mesi dalla procedura e se non si risolve spontaneamente (entro 6 mesi) e se sono evidenti variazioni del diametro della sacca $>$ di 5mm, si deve intervenire precocemente. Il trattamento ottimale è ancora da definire, ma le varie opzioni sono la puntura percutanea TC-guidata della sacca e suo riempimento con colla embolizzante (tipo 'Onyx') o l'embolizzazione trans-arteriosa o trans-lombare con spirali metalliche (successo immediato 90-94% dei casi; sono citate anche la legatura laparoscopica con clip e la correzione chirurgica 'OPEN', che però hanno un'alta mortalità. Elementi pre-operatori, presenti all'imaging, predittivi di endoleak tipo II sono la mancata legatura o embolizzazione in caso di 'overstenting', il diametro dell'a.m.i. $>$ di 2,5mm e/o la presenza di 2 o più art. intercostali o lombari a partenza dalla sacca aneurismatica.

Al momento attuale, comunque, non esistono indicazioni assolute, esclusa l'arteria succlavia sinistra, alla embolizzazione profilattica di questi vasi per ridurre il rischio di leak dopo trattamento.

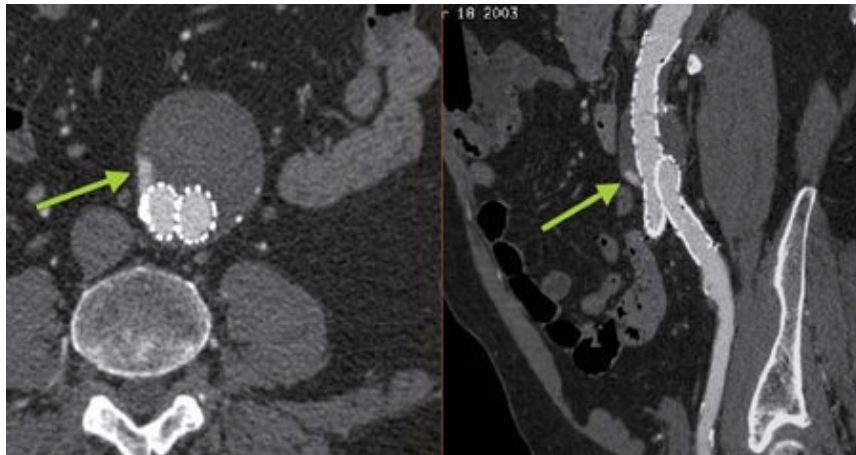


Figura 12: Endoleak tipo II. Angio-TC scansioni tardive che mostrano flusso retrogrado all'interno della sacca aneurismatica.



Figura 13: Endoleak tipo II Trattamento attraverso puntura TC-guidata della sacca e suo riempimento con liquido collante ('Onix').

L'endoleak tipo III A è un importante fattore di rischio per la rottura dell'aneurisma. La correzione endovascolare con stent permette il giusto riallineamento del graft, ma non è sempre possibile, quindi nei casi di distorsioni o angolature eccessivi è preferibile procedere alla correzione chirurgica 'OPEN'.

L'endoleak tipo IV Questo tipo di endoleak è difficile da definire per il piccolo stillicidio ematico. L'incidenza, già di per sé bassa, sarà in futuro ridotta e risolta con i graft di nuova generazione. La natura del leak sembra essere "benigna" ma in qualche caso la pressione sistemica può essere trasmessa alla sacca con il rischio di endotension o endoleak tipo V.

Se la sacca dell'aneurisma raggiunge dimensioni cospicue e non si riconosce l'origine dell'endoleak si deve eseguire un intervento chirurgico tradizionale.

5.2 IRA: Strategie di protezione renale

La condizione di insufficienza renale, pre-trattamento, è una determinante ben nota della mortalità a breve termine post-EVAR.

In accordo con l'U.S. Kidney Foundation guidelines, il GFR è il miglior parametro di misurazione della funzionalità renale. L'EVAR è una metodica ad alto rischio di sviluppo di complicanze renali, correlate alla somministrazione di mezzo di contrasto (CIN) per dislocazione embolica del materiale trombotico presente all'interno della sacca aneurismatica, copertura dell'ostio dell'arteria renale da parte della protesi.

La definizione di CIN è l'aumento del 25% o un aumento almeno di 0,5 mg/dl della creatinina sierica basale avvenuta tra le 24 e 72 ore dopo la somministrazione di contrasto e non imputabile ad altre cause.

La prevenzione della CIN viene effettuata tramite l'infusione di soluzione salina isotonica iniziata 12 ore prima della somministrazione di contrasto e continuata poi per 24 ore (1 ml/kg/ora).

In alcuni studi vengono utilizzati anche farmaci scavenger in associazione alla corretta idratazione quali l'N-acetil-cisteina.

