

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

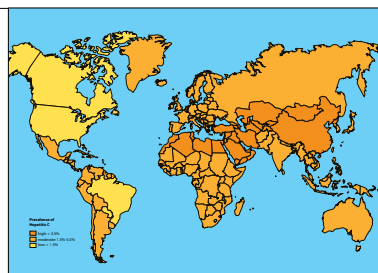
المجلة الطبية الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



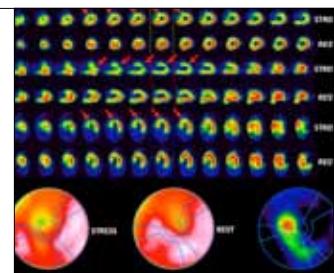
التهاب الكبد الفيروسي
أ-هـ

Viral Hepatitis A-E

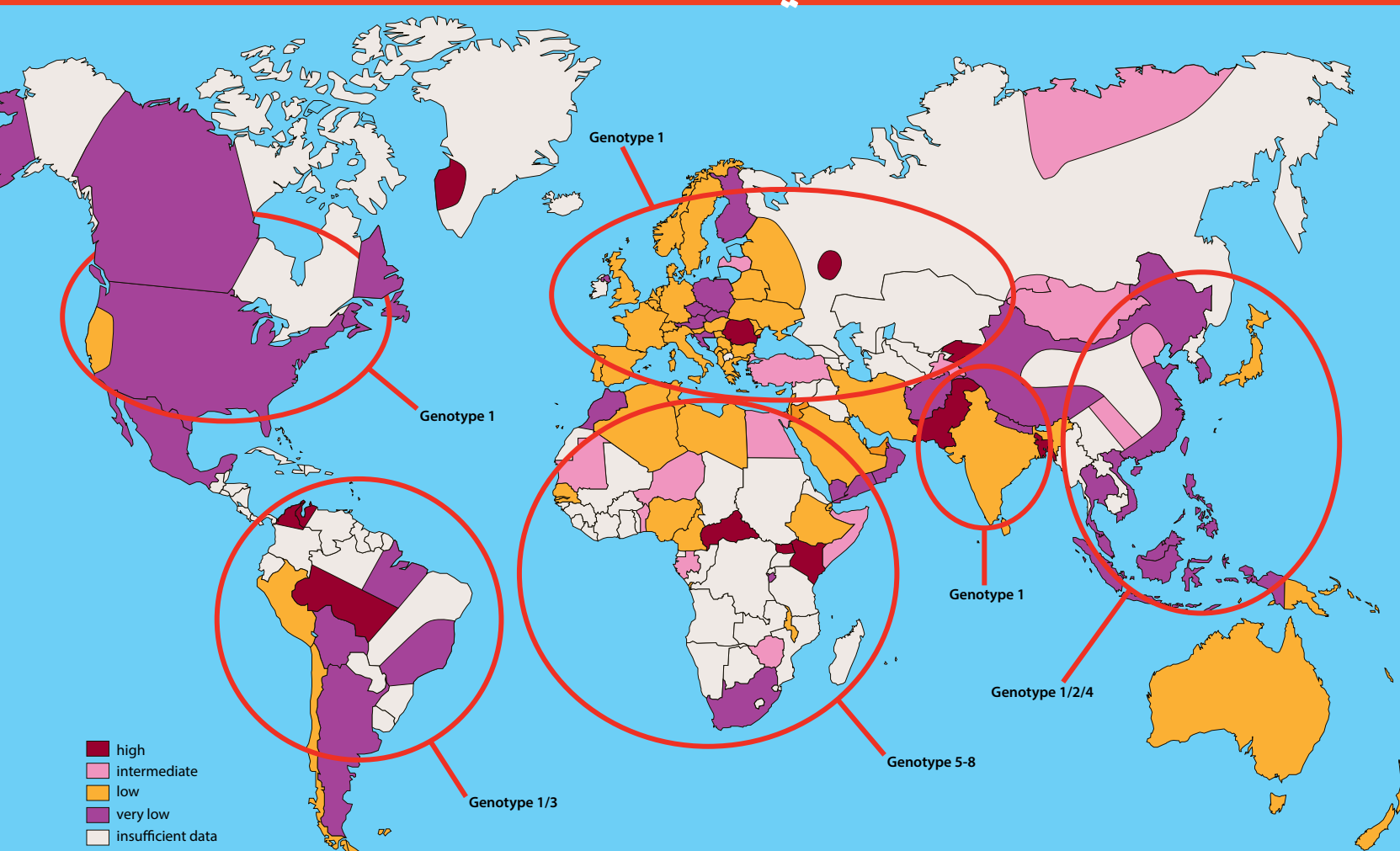


طب القلب النووي -
التصوير الجزيئي للقلب

Nuclear Cardiology -
Molecular Imaging of the Heart



VIRAL HEPATITIS A-E أ-هـ التهاب الكبد الفيروسي



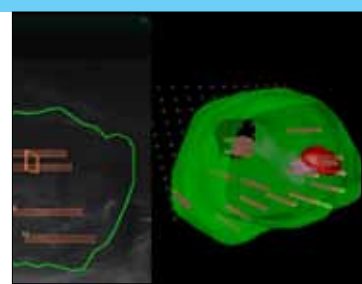
علاج الأورام الليفية
في الرحم

Management of
Uterine Fibroids



خزعة البروستاتا المدمجة مع
التصوير بالرنين المغناطيسي
الحديث - الأحداث طرازاً

State of the Art -
Modern MRI Fusion
Prostate Biopsy



German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

المجلس الطبي الألماني

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

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

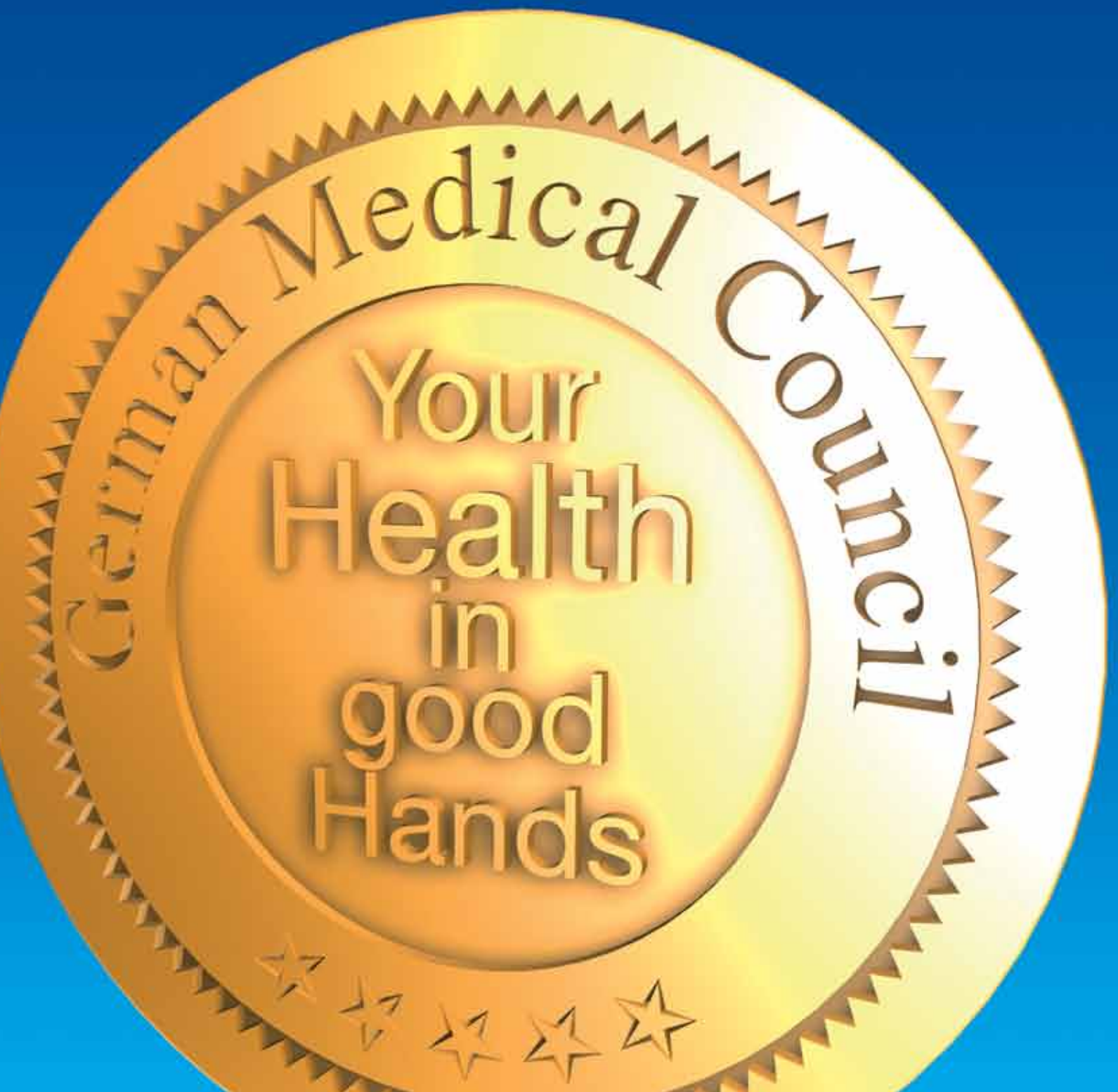
إن المجلس الطبي الألماني شريك معروف للمستشفيات الألمانية المتجددة ، العيادات والتخصصات العلمية يقوم بتنظيم أفضل معالجة طبية للمرضى من جميع أنحاء العالم وتقديمها لهم بشكل مجموعة كاملة من الخدمات.



www.german-medical-council.de



Knowledge
Partner



ESSENTIALLY BETTER



Soon with
integrated
scales

Evario

The hospital bed for all requirements

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



The Evario is suited for

- everyday medical care
- intensive care
- premium units

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

Visit us at Arab Health 2019 at the
Atlas Medical booth S1.K30.

Dear Reader,

Good Projects need Good Friends

The *German Medical Journal* is the voice of German medicine in the world. Transferring knowledge is a key objective of the *German Medical Journal*. The journal does not receive any public or private subsidies or funding. This is important to us in order to maintain the independence of the *German Medical Journal*. This is one aspect.

And we have big plans ahead of us: The journal will soon be available on all 5 continents and in 5 languages – an ambitious project for an independent publishing house. We would be pleased if you would support the *German Medical Journal* with your donation.

5 World Languages for 5 Continents

2 additional language versions: French-English and Spanish-English

The French-English edition is designed predominantly for our French neighbours, the African continent as well as for other French-speaking countries and regions. Alongside the classic medical subjects, the editors will also include topics of

global relevance, such as viral biological and epidemiological aspects.

The Spanish-English edition addresses readers in Spain and on the American subcontinent. The readers in South and Central America are highly interested in a Spanish edition of the *German Medical Journal*. This edition rounds off the *GMJ* portfolio. The *German Medical Journal* will then be represented on all continents. 5 world languages for 5 continents, this is our medium-term goal.

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

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

Visit the *German Medical Journal* website!

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

الصفة، مثل السمات البيولوجية والوبائية للفيروسات. النسخة الإسبانية – الإنجليزية موجهة للقراء في إسبانيا وشبه القارة الأمريكية. القراء في أمريكا الوسطى والجنوبية مهتمون للغاية بالنسخة الإسبانية من «المجلة الطبية الألمانية». وبهذه النسخة، تكتمل حافظة إصدارات «المجلة الطبية الألمانية». وتخطط «المجلة الطبية الألمانية» للتواجد في جميع القارات. 5 لغات عالمية لخمس قارات، هذا هو هدفنا على المدى المتوسط.

وبالتالي تقدم المجلة أيضا مساهمة قيمة لنقل المعرفة عبر العالم – وهذا للاعتبار القريب والعزير على قلوبنا: ان المعرفة تجعل العالم أفضل مكانا.

نرحب بكم في
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume
Managing Director

موقع الصحيفة الطبية الألمانية على الإنترنت!

المشروعات الجيدة تتطلب أصدقاء جيديين

«المجلة الطبية الألمانية» هي صوت الطب الألماني في العالم. ونقل المعرفة هو الهدف الرئيسي للمجلة الطبية الألمانية. لا تقبل المجلة أية منحة أو تمويلاً من القطاعين العام أو الخاص. هذا من المهم بالنسبة لنا من أجل الحفاظ على استقلالية «المجلة الطبية الألمانية». هذا من ناحية. ونحن نتطلع إلى تنفيذ خطط كبيرة: سوف تتوافر المجلة قريباً في جميع القارات الخمس وبخمس لغات – وهو مشروع طموح لدار نشر مستقلة.

وسيسعدنا تقديم تبرعاتكم لدعم «المجلة الطبية الألمانية».

5 لغات عالمية لخمس قارات

إصداران لغويان إضافيان: الفرنسية – الإنجليزية و الإسبانية – الإنجليزية

النسخة الفرنسية – الإنجليزية مصممة في المقام الأول لجيراننا الفرنسيين، ولقارة أفريقيا بالإضافة أيضاً لدول وأقاليم أخرى ناطقة بالفرنسية. وبالإضافة إلى الموضوعات الطبية البحتة/ الكلاسيكية، فإن المحررين سيدرجون موضوعات عالمية



EURASIAN ORTHOPEDIC FORUM

28–29 JUNE 2019
Moscow, Russia

6 REASONS WHY YOU SHOULD ATTEND THE EURASIAN ORTHOPEDIC FORUM

1. Over 5000 attendees from 80 countries throughout Asia, Europe, Africa and Americas, including medical practitioners, as well as medication and equipment manufacturers and distributors
2. Scientific program features discussions across 17 sections and hosts a number of additional events like the II BRICS SPINE Summit and BIO BRIDGE Russia
3. Business program capabilities include an extensive exhibition of medical devices and equipment on 3200 sq. m, 10 round tables, hosted buyers session and presentation zone
4. Networking program, electronic service for searching potential partners
5. EOF is supported by some of the major Russian governmental institutions, including the Ministry of Healthcare of Russia and the Ministry of Industry and Trade
6. Moscow, the Russian capital, is an iconic historic city with tons of sightseeing opportunities along with cultural, gourmet and shopping capabilities



**Attendance fee only 2500 rubles
for general attendees
and 1000 rubles for students.**
(according to exchange rate
of November 2018 – 37\$, 15\$)

eoforum.ru

REGISTER NOW

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

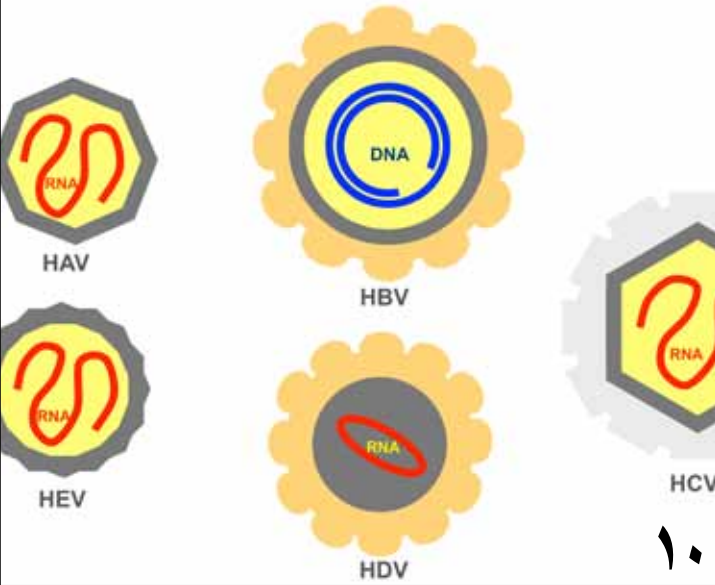
SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
info@bennad.com

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 2019
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

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



١٠ التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ

طب القلب النووي -

التصوير الجزيئي

للقلب

٢٦

الطب الشخصي في سرطان

القولون والمستقيم:

العوامل السريرية والبيولوجية

الجزيئية الآخذة بزمام المبادرة

٣٤

علاج الأورام

الليفية في الرحم

٤٨

خزعة البروستاتا المدمجة

مع التصوير بالرنين

المغناطيسي الحديث -

الأحدث طرازًا

٥٨

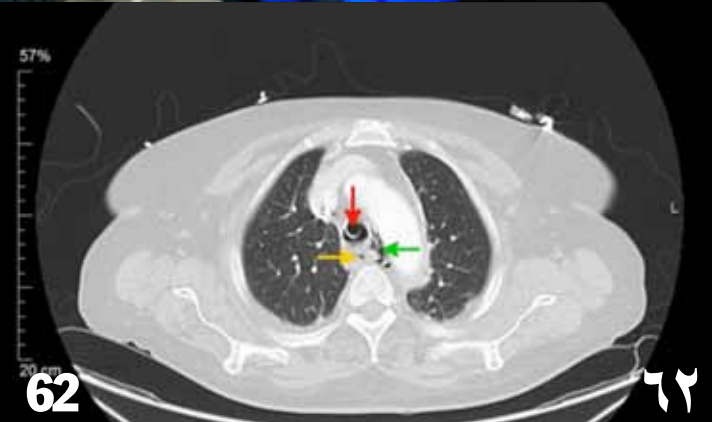
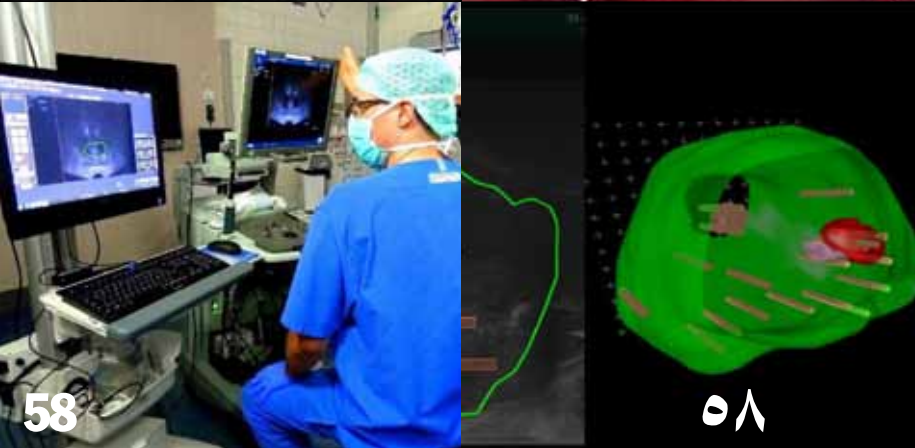
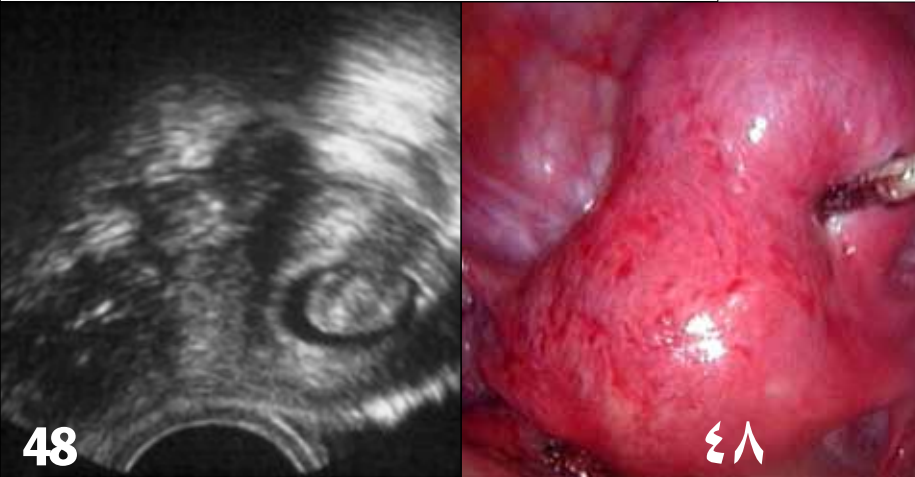
طريقة أرشل المعدلة

للعلاج الجراحي لتمزقات

المريء الرضخية متأخرة

التشخيص

٦٢



Viral Hepatitis A-E

10

Nuclear Cardiology -
Molecular Imaging
of the Heart

26

Personalized Medicine in
Colorectal Cancer:
Clinical and Biomolecular
Factors blaze the Trail

34

Management of
Uterine Fibroids

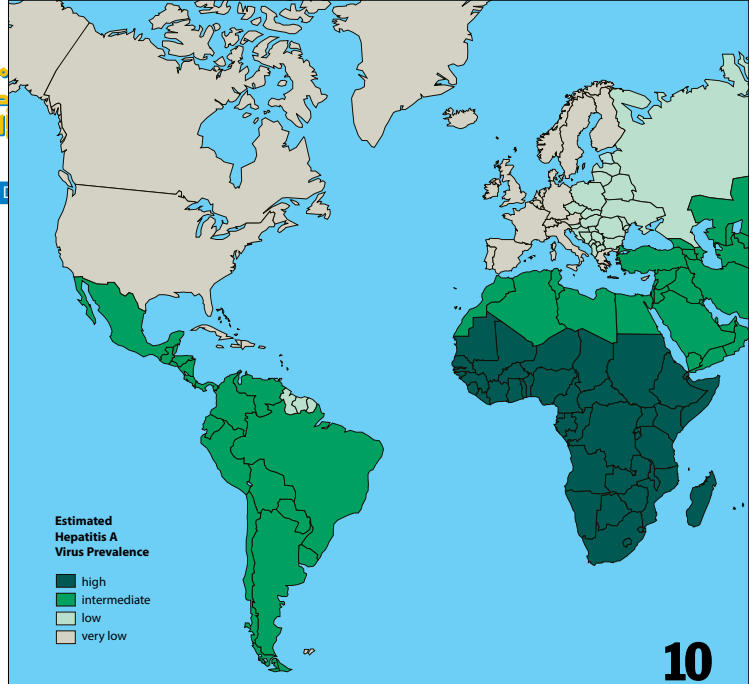
48

State of the Art –
Modern MRI Fusion
Prostate Biopsy

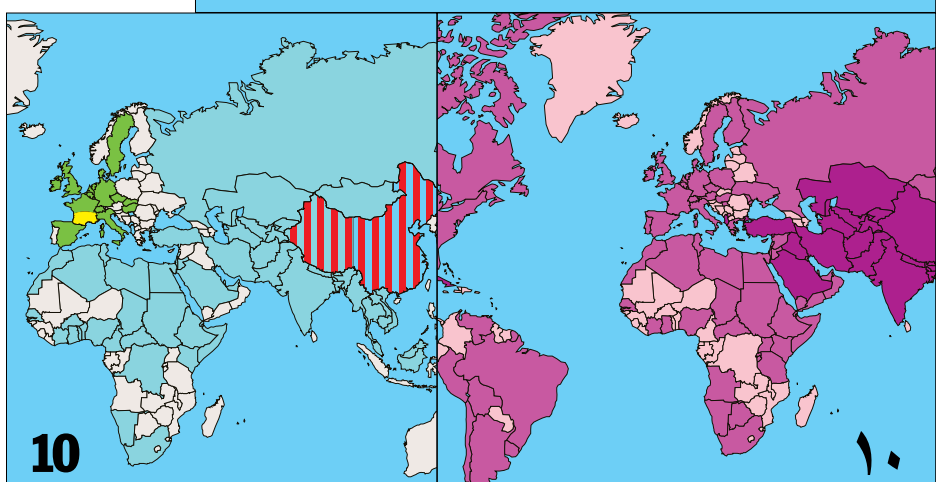
58

Modified Urschel
Manoeuvre for the
Surgical Management
of Late-Diagnosed
Traumatic Oesophageal
Ruptures

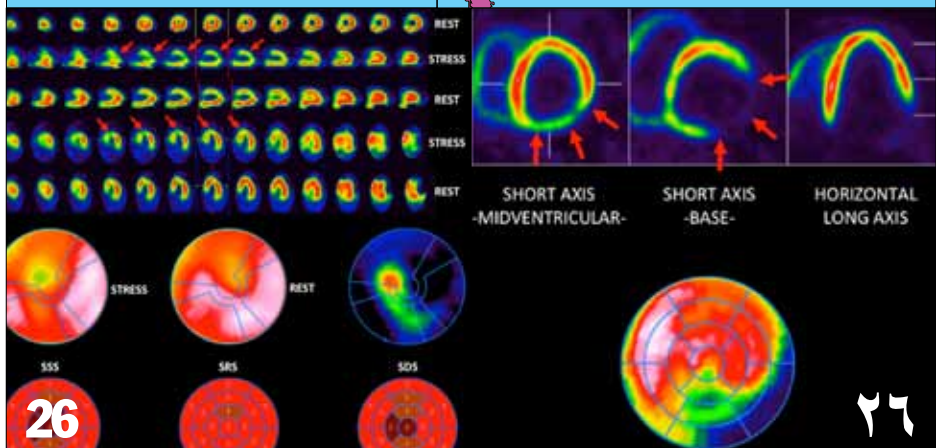
62



10

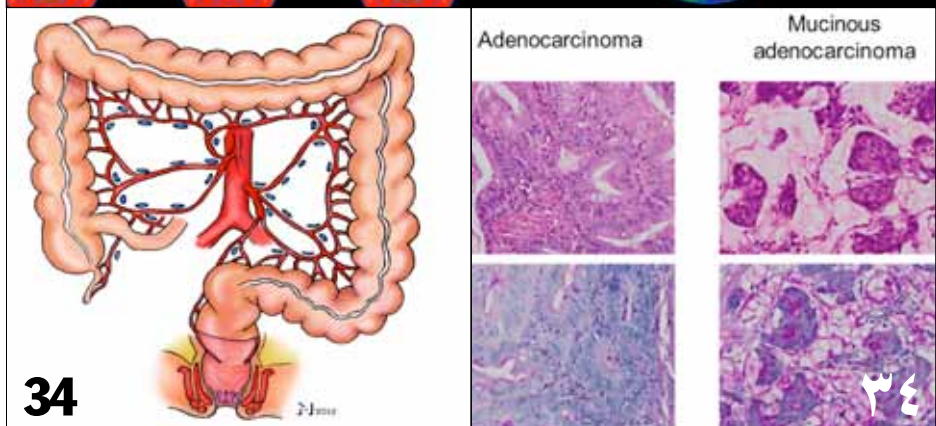


10



26

۲۶

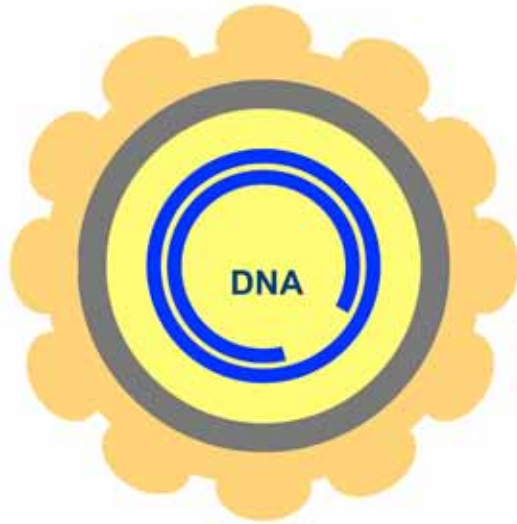


34

۳۴



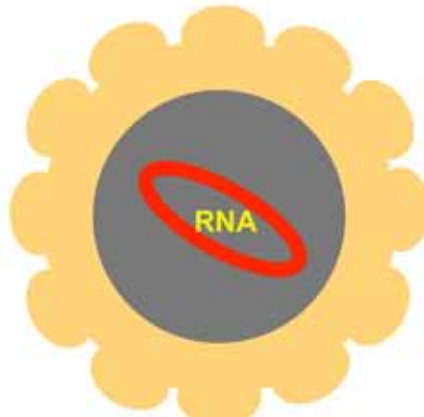
HAV



HBV



HEV



HDV



HCV

Viral Hepatitis A-E

التهاب الكبد
الفيروسي أ-هـ

Prof. Dr. Dr. Hubert E. Blum, MD

Abstract

Worldwide, viral hepatitis is caused by five well characterized hepatotropic viruses: hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis delta virus (HDV) and hepatitis E virus (HEV). Their epidemiology as well as their pathogenesis have been studied in great detail. Further, the structure and genetic organization of their DNA or RNA genome including the viral life cycle have been elucidated. These discoveries have been successfully translated into important clinical applications, such as the specific diagnosis, therapy and prevention of the associated liver diseases, including acute or fulminant hepatitis as well as the long-term sequelae of chronic hepatitis, including liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The prevalence of viral hepatitis A-E shows distinct geographic differences. The global burden of these infections (prevalence, incidence, cause-specific death, disability adjusted life years and years of life lost)

has recently been analyzed in seminal studies. During the coming decade(s) we expect to further improve our ability to prevent and to effectively treat viral hepatitis A-E, resulting in the control or even elimination of these global infections and of their associated morbidities and mortalities.

Keywords: Viral hepatitis, hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus

Introduction

Worldwide, the hepatotropic viruses A-E are the major causes of acute and/ or chronic liver diseases (Fig. 1). They can present with a broad spectrum of clinical signs and symptoms, ranging from an asymptomatic carrier state to acute/ fulminant hepatitis or chronic liver disease with progression to liver cirrhosis and its sequelae, including hepatocellular carcinoma (HCC). Thus, viral hepatitis can be associated with significant morbidity and mortality and represents a global health care problem. In the following, the history, epi-

الحياة المفقودة) في الدراسات المنوية. أثناء العقد (العقود) التالية نتوقع المزيد من تحسين قدرتنا على منع أو علاج التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ بفعالية، مما ينتج عنه السيطرة على أو حتى التخلص من تلك العدوى العالمية ومن المرضيات ومسببات الوفاة المصاحبة لها.

الكلمات الرئيسية: التهاب الكبد الفيروسي، فيروس التهاب الكبد أ، فيروس التهاب الكبد ب، فيروس التهاب الكبد ج، فيروس التهاب الكبد د، فيروس التهاب الكبد هـ

مقدمة

في جميع أرجاء العالم، تُشكل فيروسات تلف الكبد من أ-هـ الأسباب العظمى لأمراض الكبد الحادة و/ أو المزمنة (الشكل ١). يمكن أن يأتوا على هيئة نطاق عريض من العلامات والأعراض السريرية التي تتراوح من حالة الحامل اللاعرضية وحتى التهاب الكبد الحاد/ الخاطف أو أمراض الكبد المزمنة مع التقدم إلى تلف الكبد ومضاعفاته، التي تتضمن

ملخص

يحدث التهاب الكبد الفيروسي عالمياً بسبب خمسة فيروسات متلفة للكبد ومعروفة جيداً: فيروس التهاب الكبد أ، فيروس التهاب الكبد ب، فيروس التهاب الكبد ج (١)، فيروس التهاب الكبد دلتا (د) وفيروس التهاب الكبد هـ. تم دراسة وبائيتهم وأمراضهم بتفصيل بالغ الدقة. تم تفسير التركيبية والترتيب الجيني للدنا أو جينوم الرنا الخاص بالفيروسات والذي يتضمن دورة حياة الفيروس. تُرجمت تلك الاكتشافات بنجاح إلى العديد من التطبيقات السريرية الهامة، مثل التشخيص الخاص، العلاج والوقاية من أمراض الكبد المصاحبة، بما في ذلك التهاب الكبد الحاد أو الخاطف بالإضافة إلى مضاعفات التهاب الكبد المزمن طويلة الأمد، التي تتضمن تلف الكبد وسرطان خلايا الكبد. يوضح معدل انتشار التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ الاختلافات الجغرافية. تم تحليل العبء العالمي لتلك العدوى (الانتشار، الورد، الوفاة المسببة، العجز المضبوط وفقاً لسنوات الحياة وسنوات

Table 1: History of the discovery of hepatitis viruses A-E

| History of the Discovery of Hepatitis Viruses A-E | | | |
|---|-------|-----------------------|-----------|
| Year | Virus | Methodology | Reference |
| 1963/1968 | HBV | Serology | (4)(6) |
| 1973 | HAV | IEM*(stool) | (2) |
| 1977 | HDV | Serology, IF*(liver) | (16) |
| 1983 | HEV | Serology, IEM*(stool) | (19) |
| 1989 | HCV | Cloning (liver) | (10) |
| * IEM: immune electron microscopy; IF: immunofluorescence | | | |

الجدول ١: تاريخ اكتشاف التهاب الكبد
بفيروسات أ-هـ

demiology and global burden of disease (GBD) as well as the clinical presentation of hepatitis A-E will be addressed.

In the 1940s, two distinct clinical forms of hepatitis were recognized: epidemic or infectious hepatitis, after the discovery of hepatitis A virus (HAV) in 1973 by R. H. Purcell and collaborators, designated as hepatitis A (2, 3), and serum hepatitis, after the discovery of hepatitis B virus (HBV) in 1960s by B. Blumberg and collaborators (4, 5) and by A. M. Prince (6, 7), designated as hepatitis B. With the specific serological identification of HAV and HBV infection (8, 9), the cause of the so-called posttransfusion non-A/non-B hepatitis was discovered in 1989 by M. Houghton and collaborators as hepatitis C virus (1) (10), followed by the rapid development of HCV-specific serological and molecular diagnostic assay systems, including HCV genotyping (11-15). In 1977 M. Rizzetto and collaborators discovered a novel antigen-antibody system that only occurs in association with hepatitis B (16) This was later shown to be associated

with a particle containing a low molecular weight RNA genome encapsidated by HBV envelope proteins and designated as hepatitis delta virus (HDV) (17). Further, in 1955 an enterically transmitted acute viral hepatitis was identified during an outbreak in New Delhi (18), initially termed 'epidemic non-A, non-B hepatitis' and later hepatitis E virus (HEV) infection (19-23). The history of the discovery of the five hepatitis viruses A-E is summarized in Table 1.

Epidemiology of Viral Hepatitis A-E

Based on the specific and sensitive detection of hepatitis A-E infections, their epidemiology and global burden as well as their natural course could be studied in great detail. At the same time therapeutic and preventive strategies have been developed that should contribute to a reduced prevalence of these infections and their eventual elimination.

HAV Infection

HAV infection occurs worldwide and shows a distinct geographic distribution with a

لأنظمة اختبارات التشخيص الجزيئي واختبارات المصل الخاصة بتحديد فيروس التهاب الكبد ج، والتي تتضمن التنميط الجيني لفيروس التهاب الكبد ج (١١-١٥). في عام ١٩٧٧، اكتشف م. ريزيتو ومعاونيه نظام مستضد-جسم مضاد جديد يصاحب التهاب الكبد الفيروسي ب فقط (١٦). اتضح من هذا الأمر فيما بعد تعلقه بجزيء يحتوي على جينوم الرنا ذو وزن جزيئي صغير مغلف ببروتينات غلاف فيروس التهاب الكبد ب وتم تعيينه كفيروس التهاب الكبد دلتا (د) (١٧). كما أنه في عام ١٩٥٥، تم تحديد التهاب كبد وبائي حاد منقول عبر الأمعاء أثناء وباء في نيودلهي (١٨)، سُمي مبدئيًا، بالتهاب الكبد الوبائي الفيروسي اللا أ واللا ب وفيما بعد اتخذ مسمى عدوى التهاب الكبد الفيروسي هـ (١٩-٢٣). يوجد ملخص تاريخ اكتشاف فيروسات الالتهاب الكبدي الخمسة من أ إلى هـ في الجدول ١.

وبائية التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ

استنادًا للكشف الخاص والحساس لعدوى التهاب الكبد أ-هـ، أمكن

سرطان خلايا الكبد. وبذلك، يمكن أن يكون التهاب الكبد الفيروسي مصحوبًا بمرضيات ومعدلات وفيات ذات دلالة ويمثل مشكلة عالمية للرعاية الصحية. فيما يلي، سيتم تعريف التاريخ والوبائية والعبء العالمي للمرض بالإضافة إلى التمثيل السريري لالتهاب الكبد أ-هـ.

في الأربعينات، تم التعرف على نموذجين طبيين مختلفين لالتهاب الكبد: التهاب الكبد الوبائي أو العدوي بعد اكتشاف فيروس التهاب الكبد أ في عام ١٩٧٣ وبواسطة ر. هـ. بورسل ومعاونيه، حيث تم تعيينهما كالتهاب الكبد أ (٢، ٣)، والتهاب الكبد في المصل، بعد اكتشاف فيروس التهاب الكبد ب في الستينات بواسطة ب. بلومبرج ومعاونيه (٤، ٥) وبواسطة أ.م. برينس (٦، ٧)، حيث تم تعيينه كالتهاب الكبد ب. ومع التعريف المصلي الخاص لعدوى فيروس الكبد أ وفيروس الكبد ب (٨، ٩)، اكُشف سبب ما يُدعى بالتهاب الكبد اللا أ/اللا ب التابع لنقل الدم في عام ١٩٨٩ بواسطة م. هوجتون ومعاونيه كفيروس التهاب الكبد ج (١٠)، متبوعًا بالتطور السريع

high prevalence in sub-Saharan-Africa, India, Pakistan and Afghanistan, an intermediate prevalence in Middle and South America, Northern Africa, the Middle East, Turkey, Iran, Kazakhstan and Mongolia, a low prevalence in Eastern Europe, Russia, China and Oceania and a very low prevalence in Western Europe, Scandinavia, North America and Australia (Fig. 2)(24).

Tens of millions of individuals worldwide become annually infected with HAV. The incidence strongly correlates with the socioeconomic indicators and with access to safe drinking water. Universal vaccination of children has been shown to significantly reduce the hepatitis A incidence rates (25) with an increasing anti-HAV seroprevalence between 1990 and 2005 in all age groups and geographic regions (24).

In the US, HAV infection has declined substantially since 1996 when vaccination has been recommended for individuals at risk (26-30). In this context, acute hepatitis A has declined in the US by 92% between 1995 and 2007 from 12 cases to 1 case per 100'000 population (27, 29). The major risk factor in the US now is international travel, mainly to Mexico and Central as well as South America.

HBV Infection

HBV infection is a serious global public health problem with about 250 million people chronically infected (31). It accounts for 500'000-1.2 million deaths per year and is the 10th leading cause of death worldwide. The prevalence of HBV infection varies markedly in different geographic and in different population subgroups.

The area with the highest hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence of >8% is Western sub-Saharan Africa, followed by Eastern sub-Saharan Africa, Central Asia, Southeast Asia, China and Oceania with a high intermediate prevalence of 5-7%, Latin America, Eastern Europe, North Africa, the Middle East, Turkey, Afghanistan, Pakistan, India and Australia with a low intermediate prevalence of 2-4% and the US and Canada, Central America, Brazil and Western Europe with a low prevalence of <2% (Fig. 3) (32). From 1990 to 2005 the prevalence of chronic HBV infection decreased in most regions. This was most evident for Central sub-Saharan Africa, Tropical and Central Latin America, Southeast Asia and Central Europe. Despite the decreasing prevalence, the absolute number of HBsAg-positive individuals increased from 223 million in 1990 to 240 million

عامي ١٩٩٠ و ٢٠٠٥ في جميع المجموعات العمرية والمناطق الجغرافية (٢٤).

