

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

المجلة
الطبية
الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



علاج السرطان باستخدام
البروتونات - بديل مشجع في
العلاج الإشعاعي

Cancer Treatment with
Protons - an Encouraging
Alternative in Radiotherapy



تقويم مفصل ركبة
التنقيح

Revision Knee
Arthroplasty



Proton Beam Therapy

العلاج بحزمة البروتونات



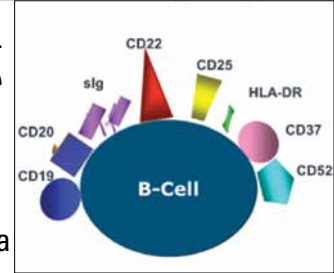
تقنيات إصلاح الكفة
المدورة

Rotator Cuff Repair
Techniques



خراً في علاج اللمفومة الجريبية
ذات المرحلة المتقدمة

Recent Progress in the
Treatment of Advanced
Stage Follicular Lymphoma



German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

المجلس الطبي الألماني

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

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

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



www.german-medical-council.de



Knowledge
Partner





Stiegmeyer – your partner for high-quality hospital beds

Beds and furniture for a successful recovery and a pleasant daily care routine – that's what the Stiegmeyer-Group stands for. The family-owned business with headquarters in Germany furnishes hospitals, senior residences and homes with products that support both patients and staff, and enable economic actions. We are setting tomorrow's trends in hygiene, easy operation and design.

- 118 years tradition and experience
- production locations in Germany and Europe
- own development centre
- thorough quality control
- more than 125,000 manufactured beds per year
- technical advance in machine washable beds
- modular systems for individual requirements
- comfort beds for private customers

Dear Reader,

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

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

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

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

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

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

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

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

Visit the new *German Medical Journal* website!

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

ذات الخبرة القادرة على إقامة المستشفيات وبناء البنية التحتية اللازمة في غضون فترة زمنية قصيرة.

وتتمثل أحد الجوانب الرئيسية في ضمان سلامة المستشفيات والمراكز الطبية، بالإضافة إلى المساواة في معاملة جميع الأشخاص الذين يحتاجون إلى الرعاية الطبية. وقد يكون ذلك خطوة أولى نحو المصالحة.

نرحب بكم في
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume
Managing Director

موقع الصحيفة الطبية الألمانية الجديدة على الإنترنت!

الحرب الأهلية السورية، لجأ العديد من الناس إلى أوروبا، وخاصة ألمانيا. وعلى غرار بعض البلدان الأخرى، قبلت ألمانيا اللاجئين، وقدمت لهم مساعدات إنسانية استثنائية وتحملت مسؤولية كبيرة.

ويبدو أن الحرب الرهيبة في سوريا قد انتهت أخيراً. وهدأت أجزاء كبيرة من البلاد ويجري التخطيط بالفعل لإعادة الإعمار بعد الحرب.

وتتمثل إحدى الأولويات القصوى أثناء إعادة الإعمار في استعادة البنية التحتية الطبية في البلد حتى يتمكن الناس من الحصول على الرعاية الطبية التي يحتاجونها بشكل طارئ ويمكن اللاجئين من العودة إلى ديارهم.

لقد تعلمنا من تاريخ بلدنا مدى أهمية الثقة والدعم لإعادة بناء بلد ما. كما يعتبر إعادة الإعمار والسلامة والثقة في البلد من العوامل الحوية لتحقيق سلام دائم.

سوف يكون هناك الكثير للقيام به، وهذا يتطلب مساعدة من أوروبا، وخاصةً من ألمانيا، حيث تحظى بثقة كبيرة في الشرق الأوسط. وإلى جانب الدعم المالي، من الضروري أن يكون لديك الخبرة الطبية المتمثلة في الغالب في المستشفيات الجامعية الألمانية والشركات

Saudi International Pharma & Med Lab Expo



المعرض السعودي
الدولي للصيدل
SAUDI
INTERNATIONAL
PHARMA EXPO

www.Saudipharmaexpo.com

SAUDI MEDLAB
expo

THE SAUDI INTERNATIONAL MEDLAB EXPO

www.Saudimedlabexpo.com



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

Riyadh International Conference & Exhibition Center
Riyadh - Saudi Arabia Center



Organized by
1st ARABIA

Meetings, Incentives, Conferences, Exhibitions



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



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



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

Member of



GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Advertise in the
German Medical Journal!

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

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 München
Phone ++49 / (0)89 / 57 87 57 89
info@bennad.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@bennad.com

ADVISORY BOARD
Prof. Dr. med. Andreas B. Imhoff
Prof. Dr. med. Werner Knopp
Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer
Prof. Dr. med. Rüdiger Lange
Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann
Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Dräger
Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn
Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Tschöpe

TRANSLATIONS
English:
Valeria Alic

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

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

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

Neither the editors nor the publisher can guarantee that all publications are correct. As soon as the author hands over his/her manuscript and illustrations, he/she authorizes their editing and publication. Unmarked photos and illustrations were given to the publisher by the respective authors. No guarantee for unsolicited manuscripts, photos and illustrations. Re-prints or reproduction of any kind – even in parts – may only be made with written permission of the publishing house and are subject to remuneration. In case of force majeure or disturbance of the industrial labour peace no claims for shipment or reimbursement arise.

Copyright 2018
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

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

علاج السرطان باستخدام
البروتونات - بديل مشجع في
العلاج الإشعاعي

١٠

أحدث عمليات التشخيص
والطرق العلاجية: لسرطان
الثدي الوراثي وأمراض الأورام
النسائية

٢٤

تقويم مفصل ركبة
التنقيح

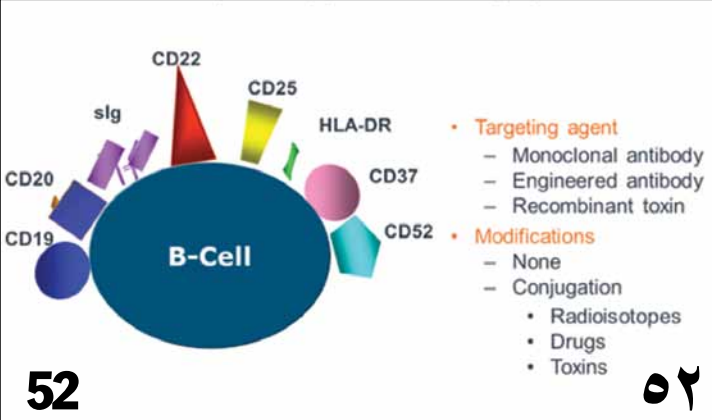
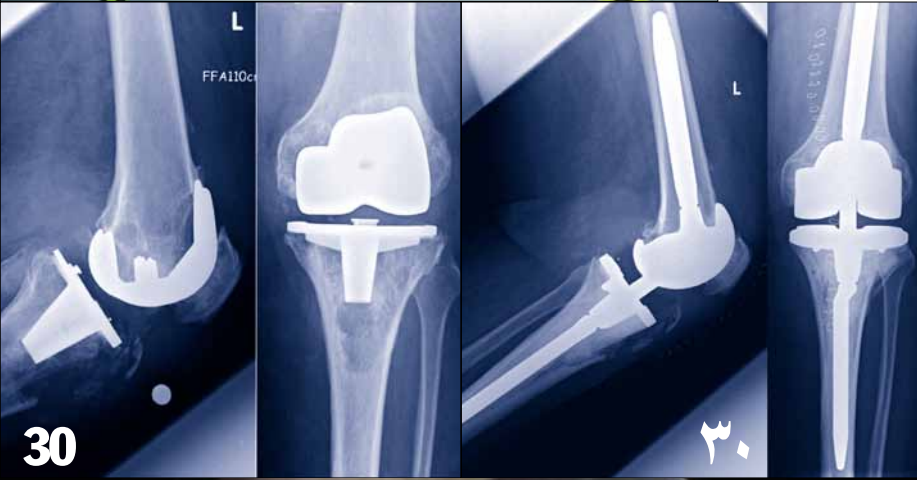
٣٠

تقنيات إصلاح الكفة
المدورة

٣٨

خراً في علاج اللمفومة
الجريبية ذات المرحلة
المتقدمة

٥٢



Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

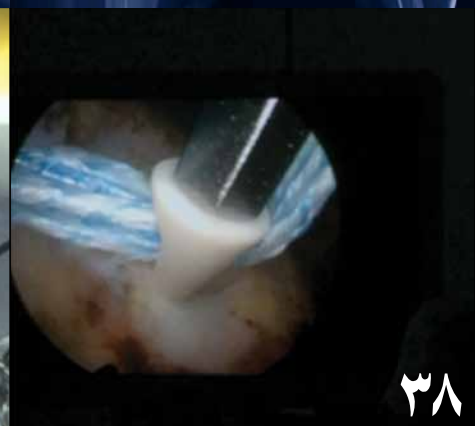
Cancer Treatment with Protons – an Encouraging Alternative in Radiotherapy **10**

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

Revision Knee Arthroplasty **30**

Rotator Cuff Repair Techniques **38**

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



Cancer Treatment with Protons – an Encouraging Alternative in Radiotherapy

علاج السرطان باستخدام
البروتونات – بديل مشجع
في العلاج الإشعاعي

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

Keywords: proton beam therapy, radiotherapy, normal tissue sparing

Abstract

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

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

Background and Features

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

العين والأورام الخبيثة في قاعدة الجمجمة وسرطان البروستاتا. علاوة على ذلك، يُجرى العلاج بحزمة البروتونات (PT) حتى الآن كوسيلة علاجية إشعاعية مفضلة لسرطان الأطفال. في الوقت الحاضر، هناك عدد متزايد من دواعي الاستعمال الإضافية التي تتلقى العلاج بحزمة البروتونات (PT) منها على سبيل المثال، أورام المخ، وسرطانات الرأس والرقبة، والسراركومة وأورام المعدة والأمعاء لدى البالغين. ومع ذلك، فإن توافر العلاج بحزمة البروتونات (PT) لا يزال محدودًا حتى الآن، ولكن عدد المرافق يتزايد في العملية السريرية باستمرار. تم تطبيق البروتونات بأمان حتى الآن بنتائج مشجعة. ولا يزال هناك المزيد من التقييم للبيانات السريرية. في المستقبل، سوف يتم وضع تقنيات تقديم حديثة بشكل متزايد لزيادة تحسين خيارات العلاج وتوسيع دواعي الاستعمال السريرية.

المعلومات العامة والمزايا
يعتبر العلاج بحزم البروتون (PT) طريقة خاصة في العلاج الإشعاعي لعلاج الأورام بأيونات الهيدروجين

كلمات البحث: العلاج بحزمة البروتونات، والعلاج الإشعاعي، واستبقاء الأنسجة العادية

الملخص

يعتبر العلاج الإشعاعي باستخدام البروتونات طريقة مبتكرة لعلاج السرطان. إلى جانب العلاج الإشعاعي التقليدي باستخدام الفوتونات، يتم تحديد التشعيع باستخدام البروتونات لتقديم مزايا كبيرة لعلاج الأورام كلما تتطلب الأمر دقة وتشعيع استبقائي. وقد استخدمت البروتونات بالفعل في البيئات السريرية منذ خمسينيات القرن العشرين. ونظرًا لخصائصها الفيزيائية الخاصة، يمكن تقليل الجرعة للأنسجة السليمة، ونتيجة لذلك يحتمل أن يقل خطر عقابيل العلاج وتحريض الأورام الخبيثة الثانوية. تقدم الخبرة الخاصة في التخطيط للعلاج السريري والبدني بالإضافة إلى دعم المعدات المعقدة علاجًا بالغ التفصيل والتعقيد. وقد قدمت الاستقصاءات السابقة أدلة لصالح البروتونات في علاج السرطان. حتى الآن، تم اكتساب خبرات أكبر في العلاج بحزمة البروتونات (PT) لعلاج أورام

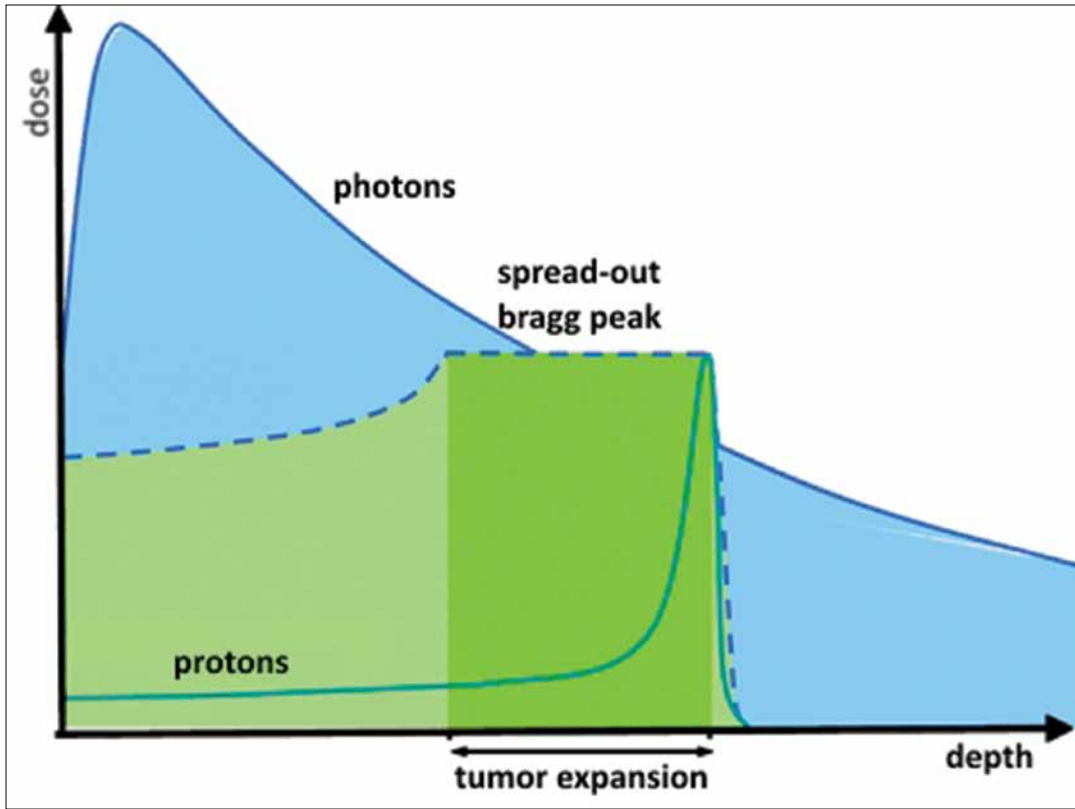


Fig. 1: Illustration of depth dose curves of protons and photons (reference: WPE)

الشكل ١: رسم توضيحي لمنحنيات الجرعة العميقة للبروتونات والفوتونات (المرجع: WPE)

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

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

الورم بأكمله. وبسبب التوقف المفاجئ للحزمة، لا تتلقى الأنسجة السليمة وراء الحجم المستهدف مباشرة (الورم) أي جرعة إشعاع. قد يسمح هذا السلوك النموذجي لحزمة البروتون إما بإمكانية زيادة الجرعة للورم (الزيادة السليمة للجرعة) مع تحسين تجنب الأنسجة المجاورة السليمة الحساسة أو قد تسمح بالوقاية بشكل أفضل من الضعف المحرض من الإشعاع غير المقبول مع الحفاظ على مستويات الجرعة النموذجية. علاوة على ذلك، يمكن تقليل خطر تحريض الأورام الخبيثة الثانوية. وبشكل عام، تمثل خصائص العلاج بحزم البروتون (PT) تقريباً فكرة تطبيق جرعة كافية للحجم المستهدف فقط مع تجنب الأجزاء غير المتضررة بالجسم.

المشحونة عالية الطاقة. ينطبق العلاج الإشعاعي الذي يحتوي على الفوتون التقليدي على الإشعاع الكهرومغناطيسي مما يحقق أعلى جرعة في بداية التطبيق، أي تحت سطح الجسم فقط، يعقبه انخفاض بطيء مستمر (الشكل ١). في المقابل، تظهر البروتونات خصائص فيزيائية مختلفة للغاية. تترسب الطاقة القصوى للبروتون بدقة في عمق الجسم، ثم يعقبه مباشرة انخفاض حاد مفاجئ. وتسمى قمة الحد الأقصى للجرعة قمة براج. ويمكن تحديد المسافة وعمق حزمة البروتون داخل الجسم بدقة (> ١ مم) عن طريق اختيار مستويات الطاقة المختلفة. ويضاف العديد من قمم براج المطبقة بطاقات متنوعة تصل إلى ارتفاع موحد (قمم براج المنتشرة) لإشعاع

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

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

History and Availability

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

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

Delivery and Potentials

Recent progress of proton technologies explores new

بشأن نتائج الورم على المدى الطويل والحد من الآثار الجانبية بالمقارنة مع العلاج الإشعاعي الذي يحتوي على الفوتون التقليدي.

التاريخ والإتاحة

تُعرف إمكانات البروتونات العلاجية للسرطان منذ أكثر من ٧٠ عامًا. في عام ١٩٤٦، كان الفيزيائي روبرت ويلسون من جامعة هارفارد ببوسطن أول من اقترح استخدام البروتونات في البيئات السريرية بسبب خصائصها الفيزيائية الفريدة [٣]. وجرى الترويج في بادئ الأمر لهذا التطوير التقني المتطور. وتمت أول تجربة سريرية بالبروتونات في خمسينيات القرن العشرين [٤]، ولكن لم يكن التركيز الأساسي على مرافق البروتون البحثية الموجودة في مختبرات الفيزياء. ومع مرور الوقت، تم التغلب على العقبات التقنية ببطء شديد واعتبر التنفيذ في بيئة المستشفى أمراً صعباً.

ومرت عقود حتى عام ١٩٩١، حيث ظهرت أول منشأة طبية بحتة للبروتون موجودة في بمستشفى في لوما ليندا، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية [٥]. وقد تم بنجاح إنشاء أجهزة العلاج الدقيق الحديثة، مثل العلاج الإشعاعي موجه التصوير، ونظم البرمجيات لوضع خطط للطرق العلاجية وحساب توزيع الجرعة. وقد يتسع

من حيث المبدأ، يعتبر الهدف من جميع التطورات الحديثة في العلاج الإشعاعي مشتركاً، وهو تحسين النسبة بين الجرعة للورم والجرعة الحتمية للأنسجة غير المستهدفة. يمكن لجرعة تحمل الأنسجة السليمة ذات الإشعاع المعقول الواقعة بالقرب من مجال الإشعاع (الأعضاء المعرضة للخطر) أن تعيق تطبيق الجرعات الكافية اللازمة لتحقيق السيطرة على الورم. تؤكد الدراسات التخطيطية التي تقارن بين توزيع جرعة الفوتون وخطط العلاج بالبروتون أن العلاج بحزم البروتون (PT) يقلل من حمل الجرعة إلى الأنسجة الطبيعية [١]، لذلك، يتم تحديد العلاج بحزم البروتون (PT) سلفاً لعلاج الأورام العميقة الجذور، أو المتاخمة للهياكل الحساسة أو إذا كانت هناك حاجة إلى جرعات إشعاع عالية، وخاصة عندما يكون الاستئصال الكامل غير ممكناً (الشكل ٢).

وقد أظهرت التجارب السابقة في العلاج بحزم البروتون (PT) نتائج واعدة. ومع ذلك، يتم تصنيف الأدلة السريرية على أنها لا تزال محدودة بسبب عدد قليل للغاية من البيانات الاستباقية حول التحمل ونتائج الورم ومجموعة صغيرة نسبياً فقط حتى الآن. سوف تجري التجارب السريرية الاستباقية والسجلات الدولية الكبيرة المزيد من التحقق

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

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

Technique and Equipment

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

بالإضافة إلى ذلك، لا يمكن للعديد من المنشآت تقديم العلاج بحزم البروتون (PT) لعدد كبير من المرضى لجميع دواعي الاستعمال. تتداخل الأهداف المتحركة – مثل الرئة أو الأورام المعوية المعوية – مع تكنولوجيا الفحص وتتطلب تقنيات معاوضة، مثل التقنيات الموجهة للجهاز التنفسي وغيرها. لذلك، يمكن لعدد قليل فقط من المراكز تقديم العلاج بحزم البروتون (PT) بالفحص المتطور للأورام المتحركة. وحتى التقنيات التي تتطلب ساحات كبيرة أو متعددة، مثل تشيع المحور القحفي النخاعي، تكون معقدة ولا تُقدم في كل مكان. لذلك، لا يزال التشيع القحفي القحفي يشكل تحديًا تقنيًا ولوجستيًا للعديد من المراكز التي تعالج أورام الجهاز العصبي المركزي (CNS).