5.3 Migrazione

La migrazione è il movimento delle endoprotesi dopo l'impianto. La definizione comunemente accettata per migrazione è il movimento superiore a 10 mm dell'endoprotesi. In generale, gli endograft che si basano esclusivamente sulla forza radiale per il fissaggio hanno tassi di migrazione superiore rispetto a innesti che presentano sistemi di ancoraggio.

Le conseguenze di una migrazione protesica vanno da nessun effetto clinicamente significativo alla perdita di fissazione prossimale con un endoleak di tipo I, oppure la migrazione può provocare la copertura dell'ostio di un'arteria causando ischemia del distretto irrorato dalla medesima arteria.

5.4 Ischemia degli arti inferiori

Le complicazioni ischemiche nel contesto di EVAR sono ben note. L'ischemia degli arti inferiori si può verificare al momento dell'impianto o molti mesi dopo.

I meccanismi di ischemia degli arti, conseguenti ad intervento EVAR, sono correlati strettamente all'anatomia del paziente e/o alle caratteristiche della protesi. Esempi di questi meccanismi sono inginocchiamento, stenosi, trombosi, e progressione della malattia occlusiva arteriosa nativa.

L'inginocchiamento delle branche iliache costituisce un problema tecnico intrinseco al dispositivo che può verificarsi al momento dell'impianto o come risultato della migrazione dell'innesto, comportando una diminuzione del flusso arterioso all'arto omolaterale. L'inginocchiamento identificato al momento dell'impianto può generalmente essere trattato con impianto di stent oppure con un manicotto di estensione che trazione la branca iliaca verso il basso rettileneizzando la protesi.

Infine, l'ischemia degli arti post trattamento endovascolare può essere causata anche da embolia distale o patologia occlusiva arteriosa periferica.

5.5 Infezione della protesi

Sebbene rara (meno dello 0,05%), quando si presenta, questa complicanza è caratterizzata da mortalità del 10-15% a 30 giorni e fino al 53% a 5 anni.

Stafilococco e streptococco sono gli organismi più frequentemente coinvolti.

La maggior parte delle infezioni si presentano successivamente al trattamento, 6-36 mesi dal trattamento endovascolare.

I pazienti presentano febbre intermittente, malessere, sudorazioni notturne e leucocitosi. L'emocoltura può essere positiva o meno per l'organismo incriminato. Il trattamento antibiotico a lungo termine è inefficace come unica terapia, ma talvolta può rappresentare la decisione giusta frutto di una analisi scrupolosa del rapporto rischio/beneficio.

5.6 Sindrome da impianto Post-EVAR

La sindrome da impianto post-EVAR è una nota complicanza dell' endograft aortico, con una prevalenza del 45-56%.

Sono stati studiati alcuni marker di fase acuta tra cui proteina C-reattiva (PCR), IL-6, e alfa-1-antitripsina e così marcatori per la cascata della coagulazione e fibrinolisi.

La sindrome da impianto post-EVAR viene classicamente descritta dalla triade febbre, leucocitosi e alti livelli di PCR in assenza di sepsi o infezione dell'endoprotesi. Tuttavia, le manifestazioni cliniche più gravi possono progredire verso la coagulopatia e gravi complicazioni infiammatorie sistemiche inclusa l'insufficienza renale e il danno polmonare acuto che richiedono emodialisi e ventilazione meccanica.

La forma lieve solitamente perdura per diversi giorni e gli antibiotici non sono necessari.

6. Follow-up

A differenza dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico tradizionale che necessitano di periodici controlli ECD, i pazienti portatori di endoprotesi aortica vanno sottoposti a ravvicinati esami di controllo, a causa dei pochi dati sui risultati e sulla efficacia nel tempo di questo trattamento. Il pz. può essere sottoposto a diversi esami strumentali: Rx torace o diretta addome, ECD con m.d.c., Angio-TC, Angio-RMN o ad Angiografia (diagnostica/terapeutica), ma l'esame riconosciuto da molti Autori il gold-standard per lo studio dell'aorta toracica e addominale è l'Angio-TC.

L'EUROSTAR ha proposto come protocollo di follow-up l'esecuzione di Angio-TC a 1-3-6-12-18-24 mesi dopo 'E.V.A.R.' e poi 1 volta l'anno.

I parametri da valutare durante il follow-up sono: pervietà e corretto posizionamento dell'endoprotesi, esclusione completa e diametro della sacca aneurismatica, integrità strutturale dell'endoprotesi, trombosi peri-protesica, pervietà dei vasi succlavi, splancnici, renali e iliaci e eventuale presenza di complicanze, con particolare attenzione alla possibilità di endoleak, migrazione e dislocazione.

7. Pazienti e Metodi

Nell'Istituto di III Clinica Chirurgica, ora Dipartimento di Scienze Chirurgiche, nel periodo compreso tra il 1985 fino ad oggi abbiamo complessivamente trattato 503 pazienti (320 M e 181 F) con patologia aneurismatica dell'aorta. Di questi 406 sono stati trattati in regime di elezione con tecnica "open", 21 in regime di emergenza con intervento chirurgico tradizionale, 76 con procedura endovascolare, di cui 4 in regime di emergenza.