في الولايات المتحدة، انخفضت معدلات العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي أ بشكل ملموس منذ عام ١٩٩٦ عندما أوصي بالتطعيم للأفراد المعرضين لخطر الإصابة به (٢٦-٣٠). في هذا السياق، انخفضت معدلات التهاب الكبد الوبائي أ الحاد في الولايات المتحدة بنسبة ٩٢٪ بين عامي ١٩٩٥ و ٢٠٠٧ ومن ١٢ حالة إصابة إلى حالة إصابة واحدة في كل ١٠٠,٠٠٠ نسمة (٢٧، ٢٩). إن عامل الخطورة الأعظم الآن في الولايات المتحدة هو السفر الدولي، وبالأخص إلى المكسيك وأمريكا الوسطى والجنوبية.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب. إن عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب هي مشكلة صحية عامة عالمية خطيرة في ظل وجود ما يناهز ٢٥٠ مليون شخص مُصاب بعدوى مزمنة (٣١). وهذه العدوى مسئولة عن ٥٠٠,٠٠٠-١,٢ مليون حالة وفاة في كل عام، وهي السبب الرائد العاشر للوفاة حول العالم. يتنوع انتشار عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب بشكل ملحوظ في المجموعات الجغرافية المختلفة والمجموعات الفرعية السكانية

دراسة وبائيتهم وعبئهم العالمي بالإضافة إلى مساهمهم الطبيعي بتفصيل تام. وفي الوقت نفسه تطورت الاستراتيجيات العلاجية والوقائية التي سوف تُسهم في الحد من انتشار تلك العدوى والتخلص منها في النهاية.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي أ. تحدث عدوى التهاب الكبد الفيروسي أ في العالم أجمع ولها توزيع جغرافي مميز حيث يرتفع انتشارها في الدول الإفريقية جنوب الصحراء الكبرى، الهند، باكستان وأفغانستان، يتوسط انتشارها في أمريكا الوسطى والجنوبية، شمال أفريقيا، الشرق الأوسط، تركيا، إيران، كازاخستان ومنغوليا، وينخفض انتشارها في أوروبا الشرقية، روسيا، الهند والأقوايسيا ولها انتشار منخفض جداً في أوروبا الغربية، الاسكندنافية، أمريكا الشمالية وأستراليا (الشكل ٢) (٢٤). يُصاب عشرات الملايين من الأشخاص حول العالم بفيروس التهاب الكبد أ سنوياً. يتطابق الورد بشدة مع المؤشرات الاجتماعية الاقتصادية مع وجود مياه شرب آمنة. أظهر التطعيم العالمي للأطفال قدرته في الحد من معدلات الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي أ بشكل ملحوظ (٢٥) مع زيادة الانتشار المصلي لمضادات فيروس التهاب الكبد الوبائي أ بين

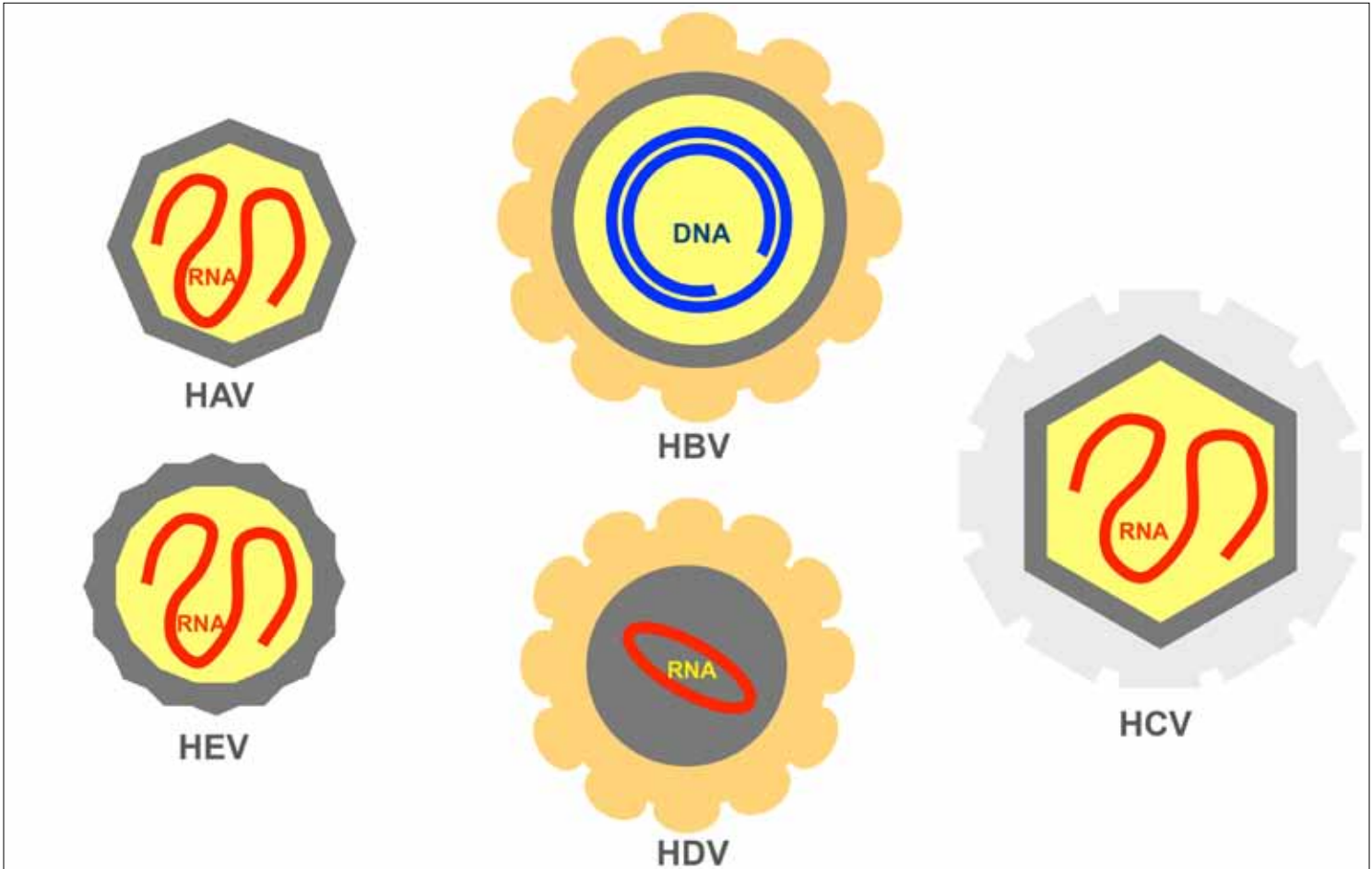


Fig. 1: Basic characteristics of hepatitis viruses A-E

الشكل ١: الخصائص الأساسية لتهاب الكبد الفيروسي أ-هـ

in 2005. The decline of HBV infection prevalence may be at least in part related to expanded immunization, suggested by the strongest decline found in South East Asian children (32). In the US, the HBsAg or anti-HBc prevalence in adults changed little during the period of 1999-2006 compared to 1988-1994 while it significantly decreased in children, reflecting the impact of global and domestic vaccination (33).

In the US, acute HBV infection has declined by 82% from 8.5 cases per 100,000 population in 1990 to 1.5 cases per 100,000 population in 2007, especially in children and adolescents (28, 29). Sexual exposure

and injection drug are considered the major risk factors.

Different from HCV infection (Bukh, #3462) infection, the annual mortality rate from HBV infection in the US did not change significantly between 1999 and 2007 with major risk factors being chronic liver diseases, coinfection with HCV or the human immunodeficiency virus (HIV) as well as alcohol-related conditions (34).

Universal vaccination against HBV infection was shown to be cost-saving in countries with high and intermediate endemicity. Apart from exposure prophylaxis through personal protection measures,

(الشكل ٣) (٣٢). انخفض معدل انتشار العدوى المزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي ب. في معظم المناطق بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠٠٥. اتضح هذا الأمر جلياً في دول أفريقيا الوسطى جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى، أمريكا الاستوائية والوسطى واللاتينية، جنوب شرق آسيا ووسط أوروبا. بالرغم من انخفاض معدل الانتشار، زاد العدد المجرّد للأفراد الحاملين لنتيجة إيجابية للمستخد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب من ٢٢٣ مليون شخص في عام ١٩٩٠ إلى ٢٤٠ مليون شخص في عام ٢٠٠٥. من المحتمل أن يكون انخفاض معدل انتشار عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب جزئياً على الأقل إذا

المختلفة. المنطقة ذات أعلى معدل انتشار للمستخد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب بمعدل < ٨٪ هي دول غرب إفريقية جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى، يليها دول شرق أفريقيا جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى، آسيا الوسطى، جنوب شرق آسيا، الصين والأوقيانوسية بمعدل انتشار متوسط يتراوح بين ٥-٧٪، أمريكا اللاتينية، أوروبا الشرقية، شمال إفريقية، الشرق الأوسط، تركيا، أفغانستان، باكستان، الهند وأستراليا بمعدل انتشار متوسط منخفض بنسبة تتراوح بين ٢-٤٪، وفي الولايات المتحدة وكندا، أمريكا الوسطى، البرازيل وأوروبا الغربية بمعدل انتشار منخفض بنسبة > ٢٪.

Table 2: Diagnosis and natural course of hepatitis A-E

| Diagnosis and Natural Course of Hepatitis A-E | | | |
|--|--------------------|---------------------|------------------|
| | Primary Diagnosis* | Follow-up Diagnosis | Natural Course |
| HAV | anti-HAV IgM | None | Acute |
| HBV | HBsAg | HBV DNA | Acute/ Chronic |
| HCV | anti-HCV | HCV RNA, Genotype | Acute/ Chronic |
| HDV | anti-HDV IgM | HDV RNA | Acute/ Chronic |
| HEV | anti-HEV | HEV RNA** | Acute/ Chronic** |
| * Usually in the context of elevated AST/ ALT levels | | | |
| ** Mostly in immunosuppressed patients after solid organ transplantation | | | |

الجدول ٢: التشخيص والمسار الطبيعي لالتهاب الكبد أ-هـ

HBV vaccination should be administered to all unvaccinated individuals traveling to areas with high or intermediate HBsAg prevalence (35).

HCV Infection

HCV infection is endemic worldwide with about 185 million infected people. It shows a significant geographic variability with the highest prevalence rates, based on anti-HCV positivity, in North Africa, the Middle East as well as Central and East Asia (>3.5%). Intermediate prevalences (1.5-3.5%) are found in Central and Southern Latin America, the Caribbean, Central, Eastern and Western Europe, sub-Saharan Africa, South and Southeast Asia as well as Australia. A low prevalence of HCV infection (<1.5%) has been documented in North America, Tropical Latin America and the Asia Pacific region (Fig. 4) (36).

Currently, the published data are inadequate to describe the true disease burden. Nevertheless, it appears that HCV infection is the most common

form of viral hepatitis in the European Union (15). The HCV-related mortality in the US has significantly increased between 1999 and 2007 from about 3 to about 5 per 100,000 population with major risk factors being chronic liver diseases, coinfection with HBV or HIV as well as alcohol-related conditions (34).

While the currently evolving therapeutic options, especially based on the direct antiviral agents (DAAs), have revolutionized the treatment of patients with chronic hepatitis C of any genotype, unfortunately, there is no vaccine available to date.

HDV Infection

HDV infection is traditionally endemic in central Africa, the Amazon Basin, Eastern and Mediterranean Europe, the Middle East and parts of Asia. It occurs only in association with HBV. Data regarding the global burden of HDV infection are somewhat limited, however (37). There are 8 HDV genotypes; their geographic distribution and the worldwide prevalence of HDV infection

#٣٤٦٢)، لم يتغير المعدل السنوي للوفيات جراء عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب في الولايات المتحدة بين عامي ١٩٩٩ و٢٠٠٧ حيث كانت عوامل الخطورة الرئيسية هي أمراض الكبد المزمنة، العدوى المشتركة مع فيروس التهاب الكبد الوبائي ج أو بفيروس عوز المناعة البشري بالإضافة إلى الأحوال المتعلقة بالكحوليات (٣٤).

اتضح أن التطعيم الشامل ضد عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب موفرة للمال في الدول ذات معدل توطن عالي أو منخفض. بعيداً عن الوقاية التعرضية عبر معايير الحماية الشخصية، ينبغي إعطاء التطعيم ضد فيروس التهاب الكبد الوبائي ب لجميع الأفراد غير المطعمين ممن يسافرون إلى مناطق ذات معدل انتشار مرتفع أو متوسط للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب (٣٥).

عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج. إن عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج متوطنة حول العالم في ظل

ما قورن بتوسيع مدى التطعيم، المرجح بالانخفاض القوي الموجود بين أطفال جنوب شرق آسيا (٣٢). في الولايات المتحدة، تغير قليلاً انتشار المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب أو الجسم المضاد لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب في البالغين خلال الفترة بين عامي ١٩٩٩-٢٠٠٦ مقارنة بعامي ١٩٨٨-١٩٩٤ حيث انخفض بشكل ملحوظ في الأطفال، وهذا يعكس أثر التطعيم العالمي والمحلي (٣٣).

في الولايات المتحدة، انخفضت العدوى الحادة بفيروس التهاب الكبد الوبائي ب بنسبة ٨٢٪ من ٨,٥ حالة في كل ١٠٠,٠٠٠ نسمة عام ١٩٩٠ إلى ١,٥ حالة في كل ١٠٠,٠٠٠ نسمة عام ٢٠٠٧، وبخاصة لدى الأطفال والمراهقين (٢٩، ٢٨). يُعتبر التعرض الجنسي والمخدرات المحقونة عوامل خطورة عظمى.

وعلى نقيض العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي ج (بخ،

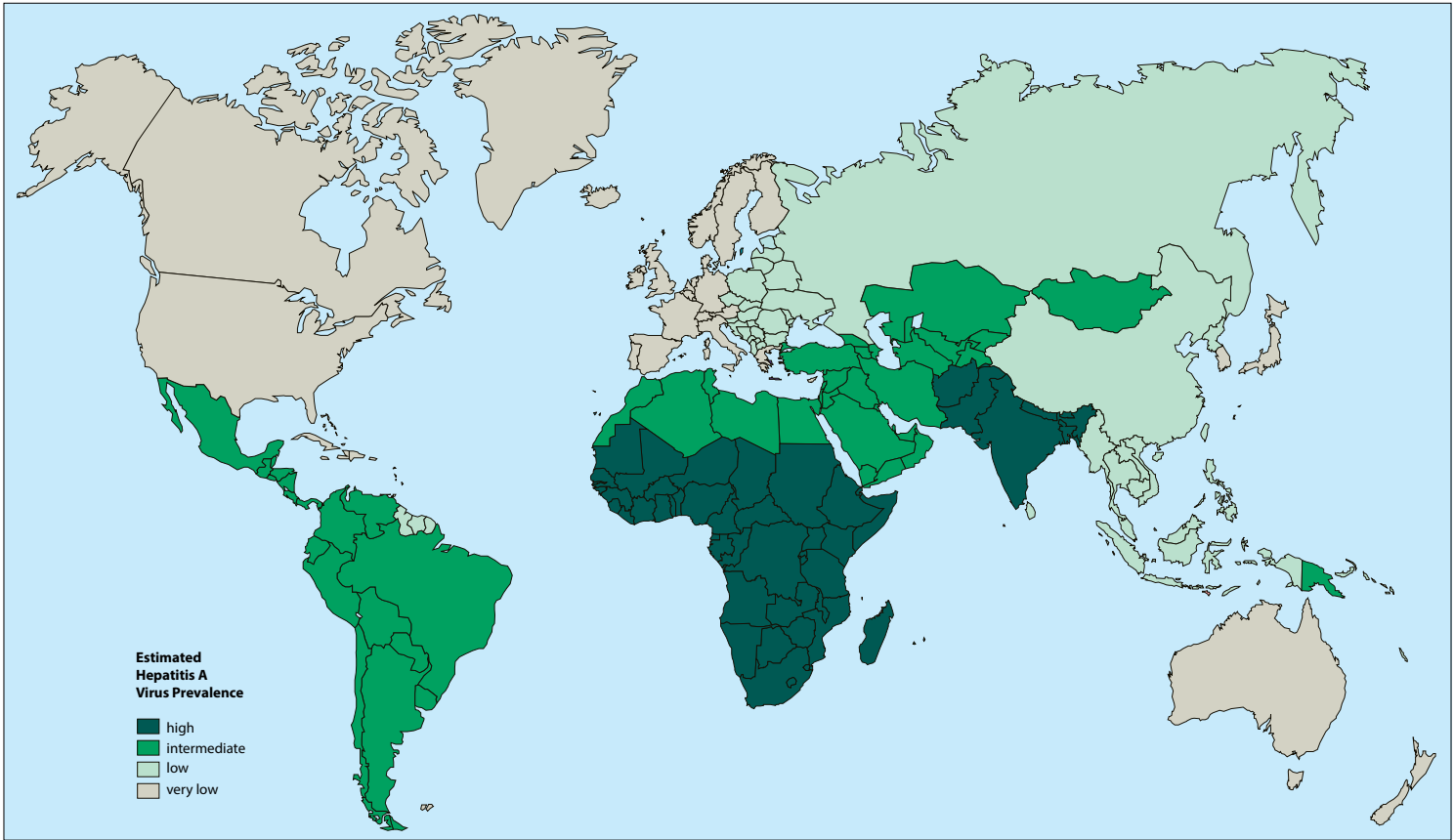


Fig. 2: Worldwide prevalence of HAV infection in 2005 (24)

الشكل ٢: الانتشار العالمي لعدوى فيروس أ في عام ٢٠٠٥ (٢٤)

is shown in Fig. 5 (38). Longitudinal studies have shown a decrease in HDV prevalence in some endemic regions, such as Italy where in HBV infected individuals the prevalence of HDV infection has decreased from about 25% in 1983 to 8% in 1997 (39). Similar trends were observed in Spain, Turkey and Taiwan, for example. On the other hand, epidemiological studies showed that HDV prevalence in HBV infected individuals remains in general <10% but is as high as 70% in some developing countries/ areas such as Nigeria, Gabon, Iran, Pakistan, India, Tajikistan and Mongolia as well as the western Brazilian Amazon (38). Further, in northern Europe and

the US HDV infection still is a health care problem. While HDV prevalence is stable in France, it increased in London/ England from about 3% in the 1980s to about 9% in 2005 (40). Also in Germany, after a decrease of anti-HDV prevalence from about 19% in 1997 to about 7% in 1997, since 1999 an increase to about 14% has been documented (41). This increase is in part caused by migrants from regions with a high HDV prevalence or by still occurring clustered outbreaks, e.g., in Greenland (42) or Mongolia (43). The treatment of chronic HDV infection remains one of the major challenges in the field

المحيط الهادئ الآسيوية (الشكل ٤) (٣٦).
حالياً، فإن المعلومات المنشورة غير كافية لوصف العبء الحقيقي للمرض. وعلى الرغم من ذلك، يبدو أن العدوى بالتهاب الكبد الفيروسي ج هي أكثر الأنواع انتشاراً لالتهاب الكبد الفيروسي في الاتحاد الأوروبي (١٥). ارتفعت معدلات الوفيات المتعلقة بفيروس ج بشكل ملحوظ بين عامي ١٩٩٩ و٢٠٠٧ من حوالي ٣ إلى ٥ في كل ١٠٠,٠٠٠ نسمة حيث كانت عوامل الخطورة الرئيسية هي أمراض الكبد المزمنة، العدوى المشتركة بفيروس ب أو فيروس عوز المناعي البشري بالإضافة إلى الأحوال المتعلقة بالكحوليات (٣٤).

وجود ما يناهز ١٨٥ مليون شخص مصاب. ولهذه العدوى تغير جغرافي ملحوظ مع وجود أعلى معدلات انتشار، بناءً لإيجابية الأجسام المضاد لفيروس التهاب الكبد الوبائي ج، في شمال أفريقيا، الشرق الأوسط بالإضافة إلى وسط وشرق آسيا (<٣,٥٪). معدلات انتشار متوسطة (١,٥ - ٣,٥٪) في وسط وجنوب أمريكا اللاتينية، منطقة الكاريبي، وسط وشرق وغرب أوروبا، الدول جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى وجنوب وجنوب شرق آسيا وأستراليا. وثق معدل انتشار منخفض لعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي ج (>١,٥٪) في أمريكا الشمالية، أمريكا الاستوائية اللاتينية ومنطقة

of viral hepatitis (38), awaiting the development and implementation of novel therapeutic concepts. Since HDV infection depends on the coexistence of HBV, the well established HBV vaccination strategies also prevent HDV infection.

HEV Infection

The epidemiology of HEV infection, previously known as waterborne or enterically transmitted non-A, non-B hepatitis, is similar to that of HAV infection. The highest incidence of water-borne human HEV infection (genotypes 1 and 2) is found in Asia, Africa, the Middle East and Central America (44). Waterborne outbreaks have occurred among others in South and Central Asia, tropical East Asia, Africa and Central America (Fig. 6) (<http://www.cdc.gov/travel-static/yellow-book/2016/map-3-06.pdf>).

Apart from fecally contaminated water, sporadic transmission of zoonotic HEV infection (HEV genotypes 3 or 4), has been demonstrated by consumption of certain meats (deer, wild boar, undercooked pig liver), blood transfusions (45) and solid organ transplantation (22, 23), termed 'autochthonous' HEV infection. The burden of HEV infection in a given population is difficult to estimate. Rates of anti-HEV an-

tibody positivity in the general population are lower in Europe and the US than in Africa and Asia (30-80%). Nevertheless, in a 1988-1994 survey of adult US citizens (46) anti-HEV prevalence was 21%, lower than anti-HAV (38%) but higher than anti-HBs (8.7%) or anti-HCV (2.0%). While the rates of HEV exposure in the United States appears to be declining (47), a surveillance analysis showed an increase of confirmed HEV cases in Europe between 2005 and 2015 (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>).

Overall, the epidemiology of hepatitis E in developed countries is incompletely understood, as is its mechanism of replication, its species or cell specificity, as well as its effective therapy and prevention. Two vaccines with long-term efficacy against HEV genotype 1 and 4 of >95% have been developed and evaluated in Nepal and China (48, 49).

Clinical Presentation and Management of Viral Hepatitis A-E

HAV Infection

Acute HAV infection (World Health Organization. Global Alert and Response (GAR) Hepatitis A. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/>

أن معدل انتشار فيروس د في الأفراد المصابين بفيروس ب ما زال موجوداً في العموم بنسبة >١٠٪ لكنها عالية إلى حد بلوغها ٧٠٪ في بعض الدول/ المناطق النامية مثل نيجيريا، الجابون، إيران، باكستان، الهند، طاجيكستان ومنغوليا بالإضافة إلى الحوض الغربي لنهر الأمازون البرازيلي (٣٨). كما أن عدوى فيروس د في أوروبا الشمالية والولايات المتحدة مازالت تشكل مشكلة صحية. بينما يستقر معدل انتشار فيروس د في فرنسا، فقد زاد في لندن/ إنجلترا من حوالي ٣٪ في الثمانينات إلى ما يقرب من ٩٪ في ٢٠٠٥ (٤٠). وفي ألمانيا أيضاً، بعد انخفاض انتشار مضادات فيروس د من حوالي ١٩٪ عام ١٩٩٧ إلى حوالي ٧٪ عام ١٩٩٧، فقد وثقت زيادته إلى ١٤٪ تقريباً منذ عام ١٩٩٩ (٤١). وسبب هذه الزيادة جزئياً هو المهاجرين من مناطق مرتفعة معدل انتشار فيروس د أو بالتفشي التكتلية القائمة إلى الآن، على سبيل المثال، في جرينلاند (٤٢) أو منغوليا (٤٣). يظل علاج العدوى المزمنة بفيروس د أحد أكبر التحديات في مجال التهاب الكبد الفيروسي (٣٨)، التي تنتظر تطوير وتنفيذ المبادئ العلاجية الجديدة. حيث أن العدوى بفيروس د تعتمد على وجود فيروس ب، فإن الاستراتيجيات العظيمة

بينما أثارت الخيارات العلاجية الحالية، وبخاصة تلك القائمة على العوامل المضادة للفيروسات مباشرة، علاج المرضى المصابين بالتهاب الكبد الوبائي ج المزمن من أي نوع جيني، فلسوء الحظ لا يوجد تطعيم متوفر حتى اليوم.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي د. إن عدوى التهاب الكبد الفيروسي د متوطنة محلياً في وسط أفريقيا، حوض الأمازون، شرق أوروبا والدول المطلة على البحر المتوسط في أوروبا، الشرق الأوسط وأجزاء من آسيا. تحدث هذه العدوى فقط بمصاحبة فيروس ب. ولكن على الرغم من ذلك، فإن المعلومات المتعلقة بالعبء العالمي لعدوى التهاب الكبد الفيروسي د محدودة قليلاً (٣٧). توجد ثمانية أنماط جينية لفيروس د؛ التوزيع الجغرافي والانتشار العالمي لعدوى فيروس د موضحة في الشكل ٥ (٣٨). أظهرت الدراسات الطولية وجود انخفاض في انتشار فيروس د في بعض المناطق المتوطنة، مثل إيطاليا حيث انخفض معدل الإصابة بعدوى فيروس د في الأشخاص المصابين بعدوى فيروس ب من حوالي ٢٥٪ عام ١٩٨٣ إلى ٨٪ عام ١٩٩٧ (٣٩). لوحظت نزعات مشابهة في أسبانيا، تركيا وتايوان على سبيل المثال. على الصعيد الآخر، أظهر الدراسات الوبائية

Table 3: Global burden of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and hepatitis E: prevalence between 1990 and 2013 adapted from (54)

| Global Burden of Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C and Hepatitis E: Prevalence between 1990 and 2013 adapted from (54) | | |
|--|---------------------------|----------------------|
| Liver Disease | Prevalent Cases (x 1,000) | |
| | 2013 | Change 1990-2013 (%) |
| Hepatitis A | 7'824 | 12 |
| Hepatitis B | 331'037 | - 6 |
| Hepatitis C | 147'826 | 16 |
| Hepatitis E | 2'188 | 18 |

الجدول ٣: العبء العالمي لالتهاب الكبد أ، التهاب الكبد ب، التهاب الكبد ج والتهاب الكبد هـ: الانتشار بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠١٣ المتأقلم (٥٤)

whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated) is usually a self-limited disease. After an incubation period of 15-50 days more than 70% of patients complain of nausea, vomiting, anorexia, fever and abdominal pain, followed by jaundice and pruritus. Laboratory abnormalities include elevations of serum aminotransferases and bilirubin. Full clinical and biochemical recovery is observed within 2-3 months in 85% of patients and within 6 months in nearly all patients. Extrahepatic manifestations, such as arthralgia, leukocytoclastic vasculitis, glomerulonephritis and others, can be associated with acute hepatitis A.

Cholestatic and relapsing hepatitis are special clinical presentations of acute hepatitis A (5-10%) that also resolve spontaneously. Rarely, hepatitis A may take a fulminant course or trigger the development of autoimmune hepatitis.

Diagnosis of hepatitis A (Table 2) is established by the detection of serum anti-HAV IgM that is followed by anti-HAV IgG that is associated with

recovery and immunity against reinfection. Treatment consists of supportive care.

HBV Infection

The incubation period of HBV infection is 45-150 days. The diagnosis of HBV infection is based on the detection of HBsAg and IgM antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc IgM) in serum (Table 2). Treatment depends on the clinical setting (50). In immunocompetent adults more than 95% will show a spontaneous resolution of HBV infection with seroconversion from HBsAg to anti-HBs and the development of IgG anti-HBc.

The likelihood of liver failure is < 1%. In newborns and children HBsAg will persist in about 90-95% and will be in the vast majority asymptomatic (so-called 'healthy carrier state'). The treatment is mainly supportive. Antiviral treatment (tenofovir, entecavir or lamivudine) may be considered in patients with a severe or protracted course of acute hepatitis B until HBsAg has cleared. Importantly, appropriate measures should be taken to prevent infection in all

(٤٥) وزراعة الأعضاء الصلبة (٢٢)، المعروف بعدوى فيروس هـ (الإسوية)».

من الصعب تقدير عبء عدوى فيروس هـ في تعداد سكاني ما. تنخفض معدلات النتائج الإيجابية للأجسام المضادة لفيروس هـ في التعداد السكاني العام في أوروبا والولايات المتحدة عنها في أفريقيا وآسيا (٣٠-٨٠٪). على الرغم من هذا، في مسح أجري بين عامي ١٩٨٨-١٩٩٤ لمواطني الولايات المتحدة البالغين (٤٦) كان معدل انتشار الأجسام المضادة لفيروس هـ ٢١٪، أقل من الأجسام المضادة لفيروس أ (٣٨٪) لكنها أعلى من الأجسام المضادة لفيروس ب (٨،٧٪) أو الأجسام المضادة لفيروس ج (٢،٠٪). بينما تبدو معدلات التعرض لفيروس هـ في الولايات المتحدة في طريقها للانخفاض (٤٧)، أظهر تحليل ترصدي زيادة الحالات المؤكدة إصابتها بفيروس هـ في أوروبا بين عامي ٢٠٠٥ و ٢٠١٥ <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>.

للتطعيم ضد فيروس ب تمنع عدوى فيروس د أيضاً.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي هـ تتشابه وبائية عدوى فيروس هـ، المعروفة سابقاً بالمنقول بالماء أو التهاب الكبد اللا أ واللا ب المنقول عبر الأمعاء، مع وبائية عدوى فيروس أ. يوجد أعلى معدل ردود للعدوى البشرية المنقولة بالماء بـ فيروس هـ (الأنماط الجينية ١ و ٢) في آسيا، أفريقيا، الشرق الأوسط ووسط أمريكا (٤٤).

تحدث التفشيات المنقولة بالماء بين الآخرين في جنوب ووسط آسيا، آسيا الشرقية الاستوائية، أفريقيا ووسط أمريكا (الشكل ٦) <http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map-3-06.pdf>.

بعيداً عن الماء الملوث بالبراز، تم إثبات الانتقال الفردي لعدوى فيروس هـ الحيوانية (الأنماط الجينية لفيروس هـ ٣ أو ٤) عبر استهلاك لحوم معينة (الأيل، الخنزير البري، كبد الخنزير غير المطهي جيداً)، عمليات نقل الدم

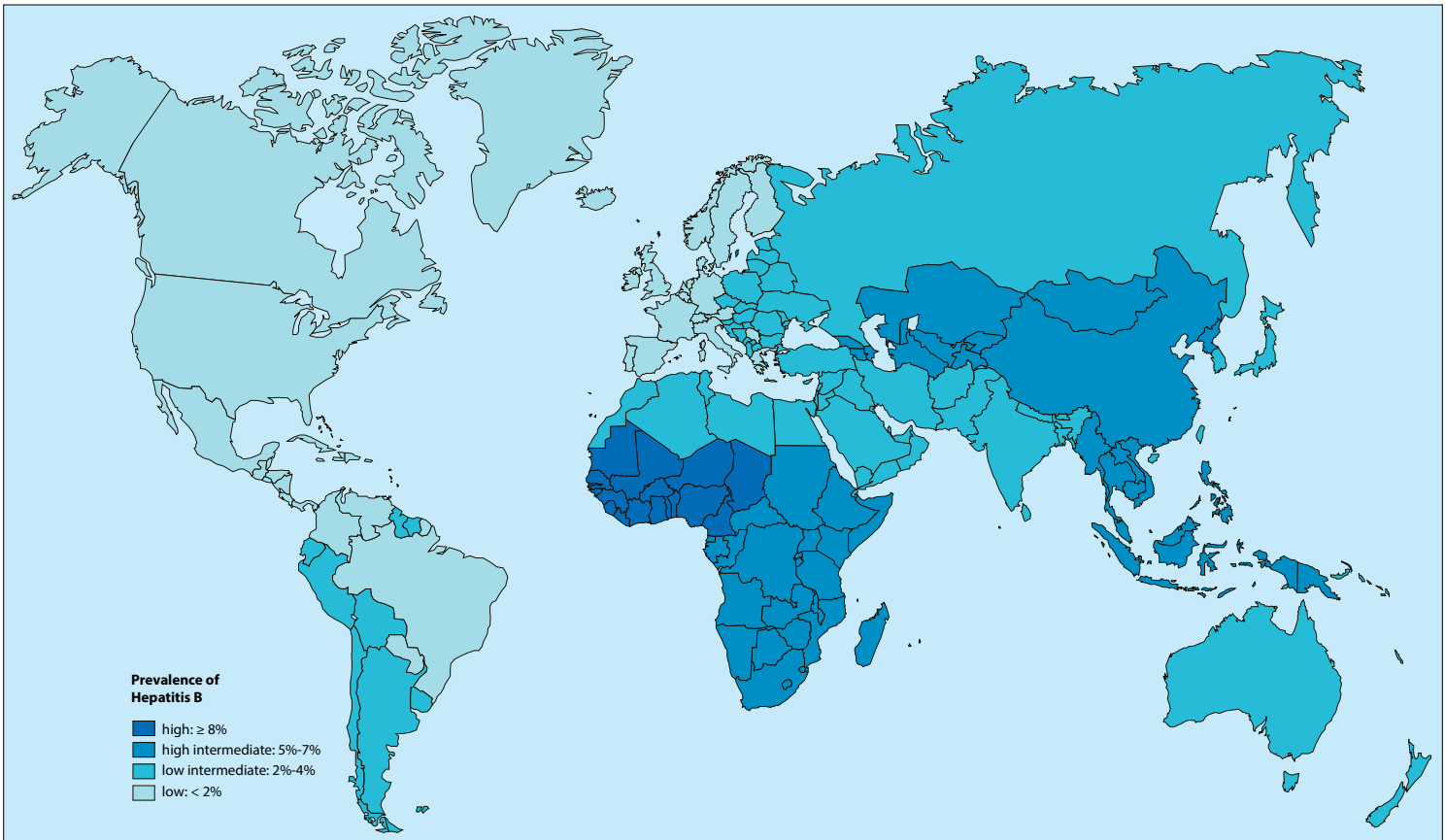


Fig. 3: Worldwide prevalence of HBV infection in adults in 2005 (32)

الشكل ٣: الانتشار العالمي لعدوى فيروس ب بين البالغين عام ٢٠٠٥ (٣٢)

exposed contacts (hepatitis B immunoglobulin, HBsAg vaccine).

HCV Infection

Acute HCV infection is rare and in most cases asymptomatic, very rarely causes liver failure and usually takes a chronic course. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HCV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT (Table 2). Chronic infection often follows a progressive course over many years or decades and can ultimately result in liver cirrhosis with its complications, including HCC. The treatment of chronic HCV infection has been revolutionized by the availability of highly effective oral direct acting antiviral agents (DAAs).

HDV Infection

HDV infection is caused by a defective RNA virus and is always associated with HBV infection either as HBV-HDV coinfection or as HDV superinfection of patients with preexisting HBV infection. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HDV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT and HBsAg positivity (Table 2). HBV-HDV coinfection is indistinguishable from classical acute HBV infection and is usually transient and self-limited. Among injection drug users, however, a high incidence of liver failure has been reported. HDV superinfection of chronically HBV-infected individuals may present as severe acute hepatitis in a previously

<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated> هو مرض محدود ذاتيًا في الغالب. بعد فترة حضانة تبلغ ١٥-٥٠ يومًا، يشكو أكثر من ٧٠٪ من المرضى من الغثيان، التقيؤ، فقدان الشهية، الحمى وألم البطن متبوعًا باليرقان والحكة.

تتضمن الشذوذات المعملية ارتفاع معدلات ناقلا الأحماض الأمينية والبيليروبين في المصل. يُلاحظ التعافي السريري والكيميائي الحيوي الكامل في غضون ٢-٣ أشهر في ٨٥٪ من المرضى وفي غضون ٦ أشهر في جميع المرضى تقريبًا. يمكن أن يُصاب العدوى

وبشكل عام، فإن وبائية التهاب الكبد الوبائي هـ في الدول المتطورة غير مفهوم بالكامل، مثل آلية تضاعفه، أنواعه أو خصائص خلطته، بالإضافة إلى العلاج والوقاية الفعالين. تم تطوير وتطبيق استخدام مصلين لهما كفاءة طويلة الأمد ضد الأنماط الجينية ١ و ٤ لفيروس هـ في نيبال والصين (٤٨، ٤٩).

التمثيل السريري وعلاج التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ

عدوى التهاب الكبد الفيروسي أ. عدوى التهاب الكبد الفيروسي أ الحادة (منظمة الصحة العالمية). إنذار عام واستجابة لفيروس التهاب الكبد الوبائي أ.

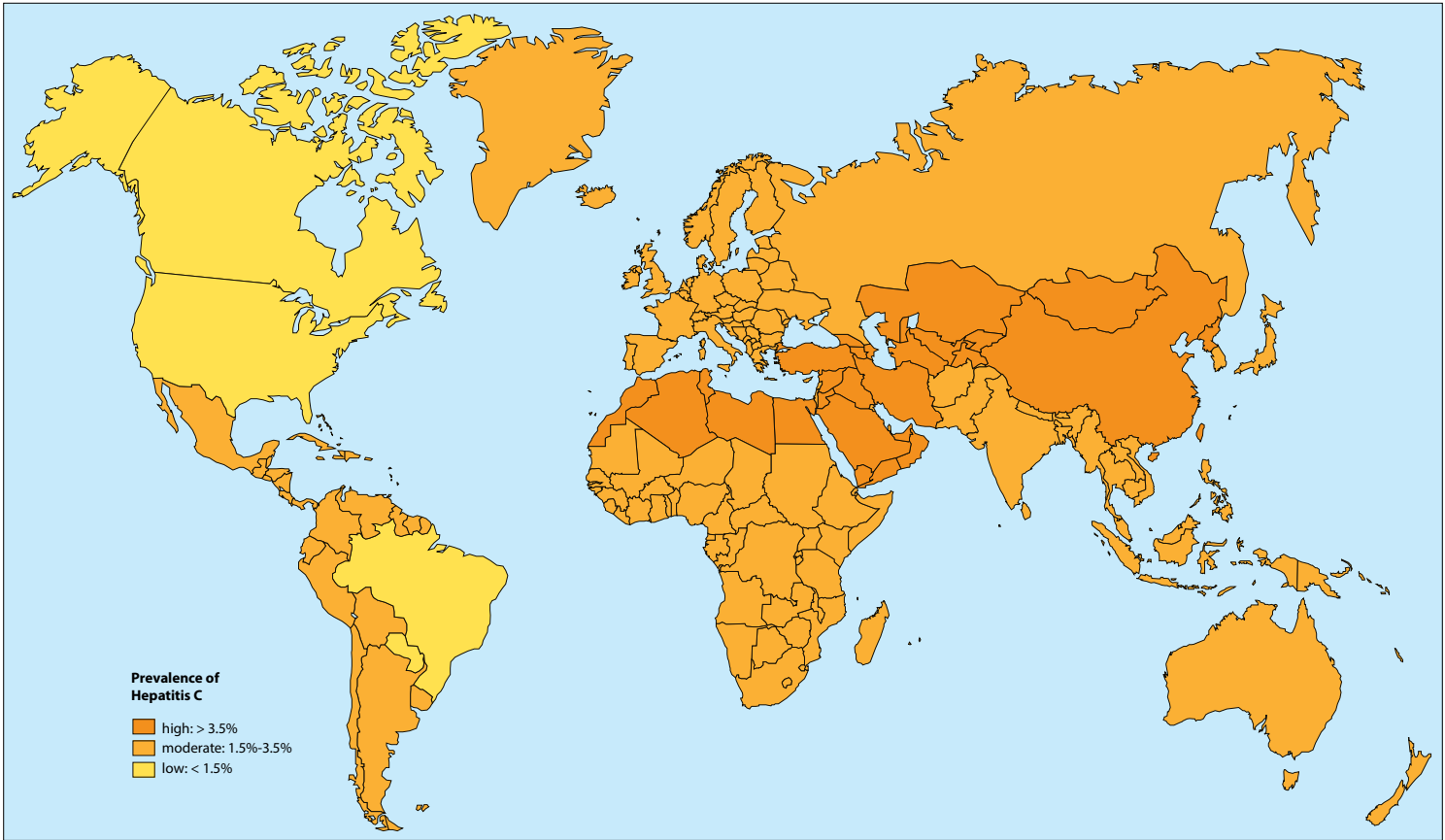


Fig. 4: Worldwide prevalence of HCV infection in 2005 (36)

الشكل ٤: الانتشار العالمي لعدوى فيروس ج في عام ٢٠٠٥ (٣٦)

unrecognized HBV carrier or as an exacerbation of a known chronic hepatitis B. HDV infection persists in almost all patients with suppression of HBV infection. The pathogenesis of HDV infection depends on HDV-associated factors, such as HDV genotype and the expression of specific HDAg species, on HBV-associated factors, such as HBV genotype and the levels of HBV replication as well as on host factors, such as the host immune response.

