

German Medical Journal

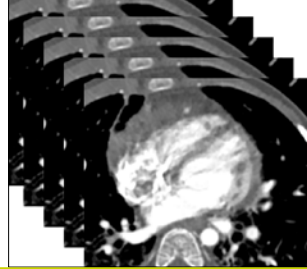
THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

المجلة الطبية الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



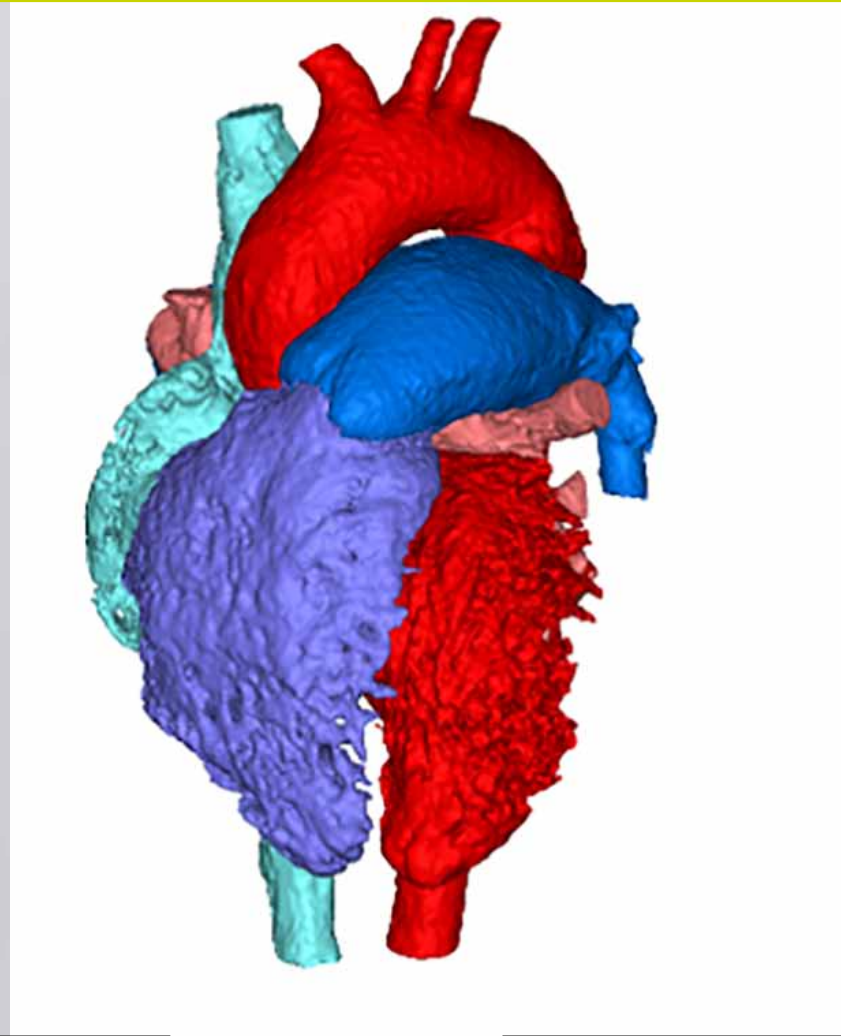
قيمة النماذج المطبوعة بالتقنية ثلاثية الأبعاد للتدريب على القثطرة لعلاج أمراض القلب لدى الأطفال
3D Printed Models for Catheter Training in Pediatric Cardiology



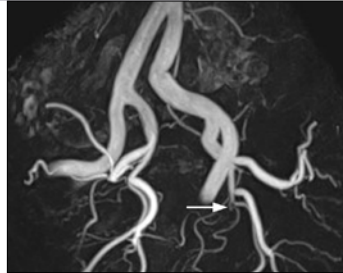
القضاء على التهاب الكبد الفيروسي المزمن على مستوى العالم
World-Wide Elimination of Chronic Viral Hepatitis



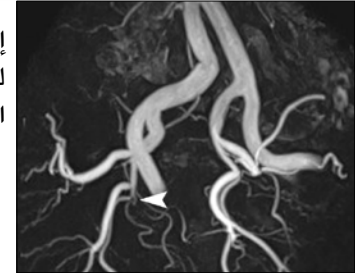
Pediatric Cardiology أمراض القلب لدى الأطفال



العلاج المساعد التمهيدي لسرطان البنكرياس
Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer

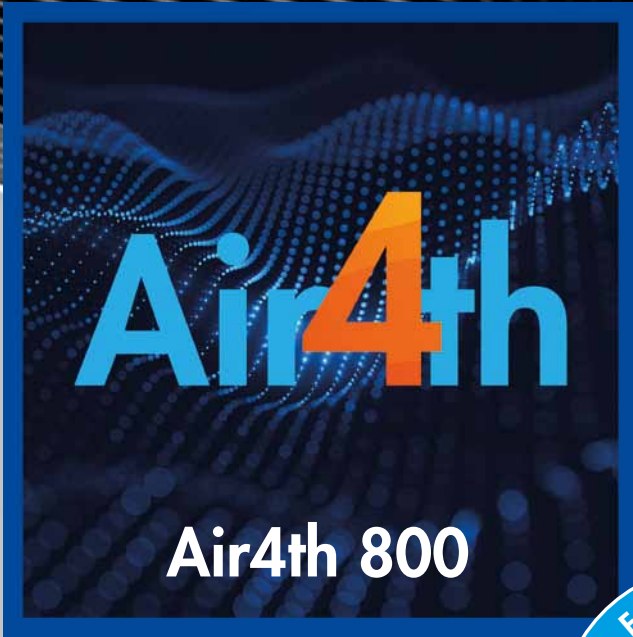


إصمام شريان البروستات لمعالجة متلازمة البروستات الحميدة
Prostate Artery Embolization for Benign Prostate Syndrome





Air4th for your Safeness



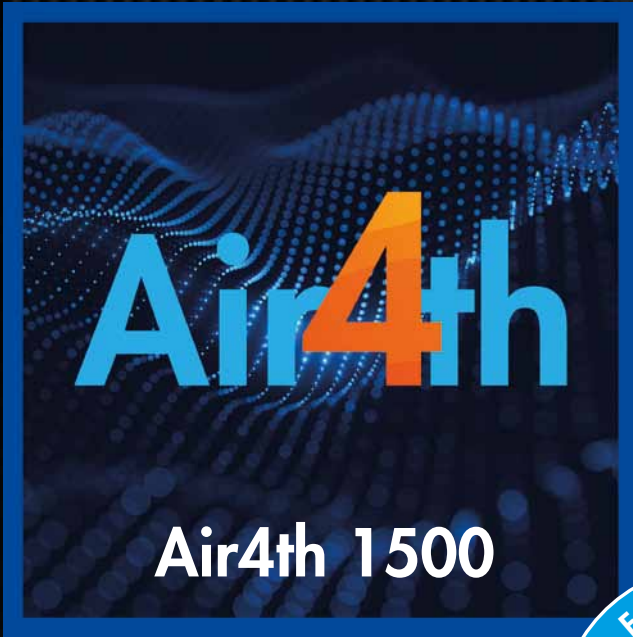
www.air4th.de



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



04 65% 230 P.M2.5 00:59 26°C



www.air4th.de



Air4th against Viruses

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

The 10th



**OMAN
HEALTH**
EXHIBITION & CONFERENCE

26 - 28 SEPTEMBER 2022

Oman Convention & Exhibition Centre
Muscat, Oman

www.omanhealthexpo.com

In partnership with



Ministry of Health

The Most Comprehensive International Event for Healthcare and Medical Tourism



Introducing



**HEALTHCARE
EXHIBITION**

- Healthcare Products and Services
- Medical Products and Services
- Hospital and Medical Infrastructure
- Medical Equipment and Supplies
- Pharmaceuticals



**MEDICAL TOURISM
EXHIBITION**

- Medical Tourism Associations and Trade Promotions Bodies
- International Hospitals and Medical Centers
- Airlines and Travel Agents
- Medical Tour Operators
- Hotels and Health Resorts
- Wellness Centers

The Organiser

BOOK YOUR STAND TODAY

CONNECT

Idrees Al Zadjali

+968 98831520

+968 24660124

info@omanhealthexpo.com

Satyam Chopra

+968 99344198

+968 24660124

satyam.chopra@connectthroughus.com

SCAN QR CODE



Dear Reader,

For several months, great efforts have been made almost everywhere in the world to contain the spread of the SARS-CoV-2 coronavirus by imposing quarantine and hygiene measures and by vaccination. At present, the WHO counts 330 ongoing COVID-19 vaccine development projects (as of 07.12.2021). The currently most common types of COVID-19 vaccines include live viral vector vaccines and novel RNA vaccines.

In live viral vector vaccines, one or more genes for surface proteins of SARS-CoV-2 are added to harmless viruses, which can enter human cells without causing disease. After vaccination, they enter human cells, where they induce the production of SARS-CoV-2 proteins.

This leads to the development of immune protection that can also fight off a real infection. An example of such viral vector vaccines is Sputnik V developed by the Russian Gamaleya Institute.

Novel mRNA vaccines contain a selected gene of the virus in the form of RNA, more specifically messenger RNA or mRNA. After vaccination, the mRNA induces the production of harmless viral protein, which causes the development of immune protection, just like with a conventional vaccine.

The vaccine by BioNTech/Pfizer is an example of such mRNA vaccines.

There is also a great number of drug development projects worldwide. Existing medicines are being tested and new ones are being explored and developed for the treatment of those already infected. For example, antiviral drugs are to prevent viruses from entering and multiplying in body cells. Other medicines are to protect the heart, lungs, other organs and blood vessels or limit the body's immune response at an advanced stage of the disease to ensure that it does not cause even more damage than the viruses themselves.

This pandemic, caused by a highly contagious virus, can only be overcome through joint efforts. Each and every one of us is required to act responsibly and considerably to prevent new infections and protect ourselves and others from the spread of the disease as effectively as possible.

Stay safe and healthy and enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

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

بعد التطعيم، يحفز الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA) إنتاج البروتين الفيروسي غير الضار، الذي يسبب تطور الوقاية المناعية، مثل اللقاح التقليدي تماماً. يعد اللقاح الذي تقدمه بيونتيك / فايزر مثالاً على لقاحات mRNA. وهناك أيضاً عدد كبير من مشاريع تطوير الأدوية في جميع أنحاء العالم. ويجري الآن اختبار الأدوية الحالية واستكشاف وتطوير أدوية جديدة لعلاج المصابين بالفعل. على سبيل المثال، تمنع الأدوية المضادة للفيروسات دخول الفيروسات إلى خلايا الجسم والتكاثر فيها. وتعمل الأدوية الأخرى على حماية القلب والرئتين والأعضاء الأخرى والأوعية الدموية أو الحد من استجابة مناعة الجسم في مرحلة متقدمة من المرض لضمان عدم تسببها في الضرر أكثر من الفيروسات نفسها. بالواقع، لا يمكن التغلب على هذا الوباء الناجم عن فيروس شديد العدوى إلا من خلال جهود مشتركة. لذلك، يتعين على كل فرد منا التصرف بمسؤولية والحرص لمنع حدوث عدوى جديدة وحماية أنفسنا والآخرين من انتشار المرض بأكبر قدر ممكن من الفعالية.

نرحب بكم في
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume
Managing Director

عزيزي القارئ

بذلت جهود كبيرة منذ عدة أشهر في كل مكان تقريباً في العالم لاحتواء انتشار فيروس كورونا (SARS-CoV-2) عن طريق فرض تدابير الحجر الصحي والنظافة الشخصية وعن طريق التطعيم. واعتباراً من ٢٠٢١/١٢/٧، أحصت منظمة الصحة العالمية بالوقت الراهن ٣٣٠ مشروعاً قائماً لتطوير لقاح فيروس كورونا المستجد (كوفيد-١٩) تشمل الأنواع الأكثر شيوعاً حالياً للقاحات فيروس كورونا المستجد (كوفيد-١٩) لقاحات النواقل الفيروسية الحية ولقاحات الحمض النووي الريبوزي الجديدة.

حيث يُضاف في لقاحات النواقل الفيروسية الحية، جيناً أو أكثر من بروتينات سطح فيروس كورونا (SARS-CoV-2) إلى الفيروسات غير الضارة، التي يمكن أن تدخل الخلايا البشرية دون أن تتسبب بالمرض. وبعد التطعيم، تدخل الفيروسات الخلايا البشرية، وتحفز إنتاج بروتينات فيروس كورونا (SARS-CoV-2). مما يؤدي إلى تطوير الوقاية المناعية التي يمكنها أيضاً مكافحة العدوى الحقيقية.

ويُعد لقاح سبوتنيك الخامس الذي طوره معهد غاماليا الروسي (Gamaleya Institute) مثالاً على لقاحات النواقل الفيروسية هذه. تحتوي لقاحات الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA)

الجديدة على جين محدد من الفيروس في شكل الحمض النووي الريبوزي، وتحديد الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA).

The Coronavirus SARS-CoV-2

فيروس كورونا SARS-CoV-2

The first symptoms of a coronavirus infection are cough, a runny nose, sore throat and fever. Further symptoms include fatigue, headache and body aches as well as chills. Some people also experience diarrhoea. In some patients, especially older people and people with existing health problems, the disease can have severe, potentially life-threatening consequences, involving respiratory problems and pneumonia. In isolated cases, no symptoms occur at all.

The virus is easily transmitted, because, similar to influenza viruses, it replicates not only in the lungs, but also in the mouth and the throat. According to the WHO, the average incubation period is 5-6 days, but it may also take up to 14 days until first symptoms become apparent. During that period, infected people who have not yet developed symptoms can already transmit the virus and infect others.

A specific therapy for the novel coronavirus is not yet available.

Routes of transmission

The highly infectious coronavirus is transmitted from humans to humans. Its routes of transmission include droplet infection, where droplets containing the virus enter the mucous membranes of the airways, the mouth, the nose or the eyes, and smear infection, where the pathogens are transmitted to the mucous membranes by direct or indirect contact.

How can you protect yourself and others from getting infected?

As is the case with influenza and other respiratory diseases, you should observe various hygiene rules and take precautions to protect yourself and others from getting infected with the coronavirus:

- Wash your hands regularly and thoroughly with water and soap for at least 20 seconds, especially after blowing your nose, sneezing or coughing.

لا يوجد حتى الآن علاج نوعي لفيروس كورونا الجديد.

طرق انتقال العدوى

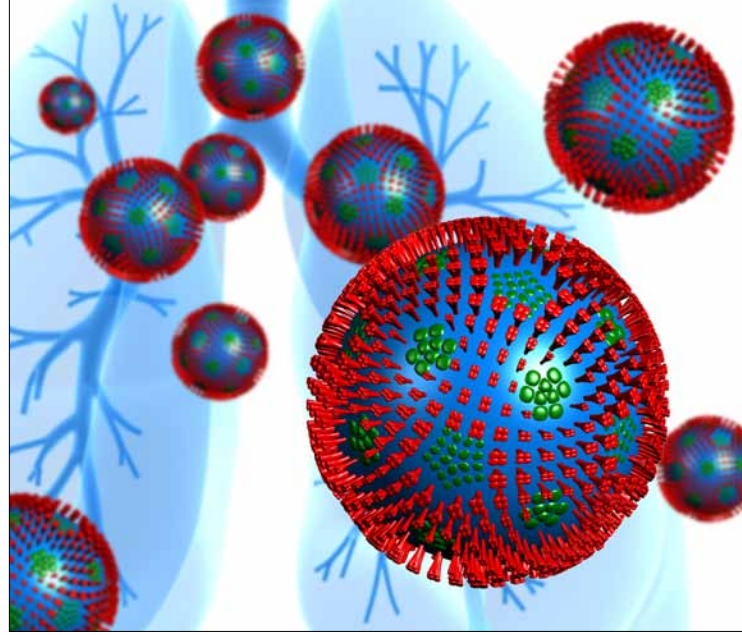
ينتقل فيروس كورونا شديد العدوى من البشر إلى البشر. وتشمل طرق انتقاله: العدوى المنقولة بالقطيرات، حيث تدخل القطيرات المحتوية على الفيروس الأغشية المخاطية لمجرى الهواء والفم والأنف والعينين، والعدوى بالمسحة الملوثة، حيث تنتقل الفيروسات الممرضة إلى الأغشية المخاطية عن طريق الاتصال المباشر أو غير المباشر.

كيف تحمي نفسك والآخرين من الإصابة بالعدوى؟

وكما هو الحال مع الأنفلونزا وغيرها من أمراض الجهاز التنفسي الأخرى، ينبغي أن تراعي قواعد النظافة الصحية المختلفة وأن تتخذ الاحتياطات اللازمة لحماية نفسك وحماية الآخرين من الإصابة بعدوى فيروس كورونا:

إن الأعراض الأولى لعدوى الفيروس التاجي هي السعال، سيلان الأنف، التهاب الحلق والحمى. وتشمل الأعراض الأخرى التعب والصداع وآلام الجسم وكذلك القشعريرة. ويصاب بعض الأشخاص بالإسهال وفي بعض المرضى، ولا سيما كبار السن والأشخاص الذين يعانون من مشاكل صحية مسبقاً، يمكن أن يكون لهذا المرض عواقب وخيمة قد تهدد الحياة، تشمل مشاكل في الجهاز التنفسي والالتهاب الرئوي. في الحالات المعزولة، لا توجد أعراض على الإطلاق.

ينتقل الفيروس بسهولة، لأنه على غرار فيروسات الأنفلونزا، لا يتكاثر في الرئتين فقط، بل في الفم والطلق أيضاً. هذا ووفقاً لمنظمة الصحة العالمية، فإن متوسط فترة الحضانة هو 5-6 أيام، لكن قد تمتد أيضاً إلى ما يصل إلى 14 يوماً حتى تصبح الأعراض الأولى واضحة. وخلال تلك الفترة، يمكن للأشخاص المصابين الذين لم تظهر عليهم الأعراض بعد نقل الفيروس وإصابة أشخاص آخرين.



- Avoid touching your face as far as possible to prevent any pathogens from entering the mucous membranes of the eyes, nose or mouth.
- Keep your distance (about 1.5-2 metres) to people who have cough, a runny nose or a fever.
- Avoid shaking hands and hugging when greeting others.
- Use your knuckles instead of your fingertips to press lift buttons or door open buttons.
- Avoid crowded places and events.
- Keep the greatest possible distance and turn away from others when coughing or sneezing. Use the crook of your arm or a paper tissue which you then dispose of right away.
- If possible, stay at home if you are sick.
- In the event of a suspected coronavirus infection, such as

after having had contact with an infected person or having spent time in a designated high-risk area: Avoid unnecessary contact with others and stay at home, if possible. Contact your family doctor by phone and discuss the further course of action before going to a doctor's surgery.

- Whenever possible, stay outdoors or only in well-ventilated indoor areas.
- Wear a face mask indoors.
- Get vaccinated

Sources: <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus-sars-cov-2.html>, <https://www.rki.de>

بينك وبين الآخرين والتفت عنهم عند السعال أو العطس. استخدم باطن مرفقك أو المناديل الورقية وتخلص منها على الفور.

• إذا كنت مريضاً، ابق في المنزل إذا أمكن.

• في حالة الاشتباه بالإصابة بفيروس كورونا، مثلاً بعد مخالطة شخص مصاب أو بعد قضاء بعض الوقت في منطقة معينة عالية الخطورة: تجنب الاتصال غير الضروري مع الآخرين والزم المنزل، إن أمكن. اتصل بطبيب العائلة عن طريق الهاتف وناقش معه المزيد من الإجراءات قبل الذهاب إلى الطبيب.

• ابق في الخارج أو فقط في المناطق الداخلية جيدة التهوية، كلما أمكن ذلك.

• ارتد قناعاً للوجه أثناء وجودك بالأمكان الداخلية.

• اصبح ملقحا

• اغسل يديك بانتظام وبصورة جيدة بالماء والصابون لمدة ٢٠ ثانية على الأقل، خاصة بعد استئثار مخاط الانف أو العطاس أو السعال.

• تجنب لمس وجهك إلى أقصى حد ممكن لمنع دخول أي من مسببات الأمراض إلى الأغشية المخاطية للعينين أو الأنف أو الفم.

• حافظ على الابتعاد بمسافة (حوالي ١.٥-٢ متر) بينك وبين الأشخاص الذين يعانون من السعال أو سيلان الأنف أو الحمى.

• تجنب المصافحة والمعانقة عند الترحيب بالآخرين.

• استخدم براجم المفاصل بدلاً من أطراف أصابعك للضغط على أزرار المصعد أو على أزرار فتح الباب.

• تجنب الأماكن والأحداث المزدحمة.

• حافظ على أبعد مسافة ممكنة



27th KAZAKHSTAN INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION



18-20 May 2022

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

www.kihe.kz

OFFICIAL SUPPORT



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



Almaty City Akimat

ORGANISER



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

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 2021
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

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



فيروس كورونا
SARS-CoV-2

٦

التعلم بالممارسة، مع الحفاظ على سلامة المريض طول الوقت: قيمة النماذج المطبوعة بالتقنية ثلاثية الأبعاد للتدريب على القثطرة لعلاج أمراض القلب لدى الأطفال

١٢



القضاء على التهاب الكبد الفيروسي المزمن على مستوى العالم

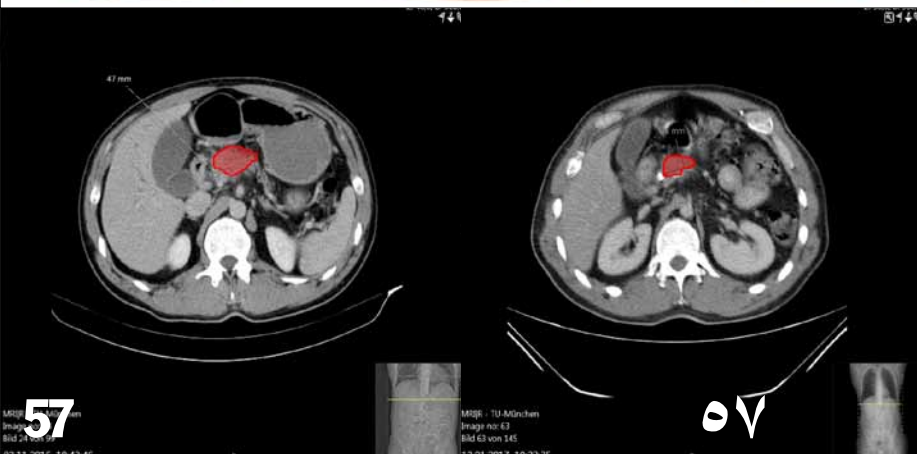
٢٦

المقاربات طفيفة البضع في العلاج الجراحي لأورام المعدة السرطانية

٣٧

إعادة بناء الثدي بالزرعات والأنسجة الذاتية لمريضات سرطان الثدي - الإجراءات الجراحية التجميلية الحالية

٤٧



العلاج المساعد التمهيدي لسرطان البنكرياس القابل للقطع وسرطان البنكرياس القابل للقطع الحدي

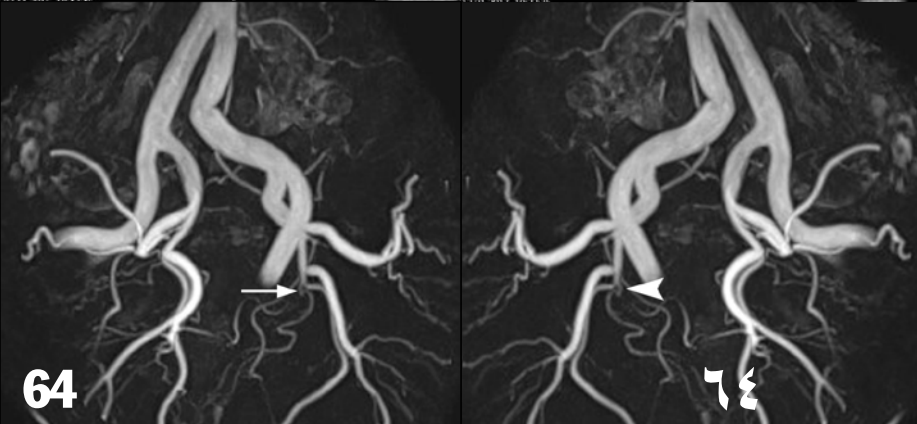
٥٧

إصمام شريان البروستات لمعالجة متلازمة البروستات الحميدة

٦٤

يتطلب التشخيص والعلاج الحديثان لسرطان البروستات أن يكونا مبتكرين، متعددي التخصصات وفرديين

٧٦



مكملات فيتامين D - لماذا، والكمية، والمدة؟

٨٣



The Coronavirus SARS-CoV-2 **6**

Learning by Doing, but always Keeping the Patient Safe: The Value of 3D Printed Models for Catheter Training in Pediatric Cardiology **12**

World-Wide Elimination of Chronic Viral Hepatitis **26**

Minimally Invasive Approaches in Surgical Oncology for Gastric Cancer **37**

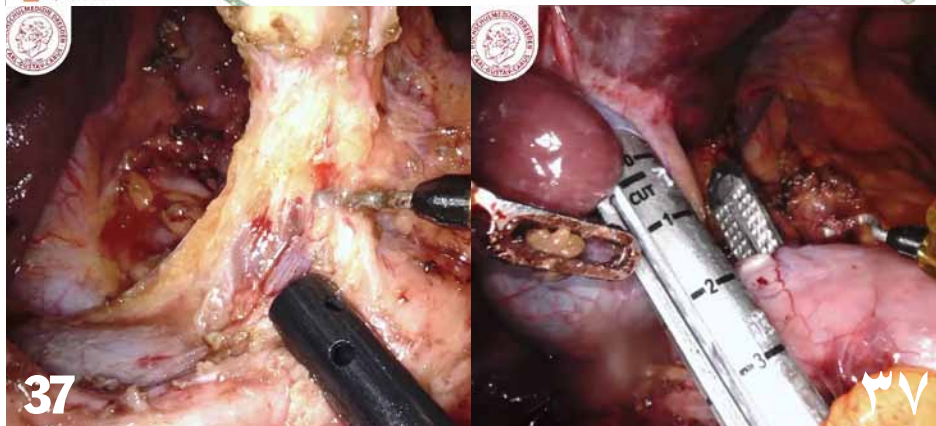
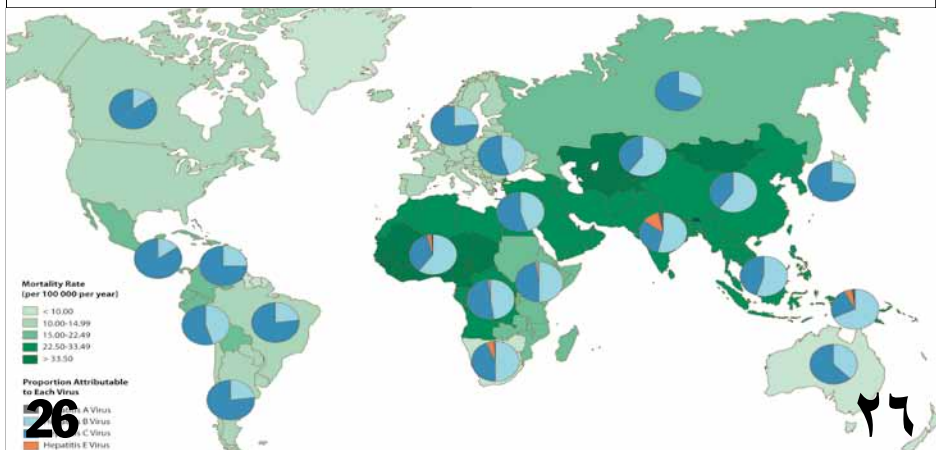
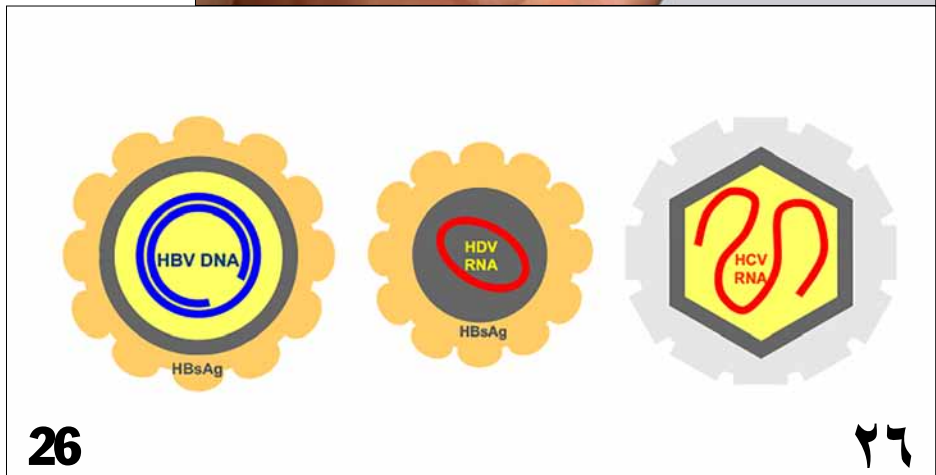
Breast Reconstruction with Implants and Autologous Tissue for Patients with Breast Cancer – Current Plastic Surgical Procedures **47**

Neoadjuvant Therapy in Resectable and Borderline-resectable Pancreatic Cancer **57**

Prostate Artery Embolization for Benign Prostate Syndrome **64**

Modern Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer - Interdisciplinary and Individualized **76**

Vitamin D Supplementation – Why, How Much and How Long? **83**





Learning by Doing, but always
Keeping the Patient Safe:

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

التعلم بالممارسة، مع الحفاظ على
سلامة المريض طول الوقت:

قيمة النماذج المطبوعة
بالتقنية ثلاثية الأبعاد
للتدريب على القثطرة لعلاج
أمراض القلب لدى الأطفال

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

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

Simulation Training

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

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

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

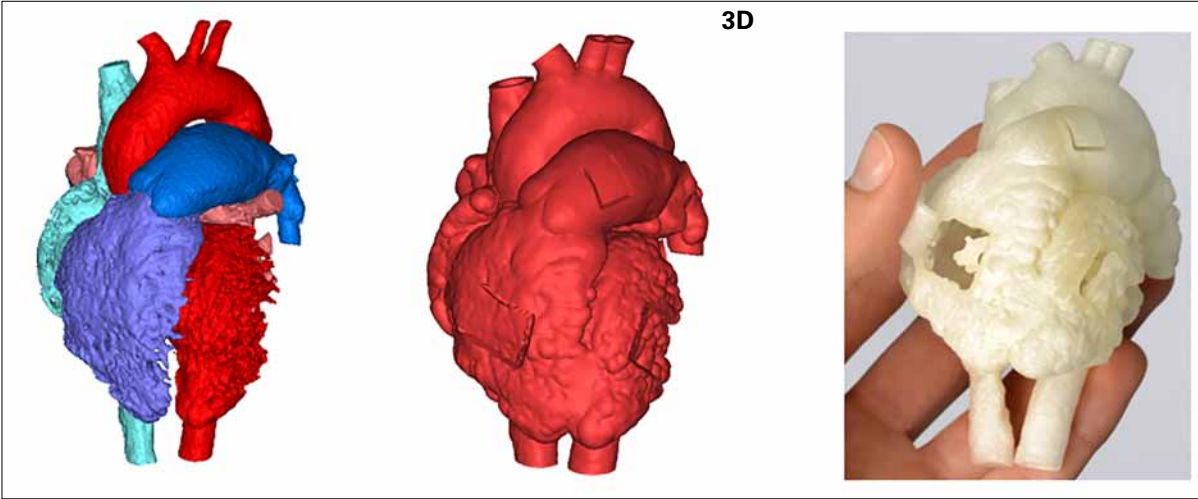
Despite the awareness about the usefulness and overall positive empirical results regarding simulation training, the majority of medical education and training is still done by applying theoretical knowledge directly to patient treatment. This is on the one hand due to entrenched methods and financial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

اليومية؛ حيث لا يمكن التأثير على تعقيد الحالات القادمة. لذلك، فإن التدريب بواسطة المحاكاة يجعل التعليم القائم على المتطلبات بدلاً من التعليم القائم على الفرص لطلاب الطب أمراً ممكناً. ثبت أن التكرار غير المحدود في بيئة خالية من التوتر والقلق مفيد للأطباء المحتملين (٣، ٤). ومن ناحية أخرى، يستفيد المرضى من العلاج الخالي من المخاطر على يد أطباء مدربين تدريباً جيداً وواقفين من أنفسهم. إن تحويل الجزء الأول من منحني التعلم إلى بيئة محاكاة ونقل المعرفة والمهارات المدمجة إلى مواقف الحياة الواقعية يقلل من خطر ارتكاب الأخطاء واتخاذ القرارات السيئة (٥). وعلى الرغم من الوعي حول الفائدة والنتائج التجريبية الإيجابية عموماً فيما يتعلق بتدريبات المحاكاة، فإن غالبية التعليم الطبي والتدريب لا يزال يتم من خلال تطبيق المعرفة النظرية مباشرة أثناء علاج المرضى. ويرجع ذلك من ناحية إلى الطرق الراضخة والقيود المالية. ومن ناحية أخرى، غالباً ما تكون أنظمة محاكاة اليد باهظة الثمن بشكل غير ضروري، ومحدودة في جعبة الحالات المحاكاة و/أو يصعب التعامل معها بسبب متطلبات محددة من البرمجيات والأجهزة (٦).

الكلمات المفتاحية: تدخلات القثطرة، الطباعة ثلاثية الأبعاد في الطب، التدريب على القثطرة بالمحاكاة، نماذج القلب ثلاثية الأبعاد، نموذج القلب النابض، أمراض القلب لدى الأطفال، أمراض القلب الخلقية

التدريب بواسطة المحاكاة

ربما يكون محاكي الطيران هو أول ما يخطر على بال الجميع عند التحدث عن التدريب بواسطة المحاكاة. مما لا شك فيه أن طيارو طائرات الركاب مسؤولون عن مئات الأرواح خلال عملهم اليومي. وتتطلب هذه المسؤولية الضخمة إعداداً دقيقاً لأي موقف قد يحدث لضمان الاستجابة الكافية والتعامل معها بأمان (١، ٢). وفي هذا الصدد، ثمة مجموعة مهنية أخرى تتعامل بمسؤولية مع حياة الإنسان كل يوم وهي فئة الأطباء. إن فوائد التدريب بالمحاكاة واضحة لكلا الجانبين – الطبيب والمرضى (١). فمن ناحية، يكتسب الأطباء الخبرة والثقة من خلال تكرار المهام، ليس فقط المهام القياسية، ولكن أيضاً المهام النادرة للغاية. ويمكن زيادة تعقيد بيئة المحاكاة تدريجياً بدلاً من تعريض المتدرب لظروف التوتر المفرط التي قد تكون عادة هي الحال في التعليم على أعمال المستشفى



Blood Volume

Hollow Heart

Printed Model

الشكل ١: يمكن إنشاء نماذج مطبوعة ثلاثية الأبعاد من التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي للمرضى الحقيقيين. ولهذا الغرض، يتم تقسيم حجم الدم، بمعنى أن البنى داخل القلب تكون محددة المعالم في الصور. ثم يحسب النموذج الرقمي ثلاثي الأبعاد بناء على العلامات الموضوعية. تتيح عمليات التصميم تجويف النموذج، وتعديل بنية السطح، وإنشاء النوافذ للنظر داخل التصميم. وفي النهاية، يمكن طباعة النموذج الرقمي ثلاثي الأبعاد.

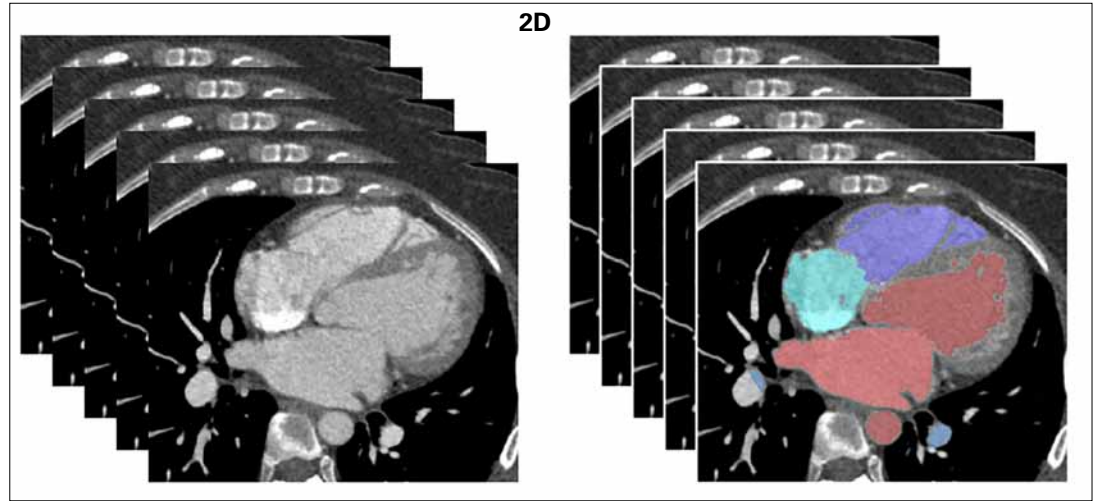
unnecessarily expensive, limited in the portfolio of simulated cases and/or difficult to handle due to specific software and hardware requirements (6). In some medical fields simulation training is already established and a fixed component in the educational program. Resuscitation courses for Immediate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

children is to improve patient care and increase patient safety by optimizing team performance (8, 9). In cardiology the existing simulation systems relate to adult cases, e.g. for coronary interventions, valve replacement (3), and endovascular stenting of the aorta (10). To the best of the author's knowledge, there is no simulation training setup available for pediatric cardiologists. This is specifically critical as professionals in this field deal with rare and complex cases of congenital heart disease (CHD). The complexity of learning and teaching is increased due to the variety of anatomical findings, reduced size and rareness of cases.

3D reconstruction of medical 2D scans, i.e. CT and MRI image stacks, together with 3D printing technology is an ideal combination of tools for visualization and better understand-

لدى البالغين، على سبيل المثال للتدخل التاجي، واستبدال الصمام، وتركيب دعامات داخل الأوعية الدموية في الشريان الأبهر (١٠). حسب معرفة المؤلف، لا تتوفر بيئة تدريب بالمحاكاة لأطباء قلب الأطفال. وهذا أمر بالغ الأهمية بشكل خاص، حيث يتعامل الاختصاصيون في هذا المجال مع الحالات النادرة والمعقدة من أمراض القلب الخلقية (CHD). يزداد تعقيد التعلم والتدريب بسبب تنوع الموجودات التشريحية، وصغر الحجم، وندرة الحالات. تُعد إعادة بناء الصور ثلاثية الأبعاد باستخدام فحوصات التصوير الطبية ثنائية الأبعاد، مثل التصوير المقطعي المحوسب (CT) وأكداص صور التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، جنباً إلى جنب مع تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد، توليفة مثالية من الأدوات للتصوير المرئي والفهم الأفضل لحالات أمراض القلب الخلقية (CHD). ذكرت التقارير أن نماذج القلب لحالات العيوب الخلقية

في بعض المجالات الطبية، تم بالفعل تأسيس تدريب المحاكاة وتضمينه كعنصر ثابت في البرنامج التعليمي. تُعد دورات الإنعاش لدعم الحياة الفوري (ILS)، ودعم الحياة المتقدم (ALS)، ودعم الحياة لحديثي الولادة (NLS)، ودعم الحياة الفوري للأطفال الأوروبي (EPILS)، ودعم الحياة المتقدم للأطفال الأوروبي (EPALS) إلزامية للطواقم الطبية من جميع التخصصات (٧). بالنسبة للرعاية الطارئة للأطفال، بدأ برنامج محاكاة تدريبي يسمى «PAEDSIM» من قبل خبراء من ألمانيا والنمسا وسويسرا والولايات المتحدة. يتمثل الهدف من برنامج التعليم والتدريب متعدد التخصصات من أجل تدبير حالات الطوارئ للأطفال المصابين بأمراض مهددة للحياة أو حالات رضوض الأطفال وتحسين رعاية المرضى وزيادة سلامة المرضى عن طريق تحسين أداء الفريق (٨، ٩). وفيما يخص أمراض القلب، فإن أنظمة المحاكاة الموجودة ذات صلة بالحالات



CT/MRI scan

Segmentation

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

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

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

3D Printing of Anatomical Models

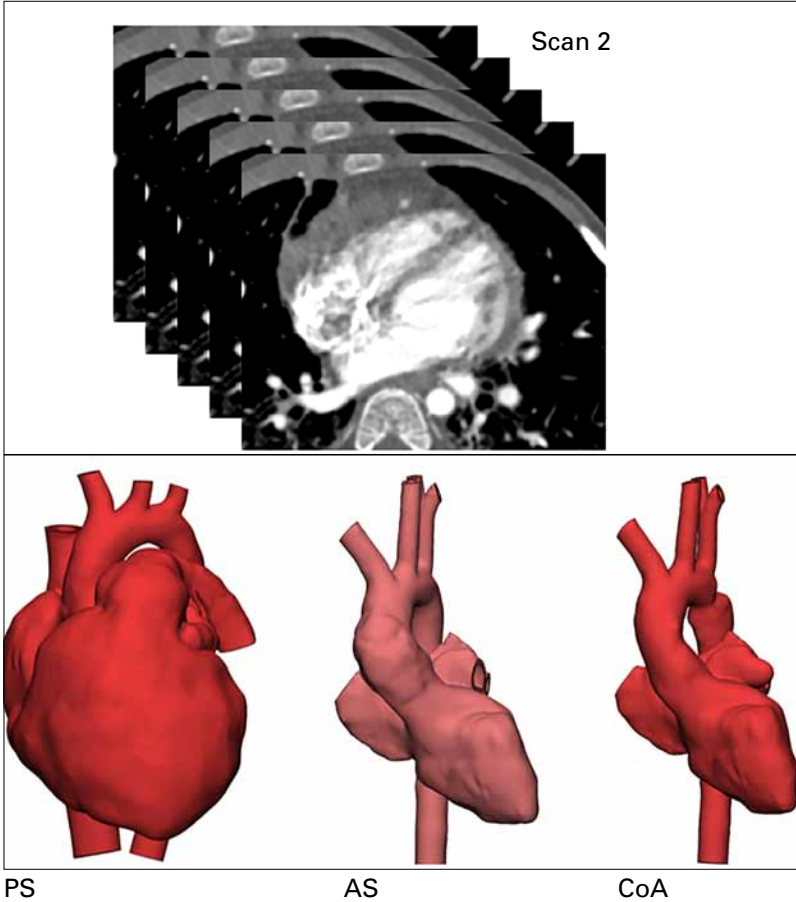
3D printed medical models can be generated from CT or MRI image stacks of real patients. In the case of cardiovascular imaging the contrast-enhanced blood volume perfectly visualizes the intracardiac and vascular structures in the 2D slices. 3D processing software (Materialise Mimics Innovation Suite,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

ويمكن تكييفه مع أي مستوى تدريب ولأي هدف. ولهذا السبب، يمكن لطلاب الطب وأطباء أمراض القلب لدى الأطفال المحتملين والمحترفين ممارسة العلاج الحقيقي للمرضى والتحضير له.

الطباعة ثلاثية الأبعاد للنماذج التشريحية

يمكن إنشاء نماذج طبية مطبوعة ثلاثية الأبعاد من صور التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي للمرضى الحقيقيين. في حالة التصوير القلبي الوعائي، فإن حجم الدم المتفاوت المحسّن يعرض بُنى القلب والأوعية الدموية بشكل مثالي في الشرائح ثنائية الأبعاد. تتيح برمجيات المعالجة ثلاثية الأبعاد (Materialise Mimics Innovation Suite, Materialise NV) للصور الطبية تجزئة المنطقة المفحوصة عن طريق وضع علامة على نقاط البكسل ضمن نطاق قيم محددة للون الرمادي، مثل عامل التباين. تضيف المناطق

المطبوعة ثلاثية الأبعاد مفيدة بشكل خاص للتخطيط قبل الجراحة (١١–١٢). إلى جانب الاستخدام السريري أيضًا، يُوصى بشدة بتطبيقات تدريس نماذج القلب والأوعية الدموية ثلاثية الأبعاد التي تُظهر العيوب الخلقية (١٤) وتم تقييمها لتطبيقات ومجموعات مستهدفة مختلفة: مثل دورات التشریح لطلاب الطب (١٥–٢٢)، وتنقيف ممرضات القلب (٢٣) والموظفين الطبيين في الرعاية الحرجة (٢٤). كما تم إجراء تدريب جراحي عملي لجراحي القلب لدى الأطفال. في مجال أمراض القلب لدى الأطفال، وعلى أية حال، لا توجد تقارير تتعلق باستخدام نماذج القلب المطبوعة ثلاثية الأبعاد للتدريب. بناء على استفساراتنا، انشأنا تدريبًا عمليًا واقعيًا على المحاكاة للفترة التشخيصية والتداخلية في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية. ونظرًا لتطبيق برامج الطباعة ثلاثية الأبعاد وتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد، فإن الإعداد متعدد الاستخدامات للغاية



الشكل ٢: يمكن تصميم الحالات المختلفة لأمراض القلب الخلقية (CHD) باستخدام العمليات التي توفرها برامج المعالجة ثلاثية الأبعاد. من خلال مسح نموذج مريض واحد مع إنشاء حالة القناة الشريانية السالكة و عيب الحاجز البطيني وعيب الحاجز الأذيني تم استخدام مسح اخر لإنشاء نماذج القلب ثلاثية الأبعاد لحالة التضيق الرئوي، وتضيق الأبهر وتضيق برزخ الأبهر.