وتستخدم منشآت البروتون الحديثة، مثل مركز المعالجة بالبروتون (WPE) في ألمانيا، وسائط مختلفة لتقديم البروتون. ويتم تطبيق تعديل الكثافة بحيث يؤدي إلى تحسين حماية الأنسجة الطبيعية ويحقق تدرجات الجرعة الفردية في المنطقة المستهدفة (دفعه متكاملة في وقت واحد) وكذلك العلاج الإشعاعي للمحور العصبي بأكمله في أورام الجهاز العصبي المركزي بشكل روتيني. يعتبر مركز العلاج

مجال العلاج بحزم البروتون (PT) بشكل كبير. اليوم، هناك أكثر من ٦٠ منشأة بروتون تعمل في جميع أنحاء العالم لعلاج مرضى السرطان، ومعظمهم في أمريكا الشمالية وآسيا وأوروبا. فضلاً عن ذلك، هناك ٤٠ منشأة قيد الإنشاء و٢١ منشأة في مرحلة التخطيط [٦، ٧]. في أوروبا، هناك ١٧ منشأة بروتون تعمل اليوم (الشكل ٣). في ألمانيا، يعتبر مركز العلاج بالبروتون في ألمانيا الغربية (WPE) واحداً من بين ستة منشآت مختلفة.

التقديم والإمكانات

يستكشف التقدم الأخير لتقنيات البروتون ميزات تقنية جديدة. وحتى الآن، تم وضع أساليب تقديم مختلفة (تقنيات التشتت والفحص). وقد أدخلت طرائق فحص الشعاع القلبي على نطاق واسع، وتمكين تقديم علاج بالبروتون معدل الكثافة (IMPT)، وهو النوع الأكثر دقة من العلاج بحزم البروتون (PT) المعروف حالياً [٨]. علاوة على ذلك، بُذلت جهود لتحقيق أقصى قدر من التحكم في الحزم، وزيادة القدرة، وتوسيع نطاق دواعي الاستعمال العلاجية. ومع ذلك، لا تزال كل منشأة بروتون حالية إلى اليوم تقريباً عبارة عن نمط بدئي ولا توفر جميع مراكز البروتون جميع الطرائق المتاحة.

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



الشكل ٢: خطة جرعة العلاج بالبروتون للورم النجمي من الفئة الثالثة لفتاة تبلغ من العمر سنة ونصف. صور من نظام التخطيط RayStation® النسخة ٤,٧,٢، رايزارتش، السويد (المراجع: WPE)

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

Clinical Experiences

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

Proton Beam Therapy in Ocular Tumors

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

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

وأجهزة تشتت (الشكل ٥). ويمكن إدخال الشعاع الرقيق عن طريق التشعيت السلبي أو تقنيات الفحص النشط التي تحتاج إلى معدات وبرامج مختلفة. في غرفة العلاج، يتم تثبيت هياكل الفوهة الثابتة أو القابلة للتدوير (الشكل ٦). ويمكن استخدام أجهزة إضافية مخصصة للمريض لتخصيص الشعاع بحسب هندسة الورم الفردية. ولضمان

بالبروتون في ألمانيا الغربية (WPE) مثالاً للمنشأة الحديثة الموجودة في المستشفى، حيث توفر أحدث رعاية متعددة التخصصات بالإضافة إلى مجموعة واسعة من ميزات العلاج بحزم البروتون (PT) التقنية التي تمكن من علاج مجموعة واسعة من دواعي الاستعمال السريرية (الشكل ٤).

التقنية والمعدات

تعتبر المعدات التقنية في العلاج بحزم البروتون (PT) معقدة للغاية، مما يتطلب فريق من المهندسين والمتخصصين والفيزيائيين المؤهلين تأهيلاً عالياً في البرامج خلف المشهد السريري. تحتاج البروتونات إلى تسارع في السيكلوترونات. تنتج المسرعات المستخدمة في العلاج بحزم البروتون (PT) عادة الحد الأقصى من مستويات الطاقة الذي يتراوح بين ٢٣٠ و ٢٥٠ ميغا إلكترون فولت (MeV) [٩]. ومن ثم، على سبيل المثال، تحقق البروتونات سرعة تصل إلى ١٨٠,٠٠٠ كيلومتر في الثانية الواحدة، أي ما يعادل حوالي ٦٠٪ من سرعة الضوء. ولكي تصل إلى المريض، يتم توجيه الشعاع بأنظمة نقل معقدة ومنشآت ضخمة، تتكون من أنبوب شفط مصاحب بمغناطيس ضخم، وأنظمة تحكم في المركب، وأدوات تحويل المدى، وأدوات التعديل الأخرى،



Fig. 3: Proton facilities in Europe

الشكل ٣: مرافق البروتون في أوروبا



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

الشكل ٤: بناء مرفق مركز العلاج بالبروتون في ألمانيا الغربية (المرجع: WPE)

Proton Beam Therapy in Tumors of the Base of Skull

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

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

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

Proton Beam Therapy in Childhood Cancer

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

(PT) مفضلاً، لا سيما عند تعذر الوصول إلى مكان الورم عن طريق المعالجة الشعاعية الكثبية [١٢].

العلاج بحزم البروتون في أورام قاعدة الجمجمة

يعمل العلاج بحزم البروتون (PT) بمثابة إجراء إشعاعي قياسي في علاج الورم الحبلي في قاعدة الجمجمة والسااركوما الغضروفية. تعتبر هذه الأورام عدوانية للغاية موضعياً. ونادراً ما يمكن تحقيق عمليات إعادة استئصال دون المخاطرة بإعاقات كبيرة. لذلك، يُشار إلى علاج إشعاعي إضافي أو نهائي لتحقيق أفضل معدلات السيطرة الموضعية وتحسين النتيجة الوظيفية بعد العلاج. ولسوء الحظ، يعتبر الورم الحبلي والسااركوما الغضروفية مقاومة للغاية للإشعاع وبالتالي تتطلب جرعات عالية للغاية. تحد الهياكل الضعيفة القريبة منها، مثل، الدماغ، والعصب البصري، والفص الصدغي من توصيل الجرعة الكافية باستخدام التقنيات التقليدية. كان الورم الحبلي والسااركوما الغضروفية عبر التاريخ أحد أنواع الأورام الأولية التي جرى علاجها بنجاح باستخدام العلاج بحزم البروتون (PT) عالي الدقة [١٣]. وباستخدام البروتونات، يمكن تطبيق جرعات أعلى بأمان مع تحسين النتيجة. وكانت معدلات

تحديد المواقع بدقة خلال العلاج، تساعد أجهزة مثل أقنعة (الرأس) وأكياس الشفط على تثبيت المريض يتم توجيهها عن طريق أجهزة التصوير وأنظمة الليزر (الشكل ٧).

التجارب السريرية

في نهاية عام ٢٠١٥ عولج أكثر من ١٣٠،٠٠٠ مريض في المجمل من جميع أنحاء العالم باستخدام البروتونات [١٠]. وفيما يلي الأساس المنطقي والنتائج السابقة للعلاج بحزم البروتون (PT) التي تعالج التشخيصات القياسية والأكثر شيوعاً، فضلاً عن دواعي الاستعمال الواعدة.

العلاج بحزم البروتون في أورام العين

تاريخياً، أدى علاج أورام العين عن طريق الجراحة الجذرية مع حص العين عادة إلى فقدان العين والرؤية. وبالنسبة للميلانوم العيني، فقد تم التوصل إلى علاج ناجح بحزم البروتونات منذ عقود. وباستخدام العلاج بحزم البروتون (PT)، تحققت نتائج واعدة اعتماداً على أحجام الورم مع الحفاظ على العينين والرؤية لدى غالبية المرضى. وقد رُصدت معدلات سيطرة موضعية على الورم بنسبة ٩٥٪ [١١]. وقد ثبت بشكل خاص في الأورام الكبيرة والموجودة بشكل خلفي أن العلاج بحزم البروتون

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

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

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

Proton Beam Therapy in Prostate Carcinoma

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

الخبثة الثانوية التي تؤثر بشكل كبير على الحياة الطبيعية أو تضعف نوعية حياتهم. يعتبر الأطفال عرضة للغاية للسمية المتأثرة بالإشعاع بسبب الأنسجة غير الناضجة. وعلاوة على ذلك، غالبًا ما يعاني مرضى سرطان الأطفال من عبء العلاج متعدد الوسائط بسبب الجراحة، والعلاج الكيميائي متعدد الأدوية إلى جانب التشعيع. لذلك، تُستخدم مزايا العلاج بحزم البروتون (PT) بشكل متزايد لعلاج سرطان الأطفال بأمان وفعالية وللمحد من إجهاد العلاج. وتعتبر البيانات المنشورة عن النتائج السريرية لدى الأطفال مشجعة [١٥، ١٦].

وكانت العقابيل الحادة والمتأخرة مقبولة ومعدلات السيطرة على الورم مماثلة للأترابييات المعالجة بالفوتون. في الآونة الأخيرة، تشير البيانات عن الوظيفة الصماوية ونوعية الحياة لدى المرضى بوزم في الدماغ إلى مزايا عند تطبيق العلاج بحزم البروتون (PT) [١٧]. وفي المستقبل، سوف تظهر المزيد من البيانات حول نوعية الحياة بعد العلاج والوظيفة المعرفية العصبية.

في ألمانيا، يتم إجراء العلاج بحزم البروتون (PT) على نطاق واسع في المفاهيم متعددة التخصصات للجمعية الألمانية لطب الأورام

السيطرة على الورم الموضعي أكبر من ٩٥٪ و ٧٠٪ للورم الحبيبي والسااركوما الغضروفية، على التوالي [١٤].

وقد عولجت حتى الأورام الخبيثة الأخرى الموجودة في ارتشاح قاعدة الجمجمة أو مصاحبه له، مثل، الأورام الدماغية، وسرطان الرأس والرقبة، وغيرها من الأورام الخبيثة الجيبية الأنفية بنجاح باستخدام البروتونات. تظهر مقارنات الخطة السابقة للعلاج الإشعاعي باستخدام الفوتون تحسن في توزيع الجرعة، وتغطية الهدف، وتجنب الأعضاء المعرضة للخطر. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من البيانات السريرية لتأسيس العلاج بحزم البروتون (PT) بشكل كامل على نطاق أوسع [١٢].

العلاج بحزم البروتون في سرطان الأطفال

للمحد من مخاطر عقابيل الإشعاع، تم تقديم العلاج بحزم البروتون (PT) إلى مفاهيم العلاج متعددة التخصصات للأورام الصلبة في مرحلة الطفولة بالفعل منذ بعض الوقت. وبصفة عامة، تعتبر معدلات البقاء الكلي في سرطان الأطفال ممتازة (بنسبة ٨٠٪ تقريباً). ومع ذلك، فإن الناجين من تشخيص سرطان الأطفال معرضون بشكل خاص للإصابة بالإشعاع والأورام



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

الشكل ٥: منظر خط الأشعة وسيكلوترون (المراجع: iba)

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

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

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

التأكد من رفاه الأطفال لإعطاء العلاج الكيميائي المصاحب وإدارة الحالات الطارئة. ورغم كل هذه الجهود، إلا أن العديد من المراكز على استعداد لتولي أمر مرضى سرطان الأطفال بسبب الفوائد المتوقعة. في أوروبا، تضاعف عدد الأطفال الذين عولجوا بالبروتونات في السنتين الأخيرتين، فقد وصل حتى الآن إلى أكثر من ٤٠٠ طفل في السنة.

ويتم تقدير أن هناك اثنين من أصل ثلاثة يعالجون في ألمانيا. ويختص مركز العلاج بالبروتون

والدم للأطفال (GPOH) والجمعية الأوروبية لأورام الأطفال (SIOPE). في الأورام الدماغية الموضعية والسرطانية، تم تأسيس العلاج باستخدام البروتونات بنجاح، وخاصة فيما يتعلق بالأعمار الصغيرة للغاية. ومع ذلك، فإن أي علاج إشعاعي لدى الأطفال الصغار يتطلب خبرة خاصة وخدمات لوجستية. بالنسبة للرضع والأطفال الصغار للغاية، قد تكون هناك حاجة إلى التخدير لضمان الموضع الدقيق في العلاج اليومي. وعلى الفريق متعدد التخصصات

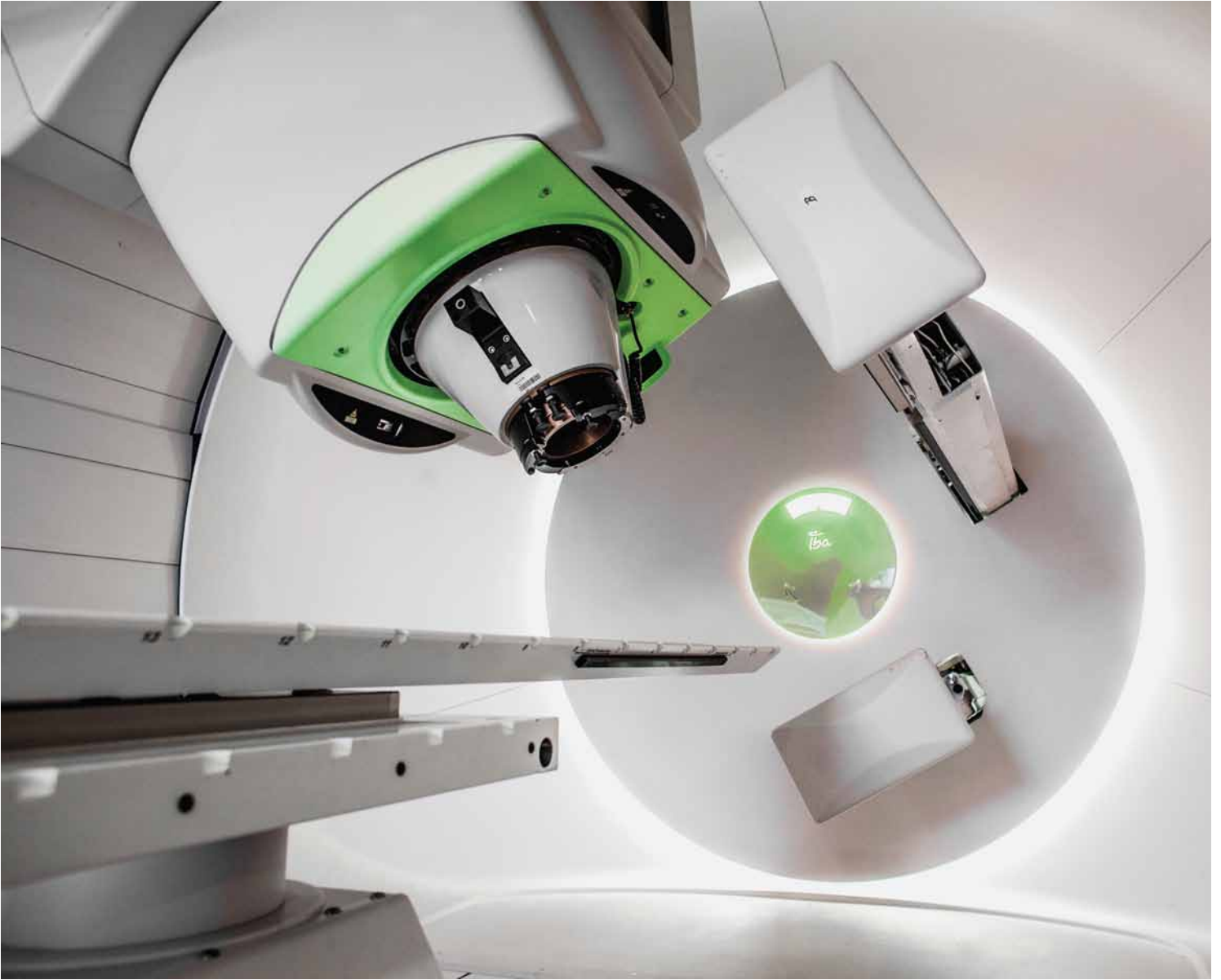


Fig. 6: Treatment room with rotatable gantry (reference: WPE)

الشكل ٦: غرفة العلاج مع جسم مفراس قابل للتدوير (المراجع: WPE)

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

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

Proton Beam Therapy in Gastrointestinal Tumors

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

(WPE) التحضيرات المناسبة للعمر للإجراءات الطبية وهو يدعم جميع أفراد الأسرة.

العلاج بحزم البروتون في سرطانات البروستاتة

يعتبر العلاج الإشعاعي أحد الخيارات العلاجية القياسية لسرطانة البروستاتة. ومن المفهوم جيداً أن جرعات الإشعاع العالية نسبياً (تزيد عن ٧٠ جراي)

في ألمانيا الغربية (WPE) في علاج الأطفال ويقدم أهم برنامج لطب الأطفال في أوروبا. وهناك فريق يتكون من أطباء أطفال، وأخصائيي علاج إشعاعي من ذوي الخبرة، وأطباء تخدير وممرضات، وهم جميعاً متخصصون في رعاية الرضع، ولديهم خبرة هائلة. بالإضافة إلى ذلك، يقدم أخصائي حياة الطفل في مركز العلاج بالبروتون في ألمانيا الغربية

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

Conclusion and Outlook

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

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

العلاج بحزم البروتون في أورام المخ، والسكريومة، وسرطان الرأس والرقبة
تُعالج أورام المخ (مثل الورم الدبقي، والورم السحائي)، وسرطان الرأس والرقبة (مثل سرطان البلعوم الأنفي)، والسرطان لدى البالغين بشكل روتيني بالفعل باستخدام البروتونات في المرافق حتى الآن. ويعتبر العلاج بحزم البروتون (PT) مفيداً بشكل خاص لأورام الجهاز العصبي المركزي نظراً لكثافته العالية الموضعية الدقيقة دون نشر جرعات منخفضة ومتوسطة على نطاق واسع مما يؤدي إلى تجنب الهياكل الحرجة والحد من جرعة الدماغ الشاملة [١٩]. في مركز العلاج بالبروتون في ألمانيا الغربية (WPE)، كانت معظم التشخيصات التي عولجت لدى المرضى البالغين أورام خبيثة في الجهاز العصبي المركزي (بنسبة ٣٦٪)، يليها الأورام الساركومية (بنسبة ٢٩٪) وسرطان الرأس والرقبة (بنسبة ١٩٪). وأظهرت التحاليل السابقة للسجل الداخلي والاستقبالي نتائج واعدة تدعم السلامة والتحمل الجيد والجدوى الممتازة للعلاج بحزم البروتون (PT).

العلاج بحزم البروتون في أورام الجهاز الهضمي
علاوة على ذلك، يمكن للمرضى

تكون ضرورية لعلاج سرطانات البروستاتة الموضعية بنجاح. ونظراً لخصائص العلاج بحزم البروتون (PT) الفيزيائية الخاصة، فإنه يعتبر أداة مناسبة لتصعيد الجرعات الإشعاعية مع الحد من العقابيل البولية التناسلية والمعدني المعوي التي يسببها الإشعاع. وقد تحققت دراسة عشوائية في وقت مبكر للغاية من إمكانية تطبيق جرعة زائدة للعلاج بحزم البروتون (PT) وأظهرت استخدام ناجح للبروتونات عن طريق تشعيع سرطانات البروستاتة [١٨].

ومع ذلك، لم يثبت تفوق العلاج بحزم البروتون (PT) عند مقارنته بغيره من تقنيات العلاج الإشعاعي عالية الدقة الحديثة المتاحة حالياً حتى الآن، ولا تزال تُناقش على نحو مثير للجدل [١٢]. ومما لا شك فيه أنه يمكن تخفيض تحميل الجرعة إلى حجم الجدار المستقيم مع البروتونات. قد يكون تطبيق البروتونات مفيداً بشكل خاص إذا تطلب حجم إشعاع موسع لمرضى سرطانات البروستاتة في مرحلة أعلى. على سبيل المثال، إذا كان إشعاع الحويصلة المنوية أو يجب أن تغطية العقد اللمفاوية بالإشعاع، فقد يكون للعلاج بحزم البروتون (PT) مزايا كبيرة عن التقنيات التقليدية لتجنب الأنسجة الطبيعية.