La procedura endovascolare addominale (EVAR) è stata eseguita mediante accesso chirurgico inguinale bilaterale in 37 casi (48,7%) e inguinale monolaterale e percutaneo controlaterale in 39 casi (51,3%). Sono state utilizzate endoprotesi rette sottorenali Powerlink (Endologix Inc.) in 3 casi, 4 endoprotesi Talent (Medtronic Vascular) aorto uni-iliaca dx, 37 endoprotesi biforcate con aggancio sottorenale (31 Excluder Gore & Associates + 6 Trivascular Ovation), 32 endoprotesi biforcate con aggancio soprarenale (19 Zenith Cook Inc. + 12 Talent Medtronic Vascular + 1 E-Vita Jotec).

Nel confronto immediato tra le 2 procedure sono stati considerati: tipo di anestesia, durata dell'intervento, perdite ematiche intra-operatorie, decorso post-operatorio (dolore, ripresa dell'alimentazione per os e della funzionalità intestinale, mobilità, tempo di degenza, mortalità).

Il confronto ha poi tenuto conto delle complicanze rilevate finora nel corso del follow-up. Il follow-up dei pazienti operati con tecnica "OPEN" ha previsto un esame ECD ogni 6/12 mesi, mentre i pazienti trattati con metodica "ENDO" sono stati controllati con esame Angio-TC 24-48 h dopo il posizionamento dell'endoprotesi qualora il controllo angiografico, eseguito al termine della procedura, lasciasse il sospetto di modesto endoleak. I successivi controlli Angio-TC sono stati stabiliti a 1-3-6-12-18-24 mesi e poi una volta ogni 12, in accordo a quanto previsto dal protocollo "EUROSTAR".

8. Risultati

Il trattamento endovascolare EVAR ha avuto successo immediato nel 100% dei casi, se si esclude il posizionamento di estensioni o ‘cuff’ che si è reso necessario in 2 casi per correggere 2 endoleak immediati tipo Ia e Ib post-EVAR (2,98%). In 20 casi (29,8%) si è proceduto ad embolizzare rami dell’aorta addominale per evitare successivi endoleak tipo II: 12 ipogastriche (60%), 2 lombare (10%), 1 renale accessoria polare inferiore (5%), 4 mesenteriche inferiori (20%), 1 iliaca comune sinistra (5%) e successivo cross-over soprapubico. In 5 casi (7,8%) è stata associata una procedura chirurgica tradizionale: 1 angioplastica con patch della femorale comune, 1 innesto della femorale comune (clampaggio iliaco mediante accesso di ‘McBurney’), 1 profundoplastica, 1 embolectomia con catetere di Fogarty e 1 by-pass femoro-femorale sovra-pubico. Al termine della procedura si sono avuti 5 casi (7,5%) di “...piccoli leaks peri-protetici...” post-EVAR, che si sono risolti spontaneamente a breve termine (controllo a 30 gg).

Per il trattamento ENDO in tutti i casi, eccetto 2 dove è stata eseguita l’anestesia spinale, è stata utilizzata l’anestesia locale con infiltrazione di carbocaina 2% in sede inguinale. La perdita intra-operatoria di sangue è stata minima (200-500ml) con una durata media dell’intervento di circa 150 min.

Il decorso post-operatorio è stato regolare, eccetto 2 casi in cui si è avuto un sanguinamento in sede di puntura e di accesso chirurgico negli altri 2 (5,9%). Nessuno ha richiesto il trattamento chirurgico.

La degenza media è stata di 4gg (2-5gg). Non c’è stato alcun caso di decesso peri-operatorio (mortalità immediata 0%) con una mortalità tardiva in 23 casi (34,3%) per cause apparentemente non legate all’aneurisma (4 emorragia cerebrale, 6 IMA, 2 insufficienza respiratoria, 2 insufficienza renale, 2 leucemia acuta, 1 perforazione duodenale, 1 CID, 1 Tumore del colon, 2 Tumori del polmone, 1 Tumore della mammella, 1 causa non meglio precisata).

Circa il 25% dei pz. trattati per via endovascolare ha presentato un lieve rialzo della creatinina sierica post-procedura e 5 sul totale dei 67 pazienti (7,5%), con una funzionalità renale già compromessa, hanno sviluppato una insufficienza renale cronica e necessitano tuttora di trattamento emodialitico. Non ci sono differenze significative sul tipo di aggancio sopra o sottorenale utilizzato (3 vs 2).

Premesso che non si sono verificati episodi di trombosi/occlusione dell’endo-graft, né casi di migrazione, dislocazione o infezione dell’endoprotesi, la morbilità complessiva post-ENDO è stata del 56,9% se consideriamo il 18,4%

di complicanze precoci ed il 38,5% di complicanze tardive segnalate anche dall'Imaging nel follow-up.