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

In a second step engineering operations can be applied to the patient-specific heart model using the various tools provided by the 3D software. For example, hands-on training applications require a hollow

model of the heart and cardiovascular structures instead of the blood volume. To obtain such a hollow heart model a second shell is created around the blood volume in a specified distance defining the wall thickness of the 3D model. By cutting open the vessel endings and including holes or windows in the model design, the inner structures can be inspected once printed in 3D. The hollow CHD heart models are perfectly suitable for training in pediatric cardiology as the trainee interventionalists can enter the cardiovascular structures with wires and catheters just like in a real patient. Finally, the 3D blood volume or hollow heart

المميزة بالعلامة من كل شريحة إلى الحجم ثلاثي الأبعاد بحيث يمكن تكييفه عن طريق إضافة أجزاء من العلامة أو حذفها. وأخيراً، يتم تحويل الحجم المقطع إلى ملف STL، وهو تنسيق قياسي لملفات تطبيقات برامج الطباعة ثلاثية الأبعاد. يؤدي سير العمل الموصوف بالفعل إلى نسخة حقيقية ثلاثية الأبعاد من حجم الدم، مثل البنى داخل القلب وداخل الأوعية الدموية للمريض.

في الخطوة الثانية، يمكن تطبيق العمليات الهندسية على نموذج القلب الخاص بالمريض باستخدام الأدوات المختلفة التي يوفرها البرنامج ثلاثي الأبعاد. على سبيل المثال، تتطلب تطبيقات التدريب العملي نموذجاً مجوفاً

القلب ولبنى القلب والأوعية الدموية بدلاً من حجم الدم. وللحصول على نموذج القلب المجوف هذا، يتم تكوين طبقة ثانية حول حجم الدم في مسافة محددة تحدد سمك الجدار للنموذج ثلاثي الأبعاد. عن طريق فتح نهايات الأوعية وإدراج الثقوب أو النوافذ في تصميم النموذج، يمكن فحص البنى الداخلية بمجرد طباعتها بنموذج ثلاثي الأبعاد. تعد نماذج القلب المجوفة لأمراض القلب الخلقية (CHD) مناسبة تماماً للتدريب على أمراض القلب عند الأطفال، حيث يمكن لاختصاصي التدخلات تحت التمرين الدخول إلى بنى القلب والأوعية الدموية باستخدام الأسلاك والقثطرة كما هو الحال في المريض الحقيقي. وأخيراً، يمكن طباعة حجم الدم ثلاثي

الأبعاد أو نموذج القلب المجوف في نموذج ثلاثي الأبعاد. بالنسبة للتدريب العملي على القثطرة على النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد، فإن هناك حاجة إلى مادة طباعة ظليلة شعاعياً للسماح برؤية البنى الخارجية والداخلية لنماذج القلب ثلاثية الأبعاد تحت التصوير بالأشعة السينية في غرفة القثطرة (مختبر القثطرة). تُستوفى هذه المتطلبات بواسطة مادة مرنة طباعة Agilista ٣٢٠٠ W ٣D (من إنتاج شركة Keyence). وتسمى تقنية الطباعة التي تستخدمها هذه الطباعة باسم النفث المتعدد. ومن ثم، تخرج مادة الطباعة السائلة إلى منصة الطباعة وتعالج على الفور باستخدام

model can be printed in 3D. For hands-on catheterization training on 3D printed models a radiopaque printing material is required to allow visualization of the outer and inner structures of the 3D heart models under X-ray imaging in the catheterization theatre (cath lab). These requirements are met by a flexible silicone-based material printed on an Agilista 3200W 3D printer (Keyence Corporation).

The printing technology used by this printer is called Polyjet. Thereby, the liquid printing material is ejected to the printing platform and instantaneously cured by UV-light. The three-dimensional structure of the models is generated by incremental movement of the printing platform in z-direction and, thus, application of printing material in layers. A support material is printed along with the model material to support overhanging structures. Once the print is finished the soft support material is removed manually and residuals are washed off the silicone model with water.

Avoiding Radiation and Sedation through Engineering
Besides patient-specific 3D models also non-patient-specific, "engineered" 3D heart models can be generated using 3D software. The software

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

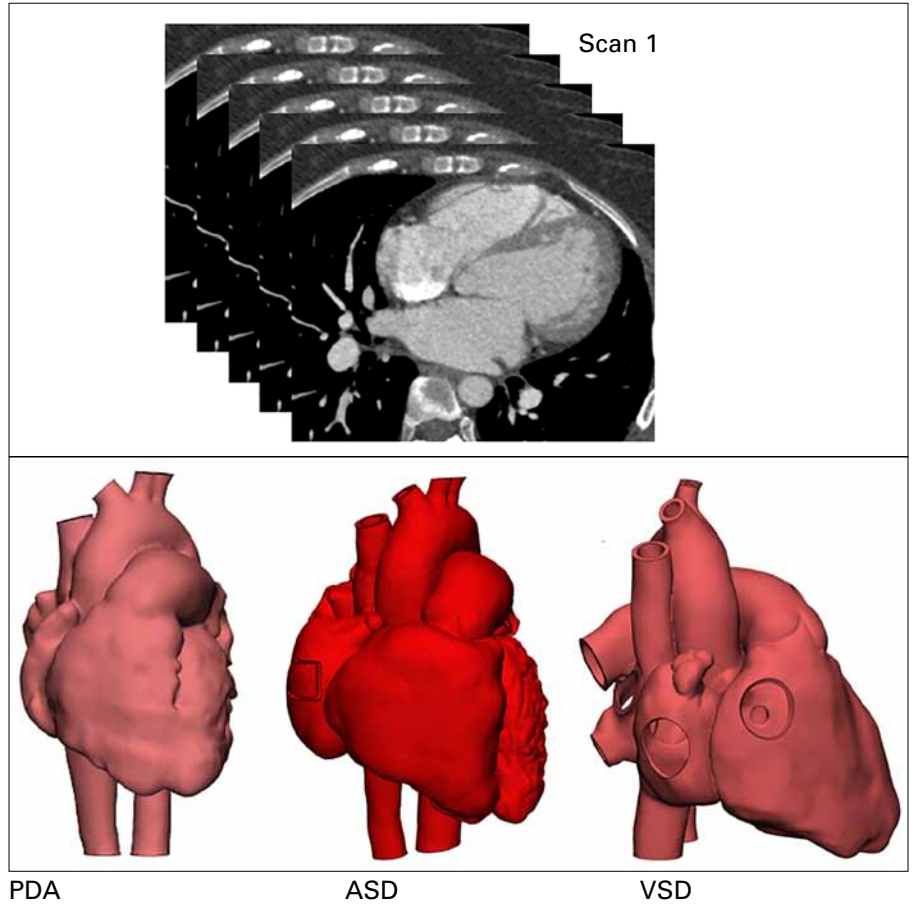


Fig. 2: Variant cases of CHD can be designed by using operations provided by 3D processing software. From the scan of a single patient models with PDA, ASD and VSD were created. Another scan was used to generate 3D heart models with PS, AS and CoA.

الأبعاد. تتيح مجموعة أدوات البرنامج عمليات التصميم على سطح هيكل STL وشكله. من خلال قياس النماذج، يمكن إنشاء نماذج للمرضى من عمر الرضع إلى البالغين. ويمكن توسيع أو تقليل حجم البنى الفردية من تصميم النموذج لكل مراحل المرض المختلفة. واستناداً إلى نموذج قلبي رقمي ثلاثي الأبعاد، يمكن إنشاء مجموعة متنوعة من حالات أمراض القلب الخلقية (CHD) عن طريق إغلاق أو توليد العيوب، وتغيير ممرات الأوعية أو الاقطار التي تسبب الضيق أو التضيق. يُعتبر هذا النهج ضرورياً للنماذج الثلاثية الأبعاد للعيوب الخلقية التي لا تُعد استطباً للتصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي حيث إنه يسمح بإنشاء

الأشعة فوق البنفسجية. ينشأ الهيكل الثلاثي الأبعاد للنماذج عن طريق الحركة التدريجية لمنصة الطباعة في الاتجاه ص (الشاقولي)، وبالتالي، تطبيق مواد الطباعة في طبقات. تُطبَع مادة داعمة مع مادة النموذج لدعم البنى المتراكبة فوق بعضها. وفور الانتهاء من الطباعة، يتم إزالة مادة الدعم اللينة يدوياً ويتم غسل المخلفات من نموذج السيليكون بالماء.

تجنب الإشعاع والتركيبن من خلال التصميم الهندسي إلى جانب النماذج ثلاثية الأبعاد الخاصة بالمرضى، يمكن أيضاً إنشاء نماذج القلب ثلاثية الأبعاد المصممة هندسياً باستخدام برنامج ثلاثي

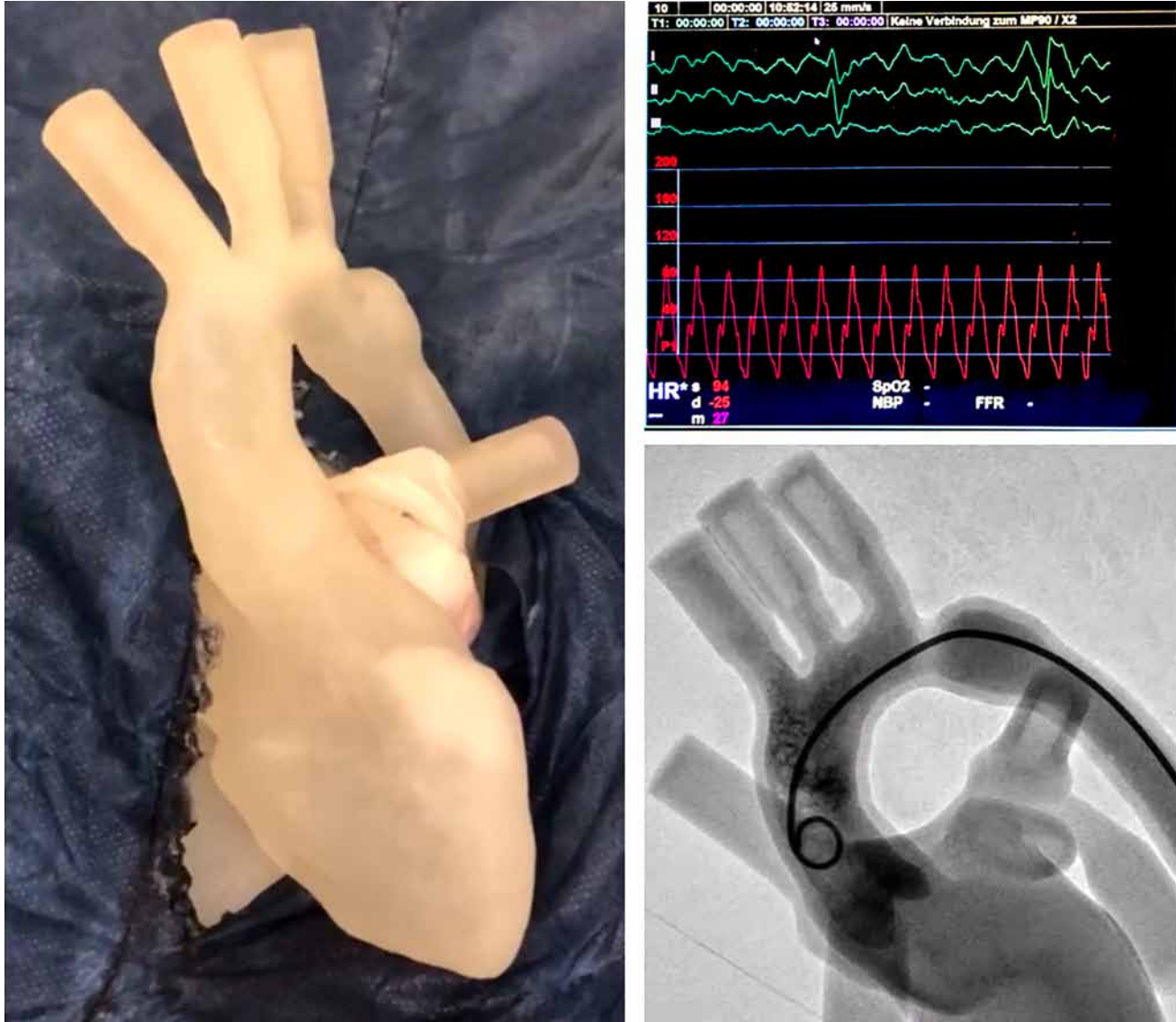


Fig. 3: By connecting the 3D printed flexible heart models to a circular system with pulsatile flow the artificial heart seems to beat. Besides improvement of visual and haptic feedback also additional training possibilities are available compared to the static setup, i.e. intracardiac pressure measurements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

الشكل ٣: يظهر أن القلب الاصطناعي ينبض عن طريق ربط نماذج القلب المرنة المطبوعة بالتقنية ثلاثية الأبعاد بجهاز الدورة الدموية مع التدفق النابض. إلى جانب تحسين الإحساسات البصرية واللمسية، تتوفر أيضاً إمكانيات تدريب إضافية مقارنة ببيئة التدريب الثابتة، أي قياسات الضغط داخل القلب والتصوير الوعائي.

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

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

نموذج ثلاثي الأبعاد لأمراض القلب الخلقية إجراء مسح جديد للمريض. لقد استطعنا تصميم العديد من نماذج التدريب المختلفة بناءً على عدد قليل فقط من مجموعات البيانات. على سبيل المثال، تم إنشاء نماذج تدريبية تحاكي قلوب الرضع والبالغين والقلب المصاب بتضيق الأبهر (AS) والتضيق الرئوي

قلوب حقيقية مطبوعة ثلاثية الأبعاد دون الحاجة إلى الإشعاع أو الترتين. بالنسبة إلى التطبيقات التي لا يجب أن يكون فيها النمذجة التشريحية ثلاثية الأبعاد خاصة بالمريض، على سبيل المثال في التدريب والتعليم، لا يعتمد هذا النهج الجديد على تقنيات التصوير الغازي؛ حيث لا يتطلب كل متغير من

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

Even More Life-Like with Pulsatility

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

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

Realistic Training Environment

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

يقتصر الأمر على الصورة البصرية على شاشة نقل الصور في مختبر القثطرة والتي كثيراً ما تشبه الحالية الحية ذات القلب النابض. بل تتميز أيضاً، بردود الفعل الحسية أثناء التدريب «كما هو الحال في المريض الحقيقي». وعلاوة على ذلك، يسمح نموذج القلب النابض المملوء بالمياه بمجموعة أوسع من التطبيقات التدريبية. ففي النماذج الثابتة المطبوعة ثلاثية الأبعاد التي تعالج مناورة أسلاك التوجيه والقثطرة، يمكن ممارسة توسيع البالون ونشر الجهاز والتصوير بالأشعة السينية في ظل التعرض الأدنى للإشعاع باستخدام قوس التصوير التألقي. بالنسبة لنماذج القلب الديناميكية النابضة ثلاثية الأبعاد، يمكن أيضاً أن تكون قياسات الضغط داخل القلب وكذلك التصوير الوعائي جزءاً من جدول التدريب.

بيئة التدريب الواقعية

وغالباً ما تجرى التدريبات العملية في المختبرات الرطبة أو في منطقة مجهزة تحديداً بمعدات وبرامج لمحاكاة بيئة سريرية حقيقية، أي في غرفة العمليات أو غرفة القثطرة. على العكس من ذلك، يتم إجراء التدريب النموذجي ثلاثي الأبعاد مباشرة في مختبر القثطرة بالمستشفى باستخدام معدات والأدوات السريرية الروتينية اليومية. يتم وضع نموذج القلب الثلاثي الأبعاد وتثبيتته على طاولة المرضى كما لو كان قلب المريض الحقيقي موجوداً. ومن ثم يتم توصيل أنبوب السيليكون الذي يحتوي

(PS) وتضيق برزخ الأبهر (CoA) باستخدام نفس الأشعة المقطعية لمريض واحد. استخدمت مجموعة بيانات أخرى لطفل مصاب بعييب القناة الشريانية السالكة (PDA) لإنشاء نموذج للتشوهات الخلقية الفعلية، والقلب السليم دون أي عيوب، وكذلك نماذج القلب المصابة بعييب الحاجز الأذيني (ASD) في مراحل مختلفة من المرض، وعييب الحاجز البطني العضلي وحول الغشائي (VSD). إلى جانب الاختلاف في الحجم والشكل التوضيحي لمرحلة المرض، تم إجراء تعديلات بتعقيد الشكل وفقاً لمستوى خبرة المتدربين وأهداف التدريب. يفضل طلاب الطب التدريب على نموذج ذي سطح داخلي ناعم والتمثيل البسيط لصمامات القلب، على سبيل المثال ضيق بسيط في موضع الصمام. بالنسبة لأطباء القلب المتمرسين، تظهر نماذج التدريب بنية سطحية أكثر واقعية داخل القلب وتصميم صمامات القلب الواقعية وتنفيذها في النماذج.

تصميم نماذج نابضة شبه حية يمكن توصيل النماذج المرنة ثلاثية الأبعاد بنظام الدورة الدموية المكون من أنابيب السيليكون المملوءة بالماء المتدفق والنابض. تعتمد أجهزة مختبرنا في توليد النبض على جهاز المساعدة البطينية (VAD, EXCOR® Pediatric VAD, Berlin Heart GmbH). يوفر السائل النبضي ونموذج ضخ القلب بيئة تدريب أكثر واقعية. ولا

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

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

Experiences with 3D Model Training

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

إلى الموضع الصحيح، ومشغل ثان يساعد في القثطرة والأسلاك الطويلة وتجهيز البالون والأجهزة الأخرى مثل الدعامات. يمكن ممارسة مهام كلا الدورين وكذلك التواصل بينهما، وهو امر ضروري لنجاح التعاون بينهما، خلال التدريب باستخدام النماذج ثلاثية الأبعاد. نظرا لعدم وجود متطلبات محددة يجب الالتزام بها، أو المعدات التي يجب الحصول عليها، فإنه يمكن ان يتم التدريب باستخدام القثطرة ثلاثية الأبعاد في أي مختبر قثطرة في جميع أنحاء العالم.

الخبرات بمجال التدريب على النماذج ثلاثية الأبعاد

وقد تلت العديد من الدورات التدريبية على النماذج ثلاثية الأبعاد حلقة العمل الأولى المنعقدة في آذار/مارس ٢٠١٩. فنظمت الدورات التدريبية في أوروبا (ألمانيا والنمسا) وأفريقيا (أثيوبيا). وتراوح مستوى الخبرة لدى المتدربين من مستوى طلاب الطب إلى اختصاصي أمراض القلب للأطفال المتمرسين. تم تعديل محتوى جدول التدريب بالإضافة إلى تعقيد نماذج القلب المطبوعة بالتقنية ثلاثية الأبعاد لحالات أمراض القلب الخلقية وفقاً لذلك. كانت التعليقات على بيئة التدريب الجديد إيجابية بشكل عام. يثمن طلاب الطب إمكانية الحصول على النظرة الأولى على القثطرة التشخيصية والتدخلية والشعور بالمهارات اليدوية اللازمة للعمل كطبيب قلب. وبالوقت نفسه، يقدر أطباء قلب

على مدخل للغمد عند نهايته بالوريد الأجويف السفلي (IVC) من أجل المدخل بالطريق الأمامي، وبالشريان الأبهر النازل من أجل المدخل إلى تجاويف القلب بالطريق الراجع. يتم ادخال أسلاك وقثطرة الغمد في الجهاز القلبي الوعائي للمريض بالمحاكاة. وكما هو الحال في سيناريو القثطرة الحقيقية، تصعب رؤية مرور الأدوات على طول الأوعية الكبيرة نحو القلب، ومرورها عبر صمامات القلب لتدخل إلى التجويف القلبي المتعاقب، من خلال المادة الشفافة التي صنع منها نموذج القلب المطبوع ثلاثي الأبعاد. ولذلك، يتم إجراء تصور للأدوات الطويلة وملامح نموذج القلب والأوعية الدموية الظليلة على الأشعة باستخدام الأشعة السينية. يمكن معاينة الصورة الحقيقية لجوف القلب ومشاهدة الأدوات المستخدمة داخل الاجواف الوعائية القلبية على شاشة الإرسال. يعد تموضع أجهزة التصوير التآلفي للحصول على الصورة الأمامية الخلفية والجانبية وكذلك الحد الأدنى من التعرض للإشعاع أمراً أساسياً للقثطرة التشخيصية والتدخلية. في بيئة التدريب النموذجي ثلاثي الأبعاد، يمكن التدريب على هذه المهام بهدوء في مختبر القثطرة السريرية على نموذج محاكاة لقلب المريض الذي دون التعرض للأذى بالإشعاع أو لزيادة وقت التركين. تجرى تدخلات القثطرة في العديد من الحالات بواسطة مشغل أول يتعامل مع جهاز الأشعة السينية ومناورة طرف القثطرة أو البالون للوصول



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

الشكل ٤: تثبيت نموذج القلب المطبوع ثلاثي الأبعاد على طاولة المرضى للتصوير بالأشعة السينية باستخدام جهاز التصوير القوسي (C-arm(s)). بسبب استخدام مادة الطباعة الشظيلة للأشعة، يتمكن أطباء القلب من رؤية ملامح النموذج على صور الأشعة السينية المعروضة على شاشة الإرسال.

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

can easily be adapted to their advanced skill level. Difficult cases can be trained repetitively, the safe handling of new instruments and devices can be tested and practiced, and by using patient-specific models optimal preparation for planned catheter interventions is possible. Another application for 3D model training we have experienced as extremely valuable is the education of physicians in third world countries. We have conducted trainings within a project funded by the GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH) teaching diagnostic and interventional catheterization of pediatric patients to doctors who never worked in a cath lab before. In the Ayder Referral University Hospital in Me-

الأطفال المرتقبون (تحت التدريب) توفير البيئة التعليمية الخالية من التوتر دون تعريض المرضى للخطر. تتمثل أساليب التدريس القياسية الحالية في الطب في نقل المعرفة النظرية مباشرة إلى المهمة السريرية العملية مع المسؤولية المباشرة عن حياة الإنسان. يزيل هذا النهج التوتر الكبير لدى الطالب والمعلم لأن أي خطأ يمكن أن يكون خطيراً على المريض. يقدم التدريب على نموذج اصطناعي مرحلة تعلم عملية تتيح ممارسة التدريب دون ضغط أو توتر، وتنتقل تدريجياً من المهام السهلة إلى المعقدة مع إمكانية التكرار غير المحدود. يستفيد أطباء القلب المرتقبون (قيد التدريب) من بيئة التدريب على النموذج ثلاثي الأبعاد حيث يمكن تكييفه بسهولة وفقاً لمستوى مهاراتهم المتقدمة. يمكن التدريب على الحالات الصعبة بشكل متكرر، ويمكن اختبار التعامل الآمن مع



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

الشكل ٥: يمكن للمشغل الأول والثاني تدريب أدوارهم المحددة والتواصل فيما بينهم أثناء التدريب بالمحاكاة باستخدام النموذج ثلاثي الأبعاد. تظهر الصورة فريق أطباء القلب الذي يجري توسيعاً بالبالون على نموذج قلبي مطبوع ثلاثي الأبعاد لحالة تضيق بزرخ الأبهر.

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

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

الأول هو نقل المعرفة والمهارات عن طريق تعليم الأطباء الأثيوبيين كيفية علاج مرضاهم باستخدام القثطرة التشخيصية والتدخلية. يتسم هذا النهج بتأثير أكبر بكثير ويساعد عدداً أكبر بكثير من المرضى مقارنة بالأسلوب القائم على فريق غربي من الأطباء يسافرون إلى أفريقيا ويعالجون المرضى بأنفسهم. الإجراء الثاني للاستدامة – وهو مهم بشكل خاص في ظل جائحة فيروس كورونا المستجد (كوفيد-١٩) – هو ترك نماذج القلب المطبوعة ثلاثية الأبعاد في المستشفى للتدريب المستمر. وبهذه الطريقة، يمكن للفريق الأثيوبي الاستمرار في التمرين على النماذج لتوطيد ما تعلموه في أسبوع واحد ولتحسين مهاراتهم بشكل أكبر. بالإضافة إلى ذلك، وفقاً لمبدأ

الخاصة بأكثر الحالات صلة بأمراض القلب الخلقية مثل (PS, AS, CoA,) باستخدام نماذج القلب (PDA, ASD) ثلاثية الأبعاد بهدف تمكينهم من إجراء التدخلات على المرضى بأنفسهم بعد انتهاء المشروع الممتد لمدة عامين. وقد تم بالفعل تنظيم أول أسبوعين من التدريب مع التركيز على العلاج التداخلي للتضيق الرئوي وفور أن قام الأطباء بالتدخل بشكل موثوق على النماذج ثلاثية الأبعاد، استطاعوا نقل المهارات المكتسبة مباشرة إلى المرضى تحت إشراف المدربين الألمان. نتيجة لذلك، تم بالفعل علاج ١٣ مريضاً يعانون من تضيق الصمام الرئوي الحاد بواسطة الفريق الجديد من أطباء قلب الأطفال الأثيوبيين. إن استدامة المشروع مضمونة من خلال إجراءين:

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

to assess the helpfulness of the 3D models and their application in hands-on training. Feedback was positive overall. The training was rated as very helpful and the heart models as extremely realistic. The haptic feedback, particularly in the pulsatile model, was described as "like in a real patient". Medical students as well as chief physicians agreed that hands-on 3D model training should become a mandatory part in the curriculum for pediatric cardiology.

Conclusion

3D printed heart models representing patients with CHD are suitable for education and hands-on training of diagnostic and interventional catheterization in pediatric cardiology. A stress-free environment is provided to the trainees by the simulation setup which allows unlimited repetition and learning gradually, from easy to complex. At the same time, patients benefit from treatment through well-educated and trained doctors performing the planned intervention slickly and confident. The training setup is easy and can be arranged within seconds. Both roles – first and second operator – can be trained as well as the communication between the two. No previous knowledge unrelated to routine catheterization activ-

الرئة، بأنها «تشبه الإحساس بالمريض الحقيقي». اتفق طلاب الطب ورؤساء الأطباء على أن التدريب العملي على نموذج ثلاثي الأبعاد يجب أن يصبح جزءاً إلزامياً في المناهج الدراسية لأمراض القلب عند الأطفال.

الاستنتاج

تُعد نماذج القلب ثلاثية الأبعاد التي تمثل المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية (CHD) مناسبة للتعليم والتدريب العملي على القثطرة التشخيصية والتداخلية في أمراض القلب عند الأطفال. حيث توفر بيئة خالية من التوتر للمتدربين من خلال بيئة المحاكاة التي تسمح بالتكرار غير المحدود والتعلم التدريجي، وتندرج من السهل إلى المعقد. وفي الوقت نفسه، يستفيد المرضى من العلاج من خلال الأطباء المتعلمين والمدرّبين جيداً الذين يؤدون التدخل المخطط له بسلاسة وثقة. عملية إعداد التدريب سهلة ويمكن الترتيب له في غضون ثوان. ويمكن التدريب على كلا الدورين – المشغل الأول و المشغل الثاني – بالإضافة إلى الاتصال بينهما. لا يتطلب وجود معلومات سابقة سوى المعلومات التي تخص إجراء القثطرة الروتيني كما لا يتطلب وجود أجهزة أو برمجيات إضافية أخرى، فعلى سبيل المثال لمحاكاة الواقع الافتراضي (VR)، مما يجعله أيضاً خياراً رخيصاً مقارنة بمحاكيات الواقع الافتراضي المتاحة في المجالات الطبية الأخرى. كما إن

«تدريب المدرب»، يمكن تثقيف الأعضاء الجدد في الفريق من قبل زملائهم الأكثر خبرة باستخدام نماذج القلوب المطبوعة ثلاثية الأبعاد حتى بعد انتهاء مشروعنا. يمكن نقل هذا النهج إلى أي بلد ولأي مستشفى لم يتأسس فيها بعد قسم لأمراض القلب عند الأطفال. واستناداً إلى التعليقات المقدمة من المشاركين في كل ورشة، تم تحسين بيئة التدريب والنماذج ثلاثية الأبعاد تدريجياً. تمت زيادة سمك الجدران في النماذج حيث يؤدي الضغط المرتفع إلى تمزق المادة المرنة، على سبيل المثال في تضيق البرزخ عندما تم إجراء التوسيع بالبالون. كانت الأوعية الكبيرة في نموذج ثلاثي الأبعاد للقلب المصاب التضيق الرئوي بحجم أكبر لتثبيت السلك بشكل أفضل عند إدخال قثطرة البالون. تم تكييف الانتقال من الوريد الأجوفا السفلي (IVC) إلى الأذين الأيمن للسماح بمسار أكثر واقعية للأسلاك والقناطر التي تدخل بني القلب اليمنى عبر المدخل الأمامي. تم تصميم الصمام ثلاثي الشرف ودمجه في جذر الأبهر من أجل تمثيل بصري ولمسي أكثر واقعية للتشريح داخل القلب. بالإضافة إلى ذلك، طُلب من المشاركين في التدريب ملء استبيانات لتقييم مدى فائدة النماذج ثلاثية الأبعاد وتطبيقها في التدريب العملي. كانت الردود إيجابية بشكل عام. وتم تقييم التدريب على أنه مفيد للغاية وأن نماذج القلب واقعية للغاية. وقد وُصفت الردود المتعلقة بالنقل الحسي، خاصة في نموذج

ity is required as there is no additional hard- or software involved, e.g. for virtual reality (VR) simulation, which makes it also a cheap option compared to available VR simulators in other medical fields. Representation of visual and particularly haptic feedback with the 3D heart models is also more life-like and closer to reality than for simulated applications. The training is conducted in the actual clinical environment using the standard equipment of the hospital's cath lab. Therefore, the simulation training based on 3D printed models can take place in any hospital world-wide.

For the creation of a variety of 3D heart models representing CHD cases new methodologies have been implemented using 3D processing software. Thereby, the goal was to generate variants of 3D models based on a single CT or MRI scan to save radiation and sedation in pediatric patients. For this purpose, a patient-specific model created from a cardiac scan is modified using different design tools. The modifications and design adaptations are performed by an engineer in close collaboration with a physician to ensure realistic outcomes. This way, an unrestricted number of cases of variant 3D heart models can be produced with the need of only a small number of scans. Due to the versatility and adaptability of the 3D printed heart models the hands-on training is applicable along the entire learning curve, from medical student to proficient cardiologist. Our early experiences with the conducted workshops have shown the potential of the

3D models simulation training. To confirm and quantify the benefits and first positive results further trainings will take place in Europe. Moreover, groups of students with and without 3D model training as part of their curriculum will be followed up long-term. The Ethiopia project will continue and hopefully restrictions due to the COVID-19 pandemic will soon allow travelling again. The next step in the project will be to teach and provide models for the remaining CHD cases most relevant for the patient spectrum of Ethiopia. Finally, a new drive unit for the training setup with pulsatile flow will be constructed. The associated drive unit for patient use is large, heavy and expensive. We want to implement a small and cheap alternative facilitating transportation of the dynamic training setup with pulsatile flow. Finally, we want to provide the novel hands-on simulation training using versatile beating 3D printed heart models to any prospective or proficient cardiologist around the world so that they can start well-prepared into the cath lab.

Acknowledgements

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

تمثيل الإحساس البصري وخاصة اللسمية باستخدام نماذج القلب ثلاثية الأبعاد يجعلها أكثر شبيهاً بالحالة الحية وأقرب إلى الواقع من تطبيقات المحاكاة. يتم إجراء التدريب في البيئة السريرية الفعلية باستخدام المعدات القياسية لمختبر القثطرة بالمستشفى. لذلك، يمكن أن يتم التدريب بالمحاكاة باستخدام النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد في أي مستشفى في جميع أنحاء العالم. ولإنشاء مجموعة متنوعة من نماذج القلب ثلاثية الأبعاد التي تمثل حالات أمراض القلب الخلقية (CHD)، تم تنفيذ منهجيات جديدة باستخدام برنامج معالجة النماذج ثلاثي الأبعاد. وبالتالي، كان الهدف هو توليد متغيرات من النماذج ثلاثية الأبعاد بناءً على مسح واحد بالأشعة المقطعية أو التصوير بالرنين المغناطيسي لتقليل التعرض للإشعاع ووقت الترتين عند المرضى الأطفال. ولهذا الغرض، يتم تعديل نموذج خاص بالمرضى الذي تم إنشاؤه من خلال مسح القلب باستخدام أدوات تصميم مختلفة. يتم إجراء التحويرات وتعديلات التصميم بواسطة مهندس بالتعاون الوثيق مع الطبيب لضمان الحصول على نتائج واقعية. وبهذه الطريقة، يمكن إنتاج عدد غير محدود من حالات نماذج القلب ثلاثية الأبعاد مع الحاجة إلى عدد قليل فقط من عمليات المسح. ونظراً لتنوع نماذج القلب المطبوعة ثلاثية الأبعاد وقدرتها على التكيف، فإن التدريب العملي ينطبق على طول منحنى التعلم بأكمله، من طالب الطب إلى طبيب القلب المتمرس. أظهرت تجاربنا المبكرة في الورش التي أجريناها إمكانية التدريب بالمحاكاة باستخدام النماذج ثلاثية الأبعاد. ولتأكيد وتحديد الفوائد والنتائج الإيجابية الأولى، سنجري المزيد من التدريبات في أوروبا. وعلاوةً على ذلك،

ستتم متابعة مجموعات من الطلاب الخاضعين للتدريب باستخدام النماذج ثلاثية الأبعاد وكذلك غير الحاصلين عليه ليكون جزءاً من مناهجهم على المدى الطويل. سيستمر مشروع أثيوبيا ونأمل أن تسمح القيود الناجمة عن جائحة فيروس كورونا المستجد (كوفيد-19) بالسفر مرة أخرى قريباً. ستكون الخطوة التالية في المشروع هي تعليم وتقديم نماذج لحالات أمراض القلب الخلقية المتبقية الأكثر صلة بنطاق المرضى في أثيوبيا. وأخيراً، سيتم إنشاء وحدة قيادة تدريب جديدة لبيئة التدريب مع التدفق النبضي. وحدة القيادة المرافقة والتي سيتم استخدامها لدى المرضى ستكون كبيرة ومرهقة ومكلفة. نريد تنفيذ بديل صغير ورخيص لتسهيل نقل بيئات التدريب الديناميكي مع التدفق النبضي. أخيراً، نود توفير تدريب المحاكاة العملي الجديد باستخدام نماذج القلب النابضة المطبوعة بالتقنية ثلاثية الأبعاد لأي طبيب قلب محتمل أو متمرس في جميع أنحاء العالم حتى يتمكن من البدء بالعمل في مختبر القثطرة بعد اكتسابه التأهيل الجيد.

شكر وعرفان

لأغراض البحث، تم توفير جهاز المساعدة البطينية (VAD) ووحدة التحكم الخاصة به لإعداد بيئة التدريب باستخدام نموذج القلب النابض ثلاثي الأبعاد من قبل الشركة المصنعة Berlin Heart. يتم تمويل مشروع Klinikpartnerschaften (شراكات سريرية) بين LMU Klinikum ووحدة العناية المركزة لحديثي الولادة ومستشفى أيدر الجامعي لإحالة المرضى بجامعة ميكل من قبل وكالة التنمية الألمانية GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH).

Literature

- Ziv A, Root Wolpe P, Small SD, Glick S. Simulation-Based Medical Education: An Ethical Imperative. *Academic Medicine* 2003; 78(8):783-8.
- Löbber A-K. Führt Virtual-Reality-Simulationstraining zur Stressreduktion bei angehenden interventionellen Kardiologen?: Eine stratifizierte randomisierte Studie [Dissertation]. Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität; 2013.
- St. Pierre M, Breuer G. Simulation in der Medizin: Grundlegende Konzepte - Klinische Anwendung. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
- Butera G, Morgan GJ, Ovaert C, Anjos R, Spadoni I. Recommendations from the Association of European Paediatric Cardiology for training in diagnostic and interventional cardiac catheterisation. *Cardiol Young* 2015; 25(3):438-46.
- Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(12):701-18.
- Becherer N. Simulation von Herzkatheterinterventionen bei Kleinkindern [Dissertation]; 2008.
- Greif R, Lockey AS, Conaghan P, Lippert A, Vries W de, Monsieurs KG. Ausbildung und Implementierung der Reanimation: Kapitel 10 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall + Rettungsmedizin* 2015; 18(8):1016-34.
- PAEDSIM e.V.: Teamtraining für Kinder-notfälle [cited 2020 Aug 27]. Available from: URL: <https://www.paedsim.org/>.
- Lehner M, Heimberg E, Hoffmann F, Heinzel O, Kirschner H-J, Heinrich M. Evaluation of a Pilot Project to Introduce Simulation-Based Team Training to Pediatric Surgery Trauma Room Care. *Int J Pediatr* 2017; 2017:9732316.
- Valverde I, Gomez G, Coserria JF, Suarez-Mejias C, Uribe S, Sotelo J et al. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85(6):1006-12.
- Lau I, Sun Z. Three-dimensional printing in congenital heart disease: A systematic review. *J Med Radiat Sci* 2018; 65(3):226-36.
- Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47(6):1044-52.
- Ryan J, Plasencia J, Richardson R, Velez D, Nigro JJ, Pophal S et al. 3D printing for congenital heart disease: a single site's initial three-year experience. *3D Print Med* 2018; 4(1):1-9.
- Biglino G, Capelli C, Leaver L-K, Schievano S, Taylor AM, Wray J. Involving patients, families and medical staff in the evaluation of 3D printing models of congenital heart disease. *Communication & Medicine* 2016; 12(2-3):157-69.
- Costello JP, Olivieri LJ, Krieger A, Thabit O, Marshall MB, Yoo SJ et al. Utilizing Three-Dimensional Printing Technology to Assess the Feasibility of High-Fidelity Synthetic Ventricular Septal Defect Models for Simulation in Medical Education. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014; 5(3):421-6.
- Ejaz F, Ryan J, Henriksen M, Stomski L, Feith M, Osborn M et al. Color-coded patient-specific physical models of congenital heart disease. *Rapid Prototyping Journal* 2014; 20(4):336-43.
- Lau IWW, Liu D, Xu L, Fan Z, Sun Z. Clinical value of patient-specific three-dimensional printing of congenital heart disease: Quantitative and qualitative assessments. *PLoS One* 2018; 13(3):1-15.
- Loke YH, Harahsheh AS, Krieger A, Olivieri LJ. Usage of 3D models of tetralogy of Fallot for medical education: impact on learning congenital heart disease. *BMC Medical Education* 2017; 17(54):1-8.
- Olivieri LJ, Su L, Hynes CF, Krieger A, Alfares FA, Ramakrishnan K et al. "Just-In-Time" Simulation Training Using 3-D Printed Cardiac Models After Congenital Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2016; 7(2):164-8.
- Su W, Xiao Y, He S, Huang P, Deng X. Three-dimensional printing models in congenital heart disease education for medical students: a controlled comparative study. *BMC Med Educ* 2018; 18(1):1-6.
- Wang Z, Liu Y, Luo H, Gao C, Zhang J, Dai Y. Is a Three-Dimensional Printing Model Better Than a Traditional Cardiac Model for Medical Education? A Pilot Randomized Controlled Study. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33(6):664-9.
- White SC, Sedler J, Jones TW, Seckeler M. Utility of three-dimensional models in resident education on simple and complex intracardiac congenital heart defects. *Congenit Heart Dis* 2018; 13(6):1045-9.
- Biglino G, Capelli C, Konioridou D, Di Robertshaw, Leaver L-K, Schievano S et al. Use of 3D models of congenital heart disease as an education tool for cardiac nurses. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(1):113-8.
- Costello JP, Olivieri LJ, Su L, Krieger A, Alfares F, Thabit O et al. Incorporating Three-dimensional Printing into a Simulation-based Congenital Heart Disease and Critical Care Training Curriculum for Resident Physicians. *Congenital Heart Disease* 2015; 10(2):185-90.
- Jonas RA. Training fellows in paediatric cardiac surgery. *Cardiol Young* 2016; 26(8):1474-83.
- Beckerman Z, Mery CM. Teaching congenital heart disease: A new era? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1541.
- Burkhart HM. Simulation in congenital cardiac surgical education: We have arrived. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1528-9.
- Yoo SJ, Spray T, Austin, E. H., 3rd, Yun TJ, van Arsdell GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153(6):1530-40.
- Yoo SJ, Thabit O, Kim EK, Ide H, Yim D, Dragulescu A et al. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D Print Med* 2015; 2(1):1-12.
- Stanbridge RdL, O'Regan D, Cherian A, Ramanan R. Use of a pulsatile beating heart model for training surgeons in beating heart surgery. *Heart Surg Forum* 1999; 2(4):300-4.
- Baert AL, Knauth M, Sartor K, Lucaya J, Strife JL. *Pediatric Chest Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- Ntsinjana HN, Hughes ML, Taylor AM. The role of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011; 13:51.
- Rosero EB, Peshock RM, Khera A, Clagett P, Lo H, Timaran CH. Sex, race, and age distributions of mean aortic wall thickness in a multiethnic population-based sample. *J Vasc Surg* 2011; 53(4):950-7.
- Homma Y, Hayabuchi Y, Ono A, Kagami S. Pulmonary Artery Wall Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography Correlates With Pulmonary Hemodynamics in Children With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2018; 82(9):2350-7.
- Brunner B, Thierij A, Lehner A, Fernandez S, Jakob A, Leuner C et al. Clinical implementation of a model-based training course to reduce the learning curve in interventional therapy of congenital heart defects. Seville, Spain; 2019. (53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology).
- Thierij A, Brunner B, Lehner A, Grab M, Thierfelder N, Fernandez S et al. Establishment of a 3-D silicone model to facilitate realistic hands-on-training for diagnostic and interventional pediatric cardiac catheterization. Seville, Spain; 2019. (53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology).
- Haas NA, Happel CM, Mauti M, Sahyoun C, Tebart LZ, Kececioğlu D et al. Substantial radiation reduction in pediatric and adult congenital heart disease interventions with a novel X-ray imaging technology. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015; 6:101-9.
- Applegate KE, Cost NG. Image Gently: a campaign to reduce children's and adolescents' risk for cancer during adulthood. *J Adolesc Health* 2013; 52(5 Suppl):93-97.

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

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

World-Wide Elimination of Chronic Viral Hepatitis

القضاء على التهاب الكبد الفيروسي المزمن على مستوى العالم

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

Abstract

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

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

Introduction

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

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

وفاة في السنة، على غرار الأمراض المعدية الأخرى، مثل فيروس نقص المناعة البشري/الايدينز والملاريا والسل. في حين أنه من الممكن الآن الوقاية من التهاب الكبد و التهاب الكبد د عن طريق التطعيم ضد فيروس التهاب الكبد وعلاج التهاب الكبد الفيروسي سي عن طريق العلاجات الجديدة التي تحتوي على مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)، فإن أهداف منظمة الصحة العالمية (WHO) هي القضاء على هذه العدوى بحلول عام ٢٠٣٠. يشكل هذا المشروع تحدياً كبيراً للمجتمع الطبي وكذلك لسلطات الرعاية الصحية. والأهم من ذلك أنه يتطلب التزاماً عالمياً وتنسيق تدخلات الصحة العامة المناسبة.

المقدمة

بعد اكتشاف عدوى التهاب الكبد الفيروسي، تمت دراسة الكشف النوعي والحساس لعدوى التهاب الكبد ب (١٩٦٨)، و (د) (١٩٧٧)، و (سي) (١٩٨٩) (الشكل ١)، والوبائيات الخاصة بها، ومسارها الطبيعي، والأعباء العالمية بالتفصيل. وفي الوقت نفسه، تم تطوير استراتيجيات علاجية

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد ب، التهاب الكبد د، التهاب الكبد سي، تشمع الكبد، فشل الكبد، سرطانة الخلية الكبدية، التدابير الوقائية، التطعيم، العلاج المضاد للفيروسات

الملخص

على الصعيد العالمي، يحدث التهاب الكبد الفيروسي المزمن في معظم الحالات بسبب فيروس التهاب الكبد ب (HBV)، وفيروس التهاب الكبد د (دلتا) المعيب المرتبط به (HDV)، وفيروس التهاب الكبد سي (HCV). إن بنيتها وتنظيمها الجيني معروفان بدقة وكذلك أعباؤها العالمية معروفة بالتفصيل الكبير، وقد ترجمت هذه المعرفة بنجاح إلى تطبيقات سريرية مهمة، مثل تشخيصها الحساس والنوعي، وعلاجها، والوقاية من أمراض الكبد المرتبطة بها، مثل تشمع الكبد و سرطانة الخلية الكبدية. في عام ٢٠١٥، أصيب حوالي ٢٦٠،٠٠٠،٠٠٠ شخص في جميع أنحاء العالم ب فيروس التهاب الكبد ب، وحوالي ٧٠،٠٠٠،٠٠٠ شخص ب فيروس التهاب الكبد سي. تعد هذه العدوى سبباً رئيسياً للوفاة، حيث تقدر الوفيات بـ ١،٣٤٠،٠٠٠ حالة

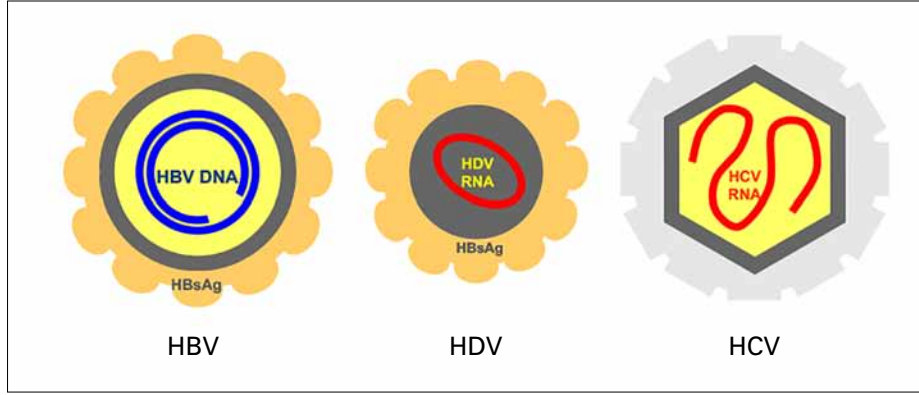


Fig. 1: Hepatitis B virus (HBV), hepatitis delta virus (HDV) and hepatitis C virus (HCV). HBsAg: hepatitis B surface antigen.