Literature

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

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

عقود. بالإضافة إلى ذلك، تُعالج أورام الجهاز العصبي المركزي، والسرطانات، والرأس والرقبة بشكل روتيني الآن. كما يتم إحالة حتى التشخيصات الأخرى، مثل أورام الجهاز الهضمي بشكل متزايد إلى العلاج بحزم البروتون (PT). ومع ذلك، في أوروبا لا يوجد سوى عدد قليل من المرافق مجهز لتقديم العلاج بحزم البروتون (PT) لمجموعة واسعة من دواعي الاستعمال، اعتمادًا على المعدات، التقنية والتركيز السريري. لذلك، في المستقبل، يجب توقع زيادة في استخدام البروتونات في دواعي استعمال جديدة تغطي أيضا أهداف متحركة مثل سرطان الثدي أو الرئة. ويتوفر في الوقت الحاضر إمكانية تعديل الكثافة وطرق علاج معقدة في عدة مراكز حديثة، مثل مركز العلاج بالبروتون (WPE) في ألمانيا. يتم تحسين تصميم جسم الجهاز، وتقديم العلاج، والتصوير السريري، ونظم تخطيط العلاج لمنشآت البروتون باستمرار، وسوف تتسع المحفظة السريرية للعلاج بحزم البروتون (PT). الأبحاث السريرية مستمرة. تجمع التجارب الدولية والسجلات البيانات المحتملة، وتحلل الجدوى والفعالية السريرية على المدى الطويل، وتكشف كذلك عن أنسب مجموعات المرضى التي تعالج بحزم البروتون (PT).

الذين يعانون من الأورام الخبيثة الأخرى الاستفادة من مزايا العلاج بحزم البروتون (PT). في العديد من أورام الجهاز الهضمي (مثل الكبد، والمريء، وسرطان البنكرياس)، يعتبر العلاج بحزم البروتون (PT) واعدًا بسبب إمكانية تصاعد الجرعة الآمن لتحقيق جرعات إشعاعية كافية وتجنب السمية التي يسببها الإشعاع للأنسجة الحساسة بالجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي. حتى الآن، يعتبر عدد المرضى المصابين بالأورام الخبيثة المعوية المعدية الذين عولجوا بالبروتونات صغيرًا بالفعل. ومع ذلك، فإن غالبية التجارب السريرية الجارية تركز على أورام الجهاز الهضمي [٢٠]. وتمت معظم التجارب السابقة باستخدام البروتونات لعلاج سرطان الكبد مما أدى إلى ارتفاع معدلات السيطرة على الورم الموضعية بنسبة تتراوح من ٨٠ إلى ٩٥٪ مع انخفاض تسمم الكبد [٢١].

الخاتمة والآفاق المستقبلية
تمتلك الميزة المادية للعلاج بحزم البروتون (PT) من تقديم إشعاع مصمم بدقة مع الحد من مخاطر السميات والأورام الخبيثة الثانوية التي يسببها الإشعاع. منذ عقود، تُطبق حزم البروتون بنجاح لعلاج الأورام في الأماكن الصعبة القريبة من الهياكل العادية الحساسة. تعتبر الأورام الخبيثة في العين، وأورام قاعدة الجمجمة، وسرطان الأطفال، على وجه الخصوص، مقبولة بالفعل على نطاق واسع باعتبارها دواعي استعمال قياسية للعلاج بحزم البروتون (PT). علاوة على ذلك، تطبق البروتونات في العلاج الإشعاعي لسرطانة البروستاتة منذ

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



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

الشكل ٧: قناع مخصص لضمان دقة إشعاع الرأس (المرجع: WPE)

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

أحدث عمليات التشخيص والطرق العلاجية: لسرطان الثدي الوراثي وأمراض الأورام النسائية

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

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

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

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

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

المخاطر العالية والجينات الخطرة في مشاريع البحوث الترجيحية. اكتشفت الطفرات في BRCA1/2 في حوالي 20-25% من العائلات المعرضة للخطورة العالية التي تم فحصها، ووجدت حوالي 9% من الطفرات أيضاً في الجينات التسعة «الأساسية» الأخرى. يُجرى حالياً فحص أحد عشر جيناً يسمى «الأساسية» فضلاً عن 84 جيناً آخرين (مثل الجينات عالية الخطورة BRCA1، BRCA2، PALB2، CDH1 و TP53، فضلاً عن الجينات الخطرة CHEK2، ATM و FANCM لسرطان الثدي و RAD51C/D و BRIP1 لسرطان المبيض) بشكل روتيني في نطاق تحليلات الجين المتعدد (3،4). يوجد ما يسمى بـ «جينات سرطان القولون والمستقيم» MLH1، و MSH2، و MSH6 و PMS2 حالياً أيضاً في مرحلة التحقق من سرطان الثدي وسرطان المبيض. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من طفرات في هذه الجينات، فإن «متلازمة لينش» - المعروفة أيضاً باسم السرطان القولوني المستقيمي اللاسليبي الوراثي (HNPCC) - كانت ترتبط بشكل أساسي بزيادة

إن معرفة عوامل الخطر الوراثية وغير الوراثية بين النساء اللائي لديهن تاريخ عائلي من سرطان الثدي وأمراض الأورام النسائية الأخرى تتزايد باستمرار. يمكن تقديم اختبارات الحمض النووي بتكلفة أقل، كما يمكن إجراؤها بشكل أسرع دائماً. يعرض مقال الاستعراض التالي مستوى المعرفة في الوقت الراهن ويقدم نظرة ثاقبة للتطورات المستقبلية. تعتبر الحوادث الجزيئية المتعددة للطبيعة الوراثية والجينية مسؤولة عن التسبب في سرطان الثدي وسرطان المبيض. ويعتبر التكتل العائلي - الذي وصفه بول بروكا لأول مرة في عام 1866 - واحداً من أهم عوامل الخطر. وبناءً على الطفرات في الجينات BRCA1 و BRCA2 (1، 2) التي اكتشفت في منتصف تسعينيات القرن العشرين والتي ترتبط بوضوح بالتسبب في سرطان الثدي وسرطان المبيض، مكن التقدم التقني في مجال التحليل الجيني بسبب «الجيل المقبل من التسلسل» (NGS) في الآونة الأخيرة من التعرف بشكل أسرع على نحو متزايد على الجينات الأخرى ذات

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

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

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

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

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

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

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

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

تبلغ الاحتمالات المقابلة للمرض الخاص بالطفرة BRCA2 60-70% وأقل إلى حد ما (~20%). يبلغ متوسط العمر في البدء بين المرضى الذين يعانون من طفرة BRCA1 - البالغين من منتصف إلى نهاية الأربعينيات - عقد من الحياة أقل من طفرة BRCA2 الحالية. وتعتبر زيادة الخطورة المقابلة لسرطان الثدي شائعاً في كلا الشكلين مقارنة بالأشكال الفردية. هناك جينات أخرى شديدة الاختراق لسرطان الثدي، ولكنها نادراً جداً ما تتغير وعادة ما تصبح واضحة في الاتصال مع متلازمات محددة.

على سبيل المثال، قد يتم الكشف عن طفرة في الجين TP53 على شكل متلازمة لي فروميني (LFS)، وهي ترتبط بحدوث سرطان الثدي في سن مبكرة خاصة، وبأورام خبيثة أخرى مثل ساركوما، أو أورام المخ أو سرطانات الدم. تكون

الجدول ١: مجموعات Risk بالاتحاد الألماني للثدي وسرطان المبيض الوراثيين

كبيرة في خطورة الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، ولكنها أيضاً كانت ترتبط بشكل كبير بسرطانات أخرى (وخاصة سرطان البطانة الرحمي) في الماضي. خلال التشخيص الأولي، توصف أكثر من ~25% من سرطانات بطانة الرحم الأولية بأنها «عدم استقرار توابع الـ DNA الدقيقة» (MSI) بسبب الطفرات في الجينات MLH1، MSH2، وMSH6 و PMS2. في ضوء بيانات التجارب السريرية الجديدة، فإن هذا التوصيف سيكون له نتيجة علاجية متزايدة في المستقبل. ونتيجة لذلك، يُجرى في الوقت نفسه فحص عدم استقرار توابع الـ DNA الدقيقة بشكل روتيني خلال التشخيص الأولي لسرطان بطانة الرحم في نطاق التشخيص المرضي العام في عيادة أمراض النساء بجامعة لودفيغ ماكسيميليان ميونيخ (LMU). بالإضافة إلى الخيارات العلاجية الإضافية الممكنة، سوف تُقدم مشورة وراثية تكميلية وربما المزيد من التشخيص في حال وجود نتائج إيجابية.

ويرتبط الكشف عن طفرة BRCA1 في عائلة بعدة أمراض ذات خطورة على مدى الحياة تصل إلى 80% للإصابة بسرطان الثدي وخطورة لمدى الحياة تصل إلى 55% للإصابة بسرطان المبيض (5).

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

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

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

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

Interdisciplinary Consultation with Risk Assessment and Clinical Recommendations

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

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

Early Detection and Prophylaxis

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

النساء. ووفقاً للمبادئ التوجيهية الألمانية، يجب على المرضى ذوي الخطورة العالية و/أو ذويهم حجز موعداً للمشورة في المراكز المتخصصة (المراكز الاتحادية وشركاء التعاون في المراكز المتخصصة في سرطان الثدي وسرطان النساء). بالإضافة إلى المجموعات المعرضة للخطر (الجدول ١)، كان يمكن أيضاً اختبار حالة فردية لسرطان المبيض مصابة بأنسجة مصلية ودرجة ضعيفة من التمايز (تبلغ من العمر ٧٩ سنة)، أو حالة فردية لسرطان الثدي الثلاثي السلبي تبلغ من العمر ٥٠ سنة منذ وقت قريب.

الجدول ٢: نسخة مصغرة من توصيات البرنامج المكثف للتشخيص المبكر والطرق الوقائية في تقييم المخاطر الجينية العالية

النساء المصابات بطفرة TP53 عرضة لخطورة أعلى للإصابة بسرطان الثدي بشكل متزايد يصل إلى ٦ أضعاف مقارنة بعامة الناس (٦,٧). ويعتبر الجين عالي الخطورة الأكثر تحوراً لسرطان الثدي الوراثي بعد الجينات BRCA1/2 هو الجين PALB2 (٨,٩). حيث يكون خطر الإصابة بسرطان الثدي أكثر من ٥٠٪ (OR4-7).

كما تصل نسبة خطورة الإصابة بسرطان الثدي (الذي تكتل عن طريق النوع المفصص) قبل بلوغ سن ٥٠ عاماً في حالة حدوث طفرة CDH1 (١٠) حالياً إلى ١٠٪ وقد تزيد الخطورة لتصل إلى ٥٠٪ مع بلوغ سن ٨٠ عاماً.

استشارة متعددة التخصصات مع تقييم المخاطر والتوصيات السريرية تعتبر المعرفة عن طريق أطباء معالجين أساسيين شرطاً أساسياً وخطوة أولى حيوية في الرعاية المثلى للأسر التي تعاني من زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي وسرطان المبيض العائلي. ويحدث ذلك عادة من خلال أخصائيين في المجال الطبي حاصلين على ترخيص لتقديم رعاية أولية أو في مسار العلاج بمراكز متخصصة لعلاج سرطان الثدي وأمراض

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

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

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

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

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

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

Therapeutic Approaches in Case of Illness

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

إن قرار التدابير العملية الوقائية يعني أقصى حد ممكن للمخاطر، حتى لو لم يُحقق اليقين الكامل أيضاً نتيجة لذلك. وفي هذا السياق، تختار معظم النساء أيضاً إعادة بناء الثدي في نفس الوقت عن طريق زرع السيليكون أو أنسجة ذاتية المنشأ.

يكتسب استئصال الملحقات الوقائي أهمية متزايدة، لأنه لا يقلل بفعالية من المخاطر بنسبة ٩٥٪ تقريباً (فيما يتعلق بمخاطر سرطان المبيض) فقط، ولكن قد تتأثر أيضاً خطورة الإصابة بسرطان الثدي (وخاصة حاملي الطفرة BRCA٢) بشكل إيجابي للغاية. لا يمكن استخلاص توصية عمرية صريحة لإجراء الجراحة حتى الآن من وضع البيانات الحالية. وبالنظر إلى زيادة حدوث سرطان المبيض عند بلوغ سن ٤٠ عاماً، فإن العملية تعتبر معقولة في هذا الوقت، ولكن مع الأخذ بعين الاعتبار دائماً الوضع الفردي للشخص المعني.

يبين الجدول ٢ التوصيات الحالية للاتحاد الألماني لسرطان الثدي والمبيض الوراثيين من أجل الكشف المبكر وسبل الوقاية. بالإضافة إلى ذلك، يتم تحديث هذه التوصيات دائماً وإتاحتها على <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de>. في غضون ذلك، يختار ما يصل إلى ٤٠٪ من المرضى ذوي الخطورة العالية في جميع أنحاء

الكشف المبكر والوقاية بالنسبة لأولئك الذين يطلبون المشورة نتيجة لطفرة مسببة للأمراض في إحدى جينات ATM، و CDH١ PALB٢، فإن المشاركة في برنامج التنظير الشعاعي في ألمانيا تبدأ من عمر ٣٠ سنة، في حالة حدوث طفرات TP٥٣ من عمر ٢٠ سنة أو ٥ سنوات على التوالي قبل المرحلة المبكرة لبدء ظهور سرطان الثدي داخل الأسرة. وتنتهي ببلوغ ٧٠ سنة من العمر وهي تشمل فحص بالموجات فوق الصوتية وتصوير بالرنين المغناطيسي سنوياً (يعتمد الأخير على تصنيف الكثافة في التصوير الشعاعي للثدي). ويوصى بإجراء موجات فوق الصوتية على أساس نصف سنوي للطفرة TP٥٣ و PALB٢ وكذلك الطفرة BRCA١ و BRCA٢.

وبناءً على كثافة الغدة الثديية، يُجرى التصوير الشعاعي للثدي على فترات تتراوح من سنة إلى سنتين بشكل إضافي بدءاً من بلوغ ٤٠ سنة من العمر.

أما بالنسبة لحاملي المرض غير المصابين بطفرة العرضة لخطورة الأنساب المتزايدة، فإن برنامج التنظير الشعاعي يُقدم حالياً من سن ٣٠-٥٠ عاماً، وبعد ذلك، يُتاح التنظير الشعاعي الروتيني للثدي بالأشعة السينية.

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

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

New Genetic Diagnostics

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

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

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

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

بلاتين تعتبر عوامل علاج كيميائي فعالة بشكل واضح. وتُجرى حالياً دراسات على استخدام مثبطات PARP مع سرطان الثدي. ومن المتوقع أن تظهر النتائج الأولية لهذا المساعد في العام المقبل.

التشخيص الجيني الجديد تُجرى حالياً أحدث عمليات التشخيص المخبري التي تتم أثناء مواعيد الاستشارة المتعلقة بسرطان الثدي وسرطان المبيض الوراثيين التي تأسست في قسم أمراض النساء بجامعة لودفيغ - ماكسيميليان في ميونيخ (LMU)، ومركز الثدي منذ أكثر من ٢٠ عاماً. ويشمل العرض تشخيص لوحة متعددة الجينات (TruRisk®) التي أنشأها الاتحاد الألماني لسرطان الثدي وسرطان المبيض الوراثيين، بالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً تقديم تسلسل إكسوم.

يتم عرض المرضى المصابين من الذكور والإناث الذين يعانون من سرطان الثدي، أو سرطان المبيض أو سرطان بطانة الرحم أثناء مواعيد الاستشارة الخاصة بالمخاطر الوراثية. وبالإضافة إلى التاريخ المفصل للحالة، سيتم أيضاً تجميع شجرة الأنساب مع المخاطر الناتجة في هذا الصدد. وبناءً على هذه المجموعة، سوف يُجرى اختبار وراثي بعد ذلك. وُضع هذا الاختبار للطفرات في الجينات BRCA1 و

أوروبا والعالم هذه الخطوة من حيث استئصال الثدي ثنائي الجانب و/أو استئصال الملحقات ثنائية الجانب (١١).

النهج العلاجية في حالة المرض تنتج النتائج العلاجية المباشرة حالياً بشكل خاص من الاكتشافات الجينية خلال الكشف عن مسببات الطفرة BRCA1 أو BRCA2 لسرطان المبيض المتكرر. في هذا الوقت، يعتبر الكشف عن الطفرة في BRCA1 و BRCA2 شرطاً أساسياً لهؤلاء المرضى للعلاج طويل الأمد بمثبط PARP. وفي بيانات الدراسة السابقة، بين التأثير العلاجي على حاملي الطفرة بوضوح أن حالة طفرة BRCA مصنفة على أنها اختبار تنبئي يتنبأ باستجابة العلاج للمثبط PARP (١٢). ولكن على الرغم مما سبق أعلاه، فإن معرفة حالة الطفرات المرتبطة بسرطان المبيض أيضاً ذات أهمية كبيرة لتقييم العلاج السريري، حيث ينطوي حاملو الطفرة على تشخيص عام أفضل ويحتمل تجديد فترات خالية من العلاج في حالة التكرار. ولهذا السبب، يُقدم إلى جميع المرضى الذين يعانون من سرطان المبيض في هذه الأثناء المشورة بشأن الاستشارات الجينية عند التشخيص الأولي. وفي حالة سرطان الثدي، فإن الطرق العلاجية التي تنطوي على



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

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

Literature

1. Miki Y Et Al. (1994): A Strong Candidate For He Breast And Ovarian Cancer Susceptibility Gene Brca1. Science 266(5182):66-71
2. Wooster R Et A. (1995): Localization Of A Breast Cancer Susceptibility Gene, Brca2, To Chromosome 13q12-13. Science 265(5181):2088-2090
3. Easton De, Pharoah P, Antoniou A Et Al (2015) Gene Panel Sequencing And Breast-Cancer Risk. New Eng J Med 372: 2243-2257
4. Meindl A, Ramser J, Hauke J, Hahnen E. (2015) Genetik Des Familiären Brust- Und Eierstockkrebses: Panel-Diagnostik – Möglichkeiten Und Grenzen. Medgen 27: 202-210
5. Antoniou Ac, Pharoah Pd Et Al (2005) Breast And Ovarian Cancer Risks To Carriers Of The Brca1 5382insc And 185delag And Brca2 6174delt Mutations: A Combined Analysis Of 22 Population Based Studies. J Med Genet 42: 602-603
6. Mccuaig Jm, Armel Sr, Novokmet A Et Al. Routine Tp53 Testing For Breast Cancer Under Age 30: Ready For Prime Time? Fam Cancer 2012; 11: 607-613
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman Jm Et Al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From Tp53 Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345-2352
8. Antoniou Ac, Casadei S, Heikkinen T Et Al. (2014) Breast-Cancer Risk In Families With Mutations In Palb2. New Eng J Med 371:497-506

9. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T Et Al. Clinical Outcomes In Women With Breast Cancer And A Palb2 Mutation: A Prospective Cohort Analysis. Lancet Oncol 2015; 16: 638-644
10. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H Et Al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Cdh1 Mutations And Beyond. Jama Oncol 2015; 1: 23-32
11. Metcalfe Ka, Narod Sa Et Al (2008) International Variation In Rates Of Uptake Of Preventive Options In Brca1 And Brca2 Mutation Carriers. Int J Cancer 122: 2017-2022
12. Ledermann Ja, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Et Al (2016): Overall Survival In Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Serous Ovarian Cancer Receiving Olaparib Maintenance Monotherapy: An Updated Analysis From A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Trial. Lancet Oncol 17(11):1579-1589.

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

Center for Hereditary Breast Cancer and Gynaecological Tumour Diseases

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

BRCA2، وهو يزود المرضى بدرجة يقين عالية ومعلومات إضافية فيما يتعلق بالخيارات العلاجية في حالة المرض.

ويمكن الآن أيضاً تحديد الجينات الجديدة ذات المخاطر العالية وجينات المخاطر بسرعة وبشكل موثوق من خلال التقدم التقني في مجال تحليل المجين عن طريق «الجيل المقبل من التسلسل». وباعتبارنا أحد أبرز أعضاء الاتحاد الألماني في مجال سرطان الثدي وسرطان المبيض الوراثيين، يستولي استمرار تطوير النتائج السريرية من الاكتشافات الوراثية على تركيزنا في المركز.

