

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



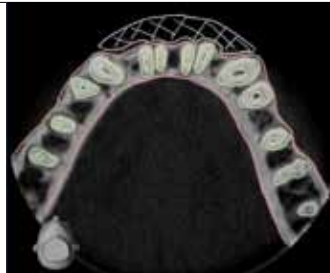
المجلة الطبية الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



انتباز بطانة الرحم:
تحديث الإجراءات العلاجية

Endometriosis -
Update of Therapeutic
Management



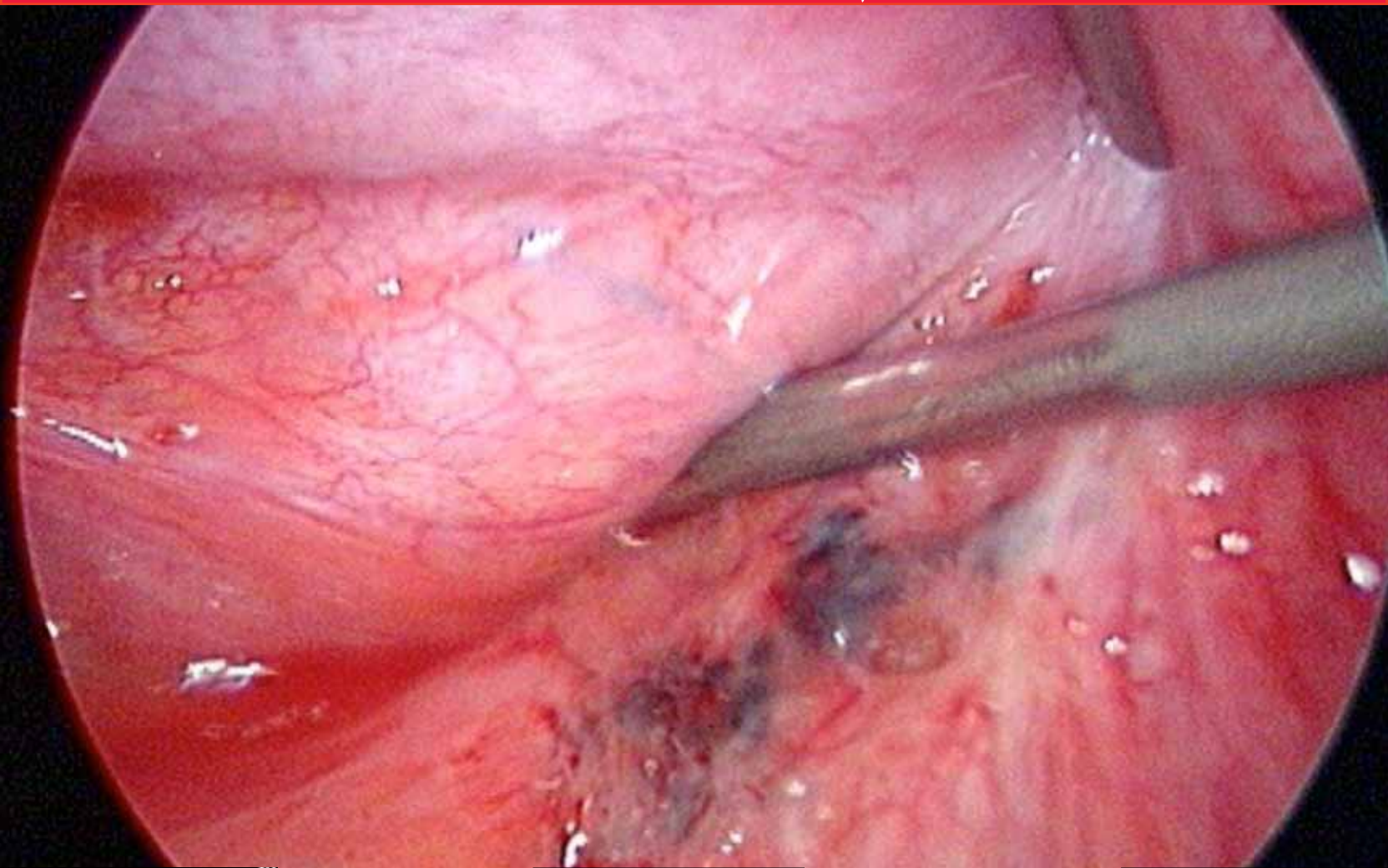
العلاج بجبيرة تقويم الأسنان
للمرضى ذوي الإمداد الدموي
المحدود

Orthodontic Splint Treat-
ment of Patients with
Limited Bone Supply



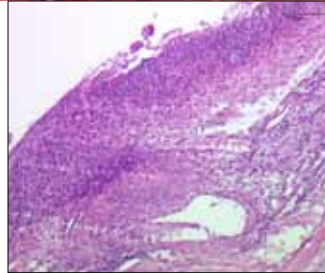
Endometriosis

انتباز بطانة الرحم



أورام البنكرياس
الكيسية

Cystic Tumors
of the Pancreas



الورم العظمي الغضروفي المهيول
تقرير حالة - التشخيص والعلاج

Monstrous Thoracic Osteo-
chondroma Case Report -
Diagnosis and Therapy



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.

المجلس الطبي الألماني

تحتل ألمانيا موقع قيادي في الطب. وتتمتع المستشفيات الألمانية وعياداتها وكذلك الأطباء بشهرة ممتازة. ويدعم هذه الحقيقة الأرقام المتزايدة للمرضى الذين يحضرون إلى ألمانيا للحصول على المعالجة الطبية.

يحضر الكثير من مرضى دول الخليج وبفخر إلى ألمانيا ليحصلوا على المعالجة الطبية لأنهم يعتقدون أن ألمانيا هي بلد آمن ويعتمدون على مستشفياتها وأطباؤها. يشعرون بأنهم مرحب بهم كضيوف ويتمتعون بتعامل لطيف وبذهن متفتح.

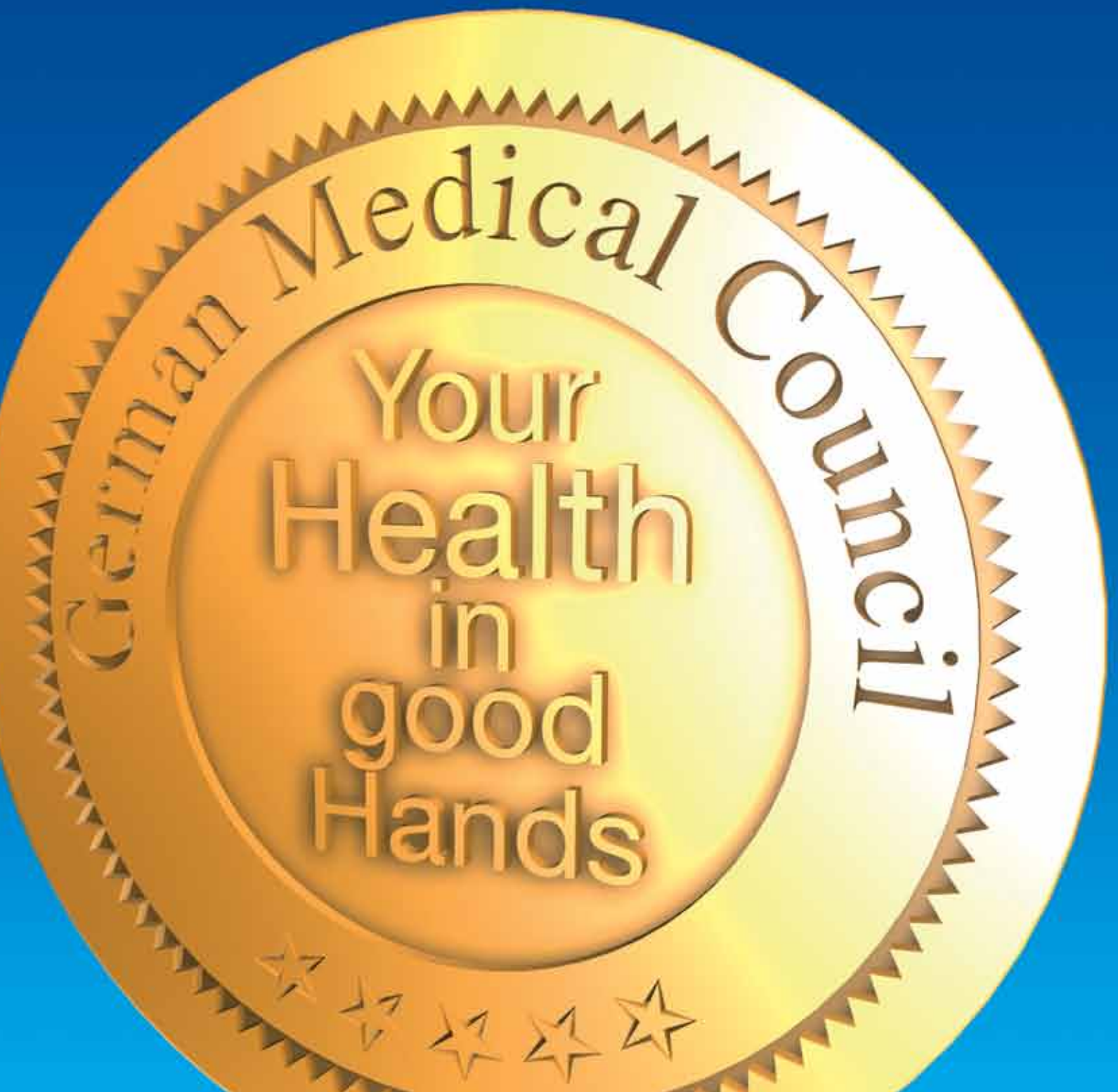
إن المجلس الطبي الألماني شريك معروف للمستشفيات الألمانية المتجددة ، العيادات والتخصصات العلمية يقوم بتنظيم أفضل معالجة طبية للمرضى من جميع أنحاء العالم وتقديمها لهم بشكل مجموعة كاملة من الخدمات.



www.german-medical-council.de



Knowledge
Partner





Evario – the hospital bed for all requirements

Thanks to its intelligent modular system the Evario is suited for all hospital units. Different control options, safety side systems, castors and head and footboards create a functional and aesthetically flexible hospital bed.

The Evario is suited for

- everyday medical care
- intensive care
- premium units

Different decors and shapes can be combined to design settings ranging from homelike elegance to a modern functional style.



Dear Reader,

An ever-growing global population, large-scale migration and a globalised world present medicine with great challenges. In treating a rapidly increasing number of people, fighting new or supposedly eradicated diseases and transferring knowledge, countries like Germany with traditionally high standards of medical training and health care have to take the initiative and lead by example. After all, knowledge, education and access to resources are essential prerequisites for a better life. Transferring knowledge is a key objective of the *German Medical Journal*.

The Internet has opened up entirely new opportunities as the perfect medium for instant communication across the globe and for knowledge transfer. We realised this at a very early stage, publishing the first online issue of the *German Medical Journal* a whole decade ago.

We are very proud that the *German Medical Journal* has taken on a two-fold pioneering role, being both a medical online journal from Germany and the voice of German medicine for a global readership.

But the Internet has also produced wholly new dimensions for networking and collaboration across continents, such as

the *German Medical Journal's* collaborations and media partnerships with important international medical trade fairs. For our international partners, we have added a section on our new website as well as an event calendar in every issue of the *German Medical Journal*, where our readers, authors and customers can keep track of our journal's international presence.

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

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

Visit the new *German Medical Journal* website!

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

القارات، مثل مجالات التعاون والشراكة الإعلامية بين المجلة الطبية الألمانية مع المعارض الطبية التجارية الدولية. ولقد أضفنا قسمًا لشركاءنا الدوليين على موقعنا وروزنامة للمناسبات في كل عدد من المجلة الطبية الألمانية، حيث يمكن لقراءنا، ومؤلفينا، وعملاءنا تتبع حضور المجلة عالميًا.

وبالتالي تقدم المجلة أيضًا مساهمة قيمة لنقل المعرفة عبر العالم - وهذا للاعتبار القريب والعزير على قلوبنا: ان المعرفة تجعل العالم أفضل مكانًا.

نرحب بكم في
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume
Managing Director

موقع الصحيفة الطبية الألمانية الجديدة على الإنترنت!

يفرض النمو المضطرب عالميًا في عدد السكان، وارتفاع معدلات الهجرة في ظل العولمة تحديات عظيمة على الطب. ومن حيث معالجة التزايد السريع في أعداد السكان، أو مكافحة أمراض جديدة أو مطلوب القضاء عليها ونقل المعرفة، فإنه يجب على دول عريقة مثل ألمانيا في التمتع بمعايير طبية ورعاية صحية عالية أن تبادر وأن تكون القدوة في هذا المضمار. وبعد كل ذلك، فإنه من الضروري التعامل مع المعرفة والتعليم والوصول إلى المصادر على أنها متطلبات ضرورية مسبقًا من أجل حياة أفضل. ونقل المعرفة هو الهدف الرئيسي للمجلة الطبية الألمانية.

ولقد أتاح الإنترنت فرصًا جديدة تمامًا باعتباره الوسط المثالي للتواصل الفوري عبر العالم ولنقل المعرفة. ولقد أدركنا ذلك في مرحلة مبكرة جدًا، وأطلقنا العدد الأول على الإنترنت من المجلة الطبية الألمانية منذ عشر أعوام مضت.

وإننا لنفخر جدًا بأن المجلة الطبية الألمانية اضطلعت بدور ريادي مزدوج، كونها مجلة طبية على الإنترنت تصدر من ألمانيا، وأنها صوت الطب الألماني لقاريء عالمي.

إلا أن الإنترنت أوجد أبعادًا جديدة تمامًا للتواصل والتعاون عبر



8th

OMAN HEALTH EXHIBITION & CONFERENCE



24-26 SEPTEMBER 2018

Oman Convention & Exhibition Centre
Muscat, Oman

8th International Exhibition of Health, Healthcare and Medical Products, Services and Equipment,
Pharmaceuticals, and Medical Tourism Services

Oman's Biggest Health Platform



5,683

VISITORS



6,300

GROSS EXHIBITION
SPACE (SQM)



151

EXHIBITING
COMPANIES



18

REPRESENTING
COUNTRIES

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

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

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

The Organizer



OMANEXPO
Global Business Platform

BOOK YOUR STAND TODAY, CONTACT:

Idrees Al Zadjali

+968 98831520

info@omanhealthexpo.com

+968 24660124

www.omanhealthexpo.com

GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Advertise in the
German Medical Journal!

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

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 München
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

ART DIRECTION / PRODUCTION
Linea Nova Ltd.
info@linea-nova.com
www.linea-nova.com

ADVERTISEMENTS
www.german-medical-journal.eu
info@bennad.com
Phone ++49 / (0)89 / 57 87 57 89

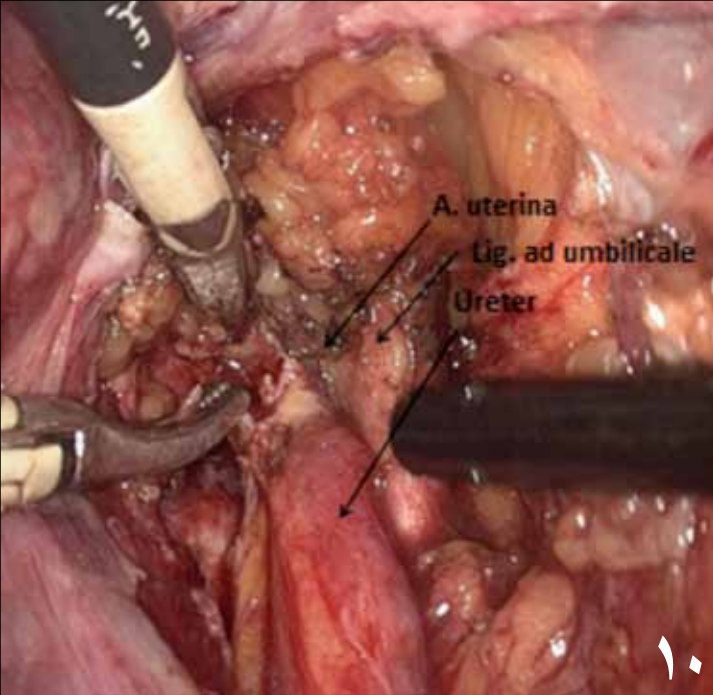
SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
info@bennad.com

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.



١٠

انتباز بطانة الرحم:
تحديث الإجراءات العلاجية

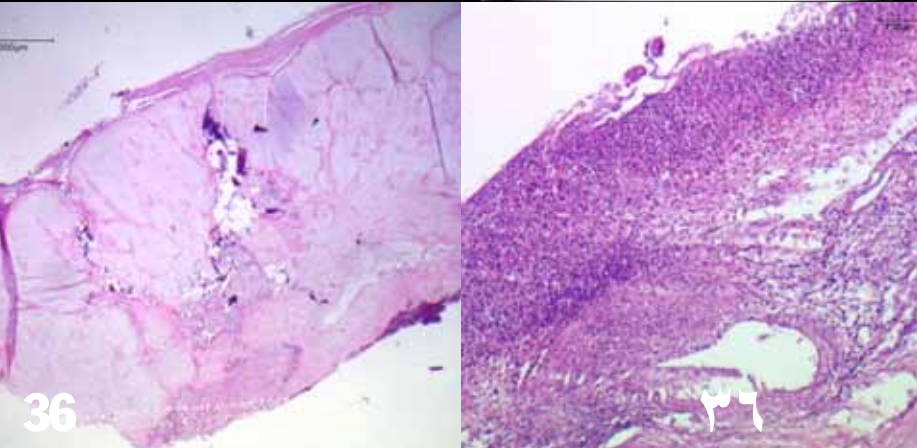


٢٢

مستخذ الغشاء النوعي
للبروستاتا PSMA –
التصوير الموجه والعلاج
الإشعاعي لسرطان البروستاتا

٢٨

أورام البنكرياس
الكيسية



٣٦

الورم العظمي
الغضروفي المهل
تقرير حالة –
التشخيص والعلاج

٤٤

العلاج بجبيرة تقويم
الأسنان للمرضى ذوي
الإمداد الدموي المحدود



٥٤

مزايا الاستخدام الإضافي
لمواد العظم البديلة ذاتية
المنشأ في عمليات رفع
الجيب الفكي

Endometriosis -
Update of Therapeutic
Management **10**

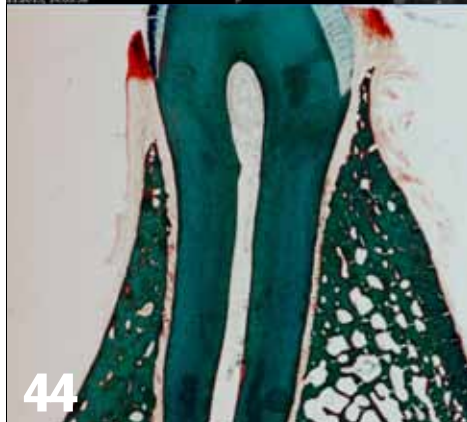
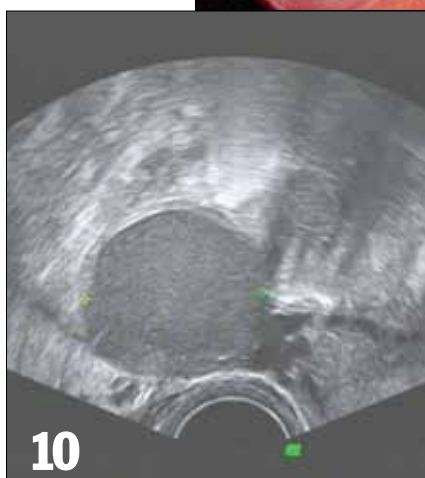
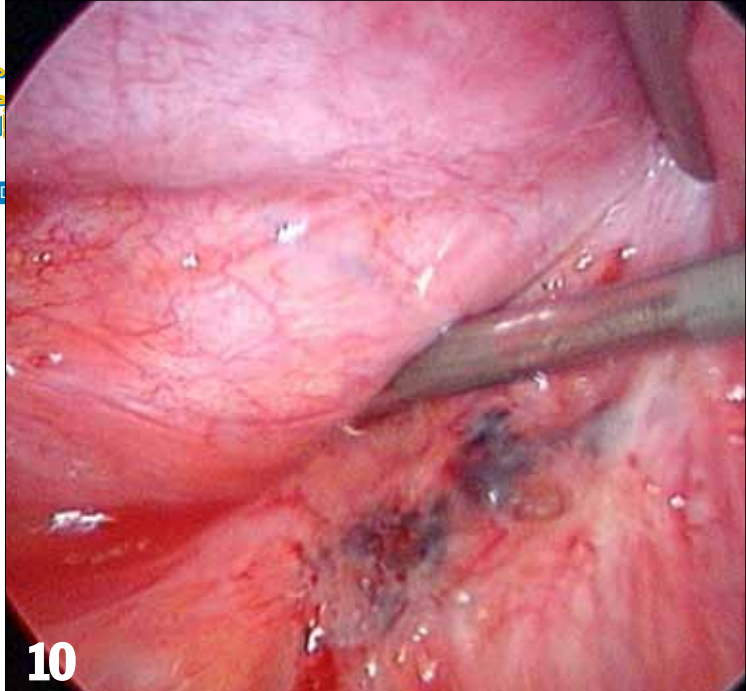
PSMA-Directed Imaging
and Radioligand Therapy
for Prostate Cancer **22**

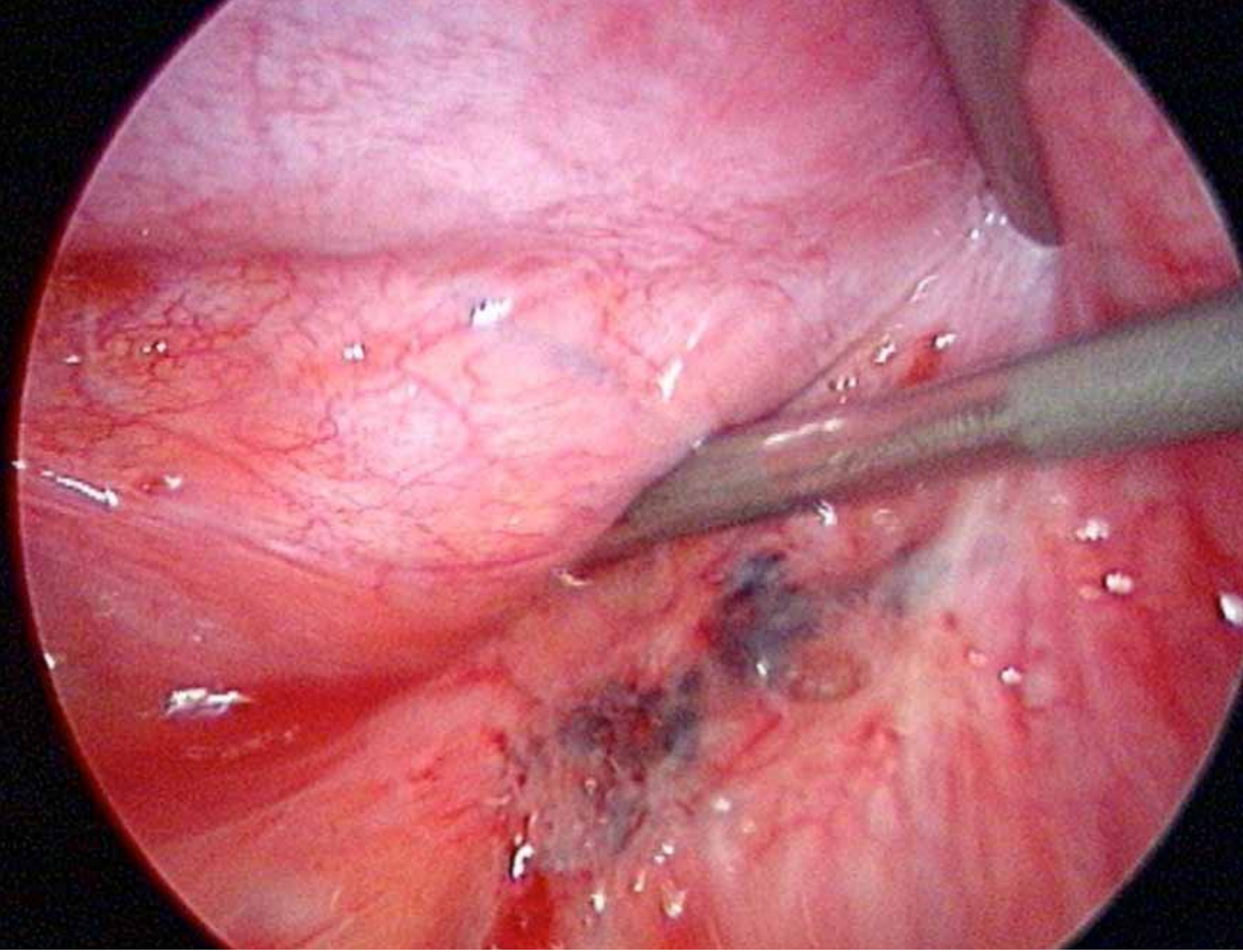
Cystic Tumors of the
Pancreas **28**

Monstrous Thoracic
Osteochondroma
Case Report -
Diagnosis and Therapy **36**

Orthodontic Splint
Treatment of Patients
with Limited Bone
Supply **44**

Advantages of the Additional
Use of Autologous Bone
Substitute Materials at Major
Sinus Lift Operations **54**





Endometriosis - Update of Therapeutic Management

انتباز بطانة الرحم:
تحديث الإجراءات
العلاجية

Dr. Linda Hertlein, MD
Dr. Alexander Burges, MD
Ass.Prof. Dr. Fabian Trillsch, MD
Dr. Bernd Kost, MD
Prof. Dr. Sven Mahner, MD
Ass.Prof. Dr. Nina Rogenhofer, MD

Introduction

Endometriosis is one of the most common gynecological benign diseases in premenopausal women. It is diagnosed in approximately 6-10% of all women and in 35-50% in women with abdominal and pelvic pain or infertility. In Germany, about 40.000 cases of endometriosis are diagnosed per year, with almost 20.000 patients being evaluated in hospitals for further management [1]. Health care expenses for endometriosis are estimated to amount up to 22 billion USD.

Endometriosis is an estrogen-dependent disorder exhibiting endometrial glands and stroma outside the uterine cavity. Main symptoms are abdominal or pelvic pain and infertility. Due to still unknown etiology and pathogenesis of endometriosis, therapy focuses on symptom relief. Current standard therapy for endometriosis concentrates on surgery with complete resection of all endometriosis lesions, if possible, by laparoscopy. Following surgical treatment, further options include hormonal substitution and

analgesia. Primary aim of hormonal therapy is to suppress and antagonize the estrogen production. Complementary Medicine and Alternative Therapies can be considered to improve symptoms, however randomized studies are lacking [2]. In this manuscript, current aspects for surgical and medical treatment of endometriosis are summarized.

General Considerations

Indications for laparoscopic evaluation in case of suspected endometriosis include pain, destruction of organs and/or sterility [3]. If a patient with endometriosis is asymptomatic and has no desire to have children, treatment is not necessary. As an exception to this rule, patients with impaired organ function (e.g. ureterstenosis with consecutive hydronephrosis) due to endometriosis lesions may still require therapeutic interventions despite lack of clinical symptoms.

In the present manuscript, possible clinical presentations of endometriosis with their

الكامل لكل آفات بطانة الرحم المنتبذة إن أمكن بواسطة تنظير البطن. وتشمل الخيارات الإضافية بعد العلاجات الجراحية العلاج بالهرمونات البديلة والمسكنات. إن الهدف الأساسي للعلاج الهرموني هو إخمداد ومناهضة إنتاج الأستروجين. ويمكن النظر في الطب التكميلي والعلاجات البديلة الأعراض، إلا أن الدراسات العشوائية غير متوفرة [2]. ونلخص في مسودة الدراسة هذه جوانب الحالية الجراحية والطبية المتاحة لعلاج انتباز الرحم.

اعتبارات عامة

دواعي التقييم بالتنظير البطني عند الاشتباه في وجود انتباز الرحم تشتمل على أعراض مثل الألم وتدمير الأعضاء و/أو عقم [3]. إذا كانت مريضة انتباز بطانة الرحم لا تعاني من أعراض وليس لديها الرغبة في إنجاب أطفال فإن العلاج غير ضروري. ويتسبب من هذه القاعدة المريضة ذوات الاعتلال العضوي الوظيفي (مثل تضيق الحالب مع استسقاء كلوي تابع له)

مقدمة

يعد انتباز بطانة الرحم أحد أكثر الأمراض النسائية شيوعاً في النساء قبل الإياس. وتم تشخيصه فيما يقرب من ٦ إلى ١٠ ٪ من مجموع النساء ويكون مصاحباً بألم في البطن والحوض أو العقم فيما يقرب من ٣٥ إلى ٥٠ ٪ من النساء. وفي ألمانيا، سجلت حالات مرض انتباز الرحم ما يقرب من ٤٠,٠٠٠ حالة سنوية، وما يقرب من ٢٠,٠٠٠ مريض قيمت حالتهم في المستشفيات لمزيد من التدابير العلاجية [١]. وتقدر نفقات الرعاية الطبية لعلاج انتباز الرحم ما يربو عن ٢٢ بليون دولاراً أمريكياً.

مرض انتباز الرحم من الاضطرابات المعتمدة على الأستروجين مظهراً الغدد البطانة الرحمية ولحمية الرحم خارج جوف الرحم. وأعراضه الرئيسية هي آلام البطن والحوض والعقم. ويركز العلاج على تخفيف الأعراض نظراً لأن أسباب وإمراضات انتباز الرحم غير معلومة. ويركز العلاج المعياري الحالي لانتباز بطانة الرحم على الجراحة والاستئصال

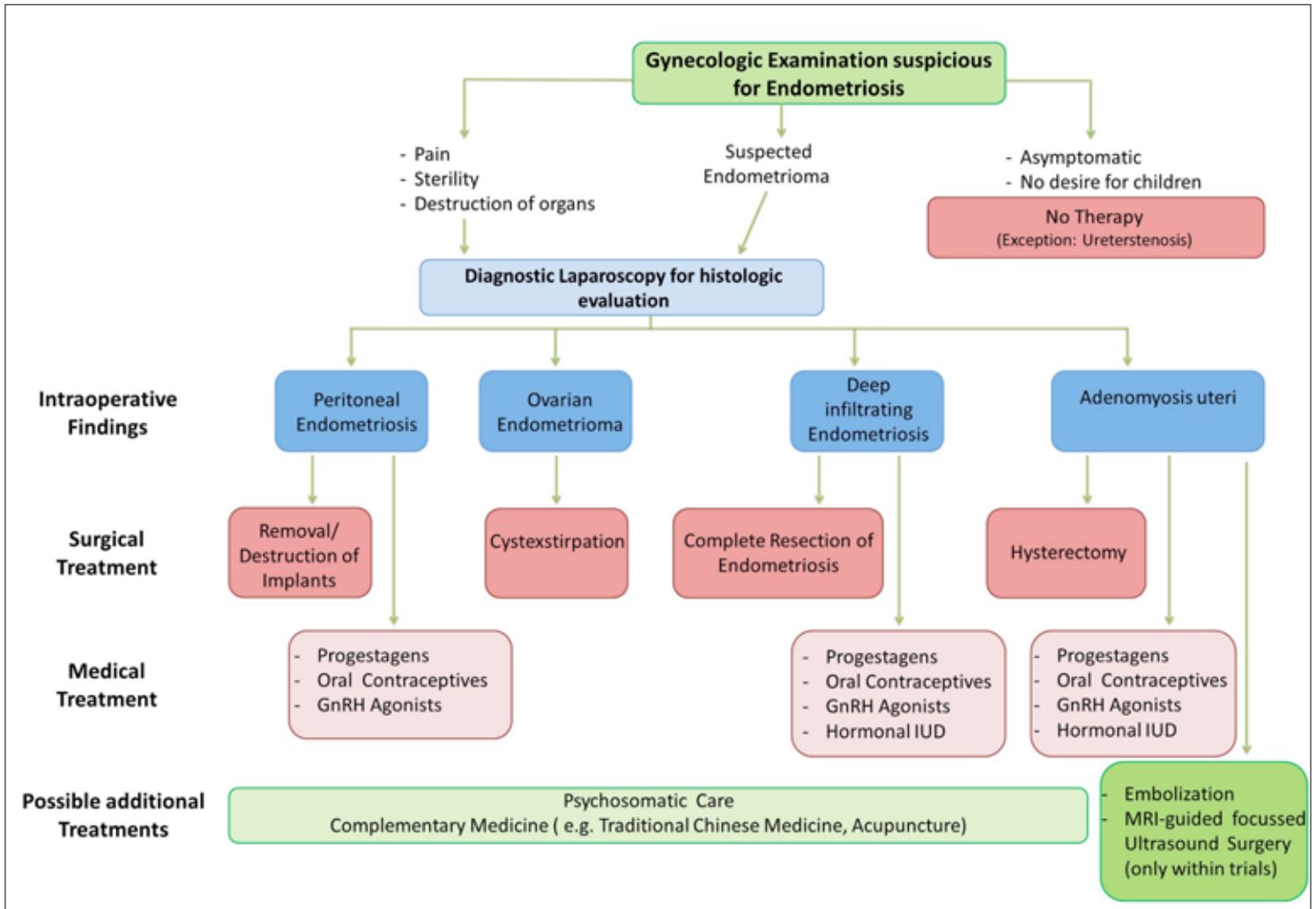


Fig. 1: Endometriosis Treatment Algorithm, adapted from the National German Guideline of Endometriosis 2014 [3]

الشكل ١: خوارزمية علاج انتباذ بطانة الرحم مقتبسة من الدليل الإرشادي الألماني لانتباذ بطانة الرحم ٢٠١٤ [٣]

related treatment options are discussed. Hormonal treatment options are described more detailed at the end of the manuscript.

Peritoneal Endometriosis

Medical Treatment

The primary aim of the hormonal treatment is to obtain a

hypoestrogenic state by suppressing the ovarian function and achieving the regression of endometriosis implants. Treatment options including progestagens, continuous use of combined oral contraceptives and Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists effect the reduction of endometriosis-associated symp-

الهرمونية بالتفصيل في نهاية مسودة الدراسة.

انتباذ بطانة الرحم الصفاقي العلاجات الطبية

إن الهدف الأساسي من العلاج الهرموني هو الحصول على حالة من الأستروجين المنخفض عن طريق إخماد وظيفة المبيض

بسبب آفات بطانية رحمية مُنتبذة، فلا يزلن بحاجة إلى تدخلات علاجية رغم غياب الأعراض السريرية.