الشكل ١: فيروس التهاب الكبد ب (HBV)، وفيروس التهاب الكبد دلتا (عدوى التهاب الكبد (د))، وفيروس التهاب الكبد سي، HBsAg: المستضد السطحي لالتهاب الكبد ب.

per year and is the 10th leading cause of death worldwide. The prevalence of HBV infection varies markedly in different geographic and in different population subgroups. The area with the highest hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence of > 8 % is Western sub-Saharan Africa, followed by Eastern sub-Saharan Africa, Central Asia, Southeast Asia, China and Oceania with a high intermediate prevalence of 5-7 %, Latin America, Eastern Europe, North Africa, the Middle East, Turkey, Afghanistan, Pakistan, India and Australia with a low intermediate prevalence of 2-4 % and the US and Canada, Central America, Brazil and Western Europe with a low prevalence of < 2 % [3]. From 1990 to 2005 the prevalence of chronic HBV infection decreased in most regions. This was most evident for Central sub-Saharan Africa, Tropical and Central Latin America, Southeast Asia and Central Europe. Despite the decreasing prevalence, the absolute number of HBsAg-positive individuals increased from 223 million in 1990 to 240 million in 2005. The decline of HBV infection

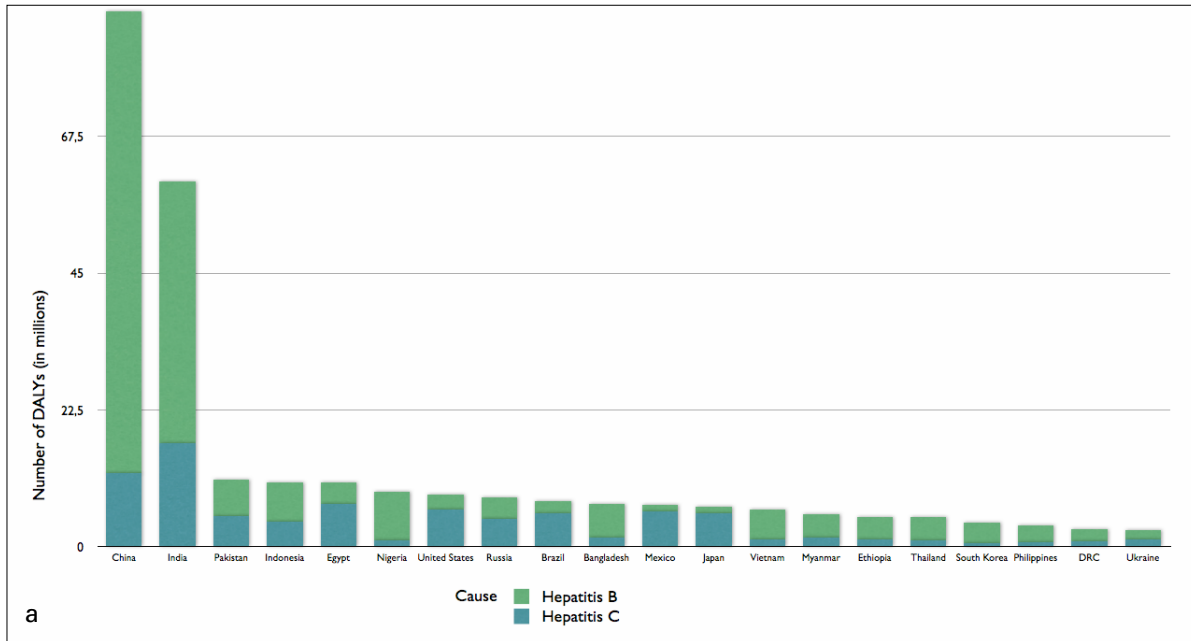
prevalence may, at least in part, be related to expanded immunization, suggested by the strongest decline found in South East Asian children [3,4]. In the US, the HBsAg or anti-HBc prevalence in adults changed little during the period of 1999-2006 compared to 1988-1994 while it significantly decreased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

HDV Infection. HDV infection is traditionally endemic in central Africa, the Amazon Basin, Eastern and Mediterranean Europe, the Middle East and parts of Asia. HDV is a defective RNA virus and occurs only in association with HBV. Data regarding the global burden of HDV infection are somewhat limited, however [6]. There are 8 HDV genotypes; their geographic distribution and the worldwide prevalence of HDV infection are well established [7]. Longitudinal studies have shown a decrease in HDV prevalence in some endemic regions, such as Italy where in HBV infected individuals the prevalence of HDV infection has decreased from about 25

أوروبا، وشمال أفريقيا، والشرق الأوسط، وتركيا، وأفغانستان، وباكستان، والهند، وأستراليا، حيث معدل الانتشار أدنى من المتوسط بنسبة ٢-٤٪، والولايات المتحدة وكندا، وأمريكا الوسطى، والبرازيل، وغرب أوروبا، حيث معدل الانتشار منخفض ونسبته > ٢٪ [٣]. وفي الفترة بين عام ١٩٩٠ إلى عام ٢٠٠٥، انخفض معدل انتشار عدوى فيروس التهاب الكبد ب المزمنة في معظم المناطق. وكان هذا الانخفاض أكثر وضوحاً في وسط أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وأمريكا اللاتينية الاستوائية والوسطى، وجنوب شرق آسيا، ووسط أوروبا. وعلى الرغم من انخفاض معدل الانتشار، فقد زاد العدد المطلق للأفراد الإيجابيين للمستضد السطحي لالتهاب الكبد (HBsAg) من ٢٢٣،٠٠٠،٠٠٠ في عام ١٩٩٠ إلى ٢٤٠،٠٠٠،٠٠٠ في عام ٢٠٠٥. قد يكون انخفاض انتشار عدوى فيروس التهاب الكبد ب مرتبطاً، جزئياً على الأقل، بتوسيع نطاق التحصين، وهو ما يشير إليه أقوى انخفاض موجود في أطفال جنوب شرق آسيا [٣، ٤]. تغير في الولايات المتحدة، معدل

وقائية بهدف الحد من انتشار هذه العدوى والقضاء عليها في النهاية [١].

عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب. تُعد العدوى بفيروس التهاب الكبد ب مشكلة خطيرة على الصحة العامة على مستوى العالم (الشكل ١٢ و ٢ ب) حيث يُصاب بها حوالي ٢٦٠،٠٠٠،٠٠٠ شخص بشكل مزمن [٢]. وهي مسؤولة عن ٥٠٠،٠٠٠ حالة وفاة إلى ١،٢٠٠،٠٠٠ حالة وفاة في السنة، وهي السبب الرئيسي العاشر للوفاة في جميع أنحاء العالم. يختلف انتشار عدوى فيروس التهاب الكبد ب بشكل ملحوظ في مناطق جغرافية مختلفة وفي مجموعات فرعية مختلفة من السكان. تقع المنطقة المصابة بأعلى نسبة انتشار للمستضد السطحي لالتهاب الكبد ب (HBsAg) البالغة أكثر من ٨٪ في غرب أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، تليها شرق أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وآسيا الوسطى، وجنوب شرق آسيا، والصين وأوقيانوسيا، حيث معدل الانتشار فوق المتوسط بنسبة ٧-٥٪، وأمريكا اللاتينية، وشرق



% in 1983 to 8 % in 1997 [8]. Similar trends were observed in Spain, Turkey and Taiwan, for example. On the other hand, while epidemiological studies showed that HDV prevalence in HBV infected individuals remains in general < 10 % it is as high as 70% in some developing countries/ areas such as Nigeria, Gabon, Iran, Pakistan, India, Tajikistan and Mongolia as well as the western Brazilian Amazon [7]. Further, in northern Europe and the US HDV infection still is a health care problem. While HDV prevalence is stable in France, it increased in London/ England from about 3 % in the 1980s to about 9 % in 2005 [9]. Also in Germany, after a decrease of anti-HDV prevalence from about 19 % in 1992 to about 7% in 1997, since 1999 an increase to about 14 % has been documented [10]. This increase is in part caused by migrants from regions with a high HDV

prevalence or by still occurring clustered outbreaks, e.g., in Greenland [11] or Mongolia [12].

HCV Infection. As shown in Fig. 2a and 2b HCV infection is endemic worldwide with about 71 million infected people [13]. It shows a significant geographic variability with the highest prevalence rates, based on anti-HCV positivity, in North Africa, the Middle East as well as Central and East Asia (>3.5%). Intermediate prevalences (1.5-3.5 %) are found in Central and Southern Latin America, the Caribbean, Central, Eastern and Western Europe, sub-Saharan Africa, South and Southeast Asia as well as Australia. A low prevalence of HCV infection (< 1.5 %) has been documented in North America, Tropical Latin America and the Asia Pacific region [14].

Currently, the published data are inadequate to describe the

أنماط جينية لفيروس التهاب الكبد (د)، والتوزيع الجغرافي والانتشار العالمي لعدوى فيروس التهاب الكبد (د) راسخان [7]. أظهرت الدراسات الطولية انخفاضاً في معدل انتشار العدوى بفيروس التهاب الكبد (د) في بعض المناطق المتوطنة، مثل إيطاليا، حيث انخفض معدل انتشار عدوى فيروس التهاب الكبد (د) لدى الأفراد المصابين بفيروس التهاب الكبد ب من حوالي ٢٥٪ في عام ١٩٨٣ إلى ٨٪ في عام ١٩٩٧ [٨]. وقد لوحظت اتجاهات مماثلة في إسبانيا وتركيا وتايوان، على سبيل المثال. من ناحية أخرى، في حين أظهرت الدراسات الوبائية ان انتشار عدوى التهاب الكبد (د) في الأفراد المصابين بفيروس التهاب الكبد ب لا يزال بشكل عام أقل من ١٠٪، فإنه يرتفع إلى ٧٠٪ في بعض الدول النامية، مثل نيجيريا، والجابون، وإيران، وباكستان،

انتشار ضد المُستَضدَّ اللَّبِّيِّ لِالْتِهَابِ الكَبِدِ بْ أَوِ المَسْتَضِدِّ السطحي لِالْتِهَابِ الكَبِدِ بْ لَدَى البَالِغِينَ قَلِيلًا خِلالِ الفِترَةِ بَينَ عامي ١٩٩٩ و ٢٠٠٦ مِقالِنةً بِالفِترَةِ بَينَ عامي ١٩٨٨ و ١٩٩٤ في حين أَنه انخِفضَ بِشِكلٍ مِلْحُوظٍ لَدَى الأَطْفالِ، مِمَّا يَعمُكسُ تَأثيرَ التِطعيمِ العالِميِّ والِداخِليِّ [٥].

عدوى التهاب الكبد (د) عادة ما تتوطن عدوى التهاب الكبد (د) في وسط أفريقيا، ومنطقة حوض الأمازون، وشرق ووسط البحر الأبيض المتوسط، وأوروبا، والشرق الأوسط، وأجزاء من آسيا. فيروس التهاب الكبد (د) هو فيروس معيب في الحمض النووي الريبي ولا يحدث إلا بالاقتران مع فيروس التهاب الكبد ب. ومع ذلك، فإن البيانات المتعلقة بالعبء العالمي لعدوى فيروس التهاب الكبد (د) محدودة إلى حد ما [٦]. هناك ٨

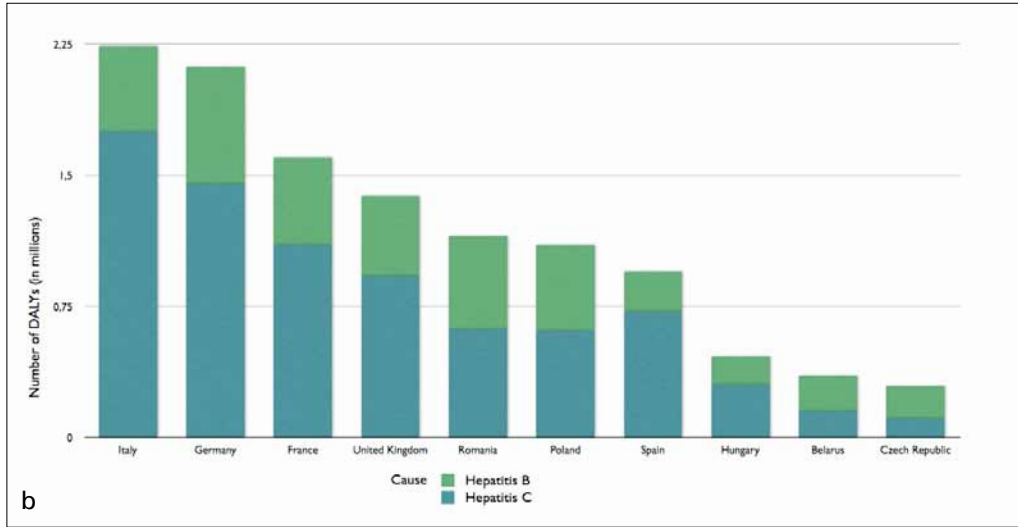


Fig. 2a and 2b: Disability-adjusted life-years (per 100,000 population and year) caused by hepatitis B and C worldwide (2a) and in Europe (2b) [22].

الشكل ٢ أ و ٢ ب: سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة (لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة وسنة) ناجمة عن التهاب الكبد ب و سي في جميع أنحاء العالم (أ) وفي أوروبا (ب) [٢٢].

true disease burden. Nevertheless, it appears that HCV infection is the most common form of viral hepatitis in the European Union. The HCV-related mortality in the US has significantly increased between 1999 and 2007 from about 3 to about 5 per 100,000 population with major risk factors being chronic liver disease, coinfection with HBV or HIV as well as alcohol-related conditions [15].

Global Burden of Chronic Viral Hepatitis Associated Liver Diseases

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

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

Worldwide Elimination of Chronic Viral Hepatitis B and C

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

عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي. كما هو موضح في الشكل ٢ أ و ٢ ب أن عدوى فيروس التهاب الكبد سي (HCV) متوطنة في جميع أنحاء العالم مع إصابة حوالي ٧١,٠٠٠,٠٠٠ شخص [١٣].

وهو يظهر تبايناً جغرافياً كبيراً مع أعلى معدلات الانتشار، بناء على إيجابية مضادات فيروس التهاب الكبد سي (HCV)، في شمال أفريقيا والشرق الأوسط وكذلك وسط وشرق آسيا (< ٣,٥٪). توجد معدلات انتشار متوسطة (٥,١ - ٣,٥٪) في وسط وجنوب أمريكا اللاتينية، والكاريبي، ووسط وشرق وغرب أوروبا، وأفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وجنوب واقصى جنوب شرق آسيا، بالإضافة إلى استراليا. تم توثيق انخفاض معدل انتشار عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) (> ١,٥٪) في أمريكا الشمالية وأمريكا اللاتينية

والهند، طاجيكستان، ومنغوليا، وكذلك غرب الأمازون البرازيلي [٧]. علاوة على ذلك، لا تزال عدوى التهاب الكبد (د) في أوروبا الشمالية والولايات المتحدة إحدى مشاكل الرعاية الصحية. في حين أن معدل انتشار عدوى التهاب الكبد (د) مستقر في فرنسا، فقد ارتفع في لندن/انجلترا من حوالي ٣٪ في عام ١٩٨٠ إلى حوالي ٩٪ في عام ٢٠٠٥ [٩]. أيضاً في ألمانيا، بعد انخفاض معدل الانتشار ضد عدوى التهاب الكبد (د) من حوالي ١٩٪ في عام ١٩٩٢ إلى حوالي ٧٪ في عام ١٩٩٧، ومنذ عام ١٩٩٩، فقد تم توثيق زيادة إلى حوالي ١٤٪ [١٠]. تحدث هذه الزيادة جزئياً بسبب المهاجرين من المناطق التي يرتفع فيها معدل الانتشار بعدوى التهاب الكبد (د) أو بسبب استمرار تفشي الأمراض المتجمعة، على سبيل المثال، في غرينلاند [١١] أو منغوليا [١٢].

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

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

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

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

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

المعدلات العالمية والإقليمية والوطنية لهذه العدوى وحوادث أمراض الكبد المرتبطة بها. تعد عدوى فيروس التهاب الكبد ب و التهاب الكبد سي المزمنة وأمراض الكبد المرتبطة بها، أي تشمع الكبد وسرطانة الخلية الكبدية HCCs [١٦] [١٧]، المسؤولة عن المعدل الهائل للمرض في جميع أنحاء العالم، خاصة في آسيا وبدرجة أقل في أوروبا، وعن أكثر من مليون حالة وفاة سنوية في جميع أنحاء العالم (الشكل ٣) [١٨]. في الواقع، من المتوقع بحلول عام ٢٠٤٠ أن تتجاوز الوفيات الناجمة عن التهاب الكبد ب و (سي) المزمن الوفيات الناجمة عن عدوى فيروس نقص المناعة البشرية والسل والملاريا [١٩].

القضاء على التهاب الكبد الفيروسي المزمن ب و سي على مستوى العالم مع أنه من الممكن الآن الوقاية من التهاب الكبد ب وعلاج التهاب الكبد سي، فإن أهداف منظمة الصحة العالمية هي تقليل أعداد الإصابة بعدوى فيروس التهاب الكبد ب من ٤,٧٠٠,٠٠٠ حالة جديدة و ٨٨٤,٠٠٠ حالة وفاة في عام ٢٠١٥ إلى ٤٧٠,٠٠٠ حالة جديدة و ٣٠٩,٠٠٠ حالة وفاة في عام ٢٠٣٠، وتقليل

الاستوائية ومنطقة آسيا والمحيط الهادي [١٤].

حاليًا، لا تكفي البيانات المنشورة لوصف العبء الحقيقي للمرض. ومع ذلك، يبدو أن عدوى فيروس التهاب الكبد سي هي أكثر أنواع التهاب الكبد الفيروسي شيوعًا في الاتحاد الأوروبي. زادت الوفيات المرتبطة بفيروس التهاب الكبد سي في الولايات المتحدة كثيرًا بين عامي ١٩٩٩ و ٢٠٠٧ من حوالي ٣ إلى حوالي ٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان، مع وجود عوامل خطر رئيسية تتمثل في أمراض الكبد المزمنة، والعدوى المترافقة بعدوى فيروس التهاب الكبد ب أو فيروس نقص المناعة البشري، وكذلك الحالات المتعلقة بمعايرة الكحول [١٥].

العبء العالمي لأمراض الكبد ذات الصلة بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن يعد فيروس التهاب الكبد ب (عدد المصابين على مستوى العالم، ٢٦٠,٠٠٠,٠٠٠ شخص)، عدوى التهاب الكبد (د) (١٠ - مستوى العالم)، وعدوى فيروس التهاب الكبد سي. ٧٠,٠٠٠,٠٠٠ شخص مصاب على مستوى العالم) السبب الرئيسي للإصابة بالأمراض الخطيرة والوفيات، وذلك حسب

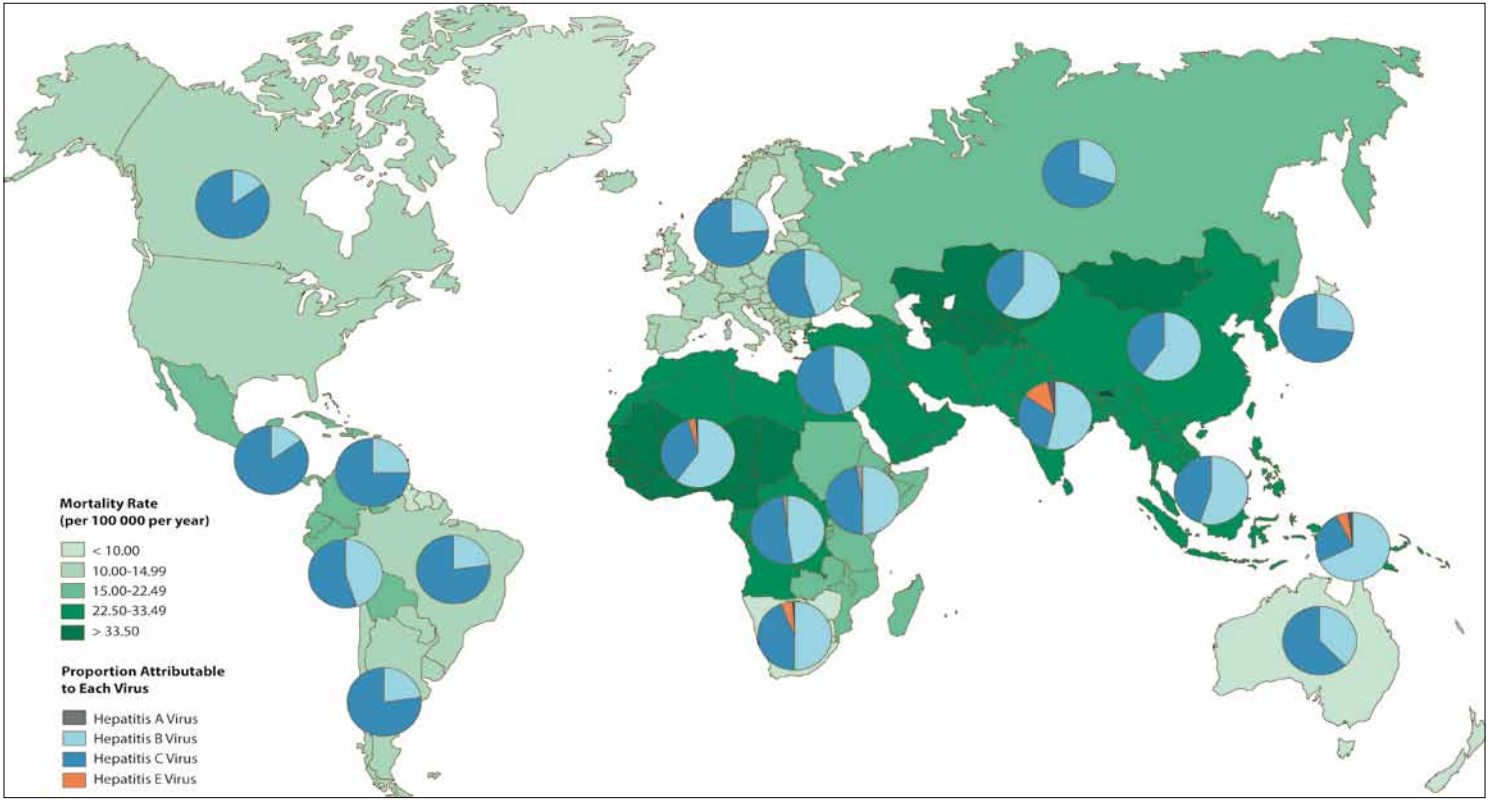


Fig. 3: Global viral hepatitis-related mortality rates [18].

الشكل ٣: المعدلات العالمية للوفيات ذات الصلة بمرض التهاب الكبد الفيروسي [١٨].

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

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

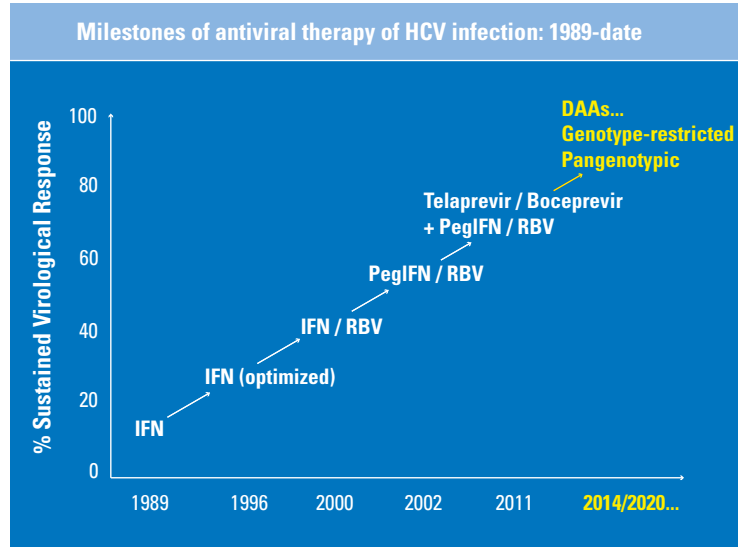
of HBV/ HDV infection. Novel experimental strategies, therefore, based on the specific inhibition of HDV prenylation (lonafarnib, lonafarnib plus ritonavir or PegIFN), of HDV entry (10 or 2 x 5 mg myrcludex B/ bulevirtide per day s.c. or myrcludex B plus tenofovir or daily or myrcludex B plus 180 ug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

In view of the limited efficacy of therapeutic strategies

يوجد على مستوى العالم، ٢٠ دولة مثقلة بشدة بالأعباء، وهي مسؤولة عن أكثر من ٧٥٪ من مرضى التهاب الكبد الفيروسي ب و سي، على التوالي. تتمثل المشكلات الرئيسية في التشخيص عالي الدقة بأسعار معقولة، واتخاذ التدابير لتحسين الحصول على التطعيم والعلاج المضاد للفيروسات، بالإضافة إلى الجهود المبذولة لمعالجة الوصمة والتمييز. في الواقع، لقد تم إحراز تقدم بالفعل في العديد من البلدان في جميع أنحاء العالم، مما يدل على أنه يمكن للجهود المستمرة والمنسقة أن تنجح في تحقيق أهداف منظمة الصحة العالمية للقضاء على التهاب الكبد الفيروسي بحلول عام ٢٠٣٠ [٢٢].

الإصابة بعدوى فيروس التهاب الكبد سي من ١,٧٥٠,٠٠٠ حالة جديدة و ٤٠٠,٠٠٠ حالة وفاة في عام ٢٠١٥ إلى ١٧٥,٠٠٠ حالة جديدة و ١٤٠,٠٠٠ حالة وفاة في عام ٢٠٣٠ (التقرير العالمي لالتهاب الكبد. جنيف: منظمة الصحة العالمية، ٢٠١٧) [١]. يعرّف التخلص من الفيروس على أنه انخفاض بنسبة ٩٠٪ في حالات العدوى الجديدة وانخفاض بنسبة ٦٥٪ في الوفيات ذات الصلة بالعدوى نسبة لخط أساس ٢٠١٥. تشير دراسات النمذجة لعدوى فيروس التهاب الكبد ب والتهاب الكبد سي، على التوالي، إلى إمكانية تحقيق هذه الأهداف بحلول عام ٢٠٣٠ [٢٠، ٢١].

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



الشكل ٤: المعالم الرئيسية للعلاج بمضادات الفيروسات لعدوى فيروس التهاب الكبد سي: التاريخ ١٩٨٩. RBV: ريبافيرين.

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

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

Antiviral Therapy: Key to Elimination of HCV Infection.

While there are no prospects for a vaccine against HCV in the near future, after decades of IFN-based therapeutic strategies that were of limited efficacy and were associated

إعادة استخدام المحقنة أو الإبر غير المعقمة باعتبارها مصدر رئيسي لعدوى فيروس التهاب الكبد سي (HCV) [٢١][٢٤]. وثمة جانب آخر مهم، ألا وهو الوصول الأفضل إلى التشخيصات، ولا سيّما في الأماكن خارج المستشفى، والتطعيم، والعلاجات المضادة للفيروسات.

التطعيم : مفتاح القضاء على عدوى فيروس التهاب الكبد ب و عدوى التهاب الكبد سي (د). تشمل الاستراتيجيات العلاجية لالتهاب الكبد ب المزمن إعطاء انترفيرون - بولي إيثيلين جلايكول (PegIFN) ألفا-٢ أو ٢ لمدة ٤٨ أسبوعاً أو علاجاً فموياً طويل المدى باستخدام أشباه النيوكلوذ(ت)يدات ، مثل أديفوفير، اينتيكافير (غير مسجل منذ عام ٢٠١٨ باستثناء روسيا والصين)، لاميفودين، تيلبيفودين،

القضاء على عدوى فيروس التهاب الكبد ب/ عدوى التهاب الكبد (د) و عدوى فيروس التهاب الكبد سي : التدابير العامة. إلى جانب اختبار وعلاج الأفراد المصابين بفيروس التهاب الكبد ب وفيروس التهاب الكبد سي، فإن تحقيق هذه الأهداف فيما يخص عدوى فيروس التهاب الكبد ب يتمثل بالتحقيق الشامل لتحسين حديثي الولادة لمنع انتقال فيروس التهاب الكبد ب في الفترة المحيطة بالولادة وعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد سي، وهو العلاج المضاد للفيروسات للمرضى المصابين بالالتهاب مزمن. بالنسبة لكل من نوعي العدوى، فإن سلامة الدم ومشتقاته وكذلك تنفيذ برامج مكافحة العدوى ذات أهمية قصوى [٢٢، ٢٣]. ويشمل ذلك التخلص من ممارسات الحقن غير الآمنة عن طريق تجنب

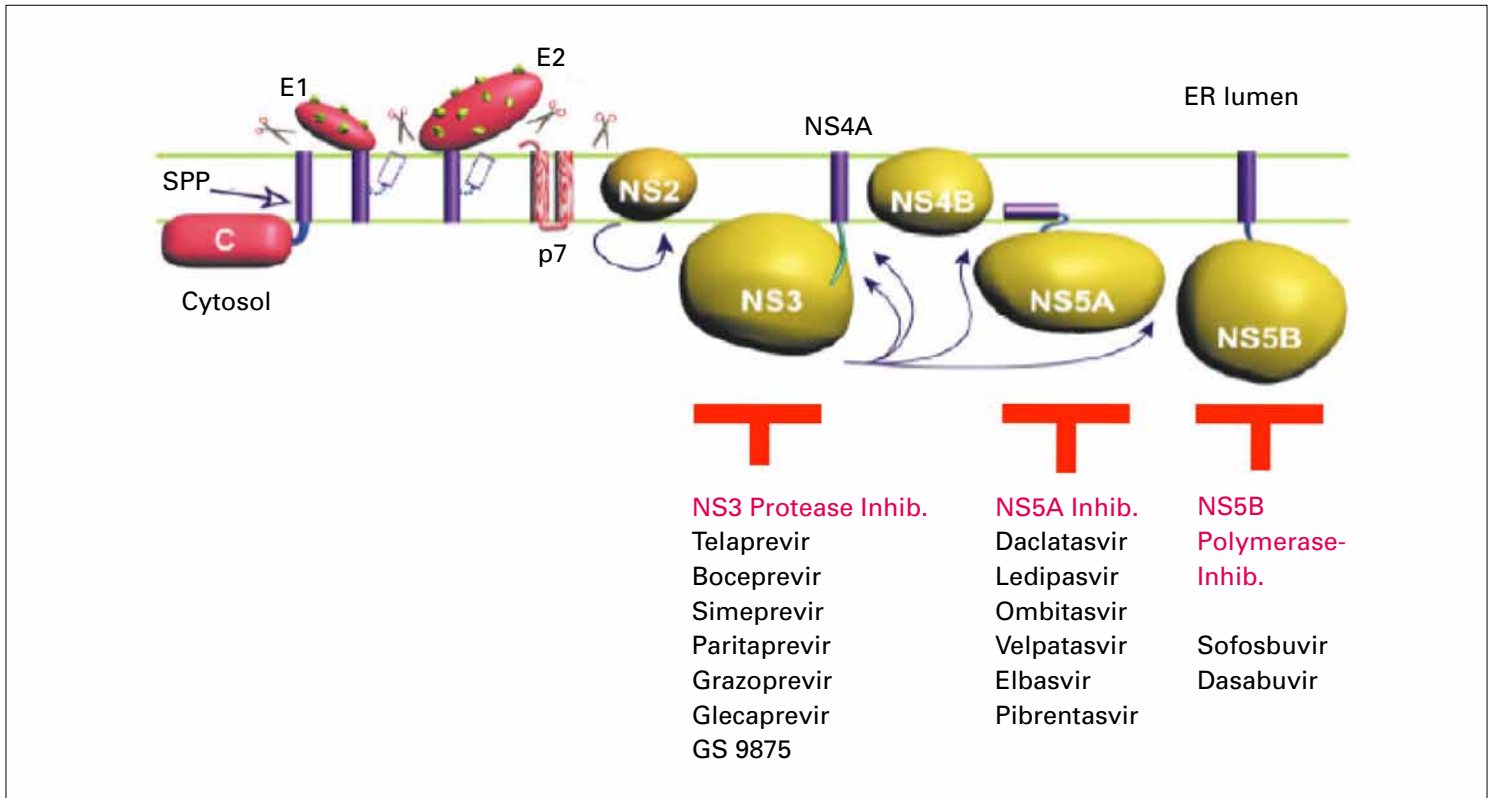


Fig. 5: Subcellular targets of direct acting antiviral agents against HCV infection. ER: endoplasmic reticulum.

الشكل ٥: الأهداف دون الخلوية للعوامل المضادة للفيروسات المباشرة ضد عدوى فيروس التهاب الكبد سي HCV. ER: الشبكة الهيولية الداخلية.

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

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

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

السطحي) تحمي من عودة الإصابة بفيروس التهاب الكبد ب. وكما هو الحال بالنسبة لعدوى فيروس التهاب الكبد ب، يظل القضاء النهائي على عدوى التهاب الكبد (د) واحداً من أكبر التحديات في مجال التهاب الكبد الفيروسي، حيث [٧] يستجيب حوالي ١٠٪ فقط من المرضى للاستراتيجيات المعتمدة على الانتزفيرون. وبالمثل، نادراً ما يؤدي استهداف عدوى فيروس التهاب الكبد البائي من خلال العلاج بالنيوكلوز(ت)يدات طويل المدى إلى التخلص من عدوى فيروس التهاب الكبد البائي/ عدوى التهاب الكبد (د). بناءً على ذلك، هناك استراتيجيات تجريبية جديدة، تستند إلى التثبيط النوعي لبروتين فيروس التهاب الكبد (د) (لونافارنيب، لونافارنيب

تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات (غير مسجل منذ عام ٢٠١٨ باستثناء روسيا والصين)، و تينوفوفير ألفيناميد.

في حين أن استراتيجيات العلاج المعتمدة على إعطاء الانتزفيرون لمدة ٦-١٢ شهراً تؤدي إلى استجابة فيروسية مستدامة في أقل من ٢٥٪ من المرضى، فإن أشباه النيوكلوز(ت)يدات يمكن أن تثبط بشكل فعال تنسخ فيروس التهاب الكبد ب دون أن تؤدي إلى القضاء على الفيروس في الغالبية العظمى من المرضى. لذلك، فإن تطوير دواء لا يكبح تنسخ فيروس التهاب الكبد ب فحسب، بل يقضي بشكل نهائي على عدوى فيروس التهاب الكبد ب، يتبعه فقدان المستضد السطحي لالتهاب الكبد ب، وتطوير استجابة مناعية (تشكل أضداد المستضد

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

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

الشكل ٦: الأدوية المتوفرة تجارياً من مضادات الفيروسات المباشرة المقيدة بالنمط الجيني، ومضادات الفيروسات المباشرة الشاملة لكل الأنماط الجينية (إيبكلوسا®، فوسيفي®، مافيريت®)

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

Summary and Perspectives

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

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

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

الكبد (د) على مستوى العالم هو التطعيم الشامل لجميع الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بفيروس التهاب الكبد ب. ثبت أن التطعيم الشامل ضد عدوى فيروس التهاب الكبد ب يوفر التكلفة الاقتصادية في البلدان ذات التوطن المرتفع والمتوسط. وبصرف النظر عن الوقاية من التعرض للفيروس من خلال تدابير الحماية الشخصية، يجب إعطاء لقاح فيروس التهاب الكبد ب لجميع الأفراد غير الحاصلين على التطعيم الذين يسافرون إلى المناطق التي ينتشر بها فيروس التهاب الكبد ب بمعدلات عالية أو متوسطة [٢٢، ٢٣]. في الواقع، حقق التطعيم ضد فيروس التهاب الكبد ب نجاحاً كبيراً في الصحة العامة، ومنع إصابة ما يقدر بنحو ٣١٠،٠٠٠،٠٠٠ حالة من حالات التهاب الكبد ب بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠٢٠ [٢٢]. تعتبر تايوان مثالاً ممتازاً، حيث تم تنفيذ التطعيم العالمي ضد فيروس التهاب الكبد ب في عام ١٩٨٤، وقلل من

مع ريتونافير أو انترفيرون - بولي ايثيلين جلايكول، وإدخال فيروس التهاب الكبد (د) (١٠ أو ٢X٥ ملغ من ميركلوديكس ب/ بوليفيرتيد يومياً. تحت الجلد. أو ميركلوديكس ب مع تينوفوفير يومياً أو ميركلوديكس ب مع ١٨٠ ميكروغرام من انترفيرون - بولي ايثيلين جلايكول ألفا. تحت الجلد. مرة كل أسبوع) ويجري حالياً تقييم إفران فيريون (REP ٢١٣٩، وهو بوليمير حمض نووي) في الدراسات السريرية. حتى الآن، يعد إعطاء بوليفيرتيد بالإضافة إلى انترفيرون واعداً للغاية مع معدل سلبية الحمض النووي الريبوزي لفيروس التهاب الكبد (د) تتراوح من ٨٠ إلى ٩٠٪ بعد ٤٨ أسبوعاً من العلاج.

وفي ضوء الفعالية المحدودة للاستراتيجيات العلاجية ضد فيروس التهاب الكبد ب وفيروس التهاب الكبد (د)، فإن المفهوم الرئيسي للتخلص من فيروس التهاب الكبد ب (وعدوى التهاب

Literature

- 1 Thomas DL: Global elimination of chronic hepatitis. N Engl J Med 2019;380:2041-2050.
- 2 Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
- 3 Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST: Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific hbsag seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212-2219.
- 4 Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ: Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in taiwan. JAMA 2013;310:974-976.
- 5 Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, Bell B: The prevalence of hepatitis B virus infection in the united states in the era of vaccination. J Infect Dis 2010;202:192-201.
- 6 Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I: Hepatitis delta virus as a global health problem. Vaccine 1990;8 Suppl:S10-14; discussion S21-13.
- 7 Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM: Hepatitis delta virus. Lancet 2011;378:73-85.
- 8 Gaeta GB, Stroffolini T, Chiamonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, Brunetto MR, Rizzetto M: Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An italian multicenter study. Hepatology 2000;32:824-827.
- 9 Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, Vergani D, Harrison PM: The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. J Med Virol 2008;80:277-282.
- 10 Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP: Hepatitis D virus infection—not a vanishing disease in Europe! Hepatology 2007;45:1331-1332; author reply 1332-1333.
- 11 Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, McMahon BJ, Hjuler T, Panum I, Simonetti J, Jones C, Krarup H, Koch A: Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in greenland. J Viral Hepat 2010;17:162-170.
- 12 Tsatsart-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarkhuu O, Nishizawa T, Okamoto H: Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. J Med Virol 2006;78:542-550.
- 13 Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M: Hepatitis C. Lancet 2019;394:1451-1466.
- 14 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST: Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to hcv seroprevalence. Hepatology 2013;57:1333-1342.
- 15 Ly KN, Xing J, Kleven RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD: The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. Ann Intern Med 2012;156:271-278.
- 16 Forner A, Reig M, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391:1301-1314.
- 17 Villanueva A: Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1450-1462.
- 18 Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfar MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AA, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahraz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS: The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the global burden of disease study 2013. Lancet 2016;388:1081-1088.
- 19 Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL: Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet 2018;392:2052-2090.
- 20 Nayagam S, Thurs M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, Hallett TB: Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. The Lancet Infectious Diseases 2016;16:1399-1408.
- 21 Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thurs M, Hallett TB: Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: A global mathematical model. Lancet 2019;393:1319-1329.
- 22 Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Bury JR, Cheinquer H, Dusheiko G, Feld JJ, Gore C, Griswold MG, Hamid S, Hellard ME, Hou J, Howell J, Jia J, Kravchenko N, Lazarus JV, Lemoine M, Lesi OA,

فيروس التهاب الكبد سي من ٩٥ إلى ١٠٠٪ في المتوسط بعد دورة علاجية مدتها ١٢ أسبوعاً [٢٥-٢٧]. تشمل العوامل المضادة للفيروسات المباشرة (الشكل ٥) مثبطات البروتياز (على سبيل المثال، سيميبريفير، تيلابريفير، بوسيفريفير، أسونابريفير، فالدابريفير)، مثبطات NS٥A (على سبيل المثال، داكلاتازفر، ليدسبافير)، مثبطات بوليميراز NS٥B النوكليوزيدية (على سبيل المثال، سوفوسوفير، ميريسيتابين)، ومثبطات بوليميراز NB٥B غير النوكليوزيدية (مثل، داسابوفير، ديليوپوفير، فيليبوفير، سيتروپوفير، تيغوبوفير) إن الفاعلية المضادة للفيروسات لمعظم العوامل المضادة للفيروسات المباشرة (DAAs) مقيدة بالنمط الجيني، في حين أن بعضها يكون فعالاً ضد جميع الأنماط الجينية لفيروس التهاب الكبد سي (مضادات الفيروسات المباشرة الشاملة لكل الأنماط الجينية)، مثل، إيبكوسا[®]، فوسيفي[®]، مافيريت[®] (الشكل ٦).

بصرف النظر عن فعاليتها العالية من حيث الحد من الإصابة بالأمراض والوفيات الناجمة عن تشمع الكبد وسرطانة الخلية الكبدية، لحسن الحظ [٢٥-٢٧]، تتمتع مضادات الفيروسات المباشرة بمواصفات أمان ممتازة

معدل الوفيات ذات الصلة بمرض التهاب الكبد المزمن والوفيات المتعلقة بسرطانة الخلية الكبدية بنسبة ٩٠٪ بين الأطفال والشباب مقارنة بالأفراد غير الحاصلين على التطعيم [٤]. ويظل المعدل المرتفع للتغطية بالتطعيمات في الفترة المحيطة بالولادة /مرحلة الطفولة أمراً محورياً لجميع برامج القضاء على فيروس التهاب الكبد. ب. اعتباراً من عام ٢٠١٥، تم تحقيق التطعيم الشامل للأطفال في ١٨٥ دولة وتم تطعيم ٨٤٪ من الأطفال المولودين في عام ٢٠١٥ بـ ٣ جرعات (http://apps.who.int/immunization monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html).

العلاج المضاد للفيروسات: مفتاح القضاء على عدوى فيروس التهاب الكبد سي (HCV). على الرغم من عدم وجود احتمالات للحصول على لقاح ضد فيروس التهاب الكبد سي في المستقبل القريب، فإنه بعد عقود من الاستراتيجيات العلاجية المعتمدة على الانترفيرون التي كانت ذات فعالية محدودة وارتبطت بآثار جانبية كبيرة (الشكل ٤)، فإن توافر العوامل المضادة للفيروسات المباشرة (DAAs) أحدث ثورة في علاج التهاب الكبد سي المزمن من أي نوع من الأنماط الجينية مع اقتراب معدلات التخلص من

- Maistat L, McMahon BJ, Razavi H, Roberts T, Simmons B, Sonderup MW, Spearman CW, Taylor BE, Thomas DL, Waked I, Ward JW, Wiktor SZ, Lancet G, Hepatology C: Accelerating the elimination of viral hepatitis: A lancet gastroenterology & hepatology commission. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:135-184.
- 23 Ward JW, Hinman AR: What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats. Gastroenterology 2019;156:297-310.
- 24 Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V, Valiquette L: Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. PLoS One 2014;9:e99677.
- 25 Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS: Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: A systematic review. Ann Intern Med 2017;166:637-648.
- 26 Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT: Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. Lancet 2019;393:1392-1394.
- 27 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, Zoulim F, Asselah T, Marcellin P, Thabut D, Leroy V, Tran A, Habersetzer F, Samuel D, Guyader D, Chazouilleres O, Mathurin P, Metivier S, Alric L, Riachi G, Gournay J, Abergel A, Cales P, Ganne N, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Causse X, Geist C, Minello A, Rosa I, Gelu-Simeon M, Portal I, Raffi F, Bourliere M, Pol S, French ACOHC: Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. Lancet 2019;393:1453-1464.

والتخلص من الأمراض والوفيات المرتبطة بها. بصرف النظر عن هذه الجوانب، من المتوقع أن يسهم تطوير استراتيجيات العلاج للحد من عدوى فيروس التهاب الكبد ب و عدوى عدوى التهاب الكبد (د) بفعالية في القضاء عليها عالمياً. شكر وتقدير. ونعرب عن امتناننا للدعم الممتاز الذي قدمته السيدة مارييت غوتسيل في مجال السكرتارية.

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

مصر وغيرها من البلدان، تتوفر الأدوية مضادات الفيروسات مباشرة التأثير (DAAs) مجاناً في سياق برامج العلاج الحكومية. ومع ذلك، لا يزال انخفاض الأسعار يمثل عقبة خطيرة؛ لأنه قد لا يكون هناك متبرعون عالميون يدعمون علاج فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV)، بينما يتم دعم حالات العدوى الأخرى التي تستهدفها منظمة الصحة العالمية للتخلص منها بحلول عام ٢٠٣٠ [٢٢].