ومن ثم، تتمثل الأهداف الرئيسية في تحديد الأفراد الذين يعانون من مخاطر مرضية عالية، وتقييم المخاطر القائمة بالفعل، والرعاية المركزة والمكيفة والمحددة المخاطر للمتضررين، والتي تمنع ظهور المرض من خلال التشخيص في الوقت المناسب أو التحسن الكبير في مسار المرض.

Revision Knee Arthroplasty

تقويم مفصل ركبة التنقيح

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

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

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

Aseptic Loosening

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

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

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

(٣٤,٥٪) في ألمانيا بسبب الانحلال العقيم [٣]. في المقابل، احتل المرتبة الرابعة فقط ضمن الأسباب بنسبة (١٣٪) في الولايات المتحدة [٤، ٥].

يتمثل السبب الرئيسي في الانحلال العقيم في اهتراء حشوة البولي إيثيلين (PE)، مما يؤدي إلى بدء جسيمات كاشطة في استجابات عدوى دائمة للمفصل [٦]. وتؤدي حالات انحلال العظم التالي في السطح الفاصل بين العظام والزرع إلى انفصال البدلة عن العظم. ويسبب هذا عادة ألم للمريض. وبسبب عمليات التحسين في المواد، يبلغ متوسط العمر المتوقع لغالبية بدل الركب حتى حدوث الانحلال العقيم أكثر من ١٥ عام.

وبعد تثبيت الانحلال عن طريق التصوير الشعاعي أو، إذا لزم الأمر التنظير الشعاعي الإضافي للعظام، تصبح الخطوة التالية هي التخطيط لجراحة التنقيح. إذا حدث انحلال في مرحلة مبكرة (في مدة ٣-٥ سنوات الأولى من عملية الزرع الأولية)، فإنه ينبغي استبعاد عدوى المفصل المحيطي (PJI) (على سبيل المثال عن طريق سفل المفصل).

يعتمد اختيار نوع بدلة التنقيح على مكان ومدى انحلال العظم وكذلك استقرار مفصل الركبة. في حالة انحلال الظنبوب أو الحيز الفخذي

يعتبر تقويم مفصل الركبة بالكامل (TKA) للمرضى الذين يعانون من هشاشة العظام أحد الإجراءات الأكثر شيوعاً في جراحة العظام. لا تزال أعداد عمليات الزراعة حول العالم تزداد لتصل إلى إجراء أكثر من ٢,٠٠٠,٠٠٠ عملية سنوياً [١]. هناك حوالي ٧٠٠,٠٠٠ عملية رأب مفصل الركبة بالكامل تُجرى سنوياً في الولايات المتحدة و ١٥٠,٠٠٠ في ألمانيا [٢, ٣].

ونظراً لارتفاع عدد عمليات الزرع الأولية، تزداد أيضاً أعداد عمليات تقويم مفصل ركبة التنقيح في جميع أنحاء العالم. ففي عام ٢٠١٤، أُجرى حوالي ٥٠,٠٠٠ عملية تنقيح في الولايات المتحدة وأكثر من ٢٠,٠٠٠ عملية تنقيح في ألمانيا [٢, ٣].

وتتمثل الأسباب الأكثر شيوعاً لتقويم مفصل ركبة التنقيح في الانحلال العقيم وعدوى المفاصل المحيطة (PJI) وعدم استقرار الركبة. سيرد وصف هذه الحالات المرضية الثلاثة في الفقرات التالية.

الانحلال العقيم

وفقاً للتقرير السنوي لعام ٢٠١٥ لسجل تقويم المفاصل الألماني (EPRD)، تم إجراء معظم عمليات تقويم مفصل ركبة التنقيح

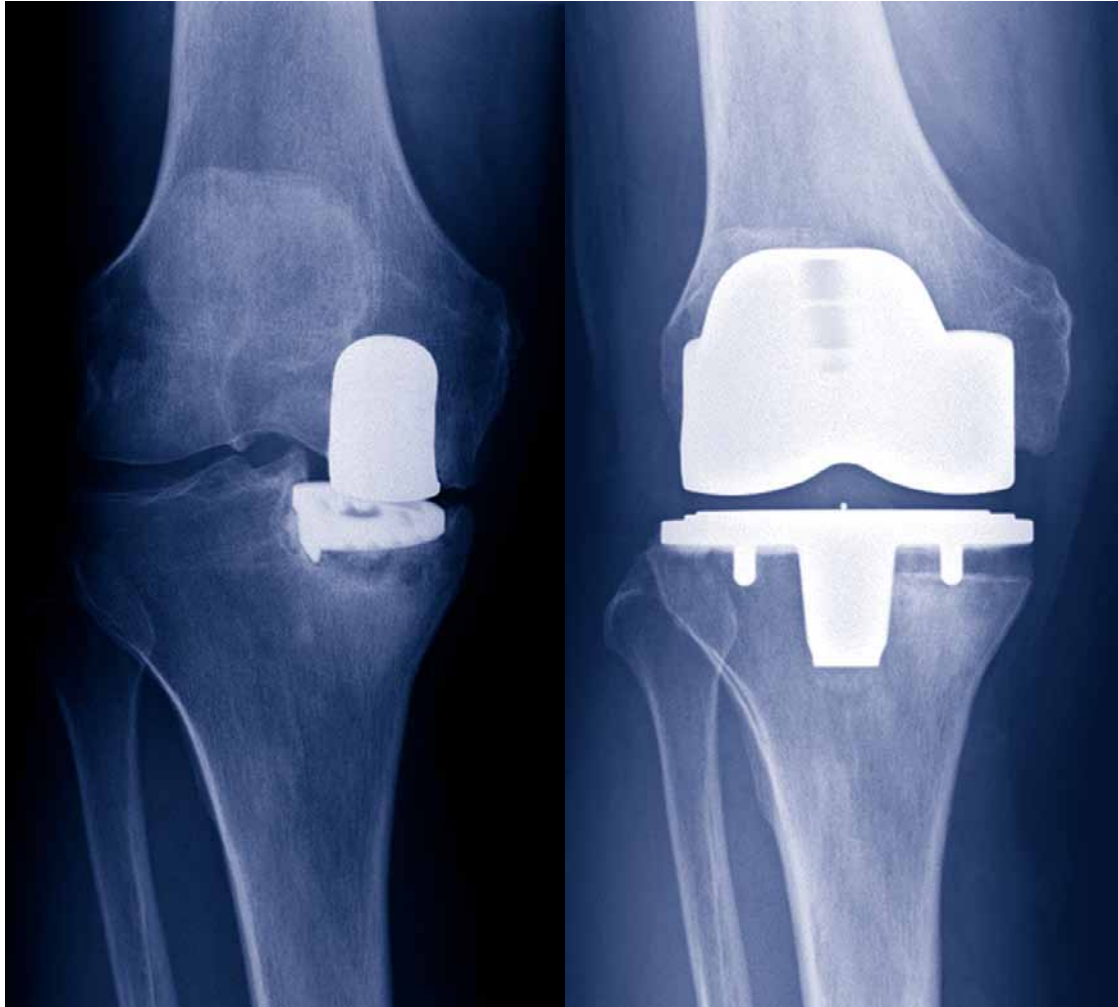


Fig. 1a,b: Radiographs of tibial loosening of a medial UKA (a) and after revision in an unconstrained TKA using an autologous bone graft from the proximal lateral tibia (b).

الشكل ١a,b: صور شعاعية لانحلال الظنبوب في تقويم مفصل ركبة تنقيح أنسي (a) وبعد التنقيح في تقويم مفصل الركبة بالكامل المقيد غير المقيد باستخدام زرع العظام ذاتي المنشأ من الظنبوب المحيطي القريب (b).

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

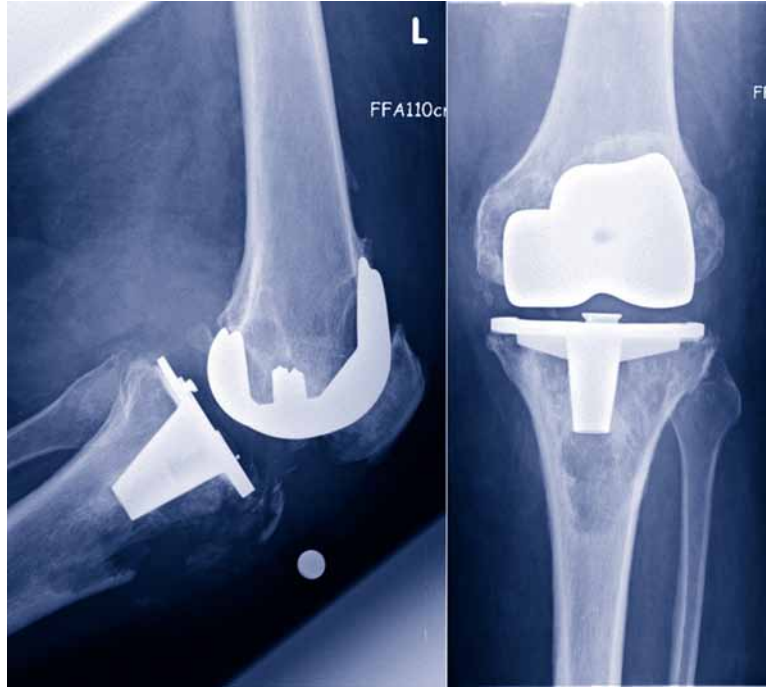
The adequate sizes of the tibial and femoral component as well as the thickness and length of the stems anchoring in the femur and in the tibia are determined using trial prostheses. In the next step the original implants are assembled modularly. In this way, a revision prosthesis is created tailored/customized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

معظم الحالات (الشكل ١a و b) بعد انحلال تقويم مفصل الركبة بالكامل الأساسي، يكون من الضروري إجراء بدلة تنقيح شبه مقيدة أو مقيدة بالكامل مع جذوع تثبيت في معظم الحالات (الشكل ٢a و b). وعادة ما تكون بدل الركبة المنقحة عمليات زرع نمطية. تُحدد الأحجام الكافية لعنصر الظنبوب والفخذ وكذلك سمك وطول تثبيت الجذوع في عظم الفخذ وفي الساق باستخدام البدل. في الخطوة التالية، تُجميع الغرسات الأصلية بشكل نمطي. وبهذه الطريقة،

فقط من البدلة، فعادة ما يستبدل هذا المكون فقط. ويتمثل الشرط المسبق لمثل هذا التنقيح المنعزل في الاستقرار الكافي للركبة في حالة تقويم مفصل الركبة الكامل غير المقيد.

وفي حالة الحاجة إلى تنقيح كامل للبدلة، فسيستخدم عادة نوع مختلف من الزرع. في حالة انحلال رأب مفصل الركبة أحادي الجانب (UKA)، فإن التنقيح قد يتم باستخدام تقويم مفصل الركبة بالكامل الأساسي غير المقيد في

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



الشكل 2a: صورتان شعاعيتان بسيطتان تكشف الانحلال العقيم لتقويم مفصل ركبة التنقيح مع انحلال العظم في أحاديث الظنبوب.

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

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

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

Periprosthetic Joint Infections (PJI)

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

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

بشكل صارم. يتوفر استقرار إضافي من خلال وظيفة مدمجة في مكون الظنبوب أو الترصيع الرابط بين اللقمة ومكون الفخذ. في المقابل، بالنسبة للبدل المقيدة تمامًا (والتي تسمى أيضًا الركبة المفصليّة)، فإنه يتم إنشاء وصلة ثابتة بين المكونين باستخدام محور.

عدوى المفاصل المحيطة (PJI) يعتبر السبب الثاني الأكثر شيوعًا لتقويم مفصل ركبة التنقيح في ألمانيا هو عدوى المفاصل المحيطة بنسبة ١٩,٣٪ (وفقًا لبيانات (EPRD) (٣). وفيما يتعلق بالوضع في ألمانيا فقط، فإن هذه البيانات تتوافق مع حوالي ٤,٠٠٠ عملية جراحية سنويًا أو حوالي ٢,٥٪ من جميع عمليات الزرع والتنقيحات الأولية. في المقابل، في الولايات المتحدة، تعتبر عدوى المفاصل المحيطة السبب الأكثر

يتم إنشاء بدلة تنقيح مصممة/ مخصصة لأبعاد المريض وحالة عظامه. ويمكن معالجة تشوهات العظام الناتجة عن انحلال العظم باستخدام مضخات، وتسمى أيضًا أسافين أو الفواصل، تُركب في الجانب الخلفي للمكون المعني. ويمكن تثبيت الأغمد في قناة الفخذ وفي قناة الظنبوب باستخدام اسمنت العظام أو بدونه [٨]. يعتمد الاختيار الصحيح على نوعية العظام ومدى انحلالها. تتطلب الأغمد غير الاسمنتية تثبيت قشري كاف لا يقل عن ٥-٦ سم. وهناك خيار آخر للاختيار يتمثل في مستوى التقييد [٩، ١٠]. إذا كان انحلال العظام محدودًا ولا تزال الركبة توفر استقرارًا باقياً، فإنه يمكن إجراء زرع تنقيح شبه مقيد (ويسمى أيضًا الركبة اللقمية المقيدة). بالنسبة لهذا النوع من الزرع، يكون المكونان غير مقيدتين

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



الشكل ٢ب: صورتان شعاعيتان بسيطتان لما بعد التنقيح باستخدام تنقيح مقيد لقمي نموذجي مع جذعة ظنبوية مكسوة بالأسمنت.

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

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

المكورات العنقودية البشرية، والمكورات العنقودية السالبة لإنزيم التجلط والمكورات المعوية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الجراثيم متعددة المقاومة، مثل البكتيريا العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) أو إنزيمات بيتا-لاكتيميز ممتدة المجال (ESBL)، تعني أيضاً انخفاض نسبة النجاح. إذا استمرت عدوى المفاصل المحيطة لفترة أطول، فمن الضروري التغيير الكامل لجميع مكونات عملية الزرع. كبديل لعدوى المفاصل المحيطة، فإن ما يسمى العدوى منخفضة الدرجة تكون أكثر صعوبة للعلاج لأن التشخيص يكون أكثر صعوبة. غالباً ما يُبلغ هؤلاء المرضى عن شكاوى تستمر لعدة سنوات. ولضمان تشخيص التهاب الدرجة المنخفضة، فمن الضروري غالباً

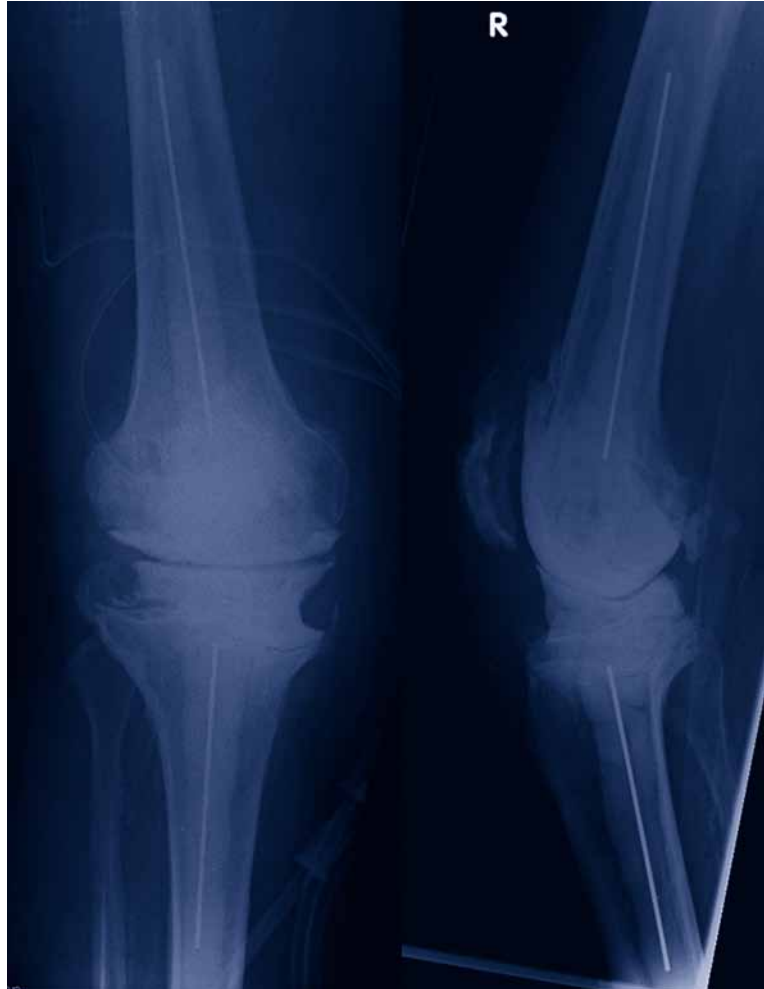
شيوماً للتنقيح بنسبة ٤٠٪ [٥]. ويعتمد الإجراء المناسب لعدوى المفاصل المحيطة على مدة الالتهاب [١١]. فإذا كان الالتهاب قد حدث في غضون ٤-٦ في الأسابيع الأولى من عملية الزرع أو التنقيح الأولي، فقد يكون التنقيح عن طريق تغيير الترسيع والغسل النفث الشامل غالباً العلاج. ومن الممكن تنفيذ إجراء مماثل في حالة حدوث التهاب حاد، وهو ما يرجع في معظمه إلى التهاب دموي، لا يستمر لأكثر من أسبوعين. ويرتبط معدل نجاح التروية وتغيير الترسيع ارتباطاً حاسماً بمدة الالتهاب ونوع مسبب المرض. فكل يوم يمر مع وجود العدوى، تأخذ فرص النجاح في التناقص. علاوة على ذلك، تقل نسبة النجاح، ويظهر العديد من تحديات علاج العدوى البكتيرية. فهذه هي البكتيريا التي تشكل شريط بيولوجي، مثل

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



الشكل ٣أ: صورة شعاعية تشير إلى عدوى المفاصل المحيطة لبدلة ركبة التنقيح مع تقويم للظنوب القريب.

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



الشكل ٣ب: أشعة سينية لما بعد إزالة البدلة المصابة وزرع المبعاد الاسمنتي العظمي المحمل بالمضادات الحيوية.

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



الشكل ٣: بعد العلاج الناجح للعدوى، تم زرع بدلة تنقيح مقيدة لقمية.

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

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

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

Ligament Instability

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

تشخيص عدوى المفاصل المحيطة. وتكون التحاليل التشخيصية الإضافية عبارة عن التصوير الطبقي المحوسب بالانبعاث البوزيتروني (PET) والتصوير الومضاني المحبب.

وبالنسبة لمعظم المرضى، فإن العلاج الجراحي لعدوى المفاصل المحيطة المتأخرة هو التنقيح ثنائي المرحلة لأرب المفصل [١٥]. يُجرى تنقيح أحادي المرحلة في حالة وجود بكتيريا معروفة سهلة العلاج. بعد التأكد من تشخيص عدوى المفاصل المحيطة، يظل الإجراء الأول هو ازدراع البدلة المتضررة وإدخال مبادئ يتكون من أسمنت عظمي محمل بالمضاد الحيوي. وينبغي تكوين المبادئ من جزأين لكي يسمح بحركة الركبة بشكل معين حتى يمكن إجراء إعادة الزرع (الشكل ٣a وb). ويصاحب مع العلاج استخدام المضادات الحيوية المنتظمة. في معظم الحالات، يتم إعادة الزرع بعد ٦ أسابيع على الأقل من ازدراع بمعلّمات العدوى

إجراء ما يصل إلى خمسة سقّطات للمفصل. ويتمثل العامل المهم في الحضانة طويلة الأجل للعينات في مدة ١٠-١٤ يوماً على الأقل [١٢]. فإذا تم الكشف عن البكتيريا المسببة، فسوف تتحسن الشروط الأساسية للتنقيح اللازم. وفقاً للمضادات الحيوية، فإنه يمكن تكيف المضادات الحيوية المدمجة في أسمنت العظام للعلاج الوريدي خصيصاً للبكتيريا.