HEV Infection

Today, HEV infection is one of the most common, yet least diagnosed etiologies of acute viral hepatitis, with distinct differences in transmission and outcomes in resource-rich

and resource-limited areas. Diagnosis is primarily based on the detection of anti-HEV in serum in the context of unexplained elevations of AST and ALT (Table 2). HEV usually causes a self-limited acute infection with hepatic failure developing in only a small proportion of patients. The incubation period ranges from 15-60 days. In the vast majority of patients the natural course is asymptomatic or mildly symptomatic. In symptomatic patients jaundice is accompanied with malaise, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, fever and hepatomegaly. Less common symptoms are diarrhea, arthralgia, pruritus and a urticarial rash. Extra-hepatic findings may include hematological abnormalities,

والمصحوب بالشفاء والمناعة ضد عودة العدوى. يحتوي العلاج على العناية الداعمة.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب. فترة حضانة عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب هي ٤٥-١٥٠ يوم. يعتمد تشخيص عدوى فيروس ب على كشف المستضد السطحي لفيروس ب والأجسام المضادة للجلوبين المناعي إم للمستضد الجوهري لالتهاب الكبد ب (الجلوبين المناعي إم ضد المستضد السطحي لفيروس ب) في المصل (الجدول ٢). يعتمد العلاج على الجلسة السريرية (٥٠).

في البالغين اللائقين مناعياً يظهر الشفاء التلقائي من عدوى فيروس

الحادة بالتهاب الكبد الوبائي أ أعراضاً خارج الكبد، مثل ألم المفاصل، التهاب الأوعية ناقض الخلايا البيضاء، التهاب كبيبات الكلى وآخرين. إن التهاب الكبد الوبائي والعدوى هي تمثيلات سريرية خاصة لالتهاب الكبد الوبائي الحاد أ (٥-١٠٪) وهما أيضاً يشفون تلقائياً. نادراً، قد يسلك التهاب الكبد الوبائي أ مساراً خاطئاً أو يُحفز تطور التهاب الكبد ذاتي المناعة.

يحدث تشخيص التهاب الكبد أ (الجدول ٢) عبر كشف الجلوبيين المناعي إم المضاد لفيروس أ والمتبوع باكتشاف الجلوبيين المناعي جي المضاد لفيروس أ

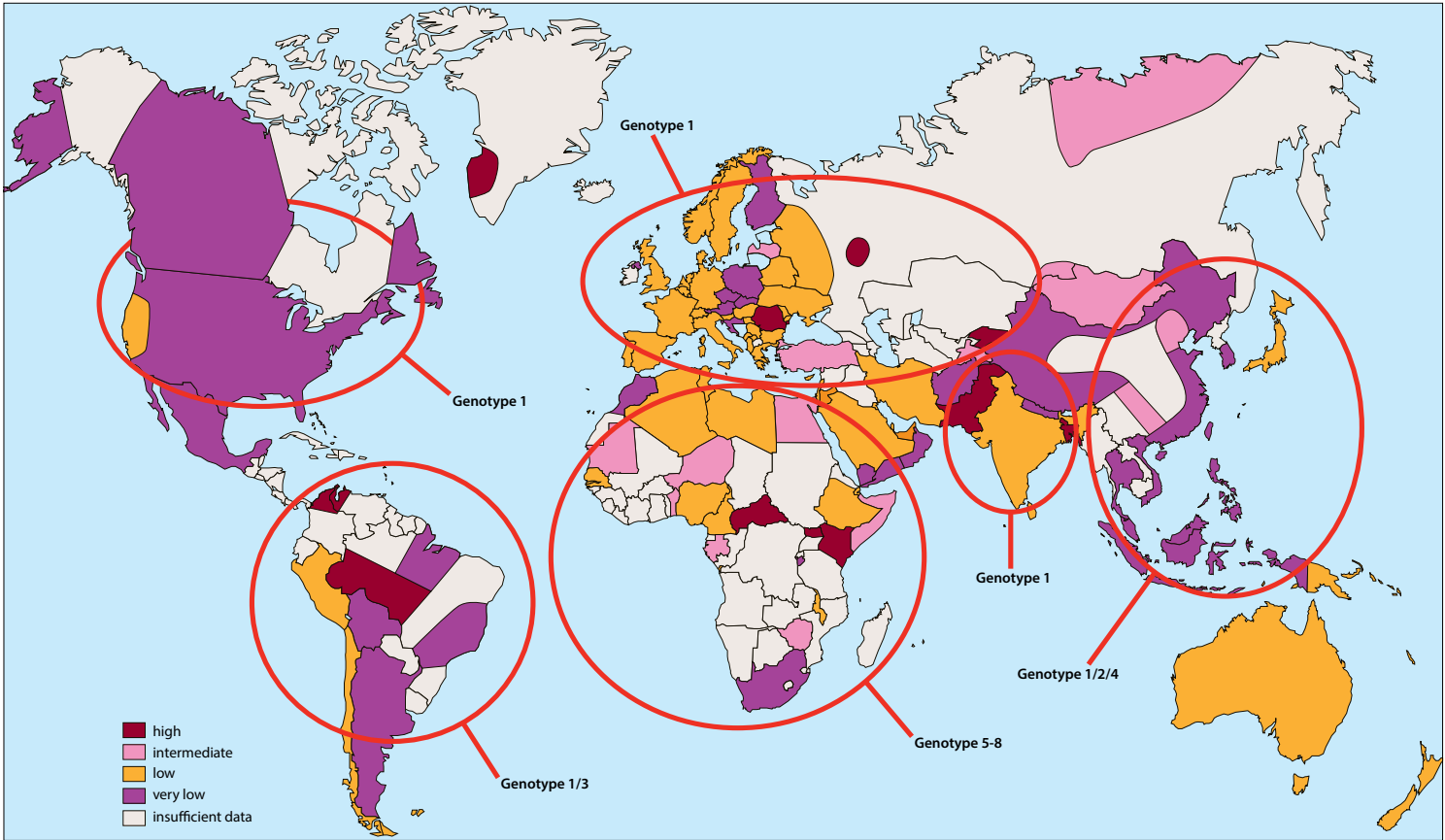


Fig. 5: Worldwide prevalence of HDV infection and the geographic distribution of its genotypes (38)

الشكل ٥: الانتشار العالمي لعدوى فيروس د والتوزيع الجغرافي لأنواعه الجينية (٣٨)

acute thyreoiditis, glomerulonephritis and a broad spectrum of neurological abnormalities, such as aseptic meningitis, Guillain-Barre syndrome or peripheral neuropathy. Laboratory findings are elevated serum aminotransferases and bilirubin that normalize usually within 1-6 weeks after the onset of illness.

While the majority of patients clear HEV spontaneously some patients may develop a complicated course, such as acute liver failure, cholestatic hepatitis or chronic HEV Infection. About 0.5-4% of patients with acute HEV infection develop hepatic failure, especially in pregnant women and malnourished individuals or patients with preexisting liver disease,

such as HCV-associated liver fibrosis/cirrhosis. Acute hepatic failure carries a high mortality if intensive care and liver transplantation are not available. Cholestatic hepatitis E is characterized by prolonged jaundice (> 3 months) that resolves spontaneously with viral clearance and a decrease of anti-HEV IgM and an increase of anti-HEV IgG. Chronic HEV infection is empirically defined as detection of HEV RNA in serum or stool for longer than 6 months. It occurs almost exclusively in immunosuppressed patients (patients with HIV infection and patients after solid organ or bone marrow transplantation), infected with HEV genotype 3. For most immunocompetent patients the management is supportive

وجوب اتخاذ المقاييس الهامة لمنع العدوى في جميع الأشخاص المعرضين (الجلوبين المناعي لفيروس ب، مصل المستضد السطحي لفيروس ب).

عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج. إن عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج الحادة نادرة وغير ممثلة في أعراض في معظم الحالات، وتسبب في حالات غاية في الندرة فشل الكبد وتسلك مساراً مزمناً في الغالب. إن التشخيص يقوم مبدئياً على كشف مضادات فيروس ج في المصل في سياق الارتفاعات غير المفهومة لنواقل الأسبارتات وناقلة الألائين (الجدول ٢). يتبع العدوى المزمنة عادة مساراً تدريجياً على مدار العديد من

ب في ٩٥٪ منهم مع التحول المصلي من المستضد السطحي لفيروس ب إلى الأجسام المضادة لفيروس ب مع تطور الجلوبين المناعي ضد المستضد الجوهري لفيروس ب. إن نسبة حدوث فشل الكبد هي > ١٪. وفي حديثي الولادة والأطفال يستمر المستضد السطحي لفيروس ب في حوالي ٩٠-٩٥٪ وسوف يكون بلا أعراض في الأغلبية العظمى (الذي يُدعى «حالة الحامل السليم»). إن العلاج الرئيسي هو الدعم. قد يعتبر العلاج بمضادات الفيروسات (تينوفوفير، إنيتافيسير أو لاميفودين) هاماً في المرضى الذين لديهم مساراً شديداً أو ممتداً لالتهاب الكبد الوبائي ب الحاد حتى التخلص من المستضد السطحي لفيروس ب. ومن الهام،

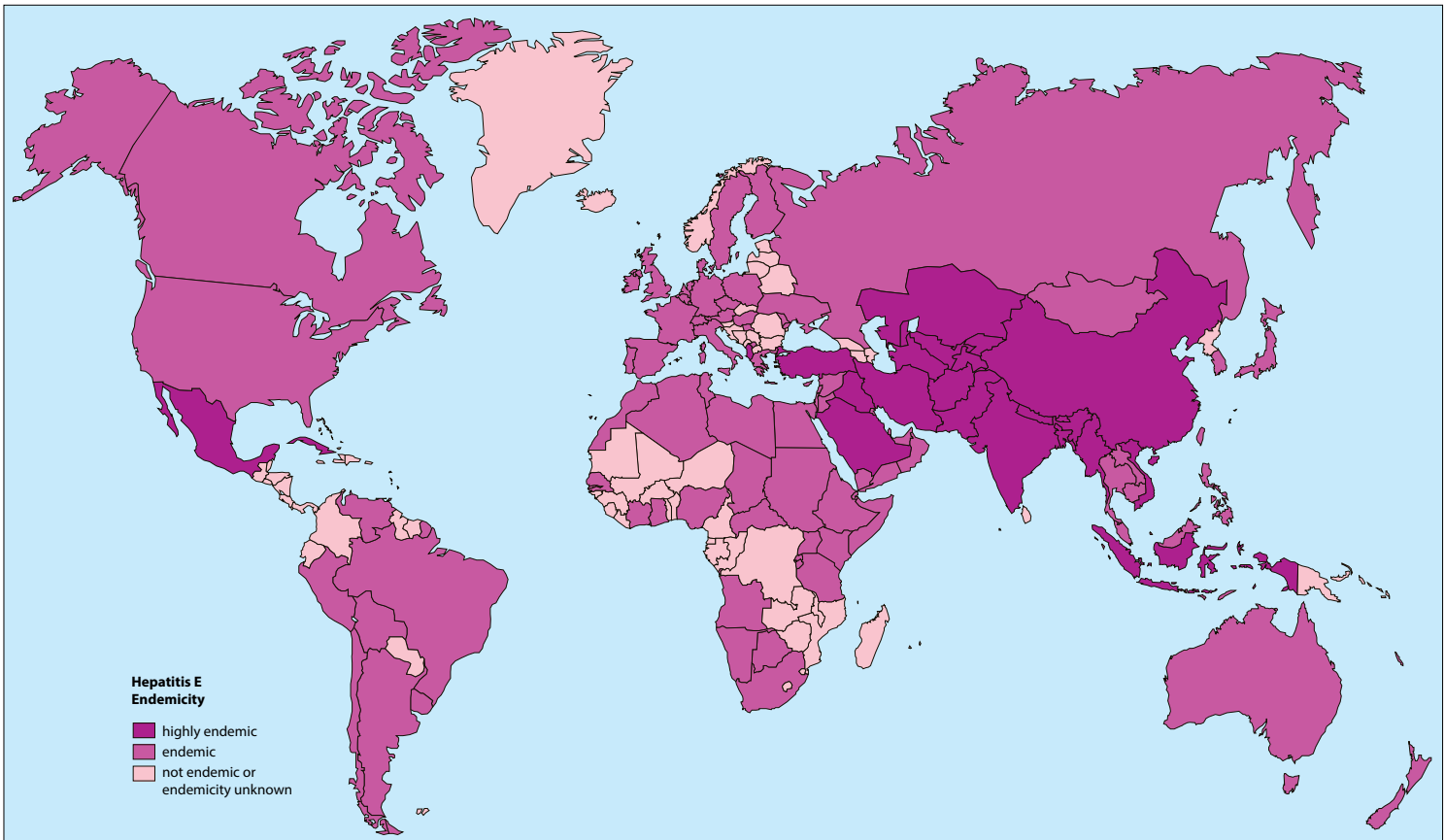


Fig. 6: Worldwide distribution of HEV infection (<http://cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map 3-06.pdf>)

الشكل ٦: التوزيع العالمي لعدوى فيروس هـ (<http://cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map 3-06.pdf>)

while immunocompromized patients may benefit from ribavirin monotherapy (22, 51).

Global Burden of Viral Hepatitis A-E

Viral hepatitis A-E is associated with significant morbidity and mortality, depending on the global, regional and national prevalence of these infections and the incidence of the associated liver diseases. In seminal studies, the global burden of disease (GBD) was determined by the systematic analysis of global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 (52) as well as of disability-adjusted life years (DALYs) in patients with 291 diseases and injuries in 21 geo-

graphic regions in 1990, 2005 and 2010 (53). In these studies deaths from acute hepatitis A, B, C and E were considered. Recently, the GBD study 2013 (GBD 2013) presented its findings in individuals with disability from 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries between 1990 and 2013, including hepatitis A, B, C and E as well as liver cirrhosis and HCC (54).

The GBD study 2013 (54) shows a clear trend towards a reduction of the prevalence of hepatitis A, B, C and E, and a reduction or stabilization of the incidence of HBV- or HCV-related liver cirrhosis between 1990 and 2013 (Table 3). During the same period of time, there was a major increase of HCV-asso-

الارتفاعات غير المفهومة لنقله الأسبارتات وناقلة الألانين (الجدول ٢). إن العدوى المشتركة بفيروس ب و د غير قابلة للتفويض من العدوى الحادة لفيروس ب وهي دائماً مؤقتة ومحدودة ذاتياً. بين مستخدمي المخدرات عبر الحقن، رغمًا عن ذلك، تم تقرير ورود مرتفع لفشل الكبد. قد تتمثل العدوى المشتركة بفيروس د للأفراد المصابين بفيروس ب المزمن كحالة التهاب فيروسي شديد حاد في حامل سابق غير معروف لفيروس ب أو كتفاقم للتهاب الكبد المزمن ب. تستمر عدوى فيروس د في جميع المرضى تقريباً مع تثبيط عدوى فيروس ب. تعتمد مرضية عدوى فيروس د على العوامل المصاحبة لفيروس د، مثل النمط

السنو أو العقود ويمكن أن ينتج عنها في النهاية تلف الكبد مع مضاعفاته، بما في ذلك سرطان خلايا الكبد.

تم تطوير علاج العدوى المزمنة بفيروس ج بواسطة توفر العوامل الفموية المباشرة عالية المفعول المضادة للفيروسات.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي د. إن عدوى التهاب الكبد الفيروسي د التي يسببها فيروس الرنا القاصر والمصاحب دائماً بعدوى فيروس ب إما كعدوى مشتركة بفيروس ب و د أو كعدوى إضافية لدى المرضى ممن لديهم عدوى فيروس ب الموجودة مسبقاً. إن التشخيص يقوم مبدئياً على كشف مضادات فيروس د في المصل في سياق

ciated HCC, most likely due to the lack of efficient therapeutic strategies for patients with advanced liver fibrosis/cirrhosis in the era interferon-based treatment regimens. It is to be expected that the novel, interferon-free therapeutic regimens with pangenotypic and genotype-restricted DAAs will effectively reduce the incidence of HCV-associated HCCs.

Summary and Perspectives

Viral hepatitis can be caused by the five hepatotropic viruses A-E. These viral infections can be detected by specific serological tests that can be complemented by the identification of the viral DNA or RNA genome in serum (Table 2).

The natural course of hepatitis A-E is well characterized and is in the majority of patients self-limited and is managed by supportive care. Exceptions are HBV and HCV infection as well as HDV superinfection of chronically HBV infected patients as well as HEV infection in patients after solid organ transplantation. In a minority of patients, viral hepatitis can result in liver failure or a protracted clinical course. Recent seminal studies showed that the global burden of hepatitis A-E is decreasing worldwide. The coming years are expected to further improve our ability to prevent and to effectively manage patients with chronic viral hepatitis B, C, D and E, resulting in the control of these global infections and the elimination of their associated morbidities and mortalities.

References

1. Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH, Group CDHS. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *Journal of Infectious Diseases* 1993;168:1343-1348.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026-1028.
3. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006;43:S164-172.
4. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *JAMA* 1965;191:541-546.
5. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967;66:924-931.
6. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;60:814-821.
7. Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet* 1968;2:462-463.
8. Prince AM, Hargrove RL, Szmuness W, Cherubin CE, Fontana VJ, Jeffries GH. Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. *N Engl J Med* 1970;282:987-991.
9. Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis. New light on an old disease. *JAMA* 1970;212:1019-1029.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
11. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-364.
12. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-1500.
13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
14. Centers for Disease C, Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratories. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:362-365.
15. Webster DP, Klennerman P, Dushenko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-1135.
16. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
17. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen

النتائج المعملية هي ارتفاع نسبة ناقلات الأحماض الأمينية في المصل والبيليروبين وتعود لطبيعتها خلال ١-٦ أسابيع بعد بداية العلة.

بينما يبرأ معظم المرضى من التهاب الكبد الفيروسي هـ تلقائياً، قد يُصاب بعضهم بمسار معقد، مثل فشل الكبد الحاد، التهاب الكبد الركودي أو عدوى فيروس هـ المزمنة. يُصاب حوالي ٥, ٠-٤٪ من المرضى المصابين بعدوى فيروس هـ بفشل الكبد، وبالأخص في السيدات الحوامل والأفراد أو المرضى الذين يعانون من سوء التغذية في ظل وجود مرض سابق بالكبد، مثل التهاب الكبد الوبائي ب، فيروس ج المصحوب بتليف الكبد. لفشل الكبد الحاد معدل وفاة مرتفع إذا لم تكن العناية الفائقة وزراعة الكبد متوفرين. يتميز التهاب الكبد الركودي هـ بطول فترة اليرقان (< ٣ أشهر) والذي يبرأ تلقائياً مع عدم وجود الفيروس وقلة في الجلوبيين المناعي م ضد فيروس هـ وزيادة في الجلوبيين المناعي ج ضد فيروس هـ. تُعرّف عدوى التهاب الكبد الفيروسي هـ المزمنة تجريبياً بالكشف عن رنا فيروس هـ في المصل أو البراز لمدة أطول من ٦ أشهر. يحدث حصرياً في المرضى المُتبطّنين مناعياً (المرضى بعدوى فيروس عوز المناعة البشري والمرضى الذين تلقوا زراعة عضو صلب أو نخاع العظام)، حيث يصابون بفيروس هـ ذي النمط الجيني ٣. يسلك العلاج مسلكاً داعماً لدى أغلبية المرضى اللائقين مناعياً بينما قد يستفيد المرضى ذوي المناعة الضعيفة من العلاج الفردي بالريبافيرين (٢٢، ٥١).

الجيني لفيروس د والتعبير عن أنواع مستضد فيروس د الخاصة، على العوامل المصاحبة لفيروس ب، مثل النمط الجيني لفيروس ب ومستويات تضاعف فيروس ب بالإضافة إلى عوامل المضيف، مثل الاستجابة المناعية للمضيف.

عدوى التهاب الكبد الفيروسي هـ اليوم، تُعد عدوى فيروس الكبد هـ أحد أشهر أسباب التهاب الكبد الفيروسي الحاد، ولكنها الأقل تشخيصاً، في ظل ما يميزها من اختلافات في طرق الانتقال والنتائج في المناطق الغنية بالمصادر ومحدودة المصادر. إن التشخيص يقوم مبدئياً على كشف مضادات فيروس هـ في المصل في سياق الارتفاعات غير المفهومة لناقلة الأسبارتات وناقلة الألانين (الجدول ٢). يتسبب فيروس هـ غالباً في عدوى حادة محدودة ذاتياً مع حدوث فشل الكبد في نسبة صغيرة فقط من المرضى. فترة حضانة عدوى التهاب الكبد الفيروسي هـ تتراوح بين ١٥-٦٠ يوم. في الغالبية العظمى للمرضى يكون المسار الطبيعي لا عرضي أو به أعراض خفيفة. في المرضى ذوي الأعراض يكون اليرقان مصحوباً بالإجهاد، فقدان الشهية، الغثيان، القيء، ألم البطن، الحمى وتضخم الكبد. الأعراض الأقل شيوعاً هي الإسهال، آلام المفاصل، الحكة والطفح الجلدي المثير للحكة. قد تتضمن النتائج خارج الكبد وجود مشاكل في الدم، التهاب الغدة الدرقية الحاد، التهاب الكبيبات الكلوية ونطاق عريض من المشاكل العصبية، مثل التهاب السحائي غير الإنتاني، متلازمة جيليان باري أو اعتلال الأعصاب الطرفية.

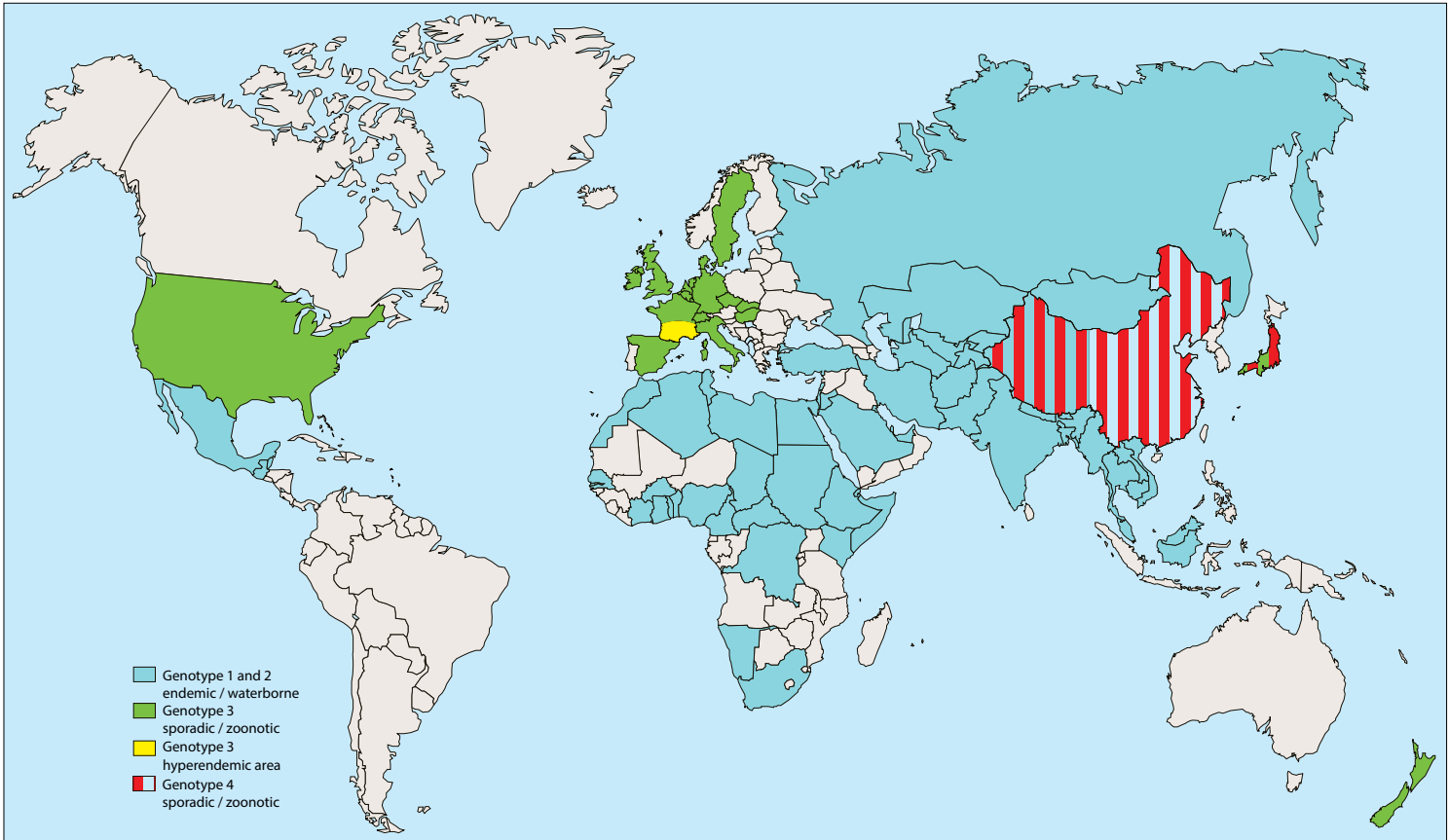


Fig. 7: Worldwide distribution of HEV genotypes (23)

الشكل ٧: التوزيع العالمي لأنواع الجينية لفيروس ه (٢٣)

- and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77:6124-6128.
- Gupta DN, Smetana HF. The histopathology of viral hepatitis as seen in the Delhi epidemic (1955-56). Indian J Med Res 1957;45:101-113.
 - Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983;20:23-31.
 - Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, Joshi DD. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. JAMA 1984;252:3140-3145.
 - Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. J Infect Dis 1989;159:1042-1049.
 - Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. N Engl J Med 2012;367:1237-1244.
 - Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. Lancet 2012;379:2477-2488.
 - Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010;28:6653-6657.
 - Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:101-111.
 - Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA 2005;294:194-201.
 - Advisory Committee on Immunization P, Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55:1-23.
 - Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2006. MMWR Surveill Summ 2008;57:1-24.
 - Daniels D, Grytdal S, Wasley A, Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009;58:1-27.
 - Klebens RM, Miller JT, Iqbal K, Thomas A, Rizzo EM, Hanson H, Sweet K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis A in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. Arch Intern Med 2010;170:1811-1818.
 - Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
 - Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine

الدراسات، تم الاهتمام بالوفيات الناجمة عن التهاب الكبد الحاد بفيروسات أ، ب، ج وهـ مؤخرًا، قدمت دراسة العبء العالمي للمرض للعام ٢٠١٣ نتائجها لدى الأفراد المصابين بإعاقة جراء ٣٠١ مرض وإصابة حادة ومزمنة في ١٨٨ دولة بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠١٣، بما في ذلك التهاب الكبد بفيروس أ، ب، ج وهـ بالإضافة إلى تليف الكبد وسرطان خلايا الكبد (٥٤).
توضح دراسة العبء العالمي للمرض المجرة عام ٢٠١٣ (٥٤) نزعة واضحة تجاه الحد من انتشار التهاب الكبد الفيروسي أ، ب، ج وهـ والحد من استقرار ردود تليف الكبد المتعلق بفيروس ب - ج بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠١٣ (الجدول ٣). خلال الفترة الزمنية نفسها، كانت

العبء العالمي لالتهاب الكبد الفيروسي أ-هـ إن التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ مصحوبًا بمرضيات وفيات ملحوظة، وفقًا للانتشار العالمي، الإقليمي والمحلي لتلك العدوى والردود المصاحب بأمراض الكبد. في الدراسات المنوية، كان العبء العالمي للمرض يُحدد بواسطة التحليل الجهازي لمعدلات الوفاة العالمية والإقليمية من ضمن ٢٣٥ سبب للوفاة ل ٢٠ مجموعة عمرية في عامي ١٩٩٠ و ٢٠١٠ (٥٢) بالإضافة إلى سنوات العمر المنقضية في العجز في المرضى مصحوبًا ب ٢٩١ مرض وإصابة في ٢١ إقليم جغرافي في أعوام ١٩٩٠، ٢٠٠٥ و ٢٠١٠ (٥٣). في تلك

- 2012;30:2212-2219.
33. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, Bell B. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010;202:192-201.
 34. Ly KN, Xing J, Kleven RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;156:271-278.
 35. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz CE31-34.
 36. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342.
 37. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S10-14; discussion S21-13.
 38. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
 39. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
 40. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, Vergani D, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:277-282.
 41. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection—not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007;45:1331-1332; author reply 1332-1333.
 42. Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K, McMahon BJ, Hjulter T, Panum I, Simonetti J, et al. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyperendemic settlement in Greenland. *J Viral Hepat* 2010;17:162-170.
 43. Tsatsalt-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarkhuu O, Nishizawa T, Okamoto H. Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. *J Med Virol* 2006;78:542-550.
 44. Emerson SU, Purcell RH. Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004;351:2367-2368.
 45. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, Mak M, et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion* 2016;56:481-488.
 46. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009;200:48-56.
 47. Teshale EH, Denniston MM, Drobeniuc J, Kamili S, Teo CG, Holmberg SD. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in the United States from 1988-1994 to 2009-2010. *J Infect Dis* 2015;211:366-373.
 48. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Jr., Thapa GB, Thapa N, Myint KS, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
 49. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.
 50. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
 51. Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, Anty R, Pariente A, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36:328-333.
 52. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
 53. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
 54. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800.

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

أوضحت الدراسات المنوية الحديثة تراجع العبء العالمي لالتهاب الكبد الوبائي أ—هـ حول العالم. من المتوقع أن تشهد السنوات المقبلة زيادة في تحسن قدرتنا على منع العدوى وعلاج المرض المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ب، ج، د وه بشكل فعال، مما ينتج عنه تحكم في تلك العدوى العالمية والتخلص من المرضيات والوفيات المصحوبة معهم.

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

هناك زيادة كبيرة في معدلات حدوث سرطان خلايا الكبد المتعلقة بفيروس ج، والمرجح حدوثه بسبب نقص الاستراتيجيات العلاجية المؤثرة لدى المرضى المصابين بتليف/ تشمع الكبد من المرحلة المتقدمة، في عصر العلاج القائم على أساليب استخدام الانترفيرون. من المتوقع أن تساهم الأساليب العلاجية الجديدة والخالية من استخدام الانترفيرون مع مضادات الفيروسات ذات الأثر المباشر شاملة النمط الجيني ومحدودة النمط الجيني في التقص الكبير في ردود سرطانات خلايا الكبد المتعلقة بفيروس ج.

الخلاصة والمنظورات

يمكن أن يحدث التهاب الكبد الفيروسي بخمسة فيروسات متلفة للكبد أ—هـ. يمكن كشف تلك العدوى الفيروسية بواسطة اختبارات مصلية خاصة يمكن إكمالها بتحديد جينوم الدنا أو الرنا الفيروسي في المصل (الجدول ٢).

إن المسار الطبيعي لالتهاب الكبد أ—هـ له خصائص معروفة جيداً وفي الغالبية العظمى للمرضى يكون محدداً ذاتاً ويُعالج بالرعاية الداعمة. يُستثنى من هذا عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب و ج بالإضافة إلى العدوى الفائقة بفيروس د في المرضى ذوي عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب المزمنة بالإضافة إلى عدوى فيروس هـ في المرضى بعد عملية زراعة الأعضاء الصلبة. في القليل من المرضى، يمكن أن ينتج التهاب الكبد الفيروسي في فشل الكبد أو مساراً سريرياً مماتلاً.

Nuclear Cardiology - طب القلب النووي - Molecular Imaging التصوير الجزيئي of the Heart للقلب

Keywords: Coronary artery disease, viability imaging, infection, inflammation, myocarditis, sarcoidosis, amyloidosis

Introduction

Nuclear medicine offers a wide range of diagnostic and therapeutic procedures. These techniques are applied in various diseases in the fields of oncology, neurology and cardiology. Nuclear cardiology is a dynamic subspecialty in nuclear medicine which has developed innovative approaches in the diagnostic workup of a wide variety of cardiac diseases including coronary artery disease, heart failure, myocarditis, endocarditis and rather rare diseases such as cardiac sarcoidosis and amyloidosis. The Department of Nuclear Medicine and the Institute of Radiology at the University Hospital Essen offer in close collaboration with the West German Heart and Vascular Center state-of-the-art molecular imaging approaches using SPECT/CT, PET/CT and PET/MRI for the diagnosis of these disease entities and a preclinical imaging facility including micro-PET/CT to perform trans-

lational basic research. In this review, we summarize how nuclear cardiology procedures are performed and what patients are sent to our department for further work-up.

How is Heart Imaging in Nuclear Medicine performed?

In general, nuclear medicine applies molecular probes at a nano- or picomolar level to non-invasively visualize physiological processes in the body with low amounts of weak radioactivity. As a rule, the applied ligands do not have pharmacological effects and the administered radionuclides expose the patient to only low amounts of radiation.

The emitted radiation from the patient's body can be detected by scintillation cameras which include single-photon-emission-computed-tomography (SPECT) and positron-emission-tomography (PET) scanners. These scintillation cameras are usually combined with computed tomography (CT) or magnet resonance imaging (MRI) scanners for morphological correlation of the detected radioactive signals in the body.

المقطعي بالإصدار البوزيتروني /
الأشعة المقطعية والتصوير
المقطعي بالإصدار البوزيتروني /
التصوير بالرنين المغناطيسي
لتشخيص تلك الكيانات المرضية
وهيئة التصوير السابق للتشخيص
السريري بما في ذلك التصوير
المقطعي بالإصدار البوزيتروني
الدقيق / التصوير بالأشعة المقطعية
لإجراء البحث الأساسي الانتقالي.
في هذه المراجعة، نقوم بتلخيص
كيفية إجراء أمراض القلب النووية
وما هي نوعية المرضى التي ترسل
لقسمنا لإجراء المزيد من الأعمال
التشخيصية.

كيف يتم إجراء تصوير القلب في
الطب النووي؟
عمومًا، يُطبق الطب النووي
مسبارات جزيئية على المستوى
النانو أو البيكو مولاري للتنظير
غير البضعي للعمليات الوظيفية
في الجسم مع كميات صغيرة ذات
نشاط إشعاعي ضعيف. كقاعدة،
لا تمتلك الريبطيات المُطبقة آثارًا
صيدلانية وتُعرض النيوكليدات
الإشعاعية المستخدمة للمريض
لكميات صغيرة فقط من الأشعة.
يمكن الكشف عن الإشعاع النافذ من

الكلمات الرئيسية: مرض الشريان
التاجي، التصوير الحيوي، العدوى،
الالتهاب، التهاب عضلة القلب،
للحمائية، النشوانية

مقدمة

يوفر الطب النووي نطاقًا عريضًا
من الإجراءات التشخيصية
والعلاجية. يتم تطبيق هذه
التقنيات في العديد من الأمراض
في مجالات الأورام والأمراض
العصبية وأمراض القلب. إن طب
القلب النووي هو تخصص فرعي
متحرك في الطب النووي، حيث
طور مسالك مُبتكرة في الأعمال
التشخيصية لمجموعة متنوعة من
أمراض القلب التي تشمل مرض
الشريان التاجي، فشل القلب،
التهاب عضلة القلب، التهاب بطانة
القلب وبعض الأمراض النادرة
مثل للحمائية القلبية والنشوانية.
يوفر قسم الطب النووي ومعهد
الأشعة في مستشفى إيسن الجامعي
بالتعاون القريب مع مركز القلب
والأوعية الدموية في غرب ألمانيا،
أساليب عصرية للتصوير الجزيئي
باستخدام التصوير المقطعي
المحوسب بالإصدار الفوتوني
الفردى / الأشعة المقطعية، التصوير

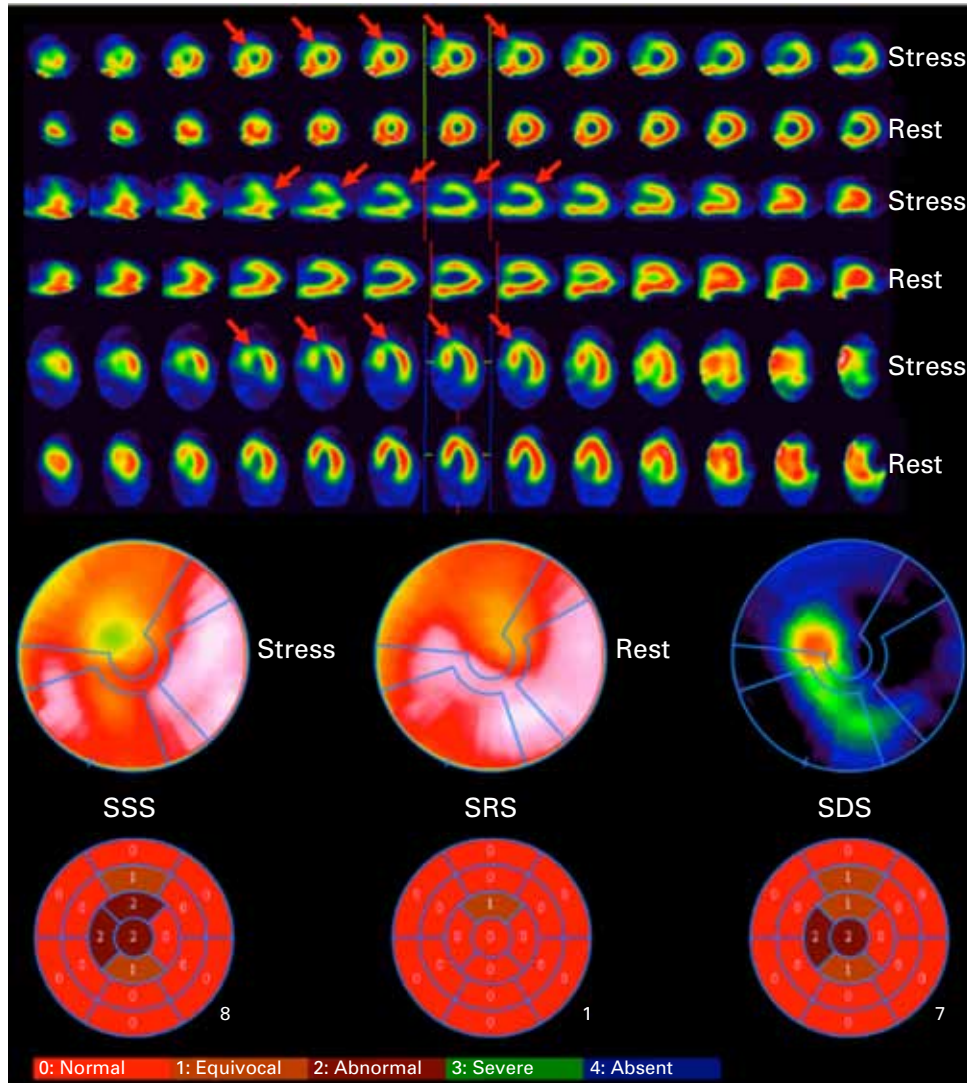


Fig. 1. Myocardial perfusion scintigraphy using Tc-99m sestamibi SPECT/CT

This patient was referred to our department for cardiac risk stratification prior to a kidney transplant. The SPECT/CT perfusion scan revealed a reversible perfusion defect in the anterior wall (red arrows) indicating ischemia caused by a significant stenoses of the left anterior descending artery. The extent of ischemia is larger than 10% of the left ventricle which makes revascularization of the coronary artery necessary.

الشكل ١: التصوير الومضي بتروية عضلة القلب باستخدام التكنيتيوم-٩٩م السيستمبي التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي/الأشعة المقطعية
حول هذا المريض لقسمنا بخطورة تطبق القلب قبيل زراعة الكلى. أوضح التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي/الأشعة المقطعية بالتروية وجود قصور تروية انعكاسية في الجدار الأمامي (الأسهم الحمراء) يشير إلى الإقفار بسبب الضيق الشديد في الشريان الأمامي الهابط الأيسر. نطاق الإقفار أكثر من ١٠٪ من البطين الأيسر مما يجعل عملية إعادة التوعية للشريان التاجي ضرورية.

For what Diseases is PET/MRI usually used?

Coronary Artery Disease

Coronary artery disease results in narrowing of the vessels supplying the heart with blood. With increasing stenosis of

a coronary artery, the blood flow to the heart is decreased which may cause hypoperfusion particularly under exercise, a state called ischemia. With progressing coronary artery disease the chance of sudden blockage of a coronary artery

تلك الكاميرات الومضانية غالبًا مع ماسحات التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي لإجراء التتبع التشكلي للإشارات الإشعاعية المكشوف عنها في الجسم.