Questi dati comprendono. Complicanze precoci (14,9%): 6 casi (10%) di "...piccoli leak peri-protesici..." 5 post-EVAR; 4 casi (6,7%) di ematoma inguinale da pseudoaneurisma iatrogenico.

Complicanze tardive (34,3%): oltre ai 5 pz. (7,4%) condotti ad emodialisi per I.R.C., si sono riscontrati 17 endoleak tardivi e 4 endotension.

Nello specifico, per i 17 endoleak si è trattato di 15 tipo IIa, 1 tipo Ia e 1 tipo Ib post-EVAR. In 4 casi è stato necessario un successivo trattamento endovascolare (6,7%). L'endoleak tipo Ia post-EVAR è stato corretto con posizionamento di cuffia retta Cook prossimale tramite accesso chirurgico femorale sinistro. L'endoleak tipo Ib post-EVAR è stato corretto con estensione protesica sull'arteria iliaca esterna destra; 2 endoleak tipo IIa post-EVAR "...da provenienza dalle art. lombari bilateralmente..." sono stati trattati rispettivamente a 18 e 30 mesi con embolizzazione mediante spirali metalliche eseguito per via angiografica; 1 endoleak tipo IIa dalle arterie lombari è stato corretto con puntura percutanea TC-guidata della sacca aneurismatica e suo riempimento con 'Onix' (materiale collante). I rimanenti 9 endoleak tipo II "...di modesta entità..." o si sono risolti spontaneamente o sono ancora sotto stretto follow-up clinico-strumentale. Per ulteriori 4 endoleak tipo V (endotension) (6%), che non hanno finora richiesto alcun tipo di trattamento, rimane 'vigile' il periodico controllo con EcoColorDoppler oltre quello Angio-TC.

Un paziente ottantenne sottoposto a pregresso intervento chirurgico di lobectomia per Tumore polmonare (T3N2Mo), seguito da chemioterapia e radioterapia adiuvante è stato sottoposto a posizionamento di una endoprotesi biforcata (Zenith) con aggancio soprarenale ed embolizzazione dell'a. ipogastrica destra per un aneurisma pararenale del DT di 7 cm. A distanza di 1 anno dalla procedura viene eseguito un controllo PET-TC con mdc dove si conferma la presenza di un endoleak di tipo II con DTM della sacca aneurismatica di 69mm.



Figura 14: Correzione dell'endoleak di tipo II

L'endoleak viene trattato mediante embolizzazione con spirali metalliche per via transfemorale sinistra dei primi rami dell'arteria ipogastrica sinistra.

Segue un controllo ad 1 mese dalla procedura e si reperta un endoleak di tipo IA.

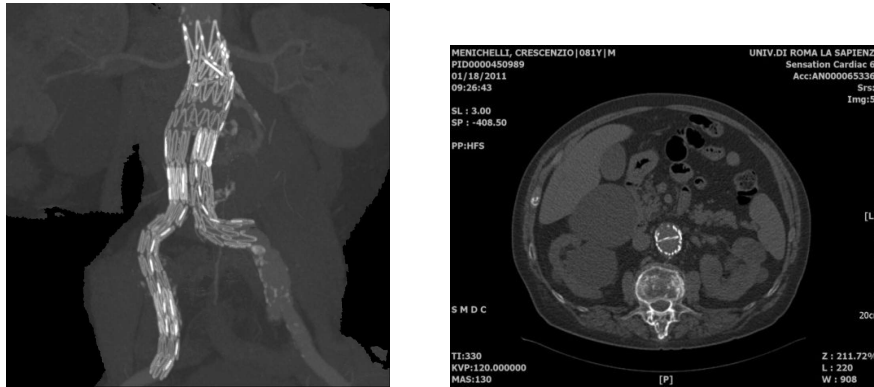


Figura 15: Endoleak tipo IA.

Tale paziente viene sottoposto a procedura endovascolare d'urgenza di correzione dell'endoleak con posizionamento di cuffia retta Cook prossimale tramite accesso chirurgico femorale sinistro.

Il disarmante dato delle complicanze post-‘E.V.A.R.’ può essere ridimensionato se escludiamo quei casi di scarso valore clinico, che si sono risolti spontaneamente in breve tempo, e quei casi di dubbia interpretazione iconografica. Così revisionata la morbilità precoce è stata del 6%, 4 casi di ematomi ingiunali; e quella tardiva del 13,4% con 5 casi di I.R.C. (8,4%) e 4 leak che hanno richiesto un trattamento endovascolare (6,7%). La morbilità globale è stata quindi del 23,4%