ويمكن تقديم دليل آخر على العدوى عن طريق تحديد عدد الخلايا من سقّط المفصل. وفقاً للمطبوعات، هناك حد < 1700 أو < 3000 خلية / ميكرو لتر لعدوى المفاصل المحيطة [١٣، ١٤]. إذا استمر التشخيص محل الشك للعدوى من الدرجة المنخفضة بعد السقّط، فإنه يمكن إجراء تنظير بخزعات من الغشاء الزليلي. بناءً على عينات الأنسجة، غالباً ما يكون الكشف عن البكتيريا ممكناً. فضلاً عن ذلك، قد توفر الفحوص المرضية للعينات المزيد من الأدلة التي تدعم

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



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

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

Conclusion

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

الانثناء بدرجة ٣٠-٦٠ مع الاستقرار الكافي للرباط في الفرد الكامل. ومع ذلك، غالباً ما يشكو هؤلاء المرضى من الألم المزمن بناءً على الحمل. باعتباره علاج جراحي، فإن التبادل المعزول للترصيع يكون مفيداً فقط إذا كان مدى عدم الاستقرار في الرباط الجانبي الإنسي والجانبي مماثل في الفرد والانثناء أيضاً. ومع ذلك، يعتبر التنقيح الكامل باستخدام بدلة شبه مقيدة أو مفصليّة ضرورياً في معظم الحالات (الشكل ٤b).

وتتمثل الأسباب الأخرى لإعادة تقويم التنقيح في الألم، واهتراء الترصيع، والتهاب المفصل والكسور المحيطية.

الخلاصة

لا يُجرى المزيد من تقويم التنقيح بسبب الانحلال العقيم. وفي حالة عدوى المفاصل المحيطية أو عدم الاستقرار أو تليف المفصل أو الألم،

الشكل ٤a: صورتان شعاعيتان بسيطتان تظهر عدم استقرار واضح متعدد الاتجاهات لتقويم مفصل الركبة بالكامل غير المقيد.

العادية أو المنخفضة على الأقل. بناءً على مدى تشوه العظام واستقرار المفصل، تُستخدم بدلة تنقيح مقيدة نموذجية في معظم الحالات (الشكل ٣c).

عدم استقرار الرباط وفقاً لبيانات EPRD، يعتبر السبب الثالث الأكثر شيوعاً لتقويم مفصل ركبة التنقيح في ألمانيا هو عدم استقرار الرباط بنسبة ٩,٤٪ [٣]. في الولايات المتحدة، يعتبر عدم الاستقرار السبب الثاني الأكثر شيوعاً لجميع عمليات التنقيح بنسبة ٢٠٪ [٥]. في حالة رأب مفصل الركبة أحادي الجانب أو تقويم مفصل ركبة الكامل غير المقيد، يكون الاستقرار الكافي - وخاصة الأربطة الجانبية - في تمديد وانحناء الركبة شرطاً أساسياً للعمل المنتظم للمفصل [١٦، ١٧]. ويمكن اكتشاف عدم الاستقرار الحاد في الأشعة الشعاعية (الشكل ٤a). ولكن يتم التشخيص في معظم الحالات بناءً على الفحص السريري. ومن الصعب تشخيص ما يسمى بعدم الاستقرار معتدل الانثناء، والذي يتميز بعدم استقرار

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



الشكل ٤ب: صورة شعاعية لما بعد زرع مقيد لقمي بجذعات مكموسة بالأسمنت.

Literature

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

تكون عمليات التنقيح ضرورية في غضون ١٢ شهراً الأولى من الزرع. ويعكس هذا البيان نتائج العديد من التجارب السريرية التي تكشف أن ما يصل إلى ٢٠٪ من المرضى غير راضين بعد الزرع الأولي [١٨]. ويرجع هذا العدد المرتفع جزئياً إلى الحركية المعقدة لمفصل الركبة التي لا يمكن إعادة بنائها بالكامل حتى مع التصاميم الحديثة للبدل. تؤثر العديد من المعلومات داخل العملية على النتيجة السريرية. لذلك، فإن خبرة الجراح تعتبر مهمة لنجاح تقويم مفصل ركبة التنقيح [١٩].

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

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

Rotator Cuff Repair Techniques

تقنيات إصلاح الكفة المدورة

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

Abstract

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

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

Introduction

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

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

معدل التمزق من جديد مساو. في الدراسات البيولوجية الميكانيكية، تعتبر أنظمة الربط العقدي أقوى من الأنظمة الخالية من العقد، ولكن لا يوجد استعراض منهجي على الدراسات السريرية. لا يرجع الأمر فقط إلى قوة بناء الإصلاح، ولكن تلعب الخصائص البيولوجية لأوتار الكفة المدورة التنكسية دوراً مهماً في النتائج السريرية ومعدل التمزق من جديد. هناك حاجة إلى تجارب سريرية عشوائية ومراجعات منهجية على الدراسات السريرية لمقارنة التقنيات الخالية من العقد مع الربط العقدي، STP مع DTP و SM مع DM.

مقدمة

يقدر معدل انتشار آلام الكتف بحوالي ١٦٪ في وحدة الرعاية الأولية [١]. بين ٣٠٪ و ٨٥٪ من آلام الكتف إلى أمراض الكفة المدورة [٢، ٣]. عادة ما تؤدي تمزقات الكفة المدورة إلى آلام في الكتف، وإيلام، وضعف وفقدان الحركة [٤]. قد يكون العلاج الأساسي غير الجراحي كافياً لمعظم حالات تمزق الكفة المدورة، وخاصة لدى المريض

الكلمات الدالة: تمزق الكفة الدوارة، وتقنية الإصلاح، والصف الفردي، والصف المزدوج، والخياطة الجسرية، والربط العقدي، والخالي من العقد

الملخص

هناك الكثير من التقنيات لإصلاح الكفة المدورة. يُفضل للتمزق صغير الحجم تقنية الصف الفردي (SR)، ولكن يُفضل للتمزق كبير الحجم تقنية الصف المزدوج (DR). وبناءً على دراسات بيولوجية ميكانيكية على الصف المزدوج (DR)، يبدو الصف المزدوج (SB-DR) للخياطة الجسرية أقوى من الصف المزدوج (C-DR) التقليدي. في الدراسات البيولوجية الميكانيكية المتعلقة بالربط العقدي SB-DR، تكون الحشية المزدوجة (DM) أقوى من الحشية الفردية (SM)، ولكن تبين من الدراسات السريرية أن معدل التمزق من جديد أعلى في كلا التقنيتين. في الدراسات البيولوجية الميكانيكية المتعلقة SB-DR الخالي من العقد، تكون تقنية ثقب الوتر المزدوج (DTP) أقوى من تقنية ثقب الوتر الفردي (STP)، ولكن أثبتت الدراسات السريرية أن

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

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

Evidences Based Review

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

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

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

دراسات الصف الفردي (SR) مقابل الصف المزدوج (DR) (الأشكال ١ و ٢ و ٣)

ذوي المتطلبات الأقل [٤]. غالباً ما يتطلب العلاج الجراحي لدى المرضى الذين لديهم أعراض مستمرة وضعف وظيفي عادة أكثر من ٣ أشهر من العلاج التحفظي [٤]. يمكن للإصلاح بالمنظار المفصلي أن يقدم خصائص هيكلية وميكانيكية متساوية لفتح الإصلاح [٥]. تحظى تقنيات تنظير المفاصل بعدة مزايا منها على سبيل المثال، أقل ألماً وندبات جراحية ومضاعفات، ووقت أقصر للإفاقة وإعادة التأهيل [٤]. تقدم هذه الورقة استعراضاً شاملاً لتطور تقنيات إصلاح الكفة المدورة وتصف تقنياتنا الحالية.

الاستعراض القائم على الأدلة

• دراسات الصف الفردي (SR) مقابل الصف المزدوج (DR). (الأشكال ١ و ٢ و ٣):

الشكل ١: SR، الصف الفردي
الشكل ٢: C-DR، الصف المزدوج التقليدي
الشكل ٣: SB-DR، الصف المزدوج للخياطة الجسرية

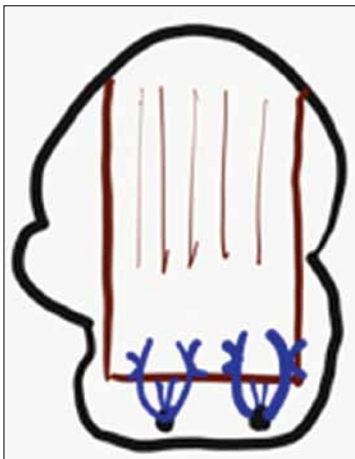


Fig. 1: SR, Single-row

الشكل ١: SR، الصف الفردي

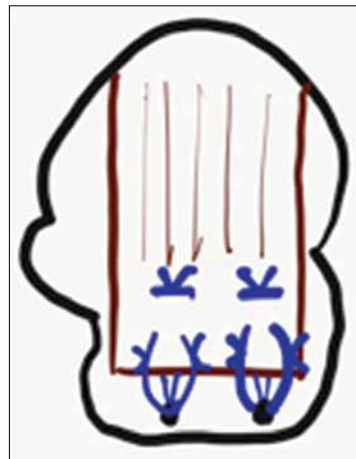


Fig. 2: C-DR, conventional double row

الشكل ٢: C-DR، الصف المزدوج التقليدي

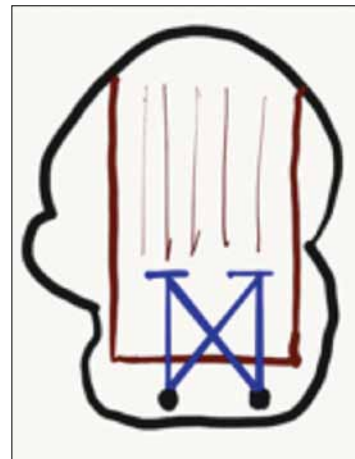


Fig. 3: SB-DR, suture bridge double row

الشكل ٣: SB-DR، الصف المزدوج للخياطة الجسرية

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

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

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

Conventional Double-Row versus Suture Bridge Double-Row (Fig. 4, 5, 6)		
Author / year	Result	Conclusion
Burkhart, 2009 cadaver	Yield load to failure: C-DR = Knotless, parallel SB-DR Ultimate load to failure: C-DR = Knotless, parallel SB-DR Operative time: C-DR > Knotless, parallel SB-DR	SB-DR better than C-DR
Park, 2009 cadaver	Contact area: cross SB-DR > C-DR > SR Contact pressure: cross SB-DR > C-DR > SR	SB-DR better than C-DR
Park, 2007 cadaver	Contact area: cross 4 SB-DR > 2 SB-DR > C-DR Contact pressure: cross 4 SB-DR > 2 SB-DR > C-DR	SB-DR better than C-DR
Park, 2007 cadaver	Stiffness: SB-DR = C-DR Gap formation: SB-DR = C-DR Ultimate load to failure: SB-DR > C-DR	SB-DR better than C-DR
C-DR, conventional double row; SB-DR, suture bridge double row; Burkhart, 2009 [10]; Park, 2009 [11]; Park, 2007 [12]; Park, 2007 [13]		

الصف المزدوج التقليدي مقابل الصف المزدوج للخياطة الجسرية (الأشكال ٤ و ٥ و ٦)

• الصف المزدوج التقليدي مقابل الصف المزدوج للخياطة الجسرية (الأشكال ٤ و ٥ و ٦):

- الشكل ٤: SB-DR الموازي الخالي من العقد
- الشكل ٥: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة
- الشكل ٦: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٢ العابرة

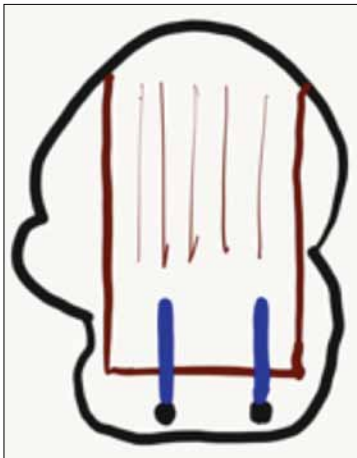


Fig. 4: Knotless, parallel SB-DR

الشكل ٤: SB-DR الموازي الخالي من العقد

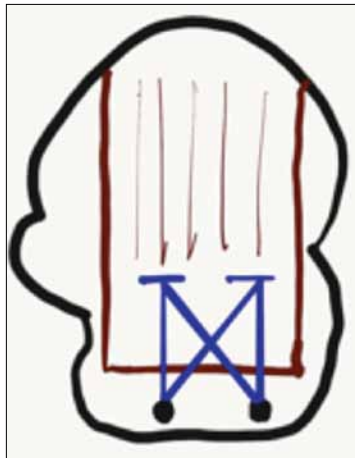


Fig. 5: Knot tying, cross 4 suture bridge

الشكل ٥: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة

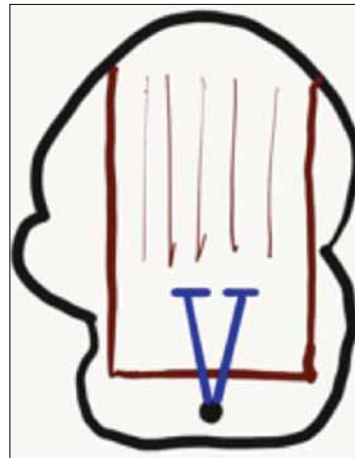


Fig. 6: Knot tying, cross 2 suture bridge

الشكل ٦: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٢ العابرة

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

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

دراسة SB-DR للربط العقدي (الأشكال ٧ و٨ و٩ و١٠)

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

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

• دراسة SB-DR للربط العقدي (الأشكال ٧ و٨ و٩ و١٠):

الشكل ٧: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الحشية الفردية
الشكل ٨: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الحشية المزدوجة
الشكل ٩: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الخياطة العابرة
الشكل ١٠: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، البكرة المزدوجة

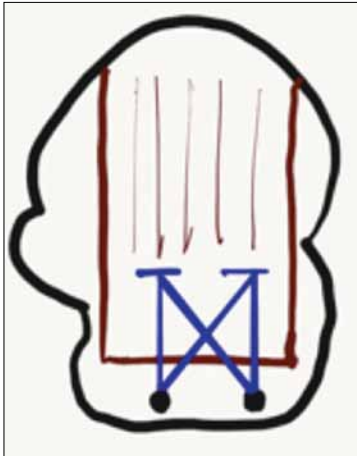


Fig. 7: Knot tying, cross 4 suture bridge, single mattress

الشكل ٧: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الحشية الفردية

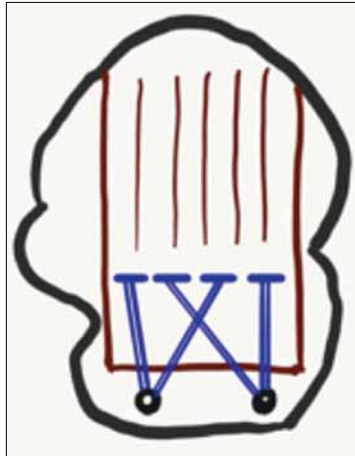


Fig. 8: Knot tying, cross 4 suture bridge, double mattress

الشكل ٨: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الحشية المزدوجة

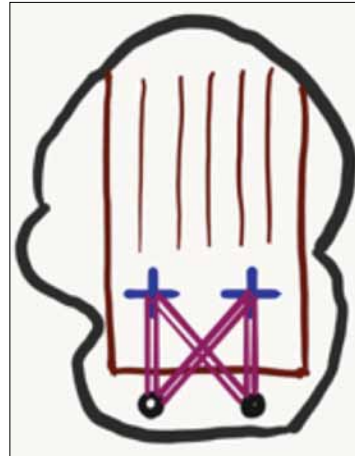


Fig. 9: Knot tying, cross 4 suture bridge, cross stitch

الشكل ٩: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، الخياطة العابرة

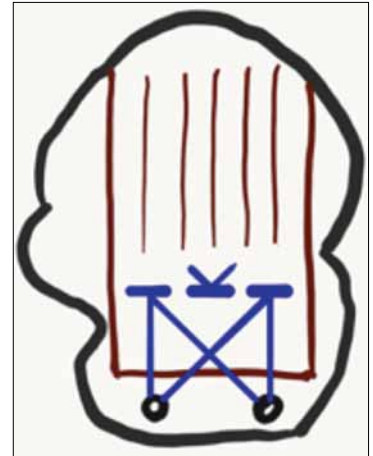


Fig. 10: Knot tying, cross 4 suture bridge, double pulley

الشكل ١٠: الربط العقدي، الخياطة الجسرية ٤ العابرة، البكرة المزدوجة

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

Knot Tying, SB-DR, Single Mattress: Clinical Outcomes Study (Fig. 11)

Author / year	Result	Conclusion
Rimmke, 2016 42 patients F/U 13.5 months	ASES, VAS, FF, IR = improved Re-tear rate = 14.28% Larger tear size associated with higher re-tear rate	Single mattress = good result
Toussaint, 2011 154 patients F/U 15 months	CS, VAS, FF = improved Re-tear rate = 14% Stiffness = 17/154 case (11.04%)	Single mattress = good result
Panella, 2016 20 patients F/U 24 months	UCLA, CS, ROM, Pain, Strength = improved	Single mattress = good result

UCLA, University of California at Los Angeles Shoulder Score; ASES, American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score; ROM, Range of motion; CS, Constant score; VAS, Visual Analogue Scale for pain; FF, forward flexion; IR, internal rotation Rimmke, 2016 [15]; Toussaint, 2011 [16]; Panella, 2016 [8]

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

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

الربط العقدي، SB-DR، الحشية الفردية: دراسة النتائج السريرية (الشكل ١١)

• الربط العقدي، SB-DR، الحشية الفردية: دراسة النتائج السريرية (الشكل ١١):

الشكل ١١: الربط العقدي الإنسي، ثقب الوتر ٢، الحشية الفردية، الخياطة الجسرية ٤ العابرة

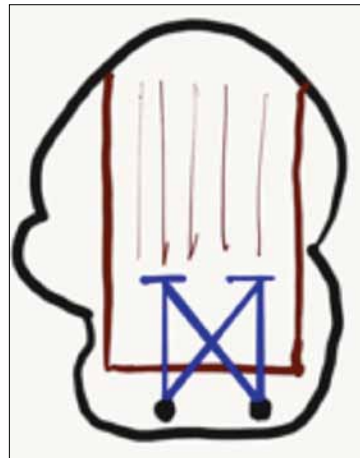


Fig. 11: Medially knot tying, 2 tendon perforation, single mattress, cross 4 suture bridge

الشكل ١١: الربط العقدي الإنسي، ثقب الوتر ٢، الحشية الفردية، الخياطة الجسرية ٤ العابرة

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

Knot Tying, SB-DR, Double Mattress: Clinical Outcomes Studies (Fig. 12)

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

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

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

الربط العقدي، SB-DR، الحشية المزدوجة:
دراسات النتائج السريرية (الشكل ١٢)

• الربط العقدي، SB-DR، الحشية
المزدوجة: دراسات النتائج
السريرية (الشكل ١٢):

الشكل ١٢: الربط العقدي الإنسي،
ثقب الوتر ٤، الحشية المزدوجة،
الخيطة الجسرية ٤ العابرة

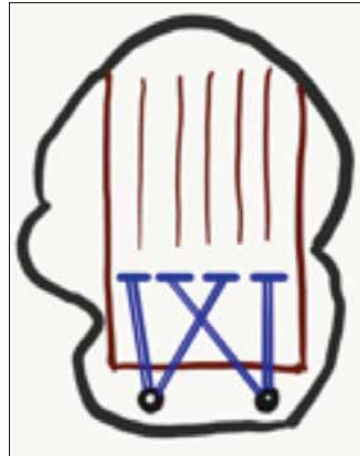


Fig. 12: Medially knot tying, 4 tendon
perforation, double mattress, cross 4
suture bridge

الشكل ١٢: الربط العقدي الإنسي، ثقب الوتر
٤، الحشية المزدوجة، الخيطة الجسرية ٤
العابرة

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

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

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

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

دراسة جثية على SB-DR الخالي من العقد
(الأشكال ١٣ و١٤ و١٥ و١٦)

• دراسة جثية على SB-DR الخالي من العقد (الأشكال ١٣ و١٤ و١٥ و١٦):

الشكل ١٣: ثقب الوتر الفردي الخالي من العقد
الشكل ١٤: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد
الشكل ١٥: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد مع غرزة الحشية الإنسية (MMS)
الشكل ١٦: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد مع غرزة الحشية الجانبية (LSS)