جسم المريض بواسطة الكاميرات الومضانية التي تتضمن ماسحات التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي والتصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني. تُدمج

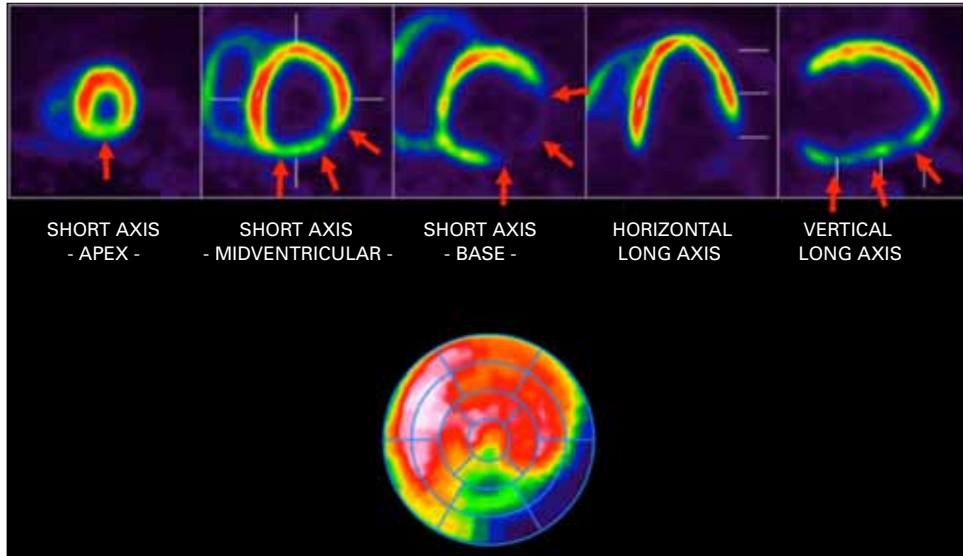


Fig. 2: FDG PETCT for viability imaging in heart failure.

This patient was referred to our department for viability assessment. FDG PET images demonstrate an absent glucose metabolism in the basal inferolateral wall and a severely reduced FDG uptake in the apical inferior wall indicating a large area of transmural scar (red arrows). The remaining walls of the left ventricle are viable characterized by an intense FDG accumulation.

الشكل ٢: التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين للتصوير الحيوي في حالات فشل القلب.

حُولَ المريض لقسمنا لإجراء التقييم الحيوي. أوضحت صور التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين غياب استقلاب الجلوكوز في الجدار القاعدي السفلي الجانبي وقلة كبيرة في امتصاص فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين في الجدار القمي السفلي مما يشير إلى وجود منطقة كبيرة من الندبة العابرة للتجويف (الأسهم الحمراء). الجدر الباقية للبطين الأيسر حيوية وتتميز بتجمع شديد لفلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين.

by thrombus formation, resulting in a myocardial infarction, is increased. Coronary artery disease and its complications including myocardial infarction and heart failure are still the most often cause of death worldwide. Coronary stenosis can be treated with percutaneous coronary intervention and stent implantation. However, a large body of literature has demonstrated that only blood flow-limiting stenosis causing significant ischemia should be treated by revascularization as only those patients benefit from this procedure (1,2). With myocardial perfusion scintigraphy (MPS) using SPECT, flow-limiting coronary artery disease may be confirmed or excluded. Thus, MPS represents a gatekeeper in the

diagnostic workup of patients suffering from coronary artery disease. For MPS, patients are injected with a perfusion tracer first under hyperemic and then in resting conditions. Hyperemia is either caused by physical exercise using a treadmill or a bicycle ergometer, or pharmacologically using adenosine receptor agonists or dobutamine. After tracer injection the respective stress or rest images are acquired on PET or SPECT. Subsequent image interpretation allows the differentiation between a normal scan or a patient suffering from ischemia with or without additional scarring of the heart (Fig. 1).

Depending on the scan results the cardiologist has to decide if percutaneous coronary

القلب أشهر أسباب الوفاة حول العالم. يمكن علاج ضيق الشرايين التاجية عبر الإجراء التاجي الباضع للجلد وزراعة دعامات. وعلى الرغم من ذلك، أوضحت كميات كبيرة من الأبحاث أن الضيق المحدد لتدفق الدم والذي يُسبب الإقفار ينبغي أن يعالج بإعادة التوعي حيث أن هؤلاء المرضى فقط يستفيدون من هذا الإجراء (١،٢).

يمكن تأكيد الإصابة بمرض الشريان التاجي المحدد لتدفق الدم أو استبعاده عبر التصوير الوميضي لتروية عضلة القلب باستخدام التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي. وهكذا، فإن التصوير الوميضي لتروية عضلة القلب يُمثل المدخل

في أي أمراض يتم استخدام التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني/التصوير بالرنين المغناطيسي؟

مرض الشريان التاجي ينشأ مرض الشريان التاجي من ضيق الأوعية التي تزود القلب بالدماء. مع زيادة ضيق الشريان التاجي، يقل تدفق الدم للقلب وهذا قد يسبب نقص الإنسياب وبخاصة تحت تأثير الإجهاد، وهي حالة تُدعى الإقفار. مع تقدم مريض الشريان التاجي تزيد فرصة الانسداد المفاجئ للشريان التاجي عبر تكون جلطة، مما ينتج عنه احتشاء عضلة القلب. ما زال مرض الشريان التاجي ومضاعفاته التي تتضمن احتشاء عضلة القلب وفشل

intervention is necessary or if exclusive medical treatment and risk factor stratification are sufficient.

Viability Imaging of the Heart

Repetitive or chronic hypoperfusion of the heart may result in myocardial wall motion abnormalities and a reduced left ventricular pump function (a state called ischemic heart failure) which in turn may cause severe symptoms such as shortness of breath, edema of the legs and pleural effusion. Hypoperfused but viable cardiomyocytes tend to metabolize glucose instead of free fatty acids, a state called 'hibernating myocardium' (3). The presence and amount of hibernating myocardium is associated with the onset of cardiac events and poor outcome, if not revascularized (4).

There are different approaches to assess myocardial viability which include stress echocardiography and MRI, SPECT imaging using perfusion tracers, PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG, a glucose analogue) and late gadolinium enhancement (LGE) MRI, a

technique to image myocardial scarring (5,6). For viability imaging using FDG PET the heart needs to be prepared in a way that glucose is avidly metabolized which is usually achieved by oral glucose loading or the simultaneous administration of insulin and glucose. When FDG PET is combined with a perfusion study, the amount of hibernating myocardium (a mismatch of maintained or increased glucose uptake and decreased perfusion) can be quantified. With LGE MRI on the other hand, scarring of the heart is visualized with the aid of contrast media. MRI contrast agents are retained by myocardial scars, whereas it is rapidly washed out from healthy myocardium. In case of a large amount of non-viable myocardium revascularization is usually not beneficial. FDG PET is considered to have the highest sensitivity and LGE MRI one of the highest specificity (7). Therefore, a combined PET/MRI approach is thought to be of a high diagnostic value and accuracy. A viability study of a patient with heart failure is depicted in Figure 2.

التصوير الحيوي للقلب

قد ينتج عن ضعف التروية المتكرر أو المزمن للقلب اضطرابات في حركة جدار عضلة القلب وانخفاض وظيفة ضخ البطين الأيسر (حالة تُدعى بفشل القلب الإقفاري) وهذا يمكن أن يسبب في المقابل أعراضاً شديدة مثل قصر التنفس، وذمة الساقين والانصباب الجنبي. تميل خلايا عضلة القلب ضعيفة الإرواء والحيوية إلى استقلاب الجلوكوز بدلاً من الأحماض الدهنية الحرة، حالة تُدعى 'سبات عضلة القلب' (٣). يصاحب تواجد وكمية سبات عضلة القلب بداية أحداث في القلب مع الحصول على ناتج ضعيف، إذا لم يتم إعادة التوعية (٤). توجد أساليب مختلفة لتقييم حيوية عضلة القلب وتتضمن التصوير الصدوي للقلب بالمجهود والتصوير بالرنين المغناطيسي، التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي باستخدام متتبعات الإرواء، التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني مع ف-١٨ فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين (مناظر جلوكوزي) والتصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر للجادولينيوم، وهي

الرئيسي في الأعمال التشخيصية للمرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي. ولإجراء التصوير الوميضي لتروية عضلة القلب، يُحقن المرضى بمتتبع تروية أولاً في ظل الأحوال مفرطة الدم ثم في أحوال الاسترخاء. يحدث فرط الدم إما بواسطة تدريب بدني باستخدام جهاز المشي أو دراجة مقياس الجهد العضلي، أو عبر الأدوية باستخدام ناهضات مستقبل الأدينوسين أو الدوبوتامين. بعد حقن المتتبع نحصل على الصور المتتالية للعضل أثناء الجهد والاسترخاء على ماسح التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني أو التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الفردي. يسمح تفسير الصور المتتالية التمييز بين المسح الطبيعي أو معاناة المريض من الإقفار مع أو بدون وجود ندوب إضافية على القلب (الشكل ١). بناءً على نتائج المسح ينبغي على طبيب القلب أن يقرر ما إذا كان التدخل الباضع للجلد للشريان التاجي ضرورياً أم أن العلاج الدوائي الحصري وتطبيق عوامل الخطر كافياً.

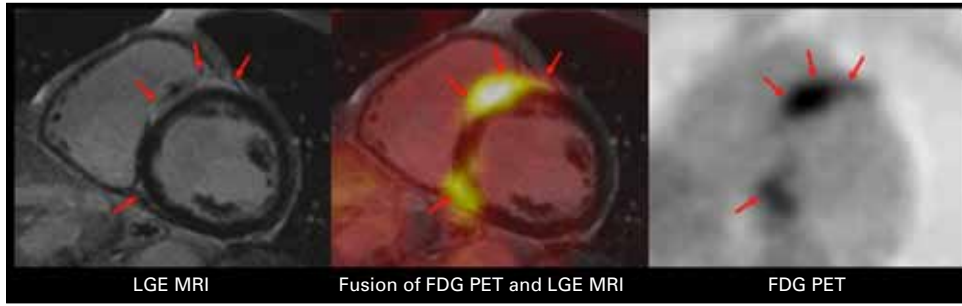


Fig. 3: FDG PET/MRI of inflammatory cardiac disease.

This patient had confirmed sarcoidosis and was referred to our department to rule out cardiac involvement. Late gadolinium MRI demonstrates subepicardial scarring of the myocardium in the antero-septal region and at the inferior right ventricular insertion point (red arrows left panel). FDG PET demonstrates intense glucose metabolism as a sign of highly active cardiac involvement of sarcoidosis.

الشكل ٣: التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين لمرض القلب الالتهابي.

المريض مُشخص بمرض اللحمانية وحُول إلى قسمنا للتأكد من إصابة القلب. يوضح التصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر بالجادولينيوم التندب تحت النخابي لعضلة القلب في منطقة الحاجز الأمامي وعند نقطة الانغراز السفلي البطين الأيمن (الأسهم الحمراء على القائمة اليسرى). يوضح التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين الاستقلاب الشديد للجلوكوز كعلامة من الإصابة النشطة في القلب باللحمانية.

Infection and Inflammation

Both PET and MRI may also be used to detect inflammatory processes which play a major role in a variety of diseases such as myocarditis, cardiac sarcoidosis or infective endocarditis. With MRI myocardial fibrosis, myocardial edema, pericardial effusion and wall motion abnormalities can reliably be detected with high sensitivity (8). In recent years, FDG PET is also increasingly used to image inflammatory processes of the heart (9). Specifically, FDG PET allows to determine the extent and to grade the intensity of inflammatory processes from highly active, to low-grade or healed myocardial inflammation. As described above, cardiomyocytes may also metabolize glucose and therefore take up FDG avidly. Consequently, for FDG PET inflammation imaging of the heart physiological glucose consumption by the myocardium needs to be minimized which is usually accomplished by a high-fat/

low-carb diet on the day prior to the scan, a prolonged fasting period (e.g. > 12 hour) and the injection of heparin before the administration of FDG – methods which all have in common to decrease the glucose level and increase the free fatty acid level in the bloodstream of the patient (10,11). When FDG is injected with such a preparation, it is almost exclusively metabolized by inflammatory cells in the heart and reflects pathological processes.

Myocarditis is an inflammatory, potentially life-threatening disease of the heart which may be the result of various noxae with microbial (particularly viral) infection being the most common one. Symptoms are often unspecific and do not help in diagnostic confirmation. While endomyocardial biopsy, a procedure with a relatively high complication rate but only limited accuracy, is still the reference standard for the diagnosis of this disease, non-invasive imaging is increasingly

تكون إعادة التوعية غير ذات نفع. يعتبر التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين هو الأعلى حساسية بينما يعد التصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر بالجادولينيوم هو الأعلى تحديدية (٧). من ثم، فإن الأسلوب الذي يشترك فيه التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني والتصوير بالرنين المغناطيسي له أعلى قيمة تشخيصية وأعلى دقة. توضح في الشكل ٢ دراسة حيوية لمرض فشل القلب.

العدوى والالتهاب

يمكن استخدام التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني والتصوير بالرنين المغناطيسي أيضًا في تحديد العمليات الالتهابية التي تلعب دورًا هامًا في مجموعة متنوعة من الأمراض مثل التهاب عضلة القلب، اللحمية القلبية أو التهاب بطانية القلب المعدية. باستخدام التصوير بالرنين

تقنية تستخدم لتصوير ندوب عضلة القلب (٥،٦). وللتصوير الحيوي باستخدام التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني مع فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين، ينبغي تحضير القلب بطريقة تجعل الجلوكوز مُستقلبًا بشراهة ويتحقق هذا عبر التحميل بجلوكوز فموي أو حقن الأنسولين والجلوكوز في الوقت نفسه. عندما يتحد التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني مع فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين مع دراسة إروائية، يمكن تحديد كمية سيات عضلة القلب (عدم توافق امتصاص الجلوكوز المستمر أو الزائد وقلة الإرواء). ومع التصوير بالرنين المغناطيسي بالتعزيز المتأخر للجادولينيوم، يتم رؤية ندوب القلب بمساعدة الأوساط الصبغية. تأخذ ندوب عضلة القلب عوامل الصبغات الخاصة بالتصوير بالرنين المغناطيسي، بينما لا يأخذها عضلة القلب السليم. في حال وجود كمية كبيرة من عضلات القلب غير الحيوية،

utilized. In a study with 65 patients from our institution, the combined FDG PET/MRI approach was shown to be highly accurate (12). Therefore, hybrid FDG PET/MRI is regularly used in patients with the suspicion of myocarditis.

Another inflammatory disease where hybrid FDG PET/MRI is regularly performed is cardiac sarcoidosis (13,14). Sarcoidosis is a multisystem disorder of unknown cause. Cardiac involvement is one of the leading causes of patients suffering from sarcoidosis and therefore needs to be ruled out with high confidence. An increasing body of literature demonstrates the value of combined LGE MRI and FDG PET (15-19).

While FDG PET may demonstrate inflammation of still unscarred myocardium and may also be used to grade the acuity of the disease, LGE MRI demonstrates already scarred myocardium which may also be of help when an ICD needs to be implanted in case of arrhythmia. An example of a patient with active cardiac involvement of sarcoidosis is depicted in Figure 3.

Cardiac Amyloidosis

Another cardiac disease which has come to the fore recently, is the cardiac involvement of amyloidosis. Amyloidosis

is a systemic disease which may involve any organ with the heart, kidneys, liver and autonomous system being the most frequently ones. In case of cardiac involvement, the vast majority of patients suffer from either monoclonal light-chain (AL) or transthyretin (ATTR) amyloidosis. In patients with heart failure but preserved ejection fraction (HFpEF) cardiac amyloidosis is a common, yet underestimated cause and therefore needs to be excluded (20). Scintigraphy with bone-seeking tracers (such as Tc-99m DPD) yields a very high sensitivity, specificity and positive prognostic value to diagnose cardiac ATTR-amyloidosis (21).

AL-amyloidosis, however, is often negative on this scan and is still often diagnosed using biopsies. With amyloid-specific radiotracers for PET, such as F-18 florbetapir or F-18 florbetaben, cardiac involvement of ATTR- and AL-amyloidosis may be diagnosed and differentiated by the intensity of tracer accumulation (22). Amyloid PET/MRI may therefore be a one-stop-shop imaging strategy to diagnose cardiac involvement of amyloidosis and differentiate between the different subtypes by PET and estimate cardiac function and grade of left-ventricular heart failure using MRI (Fig. 4).

المغناطيسي، يمكن الكشف مرتفع الحساسية لتليف عضلة القلب، وذمة عضلة القلب، الانصباب التأموري واضطرابات حركة الجدار (٨). في السنوات الحديثة، زاد استخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين لتصوير العمليات الالتهابية للقلب (٩). وبخاصة، يسمح التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بتحديد المدى وتصنيف شدة العمليات الالتهابية من عالية النشاط، إلى منخفضة الفئة أو التهاب عضلة القلب المُشفَى. كما وُصف أعلاه، قد تستقلب خلايا القلب أيضًا الجلوكوز ومن ثم تأخذ فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين بشراهة.

وكنيجة لهذا، وبسبب التصوير الالتهابي باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني للقلب، ينبغي تقليص الاستهلاك الوظيفي للجلوكوز بواسطة عضلة القلب ويتحقق هذا عبر تناول أطعمة مرتفعة الدهون/منخفضة الكربوهيدرات في اليوم السابق للفحص، فترة صيام طويلة (على سبيل المثال < ١٢ ساعة) مع حقن الهيبارين قبل حقن فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين - وجميعها طرق تشترك في تقليل مستوى الجلوكوز وزيادة مستوى الأحماض الدهنية الحرة في مجرى

دم المريض (١٠،١١). عندما يُحقن فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين باستخدام تحضير كهذا، فهو يُستقلب بشكل حصري تقريباً بواسطة الخلايا الالتهابية في القلب مما يعكس عمليات باثولوجية. إن التهاب عضلة القلب هو مرض التهابي ومهدد للحياة يصيب القلب وقد يكون نتيجة التعرض المتعدد لعدوى ميكروبية (وبخاصة فيروسية) وهي الأكثر شيوعاً. الأعراض غير محددة عادة ولا تساعد في التأكيد التشخيصي. بينما ما زالت الخزعة العضلية البطانية القلبية، إجراء له معدل مضاعفات مرتفع ودقة محدودة جداً، المعيار المرجعي لتشخيص هذا المرض، فما زال التصوير غير البصري يستخدم بشكل متزايد. في دراسة أجريت على ٦٥ مريضاً من معهدنا، اتضح أن مسار التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين/التصوير بالرنين المغناطيسي كان ذا دقة عالية (١٢). من ثم، فإن هجين التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين/التصوير بالرنين المغناطيسي يستخدم بانتظام في المرضى الذين يُشك إصابتهم بالتهاب عضلة القلب. والحمائية القلبية هو مرض التهابي آخر يُستخدم فيه هجين

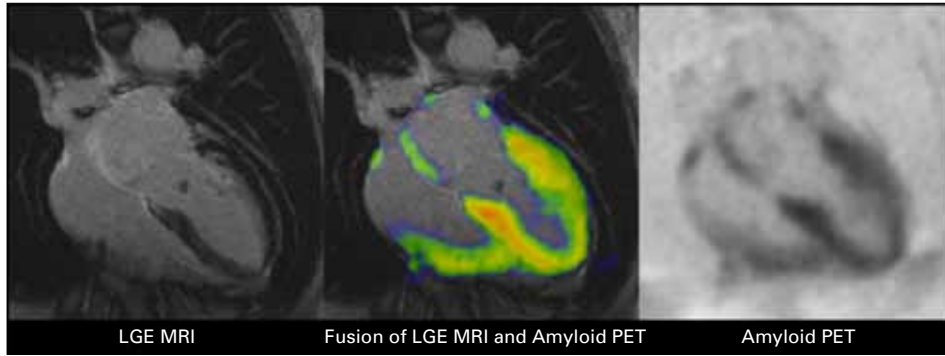


Fig. 4: Amyloid PET/MRI for cardiac involvement of amyloidosis

This patient suffered from heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Systemic transthyretin amyloidosis had been confirmed before and amyloid PET/MRI was performed to rule out cardiac involvement. LGE MRI demonstrates diffuse enhancement of the left ventricular and atrial walls. In PET an intense tracer accumulation proves marked infiltration with amyloid fibrils of the myocardium and the atrial walls.

الشكل ٤: التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني/التصوير بالرنين المغناطيسي للإصابة القلبية بالتشمع يعاني المريض من فشل القلب مع ثبات الكسر القذفي. تم تأكيد التشمع الجهازي بالترانسثايريتين من قبل وأجري التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني/التصوير بالرنين المغناطيسي للتأكد من إصابة القلب. يوضح التصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر بالجادولينيوم التعزيز المنتشر لجدر البطين الأيسر وجدر الأذنين. في التصوير المقطعي المحوسب باستخدام الإصدار البوزيتروني، يُبرهن التراكم الشديد للمتتبع الارتشاح الواضح بالألياف الشمعية لعضلة القلب وجدر الأذنين.

Summary

Nuclear cardiology has evolved as a powerful subspecialty of nuclear medicine. The main fields of implementing procedures such as SPECT/CT PET/CT and PET/MRI include coronary artery disease, and inflammatory or infiltrative cardiac disorders. With the combined use of functional and morphological imaging, pathophysiological processes of cardiac diseases can be dissected resulting in increased diagnostic accuracy.

References

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:e44-122.
2. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol 2006;13:768-78.
3. Heusch G. Hibernating myocardium. Physiol Rev 1998;78:1055-85.
4. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. Circulation 1998;98:1151-6.
5. Rischpler C, Nekolla S, Schwaiger M. PET and SPECT in heart failure. Curr Cardiol Rep 2013;15:337.
6. Tillisch J, Brunken R, Marshall R et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 1986;314:884-8.
7. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. J Nucl Med 2007;48:1135-46.
8. Heusch P, Nensa F, Heusch G. Is MRI Really the Gold Standard for the Quantification of Salvage From Myocardial Infarction? Circ Res 2015;117:222-4.

التصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر بالجادولينيوم عضلة القلب المُكون للندوب بالفعل والذي قد يساعدنا أيضًا في حال لزوم زراعة جهاز داخل القلب في حالة اضطراب النظم. الشكل ٣ يوضح مثالاً لمريض لديه قصور نشط في القلب بسبب للحمانية.

تشمع القلب

ظهر مرض آخر بالقلب على الساحة مؤخرًا، وهو قصور القلب جراء التشمع. التشمع هو مرض جهازي قد يصيب أي عضو ويبقى القلب، الكليتين، الكبد والجهاز التلقائي أكثر الأعضاء المُصابة. في حالة إصابة القلب، تعاني الغالبية العظمى من المرضى إما من تشمع أحادي الكلون من السلسلة الخفيفة أو ترانسثايريتين. في المرضى المصابين بفشل القلب ولكن مع ثبات الكسر القذفي، يشيع حدوث تشمع القلب، ولكن ما زال سببه

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين/التصوير بالرنين المغناطيسي بانتظام (١٤، ١٣). للحمانية هي اضطراب متعدد الأجهزة سببه غير معروف. إن إصابة القلب هي أحد الأسباب الرائدة لدى المرضى الذين يعانون من للحمانية ومن ثم يلزم علاجها بثقة عالية. توضح الدراسات المتزايدة قيمة الجمع بين التصوير بالرنين المغناطيسي عبر التعزيز المتأخر بالجادولينيوم والتصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين (١٥-١٩). بينما قد يوضح التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوريد الجلوكوز منزوع الأكسجين التهاب عضلة القلب غير المُكون للندبات فهو يستخدم أيضًا في تصنيف فئة دقة المرض، يوضح

9. Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-95.
10. Nensa F, Tezga E, Schweins K et al. Evaluation of a low-carbohydrate diet-based preparation protocol without fasting for cardiac PET/MR imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;24:980-988.
11. Scholtens AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam MG. Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in 18F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med* 2016;57:568-73.
12. Nensa F, Kloth J, Tezga E et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:785-794.
13. Steger A, Weichert W, Ibrahim T, Rischpler C. Isolated cardiac sarcoidosis: the crucial role of multimodal imaging with positron emission tomography/magnetic resonance imaging in diagnosis and therapy surveillance. *Eur Heart J* 2018;39:488.
14. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol* 2018;28:4086-4101.
15. Schneider S, Batrice A, Rischpler C, Eiber M, Ibrahim T, Nekolla SG. Utility of multimodal cardiac imaging with PET/MRI in cardiac sarcoidosis: implications for diagnosis, monitoring and treatment. *Eur Heart J* 2014;35:312.
16. Wada K, Niitsuma T, Yamaki T et al. Simultaneous cardiac imaging to detect inflammation and scar tissue with (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1180-1182.
17. Hanneman K, Kadoch M, Guo HH et al. Initial Experience With Simultaneous 18F-FDG PET/MRI in the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis and Myocarditis. *Clin Nucl Med* 2017;42:e328-e334.
18. Kiko T, Masuda A, Nemoto A et al. Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:685-687.
19. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:757-767.
20. Ton VK, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:39-44.
21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
22. Kim YJ, Ha S, Kim YI. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018.

Ass.Prof.Dr. Christoph Rischpler (MD)¹
Dr. Felix Nensa (MD)²
Prof. Dr. Tienush Rassaf (MD)³
Prof. Dr. Ken Herrmann (MD)¹
Ken.Herrmann@uk-essen.de

بالإصدار البيزوتروني وتقريب
وظيفة القلب وفئة فشل البطين
الأسير بالقلب باستخدام التصوير
بالرنين المغناطيسي (الشكل ٤).
الخلاصة
تطور طب القلب النووي ك تخصص
فرعي قوي من الطب النووي.
إن المجالات الرئيسية في تنفيذ
الإجراءات مثل التصوير الجزيئي
باستخدام التصوير المقطعي
المحوسب بالإصدار الفوتوني
الفردى / الأشعة المقطعية، التصوير
المقطعي بالإصدار البوزيتروني /
الأشعة المقطعية والتصوير
المقطعي بالإصدار البوزيتروني /
التصوير بالرنين المغناطيسي التي
تتضمن مرض الشريان التاجي،
واضطرابات القلب الالتهابية أو
الارتشاحية. مع الاستخدام المشترك
للتصوير الوظيفي والهيكل،
يمكن فصل العمليات الباثولوجية
الوظيفية لأمراض القلب مما ينتج
عنه زيادة في الدقة التشخيصية.

¹Department of Nuclear Medicine
²Institute of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology
³Department of Cardiology and Vascular Medicine
University Hospital Essen
Essen, Germany
www.uk-essen.de/nuklearmedizin/

مهماً ولهذا ينبغي استبعاده
(٢٠). ينتج عن التصوير الوظيفي
باستخدام متتبعات البحث عن
العظام (مثل البيرميدين ثنائي الماء
منزوع الهيدروجين التكتنيوم -
٩٩م) حساسية وتخصصية عاليتين
جداً بالإضافة إلى قيمة تشخيصية
موجبة لتشخيص التشمع القلبي
بالترانسثايريتين (٢١).
وعلى الرغم من ذلك، فإن التشمع
أحادي الكلون من السلسلة
الخفيفة تكون نتيجته سالبة دائماً
باستخدام هذا المسح ومازال
يُشخص عادة بالخزعات. في
ظل وجود المتتبعات الإشعاعية
الخاصة بالتشمع بالنسبة للتصوير
المقطعي المحوسب بالإصدار
البوزيتروني، مثل فلوبيتاير
ف-١٨ أو فلوربيتايرين ف-١٨،
قد يتم تشخيص الإصابة القلبية
بالتشمع القلبي بالتزانسثايريتين
والتشمع أحادي الكلون من السلسلة
الخفيفة وتفريقهما بواسطة شدة
تجمع المتتبع (٢٢). ومن ثم
فيمكن اعتبار التصوير المقطعي
المحوسب بالإصدار البيزوتروني /
التصوير بالرنين المغناطيسي
لتشخيص التشمع على أنه
استراتيجية تصويرية ذات نتيجة
واحدة لتشخيص الإصابة بالتشمع
في القلب والتفرقة بين النوعين
الفرعيين المختلفين بواسطة
التصوير المقطعي المحوسب

الطب الشخصي في سرطان القولون والمستقيم

العوامل السريرية والبيولوجية الجزيئية الآخذة بزمام المبادرة

Personalized Medicine in Colorectal Cancer

Clinical and Biomolecular Factors blaze the Trail

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide with 1.2 million new cases and nearly 600.000 deaths annually [1]. Widely applied screening methods such as fecal occult blood tests or colonoscopy, improvements in tumor surgery and advancements in personalized anti-cancer therapy contributed significantly to a steady improvement of prognosis during the past decades. Personalized medicine aims to define individual prognostic and predictive factors to provide specific anti-cancer treatment (Fig. 1).

Prognostic factors determine the outcome of a patient regardless of the specified treatment. A prognostic factor defines a patient's situation, condition, or a characteristic that serves to estimate the chance of recovery from a disease or the chance of the disease to recur [2]. An ideal prognostic factor allows early staging, is feasible and cheap in daily practice, and enables physicians to accurately specify the etiopathogenesis of a tumor. Besides prognos-

tic factors, predictive factors are of high interest, as well. A predictive factor defines whether a person will respond to a specific treatment or not, regardless of the intrinsic prognosis of the underlying disease [2]. Milestones of personalized oncological treatment are the classical conditions surgical resection, TNM classification [3] (Tumor, Lymph node, Metastasis) of the Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC), and histopathology. Further, identification of specific cancer subgroups based on biomolecular prognostic and predictive factors (such as KRAS mutational status or microsatellite instability) became more relevant and reliable for personalized oncological treatment during the last years. This article discusses well-established and putative future prognostic and predictive markers for colorectal cancer.

Clinical Prognostic and Predictive Factors

Localization of the Tumor

The localization of the primary

الدقيق للأسباب المرضية للورم. إلى جانب العوامل التشخيصية، فإن العوامل التنبؤية لها أهمية عالية أيضًا. يُحدد العامل التنبؤي ما إذا كان الشخص سيستجيب لعلاج ما أم لا، بصرف النظر عن التشخيص الداخلي للمرض المُسبب للحالة [٢].

إن معالم العلاج الشخصي للأورام هي الاستئصال الجراحي الجزئي للأحوال الكلاسيكية، التصنيف و ن [٣] (الورم العنقودي والنقيلي) للاتحاد الدولي لمكافحة السرطان واللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان والباثولوجيا النسيجية. كما أن تحديد مجموعات السرطان الفرعية الخاصة يقوم على العوامل التشخيصية والتنبؤية البيولوجية الجزيئية (مثل حالة طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن أو عدم استقرار الساتل الصغري) أصبح يُعتمد عليه أكثر ويُعتد به للحصول على العلاج الشخصي للورم خلال السنوات السابقة.

يناقش هذا المقال المحددات التشخيصية والتنبؤية المستقبلية الراسخة والمفترضة لعلاج سرطان القولون والمستقيم.

مقدمة

إن سرطان القولون والمستقيم هو ثالث أكثر السرطانات شيوعًا في العالم مع وجود ١,٢ مليون حالة جديدة وما يقترب من ٦٠٠,٠٠٠ حالة وفاة سنويًا [١]. وقد ساهمت طرق الفحص المُطبقة بشكل عريض مثل اختبارات الدم الخفي في البراز أو تنظير القولون، التحسينات في جراحة الأورام والتطورات في العلاج الشخصي المضاد للسرطان، بشكل ملحوظ في التحسن المستمر للتشخيص على مر العقود المنصرمة. يهدف الطب الشخصي إلى تحديد العوامل التشخيصية والتنبؤية الفردية لتوفير علاج خاص ضد السرطان (الشكل ١).

تحدد العوامل التشخيصية نتيجة المريض بصرف النظر عن العلاج الخاص. يُعرّف العامل التشخيصي موقف، حالة أو خصائص المريض التي تعمل لتقريب فرصة الشفاء من مرض ما أو فرصة عودة المرض [٢]. إن عامل التشخيص المثالي يسمح بالتحديد المبكر لرتبة الورم، وهو يسير ورخيص في الممارسة اليومية ويتيح للأطباء التحديد

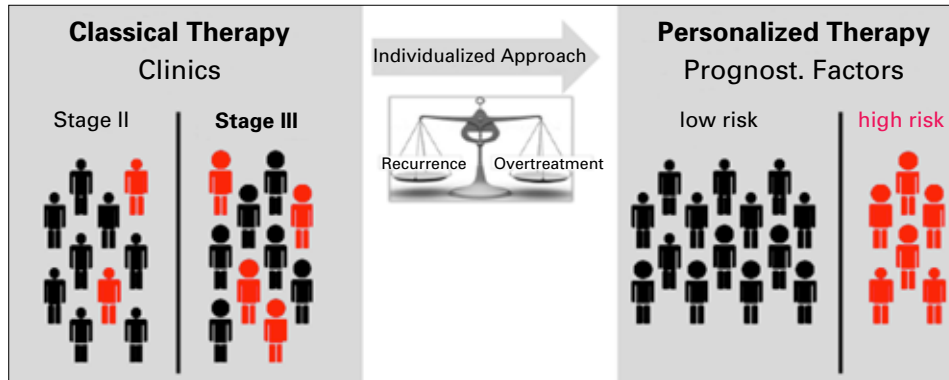


Fig. 1: The right treatment for the right patient: Personalized medicine aims for an individualized treatment approach by prognostic factors. "Theranostics" means application of a specific therapy, based on prognostic factors. In the past, the classical approach for colorectal cancer was adjuvant chemotherapy based on the formal tumor stage. However, current methods are more personalized by applying prognostic factors to categorize low risk and high risk patients (e.g., microsatellite instability or KRAS mutational status).

الشكل ١: العلاج الصحيح للمريض الصحيح: يهدف الطب الشخصي إلى الوصول لعلاج فردي عبر العوامل التشخيصية. يُقصد «بالثيرانوستيكس» تطبيق علاج معين، قائم على العوامل التشخيصية. في الماضي، كان المسلك الكلاسيكي لسرطان القولون والمستقيم هو العلاج الكيماوي المساعد القائم على المرحلة الرسمية للورم. على الرغم من هذا، فقد أصبحت الأساليب الحالية شخصية بشكل أكبر عبر تطبيق العوامل التشخيصية لتصنيف المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمرتفعة (على سبيل المثال، عدم استقرار الساتل الصغرى أو حالة الورم الطفري اللحمي لجرز كريستن).

tumor within the large intestine plays a role in determining of prognosis. Patients presenting with stage II CRC seem to have a similar prognosis for right-sided and left-sided primaries [4], whereas for patients with stage III or IV colon cancer, data suggest a worse prognosis for those with a right-sided primary tumor [5] [6]. The underlying reason for this supposed side-dependent difference in intrinsic tumor biology is not yet well understood, but may be due to embryonic dissimilarities. Right-sided tumors derive from the embryonic midgut whereas left-sided CRCs stem from the embryonic hindgut (Fig. 2) [7].

Histopathology

Assessing the pathologic state of the tumor in accordance with the TNM classification is the gold standard for stag-

ing solid tumors and the most important indicator of outcome as soon as the tumor has been resected [3]. Pathological assessment includes measuring the tumor size and analyzing the resected lymph nodes for metastatic tumor cells. Further, the pathologist determines the differentiation state of the cells, the so-called "Grading" which represents one of the strongest histopathological prognostic factors [8]: the poorer the differentiation state, the more aggressive the tumor.

Besides the assignment of the tumor to a certain T category and the grading, also the histological subtype of cancer is a critical point of specifying the prognosis. More than 90% of CRCs are classical adenocarcinomas deriving from epithelial cells. The tumor histology of the CRC further distincts

يمينية الجهة من الحشا الجيني الأوسط بينما تنحدر الأورام يسارية الجهة من الحشا الجيني الخلفي (الشكل ٢) [٧].

الباثولوجيا النسيجية إن تقييم الحالة الباثولوجية للورم بالتوافق مع التصنيف الورمي العقدي النقي هو المعيار الرئيسي لتصنيف الأورام الصلبة والمؤشر بالغ الأهمية للنتيجة عندما يُستأصل الورم [٣]. يتضمن التقييم الباثولوجي قياس حجم الورم وتحليل العقد اللمفاوية المستأصلة التي تخص الخلايا النقيلية للورم. كما أن طبيب الباثولوجيا يُحدد حالة تميز الخلايا، المسماة «بالتصنيف لمرحلة» وهي تمثل واحدة من أقوى العوامل التشخيصية في الباثولوجيا النسيجية [٨]: كلما كان التميز ضعيفاً، كلما كان الورم أفضع.

العوامل السريرية التشخيصية والتنبؤية

موقع الورم يلعب موقع الورم المبدئي داخل الأمعاء الغليظة دوراً في تحديد التشخيص. يبدو أن المرضى الذين يعانون من المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم يشتركون في التشخيص نفسه بالنسبة للأورام الأولية جهة اليمين واليسار [٤]، بينما بالنسبة للمرضى المصابين بالمرحلة الثالثة والرابعة من سرطان القولون، فإن المعلومات تُرجح تشخيصاً أسوأ لهؤلاء الذين يعانون من سرطان أولي جهة اليمين [٥] [٦]. إن السبب الرئيسي في هذا الفرق المُرجح المتعلق بالجهة في بيولوجيا الورم الداخلية ما زال غير مفهوماً، ولكن قد يكون بسبب اختلافات جينية. تنحدر الأورام

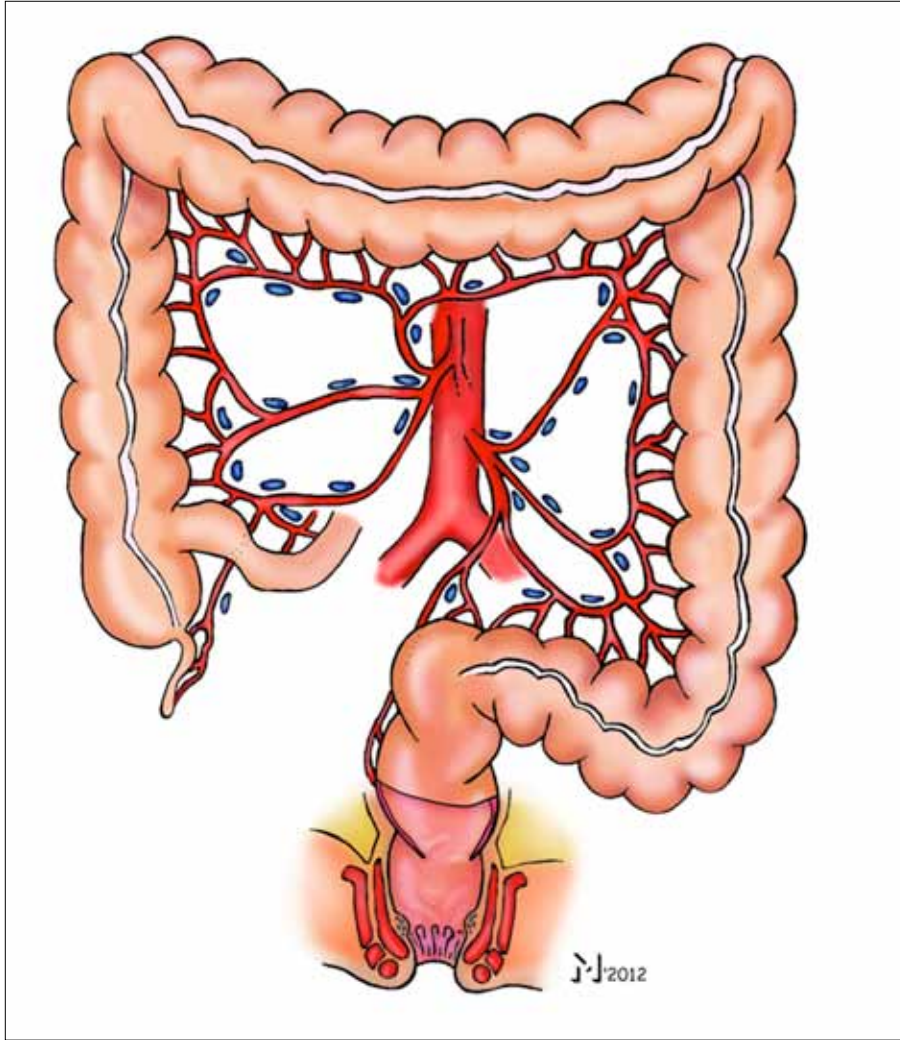


Fig. 2: Patients with advanced colorectal cancer have a poorer prognosis if the primary tumor is located in the left part (splenic flexure or more distal). This may correlate with the embryonic development of the left part of the colon from the hindgut, whereas the more proximal parts of the colon develop from the midgut.