9. Discussione

L'utilizzo della metodica endovascolare per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale, sia in elezione che in urgenza, costituisce un argomento molto dibattuto in chirurgia vascolare, anche in virtù dell'appeal che riscuote la tecnica mini invasiva. La scelta del tipo di trattamento, impone un'attenta valutazione dei parametri anatomo-morfologici dell'aneurisma ma al tempo stesso dei parametri biologico clinici del paziente stesso. La giusta indicazione, infatti, costituisce il requisito fondamentale nel ridurre le complicanze sia a breve che a lungo termine del trattamento. In letteratura vengono riportati numerosi trials che mettono a confronto la metodica EVAR con l'approccio chirurgico tradizionale. Tali studi randomizzati dimostrano la riduzione della mortalità e della morbidità, a breve termine, con trattamento endovascolare rispetto alla chirurgia OPEN. Le percentuali di sopravvivenza a lungo termine, comunque, sono simili per le due procedure con complicanze clinicamente significative più frequenti dopo EVAR, incluse complicanze specifiche riguardanti la procedura, come gli endoleaks che richiedono un continuo monitoraggio nel tempo con costi di gestione aumentati e la possibilità di una scarsa compliance da parte del paziente.

In letteratura viene riportato un numero significativo di complicanze, e successivi trattamenti, fino a 8 anni conseguenti ad intervento endovascolare.

Secondo gli studi EVAR e DREAM, la percentuale di mortalità post-EVAR a 30 giorni è pari al 3% raggiungendo a 5 anni il 30%. Quindi anche se i benefici ottenuti nel primo anno possono essere considerati molto rilevanti, questi non vengono confermati nel periodo successivo, a causa delle complicanze tardive legate soprattutto a fattori intrinseci dell'endoprotesi.

Nella nostra esperienza, in linea con la letteratura internazionale, l'indicazione al trattamento endovascolare è riservata ad una determinata categoria di pazienti, definiti "unfit" per il trattamento open, sia per comorbidità che per età. Per quanto riguarda l'utilizzo in urgenza, molte sono ancora le perplessità, data la necessità di condizioni logistiche ideali, presenti ancora in pochi centri, ma soprattutto dalla necessità, per il trattamento, di una stabilità emodinamica del paziente e al tempo stesso di un'anatomia favorevole dell'aneurisma.

10. Conclusioni

Per più di 50 anni la riparazione tradizionale a cielo aperto è stata il 'gold standard' con ben documentati risultati immediati e a distanza.

L'introduzione e la rapida accettazione della procedura 'E.V.A.R.' (Endo Vascular Aneurysm Repair), durante la scorsa decade, ha rivoluzionato questo giudizio e ha introdotto nuove misure del risultato, oltre alla sopravvivenza a distanza, per la valutazione della sua efficacia.

Entrambe, sia l'OPEN che l'ENDO, hanno un'alta efficacia nel raggiungere l'obiettivo primario di prevenire la rottura dell'aneurisma.

I risultati a breve termine e i benefici immediati della procedura endovascolare sono ormai sicuri, soprattutto quelli correlati alla minore invasività; da questo punto di vista la tecnica endovascolare è molto più vantaggiosa e gradita dal paziente rispetto alla chirurgia OPEN, anche se ci sono studi prospettici che affermano che a distanza di 2/3 anni dall'intervento questi vantaggi non hanno più peso sulla sopravvivenza globale dei pz. operati.

Il successo degli EVAR si basa sulla corretta indicazione, sull'accurato planning pre-operatorio, sulla selezione dei pazienti e sulla padronanza delle tecniche chirurgiche tradizionali ed endovascolari, aortiche e viscerali.

L'iter, senza dubbio più impegnativo e 'stressante' di quello richiesto nel follow-up della chirurgia tradizionale, è assolutamente fondamentale per prevenire e limitare l'incidenza delle complicanze a distanza.

Questo implica purtroppo costi maggiori per la sanità italiana, soprattutto in questo periodo di crisi economica, in quanto il follow up dell'EVAR prevede che il paziente si sottoponga a controlli periodici Angio-TC a distanza di 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi dall'intervento stesso, senza considerare il costo dei devices utilizzati per la sua esecuzione.

Rispetto alla tecnica OPEN, la chirurgia endovascolare purtroppo può andare incontro a numerose complicanze, sia legate alla procedura stessa, quali gli endoleak precoci o tardivi, che legate alle procedure a cui il paziente deve sottoporsi per il follow up. E' stato riscontrato nel nostro istituto più di un caso in cui il paziente con insufficienza renale stabile (2-3 creatininemia) dopo essersi sottoposto ai numerosi controlli Angio-TC con l'utilizzo di mezzo di contrasto, è andato incontro a IRC e/o dialisi.