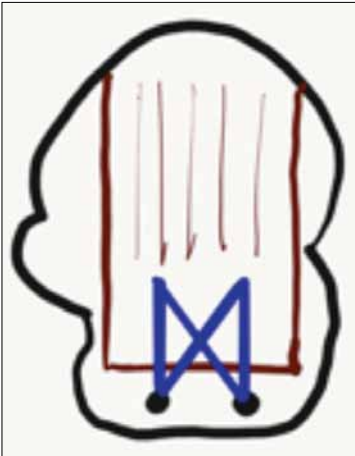


Fig. 13: Knotless, single tendon perforation

الشكل ١٣: ثقب الوتر الفردي الخالي من العقد

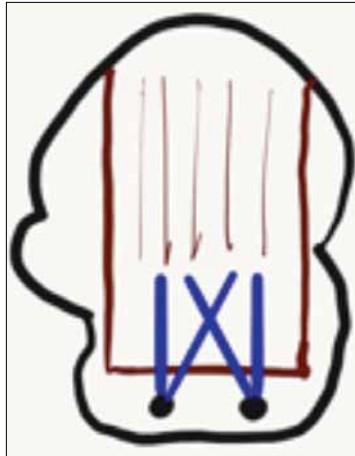


Fig. 14: Knotless, double tendon perforation

الشكل ١٤: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد

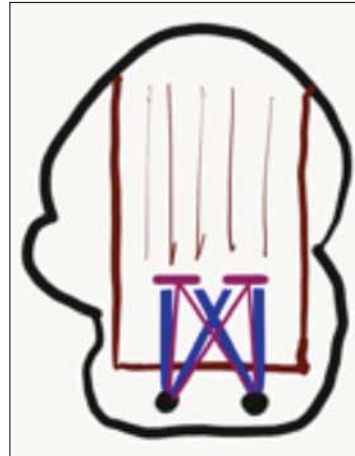


Fig. 15: Knotless, DTP (double tendon perforation) with MMS (medial mattress stitch)

الشكل ١٥: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد مع غرزة الحشية الإنسية (MMS)

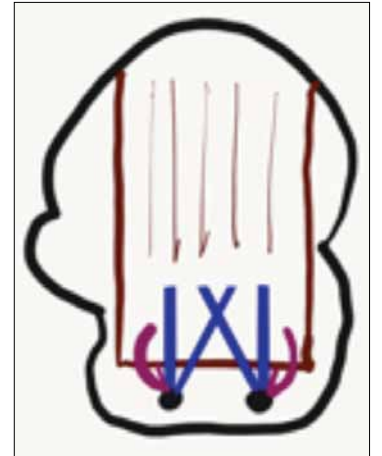


Fig. 16: Knotless, DTP (double tendon perforation) with LSS (lateral simple stitch)

الشكل ١٦: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد مع غرزة الحشية الجانبية (LSS)

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

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

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

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

SB-DR الخالي من العقد: الدراسات السريرية (الشكلان ١٧ و ١٨)

• SB-DR الخالي من العقد: الدراسات السريرية (الشكلان ١٧ و ١٨):

الشكل ١٧: ثقب الوتر الفردي الخالي من العقد
الشكل ١٨: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد

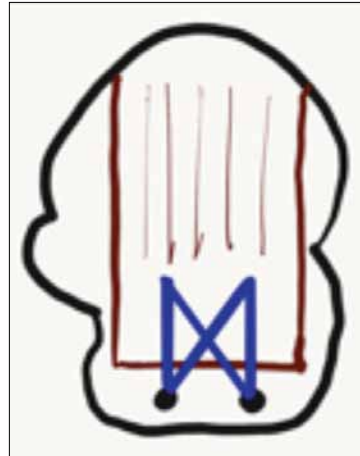


Fig. 17: Knotless, single tendon perforation

الشكل ١٧: ثقب الوتر الفردي الخالي من العقد

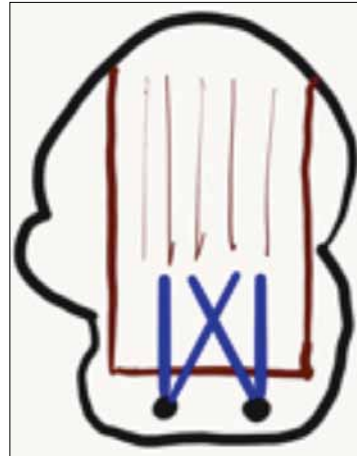


Fig. 18: Knotless, double tendon perforation

الشكل ١٨: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد

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

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

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

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

الربط العقدي الإنسي مقابل SB-DR الخالي من العقد: مراجعة منهجية على دراسات البيولوجي ميكانيكي (الشكلان ١٩ و ٢٠)

• الربط العقدي الإنسي مقابل SB-DR الخالي من العقد: مراجعة منهجية على دراسات البيولوجي ميكانيكي (الشكلان ١٩ و ٢٠):

الشكل ١٩: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد
الشكل ٢٠: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج

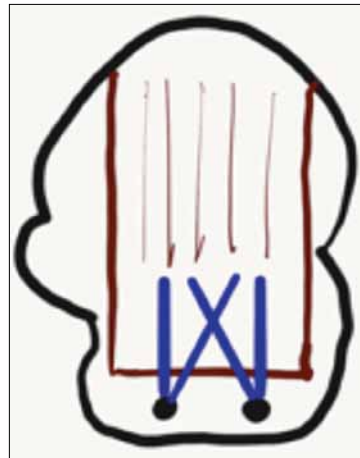


Fig. 19: Knotless, double tendon perforation

الشكل ١٩: ثقب الوتر المزدوج الخالي من العقد

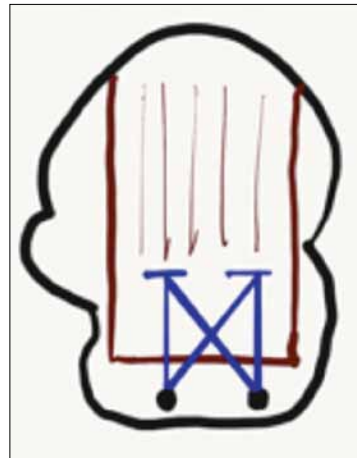


Fig. 20: Knot tying, double tendon perforation

الشكل ٢٠: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج

Discussion

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

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

العقدي أقوى من الأنظمة الخالية من العقد، ولكن لا يوجد استعراض منهجي على الدراسات السريرية. – لا يرجع الأمر فقط لقوة بناء الإصلاح، ولكن تلعب الخصائص البيولوجية لأوتار الكفة المدورة التنكسية دوراً مهماً في النتائج السريرية ومعدل التمزق من جديد. – هناك حاجة إلى تجارب سريرية عشوائية ومراجعات منهجية لمقارنة التقنيات الخالية من العقد مع الربط العقدي، STP مع DTP و SM مع DM (الأشكال ٢١ و ٢٢ و ٢٣ و ٢٤).

الشكل ٢١: ثقب الوتر الفردي (STP) الخالي من العقد
الشكل ٢٢: ثقب الوتر المزدوج (DTP) الخالي من العقد
الشكل ٢٣: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج (DTP)، الحشية الفردية (SM)

المناقشة

– يفضل التمزق ذو الحجم الصغير التقنية SR، بينما يفضل التمزق ذو الحجم الكبير التقنية DR. قد يتحول فقدان وانكماش الوتر من DR إلى SR [٢٣].
– بناءً على الدراسات البيولوجية ميكانيكية على DR، يبدو أن SB-DR أقوى من C-DR.
– في الدراسات البيولوجية الميكانيكية المتعلقة بالربط العقدي SB-DR، تكون DM أقوى من SM، ولكن ظهر عن طريق الدراسات السريرية أن معدل التمزق من جديد أعلى.
– وفي الدراسات البيولوجية الميكانيكية المتعلقة SB-DR الخالي من العقد، تكون DTP أقوى من STP، ولكن أظهرت الدراسات السريرية معدل إعادة تمزق مساوٍ.
– وفي الدراسات البيولوجية الميكانيكية، تكون أنظمة الربط

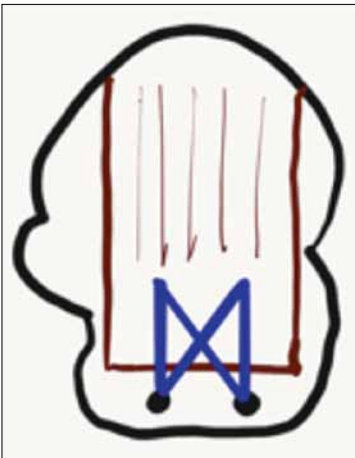


Fig. 21: Knotless, STP (single tendon perforation)

الشكل ٢١: ثقب الوتر الفردي (STP) الخالي من العقد

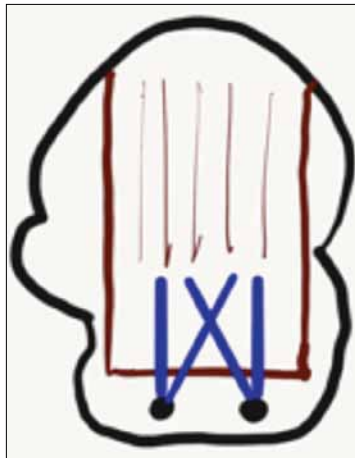


Fig. 22: Knotless, DTP (double tendon perforation)

الشكل ٢٢: ثقب الوتر المزدوج (DTP) الخالي من العقد

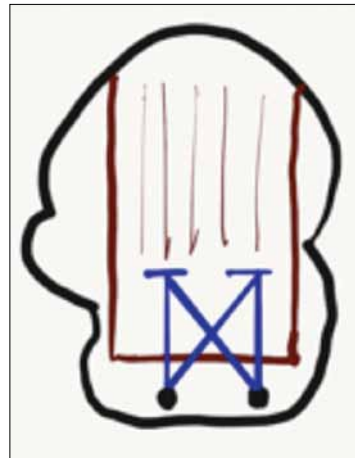


Fig. 23: Knot tying, DTP, SM (single mattress)

الشكل ٢٣: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج (DTP)، الحشية الفردية (SM)

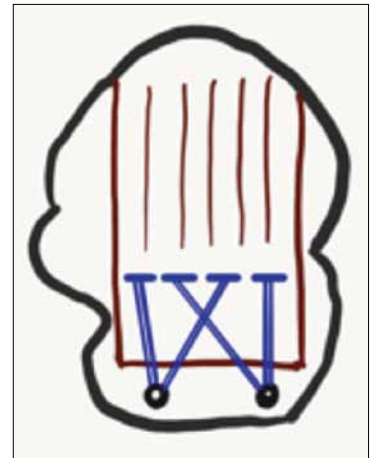


Fig. 24: Knot tying, DTP, DM (double mattress)

الشكل ٢٤: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج (DTP)، الحشية المزدوجة (DM)

Author prefer technique

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

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

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

X (الأصلية)، مثبتان في الوسط والصف الجانبي لحجم التمزق ١-٣ سم (الشكل ٢٦)، التهئية W، ثلاث مثبتات إنسية، ومثبتين جانبيين لحجم التمزق ٣ - ٥ سم (الشكل ٢٧) التهئية 2X، أربعة مثبتات إنسية، وثلاث مثبتات جانبية لحجم التمزق > ٥ سم (الشكل ٢٨).

الشكل ٢٥: التهئية V

الشكل ٢٦: التهئية X (الأصلية)

الشكل ٢٧: التهئية W

الشكل ٢٨: التهئية 2X

الشكل ٢٤: الربط العقدي، ثقب الوتر المزدوج (DTP)، الحشية المزدوجة (DM)

التقنية التي يفضلها الكاتب
في معهدنا، نستخدم تقنية الإصلاح DR ذات الخياطة الجسرية العابرة (SpeedBridge TOE) باستخدام FiberTape. تم اختيار مثبت خالي من العقد الإنسي و ثقب وتر فردي لعدم وجود اصطدام تحت الأخرام من العقدة، ويمكن إجراء هذه التقنية في وقت أقصر من الوقت الجراحي دون خنق الوتر، مع وجود مساحة تلامس جيدة، وضغط وقوة تلامس ولكنه مساوي في معدل التمزق من جديد مقارنة بثقب الوتر المزدوج. يعتمد عدد المثبت وتهايو الخياطة الجسرية على حجم التمزق [٢٤]. التهئية V، مثبتان إنسيان، ومثبت جانبي واحد لحجم التمزق > ١ سم (الشكل ٢٥). التهئية

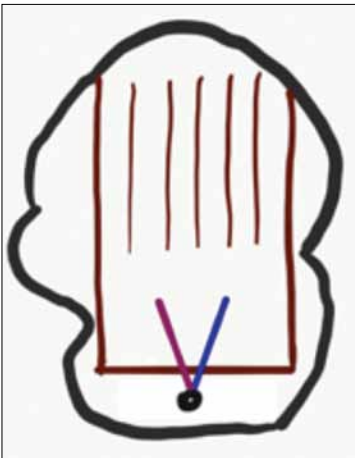


Fig. 25: V configuration

الشكل ٢٥: التهئية V

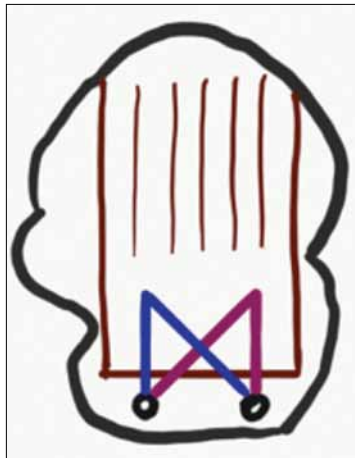


Fig. 26: X (Original) configuration

الشكل ٢٦: التهئية X (الأصلية)

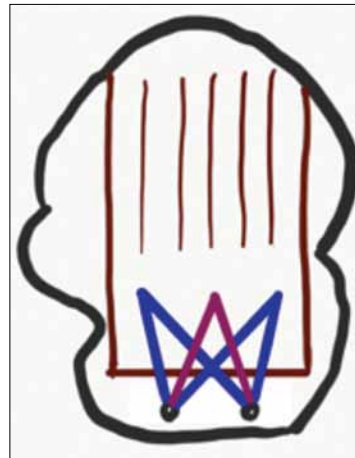


Fig. 27: W configuration

الشكل ٢٧: التهئية W

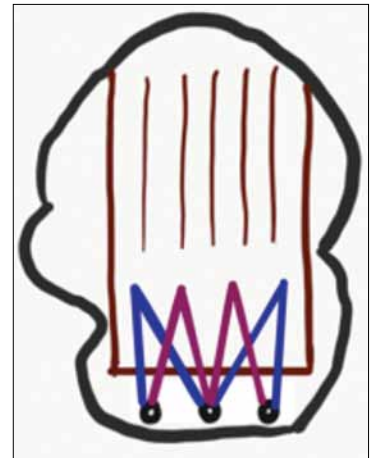


Fig. 28: 2X configuration

الشكل ٢٨: التهئية 2X

SpeedBridge Technique with X (Original) Configuration

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

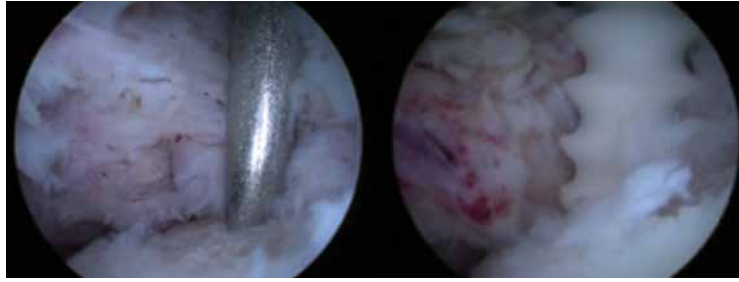


Fig. 29: Pre-drilling bone socket

Fig. 30: Inserted the anchor

الشكل ٢٩: التجويف العظمي السابق للحفر

الشكل ٣٠: المثبت الداخل



Fig. 31: Banana suture lasso

الشكل ٣١: الخياطة Banana suture lasso

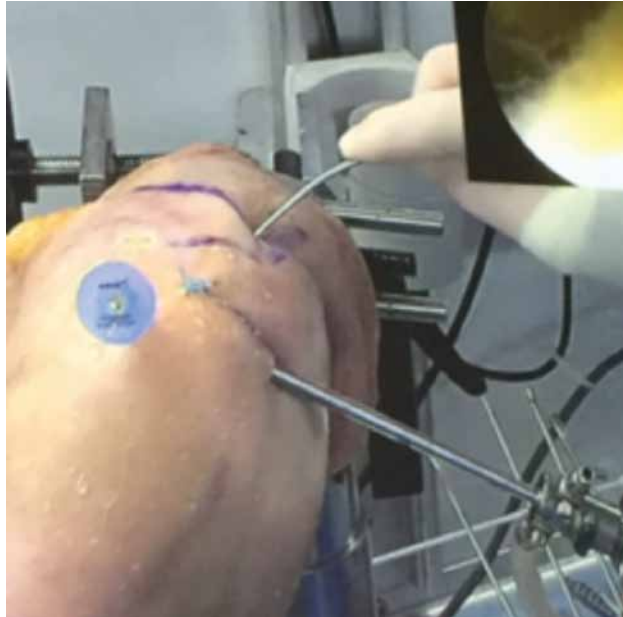


Fig. 32: Passed Banana suture lasso via Neviaser portal

الشكل ٣٢: الخياطة Banana suture lasso المارة عبر بوابة Neviaser



Fig. 33: Passed through rotator cuff tendon

الشكل ٣٣: وتر الكفة المدورة العابر

تقنية SpeedBridge مع التهيئة X (الأصلية).

قبل حفر تجويف عظمي على حافة السطح المفصلي (الشكل ٢٩)، مرر شريط FiberTape مسبق التحميل عبر عروة المثبت (SwiveLock, Arthrex, FL). أدخل مثبت الصف الإنسي (الشكل ٣٠)، واربط المسامير تحت السطح القشري. أدخل المثبت التالي على بعد ١ سم، ومثبتين على الأقل في الصف الإنسي. مرر خياطة Banana suture lasso عبر بوابة Neviaser (الشكلان ٣١ و ٣٢). مرر ٢-٣ ملم إلى جانب المفصل العضلي الوتري للوتر (الشكل ٣٣)، استرجع جانبيًا بالماسك (الشكلان ٣٤ و ٣٥)، مرر الشريط FiberTape من خلال الوتر الكفي إلى مساحة تحت الأخرم عن طريق جهاز مكوكي. استرجع ذيل واحد من كل شريط FiberTape together (الشكل ٣٦). اضبط الذراع بإبعاد معتدل. جهز التجويف العظمي للمثبت الأول للصف الجانبي. مرر أطراف الخياطة من خلال العروة. شد الشريط FiberTape (الشكل ٣٧). أدخل المثبت (الشكلان ٣٨ و ٣٩). أدخل مثبت آخر للصف الجانبي. تهيئة X (الأصلية) SpeedBridge المكتملة، وثقب الوتر الفردي (الشكل ٤٠).