ونناقش في مسودة الدراسة هذه الظهور السريري لانتباذ بطانة الرحم والخيارات العلاجية المتعلقة به. تم وصف الخيارات العلاجية

toms. In terms of dysmenorrhea and dyspareunia GnRH agonists were most effective in some studies [4]. Two current, prospective randomized trials regarding endometriosis-associated pain demonstrated a comparable outcome between GnRH agonists and oral progestagen (Dienogest). Dienogest was better tolerated than GnRH agonists [5, 6]. Despite the frequent use in daily practice, a definite proof for positive effect of antirheumatic and antiphlogistic drugs on endometriosis-associated pain is missing [7].

Surgical Treatment

Primary aim is the completely removal of all endometriosis lesions by laparoscopy. This procedure may result in significant pain reduction [8]. In contrast, an equal effectivity of other different procedures like coagulation, vaporization or excision has not been proven so far [9, 10]. To further reduce pain following surgery, application of a levonorgestrel-releasing IUD can be considered [11].

Ovarian Endometrioma

Medical Treatment

Hormonal treatment alone can neither eliminate nor compensate an incomplete removal of ovarian endometrioma, so that hormonal treatment in ovarian

endometrioma is not recommended [3].

Surgical Treatment

Most effective treatment of ovarian endometriomas is the surgical removal. In this context, complete resection of the cystic wall is warranted. In a meta-analysis, ovary-preserving cystectomy in comparison to thermic destruction of the cyst wall is more effective regarding pain relief, relapse and pregnancy rates [12]. Due high risk for relapse, only opening and flushing the ovarian endometrioma as a solely surgical procedure is not sufficient. In addition, postoperative treatment with GnRH agonists could not postoperatively balance the incomplete surgical resection [13].

Deep Infiltrating Endometriosis (DIE)

Medical Treatment

Benefits for pre- or postoperative GnRH agonists application in DIE is not proven and is therefore not generally recommended [13]. If patients refuse surgery or still suffer from pain following surgery, hormonal treatment is one option. As the effect of hormonal therapy is usually expected only during the treatment period, continuous application of this treatment is recommended.

العكس من ذلك لم تثبت فعالية مساوية لإجراءات أخرى مختلفة مثل التخثير أو الاستئصال أو الاستئصال حتى الآن [٩، ١٠]. ولتقليل الألم التالي للجراحة أكثر، يمكن النظر في تركيب اللولب المطلق لليفونورجيستريل [١١].

ورم بطاني رحمي مبيضي

العلاجات الطبية

لا يمكن للعلاج الهرموني بمفرده من إزالة أو تعويض الاستئصال غير الكامل للورم البطاني الرحمي المبيضي؛ لذا لا يوصى باستخدام العلاج الهرموني في حالات الورم البطاني الرحمي المبيضي [٣].

العلاجات الجراحية

يعد الاستئصال الجراحي هو العلاج الفعال في حالات الورم البطاني الرحمي المبيضي. وفي هذا السياق، يصرح بالاستئصال الكامل للجدار الكيسي. في تحليل ميتا، يكون الاستئصال الكيسي المحفوظ على المبيض مقارنة بالتدمير الحراري لجدار الكيس أكثر فعالية فيما يتعلق بتخفيف الألم، ومعدلات الانتكاس والحمل [١٢]. ولا يكفي مجرد فتح الورم البطاني الرحمي المبيضي وغسله كإجراء منفرد؛ نظرًا لمخاطر الانتكاس العالية. علاوة على ذلك، فلا يمكن للعلاج باستخدام نواهض هرمون GnRH

وإحراز انتكاس في طُعم بطانة الرحم المُنبَذة. وتشمل الخيارات العلاجية مركبات البروجيستيجين والاستخدام المستمر لموانع الحمل المختلطة ومحفز الهرمون المطلق لموجهات الغدد التناسلية (GnRH) التي من شأنها الحد من الأعراض المصاحبة لانتبذات بطانة الرحم. وفي بعض الدراسات كانت محفزات الهرمون المطلق لموجهات الغدد التناسلية (GnRH) الأكثر تأثيرًا فيما يتعلق بعسر الطمث وعسر الجماع [٤]. وأظهرت تجربتان مستقبليتان عشوائيتان حاليتان لهما علاقة بالآلام المصاحبة لانتبذات الرحم نتائج متماثلة بين محفزات هرمون GnRH والبروجيستيجينات الفموية (دينوجيست). ويعد الدينوجيست أفضل في جرعة التحمل من محفزات GnRH [٥، ٦]. رغم الاستخدام المتكرر في الممارسات اليومية، لا يوجد دليل قاطع على التأثير الإيجابي للعقاقير مضادات الروماتيزم ومضادات الالتهابات على الآلام المصاحبة لانتبذات بطانة الرحم [٧].

العلاجات الجراحية

يتمثل الهدف الأساسي في الإزالة الكاملة لجميع آفات بطانة الرحم المُنبَذة، عن طريق إجراء تنظيف البطن. وقد يعمل هذا الإجراء على تقليل من وطأة الألم [٨]. وعلى

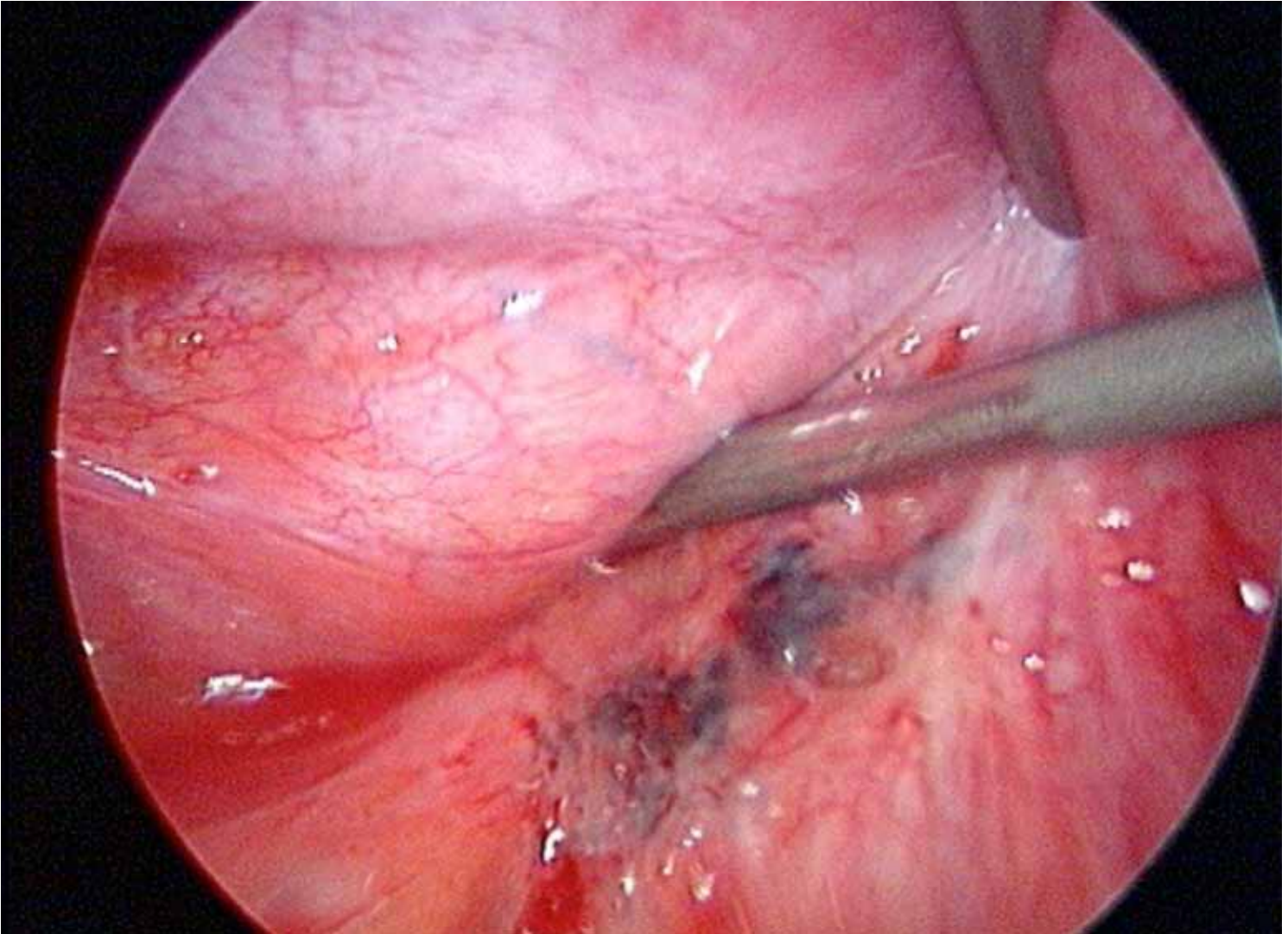


Fig. 2: Intraoperative image of peritoneal endometriosis

الشكل ٢: صورة أثناء جراحة لانتباز الرحم البريتوني (الصفافي)

Therapeutic options include continuous use of oral contraceptives, progestagen monotherapy and GnRH agonists (in continuous application with „add back“ estrogen therapy for bone protection) leading to therapeutic amenorrhoea. As an alternative treatment, positive effects of a levonorgestrel-releasing IUD regarding pain and lesion size in deep infiltrating endometriosis have been described [14].

Surgical Treatment

If possible, complete resection of endometriosis lesions should be achieved [3]. In this context, surgeries may include rectum resection (mostly en-bloc with the rectovaginal septum and the vagina), and partial resection of the sacrouterine ligament and/or parametria as well as partial bladder resection. Ureter resections with re-anastomosis (e.g. Psoas-hitch ureteroneocystostomy)

لعدم ثبات فوائد استخدامها [١٣]. ويعد العلاج الهرموني أحد الخيارات عند رفض المريضة الحل الجراحي أو كونها لا تزال تعاني من ألم بعد الجراحة. وينصح بالاستمرار في تناول العلاج الهرموني إذ عادة يُتوقع تأثيره أثناء فترات العلاج فقط. وتشمل الخيارات العلاجية الاستخدام المتواصل لموانع الحمل الفموية، والبروجستاجين كعلاج فردي ومحفزات هرمون GnRH (مع

بعد العملية الجراحية أن يوازن الاستئصال الجراحي غير الكامل [١٣].

الارتشاح البطاني الرحمي العميق (DIE)

العلاجات الطبية لا ينصح عامة باستخدام محفزات هرمون GnRH في حالات الارتشاح البطاني الرحمي العميق DIE نظراً



Fig. 3: Ultrasound of ovarian endometrioma in vaginal examination

الشكل ٣: تصوير بالموجات فوق الصوتية على الورم البطاني الرحمي المبيضي في الفحص المهبل.

are only indicated in rare cases. Therefore, the extent of resection, including possible perioperative complications, should be carefully discussed with the patient preoperatively. In some cases, endometriosis can only incompletely removed in order to preserve fertility. In several studies abdominal pain, quality of life and fertility is positively affected by surgical treatment in DIE [15].

Treatment of patients with DIE should only be performed in specialized centers with an active interdisciplinary cooperation (at least gynecology, surgery, urology). Urinary retention – due to extrinsic or intrinsic DIE of the ureter – requires

immediate surgical intervention to prevent persisting damage to the kidneys [3]. Therefore, regular kidney sonography is indispensable in gynecologic evaluation of DIE patients.

Adenomyosis Uteri

Medical Treatment

Progestagens, combined contraceptives in longterm use and levonorgestrel-releasing IUDs are effective alternatives to hysterectomy [16]. The therapeutic value is based on the induction of amenorrhoea. Interventional-radiologic procedures such as embolization [17] and MRI-guided focussed ultrasound surgery are still experimental [18] and should

أو لحمة عنق الرحم بالإضافة إلى الإستئصال الجزئي للمثانة. في حالات نادرة يكون قطع الحالب مع إعادة التفافر مطلوباً (مثل: التفافر الحالب المثنائي لربط العضلة القطنية) لذلك، يجب مناقشة مدى الاستئصال، بما في ذلك المضاعفات المحتملة قبل العملية الجراحية مع المريض. وفي بعض الحالات، يتم إجراء إزالة غير مكتملة لانتبازات الرحم بغية الحفاظ على الخصوبة. وفي بعض الدراسات تتأثر آلام البطن وجودة الحياة والخصوبة إيجابياً بالعلاج الجراحي لعلاج DIE [١٥].

وتجرى عمليات معالجة المريضات من DIE في مراكز متخصصة مع

التناول المستمر لعلاج الأستروجين بجرعات صغيرة لحماية العظام مما يؤدي إلى انقطاع الطمث العلاجي. كعلاج بديل، تم وصف التأثيرات الإيجابية للولب المطلق لدواء ليفونورجيستريل فيما يتعلق بالألم وحجم الآفة في حالة DIE [١٤].

العلاجات الجراحية

يجب الاستئصال الكامل للآفات البطانية الرحمية المنتبذة إن أمكن [٣]. وفي هذا السياق، قد تتضمن الجراحة استئصال المستقيم (في أغلب الأحيان استئصال كتلي مع استئصال الحاجز المستقيمي المهبل والمهبل) واستئصال جزئي للرباط العجزي الرحمي و/

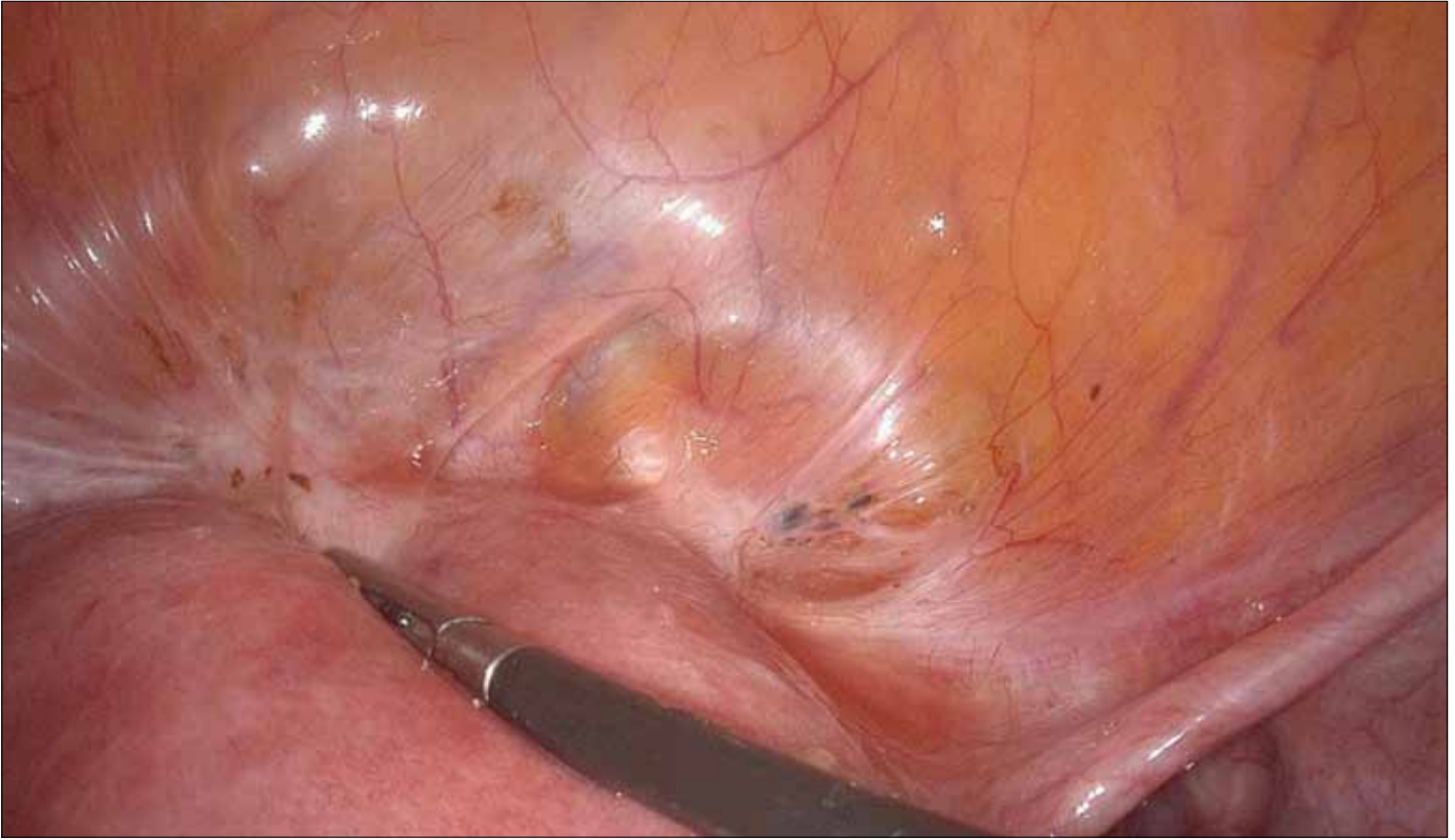


Fig. 4: Intraoperative image of deep infiltrating endometriosis before intervention

الشكل ٤: صورة أثناء العملية الجراحية للارتشاح البطاني الرحمي العميق قبل التدخل

currently be offered only to patients as part of clinical trials.

Surgical Treatment

After finishing family planning, the most helpful treatment of symptomatic patients is hysterectomy [3]. Patients, who wish to maintain the uterus, probably benefit from uterus-preserving surgical treatment with removal of focal adenomyosis. However, this method has not yet been proven in clinical trials.

Medical Treatment

GnRH Agonists / GnRH Antagonists

GnRH agonists suppress the pulsatile activity of the hy-

pothalamus. After an initial gonadotropin "flare" up, LH (luteinizing hormone) and FSH (follicle stimulating hormone) are decreasing. Consecutively, estradiol levels drop down, the endometriosis lesions are diminished and amenorrhoea with secondary insufficiency of the ovaries results [19]. Usually, GnRH agonists are used as a depot e.g. Goserelin and Leuprorelin. However, patients often suffer from typically postmenopausal symptoms such as hot flushes and sleep disorders. In addition, a reduction of bone density (Osteoporosis) can be observed. Because of these side effects, the use of GnRH agonists is only recommended for 6 months. An ad-

الليفونورجيستريل بدائل فعالة لاستئصال الرحم [١٦]. وتستند القيمة العلاجية على مدى فعالية التحفيز لانقطاع الطمث. لا تزال الإجراءات الإشعاعية مثل الإنصمام [١٧] وجراحات السونار الموجّه بالرنين المغناطيسي تجريبية [١٨] ويجب أن تقدم حاليًا للمريض كجزء من التجارب السريرية فقط.

العلاجات الجراحية

يعد استئصال الرحم أكثر وأنجع العلاجات وأفيد لها لعلاج المريض اللواتي تعاني من الأعراض بعد الانتهاء من دراسة التخطيط الأسري [٣]. قد تستفيد المريضات اللواتي يتمنين الحفاظ على أرحامهن من الجراحة التحفظية

تعاون متعدد التخصصات فعال ومثمر (على الأقل نساء وتوليد وجراحة ومسالك بولية). يجب التدخل الجراحي الفوري عند احتجاز البول في الحالب بسبب الارتشاح الداخلي أو الخارجي البطاني الرحمي لمنع استمرار ضرر الكلية [٣]. لذلك، لا غنى عن التصوير فوق الصوتي المنتظم للكلية في تقييم أمراض النساء لمريضات DIE.

العضال الغدي الرحمي

العلاجات الطبية

تعد البروجيستينات والاستخدام طويل الأمد لموانع الحمل الفموية المختلطة واللولب المفرزة لهرمون

ditional add-back therapy with a combination of estrogen/gestagen or only estrogen should be initiated to reduce symptoms and to protect the bone density without influencing the effectiveness in endometriosis treatment. A novel treatment option is an orally bioavailable GnRH antagonist (Elagolix) [20]. The advantage is the oral application with fewer side effects, especially with respect to bone density.

Progestagens

Progestagens suppress the hypothalamus-pituitary-gonadal axis and reduce the estrogen level consecutively. Furthermore, progestagens directly affect the endometrium by decidualization and atrophy of eutrop endometrium and endometriosis lesions. Additionally, progestagens suppress the matrix metalloproteinases, playing an important role in the growth of ectopic endometrium [21]. Progestagens also have an anti-inflammatory effect by inhibition of prostaglandin expression. As a result, menstrual bleeding and other respective complaints are reduced. Negative side effects are vaginal spotting, edemas, impure skin or psychological changes. Progestagens are commercially available as so called minipill (Desogestrel 0.075 mg) or 3-month-injec-

tion. Since 2010, 2mg Dienogest is accredited (Visanne®) especially for endometriosis treatment. Because of their local effect, Levonorgestrel-releasing IUDs are used particularly in patients with adenomyosis or deep infiltrating endometriosis.

Combined Oral Contraceptives

The effect of estrogen-progestagen combination is comparable with progestagen only. Because of the significant effect of Dienogest on the endometrium, a combination should contain Dienogest as progestagen component e.g. Valette® (0.03mg Ethinylestradiol, 2mg Dienogest). In order to treat endometriosis-associated pain two ways of application are possible: cyclic or continuous use, respectively. Two systematic reviews postulate a superiorly effect of continuous application regarding the improvement of endometriosis-associated pain [22, 23].

Aromatase Inhibitors

The use of aromatase inhibitors is currently an off-label use and is only indicated for patients with refractory endometriosis-associated pain. Aromatase inhibitors are regulating the estrogen production in endometriosis lesions additionally to the inhibition of the estrogen

الأستروجين فقط؛ لتقليل الأعراض وحماية كثافة العظام دون التأثير على الفعالية في علاج انتبازات الرحم. يوجد خيار علاجي جديد من محفزات هرمون GnRH و متوافر حيويًا عن طريق الفم (إيلاجوليكس) [٢٠]. وتتمثل الميزة في تناول الدواء الفموي في قلة الآثار الجانبية مع الأخذ في الاعتبار قلة كثافة العظام.

البروجيستاجينات

تعمل البروجيستاجينات على إخماد المحور التناسلي النخامي الوطائي وبالتالي تقليل مستوى الأستروجين. إضافة إلى ذلك، تؤثر البروجيستاجينات مباشرة على بطانة الرحم وآفات انتباز بطانة الرحم عن طريق السقوط وضمور بطانة الرحم وآفات بطانة الرحم. إضافة إلى عمل البروجيستاجينات على إخماد البروتينات المعدنية في المسندة وبالتالي هي تلعب دورًا هامًا في نمو الجزء المنتبذ من غشاء الرحم [٢١]. ولدى البروجيستاجينات أيضًا تأثيرًا مضادًا للالتهاب عن طريق تثبيط تعبير البروستاجلاندين. ونتيجة لذلك قللت مشاكل النزيف الطمثي والمشاكل المتعلقة الأخرى. وثمة آثار جانبية تتمثل في جود بقع دموية مهبلية أو وذمات أو جلد غير صاف أو تغييرات سيكولوجية. تجاريًا فإن عقاقير

للرحم بإزالة البؤر العضالية فقط. إلا أنه لم يثبت فاعليتها في التجارب السريرية.

العلاجات الطبية

محفزات GnRH / ومضادات GnRH تعمل مثبطات الغدد التناسلية على كبح النشاط النابض للهيپوثالاموس (تحت المهاد). تنخفض نسبة الهرمون المنشط للجريب والهرمون الملوتن بعد الطفرة الأولية لهرمون الغونادوتروبين (موجهة الغدد التناسلية). وبالتالي تنخفض نسبة الإستراديول وتتضاءل آفات بطانة الرحم وتتوقف عملية الطمث مع عدم كفاءة ثانوية في نتائج المبيض [١٩]. وعادة ما ما تستخدم محفزات هرمون GnRH كمستودع مثل جوسيرلين وليوبروريلين. ومع ذلك تعاني المريضات أحيانًا من أعراض مماثلة تمامًا لأعراض ما بعد الطمث مثل اضطرابات النوم ونوبات الحرارة (الهبات). إضافة إلى إمكانية ملاحظة وجود انخفاض في كثافة العظام (نخر العظام - ترقق العظام). وبسبب كل ما ذكر من آثار جانبية يوصى باستخدام محفزات هرمون GnRH لمدة لا تزيد عن ٦ أشهر فقط. يجب الشروع في علاج إضافي مع مزيج من الأستروجين/جيساجين أو

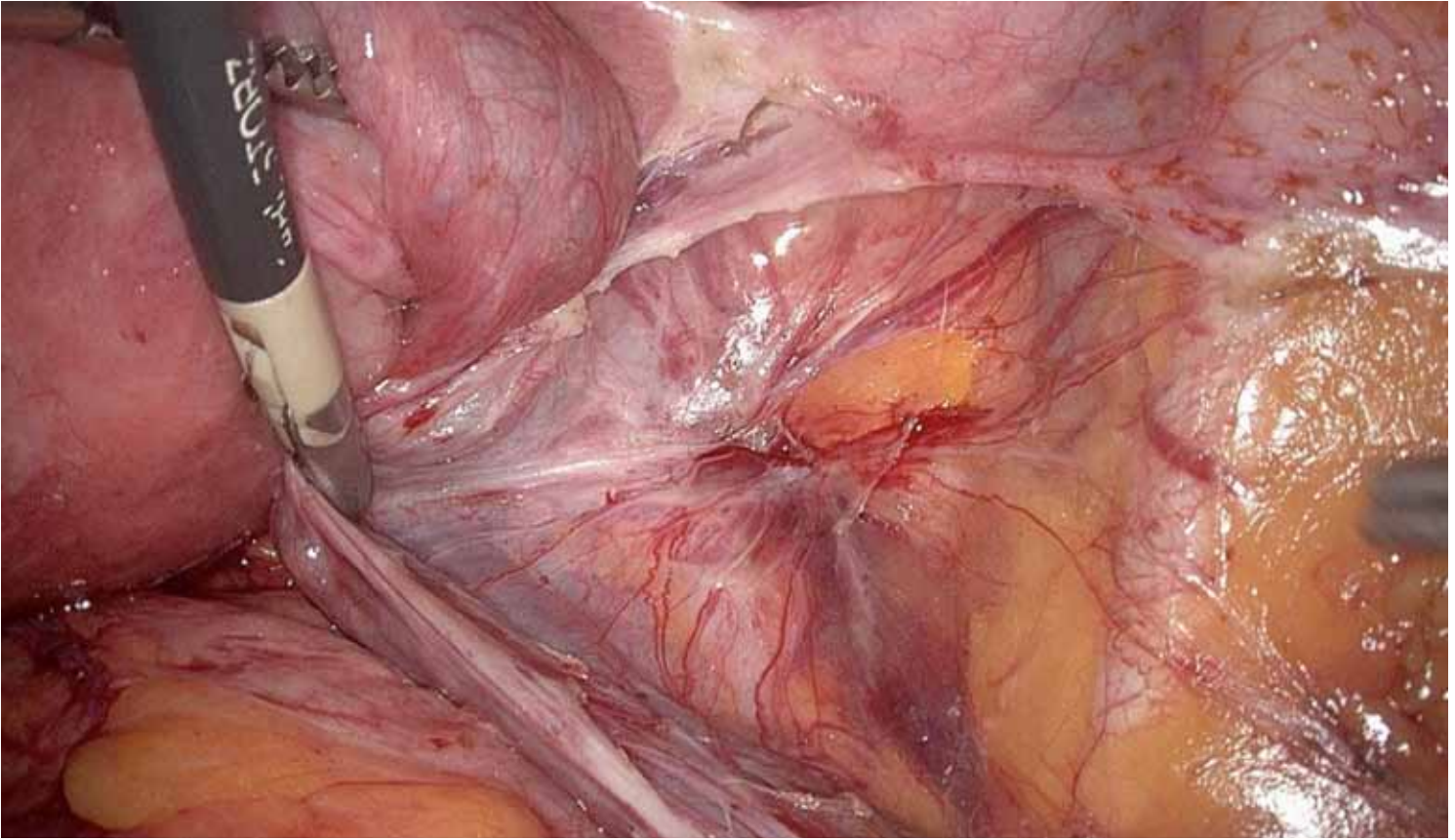


Fig. 5: Intraoperative image of surgery of deep infiltrating endometriosis (#1)

الشكل ٥: صورة أثناء العملية الجراحية للارتشاح البطاني الرحمي العميق (رقم ١)

production in the ovaries, the muscle and fatty tissue [24]. A systematic review could demonstrate that aromatase inhibitors in combination with progestagens, continuous oral contraceptives or GnRH agonists are associated with significantly greater pain reduction compared to GnRH agonists alone [25]. Disadvantages in treatment with aromatase inhibitors are a loss of bone density and risk of developing ovarian cysts. The used substances are Anastrozol 1mg or Letrozol 2,5mg.

Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM)
SPRM treatment leads to ano-

vulation, amenorrhoea and low levels of progesterone. These effects result in pain reduction along with a regression of endometriosis lesions [26]. Since 2012, Esmya® (5mg Ulipristalacetat) is used for preoperative treatment of patients with symptomatic uterus myomatosus. Currently, the treatment of endometriosis patients with SPRMs is an off-label use.

Pain Management

Analgesics used to treat endometriosis patients are Acetylsalicylic Acid, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen or Indometacine. So far, evidence

الدينوجيست كمركب بروجستاجن نظراً لتأثيره الكبير على بطانة الرحم مثل Valette® (ايتينيل إسترادايول ٠,٠٣ مجم، دينوجيست ٢ مجم) ولمعالجة الآلام المصاحبة لانتباز بطانة الرحم يمكن استخدام طريقتين لتناوله إما الاستخدام الدوري أو المستمر على التوالي. يفترض استعراضان منهجيان تفوق تأثير التناول المستمر فيما يتعلق بتحسين الآلام المصاحبة لانتباز بطانة الرحم [٢٣، ٢٢].

مثبطات الأروماتيز تستخدم مثبطات الأروماتيز حالياً بدون وصفة طبية ومطلوب فقط للمريضات المصابات بألم مستعص

البروجيستيجينات متاحة في الأسواق فيما يسمى مينيبيل (ديسوجستريل ٠,٠٧٥ مجم) أو حقن ٣ أشهر. تم اعتماد عقاقير الدينوجيست ٢مجم (Visanne®) بصفة خاصة في علاج انتباز بطانة الرحم. ويستخدم اللولب المطلق للينوفورجيستريل بشكل خاص مع المريضات المصابات بالعضال الغدي أو الارتشاح العميق لبطانة الرحم، نظراً لتأثيرها الموضعي.

موانع الحمل الفموية المختلطة يتشابه تأثير مركب الأستروجين- البروجيستاجين مع البروجستاجين فقط. ويجب أن يحتوى المركب على

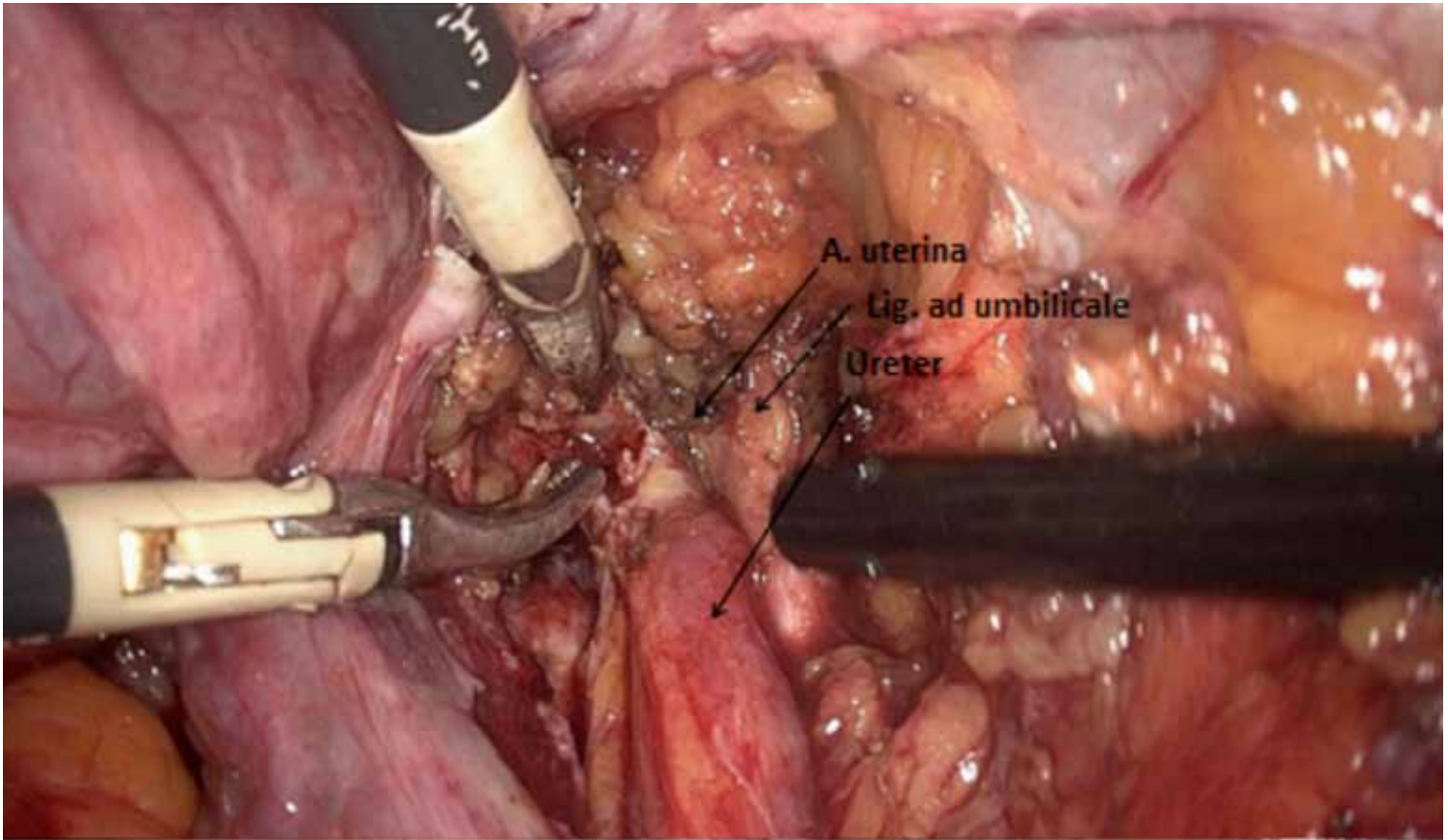


Fig. 6: Intraoperative image of surgery of deep infiltrating endometriosis (#2)

الشكل ٦: صورة أثناء العملية الجراحية للارتشاح البطاني الرحمي العميق (رقم ٢)

for positive effects of treatment with antirheumatica and antiphlogistica [7] in endometriosis patients are missing. In addition to the pharmacological approach, therapeutic exercise, massage, yoga and mud baths are useful for treatment of dysmenorrhoea. Another therapeutic option is the Complementary Medicine such as Acupuncture, Traditional Chinese Medicine (TCM), Homeopathy, Phytotherapy and Physiotherapy. For most of these treatments randomized studies are missing. Further on, additional positive effects can be obtained by the integration of Psychosomatic Therapy [3].