الشكل ٢: إن المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم المتقدم لديهم تشخيص سيء إذا كان الورم المبدئي واقعاً على الجزء الأيسر (الثنية الطحالية أو ما بعدها). قد يتطابق هذا مع النمو الجنيني للجزء الأيسر من القولون من الحشا الخلفي، بينما تنشأ الأجزاء القريبة من القولون من الحشا الأوسط.

several variants of colorectal adenocarcinomas such as mucinous, signet ring cell, adenosquamous, medullary, micropapillary, serrated, cribriform comedo-type, spindle cell, and undifferentiated (Fig. 3) [9].

Some of the following morphologic variants carry prognostic significance.

• Mucinous Carcinoma

Mucinous CRCs are defined by abundant production of extracellular mucin (ie, mucin comprising ≥ 50 percent of the tumor mass). This histologic type accounts for approximately 11 to 17 percent of all CRCs [10]. Mucinous carcinomas have a predilection for the right side

أنواع متعددة من السرطانات الغدية للقولون والمستقيم مثل المخاطي، ذي الخلايا الحلقية، الغدي الحشفي، النخاعي، اللحمي الدقيق، المسنن، زؤاني النوع على شكل مصفاة، الخلية المغزلية وغير المتميز (الشكل ٣) [٩]. تحمل بعض الفصائل الهيكلية التالية دلالة تشخيصية.

إلى جانب تقييم الورم لفئة معينة وتصنيفه إلى مرحلة ما، يبقى النوع الفرعي النسيجي للسرطان نقطة حرجية في تحديد التشخيص. إن ما يفوق ٩٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم هي سرطانات غدية كلاسيكية تنحدر من الخلايا الظهارية. إن نسيجية ورم سرطان القولون والمستقيم تقوم بتفرقة

of the colon [11], and they may have a poor responsiveness to upfront (neoadjuvant) chemoradiotherapy [12] and adjuvant chemotherapy [13], even though this is controversial [14]. Mucinous adenocarcinoma often metastasize peritoneally when compared to classical adenocarcinoma. Further, association with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer is possible which means that mucinous adenocarcinoma can lack a proficient DNA mismatch repair system (MSI-H tumors) [15]. In this case, a mucinous adenocarcinoma is regarded as a low-grade tumor whereas microsatellite stable tumors behave more aggressively. Overall, the current literature suggests that the poor prognosis of mucinous adenocarcinoma can be referred to diagnose a more advanced stage than classical adenocarcinoma [10].

• Signet Ring Cell Carcinoma

In some non-gland-forming adenocarcinomas, tumor cells with marginalized nuclei due to intracytoplasmic mucin may be a dominant feature. When ≥ 50 percent of the tumor consists of this cell type, it is classified as a signet ring cell carcinoma. It is an aggressive but rare CRC subtype which accounts for 1

– 2 % of all CRCs with a poor prognosis due to propensity for extensive lymphatic and peritoneal spread [16].

• Adenosquamous Carcinoma

Adenosquamous carcinomas contain areas of squamous differentiation, besides the classical adenomatous components. These rare tumors account for between 0.05 and 0.2 percent of all colorectal CRC. Based on the multivariable hazard regression analyses Masoomi et al. showed that adenosquamous adenocarcinomas are associated with higher overall (Hazard ratio 1.67) and colorectal-specific mortality (Hazard ratio 1.69) as compared with adenocarcinoma [17].

The median overall survival time was significantly greater in the adenocarcinoma group (82.4 months) in comparison with the adenosquamous carcinoma group (35.3 months). Due to its rare occurrence, treatment strategies for this histological subtype are not well established and predictive tools for specific chemotherapeutic or stereotactic regimens are lacking. In conclusion, adenosquamous carcinoma histology should be considered a poor prognostic feature.

أكثر تقدمًا عن السرطان الغدي الكلاسيكي [١٠].

• سرطان الخلايا الحلقية

في بعض السرطانات الغدية غير المشكلة لغدة، قد تكون خلايا الورم ذات نواة طرفية بسبب زيادة المخاط داخل السيتوبلازم علامة دائمة. عندما يحتوي $\leq 50\%$ بالمائة من الورم على هذا النوع من الخلايا، يتم تصنيفه كسرطان الخلايا الحلقية. إن هذا النوع الفرعي من سرطان القولون والمستقيم عنيف لكنه نادر حيث يشكل ١-٢٪ فقط من جميع سرطانات القولون والمستقيم وله تشخيص ضعيف بسبب نزعته الشديدة للانتشار الليمفاوي والصفاقي [١٦].

• السرطان الغدي الحرشفي

تحتوي السرطانات الغدية الحرشفية على مناطق ذات تميز حرشفي، إلى جانب المكونات الغدية الكلاسيكية. وهذه الأورام نادرة حيث تشكل فقط ٠,٠٥ و ٠,٢ بالمائة من جميع سرطانات القولون والمستقيم. وفقًا لتحليلات تراجع المخاطر متعددة التغيرات لماسومي وآل التي أظهرت أن السرطانات الغدية والغدية الحرشفية تكون مصحوبة بمعدلات وفيات شاملة مرتفعة (نسبة الخطر ١,٦٧) ومتعلقة

• السرطان المخاطي

إن سرطانات القولون والمستقيم المخاطية تُعرّف بإنتاجها المفرط للمخاط خارج الخلية (على سبيل المثال، أن يشكل المخاط $\leq 50\%$ بالمائة من كتلة الورم). يُشكل هذا النوع النسيجي ما يقترب من ١١ إلى ١٧ بالمائة من جميع سرطانات القولون والمستقيم [١٠]. للسرطانات المخاطية انحياز تجاه الجهة اليمنى من القولون [١١]، وقد يكون لديها استجابة ضعيفة للعلاج الكيماوي الإشعاعي [١٢] الواجهي (المعاون الجديد) والعلاج الكيماوي (المعاون [١٣])، على الرغم من أن هذا الأمر لا يزال نقطة مثيرة للجدل [١٤]. تنتقل السرطانات الغدية المخاطية عادة عبر الصفاق مقارنة بالسرطان الغدي الكلاسيكي. كما أن مصاحبة سرطان القولون والمستقيم الوراثي اللا سلائي ممكنة وهذا يعني أن السرطان الغدي المخاطي يمكن أن يفتقر. لنظام الإصلاح المتباين الأمثل للدنا (أورام نظير اضطراب الساتل الصغري) [١٥]. في هذه الحالة، يتم اعتبار سرطان الغدة المخاطية كسرطان ذي درجة منخفضة بينما تتعامل أورام الساتل الصغري المستقرة بشكل أشد عنفًا. وبشكل عام، فإن الدراسات الحالية تُرجح أن التشخيص الضعيف لسرطان الغدة المخاطية يمكن إرجاعه إلى تشخيص مرحلة

• Medullary Carcinoma

The medullary carcinoma (MC) is a subtype of adenocarcinoma (0.03% of all sporadic CRCs[18]) with very little or no glandular differentiation. The tumor lesion comprises of large eosinophilic, polygonal cells that grow in solid sheets and are usually infiltrated by lymphocytes. Thirunavukarasu et al.[19] showed that MCs lead to significantly better survival than undifferentiated adenocarcinomas with a relative 2-year survival rate of 73.80% vs. 53.10%. However, significance was not reached for comparison of MCs to poorly differentiated adenocarcinomas, although MC shows favorable survival during the first 20 months.

Peritoneal Carcinomatosis

Peritoneal metastasis (PM) is found in less than 10% of patients at the time of diagnosis, and in general results in a very limited prognosis [20]. However, the combination of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) – applicable especially at high volume centers – can improve median survival from 12.6 months to 22.3 months in this metastasized situation and in rare cases can result in curation [21]. Further, Yonemura

et al. could show that surgery plays a critical role when HIPEC is applied: Patients with complete cytoreduction (no residual visible tumor nodules) had a median survival time of 25.9 compared to 8.0 months in patients with residual visible nodules after CRS [22]. In summary, CRS/HIPEC requires an interdisciplinary approach and thorough selection of the patients which are applicable for this treatment.

Immune Cell Infiltration

Tumor specimens can be examined immunohistochemically for infiltrating immune cells in the tumor tissue as a marker of host immune response against the neoplasm. High levels of immune cell infiltration is a highly significant positive prognostic factor. For instance, MSI-H CRC with a deficient MMR contain numerous lymphoid cells due to presentation of altered protein epitopes on the cell surface. Thus, mutated malignant cells can be recognized by the host immune system. In particular, a high density of CD8+ T cells and CD45RO+ cells (both CD4+ and CD8+ lymphocytes that have been exposed to antigen) within the lymphoid populations are associated with the absence of metastatic invasion, with earlier stage, and with improved survival

الرغم من هذا، لم يتم الوصول لدليل ملموس لمقارنة السرطانات النخاعية بالسرطانات الغدية ضعيفة التميز، على الرغم من أن السرطانات النخاعية لها معدل نجاة أفضل خلال العشرين شهرًا الأوائل.

سرطانات الصفاق

توجد النقليات الصفاقية في أقل من ١٠٪ من المرضى وقت التشخيص، وفي العموم يكون ناتج تشخيصها محدودًا جدًا [٢٠]. على الرغم من ذلك، فإن الجمع بين الجراحة الخلوية التقلصية والعلاج الكيميائي فائق الحرارة داخل الصفاق – المطبق في مراكز الأحجام الكبيرة بشكل خاص – يمكنه أن يحسن متوسط النجاة من ١٢,٦ شهرًا إلى ٢٢,٣ شهرًا في هذا الموقف النقلي وفي حالات نادرة يمكن أن ينتج عنه الشفاء [٢١]. كما استطاع يونيمورا وآل إثبات أن الجراحة تلعب دورًا هامًا عند تطبيق العلاج الكيميائي فائق الحرارة داخل الصفاق: للمرضى الخاضعين للتقلص الخلوي الكامل (عدم وجود أي عقيدات ورمية متبقية) فترة نجاة تساوي ٢٥,٩ مقارنة بـ ٨,٠ شهرًا في المرضى الذين لديهم عقيدات متبقية مرئية بعد عملية التقلص الخلوي [٢٢]. الخلاصة، أن عملية التقلص الخلوي/ العلاج الكيميائي فائق

بالقولون والمستقيم (نسبة الخطر ١,٦٩) مقارنة بالسرطان الغدي الكلاسيكي [١٧]. إن زمن النجاة المتوسط الشامل كان أكبر بشكل ملحوظ في مجموعة السرطان الغدي (٨٢,٤ أشهر) مقارنة بمجموعة السرطان الغدي الحشفي (٣٥,٣ أشهر). وبسبب ندرة حدوثه، فلم تؤسس الاستراتيجيات العلاجية لهذا النوع الفرعي النسيجية بشكل جيد بالإضافة إلى الافتقار إلى الأدوات التنبؤية للأساليب العلاجية الكيميائية الخاصة والمتعلقة بالتوضيع الجسيمي. وبالإستنتاج، ينبغي اعتبار نسيجية السرطان الغدي الحشفي ميزة تشخيصية ضعيفة.

• السرطان النخاعي

إن السرطان النخاعي هو نوع فرعي من السرطان الغدي (٠,٠٣٪ من جميع سرطانات القولون والمستقيم المعروفة [١٨]) مع وجود تميز غدي ضئيل جدًا أو معدوم. تتكون الآفة الورمية من خلايا يوزينية ومُضلعة تنمو في صفائح صلبة ويغزوها غالبًا الخلايا الليمفاوية. أظهر ثيرونافوكاراسو وآل [١٩] أن السرطانات النخاعية تؤدي إلى معدلات نجاة أفضل من السرطانات الغدية غير المتميزة مع معدل نجاة نسبي بمقدار عامين يساوي ٧٣,٨٠٪ مقابل ٥٣,١٠٪ وعلى

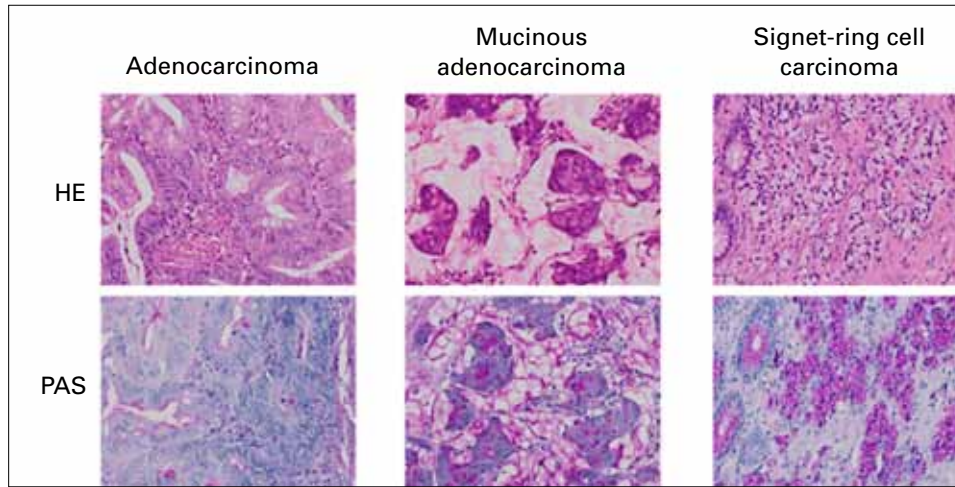


Fig. 3: Classical gland-forming adenocarcinomas with variable size and configuration of the glandular structures represent the vast majority of colorectal cancer, the adenocarcinomas [9]. According to the WHO, mucinous adenocarcinomas are defined as tumors with more than 50% of the lesion being composed of mucin, typically characterized by pools of extracellular mucin that contain malignant epithelium as acinar structures, strips of cells or single cells [9]. Signet ring cell carcinomas have more than 50% of the lesion being composed of tumor cells with prominent intracytoplasmic mucin, typically characterized by large mucin vacuoles that fill the cytoplasm and displace the nucleus [9]. For demonstrating mucin, in addition to the classical Hematoxylin Eosin (HE) staining, Periodic acid-Schiff (PAS) staining is shown.

الشكل ٣: سرطانات غدية كلاسيكية مكونة للغدد ولها أحجام مختلفة ويمثل تركيب الهياكل الغدية الغالبية العظمى من سرطان القولون والمستقيم، السرطانات الغدية [٩]. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، يتم تعريف السرطانات الغدية المخاطية كأورام حيث أن ما يزيد من ٥٠٪ من الآفة يحتوي على المخاط، وهي تتميز نموذجياً بوجود مساح من المخاط خارج الخلية وهو يحتوي على الظهار الخبيث مثل التركيبات العنقودية، الشرائط الخلوية أو الخلايا الفردية [٩]. نجد في سرطانات الخلايا الحلقية أن ما يزيد عن ٥٠٪ من الآفة يتكون من خلايا الورم التي تحتوي بوضوح على المخاط داخل السيتوبلازم، وهي تتميز نموذجياً بوجود فجوات مخاطية كبيرة تملأ السيتوبلازم وتزيح النواة [٩]. لتوضيح المخاط، بالإضافة إلى صبغة الهيماتوكسيلين والايوزين الكلاسيكية، فإن صبغة شيف للحمض البريودي تُستخدم أيضاً.

[23]. Thus, in order to correlate the quantity of lymphoid cells in a tumor specimen to the patient's outcome, an Immunoscore was developed as a novel instrument for classification of CRC (Fig. 4) [24].

Tumor Budding

Tumor "budding" is a specific tumor border feature that is defined as microscopic clusters of undifferentiated cancer cells just ahead of the invasive front of the tumor [25]. This condition can be considered as an early step of metastasis formation and is associated with a more aggressive and invasive tumor. Jäger et al. [26] showed in their multivariate analysis of locally

advanced tumor specimens a lower relapse-free survival in case of moderate to severe tumor budding (HR 3.44 CI 95 % 1.23- 9.63, P= 0.018). Further, tumor budding was associated with a lower response rate to neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer regarding T-Level down-staging (P< 0.001) and tumor regression (P< 0.001). Thus, tumor budding can also serve as a predictive factor for efficacy of neoadjuvant radio-chemotherapy.

Molecular Prognostic and Predictive Factors

Besides tumor localization, peritoneal carcinomatosis and classical histopathological

حواتم البروتين المتغيرة على سطح الخلية. ومن ثم يمكن التعرف على خلايا السرطان الطفرية بواسطة الجهاز المناعي للمضيف. وبشكل خاص، فإن الكثافة العالية للخلايا المثبطة ٨ والخلايا المعاونة خلايا الذاكرة ٥ (كل من الخلايا الليمفاوية المعاونة والخلايا المثبطة التي تعرضت للمستضد) داخل التجمعات الليمفاوية تكون مصحوبة بغياب الاقترام النقلي، مع المرحلة المبكرة ومع النجاة المحسنة [٢٣]. ومن ثم، فلمطابقة كمية الخلايا الليمفاوية في عينة ورم بنتيجة المريض، تم تطوير سجل مناعي كأداة جديدة لتصنيف سرطان القولون والمستقيم (الشكل ٤) [٢٤].

الحرارة داخل الصفاق تتطلب مسكاً متعدد الاختصاصات واختياراً دقيقاً للمرضى القابلين للعلاج بهذه الطريقة.

ارتشاح الخلايا المناعية

يمكن فحص عينات الورم كيميائياً ونسجياً ومناعياً لكشف الخلايا المناعية المرتشحة في نسيج الورم كمحدد للاستجابة المناعية للمضيف ضد الورم. إن المستويات المرتفعة للارتشاح الخلوي المناعي لها دلالة عالية كعامل تشخيص إيجابي. لوهلة، يحتوي اضطراب السائل الصغري ذي القصور في الإصلاح المتباين على العديد من الخلايا الليمفاوية بسبب وجود

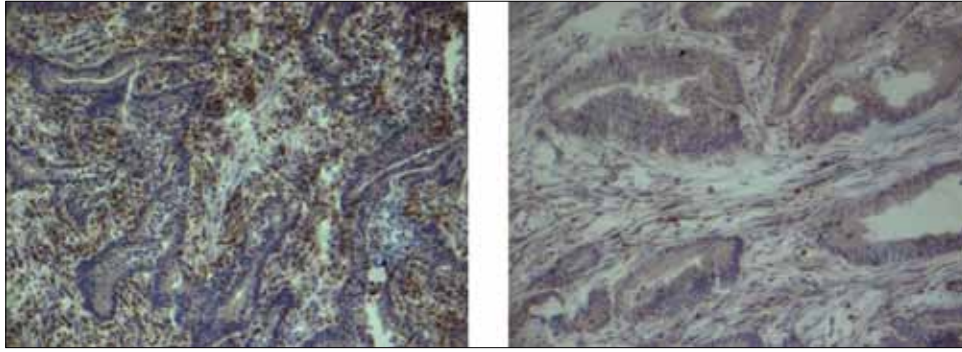


Fig. 4: In tumors with high rates of immune cell infiltration, the host reaction against the malignant cells is more pronounced, leading to a slower growth of the tumor and to a significantly better prognosis. The left panel shows an example of colon cancer with a high rate of T-cell infiltration (left panel, brown immunohistochemistry staining against CD3 T-cell receptor, nuclear counterstaining with hematoxylin in blue) and good prognosis. The right panel shows an example of colon cancer with low T-cell count and poor prognosis.

الشكل ٤: في الأورام التي تمتلك معدلات عالية لارتشاح الخلايا المناعية، يكون تفاعل المضيف ضد الخلايا الخبيثة أكثر وضوحاً، مما يؤدي إلى ببطء نمو الورم وإلى تشخيص أفضل بشكل ملحوظ. توضح القائمة اليسرى مثالاً عن سرطان القولون ذي المعدل المرتفع لارتشاح الخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية (القائمة اليسرى)، الصبغة الكيميائية النسيجية المناعية ضد مستقبل الخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية الخلايا الليمفاوية ٣، التصبغ المقابل للنواة بالهيماتوكسيلين باللون الأزرق) وتشخيص جيد. توضح القائمة اليمنى مثالاً عن سرطان القولون ذي التعداد المنخفض للخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية وتشخيص ضعيف.

factors, significant advances in molecular biology have determined the estimation of CRC patients' prognosis during the last decades. Researchers have demonstrated prognostic relevant genetic and epigenetic changes in specific signal transduction pathways. Currently, this is leading to an increased understanding of distinct molecular pathways that co-exist in CRC.

Molecular analyses have shown that the biological origin of all CRCs is not the same, which might explain variances in the inter-individual prognosis and effect of therapy. This new and promising field of research aims to facilitate personalized tailored therapy for every patient, defined by individual specific tumor genetics. Thus, highly active therapies may become possible, while simultaneously reducing unnecessary side effects.

Although current treatment recommendations are largely based on few distinct molecular alterations (microsatellite instability, RAS and BRAF mutations), genomic analysis of colorectal cancer suggests that all CRCs can principally be subdivided into three pathways that are involved in the multi-step development of malignancy: The chromosomal instable CRCs (CIN, approximately 65-70%), CRCs with microsatellite instability (MSI, approximately 20%) and the CpG island methylator phenotype [27].

Molecular Pathways leading to CRC Chromosomal Instability (CIN)

65%–70% of sporadic colorectal cancers present with imbalances in chromosome number (aneuploidy) and loss of heterozygosity (LOH). Commonly affected chromosomes are 2p, 5q, 17p, and 18q, respectively.

مستوى الورم (القيمة > 0.001)
وتراجع الورم (القيمة > 0.001).
وبذلك، يمكن أن يعمل تبرعم
الورم كعامل تنبؤي لكفاءة العلاج
الكيميائي الإشعاعي المعاون
الجديد.

العوامل الجزيئية التشخيصية
والتنبؤية
إلى جانب موقع الورم، السرطان
الصفائي النقلي والعوامل
النسجية الباثولوجية الكلاسيكية،
حددت الأبحاث المتقدمة في
البيولوجيا الجزيئية تقريبا
تشخيص مرضى سرطان القولون
والمستقيم خلال العقود المنصرمة.
أوضح الباحثون التغيرات النشئية
والنشئية الفوقية المتعلقة
بالتشخيص بطرق خاصة من
انتقال إشارة. حالياً، يؤدي هذا
إلى زيادة فهم المسارات الجزيئية
الفريدة التي توجد مع سرطان
القولون والمستقيم. أوضحت
التحليلات الجزيئية أن الأصل

تبرعم الورم
إن «تبرعم» الورم هو ميزة حدية
خاصة بالورم يتم تعريفها
كتكتلات ميكروسكوبية لخلايا
السرطان غير المتميزة تقابل
الواجهة الباضعة للورم مباشرة
[٢٥]. يمكن أن تعتبر هذه الحالة
خطوة مبكرة لتكوين النقليات
وتكون مصحوبة بورم أشد عنفاً
وبضعاً.
أوضح جاجر وآل. [٢٦] في تحليلهم
متعدد المتغيرات على العينات
المتقدمة محلياً للورم انخفاض
معدلات النجاة الخالية من عودة
الورم في حالة التبرعم المتوسط
أو الشديد للورم (نسبة الخطر
٣,٤٤ اضطراب الكروموسومات
٩٥٪ ١,٢٣ – ٩,٦٣، القيمة $P = 0.018$).

كما أن تبرعم الورم كان مصحوباً
بمعدل استجابة منخفض للعلاج
الكيميائي المساعد الجديد في
سرطان القولون فيما يخص
التصنيف المرحلي الأسفل على

Jen et al.[28] showed that loss 18q is particularly relevant in patients with stage II CRC. In these patients, prognosis is comparable to prognosis of patients with stage III cancer, who normally benefit from adjuvant chemotherapy. In contrast, proficiency of chromosome 18q in stage II CRC leads to a survival rate similar to that of patients with stage I disease and may not require additional therapy. The same study showed in a multiple regression model that loss of 18q was associated with a Hazard Ratio for death of 2.46 (CI 95 % 1.06-5.71, $P < 0.036$). Watanabe et al.[29] defined tumors as CIN-high (LOH ratio $> 33\%$) and CIN-low (LOH ratio $< 33\%$). Further, CIN-high was subdivided into mild CIN-high ($33\% < \text{LOH ratio} < 75\%$) and severe CIN-high (LOH ratio $> 75\%$). They showed that survival was the poorest in severe CIN-high tumors and the best in CIN-low tumors. Finally, multivariate regression analysis showed that CIN phenotype was an independent poor prognostic factor for disease free survival and overall survival.

Microsatellite Instability (MSI)

DNA mismatch repair deficiency (dMMR) leads to microsatellite instability (MSI). Approximately 20 % of CRC display MSI. Mutations in the genes MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 encoding for the MMR proteins lead to loss of function and consequently to accumulation of DNA mutations in small repetitive sequences and MSI which drives mutagenesis (Fig. 5). It can occur either in hereditary nonpolyposis

colorectal cancer (HNPCC) or sporadic CRC. Two-thirds of MSI tumors are sporadic whereas one-third are familial, which is known as the Lynch syndrome [30]. Sporadic MMR-associated CRC can overlap with the CpG island methylator phenotype [31] and 50% show BRAF mutations [30]. CRCs deficient in MMR combine distinct features such as origin in the right-sided colon [32], prominent lymphocyte infiltration due to increased presentation of altered epitopes on the cell surface, poorly differentiated morphology, mucinous or signet ring differentiation [33] and association with a favorable prognosis in early stage. For instance, stage II CRC with MSI have better clinical outcomes and lower recurrence rates without adjuvant treatment than patients without MSI tumors [34, 35]. However, the prognostic value decreases in stage III CRC. Patients with stage III MSI CRC do not have better OS than those with stage III CRC without MSI [36-38]. In summary, MSI has been recognized as an independent good prognostic factor in early-stage colon cancer [39, 40], but its prognostic effect remains uncertain in metastasized CRC [41, 42].

The MSI-H phenotype can not only serve as a prognostic factor but also predict response to chemotherapy. Because a functioning mismatch repair system is required for cytotoxicity by incorporation of 5-FU into DNA, patients with MSI-H colorectal cancer do not benefit from adjuvant therapy with 5-fluorouracil but suffer from putative side-effects [32]. Therefore,

تغاير الزوجات. إن الكروموسومات الشائع إصابتها هي ٢، ٥، ١٧ ب و ١٨ كيو، على الترتيب. جين وآل [٢٨] أوضحوا أن فقدان الكروموسوم ١٨ كيو يُعَدُّ به على الأخص في المرضى ذوي المرحلة ٢ من سرطان القولون والمستقيم. في هؤلاء المرضى، يُقارن التشخيص بنظيره عند مرضى المرحلة الثالثة للسرطان، والذي يستفيد من العلاج الكيميائي المعاون دائماً. وعلى النقيض، تؤدي كفاءة الكروموسوم ١٨ كيو في المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم إلى معدل نجاة يشبه ذلك الذي نجده عند مرضى المرحلة الأولى من المرض وقد لا يتطلب علاجاً إضافياً. أوضحت الدراسة نفسها في نموذج تراجع متعدد أن فقدان الكروموسوم ١٨ كيو كان مصحوباً بنسبة خطر التعرض للموت مساوية لـ ٢.٤٦ (اضطراب الكروموسوم ٩٥٪، ١.٠٦-٥.٧١، قيمة بي > ٠.٠٣٦). قام واتانابي وآل [٢٩] بتعريف الأورام كأورام ذات اضطراب كروموسومي عالي (نسبة تغاير الزوجات $< ٣٣\%$) وأورام ذات اضطراب كروموسومي منخفض (نسبة تغاير الزوجات $> ٣٣\%$). كما أن الأورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي مقسمة فرعياً إلى أورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي بدرجة طفيفة ($> ٣٣\%$) ونسبة تغاير الزوجات ($> ٧٥\%$) وأورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي بدرجة كبيرة (نسبة تغاير الزوجات $< ٧٥\%$). وقد أوضحوا أن النجاة كانت أقل ما يكون في أورام الاضطراب الكروموسومي المرتفع بشكل خطير وأفضل في أورام الاضطراب الكروموسومي المنخفضة. وأخيراً،

البيولوجي لجميع سرطانات القولون والمستقيم ليس الأصل نفسه، وهذا قد يشرح التغيرات في التشخيصات بين الأفراد وأثر العلاج عليهم. يهدف هذا المجال البحثي الجديد والواعد إلى تسهيل العلاج الشخصي لكل مريض، والمحدد بواسطة جينات الورم الخاصة بالفرد. وبذلك، قد تصبح العلاجات عالية النشاط ممكنة، بينما تتقلص أعراضها الجانبية غير الضرورية في الوقت نفسه.

على الرغم من أن التوصيات العلاجية الحالية تعتمد بشكل كبير على بضع تغيرات جزيئية منفردة (اضطراب الساتل الصغيري، طفرات الورم الطفري للحمي للجرذان وجين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١)، يرجح التحليل الجيني لسرطان القولون والمستقيم أن جميع سرطانات القولون والمستقيم يمكن أن يتم تقسيمها فرعياً إلى ثلاثة مسارات تشترك في التطور متعدد الخطوات للورم الخبيث: إن اضطراب الكروموسوم لسرطانات القولون والمستقيم، اضطراب الكروموسوم، ٦٥-٧٠٪ تقريباً، سرطانات القولون والمستقيم ذات اضطراب الساتل الصغيري (اضطراب الساتل الصغيري، ٢٠٪ تقريباً) والنمط المظهري الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة [٢٧].

المسارات الجزيئية التي تؤدي إلى سرطان القولون والمستقيم اضطراب الكروموسوم تأتي ٦٥٪-٧٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم الفردية مع عدم اتزان في عدد الكروموسومات (اختلال الصيغة الصبغية) وفقدان

UICC stage II/III patients with MSI-H CRC should not receive adjuvant 5-FU chemotherapy. However, they showed an improved response to irinotecan-based chemo therapy [43, 44].

Recently introduced immune checkpoint inhibitors constitute a promising treatment option for this subgroup of patients. In 2017, Pembrolizumab was approved by the FDA for treatment of MSI-H metastatic CRC.

CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)

CpG islands are genomic regions containing a large number of cytosine and guanine nucleotides, located in 5' regulatory regions (promoter regions) of specific genes [45]. The CpG island methylator phenotype (CIMP) is observed in 18% of colorectal cancers. In particular, CpG methylation of specific gene promoters such as tumor suppressor genes leads to gene silencing and subsequently to formation of premalignant lesions.

CIMP can be associated with abnormalities in the gene products of BRAF, KRAS and TP53, and oftentimes with the MSI phenotype. Ogino et al. [46] showed in their prospective study that CIMP-high in general is independently associated with a lower cancer-specific mortality (adjusted HR 0.44, CI 95 % 0.22-0.88). Interestingly, BRAF mutations themselves were associated with higher cancer-specific mortality (HR 1.97, CI 95 % 1.13-3.42), but the combination of CIMP-high and BRAF seemed to be eliminate this negative effect.

KRAS Mutation

KRAS was first identified in the eponymous Kirsten Rat Sarcoma virus. The GTPase KRAS is an intracellular effector acting downstream of epidermal growth factor receptor (EGFR; Fig. 6). KRAS is mutated in 35 – 45 % of CRC and in 45 % of metastatic CRC [47]. As a proto-oncogene, it can drive mutagenesis in normal tissue. Somatic alterations in codons 12, 13 and 61 of KRAS gene predict innate resistance to monoclonal antibodies targeting EGFR. Multiple retrospective analyses showed that mutated RAS is associated with negative prediction regarding efficacy of EGFR antibody cetuximab [48] and panitumumab [49] since the EGFR pathways is consecutively active regardless of receptor inhibition. Thus, only RAS wildtype would benefit from EGFR-targeted antibodies. Several studies showed a high advantage in survival in RAS wildtype stage IV tumors that are left-sided, and therefore, those patients should be treated with chemotherapy plus EGFR antibody as first line treatment [50]. Screening for KRAS and NRAS mutations is now mandatory in metastatic colon cancer before targeting the EGFR pathway with biologicals [51].

BRAF Mutation

The human BRAF gene encodes the serine/threonine-protein kinase B-Raf and is embedded in the cell growth-mediating MAP kinase /ERK signaling pathway (Fig. 6). Mutations in BRAF are present in approximately 10% of all CRC patients [52] and occur as V600E mutation in 95% of all

تمثيل الحواتم المتغيرة على سطح الخلية، الشكل صعب التمييز. المخاطي أو الحلقي [٣٣] والارتباط بالتشخيص الجيد في مرحلة مبكرة. ولوهلة، فإن المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم المصحوبة باضطراب الساتل الصغري لها نتائج سريرية أفضل ومعدلات عودة أقل بدون العلاج. المعاون من المرضى غير المصابين بأورام اضطراب الساتل الصغري [٣٤، ٣٥].

على الرغم من ذلك، تقل القيمة التشخيصية في المرحلة الثالثة لسرطان القولون والمستقيم. إن مرضى المرحلة الثالثة من اضطراب الساتل الصغري لسرطان القولون والمستقيم ليس لديهم نجاة كلية أفضل من هؤلاء المصابين بالمرحلة الثالثة من سرطان القولون والمستقيم المصحوب باضطراب الساتل الصغري [٣٦-٣٨]. الخلاصة، صُنف اضطراب الساتل الصغري كعامل تشخيصي مستقل جيد في المرحلة المبكرة لسرطان القولون [٣٩، ٤٠]، ولكن يظل أثره التشخيصي غير مؤكد في سرطان القولون والمستقيم النقلي [٤١، ٤٢]. إن النمط المظهري لنظير اضطراب الساتل الصغري لا يمكنه المساهمة كعامل تشخيصي فقط ولكنه أيضًا استجابة تنبؤية للعلاج الكيميائي. ولأن نظام إصلاح الاختلاف الوظيفي مطلوب لتحقيق التسمم الخلوي عبر إدخال خامس فلوريد اليوراسيل إلى الدنا، فإن مرضى سرطان القولون والمستقيم ذوي نظير اضطراب الساتل الصغري لا يستفيدون من العلاج. المعاون بخامس فلوريد اليوراسيل لكنهم يعانون من الأعراض الجانبية مفترضة الحدوث [٣٢].

أوضح تحليل التراجع متعدد الأنواع أن النمط المظهري لاضطراب الكروموسومات كان عاملاً تشخيصياً ضعيفاً ومستقلاً بالنسبة لفترة النجاة الخالية من المرض والنجاة الكلية.

اضطراب الساتل الصغري يؤدي نقص إصلاح اختلاف الدنا إلى اضطراب الساتل الصغري. يوجد في حوالي ٢٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم اضطراب الساتل الصغري. تؤدي الطفرات في جينات النظير المتعدد ١، نظير الطفرة س ١، نظير الطفرة س ٦ وبي ام اس ٢ وهم يقومون بالتكوير لبروتينات نقص إصلاح الاختلاف إلى فقدان الوظيفة وبالتالي تراكم طفرات الدنا في تسلسلات صغيرة متكررة واضطراب الساتل الصغري الذي يؤدي إلى حدوث الطفرات (الشكل ٥). يمكن أن تكون الطفرات يحدث إما في سرطان القولون والمستقيم اللا سلالي الوراثي أو سرطان القولون والمستقيم الفردي. إن ثلثي أورام اضطراب الساتل الصغري فردية بينما الثلث الآخر وراثياً، وهو ما يُعرف بمتلازمة لينش [٣٠]. إن نقص إصلاح الاختلاف الفردي المصحوب بسرطان القولون والمستقيم يمكن أن يُعطى النمط المظهري الميثيلي المولد للجزيرة ثنائية النواة [٣١] و ٥٠٪ لديهم طفرات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١ [٣٠].

إن سرطانات القولون والمستقيم ذات النقص في إصلاح الاختلاف تدمج مميزات فريدة مثل أن منشأهم يكون في الجانب الأيمن من القولون [٣٢]، الارتشاح ملحوظ في الخلايا الليمفاوية بسبب زيادة

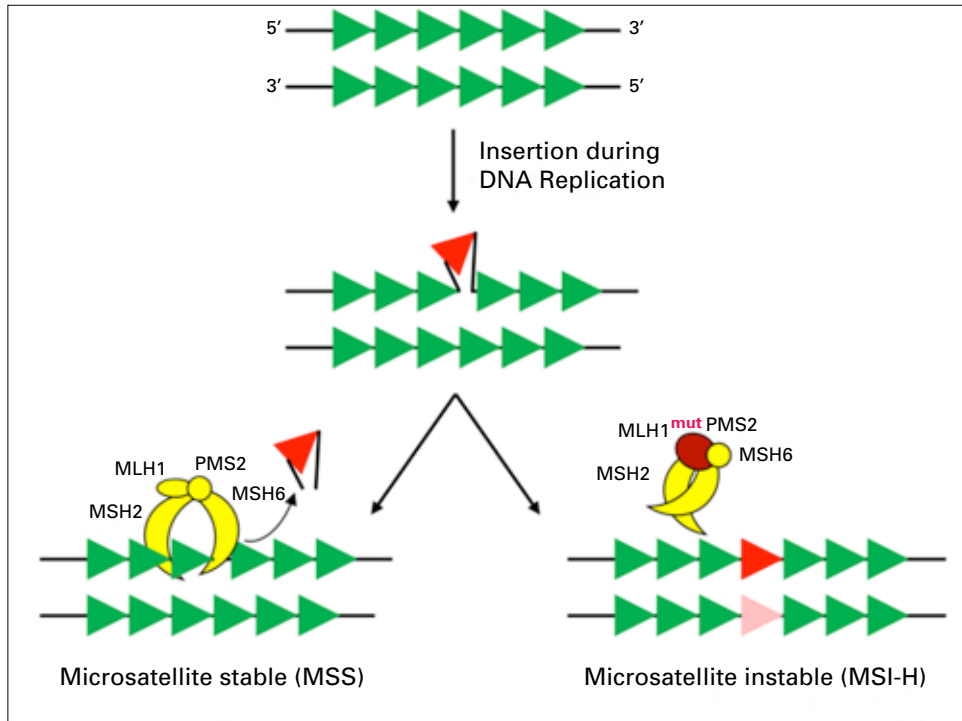


Fig. 5: In cells with proficient mismatch repair system (MMR), accidental base insertions during DNA replication are corrected automatically (left panel). In tumor cells with deficient mismatch repair system, base insertions of small repetitive DNA sequences cannot be repaired, also known as microsatellite instability (MSI, right panel).

الشكل ٥: في الخلايا التي لديها نظام إصلاح اختلاف مميز، يتم إصلاح المدخلات القاعدية غير المقصودة أثناء تكرار الدنا إصلاحًا تلقائيًا (القائمة اليسرى). في خلايا الورم ذات نظام إصلاح الاضطراب القاصر، لا يمكن إصلاح المدخلات القاعدية لتسلسلات الدنا المتكررة الصغيرة، والمعروفة أيضًا باضطراب الساتل الصغري (اضطراب الساتل الصغري، القائمة اليمنى).

cases [53]. It acts downstream of RAS, therefore mutation of this proto-oncogene reduces efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted therapy with a monoclonal antibody (mAb, e.g. Cetuximab). De Roock et al.[54] showed in their multicenter retrospective trial that BRAF-mutated patients had significantly lower response rate to anti-EGFR therapy than those with wild-type BRAF (8.3% vs. 38.0%, $P < 0.0012$). Further, Souglakos et al.[55] demonstrated that BRAF mutations in primary CRC mark patients with poor prognosis regardless of specific treatment regimen. BRAF and KRAS mutations were associat-

ed with poorer survival (HR 2.8 and 1.76, respectively). BRAF mutation also shows increased risk of peritoneal and distant lymph node metastasis. Several studies, such as Souglakos et al. have suggested BRAF mutant tumors are resistant to standard chemotherapy whilst others have suggested the association between BRAF mutant tumors and treatment resistance is minimal and non-significant [56]. Patients with a BRAF mutated tumor have the poorest prognosis of all metastatized CRCs [57]. It is present in 9%–12% of patients with early-stage disease and in 5%–10% of patients with metastases [42].

سرطان القولون والمستقيم النقيلي
ذي نظير اضطراب الساتل الصغري.