الملخص والتوقعات المستقبلية بوجه عام، ينخفض معدل انتشار عدوى التهاب الكبد ب وسي على مستوى العالم ببطء. من المتوقع بالسنوات القادمة أن يزداد معدل كشف العدوى وتحسين قدرتنا على الوقاية من عدوى فيروس التهاب الكبد ب وعلاج التهاب الكبد الفيروسي بفعالية، مما يؤدي إلى السيطرة على هذه العدوى على مستوى العالم بحلول عام ٢٠٣٠

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

وانخفاض معدل الآثار الجانبية [٢٢،٢٣].

تم توثيق القدرة على تحمل تكاليف الأدوية مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) باعتبارها حاجزاً رئيسياً يحول دون استخدامها على نطاق واسع في الدول ذات الاقتصادات الصحية الفقيرة. حيث إن تكلفتها هائلة في بعض الدول الغربية مما قد تحد من استخدامها لعلاج المرضى الأقل حظاً الذين قد يستفيدون من هذه الأدوية. تبلغ قيمة الدورة العلاجية التي تستغرق ١٢ أسبوعاً بالأدوية مضادات الفيروسات المباشرة الشاملة للأنماط الجينية أو بمضادات الفيروسات المباشرة المقيدة بالنمط الجيني ما بين ٢٦.٠٠٠ و ٦٠.٠٠٠ دولار أمريكي في العديد من البلدان الغربية والتي تشكل مشكلة مالية كبيرة لمقدمي الرعاية الصحية. ومن المتوقع أن تنخفض هذه التكلفة المرتفعة انخفاضاً كبيراً في المستقبل القريب. وبالمقارنة، فغن تكلفة العلاج لمدة ١٢ أسبوعاً في مصر والهند على سبيل المثال أصبحت الآن أقل من ١٠٠ دولار أمريكي [١]. والأهم من ذلك كله، أنه في العديد من البلدان التي يرتفع فيها معدل الإصابة بعدوى فيروس التهاب الكبد سي و/أو ذات الدخل المنخفض، على سبيل المثال، في

Minimally Invasive Approaches in Surgical Oncology for Gastric Cancer

المقاربات طفيفة البضع في العلاج الجراحي لأورام المعدة السرطانية

Introduction

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

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

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

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

أن إجراء LAD-D2 بالمنظار على وجه الخصوص يمثل تحدياً كبيراً حتى للجراحين ذوي الخبرة بسبب الاستئصال الدقيق للعقد اللمفاوية القريبة من الأوعية والأعضاء الحشوية الرئيسية. وأكثر تحدياً، كان النهج التنظيري الخاص بتسليخ العقد اللمفاوية حول الطحال موضوعاً شائعاً للجدل بسبب الصعوبة والمضاعفات الشديدة المحتملة مثل النزف بعد إصابة الطحال أو إصابة أوعيته الدموية [٤].

كانت هذه الصعوبات من بين صعوبات أخرى سبباً لعدم كون الجراحة بالمنظار الخيار الأساسي لمعظم الجراحين لعلاج سرطان المعدة المتقدم باستثناء بعض المراكز الكبيرة، والتي تقع بشكل رئيسي في آسيا. وكانت المخاوف من النهج بالمنظار تركز في كثير من الأحيان على الآثار المحتملة على النتائج الطويلة الأجل لمرضى الأورام. ومع ذلك، فإنه نظراً لتحسين النتائج على المدى القصير، يوصى على نطاق واسع باستخدام المنظار كخيار علاجي قياسي لسرطان المعدة في المرحلة

المقدمة

لم تكن معركة واترلو هي التي شكلت نهاية حياة نابليون بونابرت، بل سرطان المعدة على الأرجح، الذي أدى في نهاية المطاف إلى وفاته في سانت هيلانة. كان تشخيص سرطان المعدة دائماً تقريباً يمثل حكماً بالإعدام حتى أواخر القرن التاسع عشر، أجرى الجراح الألماني البروفيسور تيودور بيلرود أول عملية ناجحة لاستئصال المعدة الجزئي [١]. في عام ١٩٨٠، قدم الجراحون اليابانيون ما يسمى باستئصال العقد اللمفاوية من النوع D2، والذي أصبح معياراً لجراحة المعدة الورمية الحديثة في معظم البلدان. يحدد استئصال العقد اللمفاوية - (LAD-D2) على أنه الاستئصال الجراحي لجميع العقد اللمفاوية في مناطق معينة تصرف الجهاز المعدي، ومن ثم يتم ارتشاحها عادة بالخلايا السرطانية [٢]، [٣].

أدى إدخال الجراحة طفيفة البضع في نهاية القرن الماضي إلى تحسين حالة النقاهة اللاحقة بعد العمليات الحشوية الكبيرة. ومع ذلك، فقد ثبت

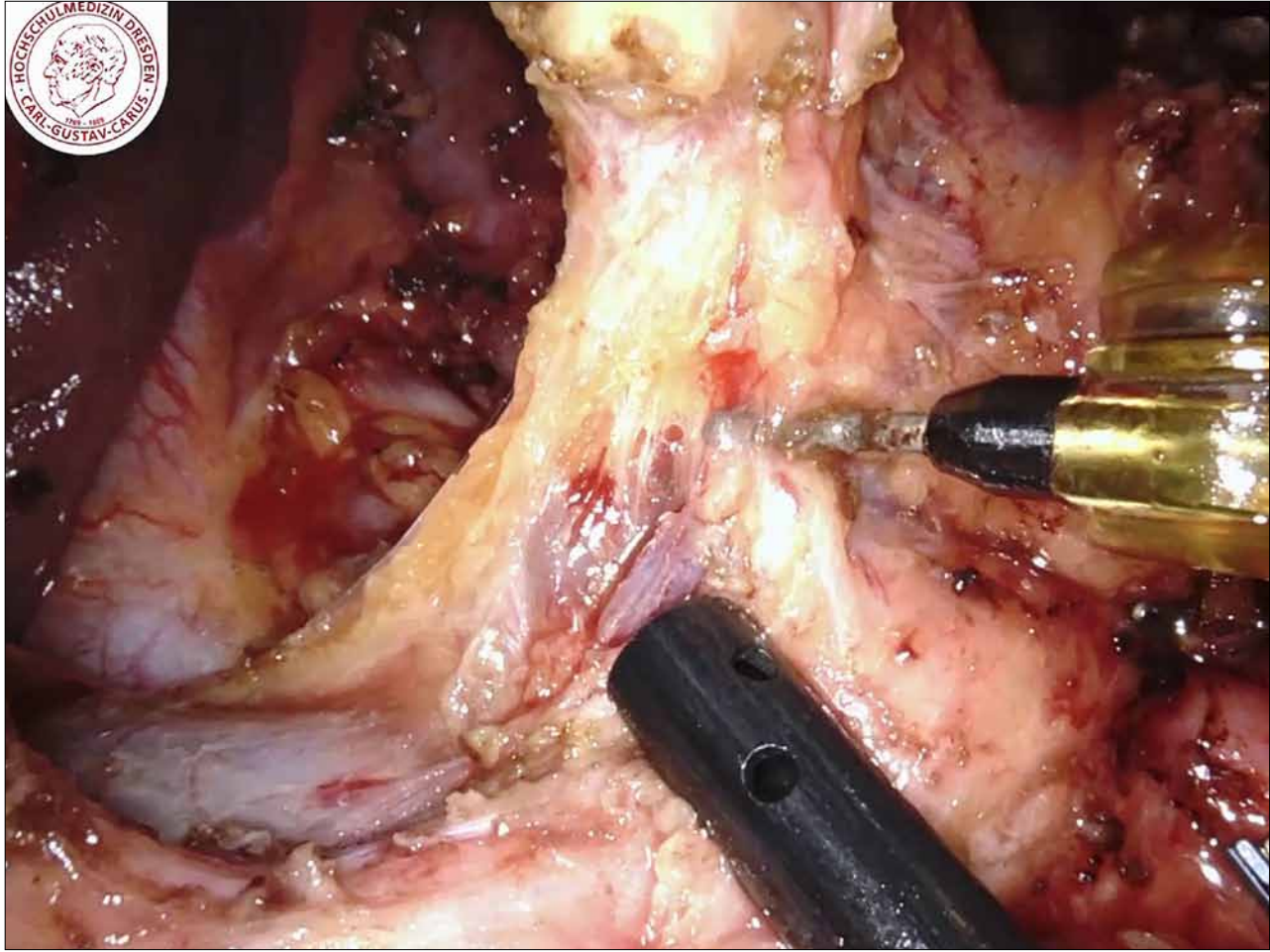


Fig. 1: Difficult robotic assisted lymphadenectomy of lymph node station 5 along the right gastric vein and in close proximity to the portal vein and hepatic artery (bottom left).

الشكل ١: صعوبة استئصال العقدة اللمفاوية بمساعدة الروبوت في تجمع العقد اللمفاوية ٥ على طول الوريد المعدي الأيمن وفي منطقة دانية قريبة جداً من الوريد البابي والشريان الكبدي (أسفل اليسار).

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

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

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

وكخيار واعد للأورام الأكثر تقدماً [٩]. ومع ذلك، فقد أظهرت مقارنة حديثة بين الأساليب الجراحية بمساعدة الروبوت مقابل المنظار لجميع الكيانات ما يلي: إن توافر البيانات للدراسات التي تركز على استئصال المعدة محدود أو، فيما يتعلق بالدراسات المرتقبة، حتى وإن لم تكن موجودة. وهذا يظهر أن نتائج الأبحاث عالية الجودة حول الجراحة طفيفة البضع لسرطان المعدة لا تزال غير متاحة [١٠]. قد لا تكون التطورات الطبية والجراحية الحديثة مثل العلاج

المبكرة [٥]. كما أظهرت منشورات أخرى نتائج مماثلة أيضاً للأورام المتقدمة موضعياً. وبالمقارنة مع الإجراءات المفتوحة، يستفيد المرضى بعد الجراحة بالمنظار من تحسن حالات الاعتلال المرضي المحيطة بالجراحة، والوفيات، وراحة المرضى [٦]–[٨].

وبالتالي، توصي المبادئ التوجيهية اليابانية لعلاج سرطان المعدة باستئصال المعدة بالمنظار كخيار علاجي قياسي للمرحلة السريرية الأولى من السرطان

differences between open and minimally invasive approaches for gastric carcinoma.

Background – Gastric Carcinoma

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

cancer related death. In some western Asian countries (e.g. Kyrgyzstan, Iran, Turkmenistan) it is the most commonly diagnosed cancer and leading cause of cancer death among male population [11]. Guggenheim et al. attributes these regional differences in gastric cancer related death mainly to the availability of modern medical and surgical technology [12]. However, one subtype of gastric carcinoma is on the uprising mainly in developed countries. The cardia carcinoma, located around the esophageal-gastric junction, is more similar to esophageal adenocarcinoma and its risk factors include gastroesophageal reflux disease and obesity. Both, being more prevalent in high-income countries [11].

Therapy Concept of Gastric Cancer

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

مثل التدخين وتناول الكحول دوراً إضافياً في تطور سرطان المعدة. لذلك ليس من المستغرب أن يتم الإبلاغ عن نسبة تُقدر بنحو ٧٠٪ من سرطان المعدة في جميع أنحاء العالم من البلدان النامية. علاوة على ذلك، تظهر نسبة (الوفاة إلى الحالة) البالغة ٧٥٪ لدى الرجال و ٨١٪ لدى النساء اختلافاً كبيراً مقارنة بـ ٦٣٪ و ٦٨٪ في البلدان المتقدمة [١٢].

بلغ إجمالي عدد الوفيات ٧٨٢,٦٨٥ حالة بسبب سرطان المعدة في عام ٢٠١٨، مما يجعلها بسبب هذه النسبة البالغة ٨,٢٪ ثالث سبب رئيسي للوفاة المرتبطة بالسرطان. في بعض دول غرب آسيا (مثل قيرغيزستان، وإيران، وتركمانستان)، يعد أكثر أنواع السرطان المشخصة شيوعاً والسبب الرئيسي للوفاة بالسرطان بين الذكور [١١]. يعزو جوجينهايم وآخرون هذه الاختلافات الإقليمية في سرطان المعدة المرتبطة بالموت إلى مدى توفر التكنولوجيا الطبية والجراحية الحديثة بشكل أساسي [١٢]. ومع ذلك، هناك نوع فرعي واحد من سرطان المعدة يظهر بشكل رئيسي في البلدان المتقدمة. إن سرطان فؤاد المعدة، الذي يقع حول الموصل المعدي المريئي، أكثر شبيهاً بالسرطان الغدي بالمريء، وتشمل عوامل الخطر المرتبطة به

الكيميائي واستئصال العقد اللمفاوية D٢ ما يطلق عليه اسم «واترلو» لعلاج سرطان المعدة إلى الآن، ولكن على الأقل ساعد في السيطرة على هذا النوع من الأورام وحوله إلى مرض قابل للشفاء جزئياً. يُسمح بإجراء جراحة طفيفة البضع مع مخاطر أقل للمرضى المصابين. لذلك، تركز المقالة التالية على الاختلافات بين الطرق المفتوحة والطرق طفيفة البضع لعلاج سرطان المعدة.

توطئة – سرطان المعدة إن وجود ما مجموعه ١,٠٣٣,٧٠١ حالة جديدة في عام ٢٠١٨ (حوالي ٦٪ من جميع حالات السرطان)، يجعل سرطان المعدة واحداً من أكثر حالات تشخيص السرطان شيوعاً في جميع أنحاء العالم. ومع ذلك، تختلف معدلات الإصابة بشكل كبير مع انخفاض المعدلات بشكل عام في أوروبا وأمريكا الشمالية وأفريقيا وزيادة الإصابة في شرق آسيا [١١]. ربما تنشأ هذه الاختلافات الإقليمية في الإصابة بسرطان المعدة من اختلاف عوامل الخطر مثل معدل حدوث الإصابة بعدوى جرثومة الملوية البوابية، وربما أيضاً من اتباع نظام غذائي يحتوي على كميات قليلة من الفاكهة وكميات كبيرة من المنتجات الغذائية والملح. يمكن أن تلعب عوامل الخطر الشائعة

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

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

The current opinion on laparoscopic surgery for gastric cancer agrees on it being a feasible and safe option for especially early stage gastric cancer. For advanced cancer there is only few data with limited evidence [14], [15]. Due to its relatively recent development and clinical application robotic assisted approaches are underrepresented in the current research overview.

Using the U.S. National Cancer Database and after propensity score matching Sweigert et al. observed no significant differences after open and minimally invasive (laparoscopic

and robotic-assisted) total gastrectomy regarding 30-day readmission, 90-day mortality and overall survival. However, the median hospital stay was lower for patients undergoing minimally invasive surgery. Moreover, they also saw, that minimally invasive approaches were mainly performed at academic and high-volume centres of care [16].

Less surprisingly, robotic assisted gastrectomy (RAG) is found to take longer than comparable open approaches but with reduced blood loss. Post-operative complications like wound infection, bleeding and anastomotic leakage tend to have a similar incidence in both patient groups. Despite the missing long-term observation data the oncological outcome after RAG seems to be equivalent to open gastrectomy (OG) [17]. A current single-center prospective study including only RAG for clinical stage I gastric cancer reported a 5-year overall survival of 96,7%. The authors then compared their findings with results of similar studies focusing on OG and concluded that RAG and OG might be comparable in terms of long-term survival [18].

A recent review by Muaddi et al. published in the well-respected Annals of Surgery casts a light on a problematic

مقارنة الجراحة المفتوحة بالمنظار والجراحة بمساعدة الروبوت في علاج سرطان المعدة يتفق الرأي الحالي حول الجراحة بالمنظار لسرطان المعدة على أنها خيار ممكن وآمن خاصة في المرحلة المبكرة لسرطان المعدة. بالنسبة لسرطان المتقدم، لا توجد سوى بيانات قليلة ذات أدلة محدودة [١٤]، [١٥]. وبسبب التطور الحديث نسبيًا والتطبيق السريري فإن الأساليب بمساعدة الروبوت غير ممثلة بالقدر الكافي في النظرة العامة للبحث الحالي.

لم يلاحظ باستخدام قاعدة البيانات الوطنية الأمريكية لسرطان وبعد مطابقة سويغرت وآخرون، أي اختلافات كبيرة بعد استئصال المعدة المفتوح والاستئصال طفيف البضع (بالمنظار بمساعدة الروبوت) فيما يتعلق بإعادة الدخول لمدة ٣٠ يومًا، ومعدل الوفيات لمدة ٩٠ يومًا، ومعدل البقاء على قيد الحياة بصفة عامة. ومع ذلك، كان متوسط الإقامة في المستشفى أقل للمرضى الذين يخضعون لجراحة طفيفة البضع. علاوة على ذلك، رأوا أيضًا أن الأساليب طفيفة البضع تجرى بشكل أساسي في المراكز الأكاديمية ومراكز الرعاية الكبيرة [١٦]. والأقل إثارة للدهشة، تبين أن استئصال المعدة بمساعدة الروبوت

الارتجاع المعدي المريئي والسمنة. وكلاهما، أكثر انتشارًا في البلدان ذات الدخل المرتفع [١١].

مفهوم العلاج لسرطان المعدة تنص المبادئ التوجيهية الألمانية لعلاج سرطان المعدة بوضوح على أنه لا يمكن الوصول إلى علاج نهائي لسرطان المعدة وبالتالي علاجه، إلا عن طريق استئصال الورم. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يكون العلاج الكيميائي التمهيدي المساعد خيارًا تكميليًا لأورام المرحلة uT٢ - ويوصى به لأورام المرحلة uT٣ و uT٤a. يجب فقط وضع المرضى الذين يعانون من النوع الفرعي المعوي صغير الحجم من أنواع سرطان المعدة في الحسبان للاستئصال بالمنظار. بالنسبة لجميع المرضى الآخرين المصابين بسرطان المعدة الممكن استئصاله، فإن العلاج الجراحي يكون الزامياً. يجب أن تشمل هذه العملية استئصال الورم الذي يبلغ طوله ٥ سم (النمط الفرعي المعوي) أو الاستئصال مع هامش أمان للورم ٨ سم (النمط الفرعي المنتشر) بالإضافة إلى استئصال كامل للعقد اللمفاوية D٢. لا يُنصح بالعلاج الكيميائي التالي للجراحة ما لم يتم إعطاء العلاج الكيميائي التمهيدي المساعد أو لم ينجح العلاج الجراحي بتحقيق حواف R٠ أو استئصال العقد اللمفاوية بالكامل D٢ [١٣].



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

الشكل ٢: المريض المصاب بالسمنة بعد استئصال المعدة بمساعدة الروبوت. تم استخراج العينة باستخدام شق فاننستيل.

issue concerning especially robotic-assisted surgery of the stomach: there were still mainly retrospective studies comparing robotic and laparoscopic gastrectomy, but no prospective or randomised controlled trials [10]. Therefore, the level of evidence for possible differences between these two approaches is still comparatively low.

Still, Guerrini et al. included 40 retrospective studies in their meta-analysis with a total 17.712 patients comparing RAG and laparoscopic gastrec-

tomy (LG). They found that despite both approaches being minimally invasive LG still tends to be significantly faster than RAG. Conversion rate to open surgery was not different in between the groups. Even though the difference was small, the time to first oral intake was significantly shorter in favour of RAG. Whereas overall complications showed no difference, surgical complications above Grade II (Clavien-Dindo Classification) occurred significantly less frequent after RAG (4,13% vs. 6,44%, p=0,005). In terms of oncological accuracy

بمساعدة الروبوت لسرطان المعدة بالمرحلة السريرية الأولى، أن نسبة البقيا الإجمالية لمدة ٥ سنوات بلغت ٩٦,٧% ثم قارن المؤلفون النتائج التي توصلوا إليها مع نتائج الدراسات المشابهة التي تركز على استئصال المعدة المفتوح، وخلصوا إلى أن نتائج RAG وOG قد تكونان قابلتين للمقارنة من حيث معدل البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل [١٨].

ألفت مراجعة حديثة أجراها مودي وآخرون، نُشرت في مجلة (Annals of Surgery)، والتي تحظى

(RAG) يستغرق وقتًا أطول من الطرق المفتوحة القابلة للمقارنة ولكن مع انخفاض فقدان الدم. تميل المضاعفات التالية للجراحة مثل عدوى الجرح، والنزف، والتسريب التفاعري إلى أن تكون مشابهة في كلتا المجموعتين من المرضى. وعلى الرغم من غياب بيانات المراقبة طويلة المدى، يبدو أن النتيجة الورمية بعد إجراء استئصال المعدة بمساعدة الروبوت (RAG) تعادل استئصال المعدة المفتوح (OG) [١٧]. أفادت دراسة استطلاعية حالية أحادية المركز، تشمل فقط استئصال المعدة

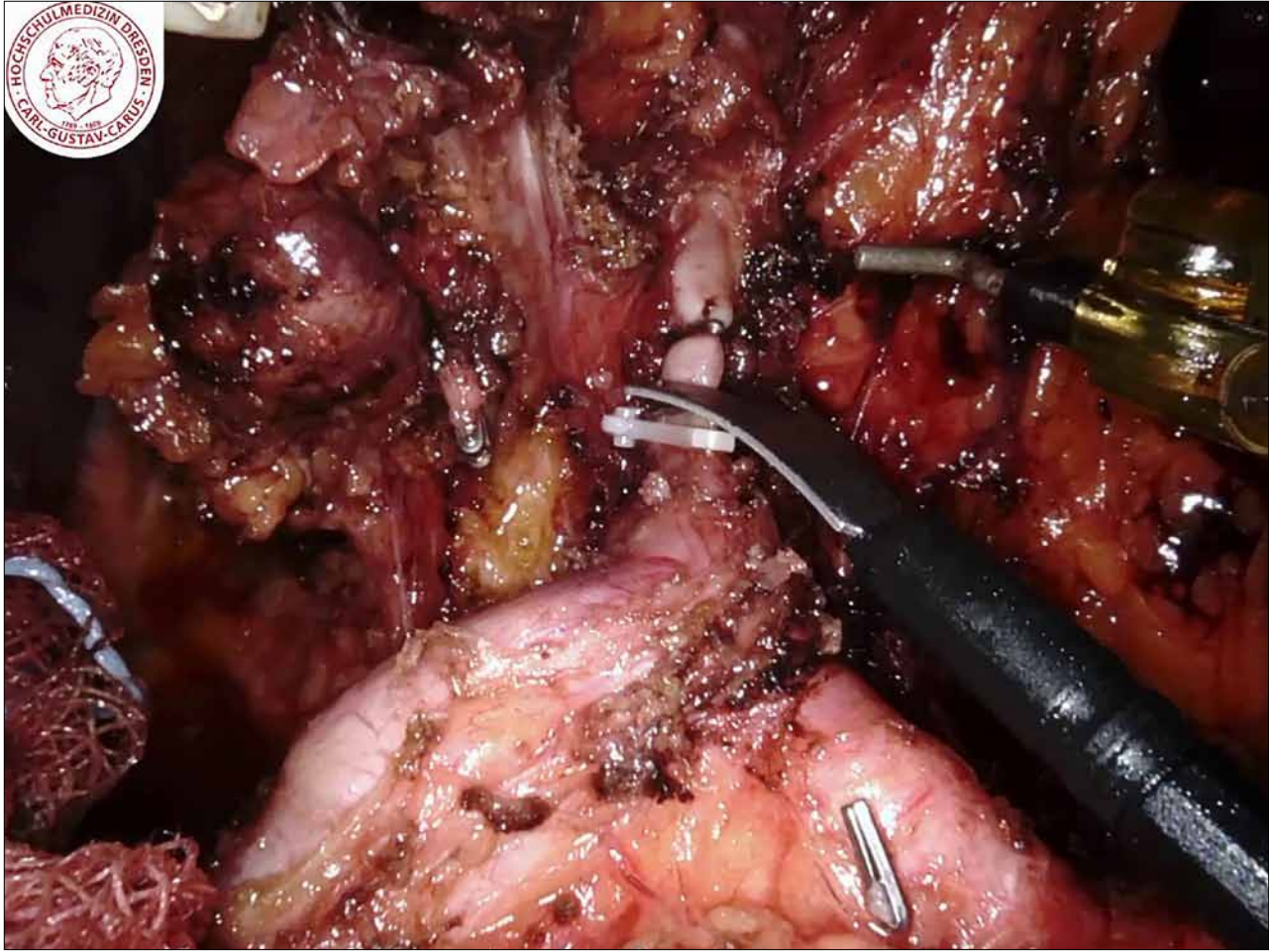


Fig. 3: Laparoscopic assisted dissection of the Left Gastric Artery and the Coeliac Trunc during robotic assisted gastrectomy

الشكل ٣: التسليخ بمساعدة المنظار للشريان المعدي الأيسر والجذع البطني أثناء جراحة استئصال المعدة بمساعدة الروبوت

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

The steep learning curve of robotic surgery in gen-

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

تحليلهم التلوي مع ما مجموعه ١٧,٧١٢ مريضاً يقارنون استئصال المعدة بمساعدة الروبوت واستئصال المعدة بالمنظار (LG). ووجدوا أنه على الرغم من أن كلا النهجين أقل بضعاً من استئصال المعدة بالمنظار LG، فإنه لا يزال يميل إلى أن يكون أسرع بكثير من استئصال المعدة بمساعدة الروبوت. لم يكن معدل التحويل إلى الجراحة المفتوحة مختلفاً بين المجموعات. على الرغم من أن الفرق كان ضئيلاً، فإن وقت أول تناول فموي كان أقصر بكثير لصالح استئصال المعدة بمساعدة الروبوت. في حين

باحترام كبير، الضوء على مشكلة تتعلق خاصة بالجراحة بمساعدة الروبوت في المعدة: حيث لا تزال هناك دراسات استيعادية بمعظمها للمقارنة بين استئصال المعدة بالمنظار والاستئصال بمساعدة الروبوت، ولكن لا توجد تجارب مستقبلية أو عشوائية مضبوطة بالشاهد [١٠]. لذلك، لا يزال مستوى الأدلة على الاختلافات المحتملة بين هذين النهجين منخفضاً نسبياً.

ومع ذلك، فقد أدرج غيريني وآخرون ٤٠ دراسات استيعادية في

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

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

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

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

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

Conclusion

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

من النوع D2 (الصورة ١). وبكل الأحوال، لا يزال استئصال المعدة بالمنظار واستئصال المعدة بمساعدة الروبوت إجراءات تستغرق وقتاً طويلاً وصعبة حتى بالنسبة للجراحين ذوي الخبرة. ومع ذلك، يمكن للجراحين القائمين بالجراحة بمساعدة الروبوت الجلوس باسترخاء، ومن ثم ضمان الأداء المتسق حتى في العمليات طويلة المدة [٢٥]. تتكرر الإصابة بعدوى الجروح بعد الجراحة المفتوحة، خاصة في المرضى المصابين بالسمنة المفرطة. في حين أن الجراحة بالمنظار لهذه المجموعة من المرضى عادة ما تكون مرهقة، إلا أن المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة قد يستفيدون بالفعل من المقاربات الجراحية بمساعدة الروبوت (الصورة ٢) [٢٧].

وبالنسبة للمرضى كبار السن، قد تزداد مزايا الجراحة طفيفة البضع فيما يتعلق بالنتائج قصيرة المدى، والاعتلال المرضي والوفاة بعد العملية الجراحية بشكل أكبر [٢٨]. ومع ذلك، فإن الجانب الآخر للجراحة الروبوتية عموماً يبقى هو وقت العملية الطويل وكذلك التكاليف العامة [١٩]. من ناحية أخرى، تبرهن لنا الأنظمة الروبوتية الحالية إمكانيات

لم تظهر أي فرق في المضاعفات الإجمالية، إلا أن المضاعفات الجراحية الأعلى من الدرجة الثانية (تصنيف Clavien-Dindo) حدثت بشكل أقل تواتراً بكثير بعد إجراء استئصال المعدة بمساعدة الروبوت (٤,١٣٪ مقابل ٦,٤٤٪، القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠٥). وفيما يتعلق بدقة الأورام، فقد تم الإبلاغ عن حواف مماثلة للقطع الداني والقاصي في كلا المجموعتين. ومع ذلك، باستخدام المساعدة الروبوتية، يمكن استخراج عدد أكبر بكثير من العقد اللمفاوية مقارنة بالإجراء التنظيري (العدد الوسطي: ٣٦,٦٣ مقابل ٣٥,١١) [١٩]. يمكن أن يؤدي ارتفاع عدد العقد اللمفاوية المستخرجة إلى تحسين تصنيف المراحل النسيجي المرضي بدقة، وتقليل خطر النكس الموضعي للسرطان، وتحسين فرص البقاء على قيد الحياة بشكل عام [٢٠] - [٢٤].

يُعد منحنى التعلم الحاد للجراحة الروبوتية بشكل عام ميزة أخرى تعتمد بالتأكيد على الرؤية ثلاثية الأبعاد للأجهزة الروبوتية الحالية والتعامل معها بطريقة بديهية [٢٥]، [٢٦]. تدعم هذه الحركة الدقيقة للأنظمة الروبوتية الجراحية الحالية بشكل خاص إجراء التفاف الجراحي الصعب واستئصال العقد اللمفاوية الدقيقة

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

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

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

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

الروبوت أصبحت أكثر قبولا، إلا إنها لا تزال غير متوفرة على نطاق واسع. حيث تظهر الأبحاث الحديثة اتجاهات واعدة للجراحة بمساعدة الروبوت في ظل تطور التكنولوجيا بسرعة. ومع ذلك، لا تزال نتائج الأبحاث على المدى الطويل بعد إجراء عملية استئصال المعدة بمساعدة الروبوت (RAG) نادرة وينبغي اعتبارها ذات أهمية بالغة.

الاستنتاج

إن تطبيق التكنولوجيا الحديثة والتقنيات الجديدة هو دائما بمثابة إعادة توجيه لمنحى المعالجة المعتاد ويتطلب التكيف. لذلك، من الأهمية بمكان أن تظل رعاية المرضى أثناء الجراحة مضمونة على أعلى مستوى ممكن في حالة الابتعاد عن الأساليب المؤكدة نحو الأساليب غير المعروفة. على الرغم من أن الجراحة طفيفة البضع لم تعد غير معروفة، فإن الفئة الفرعية منها، وهي الجراحة بمساعدة الروبوت، لا تزال جديدة نسبياً. لم تثبت الأبحاث حتى الآن وجود عيوب كبيرة في الجراحة بمساعدة الروبوت. من ناحية أخرى، ومقارنة بالطرق التنظيرية، فإن المزايا إما صغيرة نسبياً أو قابلة للجدل علمياً. ومع ذلك، يجب ألا ننسى أن تطور الروبوتات الجراحية الأكثر تقدماً في حالة تغير دائم. ومن ثم، يمكن حل المشكلات الحالية للنظم

التكنولوجيا الحديثة. إن الرؤية ثلاثية الأبعاد وحركة الأدوات في مجال سبعة درجات من الحرية ليست سوى جزء من مجموعة أوسع من الميزات المتكاملة. يمكن أن يساعد تنفيذ الوضع البصري للكشف بالتألق في تحديد موقع الجهاز للمفاوي الذي يصرف وربما موضعياً في المعدة. وبالتالي، يمكن إعطاء المادة التألقية قبل أو أثناء إجراء العملية إلى الورم. ثم تنتشر إلى الجهاز للمفاوي الذي تنصرف إليه ويظهر موضع الأوعية والعقد للمفاوية بدقة. لذلك يمكن أن يصبح استئصال العقد للمفاوية من النوع D2 أكثر أماناً من النواحي الجراحية والورمية [29]. تجدر الإشارة إلى أن هذه التقنية التألقية لا تستخدم فقط في الجراحة بمساعدة الروبوت، ولكن تستخدم في الجراحة المفتوحة أو بالمنظار بشكل أكثر تفصيلاً.

في حين تميل بعض المبادئ التوجيهية وكذلك بعض المؤلفين إلى إعطاء استطباب واضح للجراحة طفيفة البضع مثل سرطان المعدة منخفض المراحل وعدم وجود موانع أخرى، لا توجد حالياً توصيات بشأن وقت تفضيل استئصال المعدة بمساعدة الروبوت على استئصال المعدة بالمنظار أو العكس. على الرغم من أن الجراحة بمساعدة

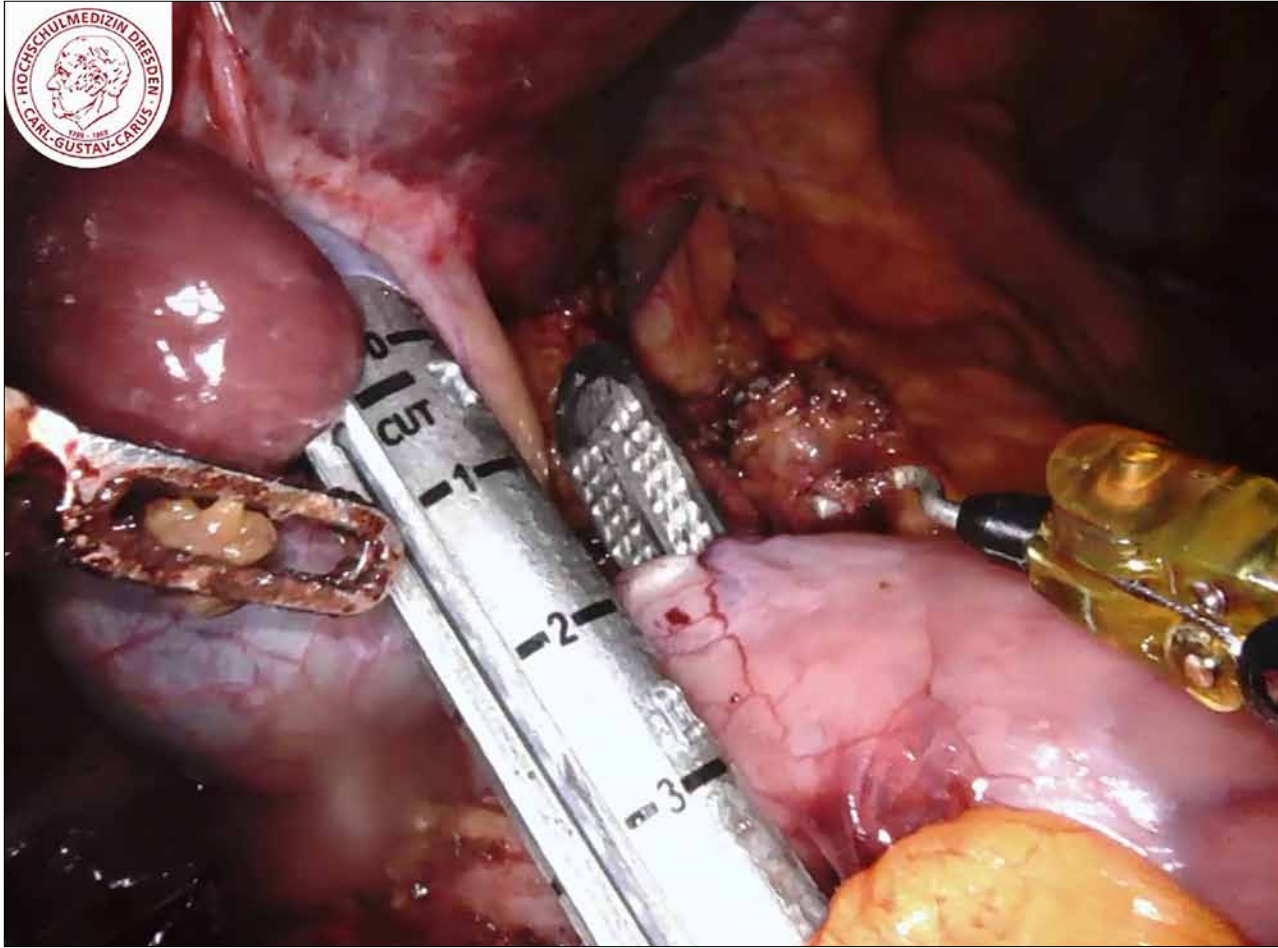


Fig. 4: Using a laparoscopic stapler to separate Stomach and Duodenum during robotic assisted gastrectomy

الشكل ٤: استخدام الدباسة بالمنظار لفصل المعدة عن الاثني عشر أثناء استئصال المعدة بمساعدة الروبوت

Literature

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

هذا التدريب الغامر أثناء العملية بواسطة اثنين من الجراحين من العواقب غير المتعمدة على المريض وقد يعطي تفسيراً جزئياً لمنحنى التعلم الحاد. بالطبع، يجب أن يكون استئصال المعدة بمساعدة الروبوت مناسباً. نظراً لزيادة نسبة الشبخوخة بسرعة في المجتمع، قد يلزم تغيير دواعي إجراء عملية جراحية لاستئصال المعدة في المستقبل القريب لصالح الأساليب طفيفة البضع. وعلى الرغم من أن الجراحة بمساعدة الروبوت بشكل عام قد تبدو واعدة، ومشوقة، فلا ينبغي نسيان أن الجراحة بالمنظار والجراحة المفتوحة لا تزالان بدليلين

الحالية في المستقبل القريب. كما أن استخدام الأنظمة الروبوتية ليس له مزايا مباشرة للمرضى فحسب، بل للجراحين أيضاً. ومن الجوانب الإيجابية بشكل واضح هي التحسينات التي تحدث أثناء العملية، مثل وضع الجلوس المريح، والرؤية ثلاثية الأبعاد، والأدوات عالية المناورة. يمكن التحكم في الأنظمة الروبوتية الجراحية الحالية باستخدام منصتين. مما يوفر إمكانية مشاركة اثنين من الجراحين في نفس المنظر، وحتى بالتحكم بالأدوات. من ناحية أخرى، لا يزال بإمكان الجراح الأكثر خبرة التدخل في أي لحظة. يقلل

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

فعالين وراسخين. هناك أيضًا إجراءات هجينة تجمع بين الجراحة بمساعدة الروبوت والجراحة بالمنظار أو الجراحة المفتوحة (الصورة ٣ و ٤). ومع ذلك، سيبقى استئصال المعدة المفتوح مستخدمًا على الدوام ويجب أن يكون المعيار الذي يُعتمد عليه إذا فشلت الأساليب الجراحية الأخرى.

في الختام، من واجب كل طبيب وجراح أن يشرح للمرضى إمكانات كل نهج جراحي ومخاطره وقيوده. يجب اختيار المرضى بعناية وتحديد استطببات أحد الأساليب الجراحية أو الأساليب الأخرى بنفس أهمية العملية الجراحية نفسها.

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

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

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

إعادة بناء الثدي بالزرعات والأنسجة الذاتية لمريضات سرطان الثدي – الإجراءات الجراحية التجميلية الحالية

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

Introduction

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

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

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

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

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

يتم علاج سرطان الثدي اليوم بالتعاون متعدد التخصصات يشمل أطباء أمراض النساء، وأطباء الأورام، واختصاصيي التشريح المرضي، واختصاصيي العلاج الإشعاعي، وجراحي التجميل. وتحقيقاً لهذه الغاية، تطورت مراكز متخصصة لسرطان الثدي في مستشفيات الرعاية القصوى التي تقدم الرعاية المثالية للمريضات المصابات بأمراض الثدي وترسم خطط علاج شخصية وفردية لكل مريضة. لا تزال الإزالة الجراحية الكاملة المبكرة لسرطان الثدي (R0) الركن الأساسي للحصول على أفضل نتيجة ممكنة لعلاج الأورام. ومن ثم، هناك حاجة إلى تقنيات جراحية تجميلية مختلفة لإعادة بناء تناظر الثديين من حيث الحجم والشكل، من أجل تحقيق نتيجة تجميلية مقبولة. فيما يلي نذكر أحد المراكز المتخصصة، وهو مركز سرطان الثدي بجامعة لودفيغ ماكسيميليان في ميونيخ، الذي يقدم هذا النهج المتعدد التخصصات الذي يسمح بتقديم

الكلمات المفتاحية: ترميم الثدي، سدلية حرة، الثاقب الشرسوفي السفلي العميق (DIEP)، الجراحة المجهرية، سرطان الثدي

المقدمة

يعد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء، حيث يزيد عدد الحالات السنوية الجديدة عن ٢,٠٠٠,٠٠٠ حالة في جميع أنحاء العالم (١)، ويزيد عدد الحالات السنوية الجديدة عن ٧٠,٠٠٠ حالة في ألمانيا (٢). تتعرض النساء لخطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة ~ ١٠٪ تقريباً طوال حياتهن (٣).

تطور علاج سرطان الثدي عبر الزمن، وأحرز تقدماً كبيراً مدفوعاً بالتقدم الكبير في العلاج الإشعاعي والكيميائي والمناعي، وكذلك التطورات الجراحية والتغيرات الهيكلية والتنظيمية في الرعاية الصحية. في حين كان ينظر إليه في البداية على أنه مرض موضعي يعالج بالجراحة الجذرية كخيار العلاج الأساسي، إلا أنه

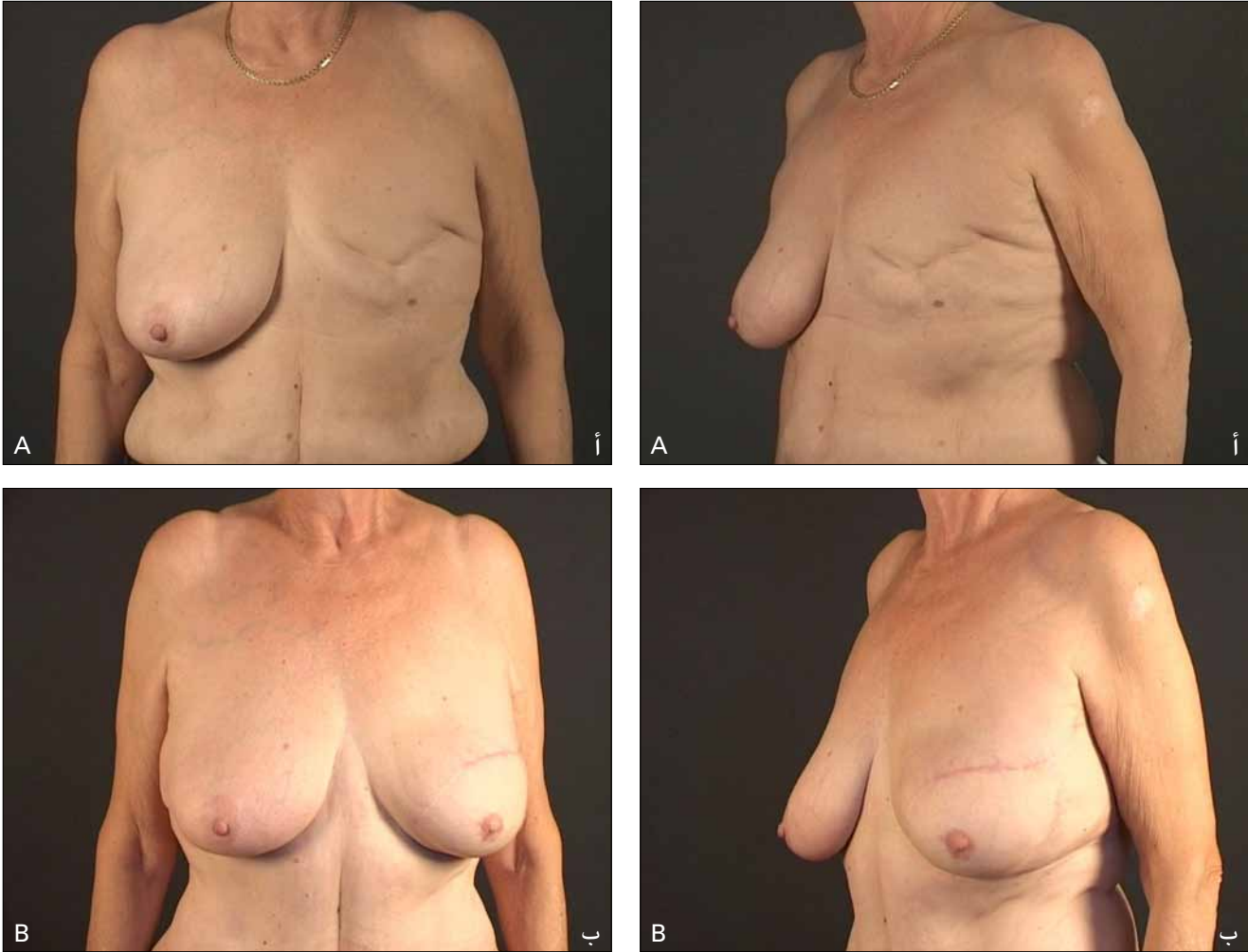


Fig. 1A: Preoperative frontal and lateral view of a breast cancer patient with a mutilating mastectomy scar after mastectomy of the left breast. 1B: 12-months postoperative frontal and lateral view after plastic surgical reconstruction using a free deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap.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

الشكل ١أ: منظر أمامي وجانبي قبل الجراحة لمريضة سرطان الثدي لديها ندبة استئصال الثدي الجادة بعد استئصال الثدي الأيسر. ١ب: منظر أمامي وجانبي بعد ١٢ شهراً من إجراء العملية الجراحية الترميمية التجميلية باستخدام سديلة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق (DIEP). أجريت عملية إعادة بناء (معقد الحلمة والهالة) باستخدام سديلة نجمية (٤٩) ووشم طبي.

surgical breast tumor resection or mastectomy, involving either implants or autologous tissue (9). Plastic surgical expertise is required at an early stage in patients' treatment plans to closely discuss resection patterns, timing of reconstruction and the different reconstructive approaches available. According to the Plastic Surgery Statistics Report published by the American Society of Plastic Surgeons (ASPS) in 2019, a total of 107,238

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

الجراحي لورم الثدي أو ما يُصطلح عليه باستئصال الثدي، والتي تشمل إما الغرسات أو الأنسجة الذاتية (٩). الخبرة الجراحية التجميلية مطلوبة في المرحلة المبكرة تبدأ من خطط علاج المرضى لمناقشة أنماط الاستئصال عن كثب وتوقيت الترميم والطرق الترميمية المختلفة المتاحة.