Summary

So far, causal therapies for endometriosis do not exist. In symptomatic patients, primary aim is the complete removal of all endometriosis lesions, mostly by laparoscopy. If a patient with endometriosis is asymptomatic and has no desire to have children, treatment is not necessary.

Exceptions represent organ destruction e.g. ureterstenosis with consecutive hydronephrosis due to endometriosis lesions. An individualized therapy with good interdisciplinary team work is necessary for surgical treatment of deep

العظام لكثافتها ومخاطر الإصابة بتكيس المبايض. المواد المستخدمة أناستزول ١ مجم أو ليتروزول ٢,٥ مجم.

مُضمان المستقبلات الانتقائية لهرمون البروجيستيرون SPRM يؤدي علاج SPRM إلى انقطاع الإباضة وانقطاع الطمث وتقليل مستوى البروجيستيرون. وتؤدي هذه التأثيرات إلى تقليل الألم مع انحسار في آفات بطانة الرحم [٢٦]. يستخدم Esmya® منذ عام ٢٠١٢ (يوليبرستالاستات ٥ مجم) كعلاج قبل الإجراءات الجراحية للمريضات المصابات من ورم عضلي رحمي. وحاليًا، لا يزال غير

مُصاحب للانتباز في بطانة الرحم. وتعمل مثبطات الأومارين على تنظيم إنتاج الأستروجين في آفات بطانة الرحم المنتبذة، إضافة إلى تثبيط إنتاج الأستروجين في المبايض والأنسجة العضلية والدهنية [٢٤].

وقد قام استعراض منهجي بتوضيح أن استخدام مثبطات الأروماتيز مجتمعة مع البروجيستيجات أو استخدام موانع الحمل الفموية المستمرة أو محفزات هرمون يكون GnRH ذو فاعلية وتأثير أكبر في تخفيف الألم مقارنة باستخدام محفزات GnRH فقط [٢٥]. وتتمثل مساوئ العلاج بمثبطات الأرومارين في فقد

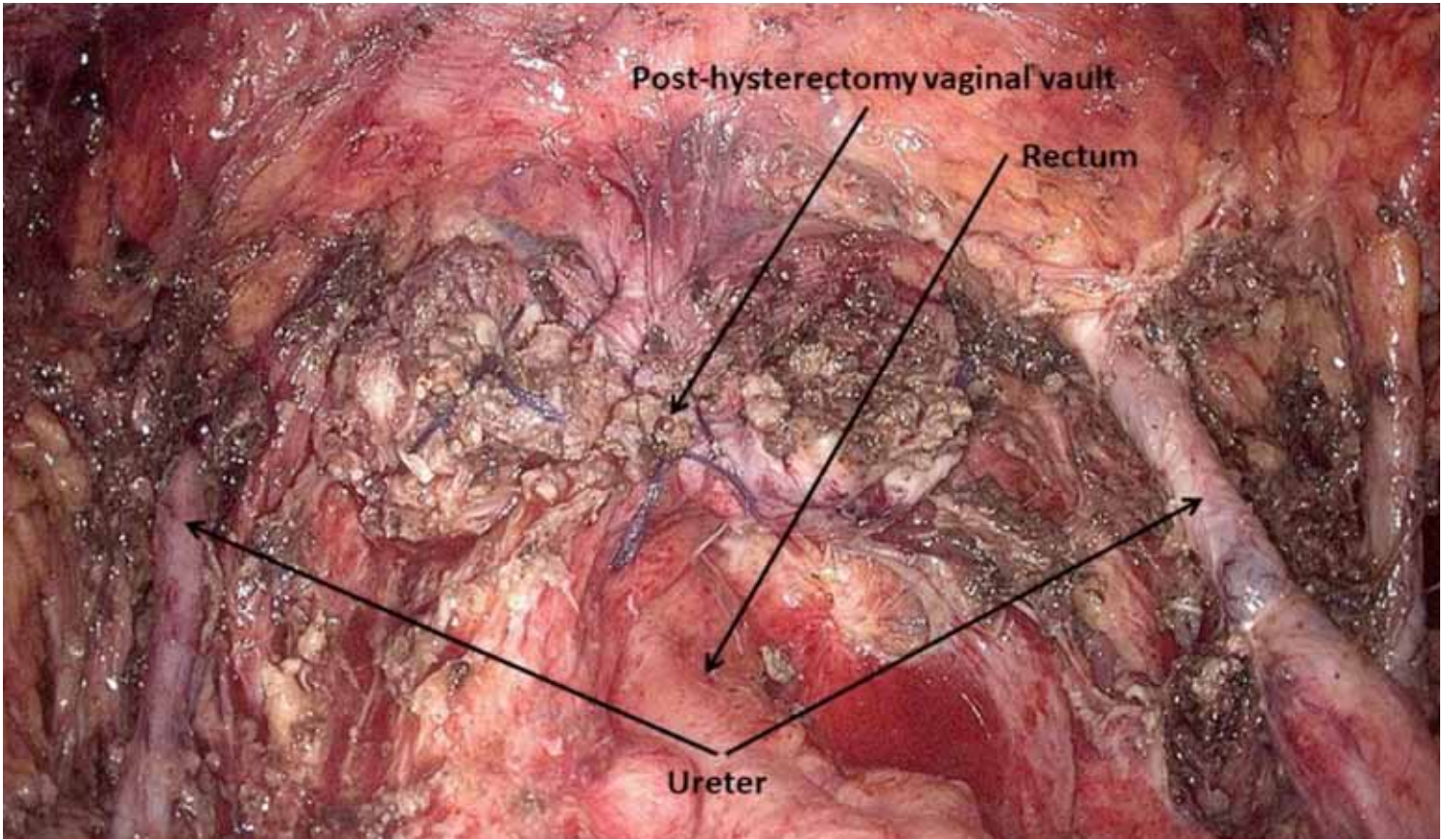


Fig. 7: Intraoperative image of surgery of deep infiltrating endometriosis (#3)

الشكل ٧: صورة أثناء العملية الجراحية للارتشاح البطاني الرحمي العميق (رقم ٣)

infiltrating endometriosis (e.g. bowel, bladder and/or ureter). The extent of surgery has to be evaluated regarding morbidity and relapse risk. As alternative to surgical treatment, different medical treatment options are useful. Progestagens, combined oral contraceptives and GnRH agonists are comparable in their efficacy.

Levonorgestrel-releasing IUD is a effective option especially in adenomyosis uteri and deep infiltrating endometriosis. Therapy with aromatase inhibitors and SPRMs are currently an off-label use.

الرحم. إضافة إلى النهج الدوائي الفارماكولوجي، تعد التمارين العلاجية والمساج واليوجا وحمامات الطين علاجات مفيدة في علاج عسر الطمث. وهناك خيار علاجي آخر متمثل في الأدوية التكميلية مثل الوخز بالإبر وهو علاج صيني تقليدي (TCM) والمعالجة المثلية (الهوميوباثي) والمداواة بالأعشاب والعلاج الطبيعي. وتفتقد معظم هذه العلاجات الدراسات العشوائية. وعلاوة على ذلك، يمكن استكشاف المزيد من الآثار الإيجابية من خلال دمج العلاج النفسي الجسماني [٣].

مصرح باستخدام علاجات SPRM مع المريضات المصابات بانتبازات بطانة الرحم.

علاج الألم

المسكنات المستخدمة لعلاج الانتباز الرحمي هي حمض أستيل ساليساليك (الأسبرين) أو ايبوبروفين أو ديكلوفيناك أو نابروكسين أو اندوميثاسين. وإلى الآن نفتقد دلائل التأثير الإيجابي لمضادات الروماتيزم ومضادات الالتهاب [٧] مع المريضات المصابات بانتبازات بطانة

Literature

- Haas, D., et al., Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. Arch Gynecol Obstet, 2012. 286(3): p. 667-70.
- J, H., Endometriose und Naturheilverfahren. Gyne, 2017. 01/2017.
- Ulrich, U., et al., National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. 74(12): p. 1104-1118.
- Juhasz-Boss, I., et al., Endometriosis: Survey of Current Diagnostic and Therapeutic Options and Latest Research Work. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. 74(8): p. 733-742.
- Harada, T., et al., Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril, 2009. 91(3): p. 675-81.
- Strowitzki, T., et al., Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. Hum Reprod, 2010. 25(3): p. 633-41.
- Allen, C., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD004753.
- Jacobson, T.Z., et al., WITHDRAWN: Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. CD001300.
- Duffy, J.M., et al., Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. CD011031.
- Healey, M., W.C. Ang, and C. Cheng, Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. Fertil Steril, 2010. 94(7): p. 2536-40.
- Abou-Setta, A.M., et al., Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. CD005072.
- Hart, R.J., et al., Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD004992.
- Busacca, M., et al., Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. Hum Reprod, 2001. 16(11): p. 2399-402.
- Fedele, L., et al., Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril, 2001. 75(3): p. 485-8.
- Bassi, M.A., et al., Quality of life after segmental resection of the rectosigmoid by laparoscopy in patients with deep infiltrating endometriosis with bowel involvement. J Minim Invasive Gynecol, 2011. 18(6): p. 730-3.
- Fedele, L., et al., Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fertil Steril, 1997. 68(3): p. 426-9.
- Bratby, M.J. and W.J. Walker, Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis—mid-term results. Eur J Radiol, 2009. 70(1): p. 128-32.
- Fukunishi, H., et al., Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. J Minim Invasive Gynecol, 2008. 15(5): p. 571-9.
- Hertlein, L., et al., [Unexplained pelvic pain: is it endometriosis?]. MMW Fortschr Med, 2012. 154(14): p. 64-7; quiz 68-9.
- Alessandro, P., et al., Research development of a new GnRH antagonist (Elagolix) for the treatment of endometriosis: a review of the literature. Arch Gynecol Obstet, 2017. 295(4): p. 827-832.
- Olive, D.L., Medical therapy of endometriosis. Semin Reprod Med, 2003. 21(2): p. 209-22.
- Muzii, L., et al., Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214(2): p. 203-11.
- Zorbas, K.A., K.P. Economopoulos, and N.F. Vlahos, Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. Arch Gynecol Obstet, 2015. 292(1): p. 37-43.
- Attar, E. and S.E. Bulun, Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? Fertil Steril, 2006. 85(5): p. 1307-18.
- Nawathe, A., et al., Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. BJOG, 2008. 115(7): p. 818-22.
- Merviel, P., et al., [Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis]. Gynecol Obstet Fertil, 2013. 41(9): p. 524-8.

ملخص البحث

إلى الآن لا توجد علاجات سببية لانتبازات بطانة الرحم. في حالات المريضات اللواتي تعانين من أعراض، يتمثل الهدف الأساس في الإزالة الكاملة لجميع آفات بطانة الرحم المنتبذة، ومعظمها عن طريق إجراء تنظيف البطن. إذا كانت مريضة انتباز بطانة الرحم لا تعاني من أعراض وليس لديها الرغبة في إنجاب أطفال فإن العلاج غير ضروري. وهناك استثناءات تتمثل في تدمير عضو مثل تضيق الرحم مع استسقاء كلوي متتالي ناتجة عن الآفات المنتبذة. ضرورة العلاج الفردي مع فريق العمل متعدد التخصصات للعلاج الجراحي من الارتشاح العميق لبطانة الرحم (على سبيل المثال الأمعاء والمثانة و/أو الحالب). يجب تقييم مدى الجراحة فيما يتعلق بالمرضاة ومخاطر الانتكاس. وهناك علاجات طبية أخرى مفيدة كبديل عن العلاجات الجراحية. تتشابه كفاءة وفعالية البروجيستاجينات وموانع الحمل الفموية المختلطة ومحفزات هرمون GnRH. ويعد أيضاً اللولب المطلق لهرمون ليفونورجيستريل خياراً فعالاً خاصة في حالات العضال الغدي الرحمي والارتشاح البطاني الرحمي العميق. لا يصرح حالياً باستخدام مثبطات الأروماتاز SPRMs.

Dr. Linda Hertlein (MD)
Dr. Alexander Burges (MD)
Ass.Prof. Dr. Fabian Trillsch (MD)
Dr. Bernd Kost (MD)
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)
Ass.Prof. Dr. Nina Rogenhofer (MD)

Department of Obstetrics and
Gynecology
University Hospital LMU Munich
Marchioninistr. 15
81377 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4400 0
Fax: ++49 - (0) 89 - 4400 767 24
Linda.Hertlein@med.uni-muenchen.de

PSMA-Directed Imaging and Radio- ligand Therapy for Prostate Cancer

مستخد الغشاء النووي للبروستاتا PSMA – التصوير الموجه والعلاج الإشعاعي لسرطان البروستاتا

Keywords

PSMA, nuclear medicine, positron emission tomography, therapy, lutetium, castration, metastases, prostate cancer, gallium

Introduction

Prostate cancer is today the most common malignant tumor worldwide in men. Despite significant improvements in diagnostic imaging and therapy a persistently high number of patients are dying from this disease. The recent introduction of new innovative ways to target prostate cancer with radioactively labelled substances appears very promising. The Department of Nuclear Medicine at the Universitätsklinikum Essen, Germany, among other leading centers worldwide is now offering this innovative imaging and therapy. The rationale behind this newly introduced technique is a principle which can be compared to the lock and key analogy (Fig. 1).

Many prostate cancers express a receptor called prostate specific membrane antigen (PSMA), which serves in the

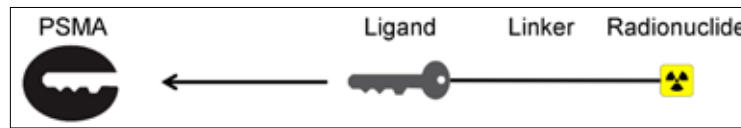


Fig. 1: Basic lock – key principle of radiolabeled PSMA ligands. Radiolabeled ligands bind to PSMA like a key to a lock.

الشكل ١: مبدأ القفل والمفتاح الأساسي للجائ PSMA الموسومة إشعاعياً. شبه عملية دمج اللجائن الموسومة إشعاعياً بجزيئات PSMA يعمل مماثل لعمل المفتاح في القفل.

used analogy as lock. Scientists recently discovered very specific ligands binding to the PSMA receptor [1, 2]. These specific ligands serve as the key of the employed lock and key analogy. The specific ligand can be labelled with a radionuclide, which - depending on the radionuclide chosen - can then be used for imaging or therapy. The spectrum of radionuclides currently used for labelling PSMA binding ligands comprise Gamma-, Beta- or Alpha-decaying radionuclides which can be used for imaging, therapy or both. Table 1 summarizes common radionuclides.

At Universitätsklinikum Essen we use for imaging mostly the positron emitting radionuclides ⁶⁸Ga- and ¹⁸F-PSMA, which allow PET imaging of the PSMA

البروستاتا PSMA والذي يلعب دور القفل في المبدأ المُستخدَم. تُظهر العديد من سرطانات البروستاتا مستقبلًا يسمى بالمستخد النوعي لغشاء البروستاتا PSMA والذي يلعب دور القفل في المبدأ المُستخدَم. [١، ٢]. وتلعب هذه اللجائن المحددة دور المفتاح في مبدأ القفل والمفتاح المُستخدَم. ويمكن وسم اللجائن المحددة بالنكوليد المشع، والذي يمكن استخدامه بعد ذلك في التصوير أو العلاج بناءً على النكوليد المشع الذي تم اختياره. ويشمل طيف النكوليد الإشعاعي المُستخدَم حالياً في وسم النكوليد الإشعاعي جاما أو بيتا أو النكوليد المتحللة، التي يمكن استخدامها للتصوير أو العلاج أو كليهما. الجدول ١ يلخص النوكليدات المشعة الشهيرة.

الكلمات المفتاحية

مستخد النوعي لغشاء البروستاتا PSMA – العلاج النووي – فحص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني – العلاج – اللوتيشيوم – استئصال الغدد التناسلية (الخصاء) – نقائل – سرطان البروستاتا – غاليوم.

مقدمة

يعد سرطان البروستاتا أحد أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً بين الرجال على مستوى العالم. هناك العديد من حالات الوفيات المستمرة بين المرضى رغم التطور الكبير في التصوير التشخيصي والعلاجات. عد إدخال وسائل حديثة لاستهداف سرطان البروستاتا بمواد موسومة إشعاعياً أمراً واعدًا ومبشراً. ويقدم الآن قسم العلاج النووي بمستشفى جامعة ايسين بألمانيا أحد المراكز الرائدة على مستوى العالم الأساليب العلاجية والتصويرية المبتكرة. والتفسير العلمي وراء هذا الأسلوب المقدم حديثاً هو المبدأ الذي يمكن تشبيهه بمبدأ القفل والمفتاح (شكل ١). تُظهر العديد من سرطانات البروستاتا مستقبلًا يسمى بالمستخد النوعي لغشاء

Table 1: Radioactive decay typically used in nuclear medicine

Radioactive Decay Typically Used in Nuclear Medicine					
Decay	Purpose	Emission	Mean energy per decay [keV]	Maximum penetration in tissue [mm]	Example
Alpha	Therapy	alpha/helium	1000-6000	0.1	Actinium-225
Beta-Minus	Therapy	electron	100-1000	3-10	Lutetium-177
Beta-Plus	PET	positron	200-800	Positron: 2-9, Annihilation: unlimited	Fluoride-18, Gallium-68
Gamma	SPECT	photon	100-200	unlimited	Technetium-99m

الجدول ١: التحلل الإشعاعي المُستخدَم عادة في الطب النووي

expression as hallmark of prostate cancer throughout the body (Fig. 2).

For therapeutic purpose the PSMA specific ligand is labeled with high energy beta or alpha emitters. Once taken up by the tumor tissue, therapeutic tracers deliver radiation locally. Radiation induces DNA damage which eventually leads to cell death and tumor shrinkage. Radiotherapy is started by i.v. application of the radiopharmaceutical to eventually reach all tumor cells throughout the body (systemic treatment). Imaging and therapy tracers binding at the same target can be applied for diagnosis and therapy of cancer. This approach is termed "theranostic". Gallium-68 PSMA ligands for PET imaging and Lutetium-177 PSMA ligands for radioligand therapy form such a theranostic pair for prostate cancer.

PSMA-Directed Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging
Prostate-specific membrane antigen (PSMA), also termed Glutamat Carboxypeptidase

Typ II, a protein bound to the outer surface of cells, is present at very high levels in prostate cancer. Levels of PSMA correlate with aggressiveness and Gleason Score [3, 4].

Several radiopharmaceuticals with high affinity to PSMA have been developed in the past [5, 6]. The Gallium-68 labeled ligand Ga-68 PSMA-HBED-CC is used in many centers in Germany and throughout the world for PET imaging (Fig. 2).

Afshar-Oromieh et al. demonstrated in a study on 37 patients superior tumor-to-background uptake and metastases detection of this ligand when compared to ^{18}F -Cholin PET [7]. High accuracy for the localization of recurrent prostate cancer has led to inclusion of ^{68}Ga -PSMA PET/CT in guidelines of the European Association of Urology in 2017 [8, 9]. Other studies prove superior accuracy for primary staging or restaging of prostate cancer [10]. Several Phase II/III clinical trials are underway to achieve approval of PSMA-directed PET/CT (clinicaltrials.gov: NCT02981368, NCT02940262).

المقطعي البوزيتروني ولجائن الليشيوم للمستخد PSMA زوجًا ثيرانوستكيًا لسرطان البروستاتا.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET الموجه بالمستخد PSMA لتصوير سرطان البروستاتا.

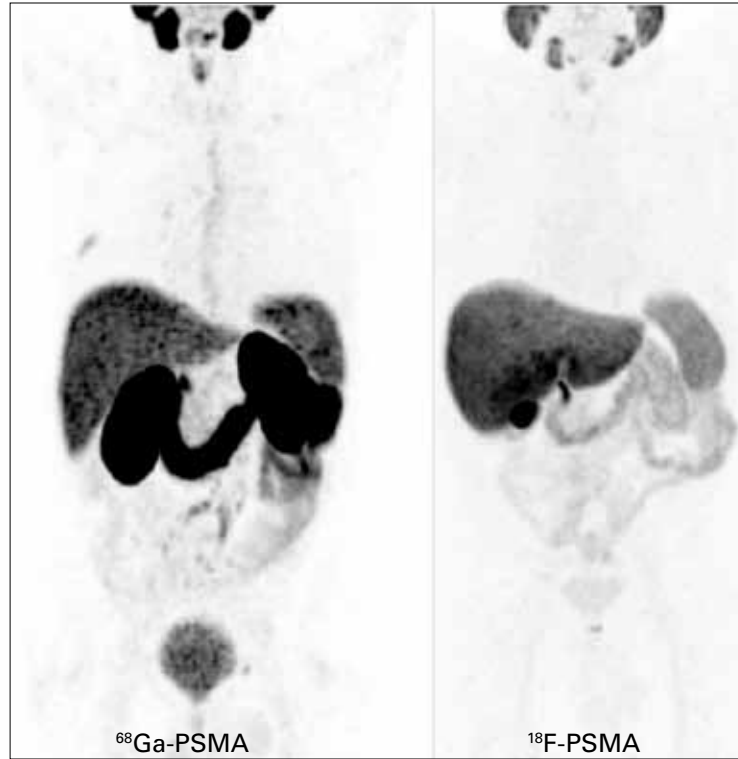
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET الموجه بالمستخد PSMA لتصوير سرطان البروستاتا. ويرتبط مستوى PSMA بالشراسة ومقياس غليسون [٣، ٤]. وقد تم تطوير العديد من الأدوية الإشعاعية ذات ألفة عالية للمستخد النوعي لغشاء البروستاتا في الماضي [٥، ٦]. وتستخدم لجائن الغاليوم ٦٨ الموسومة Ga-68 PSMA-HBED-CC في العديد من مراكز المانيا وعلى نطاق واسع من العالم في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (الشكل ٢).

ولقد أوضح Afshar-Oromieh وآخرون في دراسة أجريت على ٣٧ مريضًا تفوق امتصاص الورم على الخلفية والكشف عن النقيلات لهذا اللجين مقارنةً باللجين ^{18}F -Cholin PET [٧]. وقد أدت الدقة العالية لمعرفة موضع

ونستخدم في مستشفى جامعة ايسين النوكليدات المشعة ^{68}Ga و ^{18}F -PSMA المطلق للبوزيترونات والتي تسمح بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لتعبير PSMA بوصفه سمة مميزة لسرطان البروستاتا في الجسم (الشكل ٢).

ولأغراض علاجية توسم اللجائن الخاصة بالمستخد PSMA بمطلفات بيتا وألفا عالية الطاقة. تطلق القوائف المشعة العلاجية إشعاعًا موضعيًا بمجرد امتصاص أنسجة الورم لها. ويعمل الإشعاع على حث تلف الحمض النووي DNA الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى موت الخلية وتضائل الورم. ويبدأ العلاج الإشعاعي بتناول الدواء المشع عبر الوريد ليصل في نهاية المطاف إلى كل خلايا الورم في الجسم (علاج مجموعي). ويمكن تطبيق القوائف العلاجية والتصويرية الملتحمة في نفس الهدف لتشخيص وعلاج السرطان. ويسمى هذا الأسلوب اصطلاحًا «ثيرانوستك». وتشكل لجائن الغاليوم ٦٨ للمستخد PSMA المستخدمة في فحص التصوير

Fig. 2: Distribution of ^{68}Ga - and ^{18}F -labeled ligands of PSMA. High uptake is noted in salivary glands, liver (^{18}F), spleen and kidneys/bladder (^{68}Ga).



الشكل ٢: توزيع لجائن الغاليوم ^{68}Ga والفلور ^{18}F الموسومة الخاصة بالمستضد الغشاء النوعي للبروستاتا. لوحظ امتصاص عال للغدد اللعابية والكبد لمادة الفلور ^{18}F ، وفي الكليتين/ المثانة لمادة الغاليوم ^{68}Ga .

How is a PSMA PET/CT performed? PSMA PET/CT is an outpatient procedure involving intravenous application of the radiopharmaceutical in a PET imaging unit followed by a one to two hour waiting time. Examination time is typically below 20 minutes. Patients can eat and drink normally before the procedure. Prostate cancer therapy can typically be continued.

PSMA-Directed Radioligand Therapy of Metastatic Prostate Cancer

PSMA is present at high levels in nearly all prostate cancer lesions. Hormone therapy-refractory and dedifferentiated tumors demonstrate further increase in PSMA levels, making it an ideal target for therapy [11]. Accumulation of PSMA ligands is high in prostate cancer and low in surrounding organs, supporting safety

of PSMA-directed therapy. A phase II study using radiolabeled monoclonal antibodies demonstrated significant decrease in serum PSA level and significant improvement in survival in prostate cancer patients receiving the high-dose therapy [12]. However, therapy resulted in bone marrow suppression in more than half of patients. Radiopharmaceuticals were improved and the new generation of small ligands delivers tumor radiation at low levels of toxicity. The small Lutetium-177 labeled ligand ^{177}Lu -PSMA617 has been used for therapy in many centers worldwide. To demonstrate the efficacy of ^{177}Lu -PSMA617 radioligand therapy (RLT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, multiple German centers participated in a large multicentric retrospective analysis of 145 patients which demonstrated serum PSA

الأطعمة والمشروبات بشكل طبيعي قبل إجراء التصوير. وعادةً يمكن استمرار علاج سرطان البروستاتا.

العلاج باللجائن المشعة والموجهة

بالمستضد PSMA لسرطان البروستاتا النقلي يتواجد PSMA بمستويات عالية في كل الآفات السرطانية في البروستاتا تقريباً. وتسبب الأورام المقاومة للعلاجات الهرمونية والأورام غير المتميزة زيادة في مستويات المستضد PSMA مما يجعلها هدفاً مثالياً للعلاج [١١]. تتراكم لجائن المستضد PSMA بنسب مرتفعة في سرطان البروستاتا وتنخفض النسبة في الأعضاء المحيطة، مما يدعم الأمان في استخدام العلاجات الموجهة بالمستضد PSMA. أظهرت المرحلة الثانية من إحدى الدراسات استخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة الموسومة

سرطان البروستاتا المتكرر إلى إدراج PSMA PET/CT في الدليل الإرشادي للجمعية الأوروبية للمسالك البولية في عام ٢٠١٧ [٨، ٩]. وأثبتت دراسات أخرى الدقة الفائقة للتصنيف المرحلي الأولي أو إعادة تصنيف مراحل سرطان البروستاتا [١٠]. وهناك العديد من التجارب السريرية السارية للمرحلة الثانية والثالثة في طريقها لاعتماد PET/CT كإجراء لموجهة باستخدام PSMA (clinicaltrials.gov: NCT02981368, NCT02940262).

كيفية إجراء PSMA PET/CT؟ يُجرى PSMA PET/CT في العيادات الخارجية ويشمل تناول الأدوية الإشعاعية الوريدية في وحدة PET تتبعها فترة انتظار تتراوح من ساعة إلى ساعتين. ويستغرق عادةً وقت الفحص زمنًا أقل من ٢٠ دقيقة. ويسمح للمريض بتناول

decreases $\geq 50\%$ in 45% of patients. Forty-seven percent of patients responded with tumor shrinkage on PET/CT. In separate studies, significant pain relief occurred in 70% of patients, and quality of life (QoL) improved in 60% of patients [13-15]. Dose distribution and safety of ^{177}Lu -PSMA617 and similar compounds are favorable with few serious hematologic adverse events [14, 16-18]. Findings were confirmed in a smaller prospective Phase II trial from Australia (n=30, [19]). A large multi-center prospective trial (n=200) conducted at the University of California Los Angeles (UCLA) and Excel Diagnostics in Houston is underway to confirm the efficacy and safety of ^{177}Lu -PSMA617 therapy (clinicaltrials.gov: NCT03042312). Currently, ^{177}Lu -PSMA617 therapy is not approved, however many centers offer this therapy under compassionate use protocols. PSMA PET/CT is used to diagnose tumor burden before start of therapy and after each two cycles (Fig. 3).

How is a PSMA radioligand therapy performed? Patients undergo first a PSMA PET/CT scan on outpatient basis to confirm the PSMA expression of a metastatic prostate

cancer. If the kidney function is adequate the patient is admitted to the ward for two nights. During the hospital stay the intravenous application of the radiopharmaceutical is performed on day 1 and post-therapy images are acquired prior to discharge on day 3. Patients can eat and drink normally before the procedure, as well as during the hospitalization. Any potentially bone marrow-suppressing therapy has to be discontinued at least four weeks before the start of ^{177}Lu -PSMA617 therapy. Other prostate cancer therapy can typically be continued. Side effects include decreased levels of red blood cells or platelets (less than 15% of patients) and mild nausea.

Summary

PSMA-directed positron emission tomography and radioligand therapy are emerging options for imaging and therapy of prostate cancer. Ongoing trials demonstrate high accuracy of PSMA PET/CT and efficacy of PSMA radioligand therapy and aim at regulatory approval. Many centers worldwide offer PSMA-directed positron emission tomography and radioligand therapy under local regulation or compassionate use protocols.

من المرضى [١٣-١٥]. ويُفضل التوزيع الموجود لجرعات ^{177}Lu -PSMA617 وسلامة استخدامه هو والمركبات الشبيهة له، كونه مصحوبًا بعدد قليل من الوقائع الدموية العكسية الخطيرة [١٤، ١٦-١٨]. تأكيد النتائج في تجربة استباقية أخرى أصغر في المرحلة الثانية في استراليا (عدد الحالات ٣٠ حالة [١٩]). كما أجريت تجربة مستقبلية كبيرة متعددة المراكز في جامعة كاليفورنيا بلوس أنجلوس ودراسات تشخيصية جارية في هوستون للتأكد من كفاءة وصحة علاج ^{177}Lu -PSMA617 therapy (clinicaltrials.gov: NCT03042312) ورغم أن علاج ^{177}Lu -PSMA617 غير مُعتمد إلا أن العديد من المراكز تقدم هذا العلاج بموجب بروتوكولات إتاحة الاستخدام الرحيم. يستخدم PSMA PET/CT لتشخيص حمل الورم قبل الشروع في العلاج وبعد كل دورتين علاجيتين (الشكل ٣).

كيف يُجرى العلاج باللجان المشعة للمستضد PSMA في مستشفى جامعة آيسين؟ يخضع المرضى أولاً لإجراء PSMA PET/CT في العيادات الخارجية للتأكد من تعبير المستضد PSMA لسرطان البروستاتا النقلي.

إشعاعياً انخفاضاً كبيراً في مستوى المستضدات النوعية في البروستاتا PSA في المصل وتحسن كبير في البقاء مرضى سرطان البروستاتا الذين يتلقون العلاج بجرعة عالية [١٢]. إلا أن العلاج أدى إلى إخماد نخاع العظام في أكثر من نصف عدد المرضى. لقد تم تطوير الأدوية الإشعاعية وأضحى الجيل الجديد من اللجان الصغيرة يصدر إشعاعات للورم بمستويات سمية منخفضة. ويُستخدم لجين الليثيوم ^{177}Lu الصغير الموسوم ^{177}Lu -PSMA617 في العلاج في العديد من المراكز في جميع أرجاء العالم. ولتوضيح كفاءة علاج اللجان الإشعاعية ^{177}Lu -PSMA617 في المرضى ذوي الإصابة بمرض السرطان النقلي المقاوم للإخصاء، شاركت مراكز عديدة في ألمانيا في تحليل استعادي متعدد المراكز لعدد ١٤٥ مريض والتي أظهرت انخفاضاً في مصل المستضد النوعي للبروستاتا يصل إلى أكثر من $\leq 50\%$ في 45% من المرضى. واستجاب ما يقرب من سبع وأربعين بالمئة من المرضى في صورة تضائل للورم بعد إجراء PET/CT. وفي دراسات منفصلة أخرى، حدث تخفيف كبير للألم في نسبة 70% من المرضى، وتحسنت جودة الحياة (QoL) في نسبة 60%

Baseline
 ^{68}Ga -PSMA PET

Follow-up after two Cycles
of ^{177}Lu -PSMA617 Therapy

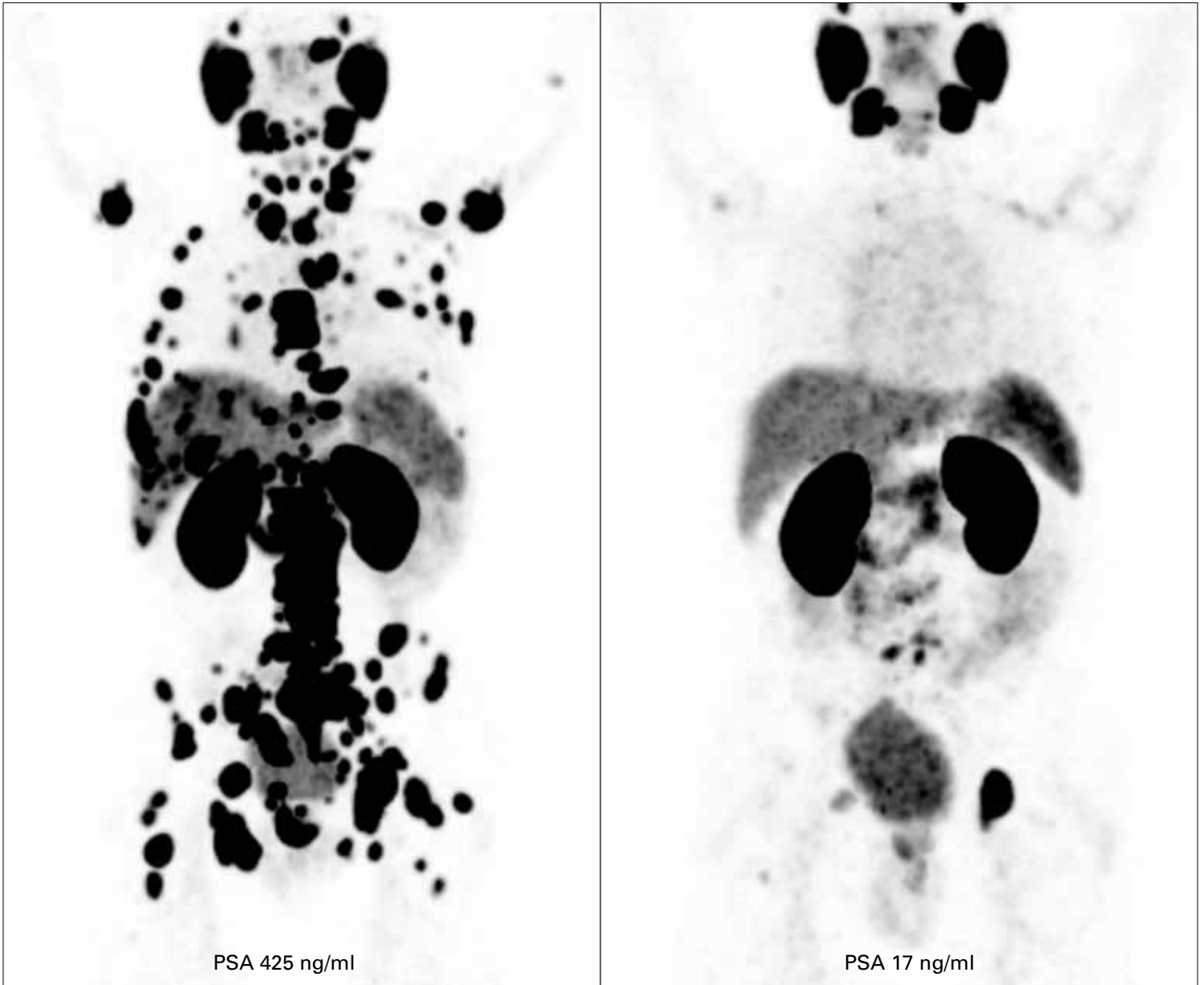


Fig. 3: ^{68}Ga -PSMA PET before (left) and after (right panel) ^{177}Lu -PSMA617 therapy. After two cycles of therapy, PSA and tumor burden decreased considerably. ^{177}Lu -PSMA617 therapy was continued.