النمط المظهري الميثيلي للجزيرة
ثنائية النواة
إن الجزر ثنائية النواة هي مناطق
جينية تحتوي على عدد كبير من
نيكلوتيدات السيتوزين والجوانين،
تقع في المناطق المنظمة ه^٥ (مناطق
المحفز) على جينات معينة [٤٥].
يلاحظ وجود النمط المظهري
الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة
في ١٨٪ من سرطانات القولون
والمستقيم. بشكل خاص، يؤدي
إضافة الميثيل للجزر ثنائية النواة
من محفزات جين معين مثل جينات
تثبيط الورم إلى توقف الجين وتكون

لذلك، ينبغي ألا يتلقى مرضى
سرطان القولون والمستقيم من
المرحلة الثانية/الثالثة المصحوب
بنظير اضطراب الساتل الصغري
العلاج الكيماوي بخامس فلوريد
اليوراسيل وفقًا للاتحاد الدولي
لمكافحة السرطان. على الرغم من
ذلك، فقد أظهروا استجابة مُحسنة
للعلاج الكيماوي القائم على
الآيرينوتيكان [٤٣، ٤٤].

تُشكل مثبطات نقطة التحقق
المناعية المُقدمة مؤخرًا خيارًا
علاجيًا واعدًا لهذه المجموعة
الفرعية من المرضى. في ٢٠١٧،
اعتمد البيمبروليزوماب بواسطة
وكالة الأغذية والأدوية لعلاج

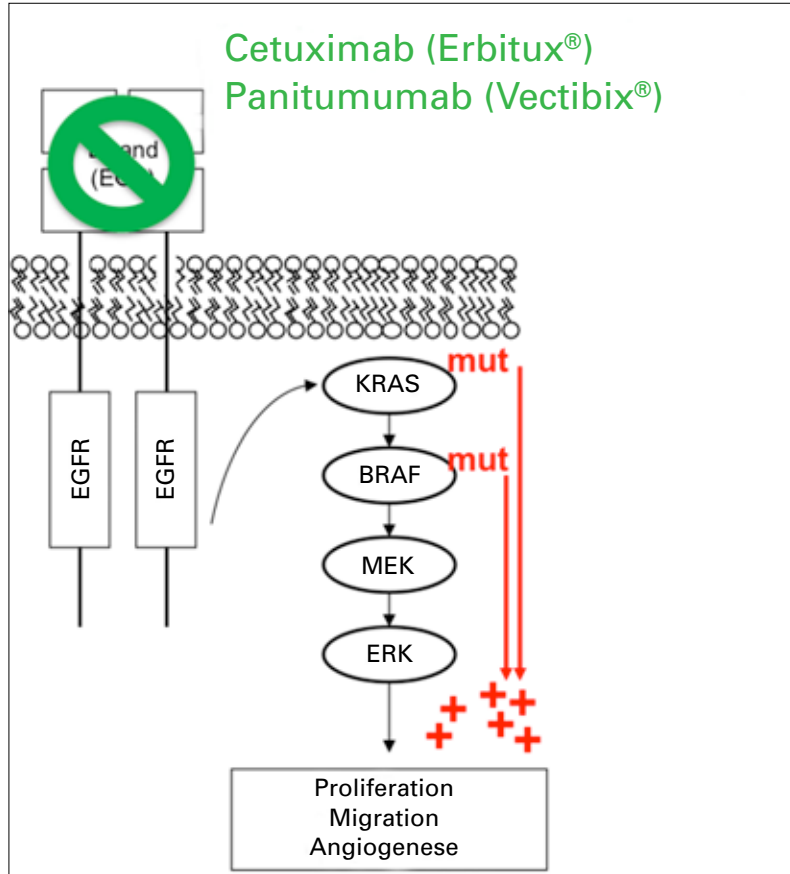


Fig. 6: KRAS and BRAF are protooncogenic mitogen activated protein kinases (MAPK), which act downstream of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Inhibition of EGFR-Signaling by specific antibodies leads to reduced tumor growth and better prognosis. However, mutations that lead to a constitutively active KRAS (or BRAF) gene product reduce the prognosis and cannot be treated by upstream inhibition with EGFR-antibodies.

الشكل ٦: إن كلاً من الورم اللحمي لجزر كريستن ونظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ هو طفرة جينية للجين البادئ المسبب للسرطانات من نوع كيناز البروتين المنشط، وهو يعمل مقابل مستقبل عامل النمو البشري. يؤدي تثبيط إشارة مستقبل عامل النمو البشري بواسطة الأجسام المضادة الخاصة إلى قلة نمو الورم وبالتالي تشخيص أفضل. وعلى الرغم من ذلك، تؤدي الطفرات إلى ناتج جيني نشط للورم اللحمي لجزر كريستن (أو نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١) مما يقلل التشخيص ولا يمكن علاجه بالتثبيط المناظر بواسطة الأجسام المضادة لعامل النمو البشري.

Clinical Implications

Modern treatment regimens are complex and require the collaboration of many disciplines, including Gastroenterology, Pathology, Radiology, Radiation Oncology, and Surgery. The exact diagnosis and treatment decisions shall be discussed in Multidisciplinary Tumor Boards, including representatives of all these disciplines. Here, recommendations like upfront surgery, neoadjuvant chemotherapy, chemora-

diation, or palliative treatment are determined. Best results can be achieved if all staging and treatment procedures are performed within one experienced multidisciplinary center. The Klinikum rechts der Isar in Munich, Germany, is an example for a large-scale center including all disciplines in one complex. Specialized gastrointestinal centers of the highest level are defined not only by their local certification, but by holding the title of a Compre-

للجزيرة ثنائية النواة مصحوباً في العموم بمعدلات وفاة منخفضة خاصة بالسرطان (نسبة الخطر المعدلة ٠,٤٤، اضطراب الكروموسوم ٩٥ % ٠,٢٢-٠,٨٨). ومن المشوق، أن طفرات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١ نفسها كانت مصحوبة بمعدلات وفاة مرتفعة خاصة بالسرطان (نسبة الخطر ١,٩٧، اضطراب الكروموسوم ٩٥ % ١,١٣-٣,٤٢)، ولكن الدمج بين المعدلات المرتفعة

الآفات السابقة للسرطان كنتيجة له. يمكن أن يكون النمط المظهري الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة مصحوباً باضطرابات في منتجات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١، الورم الطفري اللحمي لجزر كريستن و TP٥٣، وفي العادة يكون مصحوباً بالنمط المظهري لاضطراب السائل الصغري. أوجينو وآل. [٤٦] أوضحوا في دراستهم المحتملة أن الارتفاع المستقل للنمط المظهري الميثيلي

hensive Cancer Center. This is the highest certification by the Deutsche Krebshilfe for a national Oncological Center of Excellence. The Klinikum rechts der Isar further participates in the NCT MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication) Program, a central platform for comprehensive, multidimensional characterization of cancer patients. During all these procedures, radical surgical tumor resection is the most important prerequisite for a reliable estimation of prognosis, based on clinical and molecular parameters. Oncological centers should offer the whole repertory of open surgery, laparoscopy, and robotic operations. This allows stage dependent and risk adapted sophisticated surgical resections, individually tailored to every patient.

Conclusion

The parameters that determine pathologic tumor stage remain the strongest predictors of outcome for patients with colorectal cancer [3]. Central pathological factors that have prognostic value are the TNM staging system and the histological differentiation of the tumor cells (grading). However, other clinical, molecular, and histologic features affect prognosis independently of histological stage. In locally advanced cancer, new biomolecular predictors of therapy efficacy can help decision making. Either highly aggressive multimodal therapy regimens can be applied, or limited resections and sparing of systemic anti-tumoral therapies with putative side effects, based on individual characteristic of every patients

and tumor. Up to know, stratifying patients based on distinct altered oncogenic molecular patterns showed to be effective. Determination of MSI-H is associated with a highly favorable prognosis in early-stage cancers [35].

Furthermore, MSI also serves as a predictive marker: UICC stage II/III patients do not benefit from a fluoropyrimidin-based monotherapy. They should rather be treated with irinotecan-based chemotherapies (e.g. FOLFIRI) [32]. In metastasized CRC, mutational analysis of KRAS and BRAF mutations proved to have predictive value. Additional treatment with biologicals such as cetuximab [48] or panitumumab [49] do not show any effect if genomic mutations of KRAS (or BRAF) are present. Even though, surgery and complete resection of the malignant lesion remain central part of determination the prognosis of a patient, adjuvant treatment options are highly influenced by clinical and biomolecular predictive and prognostic markers. Future advancements will help to further improve outcomes and apply personalized medicine for each patient.

أوضحت العديد من الدراسات أن الميزة المرتفعة في النجاة من النوع العنيف لجين الورم الطفري اللحمي للجرذان في الأورام من المرحلة الرابعة يسارية الجانب، ومن ثم، يجب معالجة هؤلاء المرضى بالعلاج الكيميائي مع الأجسام المضادة لمستقبل عامل النمو البشري كخط أول للعلاج [٥٠]. إن المسح الكاشف عن طفرات جين الورم اللحمي لجرذ كريستن ونظير جين الورم اللحمي الفيروسي المسبب للورم العصبي الأرومي لدى الجرذان قد أصبح إلزامياً الآن في حالات سرطان القولون النقيلي قبل استهداف مسار مستقبل عامل النمو البشري في الاختبارات البيولوجية [٥١].

طفرة نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١

يقوم الجين البشري لنظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ بتكوين ب-راف كيناز بروتين السيرين/الثريونين ويُدمج في مسار الإشارة المولدة لكيناز ماب المنظم للنمو الخلوي/كيناز التنظيم الإشارة الخلوية خارج الخلايا (الشكل ٦). توجد طفرات نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ في حوالي ١٠٪ من جميع مرضى سرطان القولون والمستقيم [٥٢] وتحدث كطفرة E٧٦٠٠ في ٩٥٪ من جميع الحالات [٥٣]. وهي تعمل مقابل جين الورم اللحمي للجرذان، ومن ثم تقلل طفرة بادئ الجين هذا المسبب للسرطان كفاءة العلاج المُستهدف لمستقبل عامل النمو البشري باستخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة (أجسام مضادة وحيدة النسيلة؛ على سبيل المثال، سيتوكزيماب). أوضح دي روك وآل [٥٤] في

للنمط المظهري الميثيلي لجذيرة ثنائية النواة وجين ورم ميورين الفيروسي النظير ب يبدو أنه يقضي على هذا الأثر السلبي.

طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن تم اكتشاف الورم اللحمي لجرذ كريستن لأول مرة في فيروس الورم اللحمي لجرذ كريستن والمأخوذ اسم الطفرة منه. إن مُكسر الجوانين ثلاثي الفوسفات بالورم اللحمي لجرذ كريستن عن مؤثر داخل الخلية يعمل في الاتجاه السفلي لمستقبل عامل النمو البشري (الشكل ٦). تحدث طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن في حوالي ٣٥ – ٤٥٪ من سرطانات القولون والمستقيم وفي ٤٥٪ من سرطان القولون والمستقيم النقيلي [٤٧]. وكجين بدئي مسبب للسرطان، يمكنه أن يسبب الطفرات في النسيج الطبيعي. تتنبأ التغييرات الجسمية في الكودونات ١٢، ١٣ و ٦١ من جين الورم اللحمي لجرذ كريستن بالمقاومة الفطرية للأجسام المضادة وحيدة الكولون التي تستهدف مستقبل عامل النمو البشري. أوضحت التحليلات الاستيعادية المتعددة أن طفرات جين الورم الطفري اللحمي للجرذان يكون مصحوباً بالتنبؤ السلبي المتعلق بالجسم المضاد لمستقبل عامل النمو البشري سيتوكزيماب [٤٨] وبانيتوموماب [٤٩] حيث أن مسارات مستقبل عامل النمو البشري نشطة بالفعل بغض النظر عن تثبيط المستقبل. ومن ثم، فإن النوع الشديد فقط من جين الورم الطفري اللحمي للجرذان سيستفيد من الأجسام المضادة المُستهدفة لمستقبل عامل النمو البشري.

Literature

1. Ferlay, J., et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer, 2010. 127(12): p. 2893-917.
2. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms. 2018; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>.
3. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. 2017, West Sussex: John Wiley & Sons.
4. Weiss, J.M., et al., Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results—Medicare data. J Clin Oncol, 2011. 29(33): p. 4401-9.
5. Price, T.J., et al., Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? Cancer, 2015. 121(6): p. 830-5.
6. Loupakis, F., et al., Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107(3).
7. Meguid, R.A., et al., Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? Ann Surg Oncol, 2008. 15(9): p. 2388-94.
8. Nitsche, U., et al., Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. 142(11): p. 2357-66.
9. Bosman, F.T., et al., WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. 2010, Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
10. Minsky, B.D., et al., Colloid carcinoma of the colon and rectum. Cancer, 1987. 60(12): p. 3103-12.
11. Nitsche, U., et al., Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. Ann Surg, 2013. 258(5): p. 775-82; discussion 782-3.
12. Shin, U.S., et al., Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. Ann Surg Oncol, 2011. 18(8): p. 2232-9.
13. Lee, D.W., et al., Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. Br J Cancer, 2013. 108(10): p. 1978-84.
14. Hugen, N., et al., Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. Ann Oncol, 2013. 24(11): p. 2819-24.
15. Leopoldo, S., et al., Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. Ann Surg Oncol, 2008. 15(5): p. 1429-39.
16. Nissan, A., et al., Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. Dis Colon Rectum, 1999. 42(9): p. 1176-80.
17. Masoomi, H., et al., Population-based evaluation of adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum, 2012. 55(5): p. 509-14.
18. Lanza, G., et al., Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. J Clin Oncol, 1999. 17(8): p. 2429-38.
19. Thirunavukarasu, P., et al., Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. Int J Oncol, 2010. 37(4): p. 901-7.
20. Sadeghi, B., et al., Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer, 2000. 88(2): p. 358-63.
21. Vervaa, V.J., et al., Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(20): p. 3737-43.
22. Yonemura, Y., E. Canbay, and H. Ishibashi, Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. ScientificWorldJournal, 2013. 2013: p. 978394.
23. Mlecnik, B., et al., Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. J Clin Oncol, 2011. 29(6): p. 610-8.
24. Galon, J., et al., Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. J Pathol, 2014. 232(2): p. 199-209.
25. Hase, K., et al., Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum, 1993. 36(7): p. 627-35.
26. Jager, T., et al., The potential predictive value of tumor budding for neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. Strahlenther Onkol, 2018.
27. Pino, M.S. and D.C. Chung, The chromosomal instability pathway in colon cancer. Gastroenterology, 2010. 138(6): p. 2059-72.
28. Jen, J., et al., Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med, 1994. 331(4): p. 213-21.
29. Watanabe, T., et al., Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(18): p. 2256-64.
30. Kawakami, H., A. Zaan, and F.A. Sinicrope, Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. J Gastrointest Oncol, 2015. 6(6): p. 676-84.
31. Herman, J.G., et al., Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. 95(12): p. 6870-5.
32. Popat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol, 2005. 23(3): p. 609-18.
33. Jass, J.R., et al., Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. Gut, 1998. 42(5): p. 673-9.
34. Hutchins, G., et al., Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(10): p. 1261-70.
35. Sargent, D.J., et al., Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon

المقتضيات السريرية
إن الأساليب العلاجية الحديثة معقدة وتتطلب الجمع بين العديد من التخصصات، بما في ذلك طب الجهاز الهضمي، الباثولوجيا، الأشعة، طب الأورام الإشعاعي والجراحة. ينبغي مناقشة القرارات التشخيصية والعلاجية المضبوطة على مستوى مجالس الأورام متعددة الاختصاصات، وبحضور ممثلي تلك الاختصاصات. وقد قمنا هنا بتحديد التوصيات مثل البدء بالجراحة، أو العلاج الكيماوي المعاون الحديث، أو العلاج الإشعاعي الكيماوي أو العلاج الملطف. يمكن تحقيق أفضل النتائج إذا كانت الإجراءات التصنيفية والعلاجية تتم في المركز المختص متعدد الاختصاصات. إن عيادة ريختس دير إيسار في ميونخ، بألمانيا، هي مثالا للمركز متعدد النطاق الشامل لجميع الاختصاصات في مؤسسة واحدة. لا تُعرف مراكز أمراض الجهاز الهضمي المتخصصة ذات أعلى مستوى باعتمادها المحلي فقط، ولكن بحملها لعنوان مركز السرطان الشامل، وهذه هي أعلى شهادة اعتماد بواسطة هيئة مكافحة السرطان الألمانية يُمكن إعطاؤها محلياً لمركز الأورام المتميز. كما تشارك عيادة ريختس دير إيسار أيضاً في برنامج مركز الأورام القومي ماستر (الطبية المساعدة جزيئياً لمكافحة الأورام)، وهي منصة مركزية للتمييز الشامل، متعدد الأبعاد لمرضى السرطان. أثناء جميع تلك الإجراءات، أصبح الاستئصال الجذري الجراحي للورم أكثر العلاجات أهمية للتقريب الجيد للتشخيص، بناءً على المحددات السريرية والجزيئية. ينبغي أن

تجربتهم الاسترجاعية متعددة المراكز أن مرضى جين نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ المتطفر لديهم معدل استجابة أقل للعلاج ضد مستقبل عامل النمو البشري عن هؤلاء الذين يعانون من النوع الشرس لنظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ (٨,٣٪ مقابل ٣٨,٠٪، قيمة $p < 0.001$). كما أن سوجلاكوس وآل [٥٥] أظهروا أن طفرات جين نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ تُحدد مرضى سرطان القولون والمستقيم الأولي ذي التشخيص الضعيف بصرف النظر عن النظام العلاجي الخاص. كانت طفرات نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ والورم الورم اللحمي لجرز كريستن مصحوبة بمعدلات نجاة أضعف (نسبة الخطر ٢,٨ و ١,٧٦، على الترتيب). كما أن طفرة نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ تُظهر خطراً متزايداً لحدوث النقيلات الصفافية والبعيدة في العقد الليمفاوية. وقد رجحت عدة دراسات، مثل سوجلاكوس وآل. أن الأورام الطافرة لجين نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ مقاومة للعلاج الكيماوي القياسي بينما رجح أن الربط بين الأورام الطافرة لجين نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ ومقاومة العلاج محدودة وليست ذات دلالة [٥٦]. يعاني مرضى الورم الطافر لجين نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ بأضعف تشخيص بين جميع سرطان القولون والمستقيم النقيلية [٥٧]. ويوجد هذا النوع في ٩٪-١٢٪ من مرضى المرحلة المبكرة للمرض وفي ٥٪-١٠٪ من المرضى المصابين بالنقليات [٤٢].

- cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(15_suppl): p. 3507-3507.
36. Zaanan, A., et al., Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(23): p. 7470-8.
 37. Roth, A.D., et al., Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(21): p. 1635-46.
 38. Sinicrope, F.A., et al., Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2013. 31(29): p. 3664-72.
 39. Merok, M.A., et al., Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol*, 2013. 24(5): p. 1274-82.
 40. Klingbiel, D., et al., Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(1): p. 126-32.
 41. Muller, C.I., et al., Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(11): p. 1033-9.
 42. Tran, B., et al., Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4623-32.
 43. Fallik, D., et al., Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*, 2003. 63(18): p. 5738-44.
 44. Bertagnolli, M.M., et al., Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*, 2009. 27(11): p. 1814-21.
 45. Issa, J.P., CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(12): p. 988-93.
 46. Ogino, S., et al., CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*, 2009. 58(1): p. 90-6.
 47. Modest, D.P., et al., Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*, 2016. 27(9): p. 1746-53.
 48. Van Cutsem, E., et al., Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(7): p. 692-700.
 49. Douillard, J.Y., et al., Panitumumab-
- FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): p. 1023-34.
50. Arnold, D., et al., Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, 2017. 28(8): p. 1713-1729.
 51. Van Cutsem, E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2016. 27(8): p. 1386-422.
 52. Nitsche, U., et al., Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer. *Ann Surg*, 2012. 256(5): p. 763-71; discussion 771.
 53. Tol, J., I.D. Nagtegaal, and C.J. Punt, BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(1): p. 98-9.
 54. De Roock, W., et al., Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 753-62.
 55. Souglakos, J., et al., Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2009. 101(3): p. 465-72.
 56. Richman, S.D., et al., KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5931-7.
 57. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1306-15.

Dr. Dr. Ulrich Nitsche (MD, PhD)
Christian Stöß
Ass.Prof. Dr. Dirk Wilhelm (MD)
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)

اضطراب الساتل الصغري يعمل كمحدد تنبؤي: لا يستفيد مرضى المرحلة الثانية والثالثة وفقاً لتصنيف الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان من العلاج الأحادي القائم على الفلوروبيريميدين. ينبغي أن يتم علاجهم بالعلاجات الكيميائية القائمة على الأيرينوتيكان (على سبيل المثال فولفيري) [٣٢].

في سرطان القولون والمستقيم النقيلي، أثبتت طفرات الورم اللحمي لجرز كريستن ونظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ أن لهما قيمة تنبؤية. ولا يُظهر العلاج الإضافي باستخدام الأدوية البيولوجية مثل سيتوكزيماب [٤٨] أو بانيتوموماب [٤٩] أي تأثير في حال تواجد الطفرات الجينية للورم اللحمي لجرز كريستن (أو نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١). وعلى الرغم من هذا، تظل الجراحة والاستئصال الكلي للآفة الخبيثة جزءاً مركزياً من تحديد تشخيص أي مريض، تتأثر الخيارات العلاجية المعاونة بشكل كبير بالمحددات السريرية البيولوجية الجزيئية التنبؤية والتشخيصية. سوف تساعد التقدّمات المستقبلية في نتائج أكثر تحسناً وفي تطبيق العلاج الشخصي لكل مريض.

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

توفر مراكز الأورام قائمة كاملة للجراحات المفتوحة، تنظير البطن والعمليات بواسطة الآلات. وهذا يسمح بإجراء استئصالات جراحية معقدة تعتمد على مرحلة الورم بالإضافة إلى كونها مهيئة للمخاطر، ومهيئة خصيصاً لتناسب كل مريض.

الاستنتاج

لا تزال معلمات تحديد المرحلة الباثولوجية للورم أقوى المتنبئات بنتيجة مرضى سرطان القولون والمستقيم [٣]. إن العوامل الباثولوجية المركزية التي تمتلك قيمة تشخيصية هي نظام التصنيف المرحلي طبقاً للورم، العقد الليمفاوية المصابة والنقليات بالإضافة إلى التميز النسيجي لخلايا الورم (التصنيف). على الرغم من ذلك، تؤثر المزايا السريرية، الجزيئية والنسجية الأخرى على التشخيص بشكل مستقل عن المرحلة النسيجية للورم. بالنسبة للسرطان المتقدم محلياً، يمكن أن تساعد التنبؤات الحيوية الجزيئية الجديدة للكفاءة العلاجية على اتخاذ القرار. يمكن لأساليب العلاج متعددة الأنماط وعالية الحدة أو الاستئصالات المحدودة والإبقاء على العلاجات الجهازية المضادة للورم والتي لها أعراضاً جانبية مفترضة الحدوث، أن تُطبق وفقاً للمزايا الفردية لكل مريض وكل ورم. وفقاً لمعرفتنا، فإن طبقية المرضى التي تعتمد على الأنماط الجزيئية الفريدة ذات الجينية الورمية المتغيرة قد أثبتت كفاءتها. إن تحديد نظير اضطراب الساتل الصغري مصحوباً بتشخيص جيد جداً في المراحل المبكرة من السرطان [٣٥]. أضف إلى ذلك، أن

Management of Uterine Fibroids

علاج الأورام الليفية في الرحم

Introduction

Uterine fibroids (or leiomyomas or myomas) are the most common benign tumors of the female pelvis and are clinically apparent in up to 25% of women aged between 30 to 50 years [1-4]. Their growth is dependent on female reproductive hormones and they are classified according to their localization. Most patients with uterine fibroids are asymptomatic, but pain, prolonged and acyclic bleeding, anemia, infertility or complications during pregnancy can be associated symptoms. In retrospective evaluations of hysterectomy specimens, 77% of uteri were found to have uterine fibroids, but only 12-25% of adult women with uterine fibroids are considered to be symptomatic [2,3].

In the US, costs for uterine fibroids have been estimated with approximately 2.1 billion dollar in the year 2000 [5] and are reasons for increased health care and work loss costs [3, 6].

Key Words: leiomyoma, fibroid, myoma, surgical treatment, nonsurgical treatment

Etiology and Pathophysiology

Uterine fibroids are nodular structures within the myometrium, consisting of smooth muscle cells with different percentages of conjunctive tissue and are classified based on their localization.

Although it is a benign disease, most uterine leiomyomas show an abnormality of their chromosomes similar to a malignancy, nevertheless, a transformation to a malignant disease (especially a uterine leiomyosarcoma) happens very rarely (0,05-0,28%) and it is believed that malignant leiomyosarcomas and benign leiomyomas have a different pathophysiology [1]. Accordingly, leiomyomas are the most common benign tumors of the female pelvis whereas the uterine sarcoma is an extremely rare disease (2-3/1000 women).

The origin of leiomyomas is still not entirely understood, most likely reproductive hormones and a genetic predisposition are main factors for their development. The growth of uterine fibroids seems to be depend-

الكلمات الرئيسية: الورم العضلي الأملس، الورم الليفي، الورم العضلي، العلاج الجراحي، العلاج غير الجراحي

الأسباب والباثولوجيا الوظيفية الأورام الليفية في الرحم هي تركيبات عنقودية داخل عضل الرحم، تتكون من خلايا العضلات الملساء مع نسب مختلفة من النسيج الضام وتصنف وفقاً لموقعها. على الرغم من أن المرض حميد، تظهر معظم الأورام العضلية الملساء في الرحم شذوذ صبغياتها التي تشبه الأورام الخبيثة، وعلى الرغم من ذلك، فإن التحول إلى المرض الخبيث (وبخاصة الورم اللحمي في العضلات الملساء في الرحم) نادر الحدوث (0,05-0,28%) ومن المؤكد أن الأورام اللحمية الخبيثة في العضلات الملساء والأورام الحميدة في العضلات الملساء لها باثولوجيا وظيفية مختلفة [١]. وفقاً لذلك، تعتبر أورام العضلات الملساء أشهر الأورام الحميدة للحوض الأنثوي بينما تعد الأورام اللحمية الخبيثة في الرحم أحد أكثر الأمراض ندرة (٣-٢ / ١٠٠٠ / سيدة).

مقدمة

الأورام الليفية في الرحم (أو الأورام العضلية الملساء أو الأورام العضلية) هي أكثر أنواع أورام الحوض الأنثوي الحميدة انتشاراً وتلاحظ سريراً في ما يعادل ٢٥٪ من النساء ذوات أعمار تتراوح بين ٣٠ إلى ٥٠ عاماً [١-٤]. يعتمد نموها على هرمونات التكاثر الأنثوية ويتم تصنيفها وفقاً لموقعها. معظم مرضى الأورام الليفية في الرحم لا تظهر عليهن أعراض، ولكن يمكن لأعراض مثل الألم، النزيف المستمر وغير المتعلق بالدورة الشهرية، فقر الدم، انعدام الخصوبة أو مضاعفات الحمل أن تصاحبها. في التقييمات الاستعدادية لعينات استئصال الرحم، اتضح أن ٧٧٪ من الأرحام مصابة بالأورام الليفية، ولكن يُعتبر ١٢-٢٥٪ من السيدات البالغات المصابات بالأورام الليفية في الرحم تظهر عليهن الأعراض [٢، ٣]. في الولايات المتحدة، اقتربت تكاليف الأورام الليفية في الرحم من ٢,١ مليار دولار في عام ٢٠٠٠ [٥] وكانت سبباً في زيادة تكاليف الرعاية الصحية وفقدان العمل [٣، ٦].

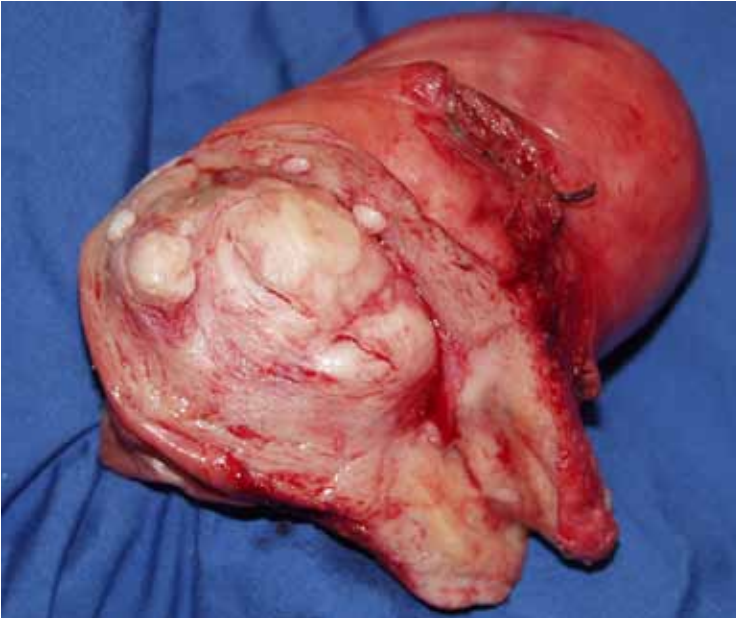


Fig. 1: Intramural leiomyomas

الشكل ١: أورام العضلات الملساء داخل تجويف الرحم

Fig. 2: Uterus myomatosus with different sized leiomyomas

الشكل ٢: أورام عضلية في الرحم مع أورام العضلات الملساء مختلفة الأحجام



Fig. 3: Different sizes of leiomyomas

الشكل ٣: أحجام مختلفة لأورام العضلات الملساء



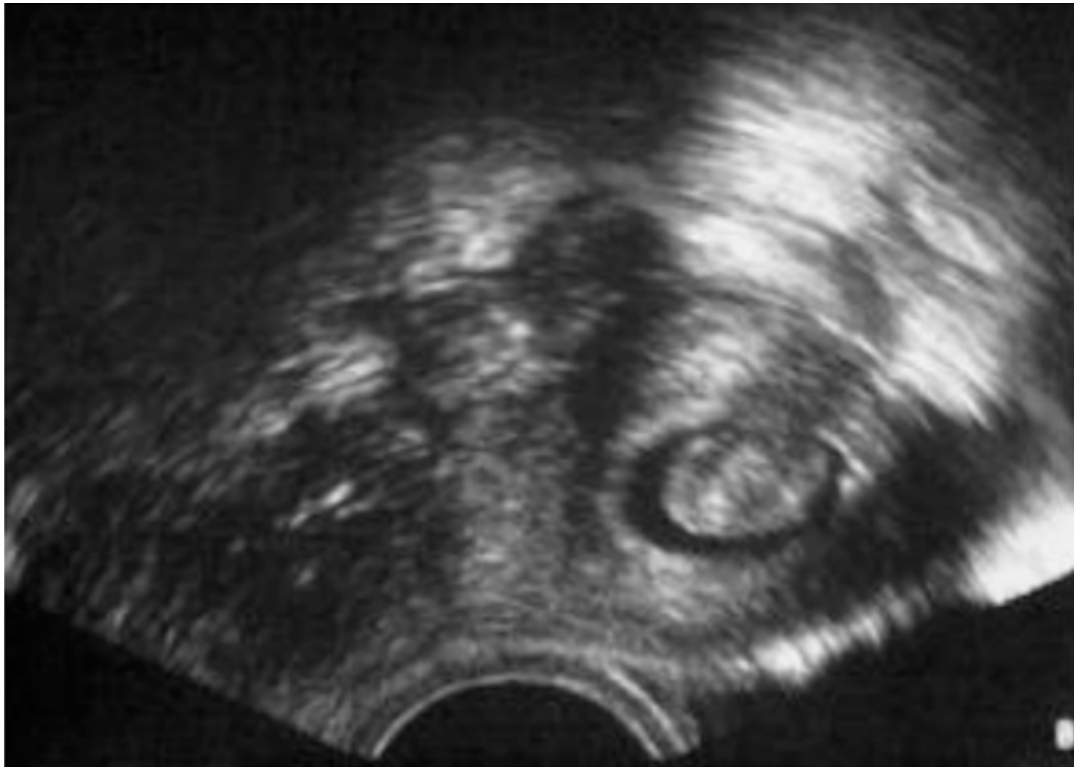


Fig. 4: Ultrasound of a submucosal leiomyoma

الشكل ٤: السونار على ورم العضلات الملساء تحت الغشاء المخاطي

ent of hormones like estrogen and progesterone, therefore, in most cases, symptoms decline and a decrease of the size of leiomyomas is seen following menopause [1].

Furthermore, multiparity and ethnic background seems to play a role in the development of uterine fibroids. African-american women tend to have uterine fibroids more often and the symptoms seem to be more pronounced [1].

Approximately 12-25% of all women of reproductive age show symptoms [1-4]. In 1990, as part of a trial an examination of uteri after hysterectomy showed the presence of leiomyomas in 77% [1]. Because of this, it is believed that the lifetime risk for adult women with childbearing potential of having one or more leiomyomas is 40-80% [2, 3].

Location

The classification of uterine leiomyomas depends on their localization:

I. Subserosal myoma:

growth from the myometrium at the serosal surface of the uterus

II. Intramural myoma:

growth within the myometrium (Fig. 1)

III. Submucosal myoma:

growth from the myometrium beneath the endometrium, often with extent into the uterine cave

In many cases more than one fibroid is present in the uterus, varying in size from only a few millimeter up to more than 20 centimeters (Fig. 2 and 3).

Symptoms

Depending on their size, location, and tendency to grow uterine leiomyomas can cause different symptoms. Abnor-

أظهرت وجود أورام في العضلات الملساء في ٧٧٪ [١]. ويسبب هذا، من المعروف أن الخطورة العمرية للسيدات البالغات في فترة التناسل باحتمالية الإصابة بورم العضلات الملساء أو أكثر هي ٤٠-٨٠٪ [٣، ٢].

الموقع

يعتمد تصنيف أورام العضلات الملساء في الرحم على موقعها.

١- الورم العضلي أسفل المصلية: نمو من عضل الرحم عند السطح المصلي للرحم

٢- الورم العضلي داخل تجويف الرحم: نمو داخل عضل الرحم (الشكل ١)

٣- الورم العضلي أسفل الغشاء المخاطي: نمو من عضل الرحم أسفل بطانة الرحم، يمتد عادة داخل تجويف الرحم في الكثير من الحالات يوجد أكثر من ورم ليفي واحد داخل الرحم، تتراوح

أصل أورام العضلات الملساء ما زال غير مفهوم بالكامل، على الأرجح تكون هرمونات التناسل و القابلية الوراثية هما العاملين الأساسيين لحدوث تلك الأورام. يبدو أن نمو الأورام الليفية في الرحم معتمدًا على الهرمونات مثل الإستروجين والبروجيستيرون، لذا في أغلب الحالات، تنحسر الأعراض وقلة حجم ورم العضلات الملساء وهذا يُرى بعد سن اليأس [١]. كما أن زيادة الحمل والخلفية الأثنائية يبدو أنهما يلعبان دورًا في نمو الأورام الليفية في الرحم. للسيدات الأفريقية-الأمريكية قابلية للإصابة بالأورام الليفية في الرحم أكثر تواترًا كما أن الأعراض تبدو أكثر ظهورًا [١]. وبالتقريب تظهر الأعراض على ١٢-٢٥٪ من جميع النساء في سن التناسل [١-٤]. في ١٩٩٠، كجزء من تجربة فحص الأرحام بعد استئصال الرحم



Fig. 5: Intraoperative image of a hysteroscopic myomectomy

الشكل ٥: صورة داخل العملية الجراحية لاستئصال الورم العضلي بواسطة تنظير الرحم

mal vaginal bleeding, such as heavier, longer periods or bleeding between periods (acyclic bleeding) can occur and may lead to anemia. Patients often have a pressure in the lower abdomen, pain during sex or problems with urination or defecation. Moreover, uterine fibroids can be the reason for problems conceiving a pregnancy and for a higher risk of having a miscarriage [7,8]. A rapid growth of uterine leiomyomas is sometimes seen in the first months of a pregnancy and can lead to ischemia and necrosis, which can be the reason for significant pain [9]. Additionally, preterm labor as well as ante- and postpartal blood loss seems to associated with the presence of myomas.

Diagnostic Workup

Initially, a detailed past medical history should be taken with fo-

cus on the main symptoms. A bimanually palpation is necessary to assess the size and the mobility of the uterus followed by a vaginal sonography to confirm the diagnosis of uterine leiomyomas. During a sonography the size as well as the location of uterine leiomyomas should be thoroughly assessed (Fig. 4). Especially in patients with childbearing potential, the relation or distance to the myometrium is of specific interest and should be documented. MRI can be performed as an additional diagnostic method in case that the standard examinations are not sufficient for clear results or as screening for radiologic interventional procedures.

Treatment

An expectative strategy is recommended in asymptomatic patients diagnosed with uterine

بعض الأحيان في الأشهر الأولى من الحمل ويمكن أن يؤدي إلى الإقفار والنخر، اللذان قد يكونا سببًا في الألم ذي الدلالة [٩]. أضف إلى ذلك، الولادة المبكرة بالإضافة إلى النزيف السابق والتالي للولادة والذي يبدو مصحوبًا بوجود الأورام العضلية.

الإجراءات التشخيصية
مبدئيًا، ينبغي أخذ تاريخ طبي سابق مفصل مع التركيز على الأعراض الرئيسية. الجس بكلا اليدين ضروري لتقييم حجم وحركة الرحم متبوعًا بسونار مهبلي لتأكيد تشخيص أورام العضلات الملساء في الرحم. أثناء السونار ينبغي تقييم الحجم بالإضافة إلى موقع أورام العضلات الملساء في الرحم (الشكل ٤). خصيصًا في المرضى اللاتي يُحتمل أن يحملن، تكون العلاقة أو المسافة

أحجامها من بضع مليمتترات فقط حتى ما يزيد عن ٢٠ سنتيمترًا (الشكل ٢ و ٣).

الأعراض
وفقًا لحجمها، موقعها والقابلية للنمو، تُسبب أورام العضلات الملساء في الرحم أعراضًا مختلفة. يمكن أن يحدث نزيف غير طبيعي من المهبل، مثل الدورات الشهرية الأشد ثقلًا وأطول مدة أو النزيف بين الدورات الشهرية (النزيف غير الدوري) وقد يؤدي هذا إلى فقر الدم. يشعر المرضى بضغط في أسفل البطن، ألم أثناء ممارسة الجنس أو مشاكل في التبول أو التبرز. علاوة على ذلك، يمكن أن تكون الأورام الليفية في الرحم سببًا في حدوث مشاكل الحفاظ على الحمل والتعرض لخطر أكبر للإجهاض [٧،٨]. يرى النمو السريع لأورام العضلات الملساء في الرحم في

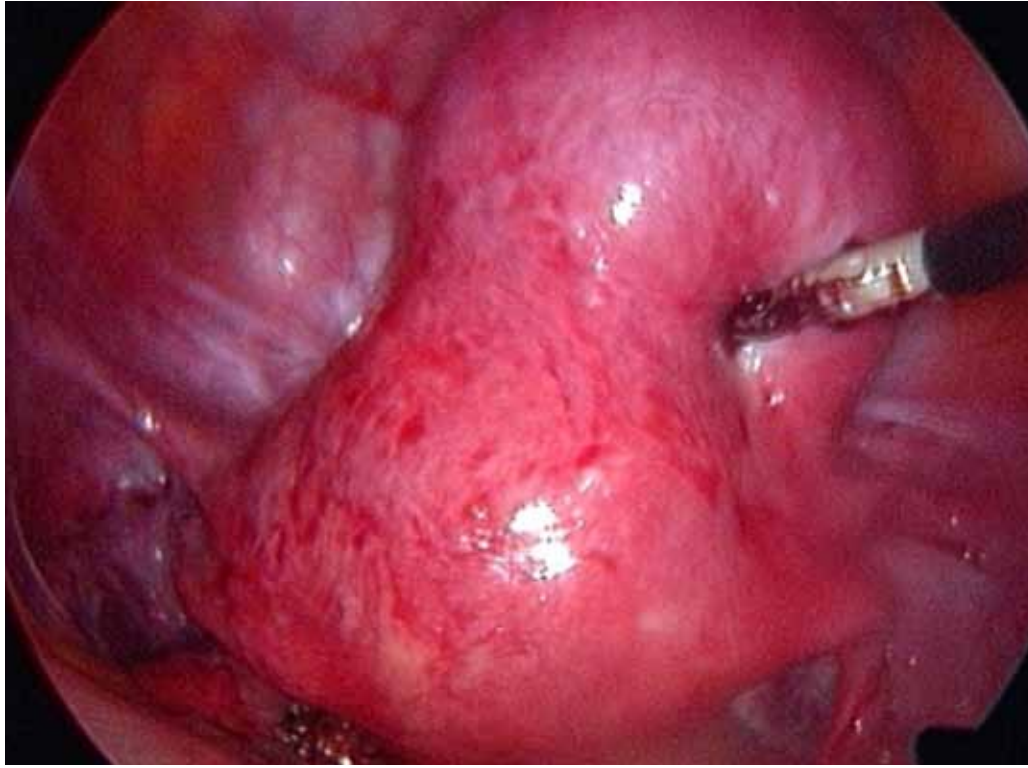


Fig. 6: Intraoperative image of a laparoscopic myomectomy

الشكل ٦: صورة داخل العملية الجراحية لاستئصال الورم العضلي بواسطة تنظير البطن

fibroids. If uterine fibroids cause symptoms, treatment options should be explained and individually discussed depending on the patient's age as well as size and growth tendency of the leiomyoma and existing symptoms. Therapeutic approaches include medical treatment, radiologic interventions and surgery.