11. Bibliografia

1. National Center for Health Statistics. *Deaths, percent of total deaths and death rates for the 15 leading causes of death: United States and each state, 2000*. Atlanta, GA: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, 2001.
2. O'Hara PJ. Arterial aneurysm. In: Young JR, Olin JV, Bartholomew JR, eds. *Peripheral vascular disease*. St Louis, MO: Mosby-Year Book, 1996: 343-57.
3. Powell JT, Greenhalgh RM. *Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms*. *N Engl J Med* 2003; 348: 1895- 901.
4. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. *Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group*. *Ann Intern Med* 1997; 126: 441-9
5. Lindholt JS, Jorgensen B, Fasting H, Henneberg EW. *Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation- recommendable sizes*. *J Vasc Surg* 2001; 34: 611-5.
6. Bengtsson H, Norrgard O, Angquist KA, Ekberg O, Oberg L, Bergqvist D. *Ultrasonographic screening of the abdominal aorta among siblings of patients with abdominal aortic aneurysms*. *Br J Surg* 1989; 76: 589-91.
7. Shibamura H, Olson JM, van Vlijmen-Van Keulen C, et al. *Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage to chromosome 19q13*. *Circulation* 2004; 109: 2103
8. Kurvers HA, van der Graaf Y, Blankensteijn JD, Visseren FL, Eikelboom BC, for the SMART Study Group. *Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only*. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1226-33.
9. Wassef M, Upchurch GR Jr, Kuivaniemi H, Thompson RW, Tilson MD 3rd. *Challenges and opportunities in abdominal aortic aneurysm research*. *J Vasc Surg* 2007; 45: 192-8.
10. Koch AE, Kunkel SL, Pearce WH, et al. *Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysms*. *Am J Pathol* 1993; 142: 1423-31.
11. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. *Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms*. *Circulation* 1994; 90 (Part II):II224-II2277.
12. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. *Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1145-51. Greenhalgh RM, Powell JT. *Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1145-51.
13. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. *Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms*. *J Clin Invest* 2002; 110: 625-32.
14. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT, for the UK Small Aneurysm Trial Participants. *Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance*. *Circulation* 2004; 110: 16-21.
15. Foster JH, Bolasny BL, Gobbel WG Jr, Scott HW Jr. *Comparative study of elective resection and expectant treatment of abdominal aortic aneurysm*. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 1-9
16. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliott JP, Sherrin FW. *Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life*. *Ann Surg* 1966; 164: 678-99.

17. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al, for the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1437-44.
18. Propanolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002; 35: 72-9.
19. Upchurch GR Jr, Proctor MC, Henke PK, et al. Predictors of severe morbidity and death after elective abdominal aortic aneurysmectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg* 2003; 37: 594-9.
20. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
21. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Operative mortality rates for intact and ruptured abdominal aortic aneurysms in Michigan: an eleven-year statewide experience. *J Vasc Surg* 1994; 19: 804-15.
22. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, for the EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843-8.
23. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005; 111: 816-28.
24. Matsumoto K., Nakamaru M. e coll. —Surgical strategy for abdominal aortic anerysm with concurrent symptomatic malignaci Word *J. Surg.*, 1999, 23, 248 – 251
25. Poulsa G.E, Doundoulakis N., Skoutas B., Haddad H., Karkanias G.R., Lyberiadis D. —Abdominal aneurysmectomy and determinations of improved results and late survival: surgical considerations in 672 operations and 1-15 year follow-up. *J Cardiovasc Surg*, 1994, 35, 115 – 121
26. Nora J.D., Pairolero P.C., Nivatvongs S. Concomitant abdominal aortic aneurysm and colorectal carcinoma: priority of resection. *J. Vasc. Surg.*, 1989, 9, 630 – 636
27. Onohara T., Orita H., Toyohara T., Sumimoto K., Wakasugi K., Matsusaka T., Kume K., Fujinaga Y. —Longterm results and prognostic factors After repair of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy. *J Cardiovasc. Surg.*, 1996, 37, 1 – 6
28. Szylagyi D.E., Elliot J.P., Bergur R. —Coincidental malignancy and abdominal aortic aneurysm. *Arch. Surg.* 1967, 95, 402 – 412
29. De Bakey M.E., Ochsner J.L., Cooley D.A. —Associated intra-abdominal lesions encountered during resection of aortic aneurysms: Surgical consideration. *Die Colon Rectum* 1960, 3, 485 – 492
30. Hardy J.D., Tompkins W.C., Chavez C.M., Conn J.H. — Combining intra – abdominal arterial grafting with gastrointestinal or biliary tract procedure. *Am J. Surg.* 1973, 117, 26, 598 – 600
31. Komori K., Okadome K., Funahashi S., Sugimachi K., — Management of concomitant abdominal aortic aneurysm and gastrointestinal malignancy. *Am J Surg.* 1993, 166, 108 – 111
32. Hugh T.B., Masson J., Graham A.R., Tracy G.D. —Combined Gastrointestinal and abdominal aortic aneurysm operation. *Aus. N.Z.J. Surg.* 1988, 58, 805 – 810
33. Swanson R. J., Littony F. N., Hunt T.K., Stoney R. J., —Laparotomy as a precipitating factor in the rupture of intra – abdominal aneurysm. *Arch. Surg.* 1980, 115, 299 – 304
34. Cohen J.R., Perry M.O., Hariri R., Halt J., Alvarez D. —Aortic collagenase activity as affected by laparotomy, caParodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-9