الشكل ٣: ^{68}Ga -PSMA PET قبل (على اليسار) وبعد (القائمة اليمنى) علاج ^{177}Lu -PSMA617. انخفاض حمل الورم ومستوى المستضدات النوعية في البروستاتا بشكل كبير بعد دورتين علاجيتين. استمرار العلاج باستخدام ^{177}Lu -PSMA617.

Literature

- Eder, M., et al., 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*, 2012. 23(4): p. 688-97.
- Benesova, M., et al., Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 2015. 56(6): p. 914-20.
- Perner, S., et al., Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol*, 2007. 38(5): p. 696-701.
- Birtle, A.J., et al., Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of <10 ng/mL. *BJU Int*, 2005. 96(3): p. 303-7.
- Mease, R.C., C.A. Foss, and M.G. Pomper, PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem*, 2013. 13(8): p. 951-62.
- Barrett, J.A., et al., First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*, 2013. 54(3): p. 380-7.
- Afshar-Oromieh, A., et al., Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41(1): p. 11-20.
- Eiber, M., et al., Evaluation of Hybrid (68)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 2015. 56(5): p. 668-74.
- Mottet, N., et al., Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*, 2017.
- Maurer, T., et al., Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*, 2016. 195(5): p. 1436-43.
- Ghosh, A. and W.D. Heston, Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*, 2004. 91(3): p. 528-39.
- Tagawa, S.T., et al., Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2013. 19(18): p. 5182-91.
- Baum, R.P., et al., 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*, 2016. 57(7): p. 1006-13.
- Rahbar, K., et al., German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*, 2017. 58(1): p. 85-90.
- Fendler, W.P., et al., Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*, 2017. 8(2): p. 3581-3590.
- Okamoto, S., et al., Radiation Dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med*, 2017. 58(3): p. 445-450.
- Herrmann, K., et al., Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56(6): p. 855-61.
- Delker, A., et al., Dosimetry for (177) Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43(1): p. 42-51.
- Hofman, M.S., et al., Lutetium-177 PSMA (LuPSMA) theranostics phase II trial: Efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA. *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl_5).

Ass.Prof. Dr. Wolfgang Fendler (MD)
Dr. Thorsten Poeppel (MD)
Prof. Dr. Ken Herrmann (MD)

المراكز التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الموجه بالمستضد PSMA بموجب لوائح محلية أو استخدام بروتوكولات إتاحة الاستخدام الرحيم.

إذا كانت وظائف الكلية جيدة يودع المريض في المستشفى لمدة ليلتين. وأثناء الإقامة في المستشفى يتناول المريض الأدوية الإشعاعية الوريدية في اليوم الأول ويتطلب إجراء تصوير بعد العلاج قبل الخروج في اليوم الثالث. وبإمكان المريض تناول الأطعمة والمشروبات بشكل طبيعي قبل تنفيذ الإجراء وأثناء الإقامة في المستشفى أيضاً. ويجب الإقلاع عن تناول أي علاج محتمل أن يسبب إخماداً لنخاع العظام قبل ٤ أسابيع على الأقل من الشروع في علاج 177Lu-PSMA617. وعادةً يمكن الاستمرار في العلاجات الأخرى لسرطان البروستاتا. تشمل الأعراض الجانبية للعلاج انخفاضاً في خلايا الدم الحمراء أو الصفائح الدموية (في أقل من ١٥٪ من المرضى) وغثيان طفيف.

ملخص البحث

يُعد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الموجه بالمستضد PSMA والعلاج باللجان المشعة من الخيارات الناشئة للتصوير والعلاج من سرطان البروستاتا. توضح التجارب الجارية دقة عالية لاستخدام PSMA PET/CT وكفاءة عالية للعلاج باللجان المشعة الموجهة بالمستضد PSMA واستهدافهما للحصول على اعتماد تنظيمي. تستخدم العديد من

Department of Nuclear Medicine
Essen University Medical Center
Hufeland Str. 55
45122 Essen, Germany
www.uk-essen.de/nuklearmedizin/
Ken.Herrmann@uk-essen.de
Wolfgang.Fendler@uk-essen.de

Cystic Tumors of the Pancreas

أورام البنكرياس الكيسية

Introduction

The diagnosis of cystic lesions of the pancreas increased continuously over the past decades due to advances in imaging modalities [1]. The probability of detection of a cystic lesion of the pancreas by chance in an asymptomatic patient receiving abdominal MRI lies around 13.5% [2]. After diagnosis of a cystic lesion there is always the question on how to proceed and also to give the patient confidence besides the diagnosis of a pancreatic lesion. Thus, the decision between conservative surveillance and surgical therapy has to be carefully chosen – always in respect of risk of malignancy of the lesion and comorbidities and associated perioperative risks of the patient. Under the various entities of pancreatic lesions, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), serous cystic neoplasms (SCN), mucinous cystic neoplasms (MCN) and solid pseudopapillary neoplasms (SPN) play a key role [3]. In the following, it will be discussed how to proceed after diagnosis of such cystic pancreatic lesion. Here multiple guidelines of differ-

ent expert groups are available to support clinicians in their decisions [4-8]. Furthermore, we will focus of the effect of centralism in the field of pancreatic surgery, if resection of the cystic lesions has to be undertaken.

Diagnostic Methods

Imaging

After diagnosis of a cystic pancreatic lesion it has to be further classified. To differentiate pancreatic cystic lesions, MRI is the preferred imaging method [8]. Also, for follow-up surveillance MRI should be performed, to minimize radiation exposure. CT can be used in patients with suspected chronic pancreatitis to identify calcifications and for detection of associated pseudocysts. Additionally, CT should be performed in cases in whom pancreatic cancer is suspected.

Endosonography (EUS)

EUS is helpful as an additional diagnostic tool together with MRI and CT. Contrast enhanced EUS can detect hypervascularized mural nodules, septations or solid masses

تلك الآفات البنكرياسية الكيسية.

لدينا دلائل إرشادية متعددة لمجموعات مختلفة من الخبراء لدعم الأطباء عند اتخاذ القرار [٤-٨]. بالإضافة إلى ذلك، سنركز على تأثير المركزية في مجال جراحة البنكرياس إذا لزم استئصال الآفات الكيسية.

الوسائل التشخيصية

التصوير

بعد تشخيص آفة كيسية بنكرياسية ينبغي تصنيفها. التصوير بالرنين المغناطيسي هو الوسيلة المفضلة للفرقة ما بين آفات البنكرياس الكيسية [٨]. كما ينبغي إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي لمراقبة الحالة عند المتابعة لتقليل التعرض للإشعاع. يمكن استخدام الأشعة المقطعية مع المرضى المشتبه في إصابتهم بالتهاب البنكرياس المزمن للتعرف على التكتلات واكتشاف الكيسات الكاذبة المصاحبة. أضف إلى ذلك أن التصوير بالأشعة المقطعية ينبغي أن يُجرى في الحالات التي يُشتبه في إصابتها بسرطان البنكرياس.

مقدمة

لقد زاد تشخيص آفات البنكرياس الكيسية باستمرار خلال العقود الماضية؛ وذلك نتيجة للتطور الحاصل في وسائل التصوير [١]. إن احتمالية اكتشاف آفة كيسية بالبنكرياس بالصدفة في مريض عديم الأعراض يُجرى له تصوير على البطن بالرنين المغناطيسي تقع في حدود ١٣,٥٪ [٢]. بعد تشخيص آفة كيسية يوجد دائماً تساؤل عن كيفية المواصله وإعطاء المريض الثقة إلى جانب تشخيص وجود آفة بنكرياسية. لذا، فإن اتخاذ قرار ما بين المراقبة التحفظية والعلاج الجراحي يجب أن يتم بعناية – واضعين دائماً في الاعتبار احتمالية خباثة الآفة والمرض المشترك ومخاطر الفترة المحيطة بالجراحة المصاحبة للمريض. من بين التصنيفات المتنوعة لآفات البنكرياس، فإن الأورام الحليمية الموسينية داخل القنوات (IPMN) والأورام الكيسية المصلية (SCN) والأورام الموسينية الكيسية (MCN) والأورام الحليمية الكاذبة (SPN) تلعب دوراً مفتاحياً [٣]. سنناقش فيما يلي كيفية المواصله بعد تشخيص مثل

urging for evaluation of fine needle aspiration (FNA) of the lesion due to their high risk of malignancy [9]. On the other hand, FNA should only be performed when a clear change in management is expected from its result.

Biomarkers

Different biomarkers play a minor role in differentiation of pancreatic cystic lesions during routine diagnostic workup. If malignant transformation of IPMN is suspected, serum cancer antigen 19.9 (CA 19.9) can be evaluated [10]. Furthermore, mutations in GNAS and KRAS in the cystic fluid aspirate can help identifying mucin producing cystic lesions [11].

Different Entities of Cystic Pancreatic Tumors

IPMN (Fig. 1, 2)

Intraductal papillary mucinous neoplasms originate from the main pancreatic duct or its branches. Men are more commonly affected by IPMN at a mean age of 60 - 70 years (30 - 94 years). IPMN are most frequently located in the main duct and its branches in

the pancreatic parenchyma. Symptoms range from unspecific abdominal pain to weight loss, jaundice, pancreatitis and diabetes mellitus.

IPMN can be classified as main-duct (MD) IPMN, branch-duct (BD) IPMN and mixed-type (MT) IPMN, depending on its location within the pancreatic ductal system. Surgery should be evaluated in all patients suffering from MD-IPMN with a duct dilatation ≥ 5 mm, in order to perform resection before development of malignancy. A MD-IPMN with pancreatic duct ≥ 10 mm constitutes an absolute indication for resection as risk of malignancy is high. In cases of MD-IPMN with a duct dilatation of 5 - 9.9 mm there is a relative indication for surgery and indication for resection has to be even more patient orientated. In elderly patients suffering from comorbidities surveillance within a 6 months interval using MRI is appropriate while young and fit for surgery patients may profit from an early resection [12]. Patients with IPMN who are fit for surgery without an indica-

أن يساعدا في التعرف على الآفات الكيسية المنتجة للميوسين [١١].

التصنيفات المختلفة لأورام البنكرياس الكيسية

الأورام الحليمية الموسينية داخل القنوات (IPMN) (الشكل ١، ٢)
الأورام الحليمية الموسينية داخل القنوات تنشأ من القناة البنكرياسية أو فروعها، IPMN أكثر شيوعاً عند الرجال عند متوسط سن ٦٠-٧٠ عاماً (٣٠-٩٤ عاماً). IPMN يقع أكثر الأحيان في القناة الرئيسية وفروعها بمتن البنكرياس. تتراوح الأعراض ما بين ألم بالبطن غير محدد إلى فقدان الوزن واليرقان والتهاب البنكرياس وسكري البول. يمكن تصنيف IPMN إلى الأورام الحليمية الموسينية داخل القناة الرئيسية MD IPMN والأورام الحليمية الموسينية داخل القنوات الفرعية MT IPMN والأورام الحليمية الموسينية داخل القنوات من النوع المختلط. ينبغي تقييم إجراء جراحة لجميع المرضى الذين يعانون من MD-IPMN المصاحب بتوسع في القناة مقداره ≤ 5 مم؛ لكي يُجرى استئصال قبل ظهور

تخطيط الصدى (السونار) بالتنظير الداخلي (EUS)

يعتبر السونار التنظيري (EUS) أداة تشخيصية إضافية مفيدة إلى جانب الرنين المغناطيسي والأشعة المقطعية. السونار التنظيري المعزز بالتباين يمكنه اكتشاف العقيدات الجدارية المفرطة الأوعية الدموية أو الحواجز أو الكتل الصلبة المحتاجة إلى تقييم عن طريق شفط الآفة بإبرة رفيعة (FNA) بسبب الاحتمال المرتفع للخباثة [٩]. على الناحية الأخرى، فإن الشفط بإبرة رفيعة ينبغي أن يُجرى فقط في حالة توقع حدوث تغيير في المعالجة بعد ظهور نتيجة الشفط.

الواسمات البيولوجية
تلعب الواسمات البيولوجية المختلفة دوراً صغيراً في تفريق الآفات الكيسية البنكرياسية أثناء الفحص التشخيصي الروتيني. إذا اشتبه في تحول خباثي لورم حليمي موسيني داخل القنوات، يمكن حينئذ تقييم مستوى مضاد السرطان المصلي ١٩,٩ (CA ١٩,٩) [١٠]. بالإضافة إلى ذلك، فإن طفرات الجينين GNAS و KRAS في السائل المشفوط من الكيس يمكن

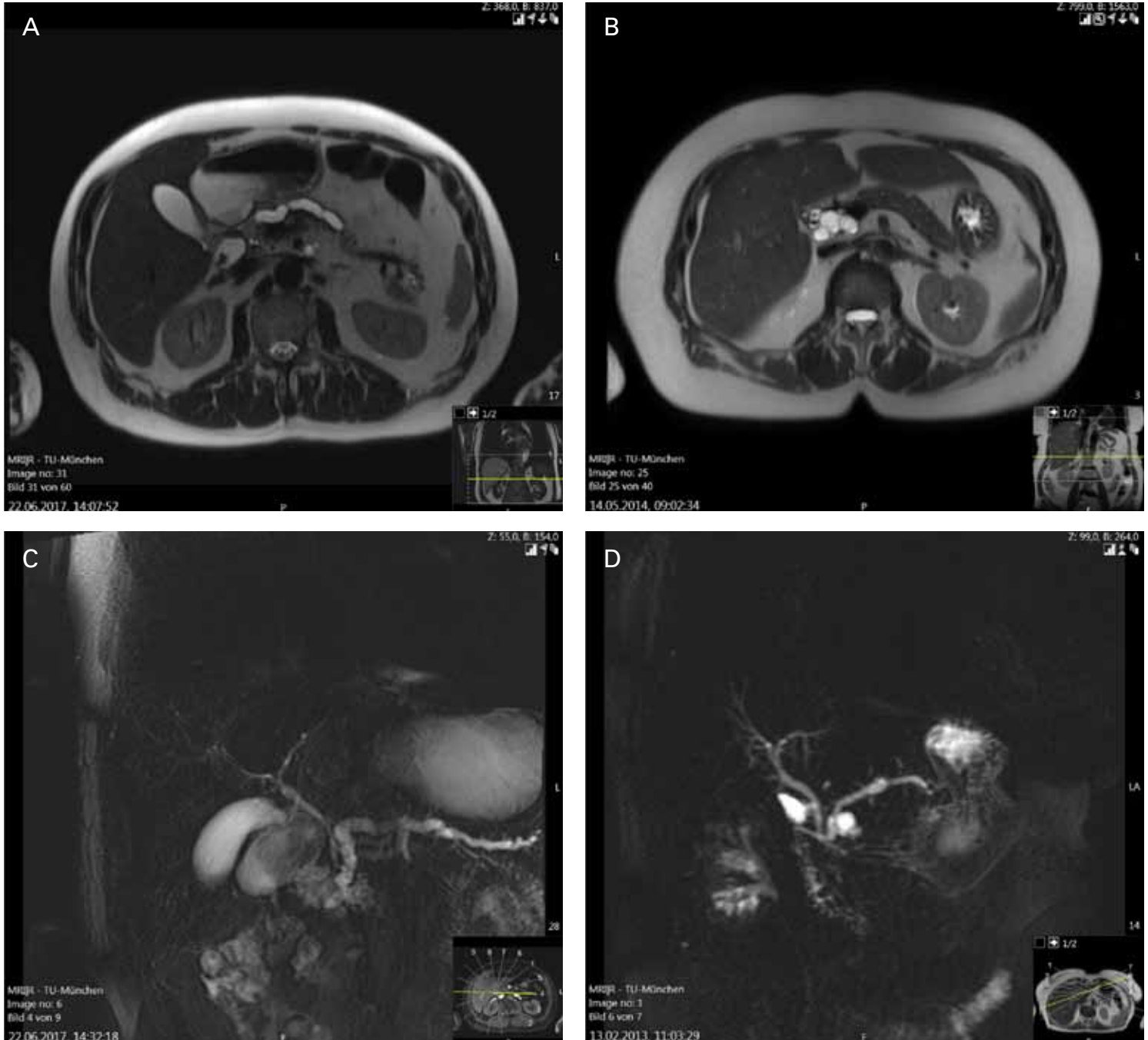


Fig. 1: T2-weighted MRI scans of MD-IPMN (A) and MT-IPMN (B); MRCP of MD-IPMN (C) and MT-IPMN (D)

tion for resection should be followed life-long [13]. Patients with mixed type IPMN should be managed as patients with MD-IPMN, as risk for malignancy is comparable [14]. In patients with BD-IPMN mural nodules with contrast enhancement ≥ 5 mm, solid mass, high

grade dysplasia or cancer in cytology as well as jaundice constitute absolute indications for surgery. Elevated CA 19.9 > 37 U/ml, diameter of the cystic lesion of ≥ 40 mm, mural nodules > 5 mm, growth rate ≥ 5 mm / year and new onset symptoms (diabetes, pancrea-

توجيهًا نحو المريض. في كبار السن الذين يعانون من أمراض مشتركة فإنه من المناسب المراقبة مع وجود فواصل زمنية مدتها ٦ أشهر يُجرى فيها تصوير بالرنين المغناطيسي، بينما الشباب الصالح لإجراء جراحة قد يستفيدون من استئصال مبكر [١٢].

خباثة. يُمثل ورم MD-IPMN المصاحب بقناة بنكرياسية ≤ 10 مم داعيًا مطلقًا للاستئصال؛ حيث احتمالية الخباثة مرتفعة. في حالة MD-IPMN المصاحبة بتوسع في القناة مقداره ٥ - ٩,٩ مم يوجد داع نسبي للجراحة وينبغي أن يكون داعي الاستئصال أكثر

titis) constitute relative indication for resection of BD-IPMN. If resection for IPMN is performed, it should follow the rules of an oncological resection [15]. During resection, frozen section should be performed to evaluate resection margin and resection should be expanded until at least low-grade dysplasia is reached at the resection margin. After resection a systematic follow-up should be performed every 6 months for 2 years followed by regular controls.

MCN (Fig. 3C)

Mucinous cystic neoplasms do not have a connection to the pancreatic duct system and consist of mucin producing epithelium with ovarian like stroma. They occur nearly exclusively in females at a peak mean age of 49 years (20 – 82 years). The predominant localization is the corpus or the tail of the pancreas. Symptoms may occur due to compression of surrounding structures. While jaundice is less common, patients with MCN frequently present with diabetes mellitus. Imaging shows a described mass with one or more sub-segments. In case of symptoms due to MCN, size of ≥ 40 mm or worrisome features (mural nodules) a resection of MCN is recommended [16]. If the size

of the MCN is below 30 mm, a systematic surveillance similar to that of IPMN is appropriate [16]. Between 30 and 40 mm a multifactorial evaluation of perioperative risk factors has to be balanced against risk of malignant transformation. If surveillance is appropriate, MRI and/or EUS should be performed every 6 months in the first year followed by surveillance every 12 months, as long as the patient is fit for surgery [6]. The resection should follow oncological principles, if malignancy is suspected.

SCN (Fig. 3A)

Nearly all of the serous cystic neoplasms are benign as the serous cystadenoma, which can occur as a serous microcystic adenoma or a serous oligocystic adenoma. The serous microcystic adenoma consists of many small cysts and is found predominantly in women (70 %) at a mean age of 66 years (34 – 91 years). It is mainly localized in the pancreatic corpus or tail.

While one third is detected by chance in abdominal imaging, two thirds of the patients present with unspecific abdominal symptoms like pain, nausea and weight loss. Jaundice is not common. In imaging it presents as a multilocular hypervascularized cyst with sharp

الأورام الموصينية الكيسية MCN (الشكل 3C)

لا يوجد تواصل بين الأورام الموصينية الكيسية ونظام القنوات البنكرياسية وتحتوي على ظهارة منتجة للميوسين بسدى تشبه سدى المبيض. وهي تظهر شبه حصرياً في الإناث وذروة ظهورها عند متوسط عمر ٤٩ عاماً (٢٠ – ٨٢ عاماً). وموضعها السائد في جسم أو ذيل البنكرياس. قد تظهر الأعراض نتيجة انضغاط البنى المحيطة. بينما الإصابة باليرقان أقل شيوعاً، إلا أن المرضى المصابين بورم MCN يُصابون أكثر الأحيان بداء السكري. يُظهر التصوير كتلة موصوفة بوجود جزء واحد فرعي أو أكثر. في حال وجود أعراض نتيجة ورم MCN حجمه ≤ 40 مم أو وجود خصائص مُقلقة (عقيدات جدارية)، فإنه يُوصى بإجراء استئصال له [١٦]. إذا كان حجم ورم MCN أقل من ٣٠ مم فإنه من المناسب إجراء مراقبة شبيهة بالمُجرّاه لورم IPMN [١٦]. إذا كان حجم الورم ما بين ٣٠ و ٤٠ مم فإنه ينبغي الموازنة بين تقييم متعدد العوامل لعوامل الخطر المصاحبة للجراحة واحتمالية التحوّل الخباثي. إذا كانت المراقبة مناسبة للحالة، فينبغي إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي و/أو بالسونار التنظيري كل ٦ أشهر في العام الأول، تتبعه مراقبة كل ١٢

المصابون بورم IPMN الصالحون لإجراء جراحة وليس لديهم دواعي للاستئصال ينبغي متابعتهم مدى الحياة [١٣]. المرضى المصابون بالنوع المختلط من IPMN ينبغي معالجتهم مثل مرضى MD-IPMN؛ حيث أن احتمالية الخباثة مشابهة [١٤]. عند مرضى BD-IPMN فإن ظهور عقيدات جدارية في التصوير المعزز بالتباين ≤ 5 مم أو وجود كتلة صلبة أو خلل تنسجي ذو درجة عالية أو سرطان ظاهر بالسيستولوجيا علاوة على اليرقان أيضاً تمثل دواعي مطلقة للجراحة. إن وجود مستويات مرتفعة للواسم CA١٩,٩ لمستوى < 37 وحدة/مليتر ووجود آفة كيسية بقطر ≤ 40 مم أو عقيدات جدارية < 5 مم ومعدل نمو ≤ 5 مم / سنة ووجود أعراض ذات بداية حديثة (السكري أو التهاب البنكرياس)، تمثل دواعي نسبية للجراحة عند مرضى BD-IPMN. إذا أُجري استئصال لورم IPMN، ينبغي أن تُتبع مبادئ استئصال الأورام [١٥]. أثناء الاستئصال، ينبغي إجراء مقطع تجميدي لتقييم حواف الاستئصال ومد الاستئصال إلى أن يظهر خلل تنسجي ذو درجة منخفضة عند حواف الاستئصال. بعد الاستئصال ينبغي إجراء متابعة منظمة كل ٦ أشهر لمدة سنتين متبوعة بمراقبة دورية.

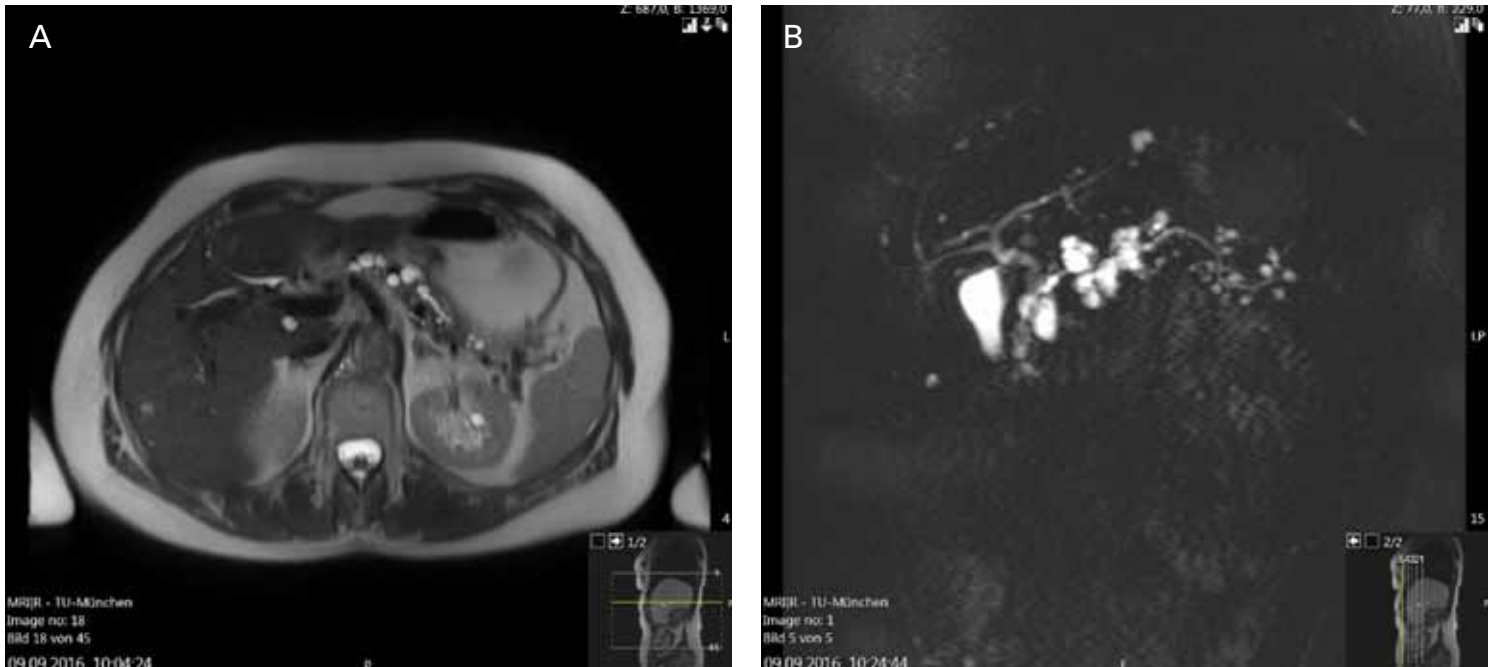


Fig. 2: T2-weighted MRI scan of BD-IPMN (A); MRCP of BD-IPMN (B)

circumscription and a central scar. The serous oligocystic adenoma is formed by few large cysts. Their incidence is smaller than that of serous microcystic adenomas with a peak mean age of 65 years (30 – 69 years) and no difference in gender. Serous oligocystic adenomas are found predominantly in the head and the corpus of the pancreas. As in serous microcystic adenomas symptoms are unspecific, but steatorrhea or jaundice can

occur due to localization in the pancreatic head. In cases of a clear diagnosis of an SCN asymptomatic patients should be followed for 1 year. After that, follow up is only recommended if symptoms occur. SCN should be resected if there is compromise of surrounding organs.

SPN (Fig. 3B)

Solid pseudopapillary neoplasm are in most cases benign, affect young females at a mean

few years. It is a rare pancreatic tumor. It is characterized by a large, well-circumscribed, solid, and hemorrhagic mass. It is often found in the head and body of the pancreas. It is more common in young women. The histology shows a solid proliferation of uniform cells with a central scar. The prognosis is good, but it can be life-threatening if it is not resected. The treatment is surgical resection. The recurrence rate is low. The follow-up is recommended for 1 year. After that, follow up is only recommended if symptoms occur. SCN should be resected if there is compromise of surrounding organs.

شهرًا ما دام المريض صالح لإجراء جراحة [٦]. في حال الشك في وجود خباثة، ينبغي أن تُتبع مبادئ الأورام في الاستئصال.

الأورام الكيسية المصلية SCN (الشكل ٣أ)

تقريبًا جميع الأورام الكيسية المصلية تكون حميدة مثل الورم الغدي الكيسي المصلي، والذي قد يظهر في صورة ورم غدي مصلي دقيق الكيسات أو ورم غدي مصلي

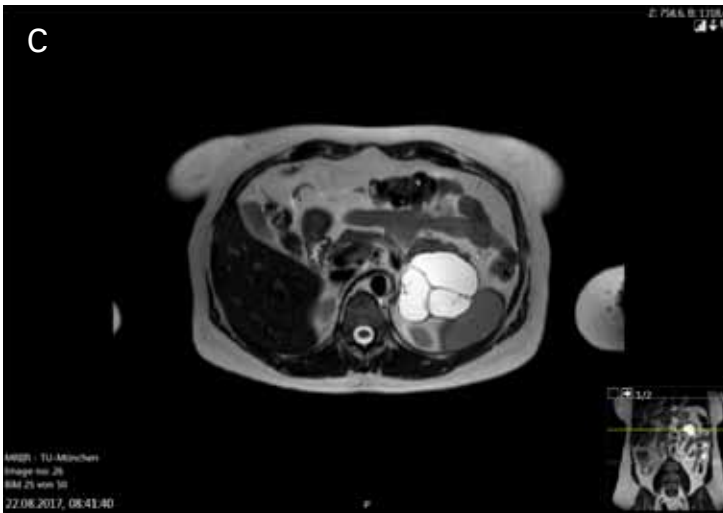
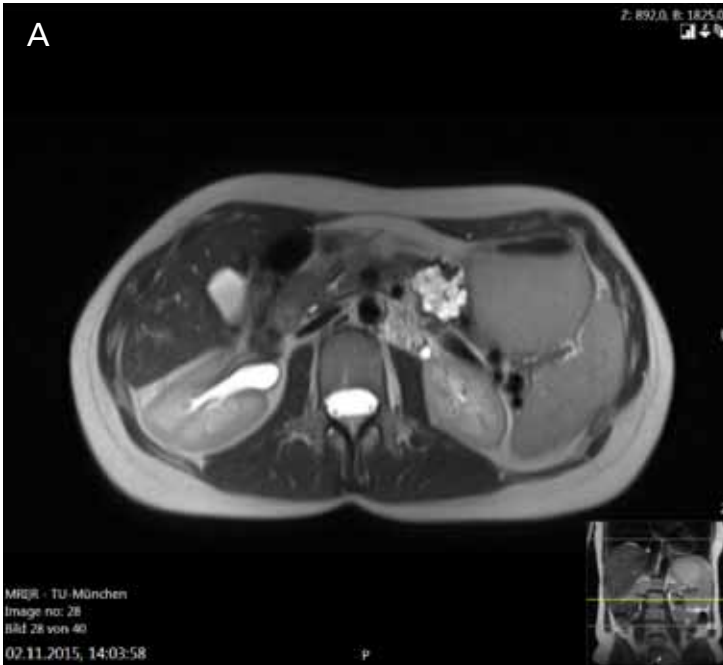


Fig. 3: T2-weighted MRI-scans of
A: SCN
B: SPN
C: MCN

age of 35 years (8 – 67 years) and occur in the whole pancreas. Symptoms are unspecific and most diagnosis is made by chance. Imaging shows a cystic and solid mass, with contrast medium enhancement of the solid sub-segments. Resection of SPN is recommended [17]. Even in cases of metastatic or recurrent disease a radical resection is recommended, due to its good long-term outcomes [18].

Pancreatic surgery should be performed at high-volume centers

Albeit constant advances in perioperative treatment, pancreatic surgery is still accompanied by high rates of morbidity and mortality. A study from 2016 comprising 58003 pancreatic resections between 2009 and 2013 revealed a nationwide mortality of 10.1 % in Germany [19]. Furthermore, there is a clear association between hospital-volume and

وَجَسْمِ الْبَنْكْرِاسِ. وَكَمَا هُوَ الْحَالُ فِي الْأَوْرَامِ الْغَدِيَّةِ الْمَصْلِيَّةِ دَقِيقَةً الْكَيْسَاتِ فَالْأَعْرَاضُ غَيْرُ مُحَدَّدَةٍ، إِلَّا أَنَّهُ قَدْ يَوْجَدُ إِسْهَالٌ دَهْنِيٌّ أَوْ يَرْقَانٌ نَتِيجَةً مَوْضِعِ الْوَرَمِ بِرَأْسِ الْبَنْكْرِاسِ. فِي حَالِ وُجُودِ تَشْخِصٍ وَاضِحٍ بِوَرَمِ SCN، يَنْبَغِي مُتَابَعَةُ الْمَرْضَى عَدِيمِي الْأَعْرَاضِ لِمُدَّةِ عَامٍ وَاحِدٍ. بَعْدَ ذَلِكَ، يُوصَى بِالْمُتَابَعَةِ فَقَطْ إِذَا ظَهَرَتْ أَعْرَاضٌ. وَيَنْبَغِي اسْتِنْصَالُ وَرَمِ SCN إِذَا وَجَدَ خَطَرٌ عَلَى الْأَعْضَاءِ الْمَحِيطَةِ.