Medical Treatment

Conservative management by hormonal treatment is a non-invasive option for uterine fibroids.

Oral Contraceptives:

They can regulate and reduce menstrual bleeding and are an option for patients with acyclic bleeding and prolonged periods. Unfortunately, often a treatment with oral contraceptives is not sufficient to cover all symptoms.

Antigonadotropin:

They lead to a downregulation of estrogen, to an amenorrhea and may result in reduced size of the fibroids [1].

GnRH Agonists:

They affect the pituitary gland as well as the ovarian function comparable to antigonadotropins. Initially a rise in estrogen can be observed but due to a permanent stimulation of the GnRH-receptors the pituitary gland produces less GnRH followed by a consecutive downregulation of estrogen. A size reduction of 35-65% of the leiomyoma has been described [7]. Treatment with GnRH agonists can be intended to improve the patient's general condition and to delay more invasive therapies. However, the use of GnRH agonists can cause serious side effects due to medically induced meno-

العلاج الطبي

العلاج التحفظي بواسطة العلاج الهرموني هو خيار غير باضع لعلاج الأورام الليفية في الرحم.

حبوب منع الحمل الفموية:

يمكن لحبوب منع الحمل الفموية تنظيم وتقليص نزيف الطمث وتُعد خياراً للمرضى اللاتي تعانين من نزيف غير متعلق بالدورة الشهرية وطول فترة الدورة الشهرية.

لسوء الحظ، لا يكون العلاج

باستخدام حبوب منع الحمل الفموية خياراً كافياً لتغطية جميع الأعراض.

مضاد موجهة الغدد التناسلية:

يؤدي إلى التنظيم السفلي للإستروجين، مما ينتج عنه انعدام الطمث وقد يتسبب في تقليص حجم الأورام الليفية [١].

لعزل الرحم ذات أهمية خاصة وينبغي توثيقهما. يمكن إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي كطريقة تشخيصية إضافية في الحالات حيث يكون الفحص القياسي غير كاف للحصول على نتائج واضحة أو كفحص خاص بالإجراءات الإشعاعية الباضعة.

العلاج

يوصى بإجراء استراتيجية توقعية في المرضى اللاتي لا تبدو عليهن أعراض والمُشخصات بالأورام الليفية في الرحم. في حال سببت الأورام الليفية في الرحم أعراضاً، ينبغي شرح خيارات العلاج ومناقشتها مناقشة فردية وفقاً لعمر المريضة بالإضافة إلى حجم وقابلية نمو ورم العضلات الملساء والأعراض القائمة. تتضمن الطرق العلاجية العلاج الطبي، التدخلات الإشعاعية والجراحة.



Fig. 7: Image before incision

الشكل ٧: صورة قبل الشق

pause so that add back therapy might be necessary. In addition osteoporosis can be induced so that long-time-treatment is not recommended. Following end of treatment, a rebound growth of the myoma can frequently be observed.

Ulipristalacetate (UPA):

This medication is a selective progesterone receptor modulator (SPRM) and affects progesterone receptors in the myometrium and endometrium. UPA inhibits ovulation but has only a minimally impact on estrogen and no anti-glucocorticoid impact. Its effect on leiomyomas is antiproliferative, antifibrotic and proapoptotic. In most cases this medication results in an amenorrhea and a reduction in the size of the leiomyomas. Recently, there have been single reports of hepatic failure and liver injuries

in patients taking UPA. Because of this, available data on UPA has been re-evaluated by the authorities. Following this, a long-time interval-therapy should only be considered in situations in which a surgery is not possible whereas the pre-operative short-time treatment is still possible. For all patients under UPA treatment, a close monitoring of liver enzymes needs to be carried out.

Interventional Radiology

Recently, further non-invasive treatment strategies as, „Magnetic Resonance imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound“, also called MR-HIFU or MRgFUS, have been introduced in clinical practice. During this thermoablative therapy the leiomyoma is depicted with the help of a magnetic resonance tomography (MRT). Afterwards focused

التناسلية أعراضًا جانبية خطيرة بسبب عمله كمُحفز لسن اليأس لذلك تُعد إضافة علاج يغطي أثره أمرًا ضروريًا. بالإضافة إلى ذلك يمكن تحفيز هشاشة العظام ولذلك لا يوصى بالعلاج طويل الأمد. يتبع نهاية العلاج، نمو ارتدادي للورم العضلي يُلاحظ بشكل متكرر.

خلات الأوليبريستال:

يُعد هذا العلاج منظم اصطناعي لمستقبل البروجيستيرون ويؤثر على مستقبلات البروجيستيرون في عضل الرحم وبطانة الرحم. يُنَبِّط خلّات الأوليبريستال عملية التبويض ولكن له أثر طفيف فقط على الإستروجين وليس له أي أثر على مضادات القشراني السكري. إن تأثيره على أورام العضلات الملساء هي عدم الانتشار، يعمل كمضاد للتليف ومُحفز للموت الخلوي المبرمج. في معظم الحالات

منشطات الهرمون المُنْتَج لموجهة الغدد التناسلية:

يؤثرون على الغدة النخامية بالإضافة إلى الوظيفة المبيضية مقارنة مضادات موجهة الغدد التناسلية. مبدئيًا تُلاحظ زيادة في مستوى الإستروجين ولكن بسبب التنشيط المستمر لمستقبلات منشطات الهرمون المنتج لموجهة الغدد التناسلية، تنتج الغدة النخامية هرمون منتج لموجهة الغدد التناسلية بنسبة أقل يتبعها تنظيم سفلي متتالي للإستروجين. وُصف تقليص لحجم ورم العضلات الملساء بنسبة ٣٥-٦٥٪ [٧]. يمكن توجيه العلاج بمنشطات الهرمون المُنْتَج لموجهة الغدد التناسلية لتحسين الحالة العامة للمريضة ولتأخير العلاجات الباضعة. على الرغم من هذا، يمكن أن يسبب استخدام منشطات الهرمون المُنْتَج لموجهة الغدد



Fig. 8: Intraoperative image of an abdominal myomectomy

الشكل 8: صورة داخل العملية الجراحية لاستئصال الورم العضلي عبر البطن

ultrasound waves are directed to the leiomyoma to reach a temperature between 60-80 degrees in the tissue inducing necrosis of the myoma cells [4,10]. It is necessary that the patient is monitored in an MRI during the whole procedure in prone position, which can last up to a few hours depending on the size and number of leiomyomas. Following MRI screening, MR-HIFU is only an option for a few patients depending on the

accessibility, location and size of the myoma [4]. Also scars or previous surgeries can be a reason to decide against this form of therapy. Side effects can be back aches, hypotensive episodes, dizziness or nausea as well as discreet injuries of the skin similar to a superficial burn. A recommendation for this therapy cannot be given for women planning a pregnancy since there are no prospective studies proving safety [11]. However several

الجراحة غير ممكنة ولكن ما زال العلاج قصير الأمد السابق للجراحة ممكنًا. يجب على جميع المرضى الخاضعات للعلاج باستخدام خلات الأوبيريستال أن يتلقين ملاحظة عن قرب لإنزيمات الكبد. الأشعة التدخلية مؤخرًا، أدخلت المزيد من استراتيجيات العلاج غير الباضعة مثل، السونار المركز مرتفع الشدة الموجه بالتصوير بالرنين

يتسبب هذا العلاج في انعدام الطمث وتقليص حجم أورام العضلات الملساء. مؤخرًا، كانت هناك تقارير فردية حول فشل الكبد والإصابات الكبدية لدى المرضى اللاتي تتلقين العلاج باستخدام خلات الأوبيريستال. ولهذا السبب، تم إعادة تقييم المعلومات المتوفرة حول حالات الأوبيريستال بواسطة السلطات المختصة. وبعد هذا، ينبغي الاهتمام بالعلاج طويل الأمد فقط في الحالات التي تكون فيها

successful pregnancies have been reported afterwards suggesting a relative safety [12].

Another option is the uterine artery embolization. During this therapy a percutaneous catheter is placed in the uterine artery via the femoral artery and an embolization agent is infused with the aim of reducing the uterine arterial blood flow. This should lead to a reduction in the size of the leiomyoma caused by an occlusion of arteries followed by an infarction of fibroid tissue [13, 14].

Rates for a reduction in size of the leiomyoma at 35-60% have been reported with a reduction of symptoms in 95% of patients [15, 16].

Contraindications for an uterine artery embolization are a pregnancy, pedunculated, subserosal myomas, urogenital infections, an allergy against contrast agents, or a suspected malignant disease. Following the procedure the "postembolization syndrome" is common (2-10%) [17], here the patient may experience pelvic pain and cramping, nausea, vomiting, fever, fatigue, myalgias, malaise, and leukocytosis [18]. These symptoms occur within 48 hours after embolization and usually cease within 3-5 days [18, 19].

Surgery

Until today surgery is the mainstay of all therapies existing for leiomyoma. Aim of surgery is to remove the fibroids or the entire uterus to achieve an almost immediate reduction of symptoms. There are different surgical methods, which are chosen depending on the individual situation of the patient.

Small submucosal leiomyomas can be treated with an operative hysteroscopy (Fig. 5). During this procedure under general anesthesia the myoma is being resected by this vaginal approach. If hypermenorrhea is the dominating problem of the patient endometrial ablation is another option, in which the endometrium is ablated to prevent the menstrual cycle of the endometrium and reduce excessive bleeding mas. During these procedures the surgical risks are very small, however increased intra or postoperative bleeding or, rarely, the perforation of the uterus are possible.

If leiomyomas are not accessible via hysteroscopy, a myomectomy with uterus preservation is the method of choice in patients with childbearing potential [1]. During this surgery the leiomyoma is enucleated from the myome-

الناحية بعد ذلك مما يرجح وجود أمان نسبي [١٢].

خيار آخر هو سد شريان الرحم. أثناء هذا النوع من العلاج يوضع قثطار عبر الجلد في شريان الرحم عن طريق الشريان الفخذي ويتم حقن عامل انسداد آملين أن يقلل تدفق الدم الشرياني للرحم. وسيؤدي هذا إلى تقلص حجم ورم العضلات الملساء بسبب انسداد الشرايين متبوعاً باحتشاء النسيج الليفي [١٣، ١٤]. تم الإفادة بمعدلات تناقص حجم أورام العضلات الملساء عند ٣٥-٦٠٪ مع تقلص الأعراض في ٩٥٪ من المرضى [١٥، ١٦]. إن موانع إجراء سد شريان الرحم هي الحمل، الأورام العضلية المسوقة، وتحت المصلية، عدوى الجهاز البولي التناسلي، حساسية ضد عوامل الصبغة أو مرض خبيث مُرجح وجوده. بعد الإجراء يشيع حدوث «متلازمة ما بعد الانسداد» (٢-١٠٪) [١٧]. هنا قد تعاني المريضة من ألم في الحوض وتقلصات، غثيان، قيء، حمى، إجهاد، آلام عضلية، تعب وارتفاع عدد كريات الدم البيضاء [١٨]. تحدث هذه الأعراض خلال ٤٨ ساعة بعد السد وتراجع غالباً خلال ٣-٥ أيام [١٨، ١٩].

الجراحة

حتى الآن لا تزال الجراحة هي أساس العلاج كله لأورام العضلات

المغناطيسي، المعروف أيضاً باسم MR-HIFU أو MRgFUS، في الممارسات السريرية. أثناء العلاج الحراري بالحث يُصور ورم العضلات الملساء بمساعدة التصوير بالرنين المغناطيسي. وبعد ذلك يتم توجيه موجات السونار المركزة على ورم العضلات الملساء للوصول إلى درجة حرارة بين ٦٠-٨٠ درجة في النسيج وهي تُحفز نخر خلايا الورم العضلي [١٠، ٤]. من الهام مراقبة المريض في التصوير بالرنين المغناطيسي خلال العملية بأكملها في وضع الاستلقاء، ويمكن أن تستمر العملية بضع ساعات وفقاً لحجم وعدد أورام العضلات الملساء. بعد مسح التصوير بالرنين المغناطيسي، يبقى MR-HIFU الخيار الوحيد لبضع مرضى وفقاً لإمكانية الوصول للورم، وضع وحجم الورم العضلي [٤]. كما أن الندوب أو الجروح السابقة قد تكون سبباً في اتخاذ قرار بشأن هذا النوع من العلاج. يمكن للأعراض الجانبية أن تكون آلام الظهر، نوبات انخفاض الضغط، الدوار أو الغثيان بالإضافة إلى الإصابات المتفرقة في الجلد التي تشبه الحرق السطحي. لا يوصى بهذا العلاج للسيدات اللاتي تخططن للحمل حيث أنه لا توجد دراسات تنبؤية تبرهن أمان الإجراء [١١]. على الرغم من هذا، فقد تم الإبلاغ عن العديد من حالات الحمل

trium. Depending on the size and localization the procedure can be done laparoscopically (Fig. 6), if this is not possible then a laparotomy is necessary (Fig. 7 and 8). During laparoscopy the leiomyoma must be morcellated so that the tissue can be removed over the small incisions. Although very small, there is a potential risk for malignancy which would cause a significant impaired prognosis following power morcellation, so that patients have to be carefully counseled regarding this potential risk. Other complications can include injury of other organs or structures and, rarely, excessive bleeding that could require laparotomy and hysterectomy as ultimate approach. In case of subsequent pregnancies a Cesarean section might be necessary depending on the location and size of the fibroid which needs to be clearly stated in the operative report. Furthermore there is, albeit extremely rare, the risk of uterine rupture during pregnancy which can cause maternal and neonatal complications.

If family planning is completed, hysterectomy is a procedure that can be discussed as an alternative. This surgery is possible as a laparoscopic, a vaginal or an abdominal hysterectomy. During a laparoscopic or vaginal

hysterectomy a morcellation might be necessary. Risks of this surgery, next to general risks of surgical procedures, are injury of adjacent organs including the bladder and ureter or structures and, rarely, excessive bleeding. Although the risk of a leiomyosarcoma is only 0,05-0,28% each patient has to be informed that in this case a morcellation could significantly worsen the outcome. Regarding this risk, the safest approach would be an open hysterectomy. With all uterus preserving methods, interventional radiology or surgery, there is a risk of recurrent appearance of growth of leiomyomas followed by the necessity of another therapy [1].

Summary

Uterine leiomyomas are the most common benign tumors of the female pelvis, the lifetime-risk is believed to be 40-80%, but only a fraction of these women have symptoms. Symptoms can be pain, acyclic bleeding, anemia, infertility or complications during pregnancy. The risk that an assumed leiomyoma is a leiomyosarcoma is very low with only 0,05-0,28%. Patients that are diagnosed with uterine fibroids should only receive a therapy if

عبر تنظير البطن (الشكل ٦)، إذا لم يكن هذا ممكناً فيتحتم إجراء بضع البطن (الشكل ٧ و ٨). أثناء تنظير البطن يجب أن يكون ورم العضلات الملساء مُقطّعا بحيث يمكن إزالة النسيج من خلال فتحات شقّية صغيرة. وبالرغم من صغرها، فيوجد احتمال مرجح لحدوث سرطان وسوف يتسبب في حدوث تشخيص عليل جداً بعد التقطيع القوي، ولذلك ينبغي أن يتم تقييم المرضى بحرص بخصوص هذا الخطر المحتمل.

تتضمن المضاعفات الأخرى إصابة الأعضاء أو الهياكل الأخرى و، نادراً، النزيف الشديد الذي قد يتطلب بضع البطن وإجراء استئصال الرحم كحل وحيد. في حالة الحمل التالي للإجراء ينبغي أن تتم الولادة عبر عملية قيصرية وفقاً لموقع وحجم الورم الليفي الذين ينبغي أن يوضح جيداً في تقرير العملية. كما أن هناك، على الرغم من ندرته الشديدة، خطر تمزق الرحم أثناء الحمل والذي قد يسبب المضاعفات لدى الأم وحديث الولادة. إذا كانت الأسرة مكتملة، يمكن مناقشة عملية استئصال الرحم كبدل. إن هذه الجراحة ممكنة عبر استئصال الرحم بالمنظار البطني، المنظار الرحمي المهبل أو البطني. أثناء عملية استئصال الرحم البطنية

الملساء. إن الهدف من الجراحة هو إزالة الأورام الليفية أو الرحم بأكمله للحصول على تقلص فوري للأعراض. توجد أساليب جراحية مختلفة، يتم اختيارها بناءً على الحالة الفردية للمريضة. يمكن علاج أورام العضلات الملساء الصغيرة تحت الغشاء المخاطي بالتنظير الجراحي للرحم (الشكل ٥). أثناء هذا الإجراء وتحت تأثير التخدير الكلي، يتم استئصال الورم العضلي بواسطة هذه الطريقة المهبليّة. في حال كانت زيادة الطمث هي المشكلة الرئيسية لدى المريضة، يكون اجتزاز بطانة الرحم خياراً آخر، حيث يتم اجتزاز بطانة الرحم لمنع حدوث دورة الطمث في البطانة والحد من كمية النزيف المفرط.

أثناء تلك الإجراءات، تكون المخاطر الجراحية صغيرة جداً، وعلى الرغم من ذلك فإن زيادة النزيف داخل العملية أو بعدها أو، نادراً، انثقاب الرحم يُمكن حدوثهما. في حال استحالة الوصول لأورام العضلات الملساء بواسطة التنظير الرحمي، يكون استئصال الورم العضلي مع إبقاء الرحم هي الطريقة المثلى عند المرضى ذوات احتمالية الحمل [١]. أثناء هذه العملية يتم استئصال ورم العضلات الملساء بالكامل من عضل الرحم. وفقاً لحجمه وموقعه يمكن إجراء العملية

there are symptoms present. Medication, radiologic intervention or surgery are treatment options and the individual situation of the patient as well as their preferences should be taken into account when choosing the right treatment. Every uterus preserving therapy has the risk of recurrent growth of leiomyomas so that another therapy might become necessary. A hysterectomy is the only method that eliminates this risk completely. Furthermore it is necessary to discuss the risk of leiomyosarcoma and the consequences if in this case a morcellation is performed.

Literature

1. Stewart, E.A., Uterine fibroids. Lancet, 2001. 357(9252): p. 293-8.
2. Buttram, V.C., Jr. and R.C. Reiter, Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril, 1981. 36(4): p. 433-45.
3. Downes, E., et al., The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. 152(1): p. 96-102.
4. Boosz, A.S., et al., The conservative and interventional treatment of fibroids. Dtsch Arztebl Int, 2014. 111(51-52): p. 877-83.
5. Flynn, M., et al., Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195(4): p. 955-64.
6. Hartmann, K.E., et al., Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyomata. Obstet Gynecol, 2006. 108(4): p. 930-7.
7. Sabry, M. and A. Al-Hendy, Medical treatment of uterine leiomyoma. Reprod Sci, 2012. 19(4): p. 339-53.
8. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril, 2009. 91(4): p. 1215-23.
9. De Carolis, S., et al., Uterine myomectomy in pregnant women. Fetal Diagn Ther, 2001. 16(2): p. 116-9.
10. Stewart, E.A., et al., Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol, 2003. 189(1): p. 48-54.
11. David, M. and M. Matzko, Magnetransonanz-geführter fokussierter Ultraschall* zur Myombehandlung - Ergebnisse des 3. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. 2017.
12. Rueff, L.E. and S.S. Raman, Clinical and Technical Aspects of MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. Semin Intervent Radiol, 2013. 30(4): p. 347-53.
13. Duhan, N., Current and emerging treatments for uterine myoma - an update. Int J Womens Health, 2011. 3: p. 231-41.
14. Ravina, J.H., et al., Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet, 1995. 346(8976): p. 671-2.
15. Worthington-Kirsch, R., et al., The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes. Obstet Gynecol, 2005. 106(1): p. 52-9.
16. Goodwin, S.C., et al., Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. Obstet Gynecol, 2008. 111(1): p. 22-33.
17. Kroncke, T. and M. David, [Uterine artery embolization (UAE) for myoma treatment—results of the 3rd radiologic gynecologic expert meeting]. Rofo, 2010. 182(7): p. 615-7.
18. Society of, O. and C. Gynaecologists of, SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. Int J Gynaecol Obstet, 2005. 89(3): p. 305-18.
19. Günther, R.W., Behandlung von Uterusmyomen durch perkutane Transkatheterembolisation: Ein viel versprechendes Verfahren zum Erhalt des Uterus. Dtsch Arztebl Int, 2002.

Dr. Sophie Fürst (MD)
Dr. Alexander Burges (MD)
Ass.Prof. Dr. Fabian Trillsch (MD)
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)

الليفية بالرحم العلاج فقط في حال وجود الأعراض. الأدوية، التدخل الإشعاعي أو الجراحة هي خيارات علاجية وينبغي الأخذ في الاعتبار بالحالة الفردية للمريضة بالإضافة إلى ما تفضله عند اختيار العلاج السليم. لكل علاج يُبقي على الرحم خطر عودة نمو أورام العضلات الملساء لذلك قد يكون العلاج مرة أخرى ضرورياً. استئصال الرحم هي الطريقة الوحيدة التي تقضي على هذا الخطر بالكامل. كما أنه من الهام مناقشة مخاطر الإصابة بورم العضلات الملساء للحيمي وما يترتب عليه إذا تم إجراء التفتيت في هذه الحالة.

Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospital LMU Munich
Marchioninistrasse 15
81377 Munich, Germany
Phone: ++49-89-4400 0
Fax: ++49-89-4400 76724
sophie.fuerst@med.uni-muenchen.de

أو المهبليّة ينبغي إجراء تفتيت. ومخاطر هذه الجراحة، إضافة إلى المخاطر العامة للعمليات الجراحية، هي إصابة الأعضاء المجاورة التي تتضمن المثانة والحالب أو الهياكل و، نادراً، النزيف الشديد. على الرغم من أن خطر حدوث ورم لحيمي في العضلات الملساء هو ٠,٠٥-٠,٢٨٪ فقط فينبغي إبلاغ كل مريضة أنه في حالة التفتيت فهو قد يؤدي إلى نتيجة أسوأ. وفيما يخص هذا الخطر، يكون الأسلوب الآمن هو استئصال مفتوح للرحم. في ظل وجود جميع طرق الإبقاء على الرحم، الأشعة التدخلية أو الجراحة، يوجد خطر عودة ظهور نمو أورام العضلات الملساء متبوعاً بضرورة علاجها مرة أخرى [١].

الخلاصة

تعتبر أورام العضلات الملساء أشهر الأورام الحميدة للحوض الأنثوي، حيث أن خطر الإصابة بها طوال العمر هو ٤٠-٨٠٪، ولكن يصاب كسر بسيط فقط من تلك النساء بالأعراض. يمكن للأعراض أن تكون ألماً، نزيف في غير فترة الطمث، فقر الدم، انعدام الخصوبة أو مضاعفات تحدث أثناء الحمل. إن خطر تحول ورم العضلات الملساء الحميد إلى ورم العضلات الملساء للحيمي منخفض جداً ويشكل فقط ٠,٠٥-٠,٢٨٪. ينبغي أن تتلقى المريضات المُشخصات بالأورام

State of the Art Modern MRI Fusion Prostate Biopsy

خزعة البروستاتا الدمدمجة مع التصوير بالرنين المغناطيسي الحديث – الأحدث طرازًا

According to the United States Center for Disease Control and Prevention, Prostate cancer (PCa), is the most common and the leading cause of cancer death among men of all race (1). Approximately 1.1 million diagnoses were made worldwide as at 2012 and this incidence is expected to double by the year 2030 (2,3). In Europe alone, about 1 million men with PCa suspicion undergo a standard prostate biopsy per year. Not every diagnosis however, is clinically relevant.

In the bid to curb unnecessary medical procedures due to false positive PCa diagnosis from traditional diagnostic methods, MRI Fusion biopsy, a state-of-the-art technique which allows for early detection, visualization as well as evaluation of especially evasive cancers, has gone a long way to ensure proper informed treatment decisions in recent years. This ground-breaking technique comprises of a software-based co-registration system, with MRI to ultrasound fusion enabling the complete visualisation of the prostate. What sets the MRI

Fusion biopsy apart from conventional methods, is its ability to determine the proportion of men who could safely avoid biopsy and the proportion of men who would be correctly identified to have significant prostate cancer (8).

To establish this fact, a PRECISION (PRostate Evaluation for Clinically Important disease: Sampling using Image-guidance Or Not?) study was conducted on a group of 500 men who were suspected to have PCa. These patients were randomized to undergo either the standard TRUS biopsy approach or to first receive an MRI scan (5). Key eligibility criteria included a PSA of < 20 ng/ml, a digital rectal exam (DRE) $< T2$ and no contraindication to biopsy/MRI (6). In the MRI approach, patients who had an abnormal scan (72% of men), further underwent a targeted biopsy of only the abnormal lesions (5). These lesions were scored on a five-point scoring scale. PIRADS, the scoring system, categorized lesions on a scale of 1 (very low, clinically insignificant) to 5 (clinically significant). The principal result

تصوير بالرنين المغناطيسي للدمج بالسونار مما يتيح التنظير الكامل للبروستاتا. إن ما يجعل تقنية خزعة البروستاتا الدمدمجة باستخدام تقنية التصوير بالرنين المغناطيسي في منأى عن الطرق التقليدية، هي قدرتها على كشف نسبة الرجال الذين سيتجنبون الخزعة بأمان ونسبة الرجال الذين سيتم تحديدهم بشكل صحيح كونهم مصابين بسرطان البروستاتا النشط (8).

ولتحقيق هذا الواقع، تم عمل دراسة PRECISION (تقييم غدة البروستاتا للكشف عن أمراض هامة سريريًا: تؤخذ العينات باستخدام أو بدون الإرشاد التصويري؟) على مجموعة مكونة من ٥٠٠ رجل احتُملت إصابتهم بسرطان البروستاتا. اختُير هؤلاء المرضى عشوائيًا للخضوع إما للخزعة القياسية عبر المستقيم أو لتلقي الفحص باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي أولاً (٥). تتضمن الخصائص التأهيلية الرئيسية مستوى مستضد سرطان البروستاتا > ٢٠ نانوجرام/مل، فحص المستقيم بالأصابع $T2 >$ وعدم وجود موانع للخزعة/

وفقًا لمركز الولايات المتحدة للتحكم بالأمراض والوقاية منها، يُعد سرطان البروستاتا من أكثر أسباب الوفاة جراء السرطان انتشارًا وريادة بين الرجال من جميع الأعراق (١). شُخص ما يقرب من ١,١ مليون حالة حول العالم عام ٢٠١٢ ومن المتوقع تضاعف هذا الورد بحلول عام ٢٠٣٠ (٢,٣). في أوروبا وحدها، يخضع ما يقرب من مليون رجل باحتمالية إصابتهم بسرطان البروستاتا لخزعة قياسية من البروستاتا سنويًا. ولكن على الرغم من هذا، فليس كل تشخيص يُعد ذا صلة.

للحد من الإجراءات الطبية غير الضرورية بسبب التشخيص الإيجابي الخاطئ لسرطان البروستاتا جراء طرق التشخيص التقليدية، سلكت تقنية خزعة البروستاتا الدمدمجة مع التصوير بالرنين المغناطيسي، للتحديد المبكر وتنظير وتقييم السرطانات المتملصة خصيصًا، طريقًا طويلاً لتأكيد قرارات العلاج المثلى في السنوات الأخيرة. تتكون هذه التقنية الريادية من نظام تسجيل مشترك قائم على البرمجة، مع



Fig. 1

الشكل ١

of the study was detection rate of clinically significant cancer of 38% while the standard TRUS approach resulted in 26% detection rate of significant cancer (5). This study thus led to the conclusion that, the MRI-targeted biopsy strategy leads to lesser patients requiring biopsy, lesser biopsy core requirement and more men with clinically significant cancer being identified.

Subsequently, The PROMIS (Prostate MR imaging study) was conducted to analyse the repercussion for those patients who had clinical suspicions of prostate cancer but nonetheless had a normal MRI scan. These group of patients did not receive any biopsy. The concern therefore was, were clinically significant cancers being possibly missed by not offering biopsy (5)? Data from PROMIS showed that, an MRI with no suspicious lesions visible may potentially prevent unwarranted TRUS biopsies in 28% of men; 21% would be justified based on the true negative results, however 7% would not be justified based on false negative (FN) results (7).

This study indicates remarkably better sensitivity and negative predictive value for clinically important prostate cancer.

This cutting-edge technique has for the past two years been established at the University Hospital Schleswig-Holstein. It is an outpatient procedure that ensures the shortest possible hospital stay and patients are allowed to return home on the same day. The procedure itself is done under general anaesthesia. This ensures that patients are not subjected to any form of pain and discomfort.

During the intervention, a previously carefully interpreted and annotated highest quality MRI scan is fused with real-time ultrasound using a digital overlay (4). This results in a three-dimensional recreation of the prostate, with clearly demarcated areas of interest. Spatial tracking of the ultrasound probe through mechanical or electromagnetic means, allows accurate placement of a needle guide relative to the three-dimensional reconstruction, guaranteeing precision (4).

التصوير بالرنين المغناطيسي (٦). في تقنية التصوير بالرنين المغناطيسي، يخضع المرضى الذين حصلوا على نتيجة فحص شاذة (٧٢% من الرجال) لخزعة هادفة أخرى للبؤر الشاذة فقط (٥). سُجلت تلك الآفات على مقياس من خمس نقاط. PIRADS، نظام التسجيل، قسم الآفات إلى فئات على مقياس من ١ (منخفض جداً، ليس ذو دلالة طبية) إلى ٥ (ذو دلالة طبية). النتيجة الرئيسية للدراسة كانت كشف معدل السرطان ذي الدلالة السريرية بـ ٣٨% بينما نتج الفحص القياسي عبر المستقيم في معدل كشف مساوٍ لـ ٢٦% للسرطان ذي الدلالة السريرية (٥). أدت هذه الدراسة إلى استنتاج، أن استراتيجيات الخزعة بالتصوير بالرنين المغناطيسي الهادفة إلى تخفيض عدد المرضى الذين يتطلبون الخزعة، تخفيض متطلبات الخزعة الجراحية وتحديد المزيد من الرجال المصابين بالسرطان ذي الدلالة السريرية. وكنيجة لذلك، أُجريت دراسة PROMIS (دراسة التصوير بالرنين المغناطيسي على البروستاتا) لتحليل المضاعفات التي حدثت

لهؤلاء المرضى ممن أثار الشك سريرياً حول إصابتهم بسرطان البروستاتا ومع ذلك كانت نتيجة الفحص بالتصوير بالرنين المغناطيسي طبيعية. لم تتلق تلك المجموعة من المرضى أي خزعة. كان القلق حينذاك هو، هل كانت الإصابات بالسرطانات ذات الدلالة السريرية قد تم إغفالها بعدم إجراء الخزعة (٥)؛ أظهرت المعلومات من PROMIS أن، التصوير بالرنين المغناطيسي غير النام عن آفات مُقلقة مرئية قد تمنع الخزعات القياسية عبر المستقيم غير المضمونة في ٢٨% من الرجال، ٢١% منهم يتم تفسيرهم وفقاً لنتائج سلبية حقيقية، وعلى الرغم من ذلك لن يتم تفسير ٧% وفقاً للنتائج السلبية الكاذبة (٧). توضح هذه الدراسة حساسية أفضل وقيمة تنبؤية سلبية لسرطان البروستاتا الهام سريرياً.

طبقت هذه التقنية العصرية على مدار العامين السابقين في المستشفى الجامعي بشليفينج-هولشتاين. إنه إجراء يتم في العيادة الخارجية ويضمن أقصر فترة إقامة بالمستشفى كما يُسمح

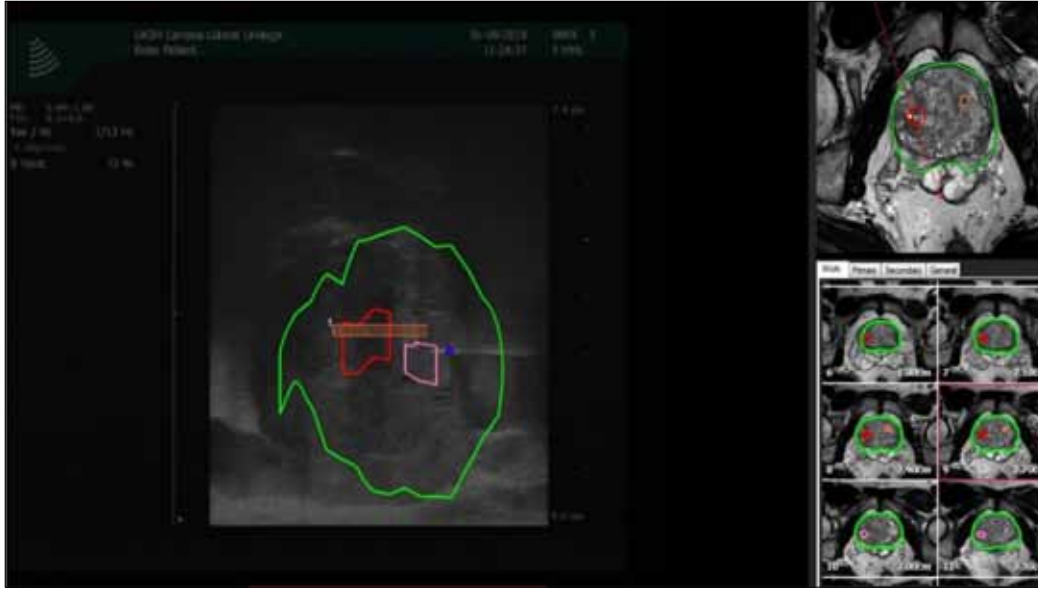


Fig. 2: Real time Ultrasound image of biopsy needle (blue dot) being directed towards target lesion.

الشكل ٢: الصورة الفورية بالسونار لخزعة الإبرة (النقطة الزرقاء) الموجهة تجاه الآفة المستهدفة.

The fusion-biopsy takes a trans perineal approach which most importantly, reduces the risk of infections. 12 random biopsies are taken including the target area in the case of more than one region of interest.

Over 70 patients have been biopsied at the Department of Urology at University Hospital Schleswig-Holstein using this method. Preliminary data based on patients biopsied in 2018, indicates a high percentage of clinically significant cancer detection. Current figures include an almost 100% detection rate of PIRADS 5 PCa. A PIRADS 4 detection rate of 70%. A PIRADS 3 detection rate of 30% and finally 0% PIRADS 1 and 2 rate.

The MRI fusion biopsy has several merits compared to the standard biopsy procedures. Exacerbations due to repetition of PSA testing, lower thresholds for biopsy, excess core sampling and needless repetition of biopsy after initial nega-

tive outcomes are minimised drastically. This technique also results in less bleeding, less pain, minimized complication and infection risks and short hospital stays. A 30-day patient follow up revealed that, fusion biopsied patients fared better in contrast to patients who received the standard TRUS procedure. The latter reported incidents of haematuria and haematospermia among other complaints (6). The main setback with the TRUS guided biopsy is the guiding of the core needle to the prostate as a whole instead of specific areas of interest and thus causes systematic sampling errors (3). This therefore leads to the risk of under-treating more aggressive disease due to its limitations.

The era of blind random prostate biopsy is vanishing, especially in those men with previous biopsy and a PSA ranging from 2-10 ng/ml. MRI fusion does not only add precision to PCa diagnosis by

خضع أكثر من ٧٠ مريض للخزعة في قسمنا باستخدام هذه الطريقة. توضح المعلومات المبدئية بناءً على المرضى الذين أجروا الخزعة في عام ٢٠١٨، وجود نسبة مئوية عالية لتحديد السرطان ذي الدلالة السريرية. تتضمن الأشكال الحالية معدل كشف يقترب من ١٠٠% لنظام التسجيل الخاص بسرطان البروستاتا الفئة ٥. نظام تسجيل من الفئة ٤ بمعدل كشف ٧٠%. نظام تسجيل من الفئة ٣ بمعدل كشف ٣٠% وأخيراً نظام تسجيل بمعدل كشف ٠% من الفئة ١ و ٢. للخزعة المدمجة بالتصوير بالرنين المغناطيسي العديد من الفضائل مقارنة بإجراءات الخزعة القياسية. إن التفاقمات الناتجة عن تكرار اختبار المستخذ السطحي لسرطان البروستاتا، المستويات أكثر انخفاضاً للخزعة، زيادة الاختبار الجوهري وتكرار الخزعة دون إبرة بعد الحصول على نتائج مبدئية سلبية قد تقلصت بشدة. كما نتج عن هذه التقنية أيضاً نزيف

للمرضى بالعودة لمنازلهم في نفس اليوم. يتم الإجراء نفسه تحت تأثير التخدير الكلي. وهذا يضمن عدم تعرض المرضى لأي نوع من أنواع الألم وعدم الراحة.

أثناء الإجراء، يتم دمج تصوير سابق بالرنين المغناطيسي ذي أعلى جودة وأدق تفسير مع السونار الفوري باستخدام الترفيد الرقمي (٤). ينتج عن هذا تصوير ثلاثي الأبعاد لغدة البروستاتا، مع التحديد الواضح لمناطق الاهتمام. يسمح التعقب الفراغي لمسبار السونار عبر الطرق الميكانيكية أو الكهرومغناطيسية بالتوضيع الدقيق لإبرة إرشادية متعلقة بإعادة الهيكلة ثلاثية الأبعاد، مما يضمن الدقة (٤). تسلك الخزعة المدمجة أسلوباً عابراً للعجاني وتكمن أهميته في أنه يقلص من مخاطر العدوى. أخذت ١٢ خزعة عشوائية تتضمن المنطقة المستهدفة في حال وجود أكثر من منطقة هامة.