وفقاً لتقرير إحصائيات الجراحة التجميلية الذي نشرته الجمعية

أحدث ما توصل إليه العلم في العلاج الورمي الجهازي والعلاج الجراحي التجميلي لسرطان الثدي.

بعد ترميم الثدي جزءاً أساسياً من التعافي. فهو يقلل من أثر تشخيص سرطان الثدي وعلاجه على نفسية المرضى (٤)، ويزيد من جودة الحياة والمشاركة الاجتماعية والحياة الجنسية واحترام الذات (٥-٨). توجد العديد من الخيارات الترميمية للنساء بعد الاستئصال



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

الشكل ٢: إجراء تحليل كامل للجسم ثلاثي الأبعاد قبل الجراحة باستخدام نظام التصوير فيكترا VECTRA WB360 Canfield Scientific. تتيح التقنية ثلاثية الأبعاد للجراحين تصميم الجراحة والتخطيط لها وتحليل النتائج الجراحية بشكل موضوعي.

Implant-Based Breast Reconstruction

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

this two-staged approach, while only 15% were performed as implant reconstructions alone (10). Implant-based reconstructions differ in the plane of implant position. Implants can be positioned subpectoral, pre-pectoral or in a dual plane fashion, in combination with different acellular dermal matrices (ADM) including biological and synthetic meshes (11). The main advantages of implant-based breast reconstruction are the ability

الأمريكية لجراحي التجميل (ASPS) في عام ٢٠١٩، تم إجراء ما مجموعه ١٠٧،٢٣٨ عملية ترميم للثدي بواسطة جراحي أعضاء الجمعية الأمريكية لجراحي التجميل (ASPS) في عام ٢٠١٩ (١٠). وزادت الأرقام عن ٣٦٪، مقارنة بالعام ٢٠٠٠. كانت حوالي ٨٠٪ من جميع عمليات إعادة البناء عبارة عن عمليات ترميم الثدي القائمة على الزرع، في حين أن ٢٠٪ من مريضات سرطان الثدي خضعن لترميم الثدي باستخدام أنسجة ذاتية (١٠). يسلط هذا المقال الضوء على الخيارات المختلفة لجراحة الثدي الترميمية المتاحة في جعبة جراح التجميل. ترميم الثدي القائم على الزرع تمثل عمليات الترميم القائمة على الزرع الشكل الأكثر شيوعاً لترميم الثدي بعد استئصال الثدي أو استئصال الورم المحافظ على الثدي. عادة ما يُنفذ هذا الإجراء

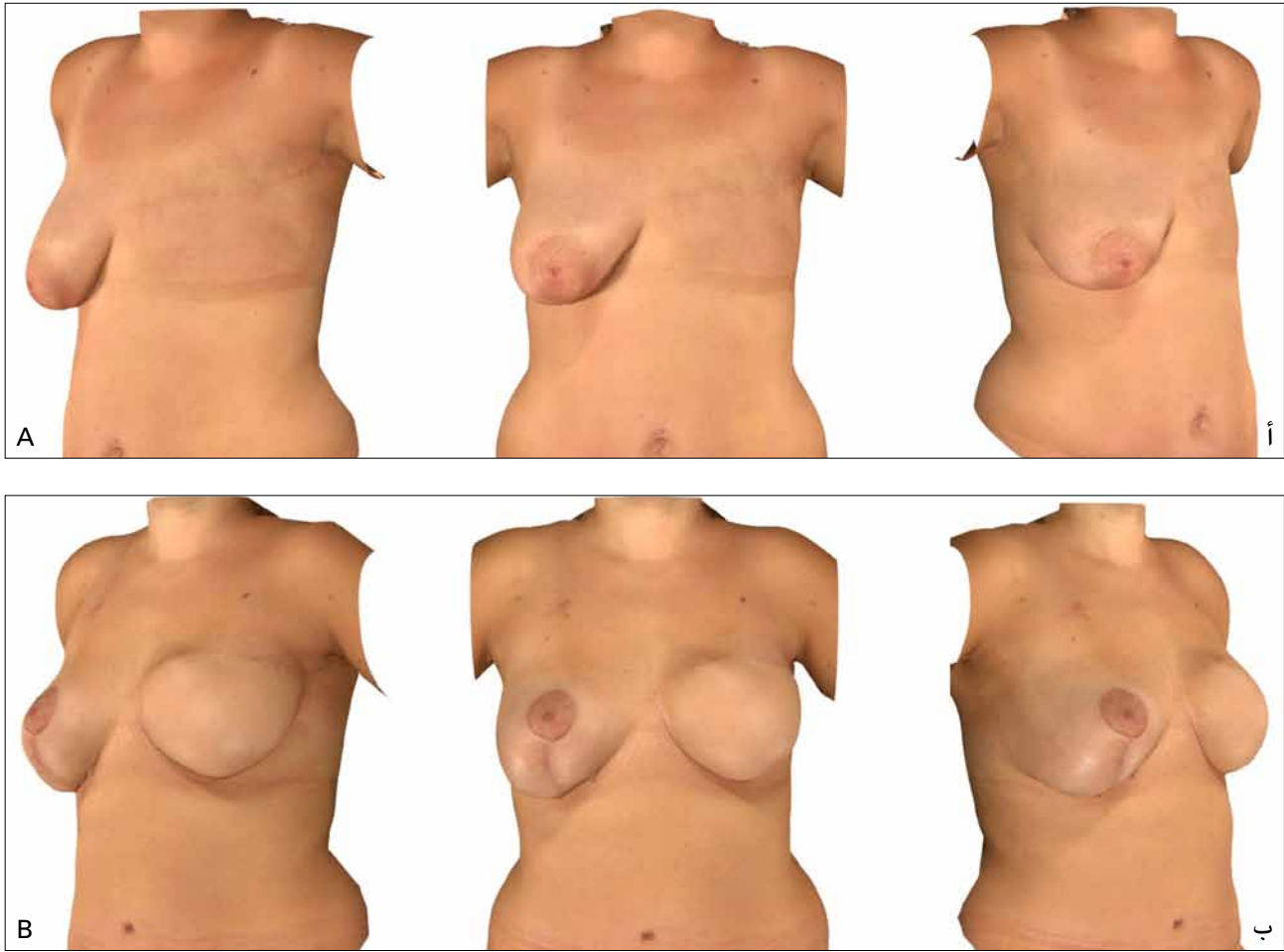


Fig. 3: 3D-Avatar of a breast cancer patient prior to and after breast reconstruction using a free deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap. A: Frontal and lateral view of a patient that received mastectomy of the left breast due to breast cancer prior to breast reconstruction. B: 1-year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

الشكل ٣: صورة رمزية ثلاثية الأبعاد - لمريضة سرطان الثدي قبل وبعد ترميم الثدي باستخدام سدلة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق (DIEP). أ: منظر أمامي وجانبي قبل ترميم الثدي لمريضة خضعت لاستئصال الثدي الأيسر بسبب سرطان الثدي. ب: المتابعة بعد عام واحد لترميم الثدي باستخدام سدلة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق DIEP أجريت عملية تثبيت الثدي الأيمن لاستعادة تناظر الثدي بعد الترميم.

for patients to choose the size of their reconstructed breast, objective pre-operative planning of implant type and size using modern 3D-imaging technology, rapid recovery and low down-time (12). In addition, studies have shown reduced complication rates in patients who underwent implant-based, as compared to free flap reconstruction (13).

Breast Reconstruction Using Free Flaps

Free-flap breast reconstruc-

tion is a main pillar of plastic surgery. While often considered more complex than implant-based reconstruction, autologous breast reconstruction utilizes the patient's own tissue for reconstruction, avoids the use of foreign bodies, and thus creates a naturally shaped and feeling breast. Several studies have proven that autologous reconstruction shows superior long-term aesthetic results, satisfaction, and quality of life when compared to implant-based reconstruc-

الصدرية أو بطريقة ذات مستويين، وبالمشاركة مع طعوم سدلى الجلد اللاخوي المختلفة (ADM) وتشمل الشبكات البيولوجية والاصطناعية (١١). تتمثل المزايا الرئيسية لترميم الثدي القائم على الزرع في قدرة المريضات على اختيار حجم الثدي الذي تمت إعادة بنائه، والتخطيط الموضوعي قبل الجراحة لنوع وحجم الزرع باستخدام تقنية التصوير الحديثة ثلاثية الأبعاد، والتعافي السريع، وتقليل الوقت (١٢). بالإضافة إلى ذلك،

على مرحلتين، مرحلة توسيع الأنسجة قبل استئناء الغرسة النهائية. وفقاً لتقرير إحصائيات الجمعية الأمريكية لجراحي التجميل لعام ٢٠١٩، فقد أجريت ٦٧٪ من جميع عمليات ترميم الثدي باستخدام هذا النهج ثنائي المراحل، في حين أجريت ١٥٪ فقط كعمليات الترميم بالزرع وحده (١٠). تختلف عمليات الترميم القائمة على الزرع في مستوى موضع الزرع. يمكن وضع الغرسات تحت العضلة الصدرية أو أمام

tions in large series (14-18). If radiation therapy is required, autologous tissue transfer is considered superior to breast implants (19,20) and in the setting of pre-reconstruction radiation, the risk of reconstructive loss is significantly lower when breast reconstruction is performed using autologous tissue (19).

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

tissue (28-30). Preoperatively, patients routinely receive 3D-analysis in order to guide surgical planning (Fig. 2 and 3). In addition, computed tomography angiography (CTA) of the abdominal wall vessels is used prior to breast reconstruction in order to identify the most suitable perforators for free flap perfusion (Fig. 4).

Autologous Fat-Grafting

Autologous fat grafting (Lipofilling) was first described in 1893 and has recently evolved as a reconstructive measure after breast cancer surgery (Fig. 5 and 6). Autologous fat is harvested through liposuction. It can be injected to restore volume after breast conserving therapy, mask contour deformities resulting from scar tissue, and enhance results after prosthetic (31) or free flap transfer (32). Exemplary, after DIEP flap reconstruction, autologous fat transplantation into the free flap has proven a viable option to further augment the reconstructed breast (32). However, the high loss of graft volume must be taken into account. In literature, resorption rates of up to 40-60% of the transplanted adipose tissue are described (33-35). Thus, a number of sequential procedures must be discussed with the patient, in order to achieve long-lasting volume effects.

البطنية مثل السدائل الحرة للشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق و الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي السطحي (DIEP/SIEAP) وسديلة المستقيمة البطنية المستعرضة التي تحافظ على العضلات (msTRAM) (الشكل ١). توفر هذه السدائل الحرة أنسجة رخوة غزيرة لإعادة البناء مع اعتلال مقبول في موقع القطف (٢١-٢٧).

يجب تقييم الحالة الطبيعية للجسم بالتفصيل وتضمينها في عملية اتخاذ القرار قبل ترميم الثدي. يعد الجلد الزائد والخالي من الندبة والنسيج تحت الجلد للجدار السفلي للبطن شرطاً أساسياً للترميم بالسديلة البطنية من أجل إعادة بناء الثدي بحجم مناسب. تسهل مجموعة السدائل المأخوذة من مواقع القطف البديلة، وتشمل سديلة الشريان الثاقب العلوي والثاقب السفلي للشريان الأوبي - السديلة المستعرضة للعضلة الناحلة - أو سديلة العضلة الظهرية العريضة، ترميم الثدي الذاتي في المريضات اللاتي يعانين من أنسجة البطن المحدودة (٢٨-٣٠).

تتلقى المريضات قبل الجراحة تحليلاً ثلاثي الأبعاد بشكل روتيني لتوجيه التخطيط الجراحي (الشكلان ٢ و ٣). بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام تصوير مقطعي محوسب (CTA) للأوعية الدموية بجدار البطن قبل ترميم الثدي من أجل

أظهرت الدراسات انخفاض معدلات المضاعفات في المريضات اللواتي خضعن للترميم بالزرع، مقارنة بالترميم بالسديلة الحرة (١٣).

ترميم الثدي باستخدام السدائل الحرة

يمثل إعادة بناء الثدي بالسديلة الحرة الركيزة الأساسية للجراحة التجميلية. على الرغم من أن عملية ترميم الثدي ذاتياً غالباً ما تعتبر أكثر تعقيداً من الترميم القائمة على الزرع، إن ترميم الثدي الذاتي يستخدم أنسجة المريضة الخاصة، ويتجنب استخدام الأجسام الغريبة، وبالتالي يخلق ثدي ذاتي شكل وملمس طبيعياً. أثبتت العديد من الدراسات أن عملية ترميم الذاتي تظهر نتائج تجميلية أعلى على المدى الطويل، ورضا، ونوعية الحياة أفضل عند مقارنتها بعمليات الترميم القائمة على الزرع في سلسلة دراسات كبيرة (١٤-١٨). إذا كان العلاج الإشعاعي مطلوباً ضمن خطة المعالجة، فإن نقل الأنسجة الذاتية يعتبر متفوقاً على غرسات الثدي (١٩، ٢٠). وفي حالة الإشعاع قبل الترميم، يكون خطر فقدان نسج الترميم أقل بكثير عند إجراء ترميم الثدي باستخدام الأنسجة الذاتية (١٩).

هناك مجموعة كبيرة من السدائل الحرة المناسبة لترميم الثدي. يفضل جراحو التجميل السدائل

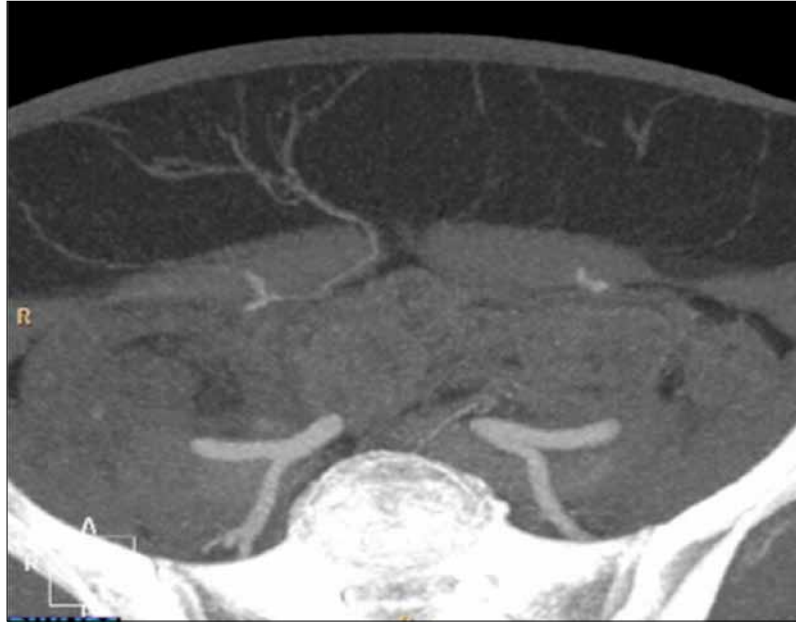


Fig. 4: Preoperative DIEP-flap perforator vessel visualization using CT-angiography (CTA).

الشكل ٤: تصوير الاوعية الثاقبة لسديلة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق قبل الجراحة باستخدام التصوير المقطعي المحوسب (CTA).

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

Surgical Microscope

Sufficient microvascular anastomosis is key for successful microvascular free tissue transfer. First and foremost, this requires excellent microsurgical

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

Postoperative Monitoring

The evolution of microsurgical techniques and refinement of instruments has led to a continuous improvement of outcomes in free flap reconstruction (39). However, vascular compromise continues to cause revision rates of 5-25% (40,41). In order to reduce tissue necrosis, timely recognition of flap failure and immediate operative revision is indispensable (42). Therefore, patients require thorough

أعيد ترميمه (٣٢). ومع ذلك، يجب أن يؤخذ في الاعتبار فقدان الشد لجسم الطعم. نُكر في الأدبيات الطبية أن معدلات الارتشاف تصل إلى ٤٠-٦٠٪ من الأنسجة الشحمية المزروعة (٣٣-٣٥). وبالتالي، يجب مناقشة عدد من الإجراءات التسلسلية مع المريضة، من أجل تحقيق آثار إعاضة الحجم طويلة الامد.

الشحوم الذاتية هي مصدر غني بالخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الشحمية (ASCs). تحفّز الخلايا الجذعية بيئة مجهرية تجديدية عن طريق تحفيز الأنسجة المحيطة من خلال افراز عوامل النمو والسيوتوكينات. أظهرت الدراسات تحسناً في جودة الأنسجة بعد الحقن (٣٦). وبسبب القدرة التجديدية للخلايا الجذعية، فقد أثرت مخاوف بشأن ما إذا كانت

تحديد الشرايين الثاقبة الأكثر ملاءمة لتروية السديلة الحرة (الشكل ٤).

الطعوم الشحمية الذاتية وُصف تطعيم الشحوم الذاتي (الحشوة الشحمية) لأول مرة في عام ١٨٩٣ وتطور مؤخرًا كإجراء ترميمي بعد جراحة سرطان الثدي (الشكلان ٥ و ٦). يتم الحصول على الشحوم الذاتية من خلال شطف الشحوم. يمكن حقن الشحوم لاستعادة الحجم بعد العلاج التحفظي للثدي، وللتغطية المحيطة للتشوهات الناتجة عن النسيج الثديي، وتعزيز النتائج بعد زرع البدائل الصناعية (٣١) أو السديلة الحرة (٣٢). ومن الأمثلة على ذلك، حقن الشحوم بعد الترميم بسديلة DIEP، أثبتت زراعة الشحوم الذاتية في السديلة الحرة أنها خيار قابل للتطبيق لزيادة تعزيز الثدي الذي



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

الشكل ٥: صورة رمزية ثلاثية الأبعاد - لمريضة سرطان الثدي قبل وبعد ترميم الثدي باستخدام زرع الشحوم الذاتية العلاجات التسلسلية ضرورية لتحقيق حجم كافٍ للثدي. أ: منظر جانبي لمريضة خضعت لاستئصال الثدي الأيسر بسبب سرطان الثدي قبل ترميم الثدي. ب: منظر أمامي وجانبي بعد جراحة ترميم الثدي باستخدام طعم شحمي ذاتي. يظهر تحليل الحجم باستخدام برنامج ثلاثي الأبعاد زيادة قدرها ١٤٩,٢١ سم مكعب بعد الجراحة.



postoperative monitoring after free tissue breast reconstruction. Abundant monitoring devices have been developed to objectively assist plastic surgeons with standard clinical flap monitoring (43-45).

The O2C (Oxygen to See, O2C, LEA Medizintechnik, Germany) device allows non-invasive monitoring of microcircula-

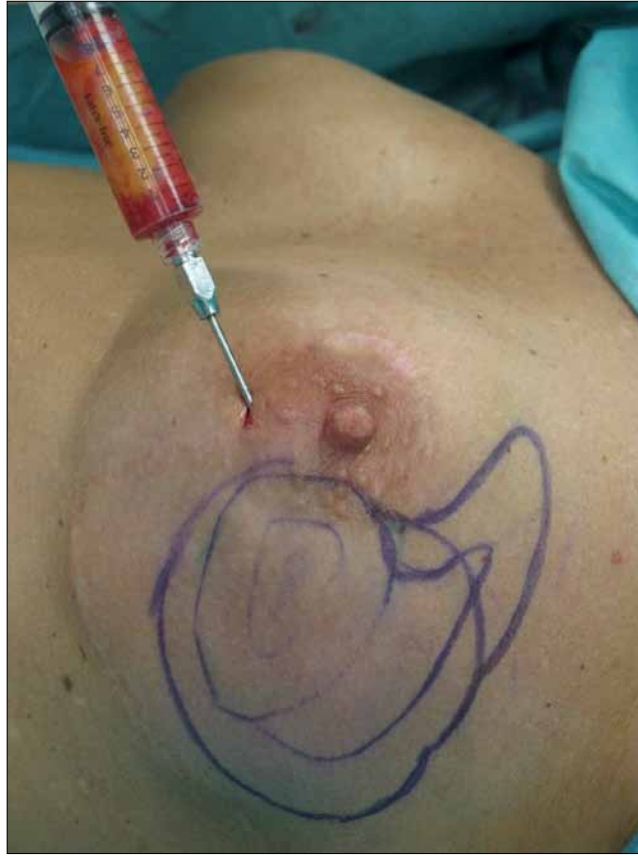
tory parameters. The device is equipped with continuous tissue spectrophotometry and laser doppler flowmetry which enables objective measuring of microcirculatory blood flow, capillary-venous oxygen saturation and the blood filling of micro-vessels. Studies have demonstrated that the device provides reliable data for continuous measurements

الدقيقة أمراً أساسياً لنقل الأنسجة الحرة الوعائية المجهرية بنجاح. أولاً وقبل كل شيء، يتطلب الإجراء مهارات جراحية مجهرية ممتازة من جانب جراح التجميل. ساعدت التطورات التقنية على تسهيل إجراء مفاغرة الأوعية الدموية الدقيقة على مدار السنوات الماضية. تسمح المجاهر بتكبير المجال الجراحي بما يصل إلى ١٥ ضعفاً. وجنباً

الحشوة الشحمية بعد جراحة سرطان الثدي قد تسبب تكاثراً كامناً لخلايا سرطان الثدي. تشير حالياً معظم الدراسات إلى سلامة الحشوة الشحمية من الناحية الورمية في عملية ترميم الثدي (٣٧، ٣٨).

المجهر الجراحي يُعد وجود كفاية المفاغرة الوعائية

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



الشكل ٦: منظر أثناء العملية لنقل الشحوم الذاتية لترميم محيط الثدي بعد جراحة سرطان الثدي المحافظة على الثدي.

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

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

Conclusions

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

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

التجميل بشكل موضوعي على مراقبة السديلة السريرية القياسية (٤٣-٤٥).

يسمح جهاز O٢C (رؤية الأوكسجين، LEA، O٢C، Medizintechnik، ألمانيا) بالمراقبة غير الباضعة لمعلمات الدوران المجهرية. تم تجهيز الجهاز بمقياس الطيف الضوئي المستمر للأنسجة ومقياس التدفق بدو بلر الليزر، وهو ما يتيح القياس الموضوعي لتدفق الدم في الدورة المجهرية وقياس تشبع الاكسجين الشعري الوريدي وامتلاء الأوعية الدقيقة بالدم. وقد أظهرت الدراسات أن الجهاز يوفر بيانات موثوقة لقياسات مستمرة للأنسجة (٤٦-٤٨). قام روثينبرغر وآخرون بتقييم استخدامه في عمليات ترميم الثدي بالسديلة الحرة وتمكنا من اكتشاف التضرر

إلى جنب مع الأدوات الجراحية المجهرية، يوفر ما سبق ذكره الأساس لجراحة مفاغرة الأوعية الدموية في نطاق ملليمترات.

المراقبة بعد العملية الجراحية أدى تطور تقنيات الجراحة المجهرية وتحسين الأدوات إلى تحسن مستمر في نتائج الترميم بالسديلة الحرة (٣٩). ومع ذلك، لا يزال يسبب التضرر الوعائي معدلات مراجعة تتراوح من ٥ إلى ٢٥٪ (٤٠، ٤١). ومن أجل تقليل نخر الأنسجة، لا غنى عن التعرف في الوقت المناسب على فشل السديلة وإجراء المراجعة الجراحية الفورية (٤٢). لذلك، يحتاج المرضى إلى مراقبة شاملة بعد العملية الجراحية بعد ترميم الثدي بالأنسجة الحرة. تم تطوير العديد من أجهزة المراقبة لمساعدة جراحي

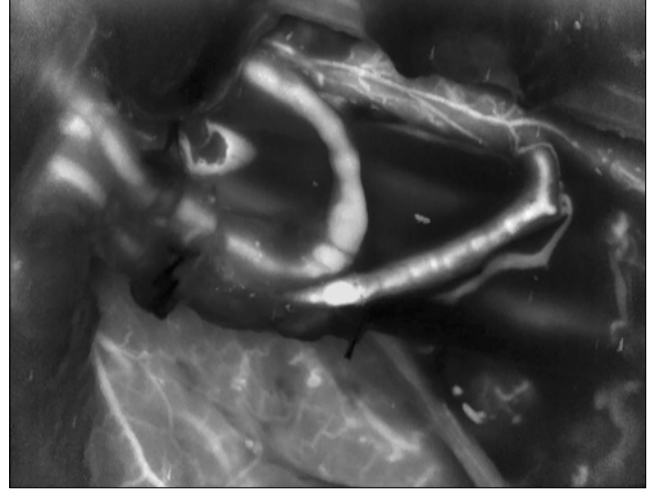
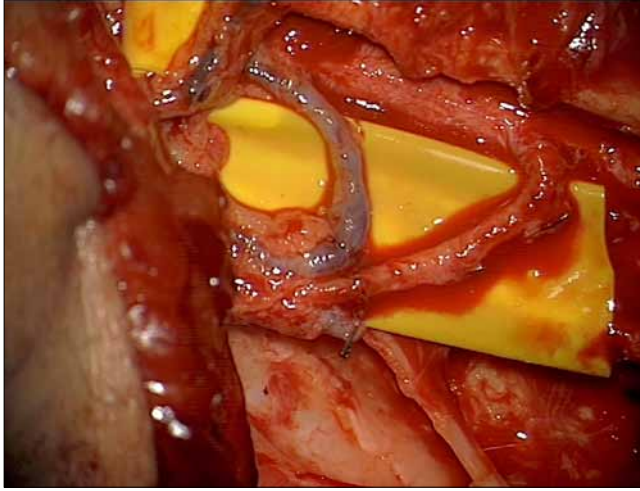


Fig. 7: View through the surgical microscope. Assessment of anastomosis patency and free flap perfusion is performed using cutting edge indocyanine green (ICG) fluorescence imaging technology.

الشكل ٧: منظر بواسطة المجهر الجراحي. إجراء تقييم لسالكية المفاغرة وإرواء السديلة الحرة باستخدام أحدث تقنيات التصوير التألقي بصبغة الاندوسيانين الخضراء (ICG).

Literature

1. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>; Accessed: 10.09.2020.
2. Institut RK. Zentrum für Krebsregisterdaten https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Service/Impressum/impresum_node.html?sessionid=671BE824379C67D3CC1AFDE4A7A42D78.1_cid381. Accessed 17.07.2019, 2019.
3. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):651-672.
4. Chen W, Lv X, Xu X, Gao X, Wang B. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. Breast Cancer. 2018;25(4):464-469.
5. Chao LF, Patel KM, Chen SC, et al. Monitoring patient-centered outcomes through the progression of breast reconstruction: a multi-centered prospective longitudinal evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2014;146(2):299-308.
6. Ochoa O, Garza R, 3rd, Pisano S, et al. Prospective Longitudinal Patient-Reported Satisfaction and Health-Related Quality of Life following DIEP Flap Breast Reconstruction: Relationship with Body Mass Index. Plast Reconstr Surg. 2019;143(6):1589-1600.
7. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. Eur J Surg Oncol. 2000;26(1):17-19.
8. Elder EE, Brandberg Y, Bjorklund T, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. Breast. 2005;14(3):201-208.
9. Yoon AP, Qi J, Brown DL, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018;37:72-79.
10. Plastic Surgery Statistics Report 2019, ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics; <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-full-report-2019.pdf>; Accessed: 16.08.2020. Accessed.
11. Dyrberg DL, Bille C, Gunnarsson GL, Sorensen JA, Thomsen JB. Visualized pre- and subpectoral implant placement for immediate breast reconstruction. Gland Surg. 2019;8(Suppl 4):S251-S254.
12. Sbitany H. Breast Reconstruction. Surg Clin North Am. 2018;98(4):845-857.
13. Bennett KG, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Pusic AL, Wilkins EG. Comparison of 2-Year Complication Rates Among Common Techniques for Postmastectomy Breast Reconstruction. JAMA Surgery. 2018;153(10):901-908.
14. McCarthy CM, Klassen AF, Cano SJ, et al. Patient satisfaction with post-mastectomy breast reconstruction: a comparison of saline and silicone implants. Cancer. 2010;116(24):5584-5591.
15. Liu C, Zhuang Y, Momeni A, et al. Quality of life and patient satisfaction after microsurgical abdominal flap versus staged expander/implant breast reconstruction: a critical study of unilateral immediate breast reconstruction using patient-reported outcomes instrument BREAST-Q. Breast Cancer

التخصصات ومشارك التخصصات يشمل أطباء النساء، وأطباء الأورام، اختصاصي التشريح المرضي، واختصاصي الأشعة، واختصاصي العلاج الإشعاعي، وجراحي التجميل. في هذا الصدد، يقدم مركز الثدي في مستشفى جامعة لودفيغ ماكسيميليان في ميونخ رعاية طبية ممتازة بأعلى مستوى دولي.

الوعائي في مرحلة مبكرة (٤٦). إلى جانب المراقبة السريرية للسديلة، يستخدم مؤلفو هذا المقال حالياً جهاز المراقبة هذا كمعيار للرعاية بعد ترميم الثدي بالسديلة الحرة.

الخاتمة

تؤدي عملية ترميم الثدي دوراً أساسياً في العلاج الشامل لسرطان الثدي. لذلك يشارك جراحو التجميل بفعالية في علاج مرضى سرطان الثدي. توجد عدة واسعة من الأساليب الترميمية لإعادة البناء الأولي والثانوي. يوفر ترميم الأنسجة الذاتي باستخدام السدائل الحرة معظم النتائج الطبيعية والوظيفية والجمالية. يجب علاج مرضى سرطان الثدي في مراكز متخصصة للرعاية القصوى، من أجل تقديم علاج متعدد

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

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

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

Neoadjuvant Therapy in Resectable and Borderline-resectable Pancreatic Cancer

العلاج المساعد التمهيدي لسرطان البنكرياس القابل للقطع وسرطان البنكرياس القابل للقطع الحدي

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

Introduction

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

Current Treatment Approaches for PDAC

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

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

الأساليب العلاجية الحالية للسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية يعتمد علاج السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية بشكل كبير على مرحلة الورم البدئي، وموقعه الموضعي، ووجود النقائل أو غيابها. يُستطب العلاج الكيميائي التلطيفي وغير الشافي للمرضى الذين يعانون من ورم نقلي بعيد، وهو يشكل ما يقرب من 50-60% من المرضى في وقت التشخيص الأولي [٦]. يُشخص الورم القابل للقطع الحدي أو الورم الموضعي المتقدم في 30-40% من المرضى والذي يعرف بالحجم المحلي للورم البدئي، وتمده الارتشاحي الموضعي وغزوه أو بشريانه (مثلاً الشريان الكبدي أو الشريان المساريقي العلوي أو الجذع البطني) أو الأوعية الدموية الوريدية (مثل الوريد البابي أو الوريد المساريقي العلوي) [الجدول ١]. في هذه الحالات، يجب النظر في العلاج المساعد التمهيدي للسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC) القابل للقطع أو المتقدم موضعياً وفقاً للحالة [٧-١٠]. يتضمن العلاج المعياري الحالي لـ PDAC القابل

الكلمات المفتاحية: سرطان البنكرياس القابل للقطع، السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية، العلاج المساعد التمهيدي، العلاج الكيميائي، العلاج الكيميائي الإشعاعي.

المقدمة تمثل السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC) عبئاً ورمياً كبيراً حيث يبلغ معدل الإصابة به 12.1 / 100,000 ومعدل الوفيات 11.1 / 100,000 [١]. يحتل PDAC المرتبة الرابعة في الوفيات المرتبطة بالسرطان ومن المتوقع أن يصل إلى المرتبة الثانية في عام ٢٠٣٠ نظراً لانتشاره المتزايد [٢، ١]. يتكون علاج السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية من نهج متعدد التخصصات، يشمل الإشعاع والعلاج الكيميائي والجراحة. إذا كان الهدف من العلاج هو الشفاء، فإن الاستئصال الجذري للورم يكون الزامياً. هنا، يرتبط الاستئصال الجذري الكامل بهامش قطع خالٍ من السرطان يبلغ ≤ 1 مم بتحسين كبير في البقاء على قيد الحياة وبالتالي يمثل هدفاً مهماً [٤، ٥].

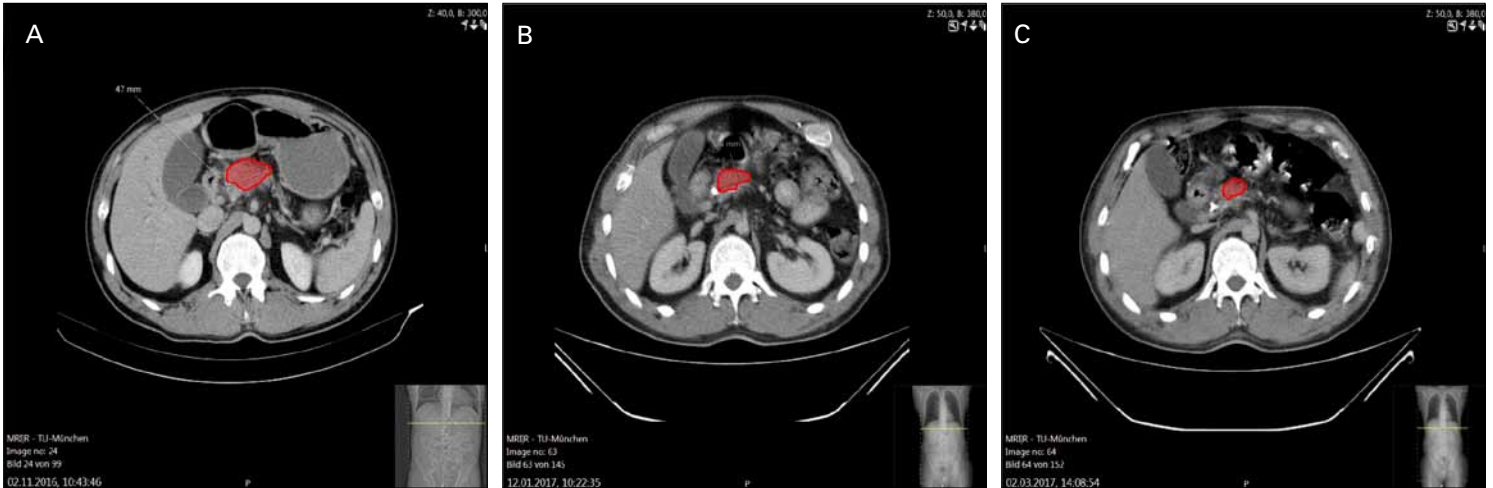


Fig. 1: Cross sectional CT imaging showing a 4.7cm pancreatic tumor (A), with reduction in size to 4.0 cm (B) and 3.5 cm (C) during course of neoadjuvant chemotherapy.

الشكل ١: تظهر المقاطع المعترضة بالتصوير المقطعي المحوسب ورماً في البنكرياس بطول ٤,٧ سم (أ)، مع تراجع الحجم إلى ٤,٠ سم (ب) و ٣,٥ سم (ج) أثناء دورة العلاج الكيميائي المساعد التمهيدي.

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

Resection Status as an Important Predictor of Prognosis

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

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

Evidence for Neoadjuvant Treatment of PDAC

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

بعد استئصال السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية PDAC، على الرغم من أنه يجب مراعاة مدى ملاءمة المريض وعمره غالباً عند اتخاذ القرار بشأن اتباع نظام معين.

حالة القطع كمتنبئ مهم للإنذار تعد حالة القطع موثقاً حاسماً على النتائج طويلة الأمد بعد استئصال السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC). يعتمد ذلك بشكل أساسي على الجراح وتجرته وخبرته في هذا المجال. أظهرت العديد من الدراسات أن حالة القطع R0 بهامش قطع خالٍ من السرطان يبلغ ≤ 1 مم مرتبطة بتحسين البقاء على قيد الحياة [٤، ٥]. بالنسبة للسرطانة الغدية في رأس البنكرياس، فإن حالة القطع لها أهمية أكثر وضوحاً، حيث يرتبط القطع بهامش خالي من السرطان ≤ 1 مم ارتباطاً كبيراً بتحسين البقاء العام مقارنة بالقطع بالمرحلة R1 (١,٢) مقابل ١٦,٨ شهراً؛ القيمة الاحتمالية

للقطع استئصال الورم الابتدائي متبوعاً بالعلاج الكيميائي المساعد [٦]. اعتماداً على حالة المريض بعد الجراحة ومدى ملاءمته، يتم إجراء العلاج الكيميائي المساعد باستخدام (١). جيمسيتابين، (ب). جيمسيتابين + كابسيتابين أو (ج). فولفيرينوكس. كلما زادت شدة العلاج الكيميائي (بمعنى المزيد من الأدوية، وبالتالي المزيد من الآثار الجانبية المحتملة)، زاد متوسط البقاء على قيد الحياة بعد القطع. مقارنة مع جيمسيتابين فولفيرينوكس يرتبط بتحسين كبير في البقاء على قيد الحياة (٤,٤) ٥٤ شهراً مقابل ٣٥,٠ شهراً، القيمة الاحتمالية $> 0,001$) [١١]. علاوة على ذلك، فإن العلاج الكيميائي المساعد باستخدام جيمسيتابين مع كابسيتابين أدى إلى زيادة نسبة البقاء على قيد الحياة بشكل عام مقارنة مع جيمسيتابين وحده (٢٨,٠ شهراً مقابل ٢٥,٥ أشهر؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٣٢) [١٢]. تؤكد هذه الدراسات على أهمية العلاج الكيميائي المساعد الفعال

postoperative tumor stage with a reduction in primary tumor size (T1/2 RR:2.87; p=0.001 vs. T3/T4: RR 0.78; p=0.0002), N-stage (N0: RR 2.1; p<0.00001 vs. N1: RR 0.59; p<0.00001), increased R0 resection rates (R0: RR 1.13; p<0.00001 vs. R1: RR 0.66; p<0.00001), reduced perineural invasion (Pn1: RR 0.78; p<0.00001), reduced lymph vessel invasion (RR: 0.50; p<0.00001) and less G3 tumors (RR 0.28; p=0.005) [13]. A randomized controlled trial further investigated the influence of neoadjuvant therapy on survival of patients with borderline resectable PDAC comparing a group with neoadjuvant radio-chemotherapy (Gemcitabine, 54 Gy radiation) and upfront resection [7]. Patients in the upfront resection group received an adjuvant treatment similar to the neoadjuvant regime [7]. After neoadjuvant treatment median survival was prolonged (21 months vs. 12 months; p=0.028) and R0 resection rate were increased (51.8% vs. 26.1%; p=0.004) [7]. Another phase-3 trial compared upfront resection followed by six cycles of gemcitabine with neoadjuvant radio-chemotherapy (15 x 2,4 Gy; two cycles gemcitabine) followed by four cycles of gemcitabine after resection. The results were first published on an interim analysis basis [14]. Resection rate was similar between the two groups in the intention to treat analysis (72% vs. 62%; n.s.). But neoadjuvant treatment was beneficial concerning overall survival (17.1 months vs. 13.5 months; p=0.047), R0 resection (65% vs. 31%; p=0.001), disease-free survival (12.1 months vs.

7.9 months; p=0.01) as well as metastasis-free survival (17.1 months vs. 10.2 months; p=0.012) when compared to upfront resection and adjuvant treatment [14]. Subgroup analysis of patients receiving resection further showed improved survival (29.9 months vs. 16.8 months; p=0.001) [14]. Thus, the interim-analysis of this study in resectable and borderline resectable patients indicated improved outcome following neoadjuvant treatment [14]. Final analysis of the study was not able to reproduce the benefit in overall survival for patients with neoadjuvant treatment compared to upfront resection (16.0 months vs. 14.3 months; p=0.096) [8]. Although beneficial effects of neoadjuvant treatment on R0 resection rates, better disease-free survival, locoregional failure free interval, perineural invasion, venous invasion and lymph node metastasis were also reproducible in the final analysis [8]. Importantly, survival of patients who underwent resection of the tumor was significantly longer after neoadjuvant treatment when compared to upfront resection (35.2 months vs. 19.8 months; p=0.029) [8]. Another phase II / III trial from Italy investigated the effect of neoadjuvant treatment in resectable PDAC in a limited number of patients (n=85) [15]. They compared upfront resection followed by gemcitabine (n=26), upfront resection followed by chemotherapy with cisplatin, epirubicin, capecitabine, and gemcitabine (PEXG) (n=30), and neoadjuvant treatment with PEXG followed by resection plus adjuvant treatment

بدرجة خلوية أقل من G3 (الخطر النسبي ٠,٢٨ ، القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠٥) [١٣]. قامت تجربة عشوائية مضبوطة بالشاهد بمزيد من التحقيق في تأثير العلاج المساعد التمهيدي على بقاء المرضى الذين يعانون من السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع الحدي على قيد الحياة ومقارنة مجموعة مع العلاج الكيميائي الإشعاعي المساعد التمهيدي (جيمسيتابين، ٥٤ غراي) والقطع الابتدائي [٧]. تلقى المرضى في مجموعة القطع الابتدائي علاجاً مساعداً مشابهاً للنظام المساعد التمهيدي [٧]. حيث حدث تمديد متوسط البقاء على قيد الحياة بعد إعطاء العلاج المساعد التمهيدي (٢١ شهراً مقابل ١٢ شهراً؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٢٨) وزيادة معدل القطع R0 (٥١,٨٪ مقابل ٢٦,١٪؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠٤) [٧]. قارنت تجربة أخرى من المرحلة ٣ القطع الابتدائي متبوعاً بست دورات من جيمسيتابين مع العلاج الإشعاعي الكيميائي المساعد التمهيدي (١٥ × ٢,٤ جراي؛ ودورتان من جيمسيتابين) متبوعاً بأربع دورات من جيمسيتابين بعد القطع. نشرت النتائج لأول مرة على أساس التحليل المؤقت [١٤]. كان معدل القطع مشابهاً بين المجموعتين في التحليل بقصد العلاج (٧٢٪ مقابل ٦٢٪. n.s). ولكن كان العلاج المساعد التمهيدي مفيداً فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة بشكل عام (١٧,١ شهراً مقابل ١٣,٥ شهراً؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٤٧)، والقطع R0 (٦٥٪ مقابل ٣١٪ بالمئة؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠١)،

> ٠,٠٠١) [٥]. علاوةً على ذلك، خاصة في سياق العلاج المساعد، استفاد المرضى الذين لديهم حالة القطع R0 (< ١ مم) مقارنةً بالمرضى الذين لديهم حالة القطع R1 (٠-١ مم) والقطع المباشر R1 مع إجمالي البقاء على قيد الحياة ٤١,٦ شهراً و ٢٧,٥ شهراً و ٢٣,٤ شهراً (القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠١)، على التوالي [٤].

الدليل على العلاج المساعد التمهيدي للسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC) يعتبر العلاج المساعد التمهيدي للسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC) القابلة للقطع الحدي والمتقدمة موضعياً، خياراً قوياً لتقليل مرحلة الورم والوصول إلى قابلية الاستئصال [١٠]. يؤثر العلاج التمهيدي المساعد أيضاً على مرحلة الورم بعد العملية الجراحية مع تقليل حجم الورم البدئي (T1/2) الخطر النسبي: ٢,٨٧، القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠١ مقابل T3/T4: الخطر النسبي ٠,٧٨، القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠٠٢) -N- المرحلة (N0: الخطر النسبي ٢,١، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١ مقابل N1: الخطر النسبي ٠,٥٩، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١)، زيادة معدلات القطع R0 (R0: الخطر النسبي ١,١٣، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١) مقابل R1 الخطر النسبي ٠,٦٦، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١)، انخفاض الغزو المحيط بالعصب (Pn1: الخطر النسبي ٠,٧٨، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١)، انخفاض غزو الأوعية اللمفاوية (الخطر النسبي: ٠,٥٠، القيمة الاحتمالية > ٠,٠٠٠٠١) وأورام

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

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

with PEXG (n=29) [15]. Here, patients with neoadjuvant and adjuvant treatment were tumor free after one year in 66% of the cases, while this was only the case in 23% for patients with adjuvant gemcitabine alone and 50% for patients with adjuvant PEXG alone [15]. Further, overall survival was improved in patients receiving neoadjuvant and adjuvant treatment (38.2 months), in comparison to adjuvant gemcitabine (20.4 months) and adjuvant PEXG (26.2 months) [15]. These data indicate again that the more chemotherapy can be given to the patient, the better the long-term survival. More studies in resectable and borderline resectable PDAC confirmed a positive effect of neoadjuvant treatment on resectability and overall survival [16-19]. Evidence suggests that some patients with PDAC already have micro-metastasis at the time of primary diagnosis, and thus those patients may benefit from early treatment of these micro-metastasis within the course of neoadjuvant therapy [20]. Neoadjuvant treatment for borderline resectable PDAC is meanwhile widely used and established in daily routine [10]. For resectable PDAC neoadjuvant treatment might be promising and there are multiple trails ongoing to investigate po-

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

tential benefits of neoadjuvant chemotherapy as well as neoadjuvant radio-chemotherapy in resectable PDAC (Tab. 2 and 3). Those studies may change the therapy algorithm also for resectable PDAC by increasing the efficiency and timing of chemotherapy / radio-chemotherapy based neoadjuvant and adjuvant treatment. Besides a radical R0 resection forming the basis for curative treatment more effective chemotherapy / radio-chemotherapy may further improve patient's outcome.

Summary

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

الجدول ١: السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية قابلة للقطع حسب إصابة الأوعية الدموية.