بِالتصاوير على هيئة كيس مفرط الأوعية الدموية متعدد المساكن بحدود حادة وندبة مركزية. الورم الغدي المصلي قليل الكيسات يتكون من بعض الكيسات الكبيرة القليلة. وورودهم أقل من ورود الأورام الغدية المصلية دقيقة الكيسات، وذروة ظهوره عند متوسط عمر ٦٥ عامًا (٣٠-٦٩ عامًا) ولا يوجد فارق من حيث الجنس. تتواجد الأورام الغدية المصلية دقيقة التكيسات في رأس

rates of mortality [20]. This volume-mortality relationship was further investigated by Krautz et al. They performed a database analysis of 60858 pancreatic resections between 2009 and 2014 in Germany. Resections included pancreaticoduodenectomies, total pancreatectomies, distal resections and segmental resections.

Hospital volume was separated in quintiles and surgery related in-hospital death analyzed as the primary outcome according to those quintiles.

As a secondary outcome, failure to recuse was investigated. In the very low volume group (398 ± 8.5 hospitals) 5.1 ± 3.7 pancreatic resections were performed. In the highest volume group (15 ± 0.8 hospitals) there were 133.8 ± 95.7 pancreatic resections performed per year. In-hospital mortality was inversely correlated with volume, as there were 6.1% deaths in the highest volume group in comparison with 13.0% in the lowest volume group resulting in an odds ratio of 0.47 (95% CI 0.41 – 0.54) in favor of high-volume centers. By theoretical increase in hospital-volume of 50 pancreatic resections per year, there would be a significant risk reduction achievable (OR: 0.90; 95% CI 0.85-0.96). Furthermore, failure to recuse was significantly lower in

high-volume centers. When looking at resection for pancreatic cancer, operation at a high-volume center is associated with an improved 30-day survival (mortality: 2.0% vs. 6.3% ($p < 0.01$)) as well as long term survival (20.3 months vs. 15.7 months). Additionally, radicalness of resections is significantly better at high-volume centers concerning lymph node dissection (16 vs. 11; $p < 0.01$) as well as R1 resection (20.5% vs. 25.9%; $p = 0.01$) [21].

Thus, these data clearly show, that pancreatic surgery should be performed at high-volume centers. In these institutions surgeons are specifically trained for complex operations and have a high operative experience, which has been shown to be of specific relevance to improve outcome after surgery [22].

التحقيق في هذه العلاقة بين التدفق والوفيات. فقد أجروا تحليلاً لقاعدة بيانات ٦٠٨٥٨ حالة استئصال ما بين ٢٠٠٩ و ٢٠١٤ بألمانيا. تضمنت الاستئصالات حالات استئصال البنكرياس والإثنا عشر وحالات استئصال كامل للبنكرياس وحالات استئصال قاص واستئصال قطعي.

فُصل تدفق المستشفى إلى أخماس وحُللت الوفيات الحاصلة داخل المستشفى المتعلقة بالجراحة باعتبارها النتيجة الأولية طبقاً لتلك الأقسام.

وحققنا في مسألة فشل إنقاذ المريض باعتبارها نتيجة ثانوية. في المجموعة ذات التدفق المنخفض جداً ($8,5 \pm 3,7$ مستشفى) أُجري ٥,١ $\pm 3,7$ استئصال للبنكرياس. في المجموعة ذات أعلى تدفق ($15 \pm 0,8$ مستشفى) كان يُجرى ١٣٣,٨ $\pm 95,7$ استئصالاً للبنكرياس كل عام. الوفيات داخل المستشفيات كانت ذات علاقة عكسية مع التدفق؛ حيث أن الوفيات كانت نسبتها ٦,١٪ في المجموعة ذات أعلى تدفق بالمقارنة بالمجموعة ذات أقل تدفق التي كانت النسبة فيها ١٣,٠٪ مما أدى إلى وجود نسبة أرجحية ٠,٤٧ (٩٥٪ CI ٠,٤١ – ٠,٥٤) في صالح المراكز ذات التدفق العالي. عن طريق الزيادة النظرية في

الأورام الحليمية الكاذبة SPN (الشكل ٣B) الأورام الحليمية الكاذبة الصلبة في معظم الحالات حميدة، وتصيب الإناث الصغار عند متوسط عمر ٣٥ عاماً (٦٧–٨ عاماً) وتظهر في كامل البنكرياس. الأعراض غير محددة ومعظم التشخيصات تكون بالصدفة. يُظهر التصوير وجود كيس وكتلة صلبة مع تعزيز مادة التباين للأجزاء الفرعية الصلبة. يُوصى باستئصال ورم SPN [١٧]. وحتى في حالات وجود داء نقيلي أو ناكس فإنه يُوصى بالاستئصال الجذري؛ وذلك بسبب نتائجه الجيدة على المدى الطويل [١٨].

ينبغي إجراء جراحة البنكرياس بالمراكز ذات التدفق العالي للحالات رغم التطورات المستمرة في العلاج المصاحب للجراحة، فإن جراحة البنكرياس لا تزال مصحوبة بنسبة عالية من المراضة والوفيات. أظهرت دراسة في عام ٢٠١٦ أُجريت على ٥٨٠٠٣ حالة استئصال للبنكرياس ما بين ٢٠٠٩ و ٢٠١٣ وجود نسبة وفيات ١٠,١٪ على المستوى الوطني في ألمانيا [١٩].

بالإضافة إلى ذلك، يوجد ارتباط واضح بين المستوى التدفقي للمستشفى ونسبة الوفيات [٢٠]. أُجري كراوتز وآخرون مزيداً من

Literature

1. Zhang, X.M., et al., Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*, 2002. 223(2): p. 547-53.
2. Lee, K.S., et al., Prevalence of Incidental Pancreatic Cysts in the Adult Population on MR Imaging. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010. 105(9): p. 2079-2084.
3. Kosmahl, M., et al., Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Archiv*, 2004. 445(2).
4. Tanaka, M., et al., International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*, 2006. 6(1-2): p. 17-32.
5. Tanaka, M., et al., International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*, 2012. 12(3): p. 183-97.
6. Del Chiaro, M., et al., European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*, 2013. 45(9): p. 703-11.
7. Vege, S.S., et al., American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 2015. 148(4): p. 819-22; quiz 12-3.
8. European Study Group on Cystic Tumours of the P., European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 2018. 67(5): p. 789-804.
9. Kamata, K., et al., Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*, 2016. 48(1): p. 35-41.
10. Jang, J.Y., et al., Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*, 2017. 266(6): p. 1062-1068.
11. Singhi, A.D., et al., Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(16): p. 4381-9.
12. Del Chiaro, M., et al., Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(4): p. 1120-1126.
13. Lawrence, S.A., et al., Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance?: Results of 3024 Patients Evaluated at a Single Institution. *Ann Surg*, 2017. 266(3): p. 536-544.
14. Tian, X., et al., Surgical treatment and prognosis of 96 cases of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a retrospective cohort study. *Int J Surg*, 2015. 13: p. 49-53.
15. Partelli, S., et al., Invasive intraductal papillary mucinous carcinomas of the pancreas: predictors of survival and the role of lymph node ratio. *Ann Surg*, 2010. 251(3): p. 477-82.
16. Nilsson, L.N., et al., Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatol*, 2016. 16(6): p. 1028-1036.
17. Kim, M.J., et al., Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy. *Br J Surg*, 2014. 101(10): p. 1266-71.
18. Wang, W.B., et al., Solid pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastasis: Clinical features and management. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40(11): p. 1572-7.
19. Nimptsch, U., et al., Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Ann Surg*, 2016. 264(6): p. 1082-1090.
20. Alsfasser, G., et al., Volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*, 2016. 103(1): p. 136-43.
21. Lidsky, M.E., et al., Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. *Ann Surg*, 2017. 266(2): p. 333-338.
22. Mamidanna, R., et al., Surgeon Volume and Cancer Esophagectomy, Gastrectomy, and Pancreatectomy: A Population-based Study in England. *Ann Surg*, 2016. 263(4): p. 727-32.

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

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

تدقق حالات استئصال البنكرياس بالمستشفى في العام، سيكون هناك انخفاضاً يُعتد به يمكن تحقيقه (أو):
(٠,٩٠ ; ٩٥٪ CI -٠,٨٥ -٠,٩٦).

علاوة على ذلك، فإن الفشل في إنقاذ الحالات كان أقل بشكل يُعتد به في المراكز ذات التدفق المرتفع. عند النظر في الاستئصال لسرطان البنكرياس، فإن إجراء عملية بمركز ذي تدفق عالٍ مُصاحب بالبقاء والتحسن في خلال ٣٠ يوماً (الوفيات: ٢,٠٪ في مقابل ٦,٣٪ (p>٠,٠١)) بالإضافة إلى البقاء طويل الأمد (٢٠,٣ شهراً في مقابل ١٥,٧ شهراً).

بالإضافة إلى ذلك، فإن جذرية الاستئصالات أفضل بشكل يُعتد به بالمراكز ذات التدفق العالي فيما يتعلق بتشريح العقد اللمفاوية (١٦ في مقابل ١١؛ p>٠,٠١) وكذلك الاستئصال المُصاحب بوزن متبقٍ R١ (٢٠,٥٪ في مقابل ٢٥,٩٪؛ p=٠,٠١) [٢١]. ومن ثم، فإن هذه البيانات تظهر بوضوح أنه ينبغي إجراء جراحة البنكرياس بالمراكز ذات التدفق العالي للحالات. في مثل تلك المؤسسات يكون الجراحون مدربين بشكل خاص على العمليات المعقدة ولديهم خبرة جراحية مرتفعة، والتي ثبت أن لها صلة خاصة بتحسين نتائج ما بعد الجراحة [٢٢].

Monstrous Thoracic Osteochondroma Case Report Diagnosis and Therapy

الورم العظمي الغضروفي المهول تقرير حالة التشخيص والعلاج

Keywords: osteochondroma of the rib, mediastinal tumour, florid mediastinitis

Introduction

Osteochondromas are common bone tumours accounting for 35% of all benign bone tumours; however, only in rare cases (2.4%) do they affect the ribs. They are often asymptomatic and diagnosed incidentally. Patients may present with symptoms such as fracture, deformation, malignant transformation and compression of adjacent neurovascular structures, the spinal cord and other organs.

The case report presented below is about a 30-year-old man with an osteochondroma mimicking multiple exostoses. Chest X-ray and computed tomography (CT) imaging revealed a fusion between the right 7th rib and the tumour. The histological examinations and the radiological findings confirmed the lesion to be an osteochondroma. Given the risk of complications such as infections or malignant transformation, such tumours require complete resection. Complete resection is neces-

sary because recurrence is common after incomplete resection. In addition, a surgical procedure is the only way to determine the dignity of such tumours beyond doubt. In this case report, we inform about this rare condition from our clinical experience.

Case Report

In clinical routine, a 30-year-old patient presented with a monstrous mass in the posterior mediastinum, the size of which is shown in the CT scan. He presented to the general practitioner on an outpatient basis with difficulty swallowing. The patient was admitted to our Department of Cardiothoracic Surgery for further diagnosis due to the mediastinal mass. The x-ray image in AP projection and in lateral view revealed a mass in the posterior mediastinum of approx. 15 x 12 cm in size (Fig. 1 and 2). The non-contrast chest CT revealed a large, cystic, partly calcified retrocardiac mass in the posterior mediastinum, displacing the heart (Fig. 3 and 4). Biopsy of the mass was performed, suggesting a large bronchogenic cyst. The surgery

حدث مضاعفات مثل العدوى أو التحول إلى ورم خبيث. والاستئصال الكامل ضروري لأن الانتكاس شائع بعد الاستئصال غير الكامل. بالإضافة إلى ذلك، فمما لا شك فيه أن الإجراء الجراحي هي الطريقة الوحيدة لتحديد نوع تلك الأورام. في تقرير الحالة الذي بين أيدينا، سنطلعكم على هذه الحالة النادرة من خلال خبرتنا السريرية.

تقرير حالة

حضر إلينا مريض عمره ٣٠ عامًا أثناء الروتين السريري مصابًا بكتلة مهولة في المنصف الخلفي، بنفس الحجم الظاهر بتصوير الأشعة المقطعية. وكان المريض قد ذهب إلى الممارس العام بالعيادة الخارجية مشتكيًا من صعوبة في البلع. أدخل المريض إلى قسم جراحات القلب والصدر لمزيد من التشخيص لوجود كتلة بالمنصف. أظهر تصوير الأشعة السينية في المسقط الأمامي الخلفي والمظهر الوحشي وجود كتلة بالمنصف الخلفي حجمها حوالي ١٢×١٥ سم (صورة ١ و٢). وأظهر تصوير الصدر بالأشعة المقطعية بدون تباين وجود كتلة كيسية كبيرة خلف

كلمات مفتاحية: ورم الضلوع الغضروفي العظمي، الورم المنصفي، التهاب المنصف المكتمل

مقدمة

الأورام العظمية الغضروفية هي أحد أورام العظام الشهيرة وتحتل ٣٥٪ من مجموع أورام العظام الحميدة، إلا أنها لا تصيب الضلوع إلا في حالات نادرة (٢,٤٪).

وهي عادة تتواجد بدون أعراض وتُشخص صدفة. قد تظهر على المرضى أعراض مثل وجود كسر أو تشوه أو التحول إلى ورم خبيث أو انضغاط المكونات العصبية الوعائية المحيطة أو الحبل الشوكي أو أعضاء أخرى.

تقرير الحالة المعروض فيما يلي هو لرجل عمره حوالي ٣٠ عامًا مصاب بورم عظمي غضروفي محاكٍ لأعران متعددة. أظهرت تصاوير الأشعة السينية والأشعة المقطعية المحوسبة وجود التحام بين الضلع السابع الأيمن والورم. وقد أكدت الفحوصات الهستولوجية ونتائج الأشعات أن هذه الآفة هي ورم عظمي غضروفي. تحتاج مثل هذه الأورام إلى استئصال كامل نظرًا لاحتمالية



Fig. 1

الشكل ١

was scheduled. The biopsy was performed to rule out a sarcoma or other malignant neoplasm in the thorax. On 16/05/2016, the patient again presented to our Central Accident and Emergency Department with retrosternal pain and clinical signs of sepsis. Given the significantly elevated

inflammatory parameters and elevated TNI, as evidenced by the laboratory findings, the patient was admitted to the IMC for further diagnosis and treatment. Empiric antibiotic therapy with piperacillin and tazobactam was initiated. Another chest CT was performed, revealing an infection

المريض إلينا مرة أخرى بقسم الحوادث والطوارئ المركزي مشتكيًا من ألم خلف القص مع علامات سريرية دالة على وجود إنتان. نظرًا للارتفاع الملحوظ في مستوى مؤشرات الالتهاب وارتفاع مستوى التروبونين، كما تبين من النتائج المختبرية، فقد أدخلنا المريض إلى

القلب في المنصف الخلفي متكلسة جزئيًا ومزيجة للقلب (صورة ٣ و٤). أجرينا اختزاعًا للكتلة، وقد أشار إلى وجود كيس قصبي المنشأ. حددنا موعدًا للجراحة. أجرينا الخزعة لاستبعاد وجود ساركومة أو أية أورام خبيثة أخرى بالصدر. في يوم ٢٠١٦/٠٥/١٦ حضر



Fig. 2

الشكل ٢

of the mediastinal cyst/DD: mass after oesophageal biopsy (Fig. 5 and 6).

The surgical removal was started on the left side to reduce the tumour mass and control the local infection. Smears were taken and parts of the apical cyst wall were removed by means of left-sided basal thoracotomy; a disinfecting tamponade was inserted into the cyst twice the size of a fist and relocated to the right.

Primary en bloc resection of the tumour was not possible due to significant fusion with the ribs and vertebral bodies. The postoperative chest CT showed the known cystic retrocardiac space-occupying process in the dorsal mediastinum, with its AP diameter decreasing from approx. 7.8 cm to approx. 4.2 cm. Intral-lesional air pockets were clearly regressive. The planned tumor reduction and the pleural

بدأت عملية الاستئصال الجراحي على الناحية اليسرى لتقليل حجم الورم والسيطرة على العدوى الموضعية. أخذت مسحات واستئصلت أجزاء من الكيس القمي عن طريق بضع قاعدي للصدر على الناحية اليسرى، وأدخل دك معقم داخل الكيس حجمه ضعف حجم قبضة اليد وأعيد وضعه إلى ناحية اليمين إجراء استئصال كتلي أولي كان غير ممكنًا نظرًا لوجود التحام

وحدة الرعاية المتوسطة لمواصلة المزيد من التشخيص والعلاج. بدأنا علاجًا تجريبيًا بالمضادات الحيوية باستخدام بيبيراسيلين وتازوباكتام.

أجري تصوير آخر للصدر بالأشعة المقطعية، وقد أظهر وجود عدوى بالكيس المنصفي/التشخيص التفريقي: كتلة بعد اختراع مريئي (صورة ٥ و٦).

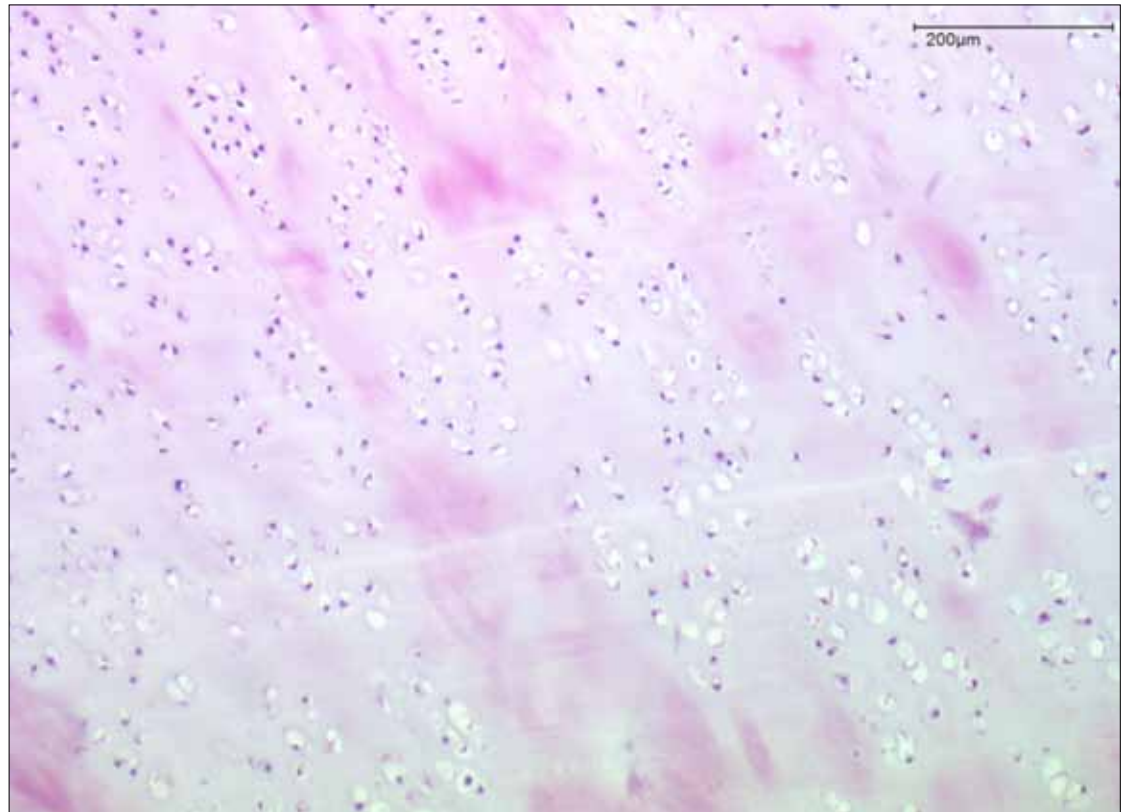


Fig. 1 (P): Lamellar structure, consisting predominantly of slightly lobulated hyaline cartilage tissue

الشكل ١ (P): بنية صَفاحية، تتكون بالأساس من نسيج غضروفي هيااليني مفصص بشكل طفيف

Fig. 2 (P): Atypia-free chondrocytes

الشكل ٢ (P): خلايا غضروفية خالية من الانمطية



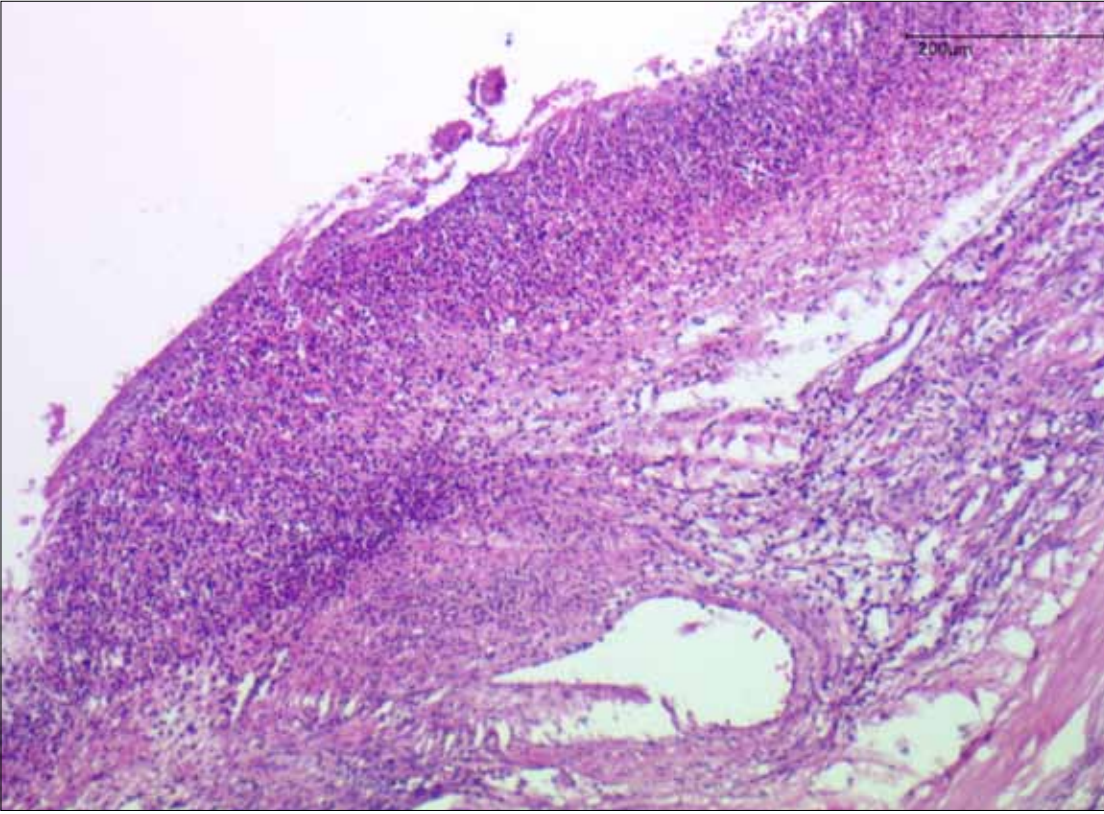


Fig. 3 (P): Detection of ample neutrophilic granulocytes in fibrotic tissue portions as a microscopic correlate of the secondary mediastinal infection

الشكل ٣ (P): العثور على المحبيات عدلة الحبيبات بغزارة بأجزاء النسيج التليفي والذي يُعتبر نتيجة ميكروسكوبية متلائمة مع التشخيص السريري بوجود عدوى بالمنصف.

debridement were then carried out from the right. The scheduled revision from the right side was performed a few days later.

The histological examinations revealed membranous formations of osteochondral tissue with a characteristic lamellar structure, exhibiting a thin lamella of connective tissue on the surface, an intermediate broader lamella of hyaline cartilage tissue and an internal lamella of bone. The histomorphological examination did not show any significant nuclear atypia or mitotic activity of the cartilaginous tissue, with cellularity being slightly increased. Infiltrative or destructive growth or cytological signs of malignancy were not observed. The detection of significant focal granulocytic infiltration into

the superficial fibrotic tissue portions, as a microscopic correlate of the clinically diagnosed mediastinal infection, was noteworthy.

The persistent infection with local mediastinitis necessitated another excision and destruction of diseased mediastinal tissue on the left side. As a supportive measure, a suction-irrigation drain was placed inside the residual cavity. Unfortunately, complete tumour resection was not possible, because the dorsal portions were fused with the vertebral column on the right. Due to the incomplete resection, we planned close follow-up examinations by means of non-contract chest CT. The patient was informed about the causes and reasons and was closely involved in the concept.

الهياليني (الزجاجي) وُصفحة داخلية من العظم. لم يُظهر الفحص الهستولوجي المورفولوجي وجود أية لانمطية نووية أو نشاط فتيلي يُعتقد به للنسيج الغضروفي، وتوجد زيادة طفيفة بالخلوية. لم نجد نمواً ارتشاحياً أو تدميراً أو علامات خلوية دالة على وجود خبثاءة. جدير بالذكر عثورنا على ارتشاح حُبيبي بؤري يُعتقد به إلى داخل أجزاء النسيج التليفي السطحي، والذي يُعتبر نتيجة ميكروسكوبية متلائمة مع التشخيص السريري بوجود عدوى بالمنصف.

إن العدوى المستديمة مع وجود التهاب المنصف الموضعي استلزم استئصالاً اضافياً وتدميراً للنسيج المنصفي المريض على الناحية اليسرى. رُكّب منزح ماص-إروائي داخل الجوف المتبقي كإجراء داعم.

معتد بالضلوع وأجسام الفقرات. أظهر تصوير الصدر بالأشعة المقطعية بعد العملية الكيس المعروف الشاغل للحيز خلف القلب بالمنصف الظهري، حيث قل قطره الأمامي الخلفي من حوالي ٨,٧ سم إلى حوالي ٢,٤ سم. وظهرت الجيوب الهوائية داخل الآفة متراجعة بشكل واضح.

أُجري بعد ذلك تقليل حجم الورم والانضار الجنبى المخطط لهما من على اليمين. وأُجريت المراجعة الجراحية المقررة من الناحية اليمنى بعد عدة أيام.

أظهرت الفحوصات الهستولوجية وجود تشكلات غشائية من نسيج عظمي غضروفي ببنية صُفاحية مميزة مُظهرًا صُفاحية رفيعة من النسيج الضام على السطح وُصفحة وسطية أعرض من نسيج الغضروف

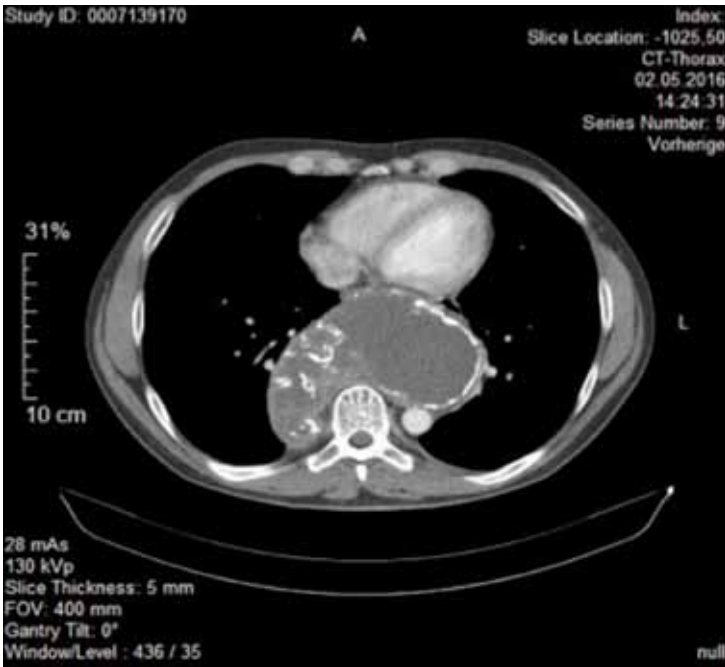


Fig. 3

الشكل ٣

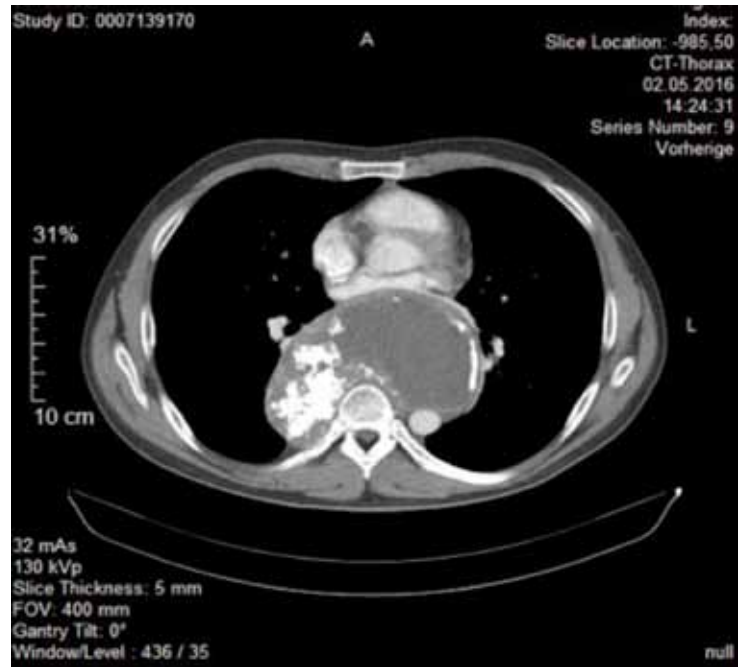


Fig. 4

الشكل ٤

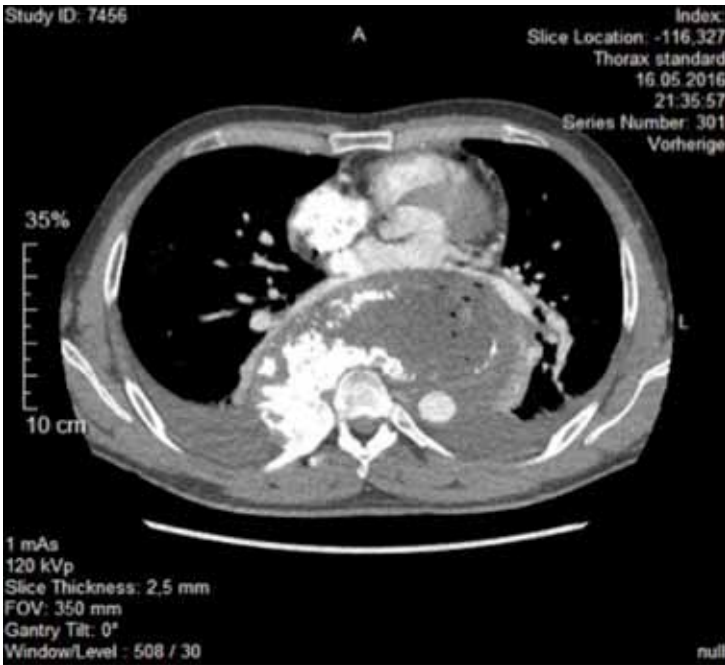


Fig. 5

الشكل ٥



Fig. 6

الشكل ٦

The irrigation enabled us to control the infection, the antibiotic therapy was stopped and the drain in place was gradually removed. The wounds healed by first intention; the patient was transferred to a rehabilitation facility.

Discussion

A monstrous tumour of unknown causation in the posterior inferior mediastinum prompted us to present this case report. Later on, we diagnosed a thoracic osteochondroma arising from the right

بالأشعة المقطعية بدون تباين. بلغنا المريض بالأسباب والمبررات وأشركناه في الفكرة عن كتب. لقد مكنا الإرواء من السيطرة على العدوى، وأوقفنا العلاج بالمضاد الحيوي وأزلنا المنزح الموجود تدريجياً. التأمّت الجروح بطريقة

لسوء الحظ، فإن الاستئصال الكامل للورم لم يكن ممكناً؛ فالأجزاء الخلفية كانت ملتصقة مع العمود الفقري على الناحية اليمنى. بسبب الاستئصال غير الكامل، خططنا متابعة المريض عن كتب بإجراء فحوصات للصدر في صورة تصوير

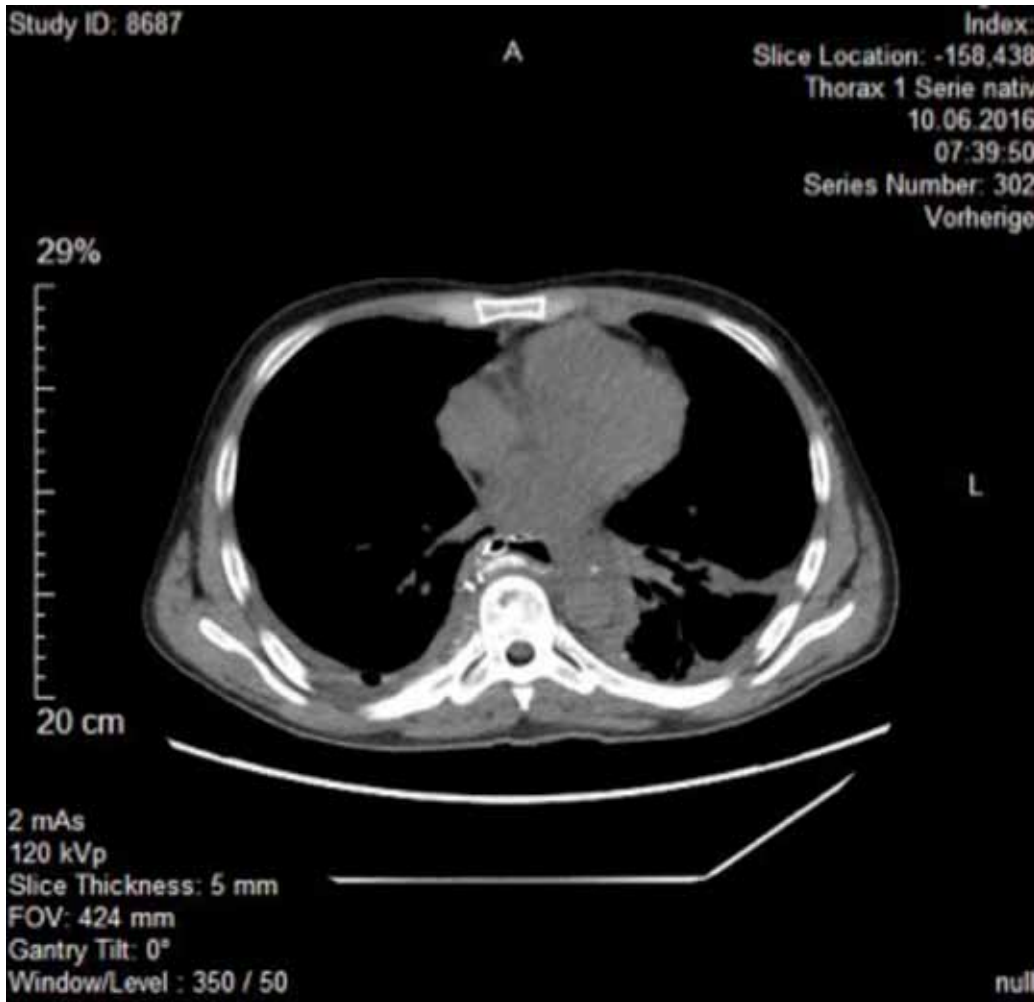


Fig. 7: Postoperative CT: Postoperative haemorrhage, with overall regression of fluid in the resected area; no progressive retention with the drains in place

الشكل ٧: الأشعة المقطعية التالية للجراحة: يوجد نزيف تال للجراحة مع تراجع بوجه عام للسوائل بالمنطقة المستأصلة ولا يوجد احتباس مترق والمنازح موجودة في مواضعها.