35. Lee WA, Carter JW, Upchurch ecal resection, aortic mobilisation and aortotomy in rats. *J. Vasc. Surg.* 1984, 1, 562 – 565 Lee WA, Carter JW,
- 36 Upchurch G, Seeger JM, Huber TS. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the United States during 2001. *J Vasc Surg* 2004; 39: 491-6.
37. Anderson PL, Arons RR, Moskowitz AJ, et al. A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: rapid diffusion with excellent early results. *J Vasc Surg* 2004; 39: 10-9.
38. Walker SR, Macierewicz J, MacSweeney ST, et al. Mortality rates following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 233-8.
39. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: 463- 654.
40. White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W. Type III and Type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac After endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg* 1998; 5 : 305-309
- 41 Gilling-Smith, Brennan J, Harris P, et al : Endotension after endovascular aneurysm Repair. Definition, classification, and strategies for surveillance and intervention. *J Endovasc Surg* 6:305-307, 1999
- 42 Veith FJ, Blaum RA, Ohki T, Amor M, Adiseshiah M, Blankenstein JD, Et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: Summary of expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002;8: 2-15
- 43 van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren I, Nevelsteen A, Wyatt MG
Significance of endoleak after endovascular repair of abdominal Aortic aneurysm: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002;35:461-73
- 44 Wilt TJ, Lederle FA, Macdonald R, Jonk YC, Rector TS, Kane RL, Comparison of endovascular and open surgical repairs for abdominal Aortic aneurysm. *Evid Rep Technol Assess* 2006;144:1-113
45. Steinmetz E, Rubin BG, Sanchez LA, Choi ET, Geraghty PJ, Baty J et al Type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a conservative approach with selective intervention in safe and cost-effective. *J Vasc Surg* 2004 ;39:306-13
46. Rosen RJ, Green RM, Endoleak management following endovascular aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19: S37-43
47. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung Tk, Kwolek CJ, LaMuraglia GM et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46:1-8
48. Wisselink W, Cuesta MA, Berends FJ, van der Berg FG, Rauwerda JA, Retroperitoneal endoscopic ligation of lumbar and inferior mesenteric arteries as a treatment of persistent endoleak after endoluminal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2000 ;31: 1240-4
49. Tanski W 3rd, Fillinger M. Outcomes of original and low-permeability Gore Excluder endoprosthesis for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007;45:243-9
50. Kanaoka Y, Ohki T, Huang J, Shah A. A comparison between standard and high density Relisient AneuRx in reducing aneurysm sac pressure in a chronic canine model. *J Vasc Surg* 2009;49: 1021-8

51. Ah SS, Rutherford Rb, Jonsthon KW, May J, Veith FJ, Baker JD et al
Reporting standard for infrarenal endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/ International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1997;25:405-10
52. Endovascular aneurysm repair and outcomes in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2); randomised et controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2187-92
53. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial I): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86
54. Chaufour X, White GH, Hambly BD, Yu W, May J, Harris J Pet al . Evaluation of the risks of using an oversized balloon catheter in the human infrarenal abdominal aorta. *Eur/I Vasc Endovasc Surg* 1998 ; 16 : 142-147
55. Maldonado TS, Rockman CB, Riles E, Douglas D, Adelman MA, Jacobowitz Ge et all. Ischemic complications after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J vasc Surg* 2004;40:703-9
56. Mehta M, Veith FJ, Lipsitz EC, Ohki T, Russwurm G, Cayne NS, et all Is elevated creatinine level a contraindication to endovascular aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2004;39:118-23
57. Mannick JA, Whittemore AD, Donaldson MC. Elective abdominal aortic aneurysm surgery by the transperitoneal route. In: Greenhalgh RM, Mannick JA, editors. *The cause and management of aneurysms*. London: WB Saunders; 1990. p. 295-302.
58. Mathieu JP, Hartung O, Branchereau A. Aorte sous-rénale. In: Branchereau A, editor. *Voies d'abord des vaisseaux*. Paris: Arnette Blackwell; 1995. p. 177-96.
59. Schildberg FW, Valesky A. Aneurysms of the abdominal aorta. In: Heberer G, Van Dongen RJ, editors. *Vascular surgery*. Berlin: Springer Verlag; 1989. p. 294-310
- 60 Warner MA, Shields SE, Chute CG. Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. *JAMA* 1993;270:1337-41.
61. Mesei G, Chung F. Return hospital visits and hospital readmissions after ambulatory surgery. *Ann Surg* 1999;230:721-7.
62. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD005199
63. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236: 643–648.
64. Kehlet H. Surgical stress and postoperative outcome—from here to where? *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:47–52.
65. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, et al. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth*. 2001;87:537–542.
66. Sampaio SM, Panneton JM, Mozes G, Andrwe JC, Noel AA, Karla M et all. Aortic neck dilatation after endovascular abdominal aneurysm repair. Should oversizing be blamed? *Ann Vasc Surg* 2006;20:388-45
67. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95:531–543.
68. Wong PF, Kumar S, Bohra A, et al. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg*. 2007;94:421– 426.
69. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg*. 2002;195:694 –712.