Literature

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

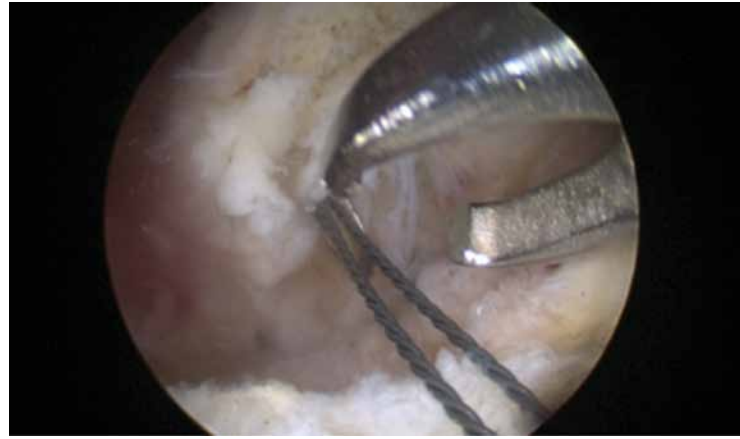


Fig. 34: Retrieved the wire

الشكل ٣٤: السلك المسترجع

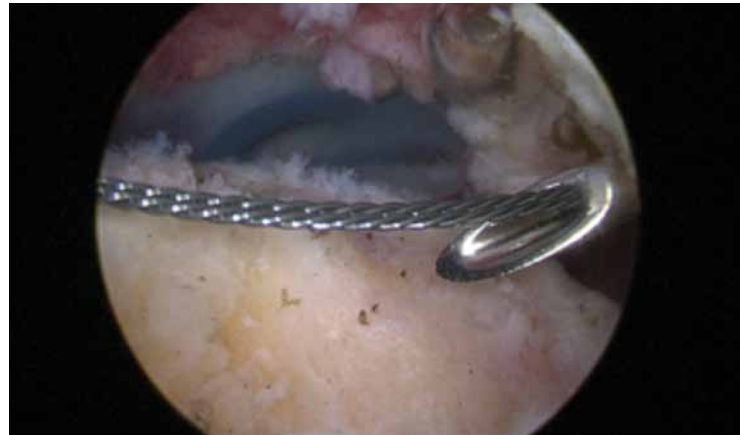


Fig. 35: Retrieved the wire

الشكل ٣٥: السلك المسترجع



Fig. 36: Retrieved one tail of each FiberTape together

الشكل ٣٦: ذيل واحد

مسترجع من كل شريط
FiberTape together



Fig. 37: Tension the FiberTape

الشكل ٣٧: شد الشريط
FiberTape

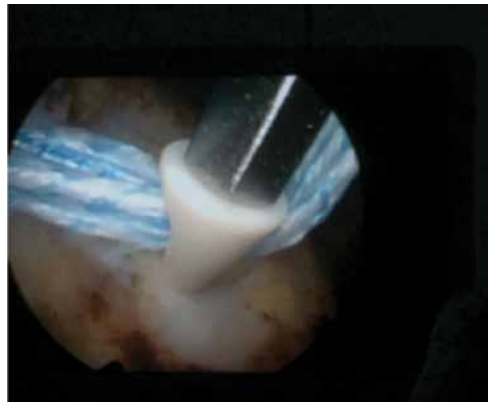




Fig. 38: Inserted the anchor

الشكل ٣٨: المثبت الداخل



Fig. 39: Inserted the anchor

الشكل ٣٩: المثبت الداخل

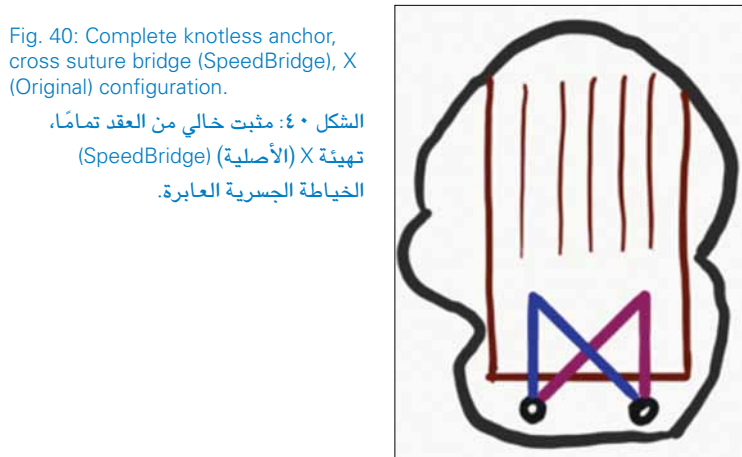


Fig. 40: Complete knotless anchor, cross suture bridge (SpeedBridge), X (Original) configuration.

الشكل ٤٠: مثبت خالي من العقد تمامًا،
تهيئة X (الأصلية) (SpeedBridge)
الخيطة الجسرية العابرة.

- transosseous-equivalent rotator cuff repair technique compared with a double-row repair technique. J Shoulder Elbow Surg, 2007. 16(4): p. 469-76.
14. Pauly, S., et al., Biomechanical comparison of 4 double-row suture-bridging rotator cuff repair techniques using different medial-row configurations. Arthroscopy, 2010. 26(10): p. 1281-8.
 15. Rimmke, N., et al., Arthroscopic suture bridge rotator cuff repair: functional outcome, repair integrity, and preoperative factors related to postoperative outcome. Phys Sportsmed, 2016. 44(2): p. 126-32.
 16. Toussaint, B., et al., Early structural and functional outcomes for arthroscopic double-row transosseous-equivalent rotator cuff repair. Am J Sports Med, 2011. 39(6): p. 1217-25.
 17. Stahnke, K., et al., Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique. Arch Orthop Trauma Surg, 2016. 136(5): p. 665-72.
 18. Gerhardt, C., et al., Arthroscopic single-row modified mason-allen repair versus double-row suture bridge reconstruction for supraspinatus tendon tears: a matched-pair analysis. Am J Sports Med, 2012. 40(12): p. 2777-85.
 19. Pauly, S., et al., Biomechanical comparison of four double-row speed-bridging rotator cuff repair techniques with or without medial or lateral row enhancement. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011. 19(12): p. 2090-7.
 20. El-Azab, H., et al., Clinical and structural evaluation of arthroscopic double-row suture-bridge rotator cuff repair: early results of a novel technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. 18(12): p. 1730-7.
 21. Hug, K., et al., Arthroscopic knotless-anchor rotator cuff repair: a clinical and radiological evaluation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2015. 23(9): p. 2628-34.
 22. Mall, N.A., et al., Transosseous-equivalent rotator cuff repair: a systematic review on the biomechanical importance of tying the medial row. Arthroscopy, 2013. 29(2): p. 377-86.
 23. Virk, M.S., et al., Biomechanical Performance of Medial Row Suture Placement Relative to the Musculotendinous Junction in Transosseous Equivalent Suture Bridge Double-Row Rotator Cuff Repair. Arthroscopy, 2017. 33(2): p. 242-250.
 24. Banke, I.J., et al., Möglichkeiten der Speedbridge-Technik. Arthroscopie, 2012. 25(2): p. 99-102.

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

pongpcm@yahoo.com

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

Recent Progress in the Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma

خبراً في علاج اللمفومة الجريبية ذات المرحلة المتقدمة

Background

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

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

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

Table 1: Follicular Lymphoma – Standard Treatment Concepts

الجدول ١: اللمفومات الجريبية – مفاهيم المعالجة القياسية

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

«المراقبة والانتظار»). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من حمولة ورمية مرتفعة وأعراض سريرية و/أو علامات على ضعف الجملة المكونة للدم، فسوف يكون العلاج الكيميائي والمناعي يعقبه مداومة

معلومات عامة

تعتبر اللمفومات الجريبية (FL) ثاني أكثر المجموعات الفرعية شيوعاً للأورام اللمفاوية الخبيثة، وتزداد معدلات الإصابة بها خصوصاً في بلدان العالم الغربي. ويتم توجيه علاج اللمفومات الجريبية (FL) في الغالب عن طريق فصل (مرحلة) المرض في التشخيص. بينما يوصى في المرضى المصابين بالمرحلتين المحدودتين الأولى والثانية بالعلاج الإشعاعي (١-٣)، فإنه يعتمد إعطاء المرضى الذين يخضعون للمرحلة المتقدمة الثالثة أو الرابعة على الحمولة الورمية ووجود أعراض سريرية أو عدم وجودها و/أو التعديلات المختبرية. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من حمولة ورمية منخفضة ولا يعانون من أعراض سريرية، فسوف يتم منع العلاج وملاحظة المسار السريري فقط (نهج

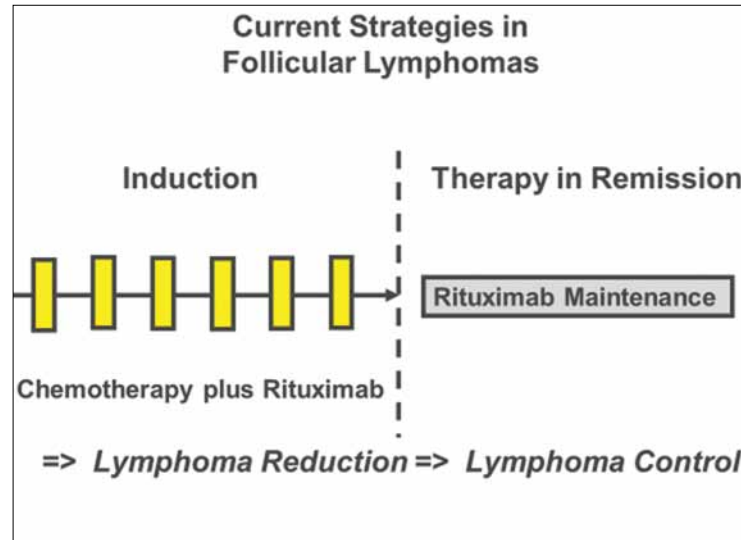


Fig. 1: Current Strategies in Follicular Lymphomas

الشكل ١: الاستراتيجيات الحالية في اللمفومات الجريبية

Treatment of Advanced Stage Follicular Lymphoma with a High Tumor Burden

Current Standard Therapy

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

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

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

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

Recent Advances

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

وحده (٤-٧). وقد تحسّن هذا الإنجاز الكبير عن طريق الاكتشاف اللاحق أن سنتين من المداومة على ريتوكسيماب يعقبه علاج مناعي كيميائي أولي لفترات طويلة زاد من البقاء الخالي من التقدم (٨).

وبالتالي، يعتبر العلاج الكيميائي المناعي الأولي الذي يعقبه سنتين من مداومة ريتوكسيماب المعيار الحالي للعلاج لدى المرضى الذين يعانون من اللمفومات الجريبية (FL) متقدمة المرحلة والحمولة الورمية المرتفعة (الشكل ١) (١).

وبفضل هذا النهج، يحقق أكثر من ٩٠٪ من المرضى هدأة كاملة أو جزئية بعد العلاج المناعي الكيميائي الأولي، ولكن مع إدامة ريتوكسيماب، لا يزال ما يزيد عن ٥٠٪ من الحالات في الهدأة الأولى لمدة تزيد عن ١٠ أعوام.

على المضاد للبروتين الغشائي CD-٢٠ حاليًا الخيار الأول للعلاج (الجدول ١) (١).

علاج اللمفومة الجريبية متقدم المرحلة مع حمولة ورمية مرتفعة

العلاج القياسي الحالي
بعد عقود من الركود، حدثت طفرة حقيقية في علاج اللمفومة الجريبية (FL) متقدمة المرحلة مع إدخال المضاد للبروتين الغشائي CD-٢٠ ريتوكسيماب في الممارسة السريرية وخاصة عن طريق جمعه مع المعالجة الكابتة للمناعة مع العلاج الكيميائي. وقد ثبت تحسن كبير في معدلات الهدأة والبقاء الخالي من التقدم وحتى معدل البقاء الكلي في أربع تجارب عشوائية استقباليه كبيرة عندما تمت مقارنة تركيبات ريتوكسيماب الكيميائية مع العلاج الكيميائي

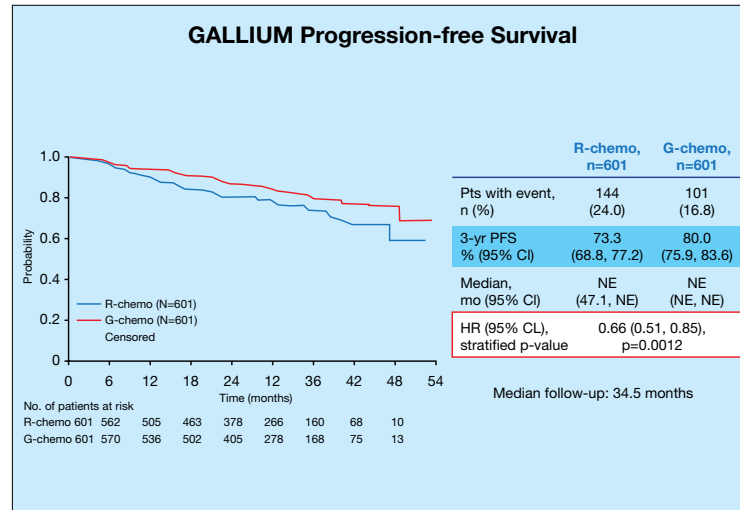


Fig. 2: GALLIUM Progression-free Survival (9)

الشكل ٢: دراسة جاليوم

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

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

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

Optimizing Current Therapies

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

البقاء الخالي من التقدم والحد من خطر التقدم بنسبة أكثر من ٣٠٪ (الشكل ٢) (٩).

ويمكن تقدير أن هذا التحسن يترجم إلى مزيد من إطالة البقاء الخالي من التقدم لمدة ثلاث سنوات أخرى، مما يمنح فائدة عظيمة للمرضى المعنيين.

تحسين الطرق العلاجية الحالية بينما تحدد الأعراض السريرية والتصوير المقطعي المحوسب المعيار الحالي لتقييم الاستجابة، فقد تقدم التقنيات الجديدة أدوات للحصول على قراءة مبكرة وأكثر دقة لفعالية العلاج. ترصد أحد هذه النهج ما يسمى بالداء المتبقي الأدنى (MRD) عن طريق واسمات جزيئية وكمية إعادة ترتيب Bcl2-IgH. يرتبط الداء المتبقي الأدنى (MRD) سلبياً أو إيجابياً بعد المعالجة بالاختزال الخلوي بشكل

آخر التطورات

في الآونة الأخيرة، يمكن تحقيق المزيد من التحسن عن طريق المضاد للبروتين الغشائي CD-٢٠ الجديد أوبينوتوزوماب. حيث يعتبر هذا الجسم المضاد من الأجسام المضادة ذات الدرجة الثانية ولديه أعلى سمية خلوية مباشرة تعتمد على الأجسام المضادة مقارنة بريتوكسيماب. تحت قيادة علمية من المجموعة الألمانية لدراسة الليمفومة ذات الدرجة ومجموعة الأورام اللمفية بالمعهد الوطني لبحوث السرطان البريطاني British NCRI lymphoma group، خضع أوبينوتوزوماب وريتوكسيماب لمنافسة شرسة حيث تم دمج كلاهما في العلاج الكيميائي ومداومة لمدة سنتين فيما يسمى بدراسة جاليوم. وتشير النتائج التي نشرت مؤخراً إلى تفوق واضح من أوبينوتوزوماب على ريتوكسيماب في الإطالة الكبيرة

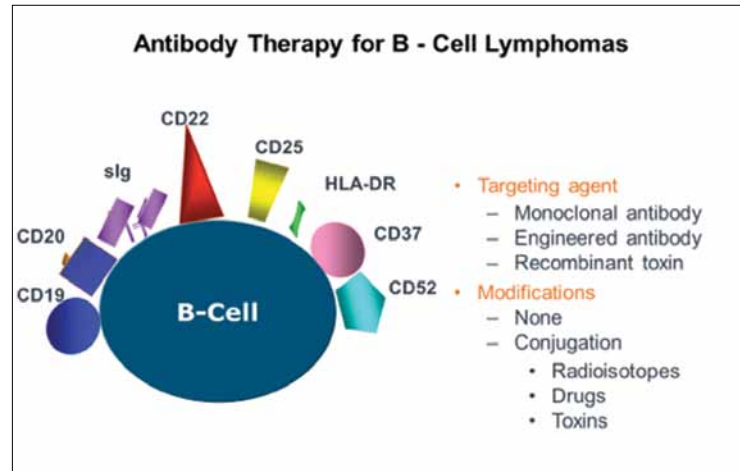


Fig. 3: Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas

الشكل ٣: علاج الأجسام المضادة للليمفومة الخلية B

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

New Agents

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

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

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

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

New Risk Factors

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

دراسات المرحلة السريرية الأولى والثانية. ومن بينها الأجسام المضادة أحادية النسيلة الجديدة مثل أوفاتوموماب (١٢). يحتوي هذا الجسم المضاد على نشاط عامل واحد مرتفع في اللمفومات الجريبية (FL) الناكسة ولكن يكون النشاط القليل في المرضى مقاومًا لريتوكسيماب. وتستهدف الأجسام المضادة الأخرى المضاد للبروتين الغشائي CD ٢٢ و CD ٢٣ وأيضًا CD ٨٠. وهناك نهج جذاب للغاية يتمثل في الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية مثل بليناتوموماب التي يتم توجيهها ضد البروتين الغشائي CD ١٩ و CD ٣ (الشكل ٣).

وبينما لا تزال الطرق العلاجية التي تحتوي على الأجسام المضادة في مراحلها المبكرة من الاستكشاف السريري، إلا أنه يتوفر المزيد من المعلومات الخاصة بمثبطات مسار مستقبلات الخلايا B بالفعل (١٣).

قوي مع نتيجة طويلة المدى (١٠). ويمكن أيضًا استخدام رصد الداء المتبقي الأدنى (MRD) للكشف المبكر عن الانتكاسات، مما قد يسمح بالتكيف مع استراتيجية علاجية بناءً عليه. كما تتوفر أداة أخرى عن طريق التصوير الطبقي المحوسب بالانبعاث البوزيتروني (PET) الذي يقيس النشاط الأيضي.

وعلى غرار الداء المتبقي الأدنى (MRD)، يرتبط التصوير الطبقي المحوسب بالانبعاث البوزيتروني (PET) سلبيًا أو إيجابيًا في نهاية الحث بشكل قوي بالبقاء الخالي من التقدم ويمكن استخدامه أيضًا لتوجيه القرارات العلاجية (١١).

العوامل الجديدة

بناءً على زيادة الداء في بيولوجيا اللمفومات الجريبية (FL)، تم تطوير مجموعة متنوعة من العوامل المختلفة واختبارها في

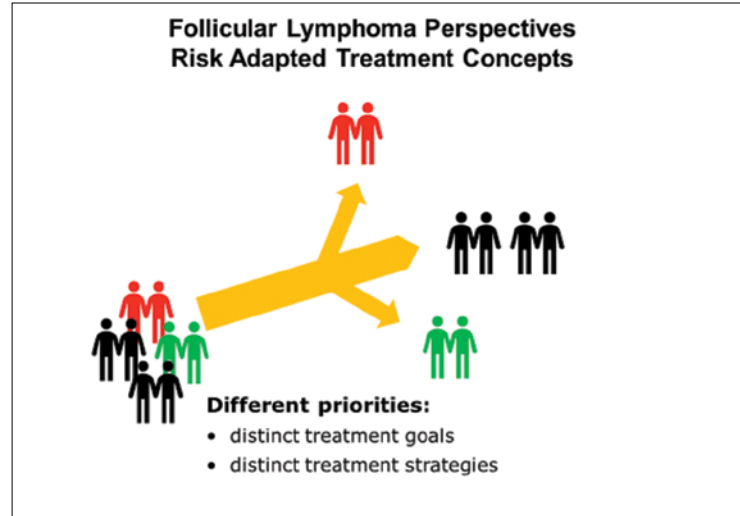


Fig. 4: Follicular Lymphoma Perspectives, Risk Adapted Treatment Concepts

الشكل ٤: منظورات اللمفومات الجريبية، ومفاهيم العلاج المكيف للخطر

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

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

العلاج الكيميائي، وسوف تحل محل الطرق العلاجية القياسية الحالية في المستقبل القريب. بالإضافة إلى ذلك، سوف توفر التقنيات الجديدة مثل الداء المتبقي الأدنى (MRD) و/أو التصوير الطبقي المحسوب بالانبعاث البوزيتروني (PET) فضلاً عن عوامل الخطر البيولوجية الجديدة معان لمفاهيم العلاج المخصصة الأقل سمية.

الذين يعانون من نتائج جيدة أو متوسطة أو منخفضة. ورغم ذلك، فليس له قيمة تذكر في القرارات العلاجية بشأن استراتيجيات العلاج. ومع ذلك، يتضمن ما يسمى m7FLIPI والذي طور مؤخراً تعديلات جزيئية محددة لملائمة الإنذار، وقد يسمح للتكيف مع استراتيجية العلاج اعتماداً على المخاطر الفردية الفعلية قبل العلاج (الشكل ٤) (١٧).

ويشير هذا الاستعراض القصير إلى أن هناك تغييرات رئيسية جارية حالياً في إدارة اللمفومات الجريبية. وسوف تسمح العوامل الجديدة على الأرجح بتركيبات جديدة خالية من

وقد رصدت بيانات واعدة لمثبطات مسار PI3K مثل إيداليسيب وكوبانليسب، ليس ذلك فحس ولكن أيضاً لمثبطات إشارات كيناز تيروزين البروتون المتوسطة مثل إبروتينيب (١٥، ١٤). وقد تم وصف نتائج مثيرة جداً للاهتمام للمثبطات Bcl ٢ مثل فينيتوتوكلاكس. وقد نشرت بالفعل بيانات أكثر نضجاً عن ليناليدوميد المناعي الذي يحقق معدلات استجابة عالية في خط العلاج الدوائي الثاني وحتى الأول عندما يؤخذ جنباً إلى جنب مع ريتوكسيماب (١٦). ويتم استكشاف هذا المزيج حالياً عن طريق دراسة دولية كبيرة للمرحلة الثالثة، وهي تسمى تجربة الملاءمة.