7th rib with superinfection, as a differential diagnosis of a tumour in the posterior inferior mediastinum. This means that the tumour was identified as an osteochondroma with an infection of its content and this tumour constituted a differential diagnosis of a tumour in the posterior inferior mediastinum. In the literature, only case reports are available for these tumour entities. Based on this example, our case report presents the bizarre tumour with complete displacement of the mediastinum.

The diagnostic procedure is aimed at determining the tumour dignity prior to the surgery to rule out the presence of a malignant tumour. The oncological principles would then have to be implemented accordingly.

There were no doubts about open surgery being indicated. Treatment of the monstrous tumour was only possibly using a conventional open thoracic surgical procedure (thoracotomy); minimally invasive surgical methods (e.g. VATS or RATS)

عظمي غضروفي مع وجود عدوى في محتواه، وهذا الورم يشكل تشخيصاً تفريقياً لورم بالمنصف الخلفي السفلي.

لن تجد في الأدبيات إلا تقارير حالة لمثل هذا التصنيف من الأورام. بناءً على هذا المثال، يعرض تقرير الحالة خاصتنا هذا الورم الشاذ مع الإزاحة الكاملة للمنصف.

يهدف الإجراء التشخيصي إلى تحديد نوع الورم قبل الجراحة لاستبعاد وجود ورم خبيث. عندئذ

المقصد الأول ونقل المريض إلى أحد مرافق إعادة التأهيل.

المناقشة

دفعنا وجود ورم مهول مجهول السبب بالجزء الخلفي السفلي من المنصف الصدري لتقديم هذا التقرير. وقد شخصنا الحالة لاحقاً بأنها ورم غضروفي عظمي صدري منشأ الضلع السابع الأيمن مع وجود عدوى إضافية، باعتباره تشخيصاً تفريقياً لورم بالمنصف الصدري الخلفي السفلي. وهذا مفاده أن الورم قد تحدد كونه ورم

were not an option, given the size of the lesion displacing the mediastinal structures; the condition was complicated by the postoperative infection of the multilocular tumour, which ultimately led to the mediastinal infection as a result of the surgical procedure and the opening of the tumour capsule.

Complete resection of the osteochondroma was not possible at any point of the surgical procedures, which is why the posterior portions were left in place. It was not possible to control the infection by means of antibiotic therapy; cleaning of the posterior inferior, now restructured mediastinum was ultimately achieved by using the suction-irrigation drain.

In the course of thoracic surgical management, the pulmonary ligament was bilaterally dissected and the basal lung area was mobilised and decoricated several times to treat a persistent toxic empyema.

The prolonged treatment has so far proved successful.

Summary

We present a case of an osteochondroma with a bizarre clinical appearance arising in the right posterior arch of the 7th rib, which ultimately mimicked a mediastinal tumour.

A structured five-stage procedure was required to at least partially remove the tumour. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged to a rehabilitation facility. Follow-up care is essential, because the osteochondroma was not resected completely.

Literature

Lee CY, Ham SY, Oh YW, Lee SH, Kim KT. Osteochondroma arising from a rib mimicking a calcifying anterior mediastinal mass. J Korean Radiol Soc 2007;57:533–535.

Kikuchi R, Mino N, Matsukura T, Hirai T. Resected osteochondroma of the rib in an elderly patient. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2010;58:588–591.

Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, et al. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 1. benign tumors. Radiographics 2003;23:1477–1490.

Phatak SV, Kolwadkar PK, Rajderkar D. Solitary osteochondroma of rib. Indian J Radiol Imaging 2006;16:339–340.

Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000;20:1407–1434.

Bini A, Grazia M, Stella F, Petrella F. Acute massive haemopneumothorax due to Solitary costal exostosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2003;2:614–615.

Glass RB, Norton KI, Mitre SA, Kang E. Pediatric ribs: a spectrum of abnormalities. Radiographics 2002;22:87–104.

Fabaron F, Vandermarcq P, Pascard JP, Defaux F, Azais O, Barret D, et al. Intrathoracic chondrosarcoma arising at a rib in a patient with multiple exostoses. J Radiol 1990;71:657–662.

Kitsoulis P, Galani V, Stefanaki K, Paraskas G, Karatzias G, Agnantis NJ, et al. Osteochondromas: review of the clinical, radiological and pathological features. In Vivo. 2008 Sep-Oct. 22(5):633–46. [Medline].

Dr. Tim Sandhaus (MD)
Ass.Prof. Dr. Matthias Steinert (MD)
Dr. Aimée Herzog (MD)
Dr. M. Misakandri (MD)
Prof. Dr. Torsten Doenst (MD)

السابع ويحاكي وربما منصفياً. احتجنا إلى إجراء مهيكل ذي خمس خطوات لنتمكن على الأقل من إزالة الورم جزئياً. مسار الحالة التالي للجراحة كان هادئاً ونُقل المريض إلى أحد مرافق إعادة التأهيل. متابعة الحالة أمر حيوي: لأن الورم الغضروفي العظمي لم يُستأصل كلياً.

تُطبق مبادئ الأورام الخبيثة وفقاً لذلك. لم يكن لدينا أي شك بأن الجراحة المفتوحة مطلوبة. علاج الورم الموهول لم يكن ممكناً إلا من خلال إجراء جراحي صدري مفتوح تقليدي (بضع الصدر). لم تكن الطرق الجراحية الأقل جوراً (مثل جراحة المنظار الصدري بمساعدة الفيديو أو الروبوت) خياراً؛ نظراً لحجم الآفة المزيحة لمكونات المنصف. وقد حدثت مضاعفات للحالة بسبب العدوى التالية للعملية الجراحية التي أُجريت للورم متعدد المساكن، والتي أدت في نهاية المطاف إلى عدوى بالمنصف نتيجة الإجراء الجراحي وفتح محفظة الورم.

لم يكن الاستئصال الكامل للورم العظمي الغضروفي ممكناً في أي مرحلة من مراحل إجراءات العمليات الجراحية، وهذا هو السبب وراء ترك الأجزاء الخلفية في موضعها. كما أن السيطرة على العدوى لم تكن ممكنة عن طريق العلاج بالمضادات الحيوية، إنما تحقق أخيراً تنظيف المنصف الخلفي السفلي، المعاد بناؤه، باستخدام منزع ماص -إروائي. في أثناء مسار المعالجة الجراحية الصدرية، قمنا بتشريح الرباط الرئوي على الجانبين وحُرِّكت منطقة الرئة القاعدية وقُشِّرَت عدة مرات لعلاج دبيلة سمية مستديمة.

وقد أثبت العلاج الممتد نجاحه حتى الآن.

المخلص

نعرض حالة ورم عظمي غضروفي ذي مظهر سريري شاذ، منشأه القوس الخلفي الأيمن من الضلع

Department of Cardiothoracic
Surgery
University Hospital Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena, Germany
Matthias.Steinert@med.uni-jena.de

Orthodontic Splint Treatment of Patients with Limited Bone Supply

العلاج بجبيرة تقويم الأسنان للمرضى ذوي الإمداد الدموي المحدود

Summary

Misalignment of jaw bones with one another other can often only be treated for adult patients via purely orthodontic measures. With such patients, a combined orthodontic/surgical orthodontic treatment is usually indicated. In addition to the standardised methods of treatment, the following therapies will be individually planned and carried out. Orthodontic tooth movement depends on the bone. With pronounced lack of space, gaps in the bone, large bony cavities, etc., in the case of cleft patients, the bone supply is insufficient to perform a successful orthodontic therapy.

For this reason, alternatives were sought to improve the bone supply. Increasingly, applications of regenerative medicine, which are already known in tumor therapy, are used for bone formation prior to orthodontic therapy. By way of example, it is shown that the introduction of an individually adapted 3D bone block not only improves aesthetics, but also allows tooth movement with splints without complications.



Fig. 1: Histological specimen demonstrates bone supply by one tooth.

الشكل ١: يظهر بالعينة الهستولوجية الإمداد الدموي لسِّن واحد.

Problems

With the use of plastic splints for orthodontic therapy, many types of tooth misalignments can be corrected. With removable devices, it is now possible to achieve functional and aesthetically very good therapeutic results (1). If, for example, alignment-technology splints were recommended in

المشاكل

مع استخدام الجبائر البلاستيكية للعلاج التقويمي، يمكن تصحيح الكثير من أنواع عدم الارتصاف. وباستخدام الأجهزة سهلة النزع، أصبح إحراز نتائج وظيفية وتجميلية جيدة جدًا ممكنًا (1). لو أنه على سبيل المثال كانت جبائر تقنيات الترصيف مطلوبة في

ملخص البحث

عدم ارتصاف عظم الفكين مع بعضهما يمكن علاجه عند الكبار عادة عن طريق إجراءات المعالجة السنية التقويمية فقط. عادة يُطلب لمثل هؤلاء المرضى علاج تقويمي/جراحي. بالإضافة إلى وسائل العلاج المعيارية، سيتم تخطيط وتنفيذ العلاجات الآتية بشكل فردي. يعتمد تحريك الأسنان التقويمية على العظم. مع وجود نقص شديد في حجم الحيز متاح ووجود فجوات بالعظم وتجاويف عظمية كبيرة إلخ، في حالة مرضى الحنك المشقوق، فإنه يوجد قصور في الإمداد الدموي اللازم لإجراء علاج سني تقويمي.

لهذا السبب، تم البحث عن بدائل لتحسين الإمداد الدموي. تطبيقات الطب التجديدي والمعروفة بالفعل في علاج الأورام، يتم استخدامها بشكل متزايد لتكوين العظم قبل العلاج السني التقويمي. على سبيل المثال، لقد اتضح أن إدخال إحصار عظمي ثلاثي الأبعاد 3D والذي تم تكييفه بحسب كل فرد لا يحسن التركيبات التجميلية فقط، بل يسمح أيضًا لحركة الأسنان بالجبيرة بدون مضاعفات.

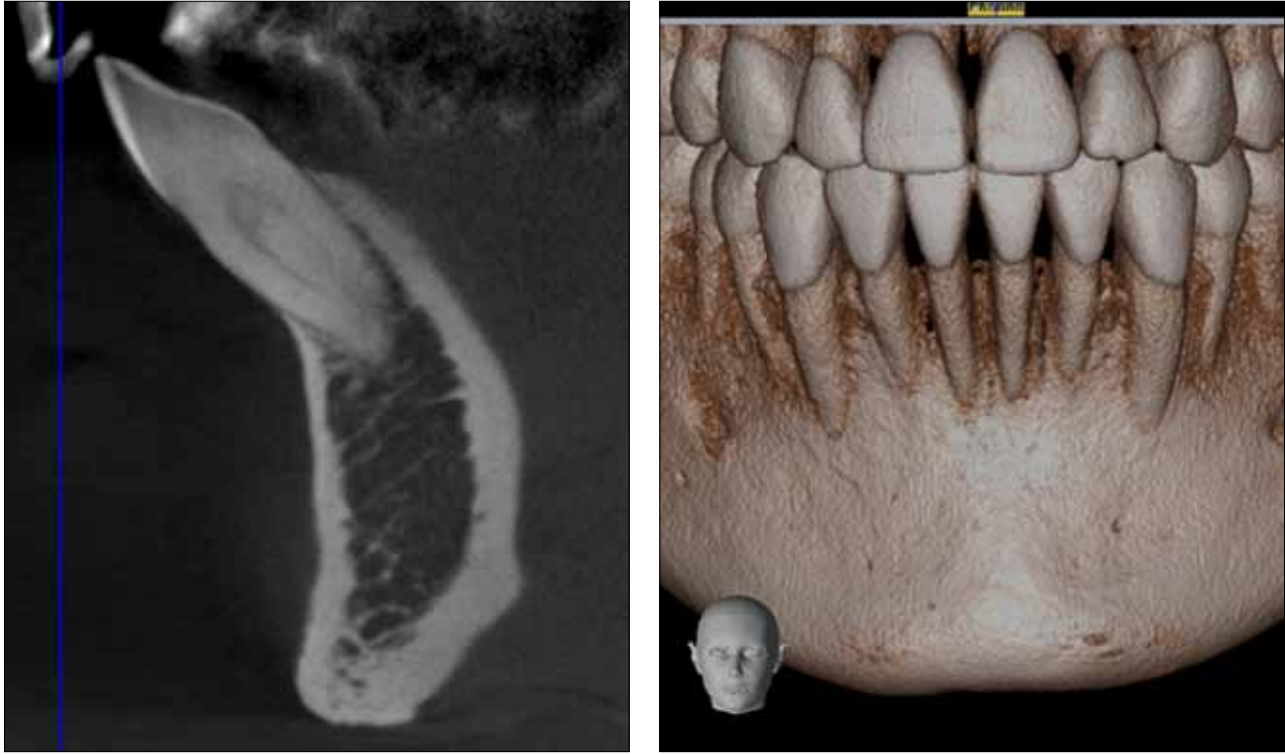


Fig. 2: Changes in tooth position on the DVT x-ray images. The teeth are almost completely moved out of the bone into position.

الشكل ٢: التغيرات في وضع السن في التصوير المقطعي الرقمي وتصاوير الأشعة السينية. تم تحريك الأسنان خارج العظم بشكل شبه كامل إلى موضعها.

the past only for mild to moderate malocclusions, the current state of knowledge shows that even more complex treatments are possible with this system. Orthodontic tooth movement, however, is determined by the periodontal structure and bone supply. These factors are incorporated in the treatment planning.

The bones in the body constantly undergo re-modelling processes (2, 3). There, where the skeleton is subjected to increased stress, more bone substance is built up, and where the stress is low, the bone is broken down. The bone cells (osteoblasts and osteoclasts) are responsible for this process, which normally work in balance with each other. If this balance is disturbed, it can

lead to a greater loss of bone mass (Fig.1). When it comes to the jaw, there are many causes of pathological bone loss. In addition to age-related causes, there are causes that genetically determine the shape of bones. The bone shape and position is related to the occlusion. Altered bone growth leads to the discrepancy of upper and lower jaw size.

The lower jaw, in particular, is subject to changes depending on the growth and position of the upper jaw (Fig. 2). The stress on the alveolar bone during mastication is an essential functional stimulus underlying the maintenance of a healthy bone and periodontium. Lack of mechanical stress, including tooth loss, is the main cause of non-inflammatory resorption

بالفك، يوجد أسباب عديدة للفقد المرضي للعظم. وبالإضافة إلى الأسباب المتعلقة بالسن، توجد أسباب تُحدد شكل العظم جينياً. شكل العظم وموضعه متعلق بالإطباق. نمو العظم المُحرّف يؤدي إلى تباين حجم الفكّين العلوي والسفلي. فالفك السفلي بصفة خاصة معرض للتغيرات اعتماداً على نمو ووضع الفك العلوي (شكل 2). إن الإجهاد الحاصل على العظم السنخي أثناء المضغ، يُعدّ منبهاً وظيفياً حيويًا كامناً وراء الحفاظ على العظم الصحي والدوام السنيّ. غياب الإجهاد الميكانيكي، بما فيه فقد الأسنان، هو السبب الرئيس وراء عملية الارتشاف غير الالتهابية. إن فقدان الأسنان يؤدي إلى ضمور العظم السنخي (4, 5). أكثر ما تلاحظ هذه العملية يكون

الماضي لسوء الإطباق الطفيف إلى المتوسط فقط، فإن العلم الحديث يوضح أن المزيد من العلاجات الأكثر تعقيداً ممكنة مع هذا النظام. إلا أن التحريك السني التقويمي يتم تحديده عن طريق بنية الدوام السنّية والإمداد الدموي. هذه العوامل يتم إدراجها في خطة العلاج. إن عظام الجسم تخضع بشكل مستمر إلى إعادة تشكيل (2, 3). وكلما تعرّض الهيكل العظمي للإجهاد المتزايد، يتم بناء المزيد من مادة العظم، وكلما كان الإجهاد منخفضاً، يتم هدم العظم. إن خلايا العظم (البانية والناقضة) مسؤولة عن هذه العملية، ويعملان عادة في توازن ما بينها. إذا اختل هذا التوازن، قد يؤدي إلى فقد أكبر لكتلة العظم (صورة 1). فيما يتعلق

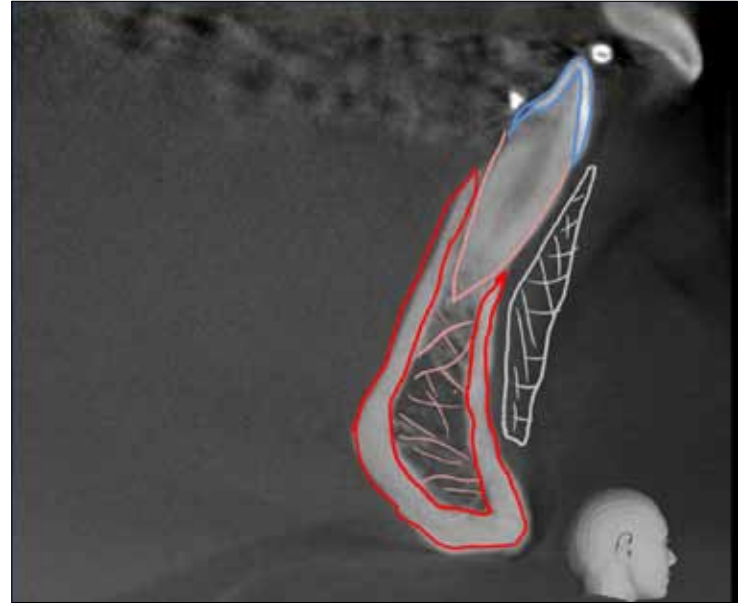
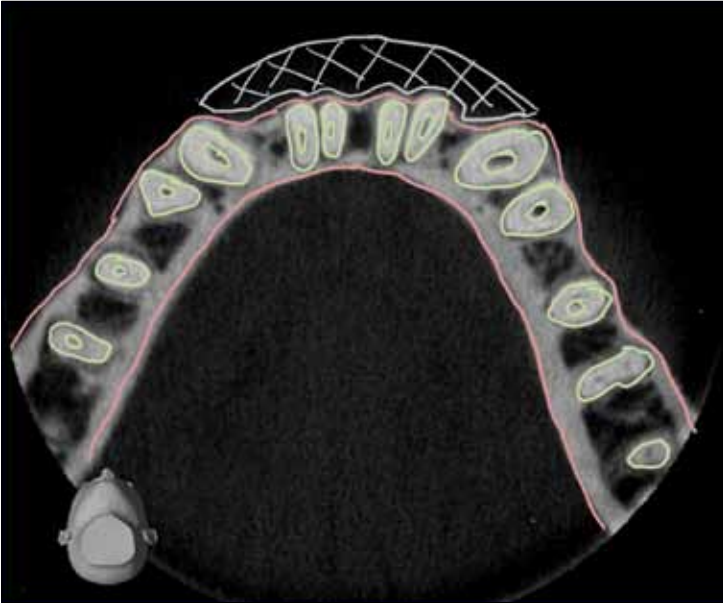


Fig. 3: Bone planning from DVT recording, drawing area marked from which bone will be milled out by a donor.

الشكل ٣: التخطيط لاستخدام العظم عن طريق تسجيل لتصوير مقطعي حجمي رقمي، المنطقة المرسومة تحدد عظم المتبرع الذي سيتم هرسه.

processes. The loss of teeth leads to atrophy of the alveolar bone (4, 5). This process is most commonly observed after the extraction of teeth. When planning tooth movements, teeth can only be moved by the orthodontist if there is enough jawbone, since, after therapy has been completed, too thin of a jawbone will not provide sufficient support for a tooth. In the case of strongly protruded teeth with a low supply of bone, various problems associated with the migration of the teeth from the bone substance can occur during bone build-up. Untreated periodontitis can also lead to bone loss, which can ultimately lead to undesired tooth movement or loss. The actual alveolar bone loss often begins unnoticed.

Regenerative Medicine

There is no doubt that regenerative medicine is becoming

increasingly important in dentistry and in orthodontics in particular; on the one hand, with the growing number of elderly patients who have already had or currently have degenerative processes, and on the other hand, with patients whose hereditary unfavourable hard and/or soft tissue conditions that make orthodontic treatment difficult or even impossible. Especially when it comes to patients with horizontal and vertical bone loss or patients with complete dentoalveolar collapse, tooth movements are much more difficult to perform. In recent years, tremendous progress has been made in the regeneration of hard and soft tissues in the orofacial region. Regenerative medicine includes the repair and restoration, as well as the biological replacement, of the defective or non-functioning tissues, which have been lost due to

الذين عانوا بالفعل من عمليات تنكسية أو يعانون منها الآن، ومن ناحية أخرى، مع المرضى ذوي حالات الأنسجة الوراثية غير المواتية والصلبة و/أو الرخوة التي تجعل العلاج التقويمي صعباً أو حتى مستحيلاً. تحريك الأسنان أصعب بكثير خاصة عندما يتعلق الأمر بالمرضى المصابين بفقد عظمي أفقي ورأسي أو المرضى المصابين بانخماص سنخي سني. في السنوات الأخيرة، حدث تطور هائل في تجديد الأنسجة الرخوة والصلبة بمنطقة الوجه والفم. يشمل الطب التجديدي الإصلاح والترميم، بالإضافة إلى الإعاضة البيولوجية للأنسجة المعيبة أو الفاقدة لوظيفتها والتي فقدت نتيجة تغيرات متراجعة أو أمراض أو عيوب خلقية أو تم تدميرها (6). لتنبية الجسم على بدء عملية تجديد ذاتية، يتم حالياً استخدام طرق لتنبية الأنسجة أو الخلايا،

بعد خلع الأسنان. عند التخطيط لتحريك الأسنان، لا يمكن لأخصائي تقويم الأسنان تحريك الأسنان إلا بوجود كمية كافية من عظم الفك بما أن وجود عظم فك رقيق جداً بعد اكتمال العلاج لن يوفر دعماً كافياً لسن. في حالة وجود أسنان متبارزة جداً بإمداد دموي قليل للعظم، يمكن حدوث مشاكل متنوعة مصحوبة بهجرة الأسنان من مادة العظم. التهابات دواعم السن غير المعالجة قد تؤدي أيضاً إلى فقد للعظم، والذي قد يؤدي أخيراً إلى تحريك غير مرغوب فيه أو فقد للسن. الفقد الفعلي للعظم السنخي يبدأ عادة غير ملحوظ.

الطب التجديدي

بلا شك فإن الطب التجديدي قد أصبح ذا أهمية متزايدة في طب الأسنان وبالذات طب الأسنان التقويمي. فمن ناحية، مع العدد المتزايد من المرضى كبار السن

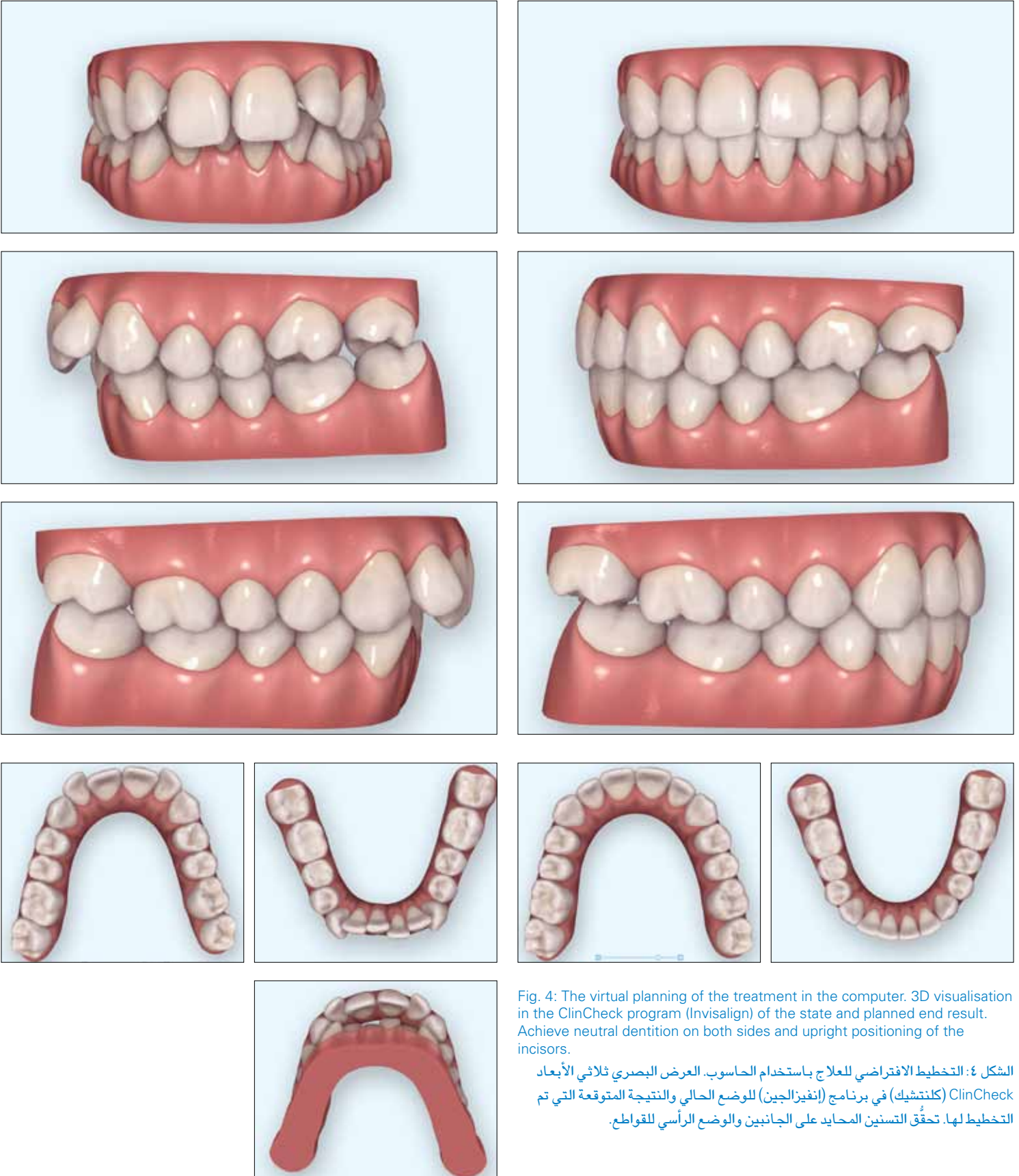


Fig. 4: The virtual planning of the treatment in the computer. 3D visualisation in the ClinCheck program (Invisalign) of the state and planned end result. Achieve neutral dentition on both sides and upright positioning of the incisors.

الشكل ٤: التخطيط الافتراضي للعلاج باستخدام الحاسوب. العرض البصري ثلاثي الأبعاد ClinCheck (كلنتشيك) في برنامج (إنفيزالين) للوضع الحالي والنتيجة المتوقعة التي تم التخطيط لها. تحقق التسنين المحايد على الجانبين والوضع الرأسي للقواطع.



Fig. 5: FRS with and without a bone substitute. A change in the lip position is visible.

الشكل 5: تصوير بالأشعة السينية على الجمجمة والوجه مع بديل العظم وبدونه. يظهر تغيير في وضع الشفة.

regressive changes, diseases or congenital defects, or were damaged (6). To stimulate the body's own regeneration and repair processes, methods for tissue or cell stimulation, for example, using growth factors or the integration of biologically or synthetically produced replacement materials, are currently being used. These procedures are also used in dentistry (7). The aim of using substitute materials is to achieve biological integration and, at the same time, the body's own regeneration of dysfunctional tissue.

The act of filling spaces with bone substitute material (augmentation) is a part of reconstructive surgery and has been central to implantology for years (8). The augmentation process is either done with artificial substitute material, or with human autologous or donor bone; the patient's own processed teeth may also be considered for these purposes.

Bone Planning

Orthodontic cases with extensive lesions of the alveolar bone constitute a serious therapeutic challenge. Prophylactic bone augmentation prior to orthodontic therapy must be planned via the existing bone. The teeth must be able to move easily after inserting the bone substitute into the new "bone compartment." The concept of splint treatment and regenerative bone augmentation is based on very accurate diagnostics. In addition to the basic orthodontic evaluation, a DVT-Scan must be made for each patient (Fig. 3). This diagnostic is used by the orthodontist and the surgeon to plan bone requirements, as well as a template for surgical planning. Based on the DVT examination, a virtual model of the anterior lower jaw area is made. Based on this model, a design for a bone graft is created. The bone graft is adapted to the existing bone. Incorrect-

العظم الموجود بالفعل. ينبغي ان تكون الأسنان قادرة على الحركة بسهولة بعد إدخال البديل العظمي داخل "الحيز العظمي" الجديد. إن مفهوم العلاج بالجيرة وازدياد العظم التجديدي قائم على إجراءات تشخيصية دقيقة جداً. علاوة على التقييم التقويمي الأساسي، يجب إجراء تصوير مقطعي حتمي رقمي (DVT-Scan) (صورة 3) هذا الإجراء التشخيصي يستخدمه أخصائي تقويم الأسنان والجراح لتخطيط احتياجات العظم بالإضافة لاستخدامه كمرصاف للتخطيط الجراحي. بناءً على نتائج التصوير المقطعي الحتمي الرقمي، يتم عمل نموذج افتراضي لمنطقة الفك الأمامي السفلي. وبناءً على هذا النموذج، يتم عمل تصميم لطعم عظمي. ويتم تكييف الطعم العظمي مع العظم الموجود. الإعاضة العظمية المعدلة بشكل غير صحيح قد تؤدي إلى الإصابة بالتهابات وتهيج في النسيج الرخو. الإنتاج

فعلى سبيل المثال يتم استخدام عوامل نمو أو دمج لمواد الإعاضة البيولوجية والصناعية. تُستخدم هذه الإجراءات في طب الأسنان أيضًا (7). إن الهدف من استخدام مواد بديلة هو إحراز دمج بيولوجي، وفي نفس الوقت تجديد الجسم لأنسجته المختلفة وظيفيًا ذاتيًا. إن عملية ملء الأحياز بمواد بديلة للعظم (الازدياد) هي جزء من الجراحة الترميمية والتي كانت محورية في علم الزرع لسنوات (8). يتم إجراء عملية الازدياد إما بالمواد البديلة أو بعظم ذاتي المنشأ أو بعظم من متبرع، ويمكن أيضًا النظر في استخدام أسنان المريض نفسه الصناعية لهذه الأغراض.

التخطيط لاستخدام العظم حالات التقويم السني المصحوبة بأفات العظم السنخي الممتدة تمثل تحدياً علاجياً خطيراً. يجب التخطيط للازدياد العظمي قبل العلاج التقويمي عن طريق تقييم



Fig. 6: Intra-oral situation at the start of treatment. Narrow cover bite with reserve of lower jaw.

الشكل ٦: الوضع داخل الفم عند بدء العلاج. عضه غطائية ضيقة مع الحفاظ على الفك السفلي.

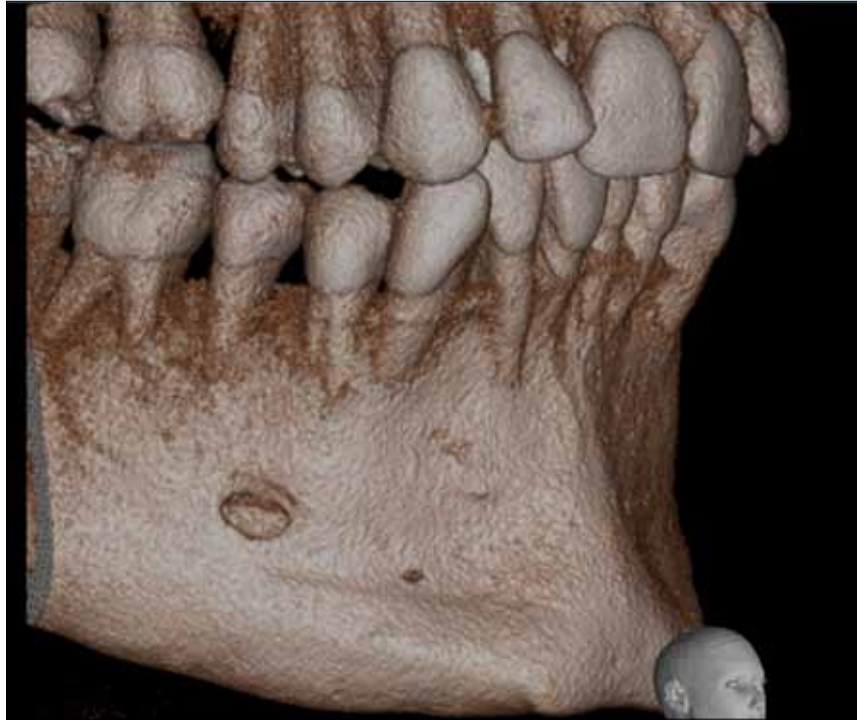


Fig. 7: DVT is a condition. Due to strong protrusion of the teeth there is no bone at the labial area.

الشكل ٧: التصوير المقطعي الحجمي الرقمي شرط. نتيجة التبارز الشديد للأسنان فلا يوجد عظم بالمنطقة الشفوية.

ly adjusted bone replacement can lead to inflammation and irritation of the soft tissue. The individual production of the 3D bone replacement takes place in the CAD-CAM procedure.