70. Kehlet H. *Glucocorticoids for peri-operative analgesia: how far are we from general recommendations?* *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51: 1133–1135.
71. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. *Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis.* *Am J Med.* 2003;114:742–752.
72. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, et al. *Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a doubleblinded, randomized, placebo-controlled trial.* *Ann Surg.* 2007;246: 192–200.
73. Herndon DN, Tompkins RG. *Support of the metabolic response to burn injury.* *Lancet.* 2004;363:1895–1902.
74. Jeschke MG, Finnerty CC, Suman OE, et al. *The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn.* *Ann Surg.* 2007;246:351–362.
75. . Van den Berghe G. *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* *J Clin Invest.* 2004;114:1187–1195.
- 76.. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. *Glucose control and mortality in critically ill patients.* *JAMA.* 2003;290:2041–2047.
77. Kehlet H, Wilmore DW. *Multimodal strategies to improve surgical outcome.* *Am J Surg.* 2002;183:630–641.
78. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, et al. *Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period.* *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30:516–522.
79. Ro`stlund T, Kehlet H. *High-dose local infiltration analgesia after hip and knee replacement—what is it, why does it work, and what are the future challenges?* *Acta Orthop.* 2007;78:159–161.
- 80.. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, et al. *Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials.* *J Am Coll Surg.* 2006;203:914–932.
81. Kehlet H, Liu SS. *Continuous local anesthetic wound infusion to improve postoperative outcome: back to the periphery?* *Anesthesiology.* 2007;107:369–371.
82. Iffeld BM, Enneking FK. *Continuous peripheral nerve blocks at home: a review.* *Anesth Analg.* 2005;100:1822–1833.
83. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. *Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis.* *Anesth Analg.* 2006;102:248–257.
84. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. *Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis.* *JAMA.* 2003;290:2455–2463
85. Gerasimidis T, Sfyoeras G, Trellopoulos G, Skoura L, Papazoglou K, Kostantinidis K, et al. *Impact of endograft material on the inflammatory response after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair.* *Angiology* 2005;56:743-53.
86. Anderson RN, Smith BL. *Deaths: leading causes for 2002.* *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53: 1-89..
87. .Dillavou ED, Muluk SC, Makaroun MS .*Improving aneurysm-related outcomes: nationwide benefits of endovascular repair.* *J Vasc Surg* 2006;43:446-51
88. Veith FJ, Ohki T, Lipisitz EC, Suggs WD, Cynamon J. *Treatment of ruptured abdominal aneurysm with stent graft : a new gold standard?* *Semin Vasc S* 2003;16:171-5

89. Alsac JM, Kobeiter H, Becquemin JP, Desgranges P. Endovascular repair for ruptured AAA : A literature review. *Acta Chir Belg* 2005;105:134-9
90. Alsac Jm, Desgranges P, Kobetei H, Becquemin JP. Emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: feasibility and comparison of early results with conventional open repair. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2005;30:632-9
91. Malina M, Veith F, Ivancev K, Sonneson B. Ballon occlusion of the aorta during endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther* 2005;12:556-9
92. Onohara T., Orita H., Toyohara T., Sumimoto K., Wakasugi K., Matsusaka T., Kume K., Fujinaga Y. —Longterm results and prognostic factors After repair of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy. *J Cardiovasc. Surg.*, 1996, 37, 1 – 6.
93. Cambria R.P. Brewster D.C., Abott W.M. e cool. —Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach for aortic construction: a randomized prospective study. *J. Vasc. Surg.* 1990, 11, 314 – 325
94. Jake foster, Jonathan Ghosh, Mohamed Baguneid. In patients with ruptured abdominal aortic aneurysm does endovascular repair improve 30-day mortality? *Interactive Cardiovascular and thoracic surgery* 10(2010)611-619
95. F.J. Veith. Management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J.Cardiovasc Surg* 2009;50:573-4
96. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1998;352:1649-55
97. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veteran Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med* 2000;160:1425-30
98. Mii S, Mori A, Sakata H, Kawazoe N. Paranaostomotic aneurysm incidence, risk factors, treatment and prognosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39:259-66
99. Champion MC, Sullivan SN, Coles JC, Goldback M, Watson WC. Aortoenteric fistula. Incidence, presentation recognition, and management. *Ann Surg* 1982;195:313-17.
100. Treatment of ruptured abdominal aortic repair: A comparison with patients without prior treatment
Gioacchino Coppi, MD, Stefano Gennai, MD, Giuseppe Saitta, MD, Roberto Silingardi, MD, and Sebastiano Tasselli, MD, Modena, Italy
101. F.J. Veith. Management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J.Cardiovasc Surg* 2009;50:573-4