AHC: الشريان الكبدي الأصلي. TC: الجذع البطني. AMS: الشريان المساريقي العلوي. VMS: الوريد المساريقي العلوي. VP: الأوردة البابية. VCI: الوريد الأجوف السفلي. المبادئ التوجيهية (المعدلة) (NCCN-Guidelines).

والبقاء على قيد الحياة بدون مرض (١٢,١) شهرًا مقابل ٧,٩ شهرًا؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠١)، وكذلك البقاء على قيد الحياة بدون نقائل (١٧,١) شهرًا مقابل ١٠,٢ شهرًا؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠١٢)، بالمقارنة مع القطع الابتدائي والعلاج المساعد [١٤]. أظهر تحليل المجموعات الفرعية للمرضى الذين خضعوا للقطع كذلك تحسنًا في البقاء على قيد الحياة (٢٩,٩) شهرًا مقابل ١٦,٨ شهرًا، القيمة الاحتمالية = ٠,٠٠١) [١٤].

وبالتالي، فإن التحليل المؤقت لهذه الدراسة في المرضى القابلين للقطع والقابلين للقطع الحدي يشير إلى تحسن النتائج بعد العلاج المساعد التمهيدي [١٤]. لم يكن التحليل النهائي للدراسة قادرًا على إعادة إنتاج الفائدة في البقاء على قيد الحياة بشكل عام للمرضى الذين خضعوا للعلاج المساعد التمهيدي مقارنة بالقطع الابتدائي (١٦,٠) شهرًا مقابل ١٤,٣ شهرًا؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٩٦) [٨]. على الرغم من أن الآثار المفيدة للعلاج المساعد التمهيدي على معدلات القطع R0، فإن البقاء على قيد الحياة بدون أمراض بشكل أفضل، ومدة الفترة الخالية من الفشل المرضي الناحي، والغزو المحيط بالأعصاب، والغزو الوريدي، والنقائل إلى العقد اللمفاوية كانت أيضًا قابلة للتكرار في التحليل

النهائي [٨] والأهم من ذلك، أن البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين خضعوا لقطع الورم كان أطول بكثير بعد العلاج المساعد التمهيدي بالمقارنة مع القطع الابتدائي (٣٥,٢) شهرًا مقابل ١٩,٨ شهرًا؛ القيمة الاحتمالية = ٠,٠٢٩) [٨]. استقصت تجربة أخرى بالمرحلة III / II أجريت في إيطاليا تأثير العلاج المساعد التمهيدي في علاج السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع في عدد محدود من المرضى (العدد = ٨٥) [١٥]. قارنوا نتائج القطع الابتدائي متبوعًا بجيمسيتابين (العدد = ٢٦)، والقطع الابتدائي متبوعًا بالعلاج الكيميائي باستخدام سيسبلاتين وإبيروبيسين وكابيسيتابين وأجيمسيتابين

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

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

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

Case Study: Neoadjuvant Treatment in Borderline-resectable Pancreatic Cancer

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

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

المصابين بالسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية (PDAC) لديهم بالفعل نقائل ورمية متناهية الصغر وقت التشخيص الأولي، ومن ثم قد يستفيد هؤلاء المرضى من العلاج المبكر لهذه الانتقالات

الجدول ٢: دراسات للعلاج الكيميائي المساعد التمهيدي.
CTx: العلاج الكيميائي، rPDAC: السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع، brPDAC: السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع الحدي. معدل من: [٣]

(العدد = ٣٠)، والعلاج المساعد التمهيدي باستخدام PEXG متبوعاً بالقطع بالإضافة إلى العلاج المساعد باستخدام PEXG (العدد=٢٩) [١٥]. في هذه الحالة، أصبح المرضى الذين خضعوا للعلاج المساعد خاليين من الورم بعد عام واحد في ٦٦٪ من الحالات، بينما كان هذا هو الحال فقط في ٢٣٪ من المرضى الذين خضعوا للعلاج المساعد بعقار جيمسيتابين وحده و ٥٠٪ من المرضى الذين خضعوا للعلاج المساعد بـ PEXG وحده [١٥]. علاوة على ذلك، تم تحسين البقاء على قيد الحياة بشكل عام في المرضى الذين يتلقون علاجاً مساعداً تمهيدياً وعلاجاً مساعداً (٣٨،٢ شهراً)، بالمقارنة مع العلاج المساعد بجيمسيتابين (٤، ٢٠ شهراً) والعلاج المساعد بـ PEXG (٢، ٢٦ شهراً) [١٥]. تشير هذه البيانات مرة أخرى إلى أنه كلما زادت إمكانية إعطاء العلاج الكيميائي للمريض، زادت فرص البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل. أكدت المزيد من الدراسات المتعلقة بالعلاج المساعد التمهيدي للسرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع والقطع الحدي التأثير الإيجابي له فيما يخص قابلية القطع والبقاء على قيد الحياة بشكل عام [١٦-١٩]. تشير الأدلة إلى أن بعض المرضى

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

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

apy with further response the patient received a total pancreatectomy with splenectomy and resection of the portal vein showing an ypT3, ypN1 (3/61), Pn1, L1, CRM+, R0 tumor [Fig. 1C]. The treatment was continued with adjuvant gemcitabine and nab-paclitaxel. Two years follow-up after completion of treatment did not show recurrence of the tumor.

Literature

- Koch-Institut. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017. 67(1): p. 7-30.
- Scheufele, F. and H. Friess, [Neoadjuvant treatment of primarily resectable and borderline resectable pancreatic cancer]. Chirurg, 2020. 91(5): p. 391-395.
- Strobel, O., et al., Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. Ann Surg, 2017. 265(3): p. 565-573.
- Demir, I.E., et al., R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. Ann Surg, 2018. 268(6): p. 1058-1068.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., K. AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013 AWMF, and h.l.d.l.h. Registernummer: 032-0100L.
- Jang, J.Y., et al., Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Ann Surg, 2018. 268(2): p. 215-222.
- Versteijne, E., et al., Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol, 2020. 38(16): p. 1763-1773.
- Murphy, J.E., et al., Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy

- for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4(7): p. 963-969.
- Scheufele, F., D. Hartmann, and H. Friess, Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019. 4: p. 32.
 - Conroy, T., et al., FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(25): p. 2395-2406.
 - Neoptolemos, J.P., et al., Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The

فقد تم إثباته بالفعل، ولكن لا يزال يتعين تحسين مكوناته (الإشعاع والعلاج الكيميائي والمشاركات المثلى للأدوية). يبرز دور الجراحة المؤهلة. بعد العلاج المساعد التمهيدي والخفض التدريجي المحتمل لمرحلة الأورام الحدية والموضعية المتقدمة غالباً ما تكون العملية الجذرية الصعبة تقنياً مع القطع المحتمل للأوعية

الجدول ٣: دراسات العلاج الكيميائي الإشعاعي المساعد التمهيدي.
RTx: العلاج الإشعاعي، CTx: العلاج الكيميائي، PDAC: السرطانة الغدية للالغدة البنكرياسية القابلة للقطع، brP-DAC: السرطانة الغدية بالالغدة البنكرياسية الحدية القابلة للقطع، SBRT: الإشعاع بالتوضع التجسيمي. معدل من: [٣]

المتناهية الصغر خلال فترة العلاج المساعد التمهيدي [٢٠]. في هذه الاثناء، يتم استخدام العلاج المساعد التمهيدي لـ PDAC القابل للقطع الحدي على نطاق واسع وتم اعتماده كتمارين ثابتة في الروتين اليومي [١٠]. قد يكون العلاج المساعد التمهيدي لـ (PDAC) القابلة للقطع مبشراً بالنجاح، وهناك العديد من التجارب قيد الدراسة حالياً للبحث في الفوائد المحتملة للعلاج الكيميائي المساعد التمهيدي، بالإضافة الى العلاج الكيميائي الاشعاعي المساعد التمهيدي لـ (PDAC) القابل للقطع (الجدول ٢ و ٣). قد تغير تلك الدراسات أيضاً خوارزمية علاج PDAC القابل للقطع عن طريق زيادة كفاءة وتوقيت العلاج الكيميائي / العلاج الإشعاعي القائم على العلاج المساعد التمهيدي والعلاج المساعد إلى جانب القطع الجذري R0 الذي يشكل أساس العلاج الشفائي، قد يساعد العلاج الكيميائي / الإشعاعي الأكثر فعالية على تحسين نتائج المريض.

الملخص

يعد العلاج المساعد التمهيدي لـ PDAC القابل للقطع الحدي والمتقدم موضعياً علاجاً واعداً. بالنسبة للعلاج المساعد التمهيدي لـ (PDAC) القابل للقطع الحدي،

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

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

RTx: radiotherapy; CTx: chemotherapy; rPDAC: resectable PDAC; brPDAC: borderline resectable PDAC; SBRT: stereotactic radiation. Modified from: [3]

- Lancet, 2017. 389(10073): p. 1011-1024.
- Schorn, S., et al., The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev, 2017. 55: p. 96-106.
 - Van Tienhoven, G., et al., Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(18_suppl): p. LBA4002-LBA4002.
 - Reni, M., et al., Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018. 3(6): p. 413-423.
 - Assifi, M.M., et al., Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. Surgery, 2011. 150(3): p. 466-73.
 - Gillen, S., et al., Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med, 2010. 7(4): p. e1000267.
 - de Geus, S.W., et al., Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. Eur J Surg Oncol, 2016. 42(10): p. 1552-60.
 - Mokdad, A.A., et al., Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. J Clin Oncol, 2017. 35(5): p. 515-522.
 - Haeno, H., et al., Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell, 2012. 148(1-2): p. 362-75.
 - Tempero, M.A., et al., Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017. 15(8): p. 1028-1061.

لاستئصال البنكرياس الكلي مع استئصال الطحال وقطع الوريد البابي الذي يظهر ypT3, ypN1 (3/61), Pn1, L1, CRM+, R0 ورم ذو القطع صفر [الشكل ١ ج]. استمر العلاج المساعد بجيمسيتابين وناب باكليتاكسيل. لم تظهر المتابعة لمدة عامين بعد الانتهاء من العلاج نكس الورم.

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

علاجًا كيميائيًا مساعدًا تمهيدياً بجيمسيتابين وناب باكليتاكسيل. استمر العلاج باستخدام جيمسيتابين / ناب - باكليتاكسيل بعد حدوث استجابة من الورم (أصبح الحجم ٠.٤ سم، CA19-9 40 وحدة/مل) [الشكل ١ ب]. بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي المساعد التمهيدي مع حدوث مزيد من الاستجابة، خضع المريض

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

الجدول ٣: دراسات العلاج الكيميائي الإشعاعي المساعد التمهيدي. RTx: العلاج الإشعاعي، CTx: العلاج الكيميائي، rPDAC: السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية القابلة للقطع، brPDAC: السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية الحدية القابلة للقطع، SBRT: الإشعاع بالتوضع التجسيمي. معدل من: [٣]

الدموية الزامية لتحقيق النتيجة (القطع R0). هذا هو الشرط المسبق لبقاء المريض على قيد الحياة على المدى الطويل وشفائه. لا يعد العلاج المساعد التمهيدي لـ (PDAC) القابلة للقطع معيارًا للرعاية الصحية في الوقت الحالي، ويجب تطبيقه فقط في التجارب السريرية. تعتبر النتائج الأولى من الدراسات واعدة وتشير إلى الفائدة بتحسين البقاء على قيد الحياة في المرضى الذين يخضعون للعلاج المساعد التمهيدي ولقطع الورم. يجب التحقق من صحة تلك النتائج

من خلال مزيد من الاستقصاءات الجارية لوضع علاج السرطانة الغدية بالقناة البنكرياسية على المستوى التالي من الاعتمادية.

دراسة حالة: العلاج المساعد التمهيدي لسرطان البنكرياس القابل للقطع الحدي حضر مريض ذكر يبلغ من العمر ٤٢ عامًا مصابًا باليرقان الانسدادي، والبراز فاتح اللون، والبول الداكن. كشفت المقاطع العرضية بالتصوير المقطعي المحوسب عن ورم في رأس البنكرياس قابل للقطع الحدي ٤,٧ سم [الشكل ١ أ]. كان عيار الواسم الورمي (مستضد الكربوهيدرات (CA19-9) ٣٩١ وحدة/مل.

وحسب مشورة مجلس السرطان متعدد التخصصات، تلقى المريض

Prostate Artery Embolization For Benign Prostate Syndrome

إصمام شريان البروستات لمعالجة متلازمة البروستات الحميدة

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

Introduction

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

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

Technique

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

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

لوقف نزف البروستات. في السنوات التالية، تم الحصول على دليل على العلاج الفعال والأمن باستخدام إصمام شريان البروستات. في عام ٢٠١٨، أدرج المعهد الوطني للصحة والرعاية الصحية في المملكة المتحدة (NICE) إصمام شريان البروستات كعلاج موصى به لمتلازمة البروستات الحميدة و في عام ٢٠٢٠ كان موقف الجمعية للألمانية لعلم الأشعة التداخلية (De-GIR) إيجابياً تجاه إصمام شريان البروستات [٤، ٥].

التقنية

يتم إجراء معظم علاجات متلازمة البروستات الحميدة (BPS) من خلال المدخل عبر الإحليل، بينما يتم إجراء إصمام شريان البروستات باستخدام المدخل الوعائي من خلال الشرايين الفخذية. يوفر هذا النمط الوعائي مخاطر نزف منخفضة ويتجنب الأعضاء التناسلية البولية. ولا يوجد حتى هذا اليوم بروتوكولاً موحداً لهذا الإجراء. وبالتالي، هناك اختلافات في إجراء إصمام شريان البروستات مثل حجم الجسيمات والمواد المستخدمة وكذلك اختيار

الكلمات المفتاحية: تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA); علم الأشعة التداخلية، إصمام شريان البروستات (PAE); متلازمة البروستات الحميدة (BPS)، التصوير المقطعي المحوسب بالشعاع المخروطي (CBCT)

المقدمة

إصمام شريان البروستات هو تدخل إشعاعي يعالج أعراض متلازمة البروستات الحميدة (BPS). تشمل أعراض المسالك البولية السفلية (LUTS) أعراض الإفراغ والتخزين [١]. وحيث أن العلاجات الأخرى تتطلب تخديراً عاماً وغالباً ما تترافق مع ارتفاع خطر الإصابة بسلس البول أو النزف أو ضعف الانتصاب [٢]، فإن الإجراءات الجديدة طفيفة البضع هي موضوع البحث الحالي. ولتجنب هذه المخاطر ازداد الاهتمام بإصمام شريان البروستات على مدار السنوات القليلة الماضية. في عام ٢٠٠٠، وصف دي ميريت وآخرون [٣] التأثيرات الإيجابية على أعراض المسالك البولية السفلية LUTS من خلال إصمام شريان البروستات التي أجريت

is inserted via the Seldinger technique. Subsequently 5F Sidewinder or 4F Cobra catheter are used to catheterize the pelvic arteries, whereas the PA mostly needs further selection with a 2F microcatheter. MRA guidance prior to the procedure (Fig. 1) as well as angiographic guidance are used to visualize the pelvic arteries and identify target vessel. If there is a risk of nontarget embolization, further selective catheterization is attempted or protective coil embolization of the affected vessel is conducted. In rare cases cone beam CT (CBCT) is performed if anastomoses cannot be ruled out. Selective embolization of PA is performed with microspheres of 300-500 µm (Embosphere® Microspheres; ©2018 Merit Medical Systems, South Jordan, Utah, USA) as distally as possible until almost complete blood flow stasis in all branches is achieved (Fig. 2). Due to the presence of anastomoses to the PA of the other prostate side, bilateral embolization should be attempted in all cases. Following the removal of catheters and sheath, the approach is occluded using a vascular closure device.

Currently different particles are in use for PAE: spherical and non-spherical particles, gelatin and polyvinyl materi-

als and different sizes such as 100-300 µm or 300-500µm [6]. The smaller particles are likely to cause more ischemia as they occlude smaller vessels, whereas the larger particles tend to be less painful and result in fewer adverse events [7]. The superiority of one specific particle is under current investigation [6, 8]. Additionally, there are differences in planning PAE as well. Some centers use only intraprocedural imaging such as DSA or CBCT, whereas others use CTA or MRA to plan the procedure and display their reconstructions in the angiogram during PAE. Technical improvement is promised by the Proximal embolization first then embolize distal method of PAE (PERFECTED-method) introduced by Carnevale et al. [9]. They recommend embolizing the proximal branches first to increase blood flow towards the prostate and then superselectively embolizing the distal branches of the central gland.

The blood supply of the central gland of the prostate is reduced [10] by embolization. This mechanism results in different effects of the PAE. In addition to necrosis and apoptosis induced by hypoxia, the lower blood supply reduces the transformation of blood testosterone into dihydrotestoster-

بالحزمة المخروطية (CBCT) إذا تعذر استبعاد التباغر. يتم إجراء إصمام الانتقائي لشريان البروستات باستخدام الكرات الدقيقة التي تتراوح أقطارها من ٣٠٠ إلى ٥٠٠ ميكرونًا (Embosphere® Microspheres; ©2018 Merit Medical Systems, South Jordan, Utah, USA) بأقصى قدر ممكن نحو القاصي حتى يتم تحقيق ركود كامل تقريبًا في تدفق الدم في جميع الفروع (الشكل ٢). ويجب محاولة إصمام ثنائي الجانب في جميع الحالات بسبب وجود مفاغرات في الشريان البروستاتي بالجانب الآخر من البروستات. بعد إزالة القثطرة والغمد، يتم سد المدخل باستخدام جهاز إغلاق الأوعية الدموية. تُستخدم حاليًا جسيمات مختلفة لإصمام شريان البروستات: جسيمات كروية وغير كروية، ومواد الجيلاتين والبولي فينيل، وبأحجام مختلفة مثلًا ١٠٠-٣٠٠ ميكرونًا أو ٣٠٠-٥٠٠ ميكرونًا [٦]. من المرجح أن تسبب الجسيمات الأصغر حجمًا المزيد من الإقفار لأنها تسد الأوعية الأصغر، بينما تميل الجسيمات الأكبر إلى أن تكون أقل إيلايًا وتؤدي إلى أحداث ضارة أقل [٧]. لا يزال تحديد أفضلية أحد الجسيمات المعينة قيد الدراسة [٦، ٨]. بالإضافة إلى ذلك، هناك

المريض وتخطيط الإجراءات. فيما يلي، نصف النهج المتبع في معهد علم الأشعة التداخلية والتشخيص في فرانكفورت/ حيث تم وصف الإجراء الرئيسي.

نقوم في معهدنا بإجراء إصمام شريان البروستات كعلاج للمرضى الخارجيين إذا لم تحدث مضاعفات. يتم إجراء إصمام شريان البروستات في منطقة عمل معقمة بواسطة اختصاصي أشعة متمرسين. بعد حقن التخدير الموضعي، يتم تجهيز مدخل أحادي الجانب عبر الفخذ وادخال غمد قياس ٥ فرينش ٥F عبر تقنية سيلدينغر. بعد ذلك، تستخدم قثطرة ٥F سايدويندر ٥F أو قثطرة الكوبرا ٤F لقثطرة لشرايين الحوض، في حين أن شريان البروستات PA يحتاج في الغالب إلى مزيد من الخيارات باستخدام القثطرة المجهرية ٢F. نتبع إرشادات تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA) قبل الإجراء (الشكل ١) بالإضافة إلى إرشادات تصوير الأوعية الدموية لتصوير شرايين الحوض وتحديد الأوعية المستهدفة. إذا كان هناك خطر من إصمام الشريان غير المستهدف، فسيتم إجراء المزيد من القثطرة الانتقائية أو إجراء الإصمام الوقائي بالكبكرة للوعاء المصاب. وفي حالات نادرة، يتم إجراء التصوير المقطعي



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

الشكل ١: إعادة بناء صور الأوعية بالرنين المغناطيسي ثلاثي الأبعاد القابلة للدوران بحرية. أ: منظر من الجانب الحوضي الأيسر وتحليل منشأ شريان البروستات الأيسر (السهم). ب: منظر من الجانب الحوضي الأيمن وتحليل منشأ شريان البروستات الأيمن (السهم).

one (DHT) [11]. The immediate effect is said to be achieved by the reduced DHT levels as well as relaxation of smooth muscle tissue [8]. This relaxation might be a result of elevated NO levels and reduced alpha-1-receptor density [8]. Volume decrease is said to be a result of hypoxic ischemia and edema and develops over the following months as the necrotic tissue is resorbed [8, 10].

Technical Challenges

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

edural imaging or periinterventional CBCT is important.

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

ينصح الأطباء بإنصمام الفروع الدانية أولاً لزيادة تدفق الدم نحو البروستات، ثم بانتقائية فائقة يتم إنصمام الفروع البعيدة للغدة المركزية.

ينخفض تدفق الدم للغدة المركزية للبروستات عن طريق [١٠] الإنصمام. تؤدي هذه الآلية إلى تأثيرات مختلفة لإنصمام شريان البروستات. بالإضافة إلى النخر والاستماتة اللذين يسببهما نقص التأكسج، فإن انخفاض إمداد الدم يقلل من تحول التستوستيرون في الدم إلى ثنائي هيدرو التستوستيرون (DHT) [١١]. يقال أن التأثير الفوري يتحقق من خلال انخفاض مستويات DHT وكذلك استرخاء أنسجة العضلات الملساء

اختلافات في التخطيط لإنصمام شريان البروستات أيضاً. لا تستخدم بعض المراكز سوى التصوير أثناء العملية مثل تصوير الأوعية بالطرح الرقمي DSA أو CBCT التصوير المقطعي المحوسب بالشعاع المخروطي، في حين تستخدم مراكز أخرى تصوير مقطعي محوسب للأوعية الدموية CTA أو تصوير الأوعية الدموية بالرنين المغناطيسي MRA لتخطيط العملية وعرض صور إعادة البناء في غرفة الأوعية الدموية أثناء إنصمام شريان البروستات PAE. يعتبر التحسن التقني من خلال طريقة الإنصمام الداني أولاً، ثم الإنصمام القاصي لـ PAE (طريقة PErFecTED) التي قدمها كارنيفال وآخرون ذو ميزات واعدة [٩].

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

Patient Selection and Diagnosis Prior to PAE

Due to the variety of methods of BPH therapy, patient selection and informed consent on all available options are mandatory and important for the success of the therapy. First, the diagnostic findings, including the leading symptoms, as well as objective parameters such as flow rate or prostate volume should be analyzed in detail. Further considerations should focus on the patient's general condition and thus on the eligibility for surgery. Subsequently, the patient's expectations, goals and fears must be carefully determined and weighed up, and the side effect profile and financial aspects must be considered.

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

ultrasound, the determination of urodynamic parameters such as urinary flow rate and residual urine volume and, if necessary, contrast-enhanced ultrasound of the prostate should be performed prior to PAE to determine the objective parameters of benign prostatic syndrome [17]. MRI may be useful for detailed volumetry of the prostate and analysis of morphological aspects such as intravesical prostate protrusion (IPP) and prostate urethra angle (PUA) as well as adenomatous nodules [18, 19]. If malignancy is suspected by PSA values or imaging, it should be confirmed by a biopsy [20]. As described above, an analysis of the pelvic vessel anatomy prior to PAE is crucial, as this knowledge may not only reduce radiation exposure but also the risk of non-target embolization. However, this information can also be obtained by CBCT during the intervention, which further increases the amount of radiation. At 3- to 6-month intervals after PAE, clinical, imaging and urological control examination are indicated.

Typically, the indications for PAE comprise symptomatic BPH with a volume of ≥ 30 -40ml, moderate to severe LUTS symptoms (IPSS 7-19) and a QoL score of ≥ 3 [21, 22]. In different studies, however,

أنسي و فرعين اثنين خلفي وحشي [١٤]. تقوم الفروع الأمامية الإنسية بإمداد الغدة المركزية بالدم، بينما يقوم الفرع الخلفي الوحشي بإمداد الغدة المحيطة بالدم. في ما يصل إلى ٤٠٪ من الحالات، يمكن أن تنشأ هذه الفروع من مناشئ مختلفة حيث ينشأ شريانين بروتستاتيين من كل جانب من جانبي الحوض [١٤]. بسبب المفاغرات داخل البروستات، من الضروري إصمام جميع الفروع لتقليل خطر إعادة التوعية وتحقيق نتيجة سريرية جيدة [١٥].

اختيار المريض وتشخيصه قبل إجراء إصمام شريان البروستات نظراً لتنوع طرق علاج تضخم البروستات الحميد (BPH)، فإن اختيار المريض والموافقة المستنيرة على جميع الخيارات المتاحة أمر إلزامي ومهم لنجاح العلاج. أولاً، يجب تحليل نتائج التشخيص، بما في ذلك الأعراض الرئيسية، وكذلك المعلومات الموضوعية مثل معدل التدفق أو حجم البروستات بالتفصيل. يجب أن تركز المزيد من الاعتبارات على الحالة العامة للمريض وبالتالي على أهليته للجراحة. بعد ذلك، يجب تحديد توقعات المريض وأهدافه ومخاوفه بعناية وتقويمها، ويجب النظر في ملف الآثار الجانبية والجوانب المالية.

[٨]. قد يكون هذا الاسترخاء ناجماً عن ارتفاع مستويات أكسيد النيتروجين NO وانخفاض كثافة مستقبلات الفا ١ [٨]. يقال أن انخفاض الحجم يكون نتيجة لإقفار نقص التأكسج والوذمة ويتطور على مدار الأشهر التالية حيث يتم ارتشاف النسيج المتنخر [٨، ١٠].

التحديات التقنية

نظراً لأن تشريح الأوعية الحوضية متغير للغاية، فإن المعرفة التفصيلية بمنشأ شريان البروستات المحتملة وكذلك التشريح الفردي للمريض أمر بالغ الأهمية في حين أن تحديد شريان البروستات أثناء الإجراء يمكن أن يكون صعباً [١٢]. بسبب هذه التحديات التشريحية، من المهم إجراء التصوير قبل العملية أو إجراء التصوير المقطعي المحوسب (CBCT) في الفترة ما حول التدخل.

غالباً ما يوصف شريان البروستات نفسه بأنه وعاء مستقل ومتغير للغاية [١٣]. بالإضافة إلى ذلك، يظهر شريان البروستات مفاغرات للأعضاء الأخرى مثل المثانة البولية أو المستقيم بنسبة تصل إلى ٦٠٪ [١٢]. يمكن تحديد هذه المفاغرات بالتصوير قبل العملية. في معظم الحالات، يقترن شريان البروستات من البروستات في أربعة أرباع، فرعين اثنين أمامي

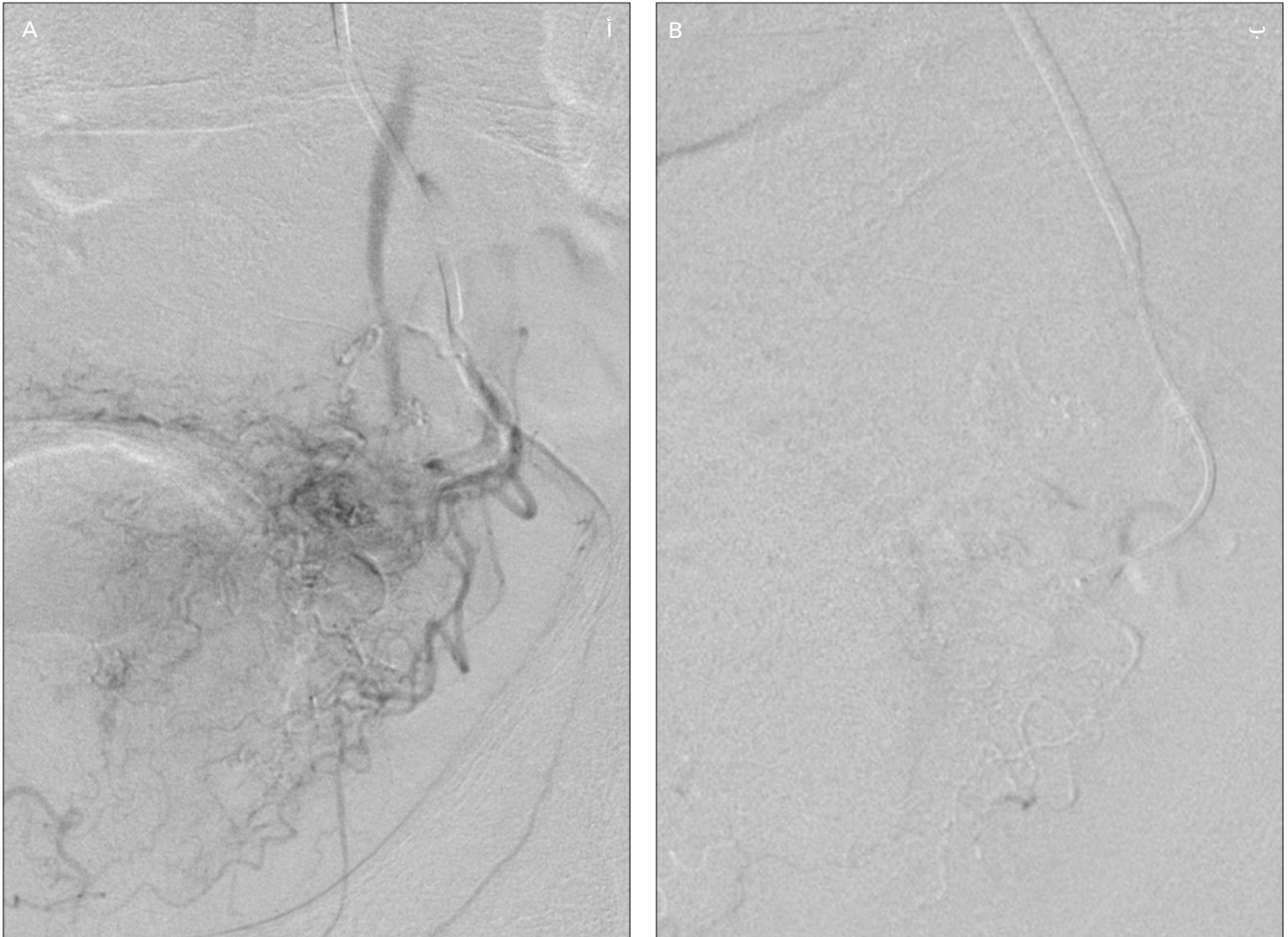


Fig. 2: DSA and embolization of the left and right prostatic artery of a 59-year-old patient. A: DSA of the left prostatic artery before prostatic artery embolization (PAE). The presence of anastomoses to the contralateral prostate vessels is visible. B: DSA after performing the PAE with complete blood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

الشكل ٢: تصوير الأوعية بالطرح الرقمي وإصمام شريان البروستات الأيسر والأيمن لمريض يبلغ من العمر ٥٩ عامًا. أ: تصوير الأوعية بالطرح الرقمي للشريان البروستاتي الأيسر قبل إصمام شريان البروستات (PAE). يظهر وجود مفاغرات في أوعية البروستات بالجانب المقابل. ب: تصوير الأوعية بالطرح الرقمي بعد إجراء اختبار إصمام شريان البروستات مع الركود الكامل للدم في الأجزاء اليسرى للبروستات.

these criteria sometimes differ considerably. As contraindications, we determine severe atherosclerosis, known neurogenic bladder outlet disorder, prostatitis or prostate cancer [21, 23]. Furthermore, there are specific contraindication for angiographic interventions such as severe bleeding tendency, hypersensitivity to contrast media, renal insufficiency or severe comorbidity. Therefore, prior to PAE, prostate-specific

antigen (PSA) and creatinine level should be evaluated.

If urodynamic problems predominate, if there are recurrent urinary tract infections or if a neurogenic cause of LUTS can be assumed, PAE may not be the method of choice [24]. However, if general anesthesia is a significant risk to the patient, if the patient is anticoagulated or if there are concerns about maintaining erectile func-

والموجات فوق الصوتية عبر المستقيم، وتحديد المعلمات البولية الديناميكية مثل معدل تدفق البول وحجم البول المتبقي (الثمالة البولية)، وإذا لزم الأمر، يجب إجراء الموجات فوق الصوتية المعززة بالصبغة للبروستات قبل إجراء إصمام شريان البروستات لتحديد المعلمات الموضوعية لمتلازمة البروستات الحميدة [١٧]. قد يكون التصوير بالرنين المغناطيسي

من الضروري تقييم الأعراض السريرية قبل وبعد إصمام شريان البروستات (PAE) من خلال استبيان مقياس أعراض البروستات الدولي (IPSS) واستبيانات جودة الحياة (QoL) [١٦]. يجب تقييم تأثير إصمام شريان البروستات على وظيفة الانتصاب باستخدام المؤشر الدولي لوظيفة الانتصاب (IIEF). يجب إجراء الفحص الإصبعي للمستقيم،

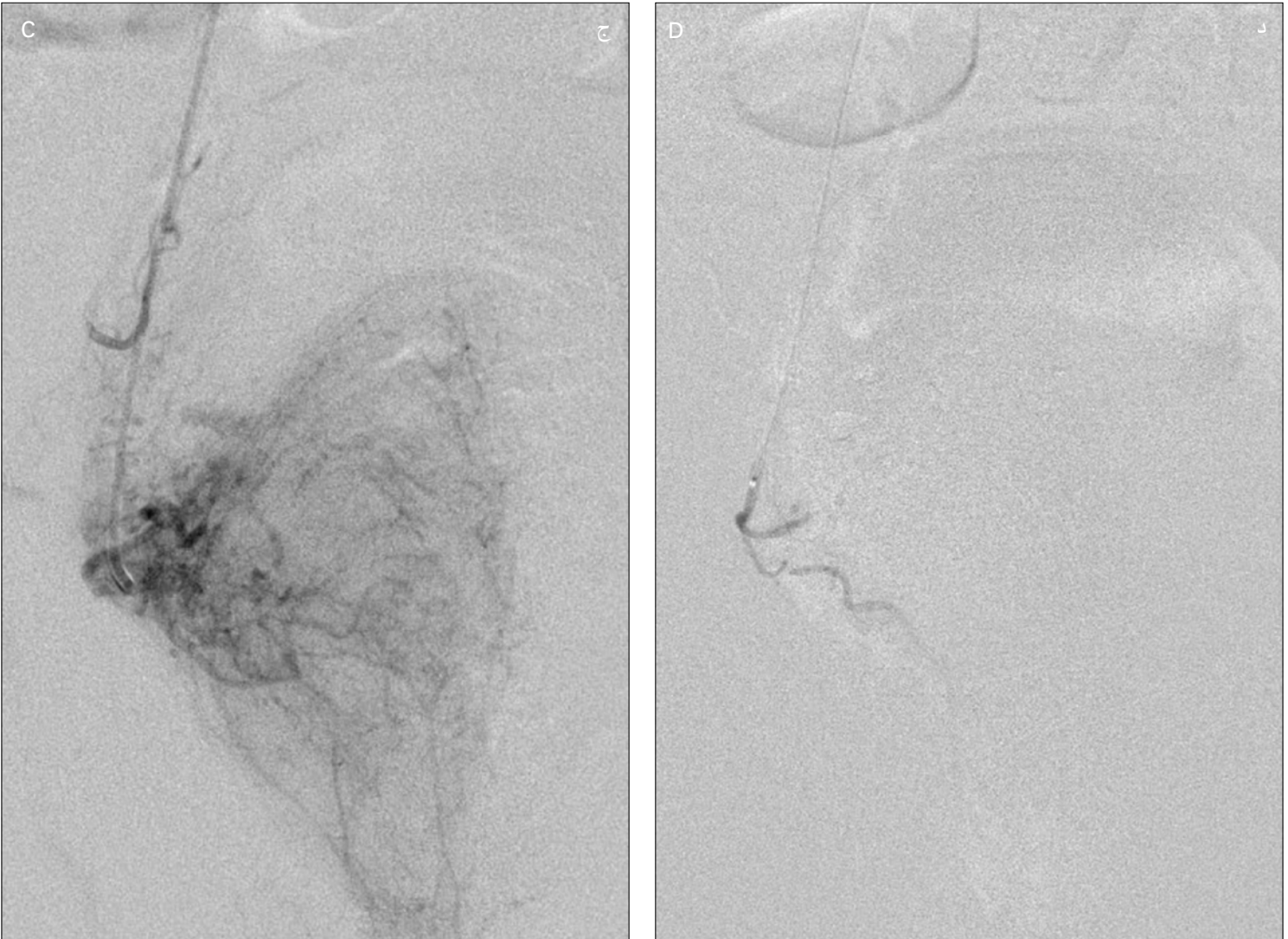


Fig. 2: C: DSA of the right prostate artery before PAE. In comparison to the left side, there is a sharper line between the sides as a result of contralateral embolization. D: DSA of the right prostate artery after the embolization. After embolizing both sides, no contrasted vessels or anastomoses were seen.

الشكل ٢: ج: تصوير الأوعية بالطرح الرقمي لشريان البروستات الأيمن قبل الإصمام شريان البروستات. بالمقارنة مع الجانب الأيسر، هناك خط أكثر حدة بين الجانبين نتيجة إصمام الجانب المقابل. د: تصوير الأوعية بالطرح الرقمي لشريان البروستات الأيمن بعد الإصمام. بعد إصمام كلا الجانبين، لم يلاحظ وجود أوعية متغايرة أو مفاغرات.

tion, PAE should be considered [23, 25]. Furthermore, PAE is a suitable treatment method for prostates with a volume >80 ml as an alternative to prostate enucleation [26]. Some authors also describe PAE as an effective therapy for BPH-associated acute urinary retention [23, 24].

Clinical Results and Predicting Factors

Early results showed success rates of 76% after 12 months

[27]. In the literature clinical success rates between 72.1% and 100% are documented [28, 29]. However, the criteria for clinical success are inhomogeneous. In most cases, a reduction of the IPSS value by -25 % and a post-interventional value of <15 points as well as an improvement of the quality of life by -1 point and a post-PAE-QoL of <3 points are considered as a clinical success [29, 30]. The meta-analysis by

موضح أعلاه، من الضروري إجراء تحليل لتشريح الأوعية الحوضية قبل إجراء عملية إصمام شريان البروستات، حيث إن هذه المعرفة قد لا تقلل من التعرض للإشعاع فحسب، بل قد تقلل أيضاً من خطر الإصمام غير المستهدف. ومع ذلك، يمكن الحصول على هذه المعلومات أيضاً عن طريق التصوير المقطعي المحوسب بالإشعاع المخروطي أثناء التدخل، ولكن سيزيد من كمية

(MRI) مفيداً في القياس التفصيلي لحجم البروستات وتحليل الجوانب الشكلية مثل بروز البروستات داخل المثانة (IPP) والزوايا الإحليلية البروستاتية (PUA) وكذلك العقيدات الغدية [١٨، ١٩]. إذا اشتبهت من خلال قيم المستضد البروستاتي النوعي (PSA) أو بواسطة التصوير في وجود ورم خبيث، فيجب تأكيد ذلك من خلال إجراء الخزعة [٢٠]. كما هو

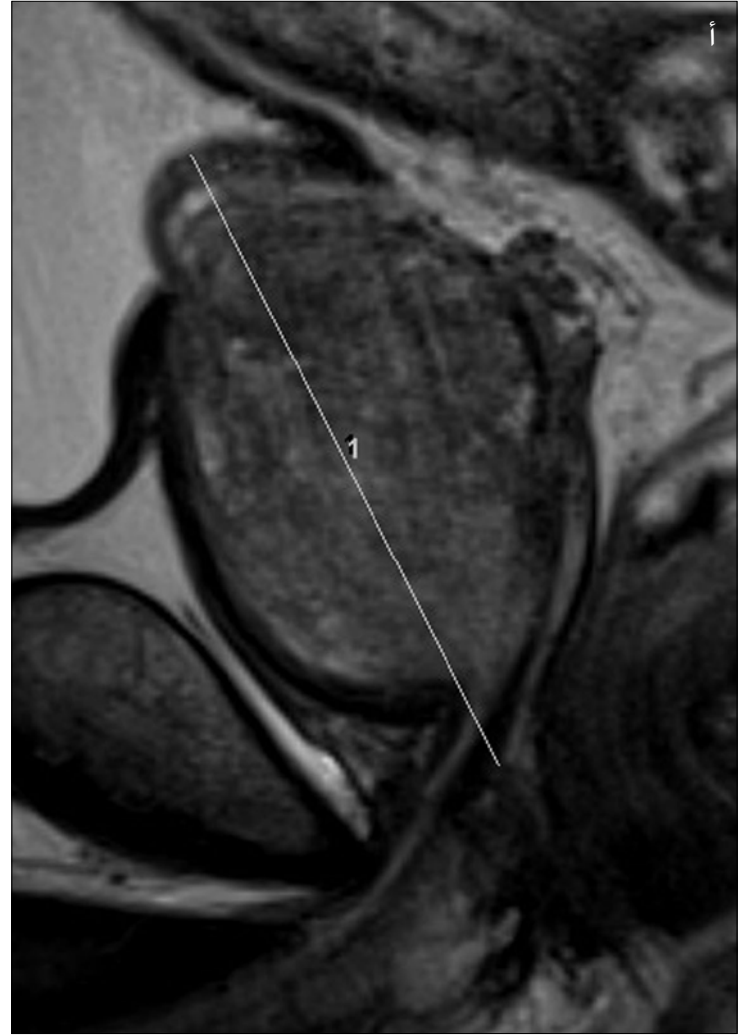
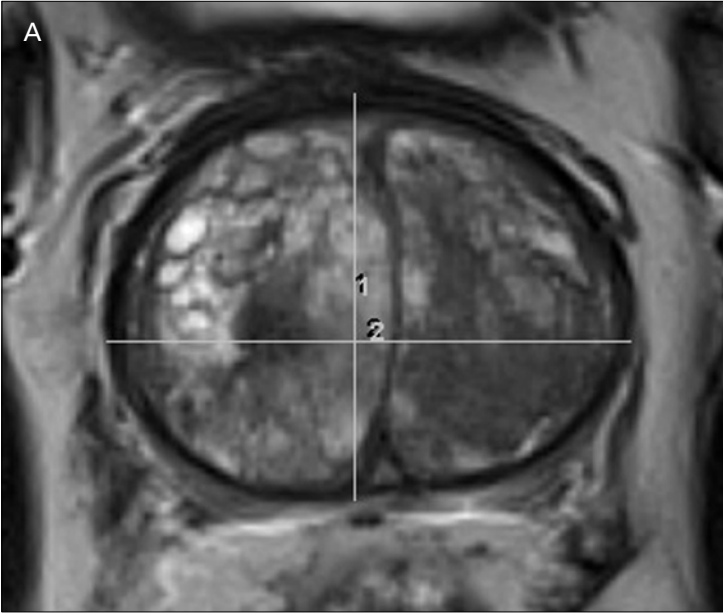


Fig. 3: Axial and sagittal MRI of a 59-year-old patient before (A) and after (B) PAE with an initial prostate volume of 99.2 ml, an IPSS of 31 points and a QoL score of 5 points. In the follow-up four months after PAE, a significant reduction of the prostate size to a volume of 77.5 ml (-21,9%) and a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

A: Axial and sagittal MRI before PAE

الشكل ٣: التصوير بالرنين المغناطيسي المحوري والسهمي لمرضى يبلغ من العمر ٥٩ عامًا (أ) قبل، (ب) بعد إصمام شريان البروستات مع حجم بروتستات أولي يبلغ ٩٩.٢ مل، و IPSS يبلغ ٣١ نقطة، ودرجة استبيانات جودة الحياة QoL تبلغ ٥ نقاط. في المتابعة بعد أربعة أشهر من إصمام شريان البروستات، تم توثيق انخفاض كبير في حجم البروستات إلى ٧٧.٥ مل (-٢١,٩٪) وانخفاض في مقياس أعراض البروستات الدولي إلى ١٠ نقاط (-٦٨٪) وكذلك انخفاض في درجة استبيانات جودة الحياة QoL إلى نقطتين (-٦٠٪). أ: التصوير بالرنين المغناطيسي المحوري والسهمي قبل إصمام شريان البروستات

Malling et al. summarized 13 studies with a total of 1,254 patients [31]. They described a mean improvement of the IPSS by -16.2 points (-67 %), of the QoL score by -3.0 points, of the prostate volume by -20.3 ml, and of the IIEF by +1.3 points after 12 months. These values showed a significant improvement even after three years. Other long-term studies showed a IPSS reduction of -16.94 points after 6.5 years of follow-up [11]. However, the IPSS improvement is highly variable as results between -9.1 and -21 points are reported [28, 30]. A case with significant reduction

of prostate volume and IPSS is shown in Fig. 3.