Planning Orthodontic Therapy

The actual planning of the tooth movement is carried out with the help of the electronic setup using a computer program, which can be visualised as a ClinCheck (Fig. 4). During the treatment planning phase, the individual steps can be discussed with the patient, as well as with the surgeon. In the framework of interdisciplinary therapy planning, it is possible to specify a precise time schedule for all participants. In this case, a bone substitute can also be planned and inserted during an aligner therapy.

In the computer program, a tooth movement from the bone structure is not possible. You will be warned by the program prior to a dental exercise. However, by request of the program administrator, it is possible to extend the tooth movement, and therefore, to plan the therapy.

Surgical recall can also be done in parallel with the orthodontic treatment. In addition to the tooth position and placement of the bone replacement, the effect of the surgical procedure on the patient's facial profile is also discussed. The facial profile prior to therapy is often not optimal - even from an aesthetic point of view. The position of the chin is dependent on the positions of the teeth and the jaw to one another. Accordingly, the chin is too dominant at the front. A surgical pro-

حاسوبي. سيتم تحذيرك من قبل البرنامج قبل الإجراءات السنية إلا أنه ممكن بطلب مدير البرنامج تمديد حركة السن، وبالتالي التخطيط للعلاج. ويمكن أيضاً إجراء استدعاء جراحي بالتوازي مع العلاج التقويمي. بالإضافة إلى مناقشة موضع السن وتركيب الإعاضة العظمية مع المريض، فإنه يتم أيضاً مناقشة تأثير الإجراء الجراحي على المنظر الجانبي لوجهه. المنظر الجانبي للوجه قبل العلاج عادة يكون غير مثالي - حتى من وجهة النظر الجمالية. يعتمد وضع الذقن على وضع الأسنان والفك بالنسبة لبعضها البعض. وبالتالي، تكون الذقن بارزة جداً من الأمام. يؤثر الإجراء الجراحي على المنظر الجانبي للوجه وعلى ملامحه. وهذا نتيجة لعلاج تناغم المنظر الجانبي للوجه (شكل 5).

الفردى للإعاضة العظمية ثلاثية الأبعاد يتم ضمن إجراء تصميم بمعونة الحاسوب - تصنيغ بمعونة الحاسوب (CAD-CAM).

التخطيط للعلاج السني التقويمي إن التخطيط الفعلي لتحريك السن يتم بمعونة هيكل إلكتروني باستخدام برنامج حاسوبي، والذي يمكن رؤيته في صورة فيديو قصير ClinCheck (كليتشيك) (صورة 4). أثناء مرحلة التخطيط للعلاج، يمكن مناقشة الخطوات الفردية مع المريض ومع الجراح كذلك. في إطار التخطيط للعلاج المتعدد التخصصات، يمكن تحديد جدول زمني دقيق لجميع المشاركين. في هذه الحالة، يمكن أيضاً التخطيط لبدل عظمي وتركيبه أثناء العلاج الاصطناعي. لا يمكن تحريك سن من بنية العظم بداخل البرنامج



Bone fragment is inserted and the surgery is terminated.
تركيب الشدة العظمية وانتهاء الجراحة.



For the implementation of the procedure, a local anesthesia is enough.
يكفي التخدير الموضعي لتنفيذ الإجراء.



In the papillae areas, a full flap preparation is completed, followed by an attachment of bone fragments.
في المناطق الحليمية، تم إعداد سديلة كاملة متبوعة بتثبيت شدات العظم.



Fastening with pin in the lower jaw bone.
التثبيت باستخدام دبوس في الفك السفلي.



Replenish the area with bone replacement.
إعادة ملء المنطقة بالإعاضة العظمية.



Suture close at end of surgery.
الغلق بالخياطة عند انتهاء الجراحة.

Fig. 8: Post-operatively, the stabilisation of the wound area must be ensured (gum bandage, no mechanical cleaning until the suture is removed).

الشكل ٨: بعد العملية، يجب ضمان تثبيت منطقة الجرح (عصابة لثوية، يُمنع التنظيف الميكانيكي حتى إزالة الخيط).

cedure influences the overall facial aesthetics and profile. This is due to the treatment of the harmonisation of the facial profile (Fig. 5).

Treatment

Selection of the appropriate patients for this therapy must be done very carefully.

A 25-year-old patient with Class-II dentition in the University Clinic. Following extensive orthodontic diagnostics, the following diagnoses could be made: in the upper-jaw, a retrusion of the central incisors with protrusion of the lateral incisors. The lack of space in the upper jaw amounted to a decrease of -4.8 mm. Tooth 26 was missing with complete gap closure. In the lower jaw, there was a lack of space of about 3 mm - associated with retrusion of the incisors. The bite position was neutral on the right side in the 1st molar area, distal on the left, with a deep bite (Fig. 6).

The OPG showed a conservatively treated dentition. To better determine the bone supply, a DVT recording was performed. From this, strong



العلاج
إن اختيار المريض المناسب لهذا النوع من العلاج يجب أن يتم بعناية شديدة. مريض عمره 25 عامًا لديه تسنين من النوع الثاني بالعيادة الجامعية. بعد عمل الإجراءات التشخيصية المستفيضة، أمكن الوصول إلى التشخيص التالي: يوجد بالفك العلوي توضع خلفي للقواطع المركزية مع تبارز للقواطع الوحشية. النقص في حجم الحيز بالفك العلوي بلغ انخفاضاً مقداره -4.8 مم. السن 26 كان مفقوداً مغلق تام للفجوة. كان هناك نقص بالحيز بالفك السفلي مقداره حوالي 3 مم مصحوباً بتوضع خلفي للقواطع. وضع الإطباق كان محايداً على الجانب الأيمن في المنطقة الرحوية الأولى، وقاص على الجانب الأيسر مع عض عميق (شكل 6). أظهر تصوير الفك والأسنان وجود أسنان تم علاجها تحفظياً. ولتحديد الإمداد الدموي بشكل أفضل، تم إجراء تسجيل لتصوير مقطعي حتمي رقمي. ومن هنا أمكن تحديد وجود ضصور عظمي سنخي شديد (شكل 7).



Fig. 9: Intra-oral situation after insertion of bone graft and removal of suture material. Undisturbed wound healing process. Aligner splint treatment has started.

الشكل ٩: الوضع داخل الفم بعد إدخال طعم عظمي وإزالة الخياطة. عملية نقيّة لالتئام الجرح. بدء العلاج الاصطفافي.

alveolar bone atrophy could be determined (Fig. 7).

The orthodontic treatment was discussed after a detailed medical history, in consultation with the patient. The treatment of choice was that of Invisalign splints and bone augmentation. To implement the treatment, attachments were also planned and glued on the teeth for anchoring. During the treatment, the setting of a Class-I dentition was done on both sides. In addition, the dental arches in the upper and lower jaw were formed harmoniously by protrusion of the incisors during the course of therapy. In the upper and lower jaw, the crowded space could be resolved by means of ASR. A pronounced Spee Curve was leveled out by intrusion of the lower anterior teeth and extrusion of the teeth in the posterior region.

In the case of splint 12 of 31, the bones were developed. During the surgical process, the 3D allograft is inserted, properly positioned and stabilized using resorbable pins. These measures contribute to the fact that the bone and soft tissue build-up after the tooth movement remains the same. Due to the fully individualized bone, the technical problem of space inaccuracy is eliminated and a tooth movement can be better planned. If the bone augmentation material is incorrectly selected, the tooth movement in such a built-up region poses a problem. Bone attachment to the desired position also uses the latest technology. At the end of surgery, the use of an artificial membrane and suturing of the gums is necessary. The tooth

movement takes place immediately after the bone has been built-up, or after a short healing period (Fig. 8).

This surgical procedure protects the local jaw bone, and valuable bone areas are not lost. The minimally invasive procedure with bone preservation is used for very narrow alveolar ridges (Fig. 9).

Literature

1. Rossini G., Parrini S., Castroflorio T., De-regibus A., Debernardi CL.: Efficacy of Clear Aligners in Controlling Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review. Angle Orthod. 2015 Sep;85(5):881-9. doi: 10.2319/061614-436.1. E-pub. 2014 Feb 20. Review.
2. Rowe P., Sharma S.: Physiology, Bone Remodeling. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Apr. 28.
3. Buckwalter J.A., Cooper R.R.: Bone Structure and Function. Instr. Course Lect. 1987;36:27-48.
4. Avila-Ortiz G., Elangovan S., Kramer K.W., Blanchette D., Dawson D.V.: Effect of Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Dent. Res. 2014 Oct;93(10):950-8. doi: 10.1177/0022034514541127. E-pub, 2014 Jun 25.
5. Atieh M.A., Alsabeeha N.H., Payne A.G., Duncan W., Faggion C.M., Esposito M.: Interventions for Replacing Missing Teeth: Alveolar Ridge Preservation Techniques for Dental Implant Site Development. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 May 28;(5):CD010176. DOI: 10.1002/14651858.CD010176.pub2.
6. Bijukumar D.R., McGeehan C., Mathew M.T.: Regenerative Medicine Strategies in Biomedical Implants. Curr. Osteoporos. Rep. 2018 Jun;16(3):236-245. doi: 10.1007/s11914-018-0441-0. Review.
7. Saghir M.A., Asatourian A., Garcia-Godoy F., Sheibani N.: The Role of Angiogenesis in Implant Dentistry Part II: The Effect of Bone Grafting and Barrier Membrane Material on Angiogenesis. Med. oral, Patol. oral, CIR Bucal. 2016 Jul. 1;21(4):e526-37. Review.
8. Yamada M., Egusa, H.: Current Bone Substitutes for Implant Dentistry. J. Prosthodont. Res. 2018 Apr.;62(2):152-161. doi: 10.1016/j.jpor.2017.08.010. E-pub. 2017 Sep. 15. Review.

Prof. Dr. Tomasz Gedrange (MD)¹
Prof. Dr. Marzena Dominiak (MD)²

Tomasz.Gedrange@uniklinikum-dresden.de

السن فوراً بعد بناء العظم أو بعد فترة الالتئام (شكل 8).

هذا الإجراء الجراحي يحمي عظم الفك المحلي، ويتم الحفاظ على مناطق العظم المهمة بدون فقد. هذا الإجراء قليل الجور مع الحفاظ على العظم يتم استخدامه مع الحروف السنية الضيقة جداً (شكل 9).

تم مناقشة العلاج التقويمي بعد أخذ تاريخ طبي مستفيض، في ظل استشارة المريض في الأمر. وكان العلاج المختار هو استخدام جبائر إنفيزالين مع ازدياد العظم. ولتطبيق العلاج، تم التخطيط أيضاً لمرتكزات وألصقت على الأسنان للتثبيت. تم تركيب جهاز سني من النوع الثاني على الجانبين أثناء العلاج. بالإضافة إلى ذلك، تم تشكيل قوسي الأسنان في الفك العلوي والسفلي بتناغم عن طريق تبارز القواطع أثناء مسار العلاج. يمكن حل مشكلة الحيز المزدهم بالفك السفلي عن طريق الجهاز الدوار لشق الهواء (ASR). تم عمل منحني سبي واضح وجعله مستويًا عن طريق كبح تبارز الأسنان السفلية الأمامية وانتزاع الأسنان بالمنطقة الخلفية.

في حالة الجبيرة 12 من 31، تم نماء العظم. أثناء الإجراء الجراحي، تم تركيب الطعم الذاتي المنشأ الثلاثي الأبعاد ووضعه في مكانه الصحيح وتثبيته باستخدام دبابيس قابلة للامتصاص. هذه التدابير تساهم في كون العظم والنسيج الرخو ينبتان بعد بقاء حركة السن بدون تغيير. وبسبب وجود العظم المعد حسب الاحتياجات الفردية، فقد ألغيت المشكلة التقنية الحاصلة بسبب عدم دقة الحيز وبالتالي يمكن إجراء تخطيط أفضل لتحريك السن. إذا تم اختيار المادة المستخدمة في الازدياد اختياريًا خاطئًا، فإن حركة السن في منطقة يمثل هذا البناء تمثل مشكلة. يتم أيضًا استخدام أحدث التقنيات لتثبيت العظم في المنطقة المرغوب فيها. عند انتهاء الجراحة، يجب استخدام غشاء صناعي وخياطة اللثة. تبدأ حركة

¹Department of Orthodontics
Technical University Dresden
Carl Gustav Carus Campus
Fetscherstr. 74

²Department of Dental Surgery
Wroclaw Medical University
ul. Krakowska 26
50-425 Wroclaw, Poland

Advantages of the Additional Use of Autologous Bone Substitute Materials at Major Sinus Lift Operations

مزايا الاستخدام الإضافي لمواد العظم البديلة ذاتية المنشأ في عمليات رفع الجيب الفكي

Keywords: Sinus lift operation, direct sinus lift, perforation, prognosis, graft material

Abstract

Background and Aims

This study focuses on augmentation materials for maxillary sinus augmentations and investigates the advantages of autologous iliac crest spongiosa in combination with xenogenous BioOss (manufacturer: Geistlich) in comparison to a use of pure xenogenous material.

Patients and Methods

A total of 148 patients with 241 augmented sinuses and 666 inserted implants were analyzed retrospectively. All sinus membranes were covered with a BioMend® Extend (manufacturer: Zimmer) membrane and augmented with autologous iliac crest spongiosa combined with xenogenous BioOss® (manufacturer: Geistlich) or only with BioOss®. Postoperative complications and implant survival were analyzed. The

influences of smoking and perforation of the Schneiderian membrane have also been investigated.

Results

At unperforated sinuses, the use of autologous bone improved the results from 95.0% ($p < 0.001$) for pure BioOss® to 95.8% ($p < 0.001$) success rate for BioOss® in combination with autologous bone and from 7.4% ($p < 0.001$) implant loss rate to 3.8% ($p < 0.001$). Perforated sinuses augmented with BioOss® and autologous bone reached 89.4% ($p < 0.001$) success rate and 5.4% ($p < 0.001$) implant loss rate, while pure BioOss® reached 91.7% ($p < 0.001$) success rate and 8.7% ($p < 0.001$) implant loss rate.

Conclusions

The use of autologous bone graft material improved the success rates of the sinus lifts and survival of the inserted implants compared to the use of pure xenogenous BioOss®.

المضاعفات التالية للعملية ومسألة بقاء الطعوم. وتم التحقيق أيضاً في تأثير التدخين وانتقاب غشاء شنايدر (الأنفي).

النتائج

في الجيوب غير المثقوبة، فإن استخدام العظم ذاتي المنشأ حسن النتائج من نسبة نجاح ٩٥,٠٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$) بخصوص BioOss® الصّرف إلى نسبة نجاح ٩٥,٨٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$) لصالح BioOss® المجتمع مع عظم ذاتي المنشأ، ومن نسبة فقد للطعوم مقدارها ٧,٤٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$) إلى ٣,٨٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$). وصلت نسبة النجاح في الجيوب المثقوبة المرفوعة باستخدام BioOss® وعظم ذاتي المنشأ إلى ٨٩,٤٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$) ونسبة فقد للطعوم ٥,٤٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,٠٠١$), بينما وصلت

الكلمات المفتاحية: عملية رفع الجيب الفكي، رفع جببي مباشر، انتقاب، المأل، مادة الطعم

الخلاصة

الخلفية العلمية والأهداف
تركز هذه الدراسة على المواد الداعمة المستخدمة في دعم الجيب الفكي وتبحث في مزايا العظم الإسفنجي للعرف الحرقفي عند استخدامه مجتمعاً مع BioOss الأجنبي المنشأ (المنتج: Geistlich) مقارنة باستخدام مادة ذات منشأ أجنبي صرف.

المرضى والوسائل

تم تحليل إجمالي ١٤٨ مريض بمجموع ٢٤١ جيبياً مرفوعاً و٦٦٦ طعماً مركباً بشكل استعادي. تمت تغطية جميع الأغشية الجيبية باستخدام غشاء BioMend® Ex- tend (المنتج: Zimmer) وتدعيمها بالعظم الإسفنجي للعرف الحرقفي مجتمعاً مع BioOss® الأجنبي المنشأ (المنتج: Geistlich) أو باستخدام BioOss® فقط. تم تحليل

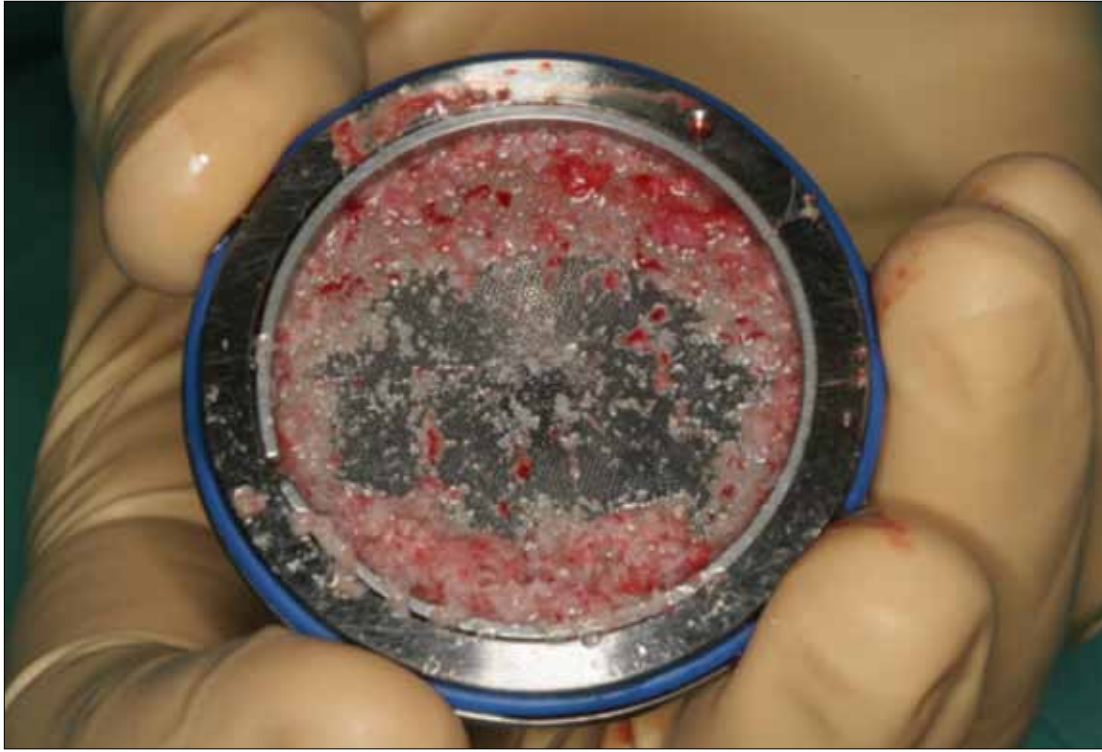


Fig. 1: Intraoperative harvested bone is crushed for the augmentation of the maxillary sinus.

الشكل ١: يتم هرس العظم المحصول أثناء العملية لاستخدامه في رفع الجيب الفكّي.

Introduction

In the modern dental and maxillofacial surgery a multitude of different bone substitute materials exists [1, 2]. Apart from modern synthetic materials, autologous and xenogenous materials are still the most common bone substitute materials. Nowadays combinations of autologous and allogenic or xenogenous substitute materials are still the most common materials, and displace the synthetic materials increasingly [3]. Autologous and xenogenous materials have been tested for many years and have reliable prognoses. While dentists can only take autologous material from intraoral donor sites, maxillofacial surgeons are able to harvest bone from the iliac crest for greater augmentations using autologous bone substitutes.

One important advantage of autologous bone substitute materials is the possibility to take cortical and/or cancellous bone in dependence on the respective application area. If needed, cortical bone can be crushed for augmentation (picture 1) and so offers many possibilities. Furthermore, autologous bone includes bone cells with the ability to osteogenesis and osteoinduction beneath the single osteoconductive effects that also exist for xenogenous materials. In addition to all the benefits of autologous transplants, such as the ability for osteogenesis and the avoidance of foreign body reactions, additional complication risks and increased efforts are caused by the additional surgical intervention. This also leads to a large discomfort, since the additional engage-

حاليًا فإن تركيبات من مواد عظمية بديلة ذاتية المنشأ مع مواد خفيفة أو أجنبية المنشأ لا زالت هي المواد الأكثر شهرة، كما أنها تحل محل المواد الصناعية تدريجيًا [٣]. ولقد خضعت المواد الذاتية المنشأ والأجنبية المنشأ للاختبار سنوات عديدة ولديها مآلات موثوقة. بينما لا يستطيع أطباء الأسنان الحصول على المواد ذاتية المنشأ إلا من مواضع داخل فم المتبرع، فجراحو الوجه والكفين يمكنهم حصد العظم من العرف الحرقفي لاستخدامه في عمليات الرفع الكبيرة باستخدام بدائل عظمية ذاتية المنشأ. إحدى الميزات المهمة للمواد العظمية البديلة ذاتية المنشأ هي إمكانية أخذ عظم قشري أو إسفنجي اعتمادًا على طبيعة المنطقة المستقبلية له. إذا لزم الأمر، يمكن هرس العظم لاستخدامه في عملية

نسبة نجاح BioOss® الصنف ٩١,٧٪ بقيمة احتمالية مقدارها $(p > 0,001)$ ونسبة فقد للطعوم ٨,٧٪ بقيمة احتمالية مقدارها $(p > 0,001)$.

النتائج

إن استخدام مادة لطعم عظمي ذاتي المنشأ قد حسن نسب نجاح عمليات الرفع الفكّي وبقاء الطعوم المركبة مقارنة باستخدام BioOss® ذي منشأ أجنبي صرف.

مقدمة

يوجد في جراحات الأسنان والوجه والكفين الحديثة عددًا كبيرًا من المواد العظمية البديلة المختلفة [١، ٢]. وبعبارة عن المواد الصناعية الحديثة، فإن المواد الذاتية والأجنبية المنشأ لا تزال الأكثر شهرة بين المواد العظمية البديلة.



Fig. 2: Autologous bone is mixed with xenogenous BioOss®.

الشكل ٢: خلط العظم ذاتي المنشأ مع BioOss® الأجنبي المنشأ.

ment creates wounds and scars. Against this background, the need for such additional procedure must be particularly considered and the patient should be informed about the possibilities and advantages of individual methods in detail. The low effort and the limitless, inexpensive availability on the other hand are clear advantages of xenogenic bone substitute materials. Notwithstanding xenogenous materials merely act as a placeholder that allows an ingrowth of bone. Despite modern control mechanisms, disease transmissions are still conceivable, although they are not described in the current literature. For reliable clinical results an

accurate assessment is necessary to develop appropriate surgical concepts, in order to develop a concept that meets the needs of patients. In this context our study tries to evaluate how advantageous the additional use of autologous bone really is for augmentations of the maxillary sinus.

Patients and Methods

This investigation investigates a total of 148 consecutively operated patients, who underwent direct sinus lift operation. Of the 148 patients 78 were females (52.7%) and 70 males (47.3%). The youngest patient was - at the moment of the operation - 20 years old, the oldest was 86 years

الإضافية يجب النظر فيها بصفة خاصة ويجب تبليغ المريض بالاحتمالات ومزايا كل طريقة على حدا بالتفصيل. في المقابل، فالجهد القليل المطلوب مع توفر الطعوم غير المحدود وقلة تكلفتها تعتبر مزايا واضحة لمواد العظم البديلة الأجنبية المنشأ. وهذا على الرغم من أن المواد الأجنبية المنشأ يقتصر عملها على كونها مجرد شاغل للمكان للسماح بنشوب العظم. على الرغم من وجود آليات المراقبة الحديثة، فإن انتقال الأمراض لا زال ممكناً وإن كانت غير موصوفة في الأدبيات الحالية. من أجل الحصول على نتائج سريرية موثوقة ينبغي إجراء تقييم دقيق لإعداد مفاهيم

الرفع (صورة ١) معطياً احتمالات عديدة. بالإضافة إلى ذلك، العظم ذاتي المنشأ يحتوي على خلايا عظمية لها القدرة على تكوين العظم وتحفيز تكوينه علاوة على تأثير السقالة الذي تقوم به المواد أجنبية المنشأ وحدها. بالإضافة إلى جميع مزايا الطعوم الذاتية المنشأ مثل القدرة على تكوين العظم وتجنب تفاعلات الأجسام الغريبة، فهناك احتمالية عالية لحدوث مضاعفات والحاجة إلى بذل مجهود زائد سببهما التدخلات الجراحية الإضافية. يؤدي هذا أيضاً إلى إحساس كبير بعدم الراحة؛ كون التدخل الإضافي يتسبب في جروح وندبات. على ضوء هذه الخلفية، فالحاجة إلى مثل تلك الإجراءات

old (average age 56.5 years, median 58.5). The altogether 241 performed direct sinus lift operations consist of 153 with immediate implantation, and 88 with delayed implantations. The patients were operated by one surgeon in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Heinrich Heine University Duesseldorf between 2003 and 2013 under uniform conditions and operation procedures: All investigated sinus lifts were performed through a lateral access window. The Schneiderian membrane was covered with a resorbable Bio-Mend® Extend (manufacturer: Zimmer) collagen membrane. In case of a detected perforation it was covered directly. Also unperforated membranes were covered to protect the Schneiderian membrane from damages caused by the bone substitute material. At a total of 14 perforations fibrin glue was used to fix the membranes additionally and to ensure a good coverage. As graft material two different options were used: Pure xenogenous BioOss® (manufacturer: Geistlich) or a combination of autologous material and BioOss® (picture 2). The autologous bone was usually harvested intraoperatively by using an Astra Bonetrap® or with an additional operation procedure as iliac crest spongiosa. Also the access window was covered with collagen membranes: whether rests of the previously used Bio-Mend® or with an Bio-Gide® (manufacturer: Geistlich). The differences between these two membranes at the access window had not been investigated. The different resorption

times of both membranes are more important when used as coverage of the Schneiderian membrane. Also no differentiation was made between the different types of implants: Camlog®, Dentsply Sirona® (types: Ankylos®, XiVe®, ASTRA TECH™), Nobel Bio-care® (types: Active, Replace Straight, Replace Tapered, Replace Select Straight, Speedy), Straumann® (types: Standard Plus, SLActive) and Z-Systems® (type: Z3-411) zirconia implants were used. This differentiation could be subject for further studies. The collected data was splitted into sinuses augmented with pure xenogenous material and those augmented with a combination of autologous and xenogenous material and processed in accordance to different risk factors. Three stages of differentiation exist. At first all data is splitted into the two groups of perforated and unperforated sinuses. On the second stage a differentiation is made between the two augmentation materials. The third stage divides both groups into smokers and non-smokers. This last stage did not fit the criteria for sufficient results because single groups get too small with less than 10 cases, as described in the discussion below. The influence of smoking on sinus lifts was also investigated in our previous study mentioned above. All data was first processed in Microsoft® Excel® 2011 (Version 14.4.8) charts and the calculations of significances for the goal criteria were made with IBM® SPSS® Statistics software (Version 22). The significances between single

تم استخدام مادتين مختلفتين كخيارين للطعوم: BioOss® (المنتج Geistlich) الأجنبي المنشأ الصّرف أو تركيبة من مادة ذاتية المنشأ و BioOss® (صورة ٢). عادة كان يتم حصد العظم ذاتي المنشأ أثناء العملية باستخدام Astra Bonetrap® أو باستخدام إجراء جراحي إضافي مثل الذي مع العظم الإسفنجي للعرف الحرقفي. وتمت أيضاً تغطية نافذة الدخول بأغشية الكولاجين: سواء أكان باستخدام ما تبقى من BioMend® بعد استخدامه أو باستخدام Bio-Gide® (المنتج Geistlich). لم يتم بحث الفروقات بين هذين الغشائين عند نافذة الدخول. الفرق بين مدتي الامتصاص للغشائين هي أكثر أهمية عند استخدامهما كغطاء لغشاء شنايدر. كما لم يتم التفريق بين أنواع الطعوم المختلفة: Camlog® و Dentsply Sirona® (الأنواع: Ankylos® و XiVe® و Nobel Bio-care® (الأنواع: ASTRA TECH™ و Active, Replace Straight, Replace Tapered, Replace Select Straight, Speedy) و Straumann® (الأنواع: Standard Plus, SLActive و Z-Systems® (نوع: Z3-411) وقد تم استخدام طعوم زيكونيا. يمكن إخضاع هذا التفريق لدراسات مستقبلية. تم تقسيم البيانات المّجعة إلى جيوب مرفوعة بمواد ذات منشأ أجنبي صّرف وتلك المرفوعة بتركيبة من المواد الذاتية والأجنبية المنشأ وتم معالجتها طبقاً لعوامل الخطر المختلفة. يوجد ثلاث مراحل للتفريق. في البداية جميع البيانات يتم تقسيمها إلى مجموعتين هما الجيوب المثقوبة وغير المثقوبة. في المرحلة الثانية

جراحية مناسبة: لإعداد مفهوم يلبي احتياجات المرضى. ضمن هذا السياق، فدراستنا تحاول تقييم مدى الفائدة الحقيقية من الاستخدام الإضافي للعظم الذاتي المنشأ لعمليات رفع الجيب الفكّي.

المرضى والوسائل

تبحث هذه الدراسة في إجمالي ١٤٨ حالة لمرضى تم إجراء جراحات متتالية لهم لعمليات رفع الجيب الفكّي المباشرة. من إجمالي ١٤٨ مريضاً كان هناك ٧٨ أنثى (٥٢,٧٪) و ٧٠ رجلاً (٤٧,٣٪). أصغر مريض – وقت العملية – كان عمره ٢٠ عاماً وأكبر مريض كان عمره ٨٦ عاماً (متوسط الأعمار ٥٦,٥ عاماً، العدد المتوسط ٥٨,٥). إجمالي عمليات رفع الجيب الفكّي المباشرة كانت ٢٤١، وتضمنت ١٥٣ حالة زرع فوري للطعوم و ٨٨ حالة زرع مؤجلة. أجرى العمليات للمرضى طبيب واحد بقسم جراحة الفم والوجه والكفين بجامعة هاينرش هاينه في دوسلدورف ما بين عامي ٢٠٠٣ و ٢٠١٣ تحت ظروف وإجراءات جراحية متشابهة. جميع جراحات رفع الجيب الفكّي موضع البحث تم إجراؤها من خلال نافذة دخول وحشية. تمت تغطية غشاء شنايدر باستخدام غشاء BioMend® Extend (المنتج Zimmer) الكولاجيني القابل للامتصاص. في حالة العثور على ثقب، كان يتم تغطيته مباشرة. وكذلك الأغشية غير المثقوبة تمت تغطيتها لحماية غشاء شنايدر من الأضرار الناتجة عن مادة العظم البديلة. كان مجموع الثقوب ١٤ ثقباً وتم استخدام غراء الفايبرين لتثبيت الأغشية أكثر ولضمان تغطية جيدة.

groups were determined by using Student's t-test and are shown in brackets for all results visible in chart 1 to 4.

Results

The results of our analysis are shown in tables 1 to 4 below. The first two tables show the patient distribution and total number of patients, the number of performed major sinus lift operations and inserted implants as well as gender distribution, average ages and implant insertion modes. The total data is shown in the grey field in the first line of the tables for both tables with unperforated (table 1) and perforated (table 2) Schneiderian membranes and is used as reference. As mentioned above, the differentiation between smokers and non-smokers did not achieve reliable results because on the last stage a minimum of 10 patients sinus lift operations was undercut. The excluded groups are shown in grey with deficient data marked in red. The direct comparison of the investigated bone graft materials showed a superiority of an additional use of autologous graft for perforated as well as for unperforated sinuses especially for the implant survival. At unperforated sinuses the use of pure xenogenous materials led to a survival rate of 95.0% ($p<0.001$) and an implant loss rate of 7.4% ($p<0.001$) compared to a success rate of 95.8% ($p<0.001$) and implant loss rate of 3.8% ($p<0.001$) for a combination of autologous and xenogenous materials. Similar results were found for perforated sinuses with implant loss rates of 8.7% ($p<0.001$) for pure xenog-

enous and 5.4% ($p<0.001$) for autologous and xenogenous material in combination. Contrary results were found in the investigation of the success rates at perforated sinuses. Here pure xenogenous materials showed better results with 91.7% ($p<0.001$) in comparison with additional autologous material with 89.4% ($p<0.001$). Furthermore, the negative influence of smoking could be shown for some of the investigated groups while in some cases the small remaining differentiation groups of smokers and non-smokers failed to yield significant results. The lowest implant loss rate of 1.9% ($p<0.001$) was found for unperforated sinuses augmented with autologous and xenogenous material at non-smokers. The success rate for the augmented sinuses was here also the highest compared to all other groups - exclusive all non-significant results or too small case numbers - and amounted to 96.4% ($p<0.001$). Because many groups of the final stage failed to get significant results, a concrete investigation of the influence of smoking was not possible.

Discussion

Differences between Graft Materials

Our analysis scheme subdivides the groups of perforated and unperforated sinuses in those which were augmented with a combination of autologous bone from the iliac crest and xenogenous BioOss® and those which were augmented with pure BioOss®. While the success rates for the sinus augmentation are increased only minimal in the group

كان هناك على الأقل ١٠ عمليات رفع للجيب الفكّي يتم استبعادها. تظهر المجموعات المستبعدة باللون الرمادي مع تحديد البيانات الناقصة باللون الأحمر. أظهرت المقارنة المباشرة بين مواد طعومات العظم محل الدراسة تفوقاً لاستخدام إضافي للطعم ذاتي المنشأ للجيوب المثقوبة بالإضافة إلى غير المثقوبة خاصة فيما يخص بقاء الطعم. للجيوب غير المثقوبة، أدى استخدام مواد ذات منشأ أجنبي صرف إلى نسبة بقاء ٩٥,٠٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) ونسبة فقد للطعوم ٧,٤٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) مقارنة بنسبة نجاح ٩٥,٨٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) ونسبة فقد للطعوم مقدارها ٣,٨٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) فيما يخص التركيبة المكونة من مواد ذاتية وأجنبية المنشأ. وُجدت نتائج مشابهة للجيوب المثقوبة مع نسبة فقد للطعوم ذات المنشأ الأجنبي الصّرف مقدارها ٨,٧٪ وقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) ونسبة فقد للطعوم المركبة من مواد ذاتية وأجنبية المنشأ مجتمعة. وُجدت نتائج عكسية عند دراسة نسب النجاح للجيوب المثقوبة. أظهرت المواد ذات المنشأ الأجنبي الصّرف نتائج أفضل بنسبة ٩١,٧٪ وقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$) مقارنة بالمواد ذاتية المنشأ الإضافية بنسبة ٨٩,٤٪ وقيمة احتمالية مقدارها ($p>0,٠٠١$). علاوة على ذلك، كان من الممكن إظهار التأثير السلبي للتدخين لبعض مجموعات الدراسة، بينما فشلت في بعض الأحيان مجموعات

يتم عمل تفريق بين المادتين الرافعتين. في المرحلة الثالثة يتم تقسيم المجموعتين إلى مدخنين وغير مدخنين. هذه المرحلة الأخيرة لم تستوف المعايير لإعطاء نتائج وافية؛ لأن المجموعات المنفردة تصغر جداً حتى تصبح أقل من حالات، كما هو مبين أدناه بالمناقشة. كما تم بحث تأثير التدخين على رفع الجيوب الفكّي أيضاً في دراستنا السابقة المذكورة أعلاه. تمت معالجة جميع البيانات أولاً في مخططات برنامج مايكروسوفت إكسل Microsoft® Excel ٢٠١١ (إصدار ١٤,٤,٨) وتم حساب دلالات معايير الهدف باستخدام برنامج IBM® SPSS® Statistics (الإصدار ٢٢). تم تحديد الدلالات بين المجموعات المنفردة باستخدام اختبار - ت للطالب وإظهارها بين قوسين لجميع النتائج المرئية بالمخططات من ١ إلى ٤.