Prof. Dr. W. Hiddemann (MD)

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

عوامل الخطر الجديدة قبل عدة سنوات، تم إدخال مؤشر إنذار اللمفومات الجريبية (FLIPI) الذي يعتمد على الأعراض السريرية وعدد قليل من القيم المعملية. ويسمح مؤشر إنذار اللمفومات الجريبية (FLIPI) بالتمييز بين مجموعات الخطر المختلفة للمرضى



Easy to operate – the new innovative Protega safety sides



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

EVARIO

The Hospital Bed for all Requirements

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

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

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

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

Literature

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

Baden-Baden

The Spa- and Culture Town in the Black Forest

Located in the Black Forest, Baden-Baden is known as the "Summer Capital of Europe" and combines Mediterranean flair with medical expertise and the cultural offering of a major city.

In Baden-Baden's clinics, skillful, specialist doctors and experienced therapists work hand in hand in the patients' interests. Whether it is preventative or rehabilitation medicine or a medical check-up, in Baden-Baden patients will find medical and therapeutic expertise of the highest standard.

The Dr. Franz Dengler Clinic is a specialist clinic for orthopedics, psychosomatic, internal medicine and cardiology. In the Dengler clinic, human individuality is the focus in addition to scientific and medical findings. This includes the respective development of the disease, the treatment expectations, the illness behavior in chronic and life-threatening diseases and coping processes after surgical interventions. Since its founding in 1890, the clinic continues the tradition of optimal medical care. An experienced, moti-

vated, interdisciplinary team of physicians, psychologists and therapists is available for patients.

The Max Grundig clinic has three main branches: The division for Internal Medicine with a broad spectrum of specialized divisions and excellent staff, a Check-up Centre and the division for Psychosomatic Medicine. The focus in this clinic is on the patient, not the illness. For more than 25 years, the team of the Max Grundig Clinic has been continually developing this approach and incorporating the newest findings in medicine and psychology. This standard applies to the medical services as well as the accommodation, the restaurant and the entire clinic grounds.

Medical Care at Brenners Park-Hotel & Spa incorporates a range of preventative health-care programs and specialist treatments, which can be taken while staying in the elegant surroundings of the 5-star superior hotel. Brenners medical professionals have the most advanced diagnostics at their disposal. Before and after

any procedure patients have the hotel's spa and park so the recovery will be as pleasant as possible. The medical teams also do home visits in the privacy of hotel room or suite, and the caring staff assists with every comfort, anticipating the patients' needs.

Known as the "Green city of short distances", Baden-Baden is not only an exclusive destination for medical treatments, but also an oasis for shopping, art and culture and wellness.

In the picturesque streets and the small roads of the neo-baroque old town of Baden-Baden, numerous exquisite boutiques invite visitors to luxurious shopping. Guests looking for luxury-brand products, international labels and individual antiques, jewelry and presents will enjoy their shopping experience.

For culture lovers, the "Festival Hall Baden-Baden", Europe's second largest opera and concert hall, hosts international opera, ballet and concerts at the highest level. Recognized for its great acoustics, the concert

hall presents world-renowned artists, including the Berlin Philharmonic Orchestra, the Chicago Symphony Orchestra, the Mariinsky Ballet, or the violinist Anne-Sophie Mutter.

The Museum Frieder Burda, built by New York star architect Richard Meier is a must-see for guests who enjoy art and architecture. The museum fascinates with a private art collection that includes selected masterpieces of the Classical Modernism, but also with its extraordinary architecture.

Baden-Baden, the elegant spa- and culture town, offers medical services, shopping and culture. All in an unbeatable natural setting, where everything is within walking distance.

More information:

Baden-Baden Tourism Board
Solmsstr. 1
76530 Baden-Baden
Germany
+49 7221 275 200
info@baden-baden.com
www.baden-baden.com



Ginger – Hot Tuber, Great Effect

الزنجبيل – الدرنة الفائقة ذات التأثير الهائل

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

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

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

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

Experience-Based Medicine Worldwide

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

أيضاً أن الزنجبيل يقلل من الألم وبالتالي فهو مفيد في أمراض الروماتيزم. علاوة على ذلك، لوحظت آثار مضادة للالتهابات ومضادة للتشنج. يستخدمه الطب المستقى من الخبرة لنزلات البرد والسعال، وتشنجات الحيض وآلام الظهر والصداع النصفي.

الطب المستقى من الخبرة حول العالم

يعتبر الزنجبيل واحداً من أهم النباتات في الطب الهندي التقليدي (الأيورفيدا). فهو يميز بين آثار الزنجبيل الطازج (مثل علاج الغثيان) والزنجبيل المجفف (مثل علاج أمراض الجهاز التنفسي). وفقاً لمقال هندي قديم، لا توجد صبغة لا تحتوي على الزنجبيل. ويقال أنه يعزز تأثير الشفاء من النباتات الأخرى.

في ماليزيا، يُفرك الجبين والرقبة بشريحة من الزنجبيل الطازج لعلاج الغثيان والدوخة والصداع. وفي إندونيسيا، يُسحق الزنجبيل والأرز المسلوق ويُستخدم كلبخة لتخفيف آلام المفاصل. وفي الصين، يُعرف الجذومور في الطب الشعبي كعلاج للاستسقاء

لقد اختير الزنجبيل (*Zingiber officinale*) ليكون النبات الطبي لعام 2018 من قبل NHV Theo-phrastus (الجمعية الألمانية لتعزيز طرق الشفاء الطبيعية).

عُرفت إمكانات الزنجبيل العلاجية في منذ آلاف السنين. حيث يقال إن الفيلسوف الصيني كونفوشيوس (551 – 479 قبل الميلاد) كان يأكل الزنجبيل مع كل وجبة. وفي الطب الهندي التقليدي، كان يعتبر دائماً عنصراً من العديد من المخاليط الطبية الايورفيدية. وفي وقت لاحق، أشاد الأطباء اليونانيون ديوسكوريدس (القرن الأول الميلادي)، وهيلديغارد فون بينجن (1098-1179)، وباراسيلسوس (1493-1541) وآدم لونيتزر (1528-1586) بالزنجبيل في أعمالهم.

وتؤكد الدراسات العلمية أن جذور الزنجبيل تقلل من الغثيان وداء الحركة بنفس فعالية العقاقير الاصطناعية. يحفز الزنجبيل حركة الأمعاء، ويعزز اللعب وعصارة المعدة وإفراز الصفراء ويمنع الشعور بالامتلاء بعد الوجبات الفاخرة. وقد أظهرت الدراسات



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

Valuable Ingredients

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

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

Spice

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

Plant

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

أقل حرارة. ويمكن إضافة الزنجبيل إلى كلاً من الأطباق الشهية، مثل الحساء واللحوم والأسماك، والأطباق الحلوة، مثل المعجنات والكعك.

النبات

تعود نشأة النبات إلى المناخ الاستوائي في آسيا – ومع ذلك، لا يمكن تحديد المنشأ الدقيق. يتطلب الزنجبيل رطوبة هواء عالية وتربة رطبة وظل متوسط. تُزرع التوابل والنباتات الطبية في العديد من المناطق الاستوائية، وخاصة في الهند والصين، وكذلك أيضاً في كوينزلاند، وأستراليا، ونيجيريا وسيراليون، وجامايكا وبيرو.

NHV Theophrastus
www.nhv-theophrastus.de

ووجع الأسنان وكعلاج للتسمم الفطري. ويستخدم الطب الصيني جذمور الزنجبيل المحمص في الرماد الساخن للإسهال وإرقاء الدم. يظهر بدو جبال الأطلس في المغرب الزنجبيل المسحوق في الحليب لعمل علاج للروماتيزم.

المكونات القيمة

يحتوي جذمور الزنجبيل على زيت طيار بنسبة تصل إلى 3٪، وهي قد تختلف في تكوينها اعتماداً على منشأها. وجد في النسيج الإفرازي تحت الطبقة الفلينية. لذا يجب عدم تقشير الزنجبيل، ولكن يجب كشط الفلين غالباً.

تحتوي الدرنه على مركبات جينجيرول و شوغول النفاذة. يتم إنتاج الأخير فقط عن طريق تخزين الجذمور وتجفيفه. يحتوي كل من المركبين اللاذعين على آثار علاجية مفيدة.

التوابل

لاستخدامه كتوابل، يجدر اختبار زنجبيل من أصول مختلفة، لأن أصنافه لها مذاقات مختلفة. حيث يقال أن الزنجبيل من نيجيريا أكثر حرارة، بينما الزنجبيل من أستراليا



**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

Welcome to German Medical Online - the Who's Who of the German Medical Sector

Get connected to the Leading Hospitals,
Clinics and Medical Specialists.

Get connected to the Best Suppliers of
Medical Equipment, MedTech, Instruments
and more.

German Medical Online - whatever you
are looking for in the medical field.

WHO IS WHO



Hospitals Clinics
Medical Centers

WHO IS WHO



Leading Medical
Specialists

WHO IS WHO



Medical Equipment
MedTech Instruments

WHO IS WHO



Pharma Companies
Laboratories

WHO IS WHO



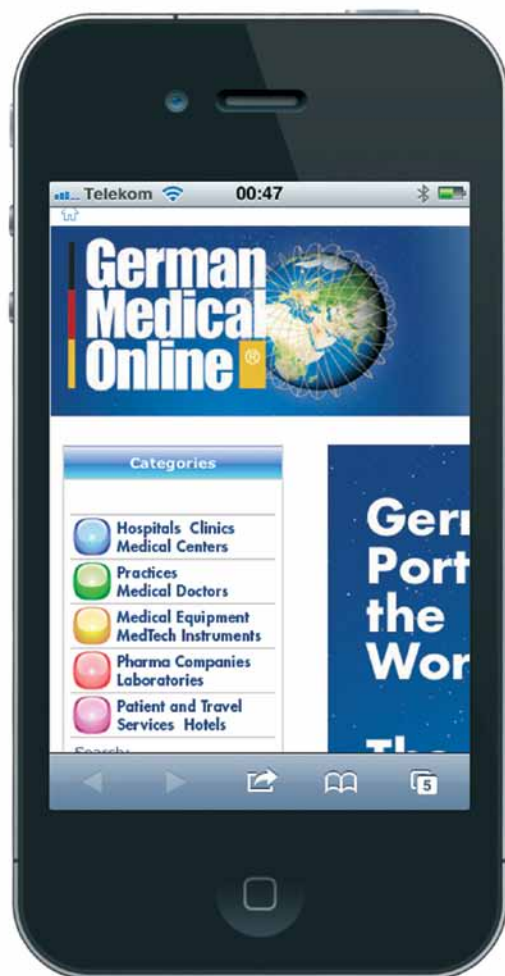
Patient and Travel
Services Hotels

 **German
Medical
Online** 



German Medical Online

• www.german-medical-online.com •
The Who's Who of the Medical World



The healthcare sector is one of the world's fastest growing industries.

Whereas some countries are ambitiously working on improving their healthcare systems, patients throughout the world set off to find the best possible medical treatment.

Whatever you are looking for in the medical field – find it in the German Medical Online Portal.

Get connected to the Leading Hospitals, Medical Centers and Medical Specialists. Find the Best Suppliers of Medical Equipment, MedTech, Instruments and more.

With the access rate of more than 980.000 per month German Medical Online is a leading medical business portal - a fascinating global marketplace.

For direct information on your cell phone,
jump to the web page with detailed information:
www.german-medical-online.com





Heidelberg University Hospital

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



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

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



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

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



Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



**KLOSTER
GRAFSCHAFT**



SPECIALIST HOSPITAL
FOR PNEUMOLOGY AND
ALLERGOLOGY

Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern

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



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

29 – 31 Aug 2018

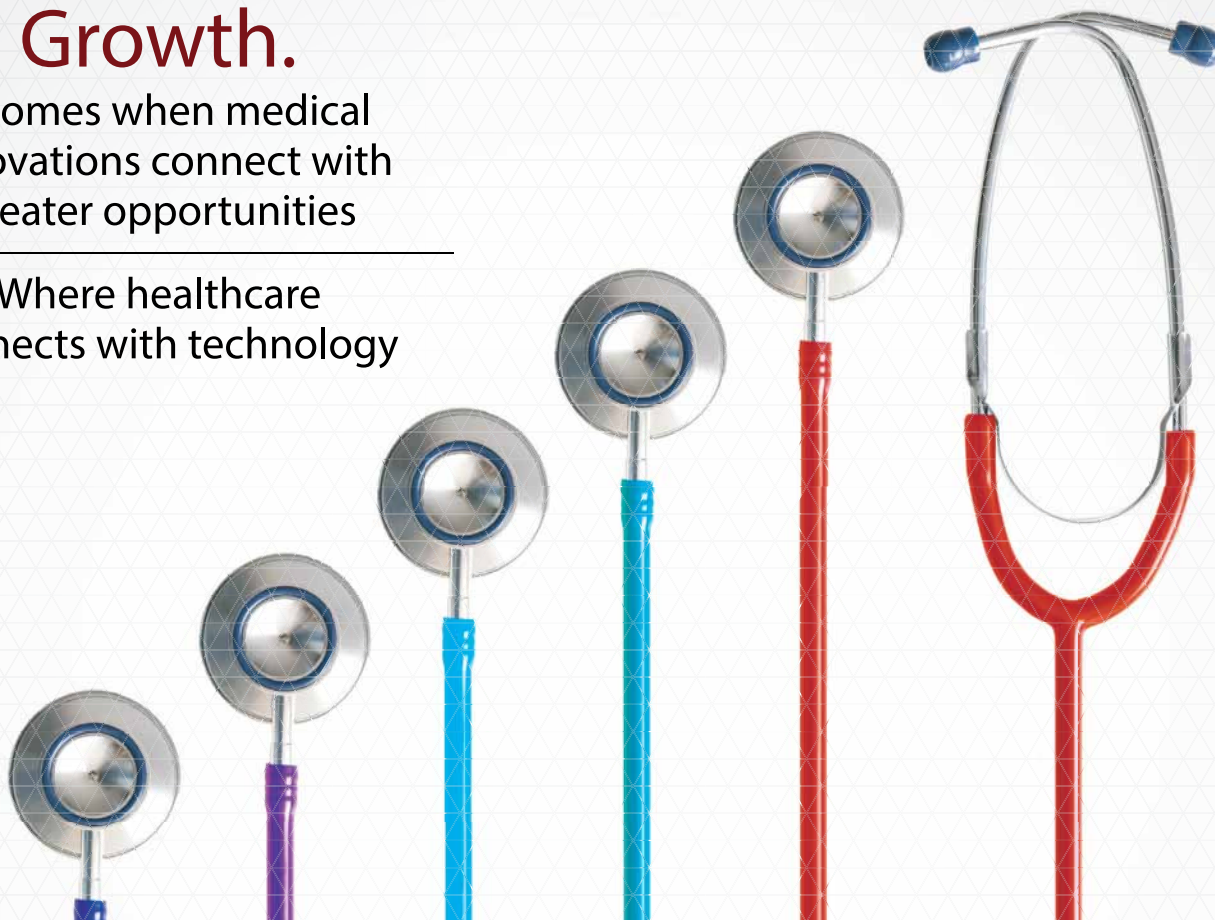
Marina Bay Sands • Singapore



Growth.

It comes when medical
innovations connect with
greater opportunities

Where healthcare
connects with technology



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

Sponsored by:



MINISTRY OF HEALTH
SINGAPORE

Endorsed by:



Concurrent exhibition:



Officially supported by:



Messe Düsseldorf / Organizer of:



Held in:



For Enquiries:

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

Organized by:





24th AZERBAIJAN INTERNATIONAL
HEALTHCARE EXHIBITION



Get your ticket online:

www.bihe.az

1-3 NOVEMBER 2018

Baku, Azerbaijan, Baku Expo Center

Organisers



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

#BIHE

 www.facebook.com/BIHEAzerbaijan

incorporating

AZERBAIJAN
STOMATOLOGY



Trade Fair and Congress Partners



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

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

For more information please visit: www.intermedexpo.ru



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

For more information please visit: medforum.in.ua



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

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health 19.06. - 22.06.2018 International Exhibition Teheran, Iran

For more information please visit: en.iranhealthexhibition.org



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

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

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

Trade Fair and Congress Partners



Medical Manufacturing Asia

29.08. - 31.08.2018

Marina Bay Sands, Singapore

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

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



Oman Health Exhibition & Conference

24.09. - 26.09.2018

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

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

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

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



BIHE 24th Azerbaijan International Healthcare Exhibition

01.11. - 03.11.2018

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

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

For more information please visit: www.bihe.az



The Saudi International Medlab Expo

19.11. - 21.11.2018

Riyadh International Convention and Exhibition Center

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

19.11. - 21.11.2018

Riyadh International Convention and Exhibition Center

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

intermed

13–15 March 2018

Expocentre Fairgrounds, Moscow, Russia

9th International exhibition
of medical treatment abroad



Visitors:

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



Exhibitors:

clinics and healthcare
centres from
all over the world



Book your stand:

intermedexpo.ru

Organised by:



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

Within the
International exhibition

Mitt



KIHE

25 years
of success

25th ANNIVERSARY KAZAKHSTAN INTERNATIONAL

HEALTHCARE EXHIBITION

16-18 May 2018

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

www.kihe.kz

Organised by:



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



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



GERMANY

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

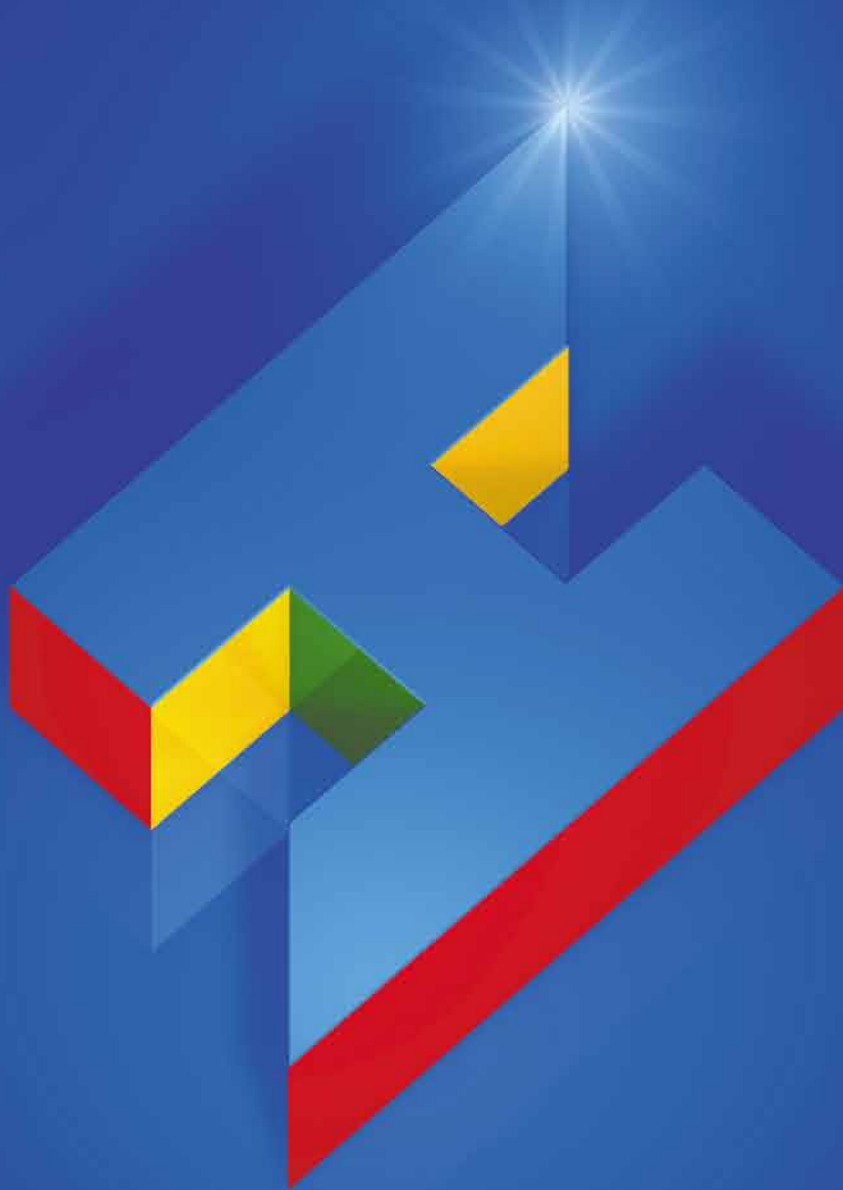


CHINA

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



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



Hospital
Planning

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

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

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com



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