Therefore, there must be other factors influencing the clinical outcome. Young age and higher prostate volume appear to be associated with higher IPSS improvement from PAE [6, 32]. Little et al. [18] found that adenoma-dominated hyperplasia responds better to PAE, whereas Assis et al. [33] documented better clinical results with larger central glands. A high degree of atherosclerosis and vascular convolutions are considered to be negative predicting factors [34, 35]. However, the influence of technical parameters such as

التصلب العصيدي الشرياني الشديد، أو اضطراب مخرج المثانة العصبية المعروف، أو التهاب البروستات، أو سرطان البروستات [٢٣، ٢١]. علاوة على ذلك، هناك موانع استطباب محددة لإجراء التدخلات الوعائية مثل الميل الشديد للنزف، أو فرط التحسس لمادة صيغة التباين، أو القصور الكلوي، أو الأمراض المصاحبة الشديدة. لذلك، يجب تقييم مستوى المستضد البروستاتي النوعي (PSA) والكرياتينين قبل إجراء إصمام شريان البروستات (PAE). إذا كانت المشكلات الديناميكية البولية سائدة، أو إذا كانت هناك

التعرض للإشعاع يُستطب الفحص السريري والتصوير وفحص التحكم في المسالك البولية على فترات تتراوح من ٣ إلى ٦ أشهر بعد إصمام شريان البروستات. في العادة، تشمل استطبابات إصمام شريان البروستات تضخم البروستات الحميد العرضي (BPH) الذي يبلغ حجمه $\leq 30-40$ مل، وأعراض المسالك البولية السفلية المعتدلة إلى الشديدة (IPSS ٧-١٩) ودرجة QoL التي تبلغ ≤ 3 [٢٢، ٢١]، ومع ذلك، تختلف هذه المعايير في بعض الأحيان اختلافًا كبيرًا في دراسات مختلفة. ومن موانع الاستطباب، فإننا نحدد

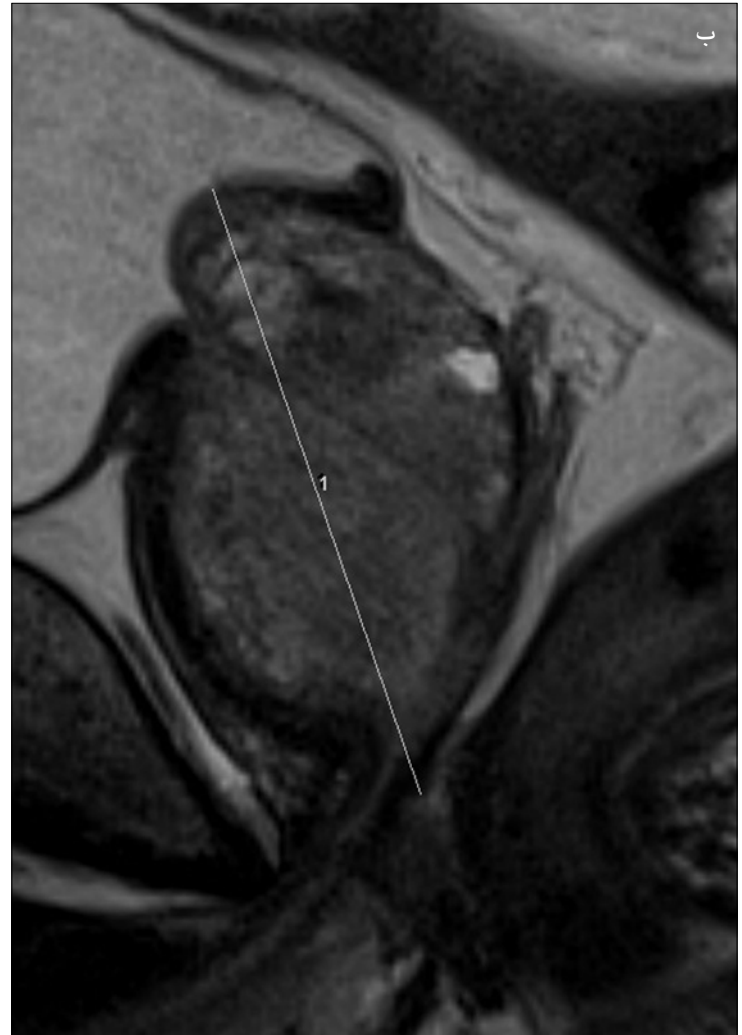
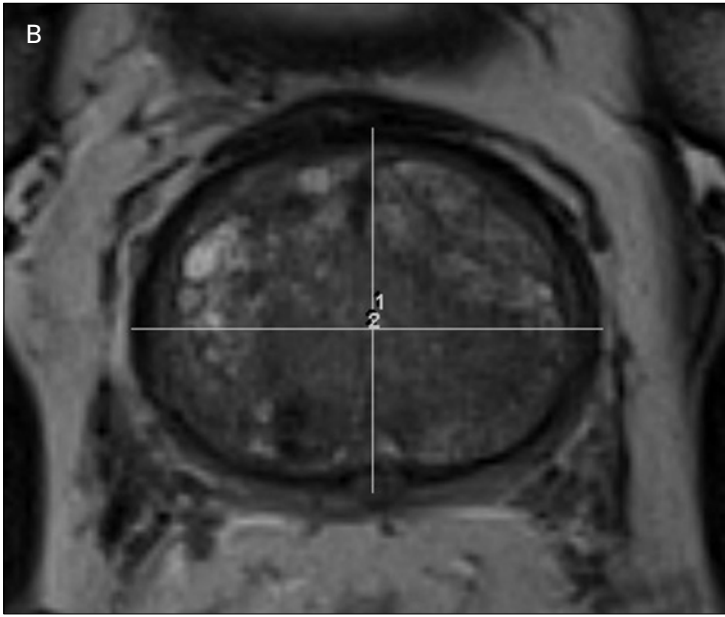


Fig. 3 B: Axial and sagittal MRI after PAE

الشكل ٣ ب: التصوير بالرنين المغناطيسي المحوري والسهمي بعد إصمام شريان البروستات

the size of the particles and the end point of therapy are controversial and have not yet been uniformly defined [8].

Radiation

Due to its technically challenging nature, PAE often requires high radiation doses. Atherosclerosis and complicated vessel anatomy might have an influence on the radiation dose needed [36]. Currently dose area products between 11,305 and 45,070 μGym^2 per procedure are documented [30, 37]. Mean entry doses are described between 339 and 2,420 mGy [22, 37]. In their systematic review Zumstein et al. [38]

documented mean DAPs of 19,514 μGym^2 , no entry doses were analyzed. If CTA or CBCT are used for visualizing the PA, additional radiation occurs. For CTA a mean dose of up to 808.4 mGycm and for CBCT dose area products between 1,900 and 3,652 μGym^2 are documented [24, 39].

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

كبديل لاستئصال البروستات [٢٦].
يصف بعض المؤلفين إصمام شريان البروستات أيضاً على أنه علاج فعال لتضخم البروستات الحميد المترافق مع احتباس البول الحاد [٢٣، ٢٤].

النتائج السريرية و عوامل التنبؤ
أظهرت النتائج المبكرة أن معدلات نجاح بلغت ٧٦٪ بعد ١٢ شهراً [٢٧]. في الأدبيات، تم توثيق معدلات النجاح السريري بين ٧٢,١٪ و ١٠٠٪ [٢٨، ٢٩]. ومع ذلك، فإن معايير النجاح السريري غير متجانسة. في معظم الحالات، يعد انخفاض قيمة مقياس أعراض

التهابات ناكسة في المسالك البولية، أو إذا كان من الممكن افتراض وجود سبب عصبي لـ LUTS، فقد لا يكون إصمام شريان البروستات الطريقة المفضلة للعلاج [٢٤]. ومع ذلك، إذا كان التخدير العام يشكل خطراً كبيراً على المريض، أو إذا كان المريض يتناول مضادات تخثر الدم، أو إذا كانت هناك مخاوف بشأن الحفاظ على وظيفة الانتصاب، فيجب النظر بإجراء إصمام شريان البروستات (PAE) [٢٣، ٢٥]. علاوة على ذلك، فإن طريقة إصمام شريان البروستات مناسبة لعلاج البروستات ذات الحجم < ٨٠ مل

Adverse Events

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

Comparison to Other BPS Therapies

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

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

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

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

البروستات يرتبطان بارتفاع
تحسن IPSS بواسطة إصمام
شريان البروستات [٦، ٣٢].
وجد ليتل وآخرون [١٨]. أن فرط
تنسج الذي يغلب عليه الورم الغدي
يستجيب بشكل أفضل لإصمام
شريان البروستات، بينما وثق
اسيز وآخرون. [٣٣] نتائج سريرية
أفضل في حالة الغدد المركزية
الكبيرة. تعد الدرجة العالية من
التصلب العصيدي الشرياني
والتشوهات الوعائية عوامل تنبؤ
سلبية [٣٤، ٣٥]. ومع ذلك، فإن
تأثير المعلمات التقنية مثل حجم
الجسيمات المرحلة النهائية للعلاج
مثير للجدل ولم يتم تحديدها بشكل
موحد حتى الآن [٨].

الإشعاع

ونظراً لطبيعته الصعبة تقنياً،
يتطلب إصمام شريان البروستات
في كثير من الأحيان جرعات
إشعاعية عالية. قد يكون لتصلب
الشرايين العصيدي وتشريح الأوعية
المعقد أثراً على زيادة جرعة
الإشعاع المطلوبة [٣٦]. حالياً تم
توثيق قيم منتجات قياس جرعة
المنطقة بين ١١،٣٠٥ و ٤٥،٠٧٠
(ميكروغراي بـ متر مربع) μGym^2
لكل إجراء [٣٠، ٣٧]. تم تحديد
متوسط الجرعات المدخلة بين
٣٣٩ و ٢٤٢٠ ميكروغراي (mGy)
[٣٧، ٢٢]. في المراجعة المنهجية
التي أجراها زومشتاين وآخرون.

البروستات الدولي IPSS بنسبة
٢٥-٪ والقيمة ما بعد التداخلية
لأقل من ١٥ نقطة، وكذلك تحسن
قيمة جودة الحياة بمقدار -١ وقيمة
جودة الحياة لأقل من ٣ نقاط ما
بعد الإصمام، نجاحاً سريرياً [٢٩،
٣٠]. لخص التحليل التلوي الذي
أجراه ميلينغ وآخرون نتائج ١٣
دراسة تضمنت ما مجموعه ١٢٥٤
مريضاً [٣١]. وصفوا في التحليل
تحسناً متوسطاً في مقياس أعراض
البروستات الدولي بمقدار -١٦،٢
نقطة (-٦٧٪)، ودرجة جودة
الحياة بمقدار -٣،٠ نقطة، وبحجم
البروستات بمقدار -٢٠،٣ مل،
والمؤشر الدولي لوظيفة الانتصاب
بمقدار +١،٣ نقطة بعد ١٢ شهراً.
أظهرت هذه القيم تحسناً كبيراً حتى
بعد ثلاث سنوات. أظهرت دراسات
أخرى طويلة المدى انخفاض
مقياس أعراض البروستات الدولي
IPSS إلى -١٦،٩٤ نقطة بعد ٦،٥
سنة من المتابعة [١١]. ومع ذلك،
فإن تحسن IPSS يكون متغيراً
بدرجة كبيرة حيث ذكرت النتائج
أن القيمة تراوحت بين -٩،١ و
-٢١ نقطة [٢٨، ٣٠]. يوضح
الشكل ٣ حالة حدث بها انخفاض
كبير في حجم البروستات ومقياس
أعراض البروستات الدولي.

لذلك، يجب ان تكون هناك عوامل
أخرى تؤثر على النتيجة السريرية.
يبدو أن صغر السن وارتفاع حجم

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

Conclusion

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

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

References

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

عوارض سلبية كبيرة [٢٥، ٣١، ٤٠]. تشمل المضاعفات الأكثر شيوعاً هي عسر التبول عابر، أو بيلة دموية، أو ضعف في الحس، أو حدوث عدوى الجهاز البولي [٢١، ٣١]. ترتبط المضاعفات الأخرى مثل الورم الدموي أو متلازمة بعد الإصمام بالطبيعة التداخلية للإجراء. ومع ذلك، يتم توثيق الأحداث الضارة الرئيسية مثل الإصمام غير الشريان المستهدف للمستقيم أو المثانة أو بنى القضيب في ١،٠٪ من الحالات [٢٥، ٣١]. يمكن الوقاية من ذلك عادة من خلال المعرفة الدقيقة بتشريح الأوعية الفردية، والإصمام فائق الانتقائية، وحماية المفاغرات.

مقارنة بالعلاجات الأخرى لمتلازمة

البروستات الحميدة جرى في السنوات الأخيرة العديد من التجارب العشوائية المضبوطة والتحليلات الوصفية، لمقارنة إصمام شريان البروستات مع قطع البروستات عبر الإحليل (TURP)، وهو المعيار الذهبي لعلاج تضخم البروستات الحميد (BPH) [٢١، ٢٨، ٣٠]. على الرغم من أن إصمام شريان البروستات قد أظهر فوائد في مجال المخاطر والأحداث الضارة، إلا أنه عادة ما يفشل في تحقيق التحسينات السريرية والديناميكية البولية التي نحصل عليها بواسطة عملية

[٣٨] كان المتوسط الموثق لقيم منتجات قياس جرعة المنطقة (DAPs) هو $19514 \mu\text{Gym}^2$ ، لم يتم تحليل الجرعات المدخلة. في حالة استخدام التصوير المقطعي المحوسب للأوعية الدموية (CTA) أو التصوير المقطعي المحوسب بالشعاع المخروطي (CBCT) لتصوير شريان البروستات PA، يحدث التعرض لمزيد من الإشعاع. بالنسبة إلى التصوير المقطعي المحوسب للأوعية الدموية (CTA)، تم توثيق متوسط الجرعة حتى $808,4 \text{ mGycm}^2$ وبالنسبة لقيم منتجات قياس جرعة المنطقة بالتصوير المقطعي المحوسب بالشعاع المخروطي (CBCT) فهي بين 1900 و $3652 \mu\text{Gym}^2$ [٢٤، ٣٩].

يُعد الحد من التعرض للإشعاع هدفاً مهماً في تطوير طريقة إصمام شريان البروستات بشكل أكبر. قد تكون إحدى الطرق لتحقيق ذلك هي استخدام تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA) للتخطيط قبل الإجراء؛ لأنه يقدم معلومات تفصيلية حول منشأ شريان البروستات دون استخدام أي إشعاع.

العوارض السلبية

يبدو أن إصمام شريان البروستات (PAE) طريقة آمنة لعلاج متلازمة البروستات الحميدة (BPS) دون

- perlasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:1602-5. doi:10.1007/s00270-014-0908-z.
10. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, et al. The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol*. 2013;39:222-7. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.02.11.
 11. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:1115-22. doi:10.1016/j.jvir.2016.04.001.
 12. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Martins Pisco J. Radiological anatomy of prostatic arteries. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012;15:276-85. doi:10.1053/j.tvir.2012.09.006.
 13. Carnevale FC, Soares GR, Assis AM de, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40:1321-37. doi:10.1007/s00270-017-1687-0.
 14. Garcia-Monaco R, Garategui L, Kizilevsky N, Peralta O, Rodriguez P, Palacios-Jaraquemada J. Human cadaveric specimen study of the prostatic arterial anatomy: Implications for arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:315-22. doi:10.1016/j.jvir.2013.10.026.
 15. Assis AM de, Moreira AM, Paula Rodrigues VC de, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, Carnevale FC. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolization and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:855-61. doi:10.1007/s00270-015-1114-3.
 16. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *Journal of Urology*. 1992;148:1549-57; discussion 1564.
 17. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med*. 2016;67:137-51. doi:10.1146/annurev-med-063014-123902.
 18. Little MW, Boardman P, Macdonald AC, Taylor N, Macpherson R, Crew J, Tapping CR. Adenomatous-Dominant Benign Prostatic Hyperplasia (AdBPH) as a Predictor for Clinical Success Following Prostate Artery Embolization: An Age-Matched Case-Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40:682-9. doi:10.1007/s00270-017-1602-8.
 19. Lin Y-T, Amouyal G, Thiounn N, Pellerin O, Pereira H, Del Giudice C, et al. Intra-vesical Prostatic Protrusion (IPP) Can Be Reduced by Prostatic Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:690-5. doi:10.1007/s00270-015-1235-8.
 20. Bilhim T, Pisco JM, Furtado A, Casal D, Pais D, Pinheiro LC, O'Neill JEG. Prostatic arterial supply: Demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *Eur Radiol*. 2011;21:1119-26. doi:10.1007/s00330-010-2015-0.
 21. Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Gusewell S, Kessler TM, et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: Randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ*. 2018;361:k2338.
 22. Zhang JL, Wang MQ, Shen YG, Ye HY, Yuan K, Xin HN, et al. Effectiveness of Contrast-enhanced MR Angiography for Visualization of the Prostatic Artery prior to Prostatic Arterial Embolization. *Radiology*. 2019;181524. doi:10.1148/radiol.2019181524.
 23. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, Rundstedt F-C von, Grimm M-O, Franiel T. Prostataarterienembolisation: Indikation, Technik und klinische Ergebnisse. *Rofo* 2018. doi:10.1055/a-0612-8067.
 24. Kovács A. Prostataarterienembolisation (PAE): Technik und Ergebnisse. *Radiologe*. 2017;57:641-51. doi:10.1007/s00117-017-0248-5.
 25. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Société Française de Radiologie, and the British Society of Interventional Radiology: Endorsed by the Asia Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Canadian Association for Interventional Radiology, Chinese College of Interventionalists, Interventional Radiology Society of Australasia, Japanese Society of Interventional Radiology, and Korean Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2019. doi:10.1016/j.jvir.2019.02.013.
 26. Wang M, Guo L, Duan F, Yuan K, Zhang G, Li K, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower uri-

حسب معلوماتنا، لم تتم حتى الآن المقارنة بواسطة دراسة عشوائية مع الطرق طفيفة البضع الأخرى مثل استئصال البروستات بليزر هولميوم (HoLEP) أو إجراءات الاجتثاث الحراري أو مع العلاج الدوائي ومع ذلك، فإن هذه النتائج ستكون محل اهتمام كبير في تصنيف إصمام شريان البروستات من بين هذه الخيارات العلاجية المختلفة لعلاج متلازمة البروستات الحميدة (BPS). لا يقتصر إصمام شريان البروستات على أي حجم أقصى للبروستات ولا يستخدم مدخلاً عبر الإحليل، مما يعني انه يمكن تجنب التضيق ولس البول بعد التدخل، وهذا على عكس العديد من الإجراءات طفيفة البضع الأخرى [٢١].

الاستنتاج

وتلخيصاً لموقف الدراسة الحالي، لا يحل إصمام شريان البروستات محل الإجراءات الجراحية المؤكدة نجاعتها لعلاج حالات الانسداد الشديدة بسبب انخفاض ديناميكية البول. الإصمام خياراً علاجي منخفض المضاعفات لعلاج الحالات ذات الأعراض المتوسطة إلى الشديدة، وخيار محتمل للمرضى الأصغر سناً والنشطين جنسياً أو للمرضى الذين لديهم موانع لإجراء للجراحة. أظهرت الدراسات السابقة بالفعل فعالية

قطع البروستات عبر الإحليل (TURP) [٢١، ٤١]. ذكر في الدراسة العشوائية أجراها كارنيفال وآخرون [٢٨]، وفي التحليل التلوي الذي أجراه جاو وآخرون [٣٠]، نتائج جيدة مماثلة بين إصمام شريان البروستات بالمقارنة مع قطع البروستات عبر الإحليل (TURP). حقق كلا الإجراءين تحسناً في IPSS بنسبة ٢١ و ١٦ نقطة، على التوالي. ومع ذلك، كانت التحسينات الديناميكية البولية لقطع البروستات عبر الإحليل (TURP) متفوقة على إصمام شريان البروستات في كلتا الدراستين.

على الرغم من أن نتائج إصمام شريان البروستات تبدو أقل من الناحية الوظيفية، إلا أنها تصبح أكثر تشويقاً فيما يتعلق بأثارها الجانبية. في تجربة عشوائية مضبوطة بالشاهد، سجلت آبت وآخرون [٢١] حوالي نصف عدد الأحداث الضارة فقط (Clavien I-III) في إصمام شريان البروستات مقارنة بقطع البروستات عبر الإحليل TURP. الميزة الرئيسية على الإجراءات عبر الإحليل هي الانخفاض الكبير في معدل حدوث خلل الانتصاب بعد التدخل والقذف الرجوعي [٢١، ٢٨]. كما أن النزف الحاد أقل تواتراً من العلاجات القياسية [٢٤].

- nary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: A comparative study of medium- and large-volume prostates. *BJU Int.* 2016;117:155–64. doi:10.1111/bju.13147.
27. Pisco J, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Rio Tinto H, Fernandes L, et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: Short- and intermediate-term results. *Radiology.* 2013;266:668–77. doi:10.1148/radiol.12111601.
28. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PERFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39:44–52. doi:10.1007/s00270-015-1202-4.
29. Bilhim T, Pisco J, Rio Tinto H, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, et al. Unilateral versus bilateral prostatic arterial embolization for lower urinary tract symptoms in patients with prostate enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:403–11. doi:10.1007/s00270-012-0528-4.
30. Gao Ya, Huang Y, Zhang R, Yang Y-d, Zhang Q, Hou M, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: Prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2014;270:920–8. doi:10.1148/radiol.13122803.
31. Mallin B, Röder MA, Brasso K, Forman J, Taudorf M, Lönn L. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018. doi:10.1007/s00330-018-5564-2.
32. Maclean D, Harris M, Drake T, Maher B, Modi S, Dyer J, et al. Factors Predicting a Good Symptomatic Outcome After Prostate Artery Embolisation (PAE). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:1152–9. doi:10.1007/s00270-018-1912-5.
33. Assis AM de, Maciel MS, Moreira AM, Paula Rodrigues VC de, Antunes AA, Srougi M, et al. Prostate Zonal Volumetry as a Predictor of Clinical Outcomes for Prostate Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:245–51. doi:10.1007/s00270-016-1518-8.
34. Hacking N, Vigneswaran G, Maclean D, Modi S, Dyer J, Harris M, Bryant T. Technical and Imaging Outcomes from the UK Registry of Prostate Artery Embolization (UK-ROPE) Study: Focusing on Predictors of Clinical Success. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019. doi:10.1007/s00270-018-02156-8.
35. Du Pisanie J, Abumoussa A, Donovan K, Stewart J, Bagla S, Isaacson A. Predictors of Prostatic Artery Embolization Technical Outcomes: Patient and Procedural Factors. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:233–40. doi:10.1016/j.jvir.2018.09.014.
36. Laborda A, Assis AM de, Ioakeim I, Sánchez-Ballestín M, Carnevale FC, Gregorio MA de. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: Case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:755–9. doi:10.1007/s00270-015-1083-6.
37. Andrade G, Khoury HJ, Garzón WJ, Dubourcq F, Bredow MF, Monsignore LM, Abud DG. Radiation Exposure of Patients and Interventional Radiologists during Prostatic Artery Embolization: A Prospective Single-Operator Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:517–21. doi:10.1016/j.jvir.2017.01.005.
38. Zumstein V, Binder J, Güsewell S, Betschart P, Pratsinis M, Müllhaupt G, et al. Radiation Exposure During Prostatic Artery Embolisation: A Systematic Review and Calculation of Associated Risks. *Eur Urol Focus* 2020. doi:10.1016/j.euf.2020.04.012.
39. Maclean D, Maher B, Harris M, Dyer J, Modi S, Hacking N, Bryant T. Planning Prostate Artery Embolisation: Is it Essential to Perform a Pre-procedural CTA? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:628–32. doi:10.1007/s00270-017-1842-7.
40. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018. doi:10.1016/j.euf.2018.09.005.
41. Christidis D, Clarebrough E, Ly V, Perera M, Woo H, Lawrentschuk N, Bolton D. Prostatic artery embolization for benign prostatic obstruction: Assessment of safety and efficacy. *World J Urol.* 2018;36:575–84. doi:10.1007/s00345-018-2220-z.

وسلامة إصمام شريان البروستات في مجموعة مقبولة من المرضى. في الختام، يُعد إصمام شريان البروستات (PAE) طريقة فعالة مع انخفاض معدل المضاعفات لعلاج أعراض المسالك البولية السفلية المتوسطة على الأقل مع تزايد الأدلة على فعاليته. يعد اختيار المريض أمراً بالغ الأهمية للنجاح السريري بهذه الطريقة. كما أن التخطيط قبل الإجراءات مهم ويقلل من التعرض للإشعاع.

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

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

Modern Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer - Interdisciplinary and Individualized

يتطلب التشخيص والعلاج الحديثان لسرطان البروستات أن يكونا مبتكرين، متعددي التخصصات وفرديين

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

Introduction

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

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

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

Prostate Cancer

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

Interdisciplinary Teams are the building block of modern PCa management

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

gists (القضيبي). حصل المركز على مصادقة اللجان الوطنية والدولية.

سرطان البروستات سيركز الفصل التالي على النهج التشخيصي الحديث والتدبير العلاجي لسرطان البروستات (PCa) الذي يمثل أكثر أنواع الأورام الصلبة شيوعاً لدى الرجال. الغرض الرئيسي من المقالة هو تزويد غير اختصاصيي المسالك البولية والمرضى بأحدث التطورات في تشخيص وعلاج سرطان البروستات بناءً على التوصيات الحالية المستندة إلى الأدلة (٢).

تعد الفرق متعددة التخصصات أساس المعالجة الحديثة لسرطان البروستات في ألمانيا، تم تشخيص أكثر من ٦٠,٠٠٠ حالة لسرطان البروستات في عام ٢٠١٨ وتوفي حوالي ١٥,٠٠٠ رجل بسببه. على الرغم من أن تشخيص وعلاج سرطان البروستات لا يزال يمثل أحد مجالات طب أورام الجهاز البولي، فإن العلاج الحديث يتطلب إجراء مناقشة متعددة التخصصات بين

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستات، التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير، التصوير المقطعي المحوسب (CT)/ التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بقائفة المستضد الغشائي الخاص بالبروستات PSMA-PET، الخزعة الاندماجية، استئصال البروستات الجذري، استئصال البروستات بالمنظار بمساعدة الروبوت (RALP)، استئصال البروستات الإنقاضي، العلاج الإشعاعي المعدل الشدة (IMRT)، العلاج الإشعاعي الموجه بالصور (IGRT)، المشروط الشعاعي

المقدمة

يجب مناقشة علاج سرطان البروستات وغيره من أورام الجهاز البولي التناسلي الخبيثة في فرق متعددة التخصصات لتحسين نتائج علاج الأورام على المدى الطويل وتقليل المضاعفات المرتبطة بالعلاج (١).

مركز جامعة كولونيا (UOCC) هو مركز في مستشفى جامعة كولونيا التعليمي لعلاج الأورام الخبيثة في الجهاز البولي التناسلي (الكلية والمثانة والبروستات والخصية

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

Early detection of PCa saves lives

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

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

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

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

Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is the modern baseline diagnostic tool to diagnose PCa
Any clinical suspicion with regard to the presence of PCa should not result in an immediate transrectal prostate biopsy but at first a mpMRI of the prostate should be scheduled.

مل في سن أقل من ٥٠ عاما يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بسرطان البروستات الخطير في غضون العشرين عامًا القادمة. وبالتالي، يمكن أن تستغرق فترات الكشف المبكر ٤ سنوات. ومع ذلك، يرتبط مستوى المستضد البروستاتي النوعي < ١ نانوغرام/مل بزيادة ٢٣ ضعفًا للإصابة بسرطان البروستات الذي يحتاج إلى علاج فعال بحيث تكون فترات المتابعة أقصر.

يُعد التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير (mpMRI) أداة تشخيصية أساسية حديثة لتشخيص سرطان البروستات يجب ألا يؤدي أي اشتباه سريري بوجود سرطان البروستات إلى إجراء خزعة فورية للبروستات عبر

اطباء المسالك البولية، واطباء علاج الأورام بالإشعاع، واطباء الأورام، واطباء التشريح المرضي، واطباء الأشعة في العديد من الحالات السريرية لتحديد النهج العلاجي الأكثر افادة لكل مريض حسب حالته (الجدول ١). واستنادًا إلى توصيات الفرق متعددة التخصصات، يمكن وضع خطة علاج فردية ومكيفة حسب المخاطر لكل مريض مما يؤدي إلى فعالية علاجية عالية ومنخفضة الآثار الجانبية المصاحبة.

الكشف المبكر عن سرطان البروستات ينقذ الأرواح يتمثل الهدف من تدابير الكشف المبكر الخاصة بالمرض في تقليل خطر الوفيات المرتبطة بسرطان البروستات وتقليل نكس المرض النقيلي. أظهرت نتائج التجربة السريرية الأوروبية العشوائية الكبيرة التي تشمل أكثر من ١٧٠,٠٠٠ رجل بوضوح أن الكشف المبكر الصارم سيققل من وفيات سرطان البروستات (PCa) ونكس المرض النقيلي بنسبة ٥٤٪ و ٥٢٪. على التوالي (٣، ٤). ويمكننا تطوير استراتيجيات الكشف المبكر الفردية إذا تم استخدام المستضد البروستاتي النوعي (PSA) بطريقة ذكية (٥). من المعروف بالفعل أن تركيز المستضد البروستاتي النوعي بالمصل أقل من ١,٠ نانوغرام/

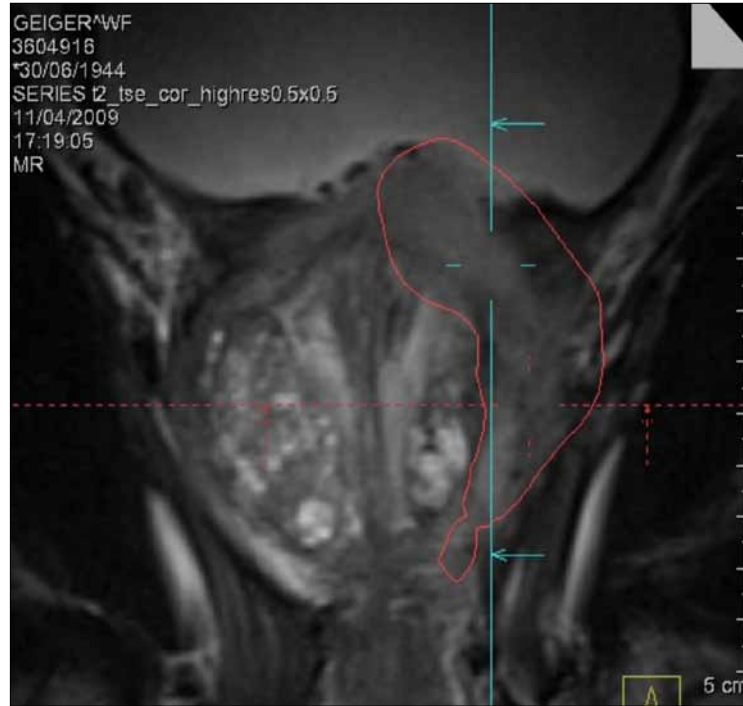


Fig. 1: Locally advanced prostate cancer as depicted on mpMRI

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

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

Modern Treatment Options in Low Risk PCa

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

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

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

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

ودرجة غليسون، وعدد الخزعات اللبية الإيجابية، ومشاكل الإفراغ، والأمراض المصاحبة، لتحديد العلاج الأمثل لكل مريض حسب حالته.

خيارات العلاج الحديث لسرطان البروستات منخفض الخطورة

يعرف سرطان البروستات منخفض الخطورة بدرجة مقياس غليسون ٦ (٣+٣) أو ٧a (٣+٤)، والمستضد البروستاتي النوعي > ١٠ نانوغرام/مل وغياب العقيدات البروستاتية الملموسة في فحص المستقيم بالإصبع (٢). تعد المراقبة النشطة (AS)، واستئصال البروستات الجذري بالتنظير بمساعدة الروبوت مع استئصال الاعصاب (nsRALP)، والعلاج الإشعاعي والعلاج البؤري خيارات علاجية حالية يجب مناقشتها مع المريض (٢).

يلزم فحص تركيزات مصلى المستضد البروستاتي النوعي (AS)

المستقيم، بل يجب في البداية تحديد موعد لإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير للبروستات. وبمساعدة التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير (mpMRI)، لا يمكن التنبؤ فقط بوجود سرطان البروستات بدقة أكثر من ٩٠٪ ولكن يمكن أيضاً استخدام الآفات المشتبه بها في التصوير بالرنين المغناطيسي كهدف لإجراء ما يسمى الخزعة المدمجة بالتصوير بالرنين المغناطيسي (٦، ٧). يسمح هذا النهج بكشف الآفات المشتبه بها بدقة عالية مما يؤدي إلى العديد من المزايا مقارنة بالخزعات التقليدية عبر المستقيم: (١) ارتفاع معدل الكشف عن سرطان البروستات الهام سريرياً، (٢) انخفاض معدل الكشف عن السرطانات غير المهمة مما يؤدي إلى تجنب التشخيص المفرط والعلاج المفرط، (٣) التقييم الموضوعي لامتداد السرطان داخل البروستات وخارجها، (٤) التقييم الموضوعي لخيار العلاج البؤري (٨).

وبمجرد تأكيد تشخيص حالة سرطان البروستات، يجب أن تؤخذ في الاعتبار المعلومات مثل المستضد البروستاتي النوعي (PSA) ودرجة نظام تصنيف الجمعية الدولية لأمراض المسالك البولية (ISUP)

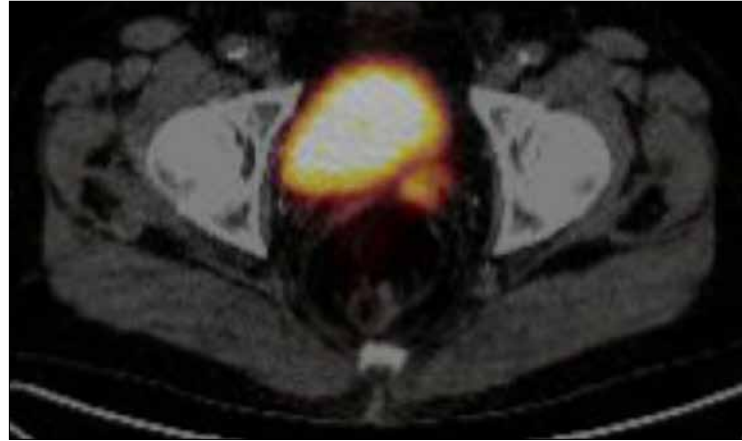


Fig. 2: Locally relapsing prostate cancer with a positive finding in the left seminal vesicle on ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

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

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

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

Modern Therapeutic Options in Locally Advanced PCa

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

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

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

الموجه بالتصوير (IGRT) أو العلاج الإشعاعي باستخدام التوجيه التجسيمي أو العلاج بالمشروط الشعاعي (١٢، ٢). في بعض الحالات المختارة، يمكن عرض خيار العلاج البؤري الموجه بالرنين المغناطيسي باستخدام جهاز الاجتثاث بالموجات فوق الصوتية عبر الإحليل الموجه بالتصوير بالرنين المغناطيسي (تولسا برو) (TULSA-PRO). يستهدف هذا النهج الآفات المرئية بالتصوير بالرنين المغناطيسي والتي تم تشخيصها سابقاً فقط مما يؤدي إلى القضاء على بؤر سرطان البروستات بفعالية والحفاظ على وظائف استمساك البول والفحولة (١٣، ١٤).

الخيارات العلاجية الحديثة لسرطان البروستات المتقدم بموضعه

حوالي ٣٠٪ من الرجال الذين شُخصت إصابتهم حديثاً بسرطان البروستات يحملون سمات سرطان البروستات شديد العدوانية (مقياس جليسون ٨-١٠، مستند البروستات النوعي) < ٢٠ نانوغرام/مل، مرحلة الورم السريرية-٣

(PSA) في كل ٣ أشهر ويلزم تكرار التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير (mpMRI) وكذلك خزعة دمج البروستات في ١٢ و ٢٤ شهراً لتحديد ترقى سرطان البروستات الذي يتطلب علاجاً فعالاً (٢). وفقاً لبيانات البقاء على قيد الحياة في تجربة عشوائية مستقبلية نُشرت مؤخراً لمقارنة الاستئصال الجذري للبروستات، لا يمكن تحديد أي فرق كبير في المتابعة بعد ١٠ سنوات (٩). كان لدى المرضى في مجموعة المراقبة النشطة معدلاً أعلى للأورام النقيضية والحاجة العالية للعلاج بحرمان الأندروجين أثناء المتابعة، والتي، على الرغم من ذلك، لم ينتج عنها انخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة.

يمثل استئصال البروستات الجذري بالتنظير بمساعدة الروبوت مع استبقاء الاعصاب العلاج الجراحي المختار في الأمراض منخفضة الخطورة (١٠، ١١). يبلغ متوسط وقت الجراحة حوالي ساعتين مع متوسط فقدان الدم أقل من ٢٥٠ مل ومعدل نقل الدم قبل الجراحة أقل من ٣،٠٪. معدلات الاستمساك والفحولة هي في ٩٤٪ و ٧٥٪ بين المرضى الذين خضعوا للجراحة في مركز جامعة كولونيا. فيما يتعلق بالعلاج الإشعاعي، يمكن مناقشة العلاج الإشعاعي المعدل الشدة (IMRT) مع العلاج الإشعاعي

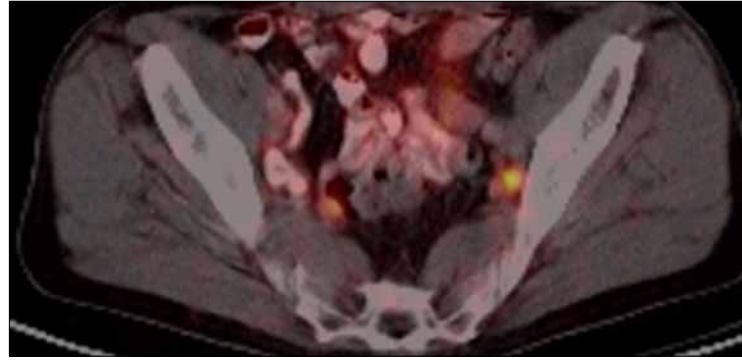


Fig. 3: Loco-regional relapse of prostate cancer with an intrapelvic lymph node metastases identified on ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

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

Treatment of Metastatic PCa

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

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

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

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

Management of Relapsing PCa

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

في حالة الإصابة بمرض نقيلي أو امتداد خارج البروستات، يكون العلاج الموضعي مسبقاً قبل ٦ أشهر بعلاج الحرمان الجهازي من الاندروجين وذلك لتقليل حجم الورم وتسهيل العلاج الموضعي.

علاج سرطان البروستات النقيلي

يتم تشخيص حوالي ١٠٪ من الرجال المصابين حديثاً بسرطان البروستات وحوالي ٥٠٪ من الرجال بعد العلاج الموضعي بمرض نقيلي يتوضع عادة في العقد اللمفية في الحوض أو العقد خلف الصفاق و/أو في الجهاز الهيكلي. يمثل العلاج الجهازي بالحرمان من الأندروجين بالإضافة إلى الأدوية المضادة للهرمونات مثل ابيراتيرون، أو ابالوتاميد، أو اينزالوتاميد أو العلاج الكيماوي الجهازي بعقار دوسيتاكسيل العلاج المختار (٢). يحتاج نوع العلاج القائم على المشاركة إلى المناقشة مع المريض وسوف يحتاج إلى اظهار تركيز المستضد البروستاتي النوعي بالمصل، وعبء المرض النقيلي، ووجود الأعراض والأمراض المصاحبة.

(cT٣) (بالجس) مما يتطلب مشاركة ذكية وسلسلة من خيارات العلاج الموضعية والجهازية لإحداث السيطرة على السرطان على المدى الطويل. قبل اتخاذ القرار بشأن نوع العلاج الموضعي – سواءً الاستئصال الجذري للبروستات أو العلاج الإشعاعي – يجب تقييم الامتداد الموضعي لسرطان البروستات وتحري وجود نقائل موضعية أو ناحية أو جهازية بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المعايير (mpMRI) والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بقائفة المستضد الغشائي الخاص بالبروستات (PSMA-PET) / التصوير المقطعي المحوسب (CT) على التوالي (الشكل ١ و ٢).

إذا لم يكن هناك دليل على وجود مرض نقيلي أو امتداد كبير خارج البروستات، تجري مناقشة الخيارات العلاجية مع المريض حول استئصال البروستات الجذري مصحوبة مع استئصال العقد اللمفية الحوضي الموسع أو العلاج الإشعاعي المشترك مع علاج الحرمان من الاندروجين (١٥-١٨).



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

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

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

في المرضى الذين يعانون من مرض نقيلي منخفض الحجم، يبرز مفهوم العلاج بإنقاص الحجم الخلوي الموضعي من أجل الاستئصال الجذري للبروستات، وهو نهج علاجي طوره مركز جامعة كولونيا (UOCC)، أو العلاج الإشعاعي بعد ٦ أشهر من العلاج الجهازي التمهيدي المساعد إلزامياً وذلك لتحسين البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل (١٩، ٢٠).

تتضمن مفاهيم العلاج الفردية الإضافية العلاج بالربيطة الشعاعية بقائفة المستضد الغشائي الخاص بالبروستات واللوتيتيوم^{١٧٧} الذي يعطى كعلاج وريدي على فترات تمتد من ٣ إلى ٤ أشهر (٢١). وثمة خيار آخر يتمثل في العلاج الشخصي استناداً إلى التوصيف

تدبير سرطان البروستات الناكس سيتعرض حوالي ثلث المرضى لانتكاس المستضد البروستاتي النوعي بعد العلاج الموضعي لسرطان البروستات. تتوفر العديد من الخيارات العلاجية، التي يتطلب الاختيار من بينها الاستناد إلى مستوى المستضد البروستاتي النوعي بالمصل،

الجيني لخزعات الأنسجة المأخوذة من المواقع النقيلية المترقية (٢٢، ٢٣، ٢٤). واستناداً إلى نوع الطفرات القابلة للعلاج، يمكن تطبيق خيارات علاجية مختلفة تشمل مثبطات بوليميراز أدينوزين ثنائي الفوسفات-ريبوز المتعدد (PARP)، وعلاج الأورام المناعي، والعلاج بالأجسام المضادة وما إلى ذلك.

Literature

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

ووقت تضاعف عيار المستضد البروستاتي النوعي، ومدى درجة سرطان البروستات وقيمة جليسون في وقت التشخيص الأول، ونوع العلاج الموضعي، والأمراض المصاحبة. يمكن السيطرة بنجاح على المرض الناكس موضعياً التالي للعلاج الإشعاعي عن طريق استئصال البروستات الإنقاضي الجذري أو بواسطة الاجتثاث بالموجات فوق الصوتية عبر الإحليل الموجّه بالتصوير بالرنين المغناطيسي (تولسا برو) (٢٥)، ٢٦، الشكل ٢). يمكن السيطرة على انتكاسات الموضعية الناحية عن طريق الجراحة الإنقازية أو العلاج الإشعاعي التجسيمي أو العلاج الإشعاعي بالمشروط الشعاعي (٢٧-٢٩، الشكل ٣). يمثل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بقائفة المستضد الغشائي الخاص بالبروستات مع الغاليوم^{٦٨} (٦٨Ga-PSMA-PET)/التصوير المقطعي المحوسب (CT) التشخيص الأساسي لكشف المرضى المصابين بالأورام النقيلية الموضعية والناحية والجهازية (الشكل ٤) من أجل تحديد أفضل نهج علاجي لهم.

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

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

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

مكملات فيتامين D – لماذا، والكمية، والمدة ؟

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

Abstract

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

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

Introduction

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

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

الخصوص. ويوجد بنسبة تصل حتى ٨٠٪ من دول الشرق الأوسط، وبين ٣٠ إلى ٦٠٪ من دول غرب وجنوب وشرق أوروبا. تشمل المجموعة المعرضة للمخاطر الأطفال الصغار والمراهقين والحوامل وكبار السن والمهاجرين ذوي البشرة الملونة في أوروبا. في حين أن تأثير مكملات فيتامين D٣ على العظام والعضلات مؤكد بشكل جيد، إلا إن التأثيرات المتعددة خارج الهيكل العظمي يتم تأكيدها فقط في دراسات الارتباط قبل السريري والوبائي ويجب تأكيدها من خلال دراسات كبيرة مضبوطة بالشاهد طويلة المدى.

المقدمة

إن نقص فيتامين D٣ شائع جداً في جميع أنحاء العالم – حتى إن بعض المؤلفين يتحدثون عن جائحة نقص فيتامين D [١]. ولا يصح هذا القول فقط في البلدان التي لا تسمح تقاليدها عادة للفتيات والنساء على وجه الخصوص بتعرض بشرتهن لأشعة الشمس، ولكن أيضاً في البلدان الغربية وخاصة في البلدان التي لا تزيد فيها مدة ضوء الشمس عن بضع ساعات

الكلمات المفتاحية: فيتامين D٣، كالسيتريول، ١,٢٥ هيدروكسيلان، هرمون جارات الدرق، التأثيرات خارج العظام، داء السكري، عدوى الجهاز التنفسي، أمراض المناعة الذاتية

الملخص

فيتامين D٣ هو طليعة الهرمون النشط لفيتامين ١,٢٥ ثنائي هيدروكسيل فيتامين D٣ (كالسيتريول) وصيغته الكيميائية 1,25 (OH)₂D3. هذا الهرمون مهم لتنظيم وظيفة جميع الأعضاء، وخاصة العظام، وكذلك الجهاز المناعي الذي يعمل من وراء الأعضاء الأخرى. لا يمكن تأمين كمية فيتامين D٣ اللازمة للجسم بواسطة الطعام العادي، ولكن يجب تكوين حوالي ٨٠٪ منه من خلال تعريض الجلد لأشعة الشمس وبكل الأحوال، ونظرًا للعديد من الأسباب، فإن متوسط التعرض للشمس يكون قصيرًا للغاية بحيث لا يكفي لتصنيع فيتامين D٣ في معظم البلدان. يشيع نقص فيتامين D٣ الأقل من ٥٠ نانو مول/لتر (٢٠ نانوغرام/مل) ليس فقط في أوروبا، ولكن في الشرق الأوسط على وجه

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

The current questions that arises for the general physician are:

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

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

systemic and cellular effects of Vitamin D3 known until now.