النتائج

تظهر نتائج تحليلاتنا في الجداول من ١ إلى ٤ أدناه. يُظهر الجدولان الأولان توزيع المرضى وإجمالي عدد المرضى وعدد عمليات رفع الجيب الفكّي الكبرى التي تم إجراؤها أو الطعوم المركبة، بالإضافة إلى التوزيع حسب الجنس ومتوسط السن وطرق التركيب. تظهر البيانات الإجمالية في الحقل الرمادي بالسطر الأول من الجداول وذلك لكلا الجدولين، الذي لأغشية شنايدر غير المثقوبة (الجدول ١) وللمثقوبة (جدول ٢) ويتم استخدامها كمرجع. كما ذكرنا أعلاه، فإن التفريق بين المدخنين وغير المدخنين لم يحرز نتائج موثوقة؛ لأن المرحلة الأخيرة

groups and subgroups	number of patients gender distribution	average age (median)	performed sinus lifts	inserted implants
total (reference)	148 patients 78 female (52.7%) 70 male (47.3%)	56.5 years (median 58.5)	241 sinuses 153 i.i.p. 88 d.i.p.	666
no perforation	128 patients 70 female (54.7%) 58 male (45.3%)	56.7 years (median 59)	182 sinuses 120 i.i.p. 66 d.i.p.	514
auto- and xenogenous material	93 patients 51 female (54.8%) 42 male (45.2%)	55.7 years (median 57.5)	142 sinuses 85 i.i.p. 57 d.i.p.	420
smokers	23 patients 12 female (52.2%) 11 male (47.8%)	47.3 years (median 52)	32 sinuses 22 i.i.p. 10 d.i.p.	103
non-smokers	70 patients 39 female (55.7%) 31 male (44.3%)	56.5 years (median 61)	110 sinuses 63 i.i.p. 47 d.i.p.	317
pure xenogenous material	35 patients 19 female (54.3%) 11 male (45.7%)	54.4 years (median 59)	40 sinuses 35 i.i.p. 5 d.i.p.	94
smokers	8 patients 3 female (37.5%) 5 male (62.5%)	40.5 years (median 57)	10 sinuses 7 i.i.p. 3 d.i.p.	23
non-smokers	27 patients 16 female (59.3%) 11 male (40.7%)	54.0 years (median 62.5)	30 sinuses 28 i.i.p. 2 d.i.p.	71

Table 1: This table shows the patient-related data for all sinus augmentations without perforation of the Schneiderian membrane. The total data is shown in the grey line on the upper section of the table. The two lower lines are also marked in grey because of the smokers group marked in red that yield a group of less than 10 patients.

الجدول ١: يوضح هذا الجدول البيانات المتعلقة بالمرضى لجميع عمليات رفع الجيب الفكّي بدون انتقَاب غشاء شنايدر. البيانات الإجمالية موضحة في السطر الرمادي بالجزء العلوي من الجدول. السطران السفليان محددان أيضًا باللون الرمادي بسبب وجود مجموعة المدخنين المحددة باللون الأحمر والتي تشمل مجموعة بها أقل من ١٠ مرضى.

where autologous bone was used, the implant loss rates decreased clearly (see table 3 and 4).

Autologous bone is a material that is often used and which was investigated by many authors. It is used for many years in orthopedic as well as in dental surgery and is one of the first graft materials that had been used. The advantage of autologous bone is that it is not only osteoconductive, but also osteoinductive and osteogenetic. In contrast to xenogenous or synthetic materials, it is not only a scaffold for bone ingrowth. Autologous bone contains osteoblasts that improve bone formation. This is thought to lead to a better

bone healing and better results in bone augmentation as with any other material. Xenogenous material does not have these properties, but also has many advantages. The use of xenogenous materials is much easier, because it is of unlimited availability and does not need the additional surgical process of bone harvesting. Furthermore it is an ideal filling material that is not as fast resorbable as autologous bone. Nevertheless, bone harvesting for a dentist is only possible from intraoral sites and thus limited. Bone harvesting from the iliac crest, like in many patients in our study, is reserved for maxillofacial surgeons. Although many alternatives

المناقشة

الفروقات بين مواد الطعوم تقوم خطتنا التحليلية بتقسيم مجموعات الجيوب المثقوبة وغير المثقوبة إلى مجموعات فرعية فيما يخص المجموعات المرفوعة بتركيبة من العظم ذاتي المنشأ من العرف الحرقفي مع BioOss® الأجنبي المنشأ وتلك المرفوعة بطعم BioOss® الصّرف. بينما ارتفعت نسب نجاح رفع الجيب الفكّي بنسبة صغيرة بالمجموعة التي تم فيها استخدام عظم ذاتي المنشأ، فنسب فقد الطعوم انخفضت بشكل واضح (انظر الجدول ٣ و٤). يُعتبر العظم ذاتي المنشأ مادة تستخدم كثيرًا وتمت دراسته من قِبَل باحثين كثيرين. وقد استخدم

التفريق الصغيرة المتبقية الخاصة بالمدخنين وغير المدخنين في إحراز نتائج يُعتد بها. كانت أقل نسبة لفقد الطعوم ١,٩٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,001$) حيث وُجدت مع الجيوب غير المثقوبة المرفوعة بمواد ذاتية وأجنبية المنشأ فيما يخص غير المدخنين. نسبة النجاح هنا للجيوب المرفوعة كانت الأعلى مقارنة بجميع المجموعات الأخرى - نتائج حصرية جميعها لا يُعتد بها أو عدد حالات صغير جدًا - وبلغت ٩٦,٤٪ بقيمة احتمالية مقدارها ($p > 0,001$). ولأن الكثير من المجموعات فشلت بالمرحلة الأخيرة في الحصول على نتائج يُعتد بها، فإن دراسة تأثير التدخين لم يكن ممكنًا.

groups and subgroups	number of patients gender distribution	average age (median)	performed sinus lifts	inserted implants
total (reference)	148 patients 78 female (52.7%) 70 male (47.3%)	56.5 years (median 58.5)	241 sinuses 153 i.i.p. 88 d.i.p.	666
perforation	48 patients 22 female (45.8%) 26 male (54.2%)	52.9 years (median 57)	59 sinuses 33 i.i.p. 26 d.i.p.	152
auto- and xenogenous material	38 patients 19 female (50.0%) 19 male (50.0%)	51.5 years (median 63)	47 sinuses 23 i.i.p. 24 d.i.p.	129
smokers	17 patients 10 female (58.8%) 7 male (41.2%)	46.6 years (median 52)	22 sinuses 8 i.i.p. 14 d.i.p.	57
non-smokers	21 patients 9 female (42.9%) 12 male (57.1%)	49.1 years (median 58)	25 sinuses 15 i.i.p. 10 d.i.p.	72
pure xenogenous material	10 patients 3 female (30.0%) 7 male (70.0%)	44.9 years (median 64.5)	12 sinuses 10 i.i.p. 2 d.i.p.	23
smokers	2 patients none 2 male (100.0%)	40.5 years (median 57)	3 sinuses 1 i.i.p. 2 d.i.p.	7
non-smokers	8 patients 3 female (37.5%) 5 male (62.5%)	45.0 years (median 65)	9 sinuses 9 i.i.p. 0 d.i.p.	16

Table 2: This table shows the patient-related data for perforated Schneiderian membranes. Like in table 1 the reference group is shown in grey in the first line. All groups with too small sample sizes are shown in the grey lines with results marked in red.

الجدول ٢: يوضح هذا الجدول البيانات المتعلقة بالمرضى فيما يخص غشاء شنايدر المثقوب. كما هو الحال بالجدول رقم ١، فإن المجموعة المرجعية موضحة باللون الرمادي في الخط الأول. تظهر جميع المجموعات ذات العينات الصغيرة جدًا في السطر الرمادي مع تحديد النتائج باللون الأحمر.

exist, autologous bone is still a safe and reliable augmentation material for sinus augmentation, like Wilkert-Walter et al. described in 2002 [18]. In contrast to this study, Nkenke and Stelzle reviewed 21 articles about graft materials in 2009 and described autologous bone not to have improving influences [19]. In 2007 Aghaloo and Moy also tried to find significant superiorities in the different augmentation materials for implant-based osteoplasty [20]. They did not find reliable advantages for any material and described the augmentation process as mainly technique-sensitive. The study of Ghanaati et al. also investigated the success rates of BioOss® for bone regen-

eration in the sinus cavity in oral cancer patients [21]. They found sufficient success rates for BioOss® as well as for synthetic Artoss Nano Bone® material, while BioOss® showed minimal superior results. Al Nawas and Schiegnitz published a metaanalysis in 2014 that investigated the difference between autogenous bone and bone substitute materials [22]. In their opinion, there is no difference between both materials although influence factors could not be evaluated. A study of Lutz et al. from 2015 also investigated BioOss® and autogenous bone as augmentation materials for altogether 168 inserted implants over a 5 years period [23]. They also described both materials as

المنشأ لا تمتلك تلك الخصائص، لكن لديها ميزات عديدة. استخدام المواد الأجنبية المنشأ أسهل بكثير؛ لأن توفرها غير محدود ولا تحتاج إلى إجراءات جراحية إضافية من حصد للعظم. بالإضافة إلى ذلك، فإنها مادة مثالية للحشو ولا يتم امتصاصها سريعًا مثل العظم ذاتي المنشأ. إلا أن حصد العظم غير ممكن لطبيب الأسنان إلا من مواضع داخل الفم، وبالتالي هي محدودة. حصد العظم من العرف الحرقفي، كما هو الحال لدى الكثير من مرضى دراستنا، مقصورة على جراحة الوجه والفكين. رغم وجود العديد من البدائل، فإن العظم ذاتي المنشأ لا يزال مادة آمنة وموثوق بها لرفع الجيب

لسنوات طويلة في جراحات العظام بالإضافة إلى استخدامه في جراحات الأسنان وهو أحد مواد الطعوم الأولى التي تم استخدامها. إن ميزة العظم ذاتي المنشأ ليس فقط في تأثير السقالة الذي يقوم به، لكن ميزته تكمن أيضًا في قدرته التحفيزية لتكوين العظم وفي قدرته هو على تكوين العظم. وعلى عكس المواد الأجنبية المنشأ أو الصناعية، فهو ليس مجرد سقالة تساعد على نشوب العظم. يحتوي العظم ذاتي المنشأ على الخلايا البانية للعظم التي تحسن تكوين العظام. يُعتقد أن هذا يؤدي إلى التئام عظمي أفضل ونتائج أفضل لرفع العظم، كما هو الحال مع أي مادة أخرى. المواد الأجنبية

groups and subgroups	success rates	implant loss rates	perforation occurrence
total (reference)	94.2% (p<0.001) 227 of 241 augmented sinuses	4.8% (p<0.001) 32 losses at 66 inserted implants	24.5% (p<0.001) 59 perforations at 241 augmented sinuses
no perforation	95.6% (p<0.001) 227 of 241 augmented sinuses	4.5% (p<0.001) 23 losses at 514 inserted implants	
auto- and xenogenous material	95.8% (p<0.001) 136 of 142 augmented sinuses	3.8% (p<0.001) 16 losses at 420 inserted implants	
smokers	93.8% (p<0.001) 30 of 32 augmented sinuses	9.7% (p<0.001) 10 losses at 103 inserted implants	
non-smokers	96.4% (p<0.001) 106 of 110 augmented sinuses	1.9% (p<0.001) 6 losses at 317 inserted implants	
pure xenogenous material	95.0% (p<0.001) 38 of 40 augmented sinuses	7.4 % (p<0.001) 7 losses at 94 inserted implants	
smokers	100.0% (p=0.001) 10 of 10 augmented sinuses	8.7% (p=0.016) 2 losses at 23 inserted implants	
non-smokers	93.3% (p<0.001) 28 of 30 augmented sinuses	7.0% (p<0.001) 5 losses at 71 inserted implants	

Table 3: This table shows the results of our investigation for all unperforated sinus membranes and is conform to the patient groups of table 1. The upper line shows the reference group like in all other tables. Success and implant loss rates are shown for all stages with significances in brackets. The results that failed the significance level are written in red and excluded stages marked in grey.

الجدول ٣: يوضح هذا الجدول نتائج بحثنا لجميع أغشية الجيوب غير المثقوبة ومتوافق مع مجموعات المرضى بالجدول ١. يوضح السطر العلوي المجموعة المرجعية، كما هو الحال في جميع الجداول الأخرى. تظهر جميع نسب النجاح وفقد الطعوم لجميع المراحل المعتدلة ما بين قوسين. النتائج التي فشلت في استيفاء مستوى الاعتداد مكتوبة بالأحمر والمراحل المستبعدة بالرمادي.

equivalent options. A clear and reliable answer to the question, which material is the best, is hard to find, because many factors influence the success of augmentation and implantation procedures. The results of our study show a small but noticeable advantage of autologous bone graft. Especially the implant survival can be improved by adding autologous bone. The study of Hatano et al. also investigated a great number of patients that were treated with a combination of autologous and xenogenous bone [24]. They had no comparison to other materials, but achieved a comparable implant survival rate to our study with 94.2%. Summarizing all results and present literature, a small

superiority of autologous bone seems to exist. Anyhow, also the augmented sinuses with pure BioOss® had sufficient success rates, so that no general recommendation can be defined. At least it should not be unmentioned that in our patients, only small cavities were treated with pure BioOss®. All larger cavities were additionally filled with autologous bone. This may also influences the results and may decreases the differences between both materials. The current literature has no consensus about advantages of the different augmentation materials. If the possibilities are given to perform an augmentation with autologous bone and without too high technical effort, this

سرطان الفم [٢١]. وقد وجدوا نسب نجاح وافية مع BioOss® ومع مواد Artoss Nano Bone®, في حين أظهرت BioOss® القليل من النتائج المتفوقة. أصدر Al Nawas و Schiegnitz تحليل ميتا في عام ٢٠١٤ والذي درس الفرق بين العظم ذاتي المنشأ والمواد البديلة للعظم [٢٢]. ومن وجهة نظرهم، فلا يوجد فرق بين المواد، ولو أن عوامل التأثير لم يمكن تقييمها. بحثت دراسة Lutz وآخرون عام ٢٠١٥ BioOss® والعظم ذاتي المنشأ باعتبارهما مواد رفع للجيب الفكّي لإجمالي ١٦٨ طُعماً تم تركيبهم خلال فترة مقدارها ٥ أعوام [٢٣]. كما وصفا المادتين كخيارين متكافئين. إن إيجاد إجابة شافية

الفكي، كما أوضح Wilkert-Walter وآخرون في ٢٠٠٢ [١٨]. على عكس هذه الدراسة، فإن Nkenke و Stelzle قاما بمراجعة ٢١ مقالاً عن مواد الطعوم في ٢٠٠٩ وأوضحا أن العظم ذاتي المنشأ ليس له تأثيرات تحسينية [١٩]. في عام ٢٠٠٧ حاول Moy و Aghaloo إيجاد امتيازات يُعتد بها لمواد الرفع المختلفة المستخدمة في راب العظام القائم على الطعوم [٢٠]. ولم يجدا مزايا موثوقة لأية مادة منهم وقد وصفا عملية الرفع بكونها بالأصل حساسة تجاه التقنية المستخدمة. بحثت أيضاً دراسة Ghanaati وآخرون نسب نجاح BioOss® في تجدد العظم بالتجوييف الجببي في مرضى

groups and subgroups	success rates	implant loss rates	perforation occurrence
total (reference)	94.2% (p<0.001) 227 of 241 augmented sinuses	4.8% (p<0.001) 32 losses at 66 inserted implants	24.5% (p<0.001) 59 perforations at 241 augmented sinuses
perforation	89.8% (p<0.001) 53 of 59 augmented sinuses	5.9% (p<0.001) 9 losses at 152 inserted implants	
auto- and xenogenous material	89.4% (p<0.001) 42 of 47 augmented sinuses	5.4% (p<0.001) 7 losses at 129 inserted implants	
smokers	86.4% (p<0.001) 19 of 22 augmented sinuses	5.3% (p<0.001) 3 losses at 57 inserted implants	
non-smokers	92.0% (p<0.001) 23 of 25 augmented sinuses	5.6% (p<0.001) 4 losses at 72 inserted implants	
pure xenogenous material	91.7% (p<0.001) 11 of 12 augmented sinuses	8.7 % (p<0.001) 2 losses at 23 inserted implants	
smokers	100.0% (p=0.205) 3 of 3 augmented sinuses	0.0% (p=0.090) 0 losses at 7 inserted implants	
non-smokers	88.9% (p<0.001) 8 of 9 augmented sinuses	12.5% (p<0.001) 2 losses at 16 inserted implants	

Table 4: Analogous to table 3 it shows all results for the perforated sinuses. The first line is taken as reference for easier comparison. Excluded results are written in red and marked in grey.

الجدول ٤: على غرار جدول ٣، فهو يوضح جميع النتائج للجيوب المتقوية. السطر الأول يُعتبر مرجعي لتسهيل المقارنة. النتائج المستبعدة مكتوبة بالأحمر ومحددة بالرمادي.

possibility should be used to get optimum results. It seems that a combination of autologous and xenogenous material combines two advantages. Xenogenous materials are more resistant against resorption and so have a supporting effect to the autologous material that would be superior in bone formation. The additional costs and expenses need to be weight up against the clinical improvements. This also can be an important point of patient consultation.

The Influence of Smoking

Like mentioned above, our results failed to yield sufficient and significant results that clearly show the influences of smoking on the prognosis

of sinus lifts. This is mainly caused by the small sample sizes of the final differentiation groups where smokers and non-smokers are listed separately. Notwithstanding the results show that the lowest implant loss rates can be found for those patients who are non-smokers, where no perforation of the Schneiderian membrane occurred and autologous bone was used additionally (1,9% implant loss rate p<0.001).

Conclusion

Especially for the implant survival, but also for the success of the sinus augmentation, a difference between autologous and xenogenous material was detected. The groups where a combination of autologous and

باستخدام BioOss® الصرف كانت لديها نسب نجاح وافية، وبالتالي لا يمكن إعطاء توصية عامة. وينبغي على الأقل أن نذكر أنه ضمن مرضانا، فإن التجاويف الصغيرة فقط هي التي تم علاجها باستخدام BioOss® الصرف. جميع التجاويف الكبيرة تم حشوها بعظم إضافي ذاتي المنشأ. وقد يؤثر هذا أيضاً على النتائج ويقلل الفروقات بين المادتين. لا تحتوي الأدبيات الحالية على إجماع بخصوص مزايا مواد الرفع الفكي المختلفة. إذا وجدت إمكانية لإجراء رفع للجيب باستخدام عظم ذاتي المنشأ وبدون الجهد التقني الزائد، فإنه ينبغي استغلال تلك الإمكانية للحصول على النتائج المثلى. يبدو أن تركيبة المواد الذاتية والأجنبية

وموثوقة عن سؤال أي المواد أفضل أمر صعب؛ نتيجة تأثير عدة عوامل على نجاح رفع الجيب وإجراءات الزرع. توضح نتائج دراستنا وجود ميزة صغيرة لكن ملحوظة لطعم العظم ذاتي المنشأ. خاصة أن بقاء الطعم يمكن تحسينه بإضافة عظم ذاتي المنشأ. وبحث أيضاً دراسة Hatano وآخرون عدد هائل من المرضى الذين تم علاجهم بتركيبة من العظم الذاتي والأجنبي المنشأ مجتمعين [٢٤]. لم يكن لديهم مقارنات مع مواد أخرى، لكنهم أحرزوا نسبة بقاء للطعوم مشابهة لدراستنا ٩٤,٢٪.

تلخيصاً لجميع النتائج والأدبيات الحديثة، يبدو أنه يوجد فعلاً تفوقاً طفيفاً للعظم الذاتي المنشأ. وعلى كل حال، فالجيوب الفكية المرفوعة

xenogenous bone was used showed higher success rates for the sinus augmentation and lower implant loss rates (table 3 and 4). The use of pure xenogenous graft material should be considered when the bone harvesting is not possible, too expensive and uneconomic. For perfect results, the use of autologous material in combination with xenogenous material should be preferred.

Literature

1. Cutter, C.S. and B.J. Mehrara, Bone grafts and substitutes. J Long Term Eff Med Implants, 2006. 16(3): p. 249-60.
2. Misch, C.E. and F. Dietsh, Bone-grafting materials in implant dentistry. Implant Dent, 1993. 2(3): p. 158-67.
3. Kamm, T., S. Kamm, and W. Heppt, [Bone substitutes used for sinus lift]. HNO, 2015. 63(7): p. 481-8.
4. Ardekian, L., et al., The clinical significance of sinus membrane perforation during augmentation of the maxillary sinus. J Oral Maxillofac Surg, 2006. 64(2): p. 277-82.
5. Proussaefs, P., et al., Repair of the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: a human study. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. 19(3): p. 413-20.
6. Becker, S.T., et al., Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation.
7. von Arx, T., et al., Perforation of the sinus membrane during sinus floor elevation: a retrospective study of frequency and possible risk factors. Int J Oral Maxillofac Implants, 2014. 29(3): p. 718-26.
8. Strietzel, F.P., et al., Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol, 2007. 34(6): p. 523-44.
9. Twito, D. and P. Sade, The effect of cigarette smoking habits on the outcome of dental implant treatment. PeerJ, 2014. 2: p. e546.
10. Silverstein, P., Smoking and wound healing. Am J Med, 1992. 93(1A): p. 22S-24S.
11. Campanile, G., G. Hautmann, and T. Lotti, Cigarette smoking, wound healing, and face-lift. Clin Dermatol, 1998. 16(5): p. 575-8.
12. Towler, J., Cigarette smoking and its effects on wound healing. J Wound Care, 2000. 9(3): p. 100-4.
13. Knobloch, K., et al., [Nicotine in plastic surgery: a review]. Chirurg, 2008. 79(10): p. 956-62.
14. Bain, B.J., et al., Acute changes in haematological parameters on cessation of smoking. J R Soc Med, 1992. 85(2): p. 80-2.
15. Heitz-Mayfield, L.J. and G. Huynh-Ba, History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. Int J Oral Maxillofac Implants, 2009. 24 Suppl: p. 39-68.
16. Haubner, F., et al., Wound healing after radiation therapy: review of the literature. Radiat Oncol, 2012. 7: p. 162.
17. Schiegnitz, E., et al., Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. Clin Oral Investig, 2014. 18(3): p. 687-98.
18. Wilkert-Walter, C., et al., [Maxillary sinus examination after sinus floor elevation combined with autologous onlay osteoplasty]. Mund Kiefer Gesichts-schir, 2002. 6(5): p. 336-40.
19. Nkenke, E. and F. Stelzle, Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. Clin Oral Implants Res, 2009. 20 Suppl 4: p. 124-33.
20. Aghaloo, T.L. and P.K. Moy, Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? Int J Oral Maxillofac Implants, 2007. 22 Suppl: p. 49-70.
21. Ghanaati, S., et al., Synthetic bone substitute material comparable with xenogeneic material for bone tissue regeneration in oral cancer patients: First and preliminary histological, histomorphometrical and clinical results. Ann Maxillofac Surg, 2013. 3(2): p. 126-38.
22. Al-Nawas, B. and E. Schiegnitz, Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. Eur J Oral Implantol, 2014. 7 Suppl 2: p. S219-34.
23. Lutz, R., et al., Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft - a 5-year retrospective study. Clin Oral Implants Res, 2015. 26(6): p. 644-8.
24. Hatano, N., Y. Shimizu, and K. Ooya, A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. Clin Oral Implants Res, 2004. 15(3): p. 339-45.

وغير اقتصادي. لنتائج مثالية، ينبغي تفضيل استخدام مادة ذاتية المنشأ مجمعة مع مادة أجنبية المنشأ.

المنشأ تجمع ما بين ميزتين. المواد الأجنبية المنشأ أكثر مقاومة للامتصاص وبالتالي تتمتع بتأثير داعم للمواد الذاتية المنشأ والتي تتفوق بدورها في تكوين العظم. ينبغي الموازنة بين وجود تكاليف ومصروفات إضافية والتحسين السريري. وهي أيضاً نقطة مهمة ينبغي استشارة المريض فيها.

تأثير التدخين

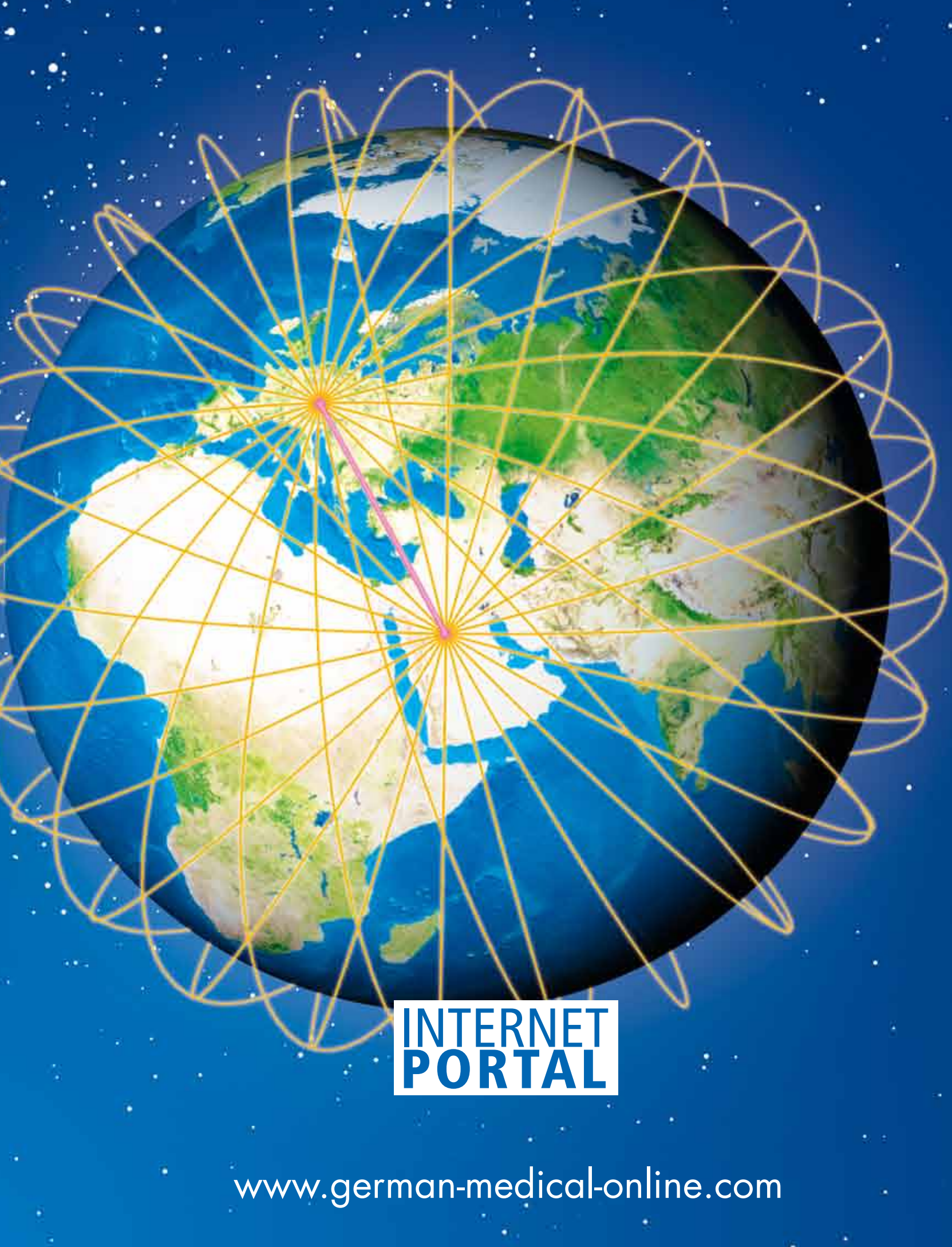
كما هو مذكور أعلاه، فشلت نتائج دراستنا في إحراز نتائج وافية يُعَدُّ بها تبين بوضوح تأثيرات التدخين على مآل عمليات رفع الفك الجببي. وهذا بالأساس نتيجة صغر حجم عينات مجموعات التفريق النهائية، حيث أن المدخنين وغير المدخنين مدرجون بشكل منفصل. وذلك على الرغم من أن النتائج أظهرت أن أقل نسب لفقد الطعوم موجودة لدى المرضى غير المدخنين، حيث لم يحدث بينهم انثقاب لغشاء شنابير وتم استخدام عظم ذاتي المنشأ بشكل إضافي (٩,١٪ هي نسبة فقد الطعوم بقيمة احتمالية مقدارها $p > 0,001$).

النتائج

تم اكتشاف فرق بين المواد ذاتية المنشأ والأجنبية المنشأ، بصفة خاصة فيما يتعلق ببقاء الطعم، لكن أيضاً فيما يتعلق بنجاح عملية رفع الجيب الفكي. أظهرت المجموعات التي تم فيها استخدام تركيبة من العظم الذاتي والأجنبي المنشأ نسب نجاح أعلى لرفع الجيب الفكي ونسب أقل لفقد الطعوم (جدول ٣ و٤). ينبغي النظر في استخدام مادة طعم ذي منشأ أجنبي صرف عند عدم إمكانية إجراء حصد للعظم، كأن يكون مكلفاً جداً

Dr. Marc Hermes (MD)
Dr. Iryna Lytvyniuk (MD)
Prof. Dr. Dr. Norbert R Kübler (MD)
Dr. Dr. Daman D Singh (MD)
Dr. Julian Lommen (MD)
Dr. Dr. Henrik Holtmann (MD)

Department of Oral and
Maxillofacial Surgery
Heinrich Heine University
Duesseldorf
Moorenstraße 5
40225 Duesseldorf, Germany
Henrik.Holtmann@med.uni-duesseldorf.de



**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

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**

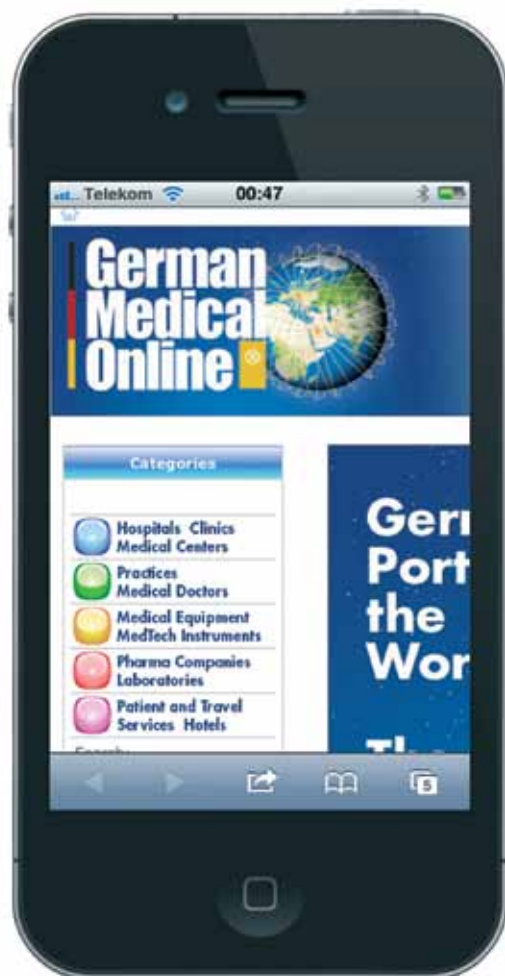
**German
Medical
Online**



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 980.000 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



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.



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:



MINISTRY OF HEALTH
SINGAPORE

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:





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



Trade Fair and Congress Partners



Medical Fair Asia
12th International Exhibition
Marina Bay Sands, Singapore

29.08. - 31.08.2018

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



Medical Manufacturing Asia
Marina Bay Sands, Singapore

29.08. - 31.08.2018

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.

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



UzMedExpo 2018
XI INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION

26.09. - 28.09.2018

Uzexpocentre, Tashkent, Uzbekistan

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



3rd International Conference on
Physicians and Surgeons

24.10. - 25.10.2018

Toronto, Canada

For more information please visit: physician-surgeons.cmesociety.com/

Trade Fair and Congress Partners



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



IMF International Medical Forum 17.04. - 19.04.2019

Medicine Innovations
International Exhibition
Kyiv, Ukraine

For more information please visit: medforum.in.ua



KIHE 25th International Healthcare Exhibition

15.05. - 17.05.2019

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health International Exhibition

June 2019

Teheran, Iran

For more information please visit: en.iranhealthexhibition.org

Saudi International Pharma & Med Lab Expo



المعرض السعودي
الدولي للأدوية
SAUDI
INTERNATIONAL
PHARMA EXPO

www.Saudipharmaexpo.com

SAUDI MEDLAB
expo

THE SAUDI INTERNATIONAL MEDLAB EXPO

www.Saudimedlabexpo.com

10 – 12 Rabea Alawal 1440 AH
19 – 21 November 2018

Riyadh International Conference & Exhibition Center
Riyadh - Saudi Arabia Center



Organized by



info@1starabia.com
www.1starabia.com



9 2 0 0 2 0 0 2 5
Fax: (966) 11 204 4454



P.O. Box 295771 | Riyadh 11351
Office #7, 2nd Floor Next Building Al Moosa Center,
Main Olaya Road Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

Member of