Synthesis and Effects of Vitamin D

Only the short-wavelength-light (280-315 nm; UV-B) of the sun converts 7-Dehydro-cholesterol to Vitamin D3 (Cholecalciferol) within the keratinocytes of the skin, where most of the natural Vitamin D3 is produced [5]. This process is hindered by dark cloths and skin, sun-blocker with a factor above 10 or fine dust and pollution. Only around 20% of the Vitamin D3 that is necessary can be covered by the usual Western or Asian diet, which might be slightly improved by the regular consumption of fat fish from cold sea or cod oil.

Cholecalciferol is hydroxylated to the prohormone 25(OH)D3 by the 25-Hydroxylase (CYP27A1) of the Liver, which is also a storage for the prohormone. Bound to DBP (Vitamin D binding protein) the prohormone is transported to the kidney, where it is hydroxylated to 1,25 (OH)₂D or Calcitriol, the active Vitamin D3 hormone by the 1-alpha hydroxylase (CYP 27B1).

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

- متى يحتاج الشخص لإجراء اختبار فيتامين D ؟
- ما مستويات فيتامين D₃ التي ينبغي تحقيقها ؟
- ما الجرعات التي ستكون ضرورية وما مدتها ؟
- هل يُعد تعويض فيتامين D₃ بجرعات أعلى ضروريًا لبعض التأثيرات خارج الهيكل العظمي على الرغم من عدم وجود دليل علمي كافٍ حتى الآن ؟
- ستناقش هذه الاسئلة بعد إلقاء نظرة عامة موجزة على التركيب، والآثار الجهازية والخلوية لفيتامين D₃ المعروفة حتى الآن.

تكوين فيتامين D وآثاره
يحوّل ضوء الموجة القصيرة (280-315 نانومتر; UV-B) للشمس -7- ديهيدرو الكوليسترول إلى فيتامين D₃ (كوليالكسيفيرول) داخل الخلايا الكيراتينية في الجلد، حيث يتم إنتاج معظم فيتامين D₃ الطبيعي [5]. تتعوق هذه العملية الملابس الداكنة والجلدية، والواقيات الشمسية ذات العامل أعلى من 10 أو الغبار الدقيق والتلوث. يمكن تغطية حوالي 20٪ فقط من فيتامين D₃ الضروري بالنظام الغذائي الغربي أو الآسيوي المعتاد، والذي قد يتحسن قليلاً من خلال الاستهلاك المنتظم للأسماك الدهنية من البحر البارد أو زيت سمك القد.

يوميًا [2]. كان تلين العظام لدى الأطفال وتخلخل العظام لدى كبار السن ضمن التركيز في العديد من التجارب السريرية الاستباقية المضبوطة بالشاهد. أكدت النتائج أهمية تناول مكملات فيتامين D₃ و الكالسيوم في هذه المجموعات المعرضة للخطر. تلخّص الإرشادات الدولية توصيات الوقاية [2]. ومع ذلك، نُشرت خلال العقود الماضية، العديد من المقالات حول الآثار المتعددة المفترضة خارج الهيكل العظمي لفيتامين D₃ بناءً على الدراسات قبل السريرية والوبائية [3]. استخدمت معظم التجارب السريرية جرعات من مكملات فيتامين D₃ أعلى مما هو موصى به لحفظ صحة العظام. إن نتائج هذه الدراسات غير مؤكدة، لأن معظم هذه الدراسات المنشورة حتى الآن كانت ضعيفة وكانت تجارب قصيرة المدة فقط. لتأكيد الاستفادة من الجرعات الأعلى من مكملات فيتامين D₃ التي من المفترض أن تكون مفيدة في الوقاية، وفي تحسين أو حتى علاج الأمراض الشائعة، فمن الضروري إجراء تجارب كبيرة والأهم أن تكون على مدار أكثر من 5 سنوات [4]. هذه الدراسات باهظة الثمن ولا يمكن تمويلها إلا من قبل مؤسسات الصحة العامة. الأسئلة الحالية التي تُطرح على الطبيب العام هي:

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

Nearly every cell has a nucleus receptor (VDR) for Calcitriol but also expresses the 1-alpha Hydroxylase on the surface, so it can convert the prohormone 25(OH)D3 to active Vitamin D3 hormone on its own. The Calcitriol secreted from the kidney apparently is necessary for the regulation of Calcium- and Phosphate-homeostasis, whereas the local activation of Vitamin D3 is used for the autocrine regulation of the cell-function and metabolism. Around 6000 genes, which corresponds to approximately 3% of the human genome, are under direct or indirect control of Calcitriol [6]. There are also membrane-receptors for Calcitriol that are responsible for non-genomic effects, especially the regulation of the

intracellular metabolism. Within the last decades around 4500 scientific articles were published on Vitamin D3 in cell-biological- and animal studies. Vitamin D3 is supposed to influence widespread diseases like cancer, arteriosclerosis, diabetes, autoimmune diseases and infections [5, 7, 8]. In a recent meta-analysis significant lower mortality rates in populations with higher Vitamin D3 serum levels had been described [9]. This, however, might also be because healthier life-style and more outdoor activity as a confounder and not only Vitamin D3 itself. Vitamin D3 supplementation also may improve the mood of the elderly, especially those with very low Vitamin D3 levels [10]. However, for the scientific confirmation of those effects of Vitamin D placebo-controlled randomized studies are needed [5]. Therefore, these prevention-studies have to be carried out over a longer period of time as chronic diseases like diabetes mellitus, cardiovascular diseases, carcinoids, rheumatic diseases, skin-diseases and dementia develop over a longer time.

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

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

تحتوي كل خلية تقريباً على مستقبلات النواة (مستقبلات فيتامين د) لهرمون كالسيترول، ولكنها أيضاً تعبر عن ١- ألفا هيدروكسيلاز على سطحه؛ لذلك يمكنها تحويل طليعة الهرمون ٢٥ هيدروكسي فيتامين D٣ إلى الهرمون نشط لفيتامين D٣ من تلقاء نفسها.

من الواضح أن كالسيترول الذي تفرزه الكلية ضروري لتنظيم استتباب الكالسيوم والفوسفات، بينما يستخدم التنشيط المحلي لفيتامين D٣ لتنظيم الإفراز الذاتي لوظيفة الخلية والاستقلاب. يوجد حوالي ٦٠٠٠ جين، وهو ما يعادل ٣٪ تقريباً من الجينوم البشري، تحت السيطرة المباشرة أو غير المباشرة للكالسيترول [٦]. هناك أيضاً مستقبلات غشائية للكالسيترول المسؤولة عن التأثيرات غير الجينومية، وخاصة تنظيم الاستقلاب داخل الخلايا.

خلال العقود الماضية، تم نشر حوالي ٤٥٠٠ مقالة علمية حول فيتامين D٣ في دراسات الخلايا البيولوجية والحيوانية. من المفترض أن يؤثر فيتامين D٣ على الأمراض المنتشرة مثل السرطان، تصلب العصيدي الشرياني، داء السكري، أمراض المناعة الذاتية والعدوى [٥، ٧، ٨].

يتم اقتران الهيدروكسيل ببوليكالسيفيرول لتشكيل طليعة الهرمون 25(OH)D3 بواسطة ٢٥-هيدروكسيلاز (CYP27A1) في الكبد، وهو أيضاً عبارة عن مخزن لطليعة الهرمون يرتبط بالبروتين الرابط لفيتامين دال (DBP) حيث ينتقل طليعة الهرمون إلى الكلى، حيث يتم عملية هيدروكسيل إلى 1,25 (OH)₂D وهو الهرمون النشط لفيتامين D٣ بواسطة ١- ألفا هيدروكسيلاز (CYP 27B1).

في حين أن كالسيترول، وهو الفيتامين D٣ النشط ذو العمر النصفى القصير جداً يتراوح من ٤ إلى ٦ ساعات، فإن طليعة الهرمون وهو ٢٥ هيدروكسي فيتامين D٣ ذو عمر نصف يتراوح من ٢ إلى ٣ أسابيع، لذلك فهو أفضل معلمة لاختبار حالة فيتامين D٣ للشخص. عندما يكون الكالسيوم أو كالسيترول مرتفعاً، سيتم تثبيط الهرمون الدرقي (PTH) وتعطيل ٢٥ هيدروكسي فيتامين D٣ بواسطة ٢٤ هيدروكسيلاز (CYP24R1) إلى الهرمون غير النشط ٢٤، ٢٥ هيدروكسي فيتامين D٣ وإطراحه بواسطة الكبد. يضمن ذلك أن انتاج هرمون فيتامين D٣ النشط يتوافق دائماً مع المتطلبات [٥]. هذا مثال على حلقة أو دارة تحكم مثالية من الغدد الصماء، تشبه استقلاب الهرمونات الدرقيّة.

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

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

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

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

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

(DBP). يمكن من خلال الفحوصات المناعية المستخدمة بشكل روتيني، قياس إجمالي فيتامين D3 فقط على الرغم من أن الجزء الحر فقط هو الفعال بيولوجياً. لذلك، يجب تفسير نتائج تركيز فيتامين D التي تم الحصول عليها عن طريق المقاييس المناعية بدقة. إن التأثير المعروف والأكثر تحليلاً لفيتامين D3 هو وظيفته في التحكم في استتباب الكالسيوم والفوسفات. يُعد كالكالسيوم الفيتامين D النشط فقط ضرورياً لامتناس الكمية الكافية من الكالسيوم في الأمعاء. ونظراً لأن مستويات الكالسيوم الطبيعية في البلازما ضرورية للحياة الطبيعية، سيتم تحرير هرمون جارات الدرق PTH، كما هو موضح أعلاه [5]. ومن هذه الحلقة الارتجاعية السلبية، يمكن الحصول على النطاق الطبيعي لفيتامين D3. ولكن هذا الأمر صحيح فقط إذا كان تناول الكالسيوم كافياً وكانت وظائف الكلى طبيعية. يؤدي ارتفاع مستوى هرمون الغدة جارة الدرقية (PTH) إلى عدم الكشف عن نقص فيتامين D. هذا هو السبب الأكثر شيوعاً لحدوث فرط جارات الدرقية الثانوي [5].

الجدول ١: تصنيف حالة فيتامين D [١٠]

في تحليل تلوي حديث، تم وصف معدلات وفيات أقل بكثير في السكان الذين لديهم مستويات أعلى لفيتامين D3 بالمصل [٩]. ومع ذلك، قد يرجع السبب في ذلك أيضاً إلى أن نمط الحياة الصحي وزيادة النشاط الخارجي في الهواء الطلق كأمر محير بينهما وليس فقط فيتامين D3 نفسه. قد تحسن كمالات فيتامين D3 أيضاً من مزاج كبار السن، وخاصة الذين لديهم مستويات منخفضة جداً من فيتامين D3 [١٠]. ومع ذلك، للحصول على تأكيد علمي لتلك التأثيرات من الدراسات العشوائية المضبوطة بفيتامين D والدواء الوهمي [٥]. لذلك، يجب إجراء هذه الدراسات الوقائية على مدى فترة زمنية أطول حيث أن الأمراض المزمنة مثل داء السكري، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والأورام السرطانية، وأمراض الروماتيزم، وأمراض الجلد، والخرف تتطور على مدى فترة زمنية أطول. النطاق الطبيعي والقيم المرجعية لـ 25(OH)D3 إن فيتامين D3 ومستقلباته في الأساس عبارة عن دهون، ولذلك فهي غير قابلة للذوبان في الماء، وتحتاج إلى بروتين محدد للتنقل، وهو ما يسمى بالبروتين الرابط لفيتامين D

Table 2: Recommended Vitamin D intake [11]

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

RDA = Recommended Daily Acquisition; UL = Upper Limit Daily Intake

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

How Much Vitamin D is Needed to Prevent Osteoporotic Fractures?

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

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

Falls are the major risks factors for fractures in osteoporosis. Therefore, it is important to examine if a Vitamin D3 substitution can reduce the risk of falls. The risk of falls in elderly can be reduced significantly (ca. 19%), but only if a Vitamin D level of > 60 nmol/l (> 24 ng/ml) will be achieved [17]. Bolus-injections of 500 000 U of Vitamin D3 increase the risk of falls and are not recommended. A cost-benefit analysis of the hitherto existing data suggest a yearly cost-reduction in the European Union of 5.7 billion € when supplementing all elder people (65 +) with Vitamin D and Calcium in the above-mentioned doses [18].

What About Studies on Extraosseous Effects? Diabetes Mellitus

As explained above, the DNA

لفيتامين D3، حيث قد تكون هناك حاجة إلى جرعات أعلى [١١] (الجدول ٢). ومع ذلك، لا يعني هذا أنه ينبغي إعطاء مكملات فيتامين D3 لجميع الأشخاص، بل تُعطى فقط للأشخاص الذين لا يستطيعون تعريض بشرتهم للشمس لأي سبب من الأسباب. حيث أن الجلد هو المصدر الرئيسي للإمداد الطبيعي لفيتامين D3. عند تعريض الذراعين والساقين (ما يعادل ١٨٪ من سطح الجسم) للشمس لمدة ١٥ دقيقة تقريباً دون استخدام واقية أشعة الشمس، يمكن تصنيع وتخزين فيتامين D3 بمقدار ٢٠٠٠ إلى ٤٠٠٠ وحدة دولية [١٢].

ما مقدار فيتامين D المطلوب للوقاية من الكسور العظمية؟ توصي المبادئ التوجيهية لجمعية تخلص العظام الدولية بتناول

الجدول ٢: الجرعة الموصى بها من فيتامين D [١١]

عندما يكون مستوى فيتامين D3 هو ٧٥ نانو مول لكل لتر (٣٠ نانوغرام لكل مل)، كانت مستويات هرمون الغدة جارة الدرقية (PTH) لجميع الأشخاص في بدء الدراسة تقريباً طبيعية. عندما يكون مستوى فيتامين D3 بين ٢٠ و ٧٥ نانو مول لكل لتر (١٢-٣٠ نانوغرام/مل) كان لدى ١٠-٣٠٪ من الأشخاص في بدء الدراسة فرط جارات الدرقية الثانوي، وعندما كانت المستويات أقل من ٢٠ نانو مول لكل لتر (١٢ نانوغرام/مل) أكثر من ٣٠٪ من الأشخاص لديهم زيادة في هرمون الغدة جارة الدرقية (PTH). لذلك يجب أن يكون مستوى فيتامين D3 الطبيعي أعلى من ٧٠-٨٠ نانو مول لكل لتر (٢٨-٣٢ نانوغرام/مل). توصي الجمعيات بهذه القيم لعلاج الأمراض العظمية [٥] (الجدول ١). يعتبر فريق الخبراء في معهد الطب (Institute of medicine) أن القيم مثل < ٥٠ نانو مول لكل لتر (٢٠ نانوغرام لكل مل) كافية. من المفترض أن تكون القيم المنخفضة (> ٣٠ نانو مول/لي/١٢ نانوغرام/مل) غير كافية للعظام، وربما تكون مصحوبة أيضاً مع تلين العظام أو الكساح لدى الأطفال والمراهقين. بينما يركز معهد الطب بشكل أساسي على صحة العظام، تركز جمعيات الغدد الصماء أيضاً على الآثار المحتملة خارج العظام

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

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

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

Type 1 diabetes is common in regions with lower Vitamin

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

Obesity

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

من مخاطر السقوط. يمكن تقليل مخاطر السقوط لدى كبار السن بشكل كبير (حوالي ١٩٪)، ولكن فقط إذا تم تحقيق مستوى فيتامين دال < ٦٠ نانومول/لتر (< ٢٤ نانوغرام/مل) [١٧]. تزيد الحقن بالدفش التي تحتوي على ٥٠٠ وحدة من فيتامين D٣ من مخاطر السقوط ولا يوصى بها. يشير تحليل نسبة الفائدة إلى التكلفة للبيانات الموجودة حتى الآن إلى انخفاض التكلفة السنوية في الاتحاد الأوروبي بمقدار ٥,٧٠٠,٠٠٠,٠٠٠ يورو عند إعطاء المكملات لجميع كبار السن (٦٥ سنة وما فوق) الخاوية على فيتامين D والكالسيوم في الجرعات المذكورة اعلاه [١٨].

ماذا عن الدراسات حول التأثيرات خارج العظام؟

الداء السكري
كما هو موضح أعلاه، فإن الحمض النووي لجميع الخلايا في الجسم له نطاق ارتباط بمادة كالسيتريول، ومعظم الخلايا أيضاً تعبر عن ذلك بمستقبلات الغشاء. حتى إن بعض الخلايا مثل الخلايا الجذرية في البنكرياس تعبر عن ١-ألفا-هيدروكسيلز لتنشيط فيتامين D٣ [٥]. يزيد فيتامين D٣ من إشارة تكوين الإنسولين وإطلاقه كما هو موضح في تجارب زراعة الخلايا. ومن هنا، يمكن افتراض أن

مكملات تحتوي على ٨٠٠-١٠٠٠ وحدة من فيتامين D٣ و ١٠٠٠ ملغم من الكالسيوم (ويشمل الكالسيوم الذي تتناوله التغذية) للوقاية من تخلخل العظام بعد انقطاع الطمث [١٣، ١٤]. حاولت دراستان اثنتان من دراسات التحليل التلوي المنشورة حديثاً الإجابة على السؤال عما إذا كانت هذه المكملات يمكن أيضاً أن تقي من الكسور العظمية. لم تتمكن المكملات الغذائية من فيتامين D٣ فقط (حوالي ٨٠٠ وحدة) من تقليل حدوث الكسور بشكل كبير، ولكن مع تعويض الكالسيوم (١٠٠٠-١٢٠٠ غم)، انخفض حدوث الكسور كثيراً. في البالغين الذين تزيد أعمارهم عن ٦٥ عاماً، كانت نسبة انخفاض جميع الكسور ١٥٪ وانخفضت نسبة كسور الورك ٣٠٪ [١٥]. وأكد تحليل تلوي أحدث هذه النتائج، ولكن كانت نسبة انخفاض جميع الكسور ١٦٪ فقط ونسبة انخفاض كسور الورك ٦٪ [١٦]. يمكن تفسير هذا الاختلاف من خلال اختيار المشاركين. استبعد الأشخاص الذين يعيشون في دور رعاية المسنين والمرضى المصابين بكسور عظمية سابقة في التحليل التلوي الأخير [١٦]. تُعتبر حالات السقوط عوامل الخطر الرئيسية لكسور تخلخل العظام. لذلك، من المهم اختبار ما إذا كان تعويض فيتامين D٣ يمكن أن يقلل

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

Autoimmune Thyroiditis

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

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

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

Acute Respiratory Infections

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

بإصابتها بشكل تلقائي بدء السكري من النوع الأول، فإن التعويض بعقار كالسيتريلول يؤخر ظهور المرض [٥]. أظهر التحليل التلوي لسبع تجارب مضبوطة بالشاهد، بما في ذلك المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً ببدء السكري من النوع الأول، ويتراوح عمرهم بين ٥ و ٣٨ عامًا (العدد= ٢٨٧) وتم دعمهم إما بـ ١ ألفا كالسيديول أو فيتامين D٣ مقارنة بالدواء الوهمي، زيادة كبيرة في قيم البيبتيد C الصيامي، وكذلك انخفاض جرعات الإنسولين اللازمة لضبط مستوى السكر في الدم. تراوحت فترة الملاحظة بين ٤ أسابيع وحتى سنة واحدة. لذلك، هذا مجرد تلميح، ولكن لا توجد بيانات مؤكدة، بأن تعويض فيتامين D٣ يمكن أن يطيل ما يسمى "شهر العسل" للنوع الأول لداء السكري [٢٠].

السمنة

تترافق السمنة بانخفاض مستويات فيتامين D٣ وارتفاع معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري. لم يتمكن التحليل التلوي لنتائج ٢٦ دراسة عشوائية من تحديد تأثير فيتامين D٣ في جرعات مختلفة تتراوح من ٨٠٠ إلى ٤٠٠٠ وحدة يوميًا على مؤشر كتلة الجسم أو محتوى دهون الجسم، حتى لو لم يكن في المجموعة الفرعية من المرضى الذين يتلقون

فيتامين D٣ يمكن أن يقلل من الإصابة ببدء السكري من النوع الثاني. في دراسة مبادرة صحة المرأة (WHI)، تضمنت دعم ٣٣٩٥١ امرأة تتراوح أعمارهن بين ٦٠ و ٨٠ عامًا إما بـ ٤٠٠ وحدة من فيتامين D زائدًا ١٠٠٠ ملغم من الكالسيوم أو الدواء الوهمي لمدة ٨ سنوات. كانت نسبة الالتزام ٨٠٪، ولكن لم يكتشف أي فرق في معدل حدوث الداء السكري من النوع الثاني [١٩]. في المقابل، أظهر تحليل تلوي لـ ٢١ دراسة بالملاحظة أنه من خلال المتابعة التي استمرت من ٥ إلى ٢٥ عامًا، كان الأشخاص الذين لديهم القيم الأعلى من فيتامين D لديهم أقل معدل للإصابة ببدء السكري من النوع الثاني [١٠]. ومع ذلك، يجب التأكيد مرة أخرى على أن ارتفاع مستويات فيتامين D٣ قد يرتبط بنمط الحياة الأكثر صحة وبتكرار ممارسة الرياضة في الهواء الطلق، مما قد يقلل ذلك أيضًا من حدوث داء السكري.

يشيع داء السكري من النوع الأول في المناطق التي تنخفض فيها مستويات فيتامين D. قلل تعويض فيتامين D٣ عند الأطفال الذين يعانون من الكساح من خطر الإصابة ببدء السكري من النوع الأول. في الفئران المصابة ببدء السكري بدون بدانة والمعروفة

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

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

Cardiovascular Diseases and Carcinoma

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

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

بارتفاع معدل الإصابة بـ AIT [٢٢]. في دراسة استباقية اصغر، أجريت باستخدام الدواء الوهمي المعطى لـ ٤٢ امرأة فقط من اللاتي كن يعانين من AIT، تم علاجهن بـ ٥٠٠٠٠ وحدة من فيتامين D٣ اسبوعياً لمدة ٣ اشهر. لم تنخفض تركيزات أضداد TPOAb فقط بشكل كبير، ولكن أيضاً تركيزات الهرمون المنبه للدرق (TSH) [٢٣].

أظهر تحليل تلوي لـ ٢٦ دراسة قائمة على الملاحظة تضاعف حدوث داء غريفز (الدراق الجحوظي) لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات فيتامين D [٢٤]. ومع ذلك، لم تتمكن دراسة تدخل استباقية واحدة أصغر من تأكيد التأثير على معدل نكس الإصابة بداء غريفز (الدراق الجحوظي). كانت معايير الإدراج للمرضى الذين يعانون من داء غريفز (الدراق الجحوظي) هي السواء الدرقي بالوقت الحالي بعد العلاج بمضادات الدرقيّة، وكانت مستويات فيتامين D٣ أقل من ١٢.٦ نانوغرام/مل. تم تضمين ٢١٠ مريضاً، والتي تم تقسيمها إلى مجموعتين، واحدة تم تعزيزها بفيتامين D٣، بجرعة تتراوح من ١٠٠٠ إلى ٢٠٠٠ وحدة في اليوم لمدة ١٢ شهراً، وكانت المجموعة الأخرى بمثابة الشاهد. على الرغم من أن متوسط مستويات فيتامين

جرعات أعلى ولفترة أطول. ومع ذلك، كان لدى المرضى الذين شملتهم الدراسة في البداية مؤشر كتلة جسم متوسط ويبلغ ٢٩,٣ (٢٧,٥ – ٣٢,١)، ومتوسط أعمارهم ٦٠ عاماً (٤٨,٨ – ٦٨)، وعولجوا على مدار فترة تبلغ ١٢ شهراً في المتوسط (٦ – ٣٦) بجرعات مختلفة من فيتامين D٣ أو الدواء الوهمي [٢١]. وكما هو الحال في معظم الدراسات التي أجريت على التأثيرات خارج العظام لفيتامين D٣، كانت المدة وجرعة فيتامين D٣ وعمر المرضى متغايرة للغاية، وبالتالي لا يمكن التوصل إلى استنتاج نهائي.

التهاب الغدة الدرقيّة المناعي الذاتي

التهاب الغدة الدرقيّة المناعي الذاتي (AIT) هو أكثر أنواع الأمراض المناعية الذاتية المنحصرة بأعضاء محددة شيوعاً، حيث يصيب حوالي ١٠٪ من جميع النساء و ٢٪ من جميع الرجال. أظهرت العديد من الدراسات الرصدية (القائمة على الملاحظة) زيادة خطر نقص فيتامين D٣ في تطور التهاب الغدة الدرقيّة المناعي الذاتي. تم اكتشاف وجود علاقة عكسية بين مستويات فيتامين D٣ في المصل وأضداد TPOAb وأضداد TgAb. ترتبط بعض مستقبلات فيتامين D متعددة الأشكال

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

Conclusion

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

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

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

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

التأثير الوقائي أعلى [٢٦]. حالياً، بسبب جائحة فيروس كورونا (كوفيد-١٩) SARS-CoV-2، يلعب هرمون فيتامين D٣ دوراً مهماً في تحسين كفاءة المناعة الفطرية والتكيفية [٢٧]. بالإضافة إلى ذلك، والاكتر أهمية، أنه قد يقلل من حدوث عاصفة سيتوكين أثناء الإصابة بعدوى فيروسية (للاطلاع على المراجعة الشاملة، انظر [٢٧]). يمكن تقليل الإصابة بعدوى الفيروسات مثل عدوى فيروس كوفيد-١٩ (SARS-CoV-2) والإنفلونزا بشكل كبير عن طريق مكملات فيتامين D٣ [٢٨، ٢٩].

أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان
هناك العديد من الدراسات قبل السريرية التي تتضمن فيتامين D٣ للوقاية من التصلب الشرياني أو السرطان، ولكن لم يتم إجراء سوى تجارب سريرية صغيرة وقصيرة الأجل. ولهذا السبب، بدأ معهد الطب في الولايات المتحدة دراسة كبيرة شملت ٢٥٨٧١ من الرجال < ٥٠ عاماً والنساء < ٥٥ عاماً، بما في ذلك ٥٠٠٠ من الأمريكيين من أصل أفريقي. كانت نقاط النهاية الأولية سرطانات غازية أو أمراض القلب والأوعية الدموية الحادة مثل النوبة القلبية أو السكتة الدماغية أو الوفاة. وكانت نقاط النهاية

D٣ في المجموعة التي تتناول المعيضات كان ٢٦ نانوغرام/مل طوال الوقت حتى تناولت مدة حدوث الانتكاس بشكل ملحوظ ولكن لم يتم منعه [٢٤]. أيضاً، بالنسبة إلى أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل أديسون أو متلازمات المناعة الذاتية متعددة الغدد الصماء، تظهر الدراسات القائمة على الملاحظة وجود علاقة عكسية بين فيتامين D وحدوث المرض. ومع ذلك، لا توجد دراسات تدخلية جيدة كافية [٢٢].

الأخماج (العدوى) التنفسية الحادة من المعروف منذ قرون أن التعرض لأشعة الشمس قد يحسن مسار المرض الجرثومي مثل الجذام والسل. تكون العدوى الفيروسية أكثر تكراراً خلال اشهر السنة التي يقل فيها التعرض لضوء الشمس. هناك العديد من الدراسات الرصدية التي تظهر وجود علاقة بين نقص فيتامين D٣ وحدوث أمراض الجهاز التنفسي المعدية. لذلك، أجريت تجارب تدخلية استباقية، وأكد تحليل تلوي حديث مع ٢٥ من هذه الدراسات ان استمرار امداد فيتامين D٣ يوميا أو اسبوعيا، ولكن ليس استبدال البصلة، يمكن ان يقلل من خطر الإصابة بمرض تنفسي حاد. خاصة في المرضى الذين لديهم مستوى فيتامين D٣ > ٢٥ نانو مول لكل لتر، كان

Key Messages

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

Literature

1. Holick MF. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention Rev Endocr Metab Disord 2017; 18: 153-65
2. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol 2019; 180:23-54
3. Reid IR. What diseases are causally linked to Vitamin D deficiency? Arch Dis Child 2016; 101: 185-189
4. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willet W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res 2008; 23: 947-9
5. Pike JW, Christakos S. Pike JW, et al Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46:815-843
6. Carlberg C Vitamin D: A Micronutrient Regulating Genes. Curr Pharm Des. 2019;25:1740-1746
7. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. Epidemiol Rev. 2017;39:28-48
8. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46:1061-1094
9. Zhang Y, Fang F, Tang J et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019; 366: i4673 doi: 10.1136/bmj.i4673
10. Penckofer S, Byrn M, William Adams W et al. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2017; 2017: doi: 10.1155/2017/8232863
11. Bischoff-Ferrari H, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-Risk assessment of Vitamin D supplementation. Osteoporosis Int 2010;21:1121-1132
12. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: Common questions and answers. Am Fam Physician 2018; 97:254-260
13. Ross AC, Taylor CL, Yaktine A, Del Valle HB; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC National Academies Press. 2011
14. Lips P-Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications Endocr Rev 2001;22:477-501
15. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis Int 2016;27:367-376
16. Yao P, Bennett D, Maham M et al. Vitamin D and calcium for prevention of fracture. A systemic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2:e1917789
17. Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:680-684
18. Weaver CM, Bischoff-Ferrari H, Shahan CJ. Cost-benefit analysis of cal-

١٢ نانوغرام/مل. وبناء على ذلك، يمكن لنا أن نستنتج أنه يلزم تعويض فيتامين D٣ فقط، لما له من عواقب صحية إيجابية كبيرة عندما تكون مستويات فيتامين D٣ أقل من ١٢ نانوغرام/مل.

الاستنتاج

بما أنه يمكن قياس مستوى فيتامين D٣ بشكل روتيني، فإن النطاق الطبيعي غير محدد بشكل موحد بين مجتمعات الأطباء الاختصاصيين، وكذلك الجرعة اليومية الموصى بها من فيتامين D٣ غير محددة أيضاً. لذلك، من الصعب في بعض الأحيان على الأطباء العامين أن يقرروا متى يكون قياس فيتامين D٣ ضرورياً وما مقدار جرعة المكملات وما هي مدة تناولها [٣١].

ولتخاذ هذا القرار، من المهم معرفة انه يجب التمييز بين التأثيرات العظمية والتأثيرات خارج العظمية. هناك ما يكفي من الدراسات والتوصيات الموثقة جيداً المتعلقة بالتأثير العظمي، على سبيل المثال، الوقاية من تخلخل العظام بعد انقطاع الطمث باستخدام معيشتات فيتامين D٣ بجرعة تتراوح من ٨٠٠ إلى ١٠٠٠ وحدة في اليوم بالإضافة إلى ١٠٠٠ - ١٢٠٠ ملجم كحد أقصى من الكالسيوم، متضمناً كمية الكالسيوم التي تتناولها بالطعام [١١]. تعد هذه المكملات علاجاً مساعداً كافياً لتخلخل العظام بعد انقطاع الطمث، إلى جانب العلاجات المضادة لارتشاف العظم. هذا النظام مفيد أيضاً للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ٦٥ عاماً لوقايتهم من مخاطر السقوط والإصابة بالكسور، وخاصة كسور

الثانوية هي حدوث السرطان الخاص بالعَضو والوفاة بسبب السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى. تألف التدخل من مكملات غذائية تحتوي على ٢٠٠٠ وحدة من فيتامين D٣ يومياً إما مع ١ غرام من أوميغا ٣ أو الدواء الوهمي في تصميم ٢×٢. وكان اسمه "فيتامين D وأوميغا ٣ تريال" (VITAL) [٣٠]. كان من المقرر إجراء الدراسة لمدة ٥ سنوات. كانت مستويات فيتامين D التي تم تحقيقها ٤١ نانوغرام/مل في المجموعة الحقيقية و ٣٠،٨ +/- ١٠ نانوغرام/مل في المجموعة الوهمية. لا يوجد اختلاف كبير في جميع نقاط النهاية، على الرغم من أن جرعات فيتامين D٣ وعدد الحالات كانت كافية وطول فترة الملاحظة كافية. أظهرت دراسة مماثلة من نيوزيلندا أجريت على ٥١١٠ شخصاً فقط ممن تلقوا حقنة دفس من فيتامين D بعبارة ١٠٠٠٠٠ وحدة في الشهر على مدار ٣ سنوات، عدم انخفاض عدد حالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية أو الإصابة بالسرطان أو الوفاة. كان المستوى المنظور لفيتامين D٣ هو ٢٦،٥ +/- ٩ نانوغرام/مليلتر، والذي ظل ثابتاً في مجموعة الدواء الوهمي وزاد إلى ٤٦ نانوغرام/مليلتر في المجموعة الحقيقية [٣١]. في كلتا الدراستين، كانت مستويات فيتامين D٣ في مجموعات الدواء الوهمي مرتفعة نسبياً. في العديد من الدراسات السابقة القائمة على الملاحظة، ودراسات الأتراب والدراسات الاستباقية، كانت مستويات البداية على التوالي للدواء الوهمي أقل بشكل جلي، وغالباً ما تكون حوالياً

- cium and vitamin D supplementation. Archives of osteoporosis 2019;14:50 doi:org/10.1007/s11657-019-0589-y
19. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative Diabetes Care. 2008 Apr;31(4):701-7
 20. Gregoriou E, Ioannis Mamas I, Tzane-takou I, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Rev Diabet Stud 2017;14:260-268. doi: 10.1900/RDS.2017.14.260
 21. Chandler PD, Wang L, Zhang X et al. Effect if Vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews 2015; 73:577-593
 22. Bellan M, Andreoli L, Mele C, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of Vitamin D in autoimmunity: Focus on chronic autoimmune diseases. Nutrients 2020;12,789; doi:10.3390/nu12030789
 23. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, et al. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? Horm Metab Res 2019; 51:296-301
 24. Xu MY, Cao B, Yin J et al. Vitamin D and Graves' disease: A meta-analysis update. Nutrients 2015; 7: 3813-3927
 25. Cho YY, Chung XJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. Sci Rep 2020, 19,16 doi: 10.1038/s41598-019-55107-9
 26. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systemic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356:i6583 doi: org/10.1136/bmj.i6583
 27. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M et al MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY Vitamin D and COVID-19. EJE 2020: 183, R133-R147
 28. Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients. 2020 Aug 7;12:2358. doi: 10.3390/nu12082358.
 29. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2;12:988. doi: 10.3390/nu12040988
 30. Manson JAE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular diseases. New Engl J Med 2019; 380:33-44
 31. Scragg R, Khaw KT Toop L et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:e182178
 32. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: Common questions and answers. Am Fam Physician 2018; 97:254-260

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

¹roland.gaertner@med.uni-muenchen.de
²michaela.rippel@t-online.de

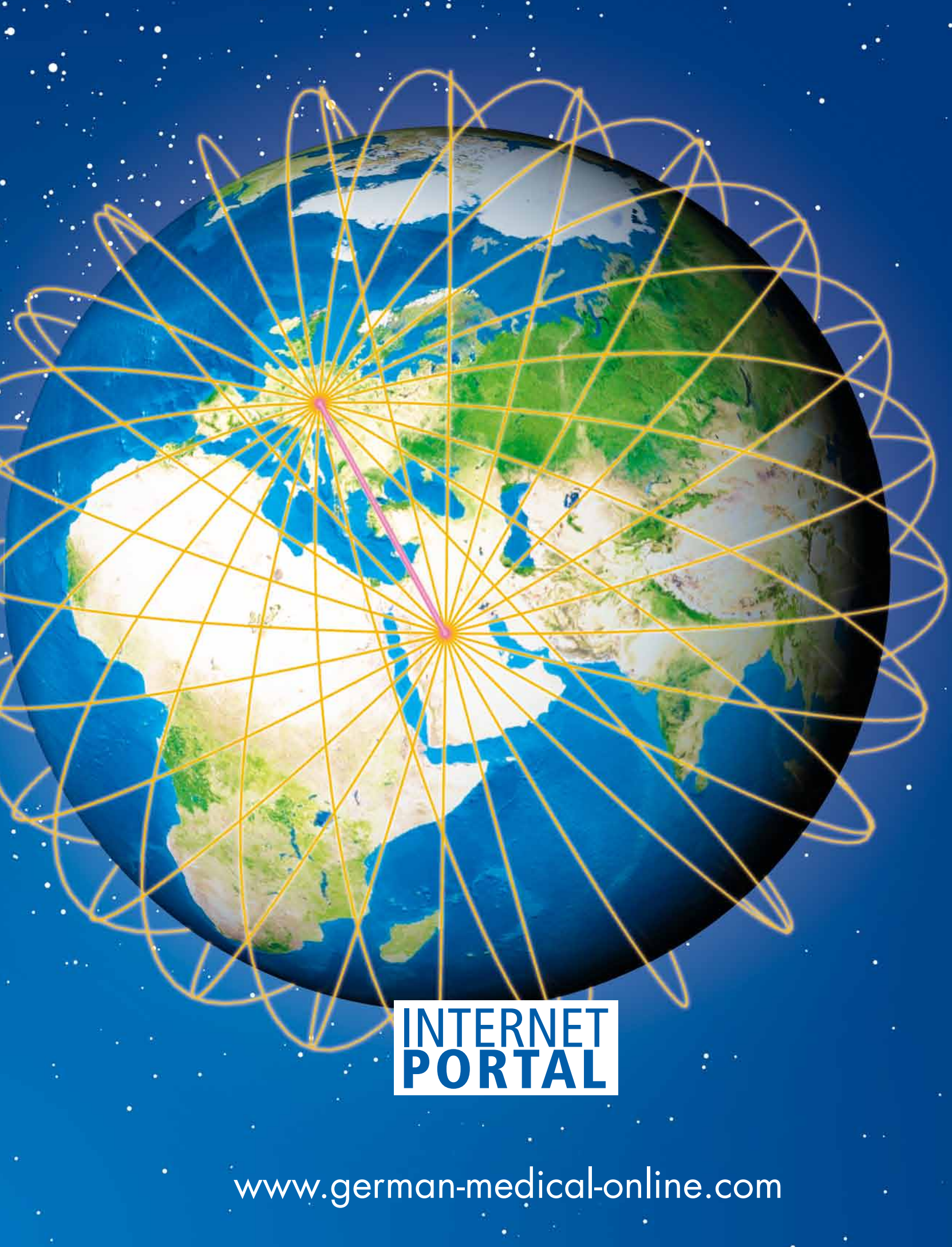
متعددة خارج العظام
• تُظهر العديد من دراسات القائمة على الملاحظة ودراسات الارتباط وجود تزامن بين انخفاض مستويات فيتامين D³ والإصابة بالعديد من الأمراض المزمنة
• تُعد التجارب السريرية الاستباقية طويلة المدى إلزامية في المستقبل لتأكيد جميع الآثار خارج العظام لهرمون فيتامين D³.
• ومع ذلك، يجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من فيتامين D³ (>20 نانوغرام/مل) بالفعل مُعيزات فيتامين D³ بجرعة تتراوح بين 2000 و 4000 وحدة من فيتامين D³ على الأقل خلال فصل الشتاء.
• تحتاج النساء اللاتي لا يُسمح لهن عادة بتعريض بشرتهن للشمس إلى مكملات فيتامين D³ (1000-2000 وحدة/يومياً) خلال حياتهن.

¹Medical Clinic IV
²Radiology City Centre
University Hospital, LMU Munich
Ziemssenstrasse 1
80336 München, Germany

الورك كما هو موضح في تحليلين لتولين حديثين [١٥، ١٦].
ومع ذلك، إذا كان هناك شخص ما يعاني من أمراض مزمنة مثل داء السكري أو أمراض المناعة الذاتية، فقد يكون من الضروري تناول جرعات أعلى من فيتامين D³، حيث أظهرت العديد من الدراسات قبل السريرية التأثيرات المفيدة للهرمون الفعال لفيتامين D³ [٥]. ستكون التجارب السريرية المضبوطة بالشاهد على المدى الطويل ضرورية لتأكيد الآثار المتعددة المقترحة خارج العظام، لأن معظمها أمراض مزمنة. فيما يتعلق بانخفاض مستويات فيتامين D³ خلال فصل الشتاء والمتزامنة مع العدوى، ليس فقط وجود ارتباط قوي ولكن أيضاً توجد أدلة ما قبل السريرية تؤكد التأثير الوقائي لفيتامين D³ من الإصابة بالعدوى الفيروسية مثل الانفلونزا أو حتى فيروس كورونا المستجد (كوفيد-١٩) SARS-CoV-2. سيكون تناول فيتامين D³ بجرعة 2000-4000 وحدة/يومياً ضرورياً، وليس له أي آثار جانبية، وهو آمن ووقائي [٢٩].

الرسائل الرئيسية

• لا تمنع المشاركة بين فيتامين D³ والكالسيوم تلين العظام أو تخلخل العظام فحسب، بل يمكن أن تقلل أيضاً من مخاطر السقوط وحدوث كسور في المرضى المصابين بتخلخل العظام بعد انقطاع الطمث
• يؤدي التوزيع شبه الواسع لمستقبلات فيتامين D والإنزيمات التي يمكن أن تنشط أو تعطل نشاط فيتامين D³ إلى افتراض أن فيتامين D يجب ان يكون له آثار



**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**

SHOWS
WHAT
GERMANY
HAS TO
OFFER

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 tablet or smart phone, jump to the web page with detailed information: www.german-medical-online.com





Heidelberg University Hospital

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



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

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



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

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



Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



**KLOSTER
GRAFSCHAFT**



Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern

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



Trade Fair and Congress Partners



MEcareX

International Virtual Exhibition & Business Matching
Turkey
ASEAN + South Asia

01.03. - 03.03.2022
22.03. - 25.03.2022

For more information please visit: www.worldexindia.com/medhealthexpos/



TIHE

26th Tashkent International Healthcare Exhibition
NEC Uzexpocentre
Tashkent, Uzbekistan

12.04. - 14.04.2022

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



IMF International Medical Forum

Medicine Innovations
International Exhibition
Kyiv, Ukraine

17.05. - 19.05.2022

For more information please visit: medforum.in.ua



KIHE

Kazakhstan International Healthcare Exhibition
Atakent IEC, Almaty, Kazakhstan

18.05. - 20.05.2022

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health

23rd International Exhibition for Medical
Laboratory, Equipment, Pharmaceutical
Tehran, International Permanent Fairground, Iran

For more information please visit: iranhealthexhibition.com



Middle East Laboratory and Diagnostics Congress

Global Advances in Laboratory Medicine
Dubai, UAE

For more information please visit: www.dildc.com

Trade Fair and Congress Partners



Medical Fair Asia

31.08. - 02.09.2022

14th International Exhibition on Hospital, Diagnostic,
Pharmaceutical, Medical & Rehabilitation Equipment & Supplies
Marina Bay Sands, Singapore
Digital/Online

03.09. - 09.09.2022

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



Medical Manufacturing Asia

31.08. - 02.09.2022

5th Manufacturing Processes for Medical Technology
Exhibition and Conference
Marina Bay Sands, Singapore

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



UzMedExpo

21.09. - 23.09.2022

International Healthcare Exhibition
Uzexpocentre, Tashkent, Uzbekistan

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



Oman Health Exhibition & Conference

26.09. - 28.09.2022

International Exhibition of Health, Healthcare, Medical Products,
Services and Equipment, Pharmaceuticals, Medical Tourism Services
Oman Convention & Exhibition Centre, Muscat, Oman

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



The Saudi International Medlab Expo

07.11. - 09.11.2022

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

07.11. - 09.11.2022

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

The 2nd Saudi International Pharma & Medlab Expo 2022



Brings together leading laboratory experts, scientists, researchers and clinicians, Pharmaceuticals to exchange and share their experiences and research results on all aspects of healthcare.

Exhibiting at the 2nd Saudi International Pharma & Medlab Expo 2022 provides you with exceptional networking and corporate branding opportunities, which help boost your company profile.

The 2nd Saudi International Pharma & Medlab Expo 2022 is a unique platform in the Kingdom which has brought the laboratory, Pharmaceuticals and clinical industry from all over the globe to showcase the latest inventions in healthcare technology.

The 2nd Saudi International Pharma & Medlab Expo 2022 is the only platform that brings together local and international companies that specializes in the manufacture and marketing of medicines and health care in the Kingdom of Saudi Arabia. The previous exhibition has succeeded to reach most of those who work and have an interest in the Medlab sector.

Yearly, the exhibition attracts more than 13,000 visitors from all over the world as well as executives from drug factories.

Pharmacies, hospitals and health centers from the Kingdom and abroad.



Interact with Buyers via B2B Meetings and Explore Business Opportunities in Turkey, ASEAN and South Asia



1-3
MARCH 2022
TURKEY

22-25
MARCH 2022
ASEAN + South Asia

Show Organiser



Thai Pavilion Organiser



India Pavilion Organiser



BOOK YOUR SPACE TODAY!

Participation Charges - USD 500

Combo Offer - USD 750

Participation Benefits

- One Customised Virtual Booth
- 3 to 5 Pre-fixed B2B Meetings with Buyers
- 30 Products Showcase on Virtual Booth
- Meetings Requests from Buyers during the Event
- Upload Company Banners, Logo, Video & Brochures
- Text Chat / Video Call with Buyers
- Buyers can Exchange Business Cards
- Company Listing in the E-Show Directory
- Invitation to Opening Ceremony & Webinars
- Bee2Bee Connect Networking Lounge
- Database of Registered B2B Buyers
- Post Event Analytics Report & more...



Deadline to Confirm Your Participation
10th February 2022

For Participation Contact:

Zahir Merchant

+91-9820028359

zahir@worldexindia.com

Pramit Wagh

+91-9773494802

pramit@worldexindia.com

Industry Partners



PCRANTIM

Media Partners



Hosted On



For details, visit: www.worldexindia.com/medhealthexpos