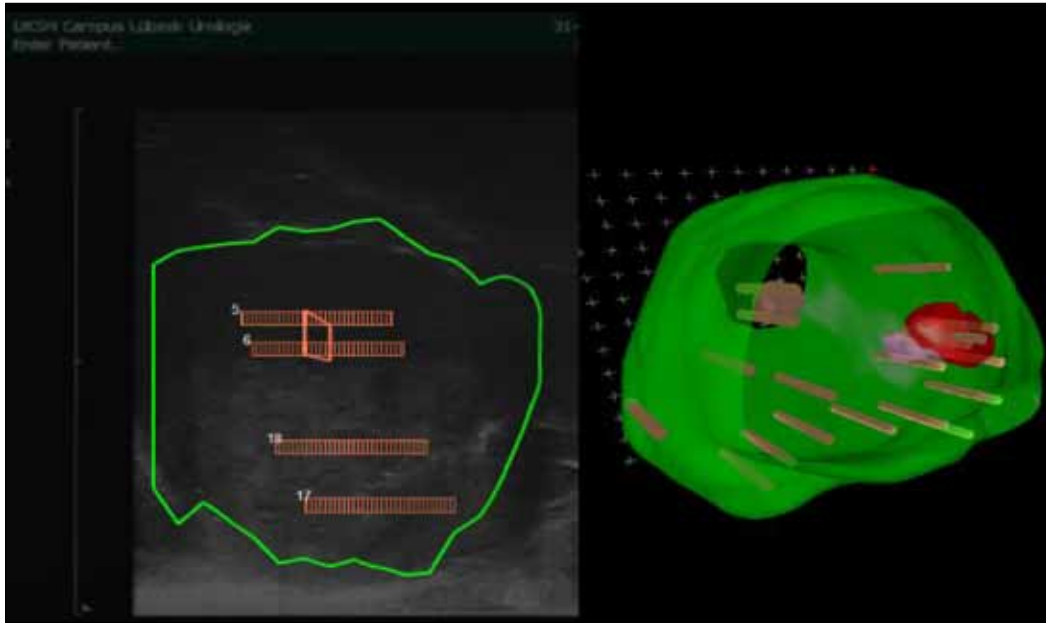


Fig. 3: 3-Dimensional representation of biopsied sites. Targeted vs Standard

الشكل ٣: التمثيل ثلاثي الأبعاد لمواقع الخزعة. الموجهة مقابل القياسية

actually identifying the area of concern and aiming for it but it's definitely also an innovative approach, that enables avoidance of surgery where surgery won't be of benefit or prolong life. Diagnosing of cancer that other interventions have been unable to find and reduction in cases of patients diagnosed with insignificant cancers is definitely revolutionary.

References

1. Division of Cancer Prevention and Control C for DC and P. CDC - Prostate Cancer Statistics [Internet]. cdc.gov. 2018 [cited 2018 Sep 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/>
2. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, L. Bourke, P. Cornford, M. De Santis, S. Gillessen, A. Govorov, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière TW. Prostate Cancer [Internet]. uroweb.org. Available from: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#3_1
3. Barrett T. What is Multiparametric-MRI of the Prostate and Why Do We Need It ? J Imaging Interv Radiol [Internet]. 2015;1:1-5. Available from: <http://interventional-radiology.imedpub.com/>
4. Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Taneja SS. MRI-fusion biopsy: the contemporary experience. Transl Androl Urol [Internet]. 2017;6(3):483-9. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15067/15456>
5. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi

- M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med [Internet]. 2018 May 10 [cited 2018 Sep 3];378(19):1767-77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801993>
6. Vega J. PRECISION: MRI-targeted biopsy strategy leads to fewer men needing biopsy – EAU18 Copenhagen [Internet]. eau18.uroweb.org. 2018 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://eau18.uroweb.org/precision-mri-targeted-biopsy-strategy-leads-to-fewer-men-needing-biopsy/>
7. Schoots IG, Roobol MJ. From PROMIS to PRO-MRI in primary prostate cancer diagnosis. Transl Androl Urol [Internet]. 2017;6(3):604-7. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15267/15474>
8. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet [Internet]. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY license; 2017;389(10071):815-22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)

Ewurakua K. Afful
Prof. Dr. Axel S. Merseburger (MD,PhD)
Ass.Prof. Dr. Mario W. Kramer (MD)

بين ٢-١٠ نانوجرام/مل. إن تقنية التصوير المدمج بالرنين المغناطيسي لا يضيف الدقة فقط لتشخيص سرطان البروستاتا عبر التحديد الواقعي لمنطقة المشكلة واستهدافها، لكنه أيضًا له مسلكًا ابتكاريًا بالطبع، وهو يسمح بتجنب الجراحة حيث لا تكون الجراحة ذات نفع أو إطالة للعمر. إن تشخيص السرطان الذي عجزت الإجراءات الأخرى عن اكتشافه والحد منه في حالات المرضى المُشخصين بسرطانات غير ذات دلالة هو أمر ثوري بكل تأكيد.

Department of Urology
Campus Lübeck, University Hospital
Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck, Germany
Phone: ++49-451-500 43601
Fax: ++49-451-500 43604
Axel.Merseburger@uksh.de
www.urologie.uni-luebeck.de

أقل، ألم أقل، تقلص المضاعفات ومخاطر العدوى وقصر مدة الإقامة في المستشفى. أوضحت متابعة المرضى لمدة ٣٠ يوم أن، المرضى الخاضعين لخزعة مدمجة أفضل مقارنة بالمرضى الذين تلقوا الإجراء القياسي عبر المستقيم. أفاد الأخير بورود من الدم في البول والدم في المنى إلى جانب شكاوى أخرى (٦). إن العثرة الرئيسية في طريق الخزعة القياسية الموجهة عبر المستقيم هي توجيه الإبرة الجوهريّة للبروستاتا ككل بدلاً من مناطق الاهتمام الخاصة مما يترتب عليه أخطاء شاملة في العينة (٣). وهذا بالتبعية يؤدي إلى خطر العلاج غير الكافي لمرض أكثر عدوانية بسبب قيوده.

إن عصر الخزعة العشوائية العمياء من البروستاتا قد شارف على الفناء، وبخاصة عند الرجال الذين خضعوا لخزعة سابقة حيث كان معدل المستضد السطحي لسرطان البروستاتا يتراوح

Modified Urschel Manoeuvre for the Surgical Management of Late-Diagnosed Traumatic Oesophageal Ruptures

طريقة أرشل المعدلة للعلاج الجراحي لتمزقات المريء الرضخية متأخرة التشخيص

Introduction

Traumatic oesophageal ruptures are a rare but life-threatening entity. They are mostly caused iatrogenically (>50%, [1], [table 1]). The fast and correct management of these patients is essential but difficult, often resulting in a prolonged diagnostic and therapeutic process. Therefore, in this paper we want to illustrate a surgical method to treat late-diagnosed thoracic oesophageal ruptures.

Presentation of Case

A case of an iatrogenic esophageal rupture caused by the placement of a Sengstaken-Blakemore-tube in a patient is presented.

Discussion

To our mind, late-diagnosed unreconstructable oesophageal ruptures that have already lead to mediastinitis should be

treated primarily by the modified Urschel manoeuvre as this can be seen as a last resort in order to survive mediastinitis.

By this, we mean the distal ligation of the oesophagus and the resection in the lower posterior mediastinum, the partial resection of the insufficiency, lavage and drainage of the mediastinum, repositioning the patient intraoperatively and shifting the apical end into the subcutis into infraclavicular position. A salivary fistula and feeding tube should also be established.

Conclusion

Out of date thoracic oesophageal lesions are rare but not inexistent. We illustrate a surgical technique that can be recommended for these cases with good outcome without reservations.

متأخرة التشخيص التي أدت بالفعل

لالتهاب المنصفي مبدئياً بواسطة طريقة مارشل المعدلة حيث يمكن رؤية هذا كملجأ أخير للنجاة من التهاب المنصفي.

وبهذه الطريقة، فنحن نقصد ربط الطرف الأقصى للمريء والاستئصال الجزئي في المنصفي السفلي الخلفي، الاستئصال الجزئي لعدم الكفاءة، إرواء وتصريف المنصفي، إعادة وضع المريض داخل العمليات وتحويل الطرف القمي من تحت الجلد حتى الموضع السفلي للترقوة. يجب إجراء ناسور لعابي وأنبوب تغذية أيضاً.

الاستنتاج

إن آفات المريء الصدري القديمة نادرة ولكنها ليست غير موجودة. نحن نشرح تقنية جراحية يمكن التوصية بها للحالات ذات الناتج الجيد بدون ملاحظات.

مقدمة

إن تمزقات المريء الرضخية نادرة لكنها مشكلة تهدد الحياة. وهي علاجية المنشأ في أغلب الأحيان (<50%، [١]، [الجدول ١]). إن العلاج السريع والسليم لهؤلاء المرضى ضروري لكنه صعب، ينتج عنه عادة عملية تشخيص وعلاج طويلة. ولذلك، فنحن نود أن نشرح في هذا المنشور طريقة جراحية لعلاج تمزقات المريء الصدرية متأخرة التشخيص.

تمثيل الحالة

يتم تمثيل حالة من تمزق المريء علاجية المنشأ والناشئة عن وضع أنبوب سينجستاكين - بلاكمور في المريض.

المناقشة

بحسب ما نعرفه، فينبغي علاج تمزقات المريء غير المعاد هيكلتها

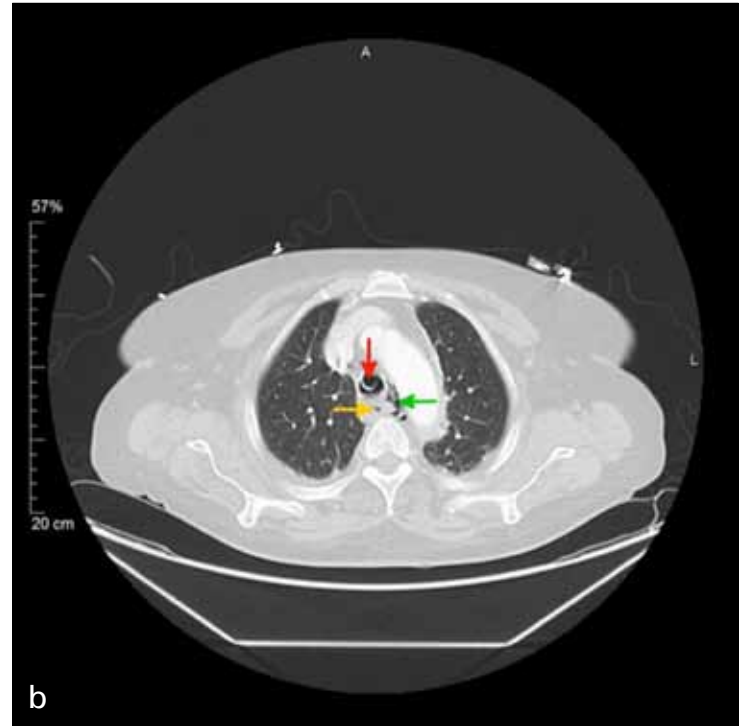
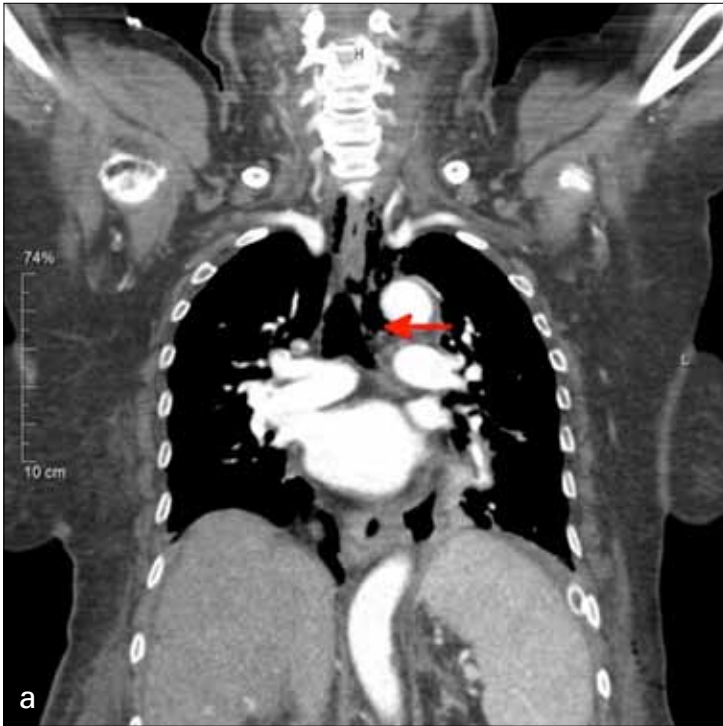


Fig. 1: CT a) Mediastinal emphysema; b) Trachea with intubating tube (red), perforated oesophagus (yellow) and mediastinal emphysema (green)

الشكل ١: الأشعة المقطعية (أ) نفاخ منصفى؛ (ب) الرغامى وبداخله أنبوب (أحمر)، المريء المثقوب (أصفر) والنفاخ المنصفى (أخضر)

Keywords

oesophageal laceration/therapy
• oesophageal rupture • iatrogenic oesophageal rupture
• oesophageal perforation/therapy • Urschel manoeuvre • Sengstaken Blakemore tube • surgical management

Introduction

Oesophageal ruptures are a rare entity in the everyday clinical routine. More than half of all cases are caused iatrogenically [1], [Tab. 1], and their number rises, especially since endoscopic procedures are becoming more common. Other common causes are spontaneous perforation (Boerhaave's syndrome, 13%), ingestion of a foreign body (12%) or other external trauma (9%) [2]. In our ward, we see mostly perforated oesophageal tumours with toxic empyema or traumatic ruptures caused either diagnos-

tically or therapeutically.

The mortality of oesophageal ruptures is high and there is a need for a fast therapeutic approach as it determines prognosis significantly. Early management of these patients is essential, but difficult, and differs in respect to localisation (cervical, thoracic, abdominal), thus often leading to prolonged diagnostic processes. This prompted us to illustrate a surgical technique to treat late-diagnosed thoracic oesophageal ruptures; we will do so via a case report concerning complication of the placement of a Sengstaken Blakemore tube for varicous bleeding.

Case Report

A 77 year old woman was admitted to our hospital as an emergency case, presenting initially with symptoms of acute varicous bleeding from the

الإجراءات التشخيصية أو العلاجية.

إن معدلات الوفاة جراء تمزقات المريء مرتفعة وتوجد حاجة لطريقة علاجية سريعة تحدد التشخيص بشكل ملحوظ. إن العلاج المبكر لهؤلاء المرضى ضروري، ولكنه صعب ويختلف وفقاً لموقعه (عنقي، صدري، بطني)، ومن ثم فهو يؤدي عادة إلى عمليات تشخيصية مطولة. وهذا قد ألهنا لشرح تقنية علاجية لعلاج تمزقات المريء الصدري متأخرة التشخيص؛ سنقوم بهذا عبر تقرير حول حالة يرتكز على مضاعفات وضع أنبوب سينستاكين بلاكيمور لنزيف الدوالي.

تقرير الحالة

سيدة تبلغ من العمر ٧٧ عاماً حُجزت في مشفانا كحالة طوارئ، كانت أعراضها الأولية هي النزيف الحاد من دوالي أسفل المريء. كانت الأحوال السابقة التي لا زالت

الكلمات الرئيسية

تهتك / علاج مريئي • تمزق مريئي
• تمزق مريئي علاجي المنشأ • ثقب/ علاج المريء • طريقة مارشل
• أنبوب سينجستاكين بلاكيمور
العلاج الجراحي

مقدمة

إن تمزقات المريء هي مشاكل نادرة في الروتين السريري اليومي. تحدث أكثر من نصف الحالات بالكامل جراء منشأ علاجي [١]، [الجدول ١]، ويرتفع عددها، وبخاصة منذ زيادة شيوع الإجراءات التنظيرية. إن الأسباب الشائعة الأخرى هي الثقب التلقائي (متلازمة بويرهااف، ١٣٪)، ابتلاع جسم غريب (١٢٪) أو إصابة خارجية أخرى (٩٪) [٢]. في جناحنا، نرى أغلب أورام المريء الثاقبة مصحوبة بالدبيلة السامة أو التمزقات الرضخية الناتجة إما عبر



Fig. 2: Damaged distal thoracic oesophagus intraoperatively

الشكل ٢: تلف الجزء القاصي من المريء الصدري داخل العملية



Fig. 3: Mobilized proximal undamaged oesophagus

الشكل ٣: تحريك المريء الداني غير التالف

lower oesophagus. Pre-existing conditions were dominated by end-stage liver failure Child C with a high ammonium level and septic shock. Moreover, the patient suffered from heart insufficiency with CHD and COPD. Due to these various comorbidities, several medical attempts to control or stop the bleeding were unsuccessful. Therefore, it was decided to place a Sengstaken Blakemore tube for bleeding control. Some hours after intubating, the patient presented again light symptoms of bleeding, discrete signs of infection and an emphysema of the cervical soft tissue which we diagnosed clinically and confirmed by CT [Fig. 1]. Apart from the large paraoesophageal and oesophageal varices which had been the indication for the tube and signs of a highly advanced liver cirrhosis compatible with

liver failure stage Child C, the CT scan showed a huge emphysema of the mediastinum and an oesophageal perforation measuring 10 cm, starting at the aortic arch and ending paraaortic supraphrenic on the left side. The oesophageal laceration was evaluated endoscopically using oesophago-gastroscopy, stating clearly that the tear was caused by the misplacement of the Sengstaken Blakemore tube. Because of the overall very critical situation, restoring the left-sided hemi-thorax via thoracotomy at the fifth intercostal space was indicated. Intraoperatively we saw a damaged oesophagus (the rupture now being approximately 12 hours old) [Fig. 2] that was resected at a length of 5 cm and channelled to the skin. The left-sided hemi-thorax was drained and closed up.

الأنبوب بالإضافة إلى علامات تلف الكبد المتقدم جداً والذي سببه هو المرحلة ج من فشل الكبد، أوضحت الأشعة المقطعية وجود نفاخ ضخم للمنصفي وثقب مريئي حجمه ١٠ سم يبدأ من القوس الأبهرى وينتهي في الجانب أعلى الحجاب الحاجز الجار أبهرى على الجهة اليسرى. تم تقييم التهتك المريئي بواسطة التنظير وباستخدام التنظير المريئي المعدي، والذي أفاد بوضوح أن التمزق كان سببه الوضع غير السليم لأنبوب سينجستاكين بلاكمور. وبسبب الموقف العام الغاية في الحرج، فقد أشرنا بأهمية بضع الصدر لاستعادة نصف الصدر الأيسر عند الفراغ الخامس البين أضلعي. وقد رأينا داخل العمليات مريئاً تالفاً (كان التمزق الآن عمره أكثر من ١٢ ساعة) [الشكل ٢] والذي استئصل عند طول ٥ سم

تعاين منها هي فشل الكبد ذي المرحلة ج النهائية، فيروس ج مع ارتفاع مستوى النشادر وصدمة انتانية. كما أن المريضة عانت من عدم كفاءة وظائف القلب في ظل وجود مرض القلب المزمن ومرض الانسداد الرئوي المزمن. وبسبب كل هذه المرضيات المصاحبة، اتخذت عدة محاولات طبية للتحكم بالنزيف أو إيقافه ولكنها جميعاً باءت بالفشل. ولذلك، قررنا وضع أنبوب سينجستاكين بلاكمور للسيطرة على النزيف. بعد مرور عدة ساعات من وضع الأنبوب، جاءت المريضة مرة أخرى بنزيف خفيف، علامات مختلفة من العدوى ونفاخ في النسيج الرخو العنقي والذي شخصناه سريريًا وتأكدنا من التشخيص بواسطة الأشعة المقطعية [الشكل ١]. بعيداً عن الدوالي جار المريء والمريئية الكبيرة التي على إثرها وضعنا

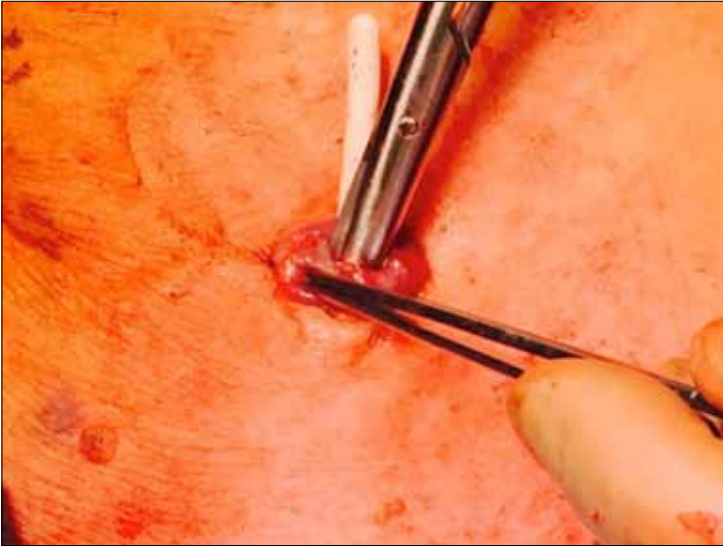


Fig. 4: Oesophagus channelled to the skin

الشكل ٤: تقنين المريء وإيصاله بالجلد

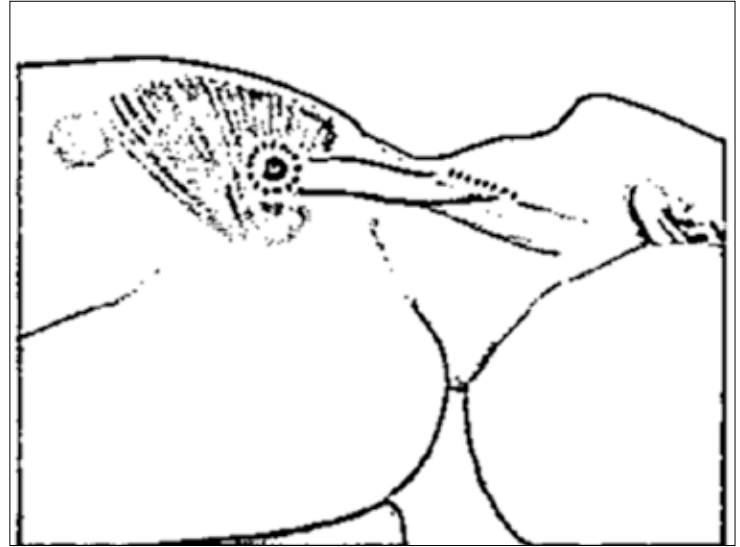


Fig. 5: Schematic oesophagus channelled to the skin [8]

الشكل ٥: تقنين المريء التخطيطي وإيصاله بالجلد [٨]

The distal part of the remaining oesophagus was closed using a stapler and sewed over because of the extensive (para)oesophageal varices. The media-stinum was cleaned, debrided and lavaged. The ruptured and destroyed oesophageal tissue was mobilised in its paraoesophageal surroundings [Fig. 3], infracarinal and infraaortic, taking care of the N. laryngeus on the left side. The left hemi-thorax was closed, the patient repositioned and a cervical cut-down on the left side was performed. Protecting the anatomical structures, the oesophagus was looped and separated from the mediastinum. After complete mobilisation it was shifted into the subcutis and fixed and channelled 7 cm distal of the clavicle as an oesophageal fistula oesophagoenterocutaneously [Fig. 4]. Furthermore we established a

feeding tube via stomach doing a mini-laparotomy. The postoperative course concerning the thoracic situs was regular and there was no evidence of bacteria in the intraoperative wound. Nevertheless, due to the end-stage liver failure Child C and other severe comorbidities including a septic state, the patient died 10 days after the operation.

Discussion

Lesions of the thoracic oesophagus following diagnostic or therapeutic procedures are rare, and clinical evidence concerning management of these lesions is limited. There are some case reports resulting from the experience of various surgical procedures. Primary closure of the thoracic oesophagus, no matter if on the left side or the right, should in general be realised in a

ذلك إدخال أنبوب تغذية عبر المعدة عبر بضع مُصغر للبطن. كان مسار ما بعد الجراحة المتعلق بحالة الصدر منتظماً ولم يكن هناك وجود للبكتيريا في الجرح داخل العملية. وعلى الرغم من هذا، وبسبب فشل الكبد ذو المرحلة النهائية ج والمرضىات الأخرى بما فيها الحالة الإنتانية، توفيت المريضة بعد مرور ١٠ أيام من العملية.

المناقشة

إن آفات المريء الصدري التابعة لإجراءات تشخيصية أو علاجية نادرة، كما أن الدلالة السريرية المتعلقة بعلاج تلك الآفات محدودة. توجد بعض التقارير عن الحالات الناتجة من تجربة الإجراءات الجراحية المتنوعة. ينبغي القيام عموماً بالإغلاق الأولي للمريء الصدري، بصرف النظر عن كونه

ووصل بقناة إلى الجلد. تم تصريف نصف الصدر الأيسر وإغلاقه. تم إغلاق الجزء الأقصى مما بقي من المريء باستخدام كباس وخيط بأكمله بسبب الدوالي (الجار) المريئية العنيفة. تم تنظيف المنصفي، وإنضاره وترويته. تم تحريك النسيج المريئي الممزق والتالف في محيطاته الجار مريئية بلعومية [الشكل ٣]، أسفل التجويف الحدي وأسفل الأبهري، مع أخذ الحيلة من العصب الحنجري على الجانب الأيسر. أُغلق نصف الصدر الأيسر وأعيد توضع المريضة وأُجري تقليص عنقي على الجانب الأيسر. ولحماية البنية التشريحية، لُف المريء وفُصل عن المنصفي. بعد التحريك الكامل للمريء انتقل إلى تحت الجلد وتم تثبيته وتقنيه بمسافة ٧ سم أقصى الترقوة كناسور مريئي أو ناسور مريئي معوي جلدي [الشكل ٤]. أضف إلى

Table 1: Classification of traumatic oesophageal perforations/ruptures

| Classification of Traumatic Oesophageal Perforations / Ruptures |
|---|
| <p>Concerning aetiology [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> - emetogenic rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome) - traumatic oesophageal lesions (rupture/ perforation): <ul style="list-style-type: none"> • iatrogenic/instrumental • by foreign body • due to external trauma - special types (secondary perforations): perforating tumour, perforating ulcer <p>Concerning localization [3,4]</p> <ul style="list-style-type: none"> - cervical - thoracic - abdominal <p>Primary vs. secondary lesion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Healthy organ - predamaged organ/tissue (e.g. due to achalasia, carcinoma, peptic stenosis) |

الجدول ١: تصنيف الثقوب/التمزقات المريئية الرضخية

timeframe of six hours following the incident. Because of its complexity and insecurities during the diagnostic-therapeutical approach, it often takes quite an amount of time to detect an oesophageal lesion.

There are different surgical procedures described in the literature [5,6], which originally go back to the illustration of the Urschel manoeuvre about 30 years ago [7]. However, in our opinion management has changed and an out of date, unreconstructable oesophageal rupture that has already lead to mediastinitis should be treated surgically, primarily by the modified Urschel manoeuvre. By this, we mean the distal ligation of the oesophagus close to the diaphragm and the resection in the lower posterior mediastinum with respect to anatomical leading structures – vagus nerve, pericardium and recurrent laryngeal nerve; the partial resection of the insufficiency, lavage and drainage of the mediastinum with closure of the hemi-thorax, reposition-

ing the patient intraoperatively, cervical mobilisation of the apical oesophagus and luxation between trachea and oesophagus itself, apical exenteration and finally shifting the apical end into the subcutis into infraclavicular position on the left side [Fig. 5].

A longer potentially not-damaged proximal oesophagus renders possible a two-stage reconstruction via lifting and mobilisation of the stomach. The reconstruction of the excluded oesophagus can be done before it is shifted into subcutaneous position. Via salivary fistula, swallowing can be restrained and the saliva can be drained.

A feeding tube should be introduced promptly into the abdomen; this could also be done via mini-laparotomy/-scopy while disconnecting the thoracic oesophagus' passage if the patient is clinically stable.

Hence, the modified Urschel manoeuvre can be seen as a last resort for these patients in

إغلاق نصف الصدر، إعادة توضيع المريضة داخل العمليات، التحريك العنقي للجزء القمي للمريء ووضعه بين الرغامى والمريء نفسه، اجتثاث الأحشاء القمية وأخيرًا تحويل النهاية القمية لتحت الجلد في وضع أسفل الترقوة على الجانب الأيسر [الشكل ٥].

يعطي المريء الداني الأطول غير التالف إمكانية إجراء عملية إعادة بناء تتم على مرحلتين عبر رفع وتحريك المعدة. يمكن إجراء إعادة بناء المريء المستبعد قبل نقله إلى الوضع تحت الجلد. عبر الناسور اللعابي، يمكن الحد من الابتلاع ويمكن تصريف اللعاب.

ينبغي وضع أنبوب تغذية على الفور داخل البطن، ويمكن القيام بهذا أيضًا عبر بضع/ تنظير البطن المصغر عند قطع الاتصال مرور المريء الصدري إذا كان المريض مستقرًا سريريًا.

ومن ثم، يمكن اعتبار طريقة أرشل المعدة ملاذًا أخيرًا لهؤلاء المرضى حتى تمكنهم من النجاة من التهاب

في اليسار أم اليمين، في غضون ٦ ساعات بعد الحادث. وبسبب تعقيده وعدم أمانه أثناء إجراء الطرق التشخيصية والعلاجية، نأخذ عادة فترة من الوقت لتحديد الآفة المريئية.

توجد إجراءات جراحية مختلفة موصوفة في السرد [٥،٦]، وهي تعود في الأصل لشرح طريقة أرشل من حوالي ٣٠ عامًا [٧]. وعلى الرغم من ذلك، وفي رأينا فقد تغير العلاج وأصبح غير فعالاً، ينبغي أن يُعالج التمزق المريئي غير المعاد هيكلته والذي أدى بالفعل إلى التهاب منصفى جراحياً، ومبدئياً بواسطة طريقة أرشل المعدة.

ونقصد بهذه الطريقة، ربط الطرف البعيد للمريء بالقرب من الحجاب الحاجز مع استئصاله في المنصفي الخلفي السفلي مع الأخذ في الاعتبار الهياكل التشريحية الرئيسية – العصب الحائر،

التاموري والعصب الحنجري العائد؛ الاستئصال الجزئي لعدم الكفاءة، الإنضار والتصريف للمنصفي مع

order to survive a mediastinitis with consecutive empyema of the affected hemi-thorax. As stated previously, the reconstruction of the thoracic passage can be done at a later moment with stomach sleeve reconstruction or colonic interposition graft via retrosternal lifting – the anastomosis between interponate and proximal cervical oesophagus on the left side should be sewed end-to-end. In our case report, this topic was not further discussed because of the lethal outcome. This pattern of injuries is rare and - because of an often delayed diagnostic process - calls for a complex uncommon surgical management. From our own experience, we perform at most two of these procedures per year.

Conclusion

Out of date thoracic oesophageal lesions are rare but not inexistent in everyday clinical practice because of difficult diagnostic processes and misinterpretations. The thoracic management includes resection of the affected oesophageal area, a blind closing supradiaphragmal and the cervical shifting to the subcutis into infraclavicular position as far as possible to create a sufficient oesophagocutaneous fistula. The reconstruction measures for restoring the thoracic pas-

sage are dependent on the underlying disease of affected patients. The modified Urschel manoeuvre can be surgically recommended with good outcome without reservations.

References

1. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. Am J Surg 2001; 181:319.
2. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, et al. Evolving options in the management of esophageal perforation. Ann Thorac Surg 2004; 77:1475.
3. Weiser HF, Feussner H. Traumatische Perforationen und Fisteln im Bereich von Ösophagus und Magen. In: Siewert JR, et al (Hrsg). Chirurgische Gastroenterologie, Bd. 2, 2. Aufl. 1990; Springer, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, S. 582-588 (in German).
4. Murphy DW, Roufail WM. Rupture and perforation. In: Castell DO (ed.). The Esophagus, 2. ed. 1995; Little, Brown & Co. Boston/New York/Toronto/London, pp. 725-736.
5. Biancari F, et al. Current Treatment and Outcome of Esophageal Perforations in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis of 75 Studies. World J. Surg 2013; 37:1051-1059.
6. Kaman L, Iqbal J, Kundil B, Kochhar R. Management of Esophageal Perforation in Adults. Gastroenterology Research 2010; 3(6):235-244.
7. Urschel et al. Improved management of esophageal perforation: exclusion and diversion in continuity. Ann Surg. 1974 May; 179(5): 587-591.
8. Picture adapted with permission from UpToDate, Inc.

Elisabeth Fröb
Dr. Eric Lopatta (MD)
Prof. Dr. Torsten Doenst (MD)
Ass.Prof. Dr. Matthias Steinert (MD)

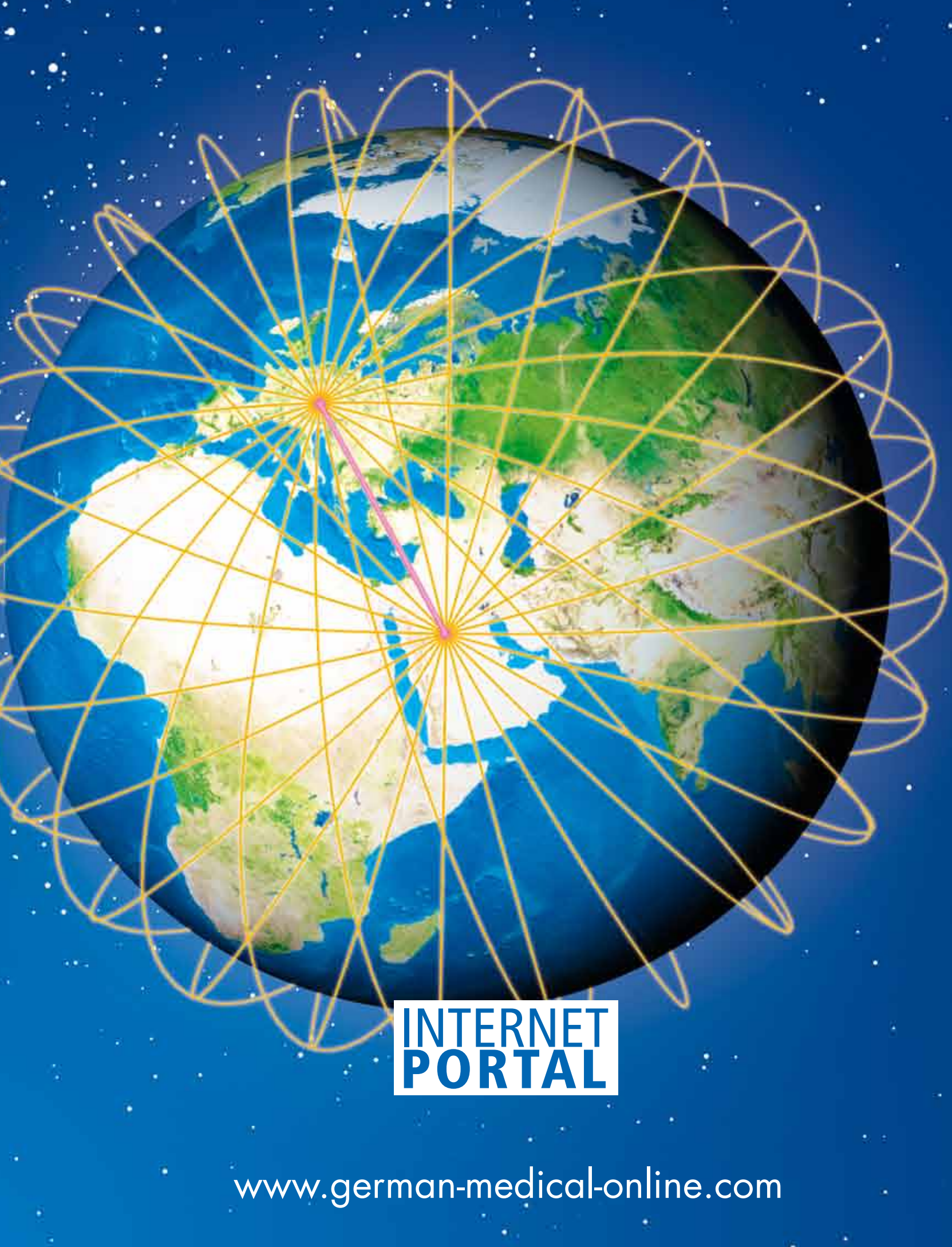
لاستعادة الممر الصدري تعتمد على المرض الرئيسي للمرضى المصابين. يمكن التوصية بطريقة أرشل المعدلة ذات النتيجة الجيدة دون حجزها.

المنصفي الذي يترتب عليه جنبه صديدية لنصف الصدر المصاب. وكما أفدنا في السابق، يمكن إجراء إعادة هيكلة الممر الصدري في أوقات متأخرة مع إعادة هيكلة المعدة بتكميمها أو وضع رقعة من القولون فيما بينهما عبر الرفع خلف القص – ينبغي ربط الوصلة بين المريء الاستيفائي والمريء العنقي الداني على الجانب الأيسر من كلا الطرفين. في تقرير الحالة الخاص بنا، لم يتم مناقشة هذا الموضوع بغزارة بسبب وفاة الحالة. إن هذا النمط من الإصابات نادر الحدوث و – بسبب تأخر العملية التشخيصية عادة – يتطلب علاجاً جراحياً معقداً وغير شائع. من منطلق خبرتنا الخاصة، فنحن نقوم بإجراء عمليتين من هذا النوع بحد أقصى في كل عام.

الاستنتاج

إن آفات المريء الصدري القديمة نادرة ولكنها ليست غير موجودة في الممارسة السريرية اليومية بسبب صعوبة العمليات التشخيصية وسوء التشخيص. يتضمن العلاج عبر الصدر استئصال المنطقة المصابة من المريء، الإغلاق الأعمى للمريء أعلى الحجاب الحاجز ونقل الجزء العنقي إلى تحت الجلد لموضع أسفل الترقوة بقدر الإمكان لخلق ناسور مريئي جلدي كافٍ. إن مقاييس إعادة البناء

Department of Cardiothoracic Surgery
Jena University Hospital, Friedrich Schiller University of Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena, Germany
Phone: ++49-3641-932 29 01
Fax: ++49-3641-932 29 02
Doenst@med.uni-jena.de
Matthias.Steinert@med.uni-jena.de



**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

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

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

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

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

WHO IS WHO



**Hospitals Clinics
Medical Centers**

WHO IS WHO



**Leading Medical
Specialists**

WHO IS WHO



**Medical Equipment
MedTech Instruments**

WHO IS WHO



**Pharma Companies
Laboratories**

WHO IS WHO



**Patient and Travel
Services Hotels**

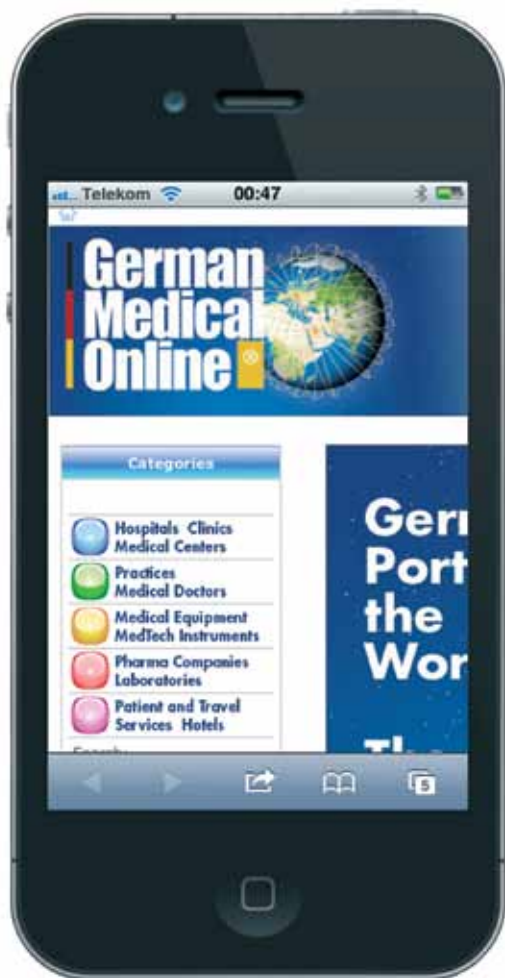
**German
Medical
Online**



German Medical Online

- www.german-medical-online.com •

The Who's Who of the Medical World



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

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

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

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

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

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





Heidelberg University Hospital

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



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

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



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

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



Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



KLOSTER
GRAFSCHAFT



Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern

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



Trade Fair and Congress Partners



IMF International Medical Forum

17.04. - 19.04.2019

Medicine Innovations
International Exhibition
Kyiv, Ukraine

For more information please visit: medforum.in.ua



Middle East Laboratory and Diagnostics Congress 2019

18.04. - 20.04.2019

Dubai, UAE

For more information please visit: www.dildc.com



KIHE

15.05. - 17.05.2019

25th International Healthcare Exhibition
Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

For more information please visit: www.kihe.kz



Iran Health

June 2019

International Exhibition
Teheran, Iran

For more information please visit: en.iranhealthexhibition.org



Eurasian Orthopedic Forum (EOF)

28.06. - 29.06.2019

The Eurasian Orthopedic Forum (EOF) is a major international event
in the field of orthopedics, traumatology, and health-care economics in Eurasia.
Moscow, Russia

For more information please visit: www.eoforum.ru/en



Turkmen Health

20.07. - 22.07.2019

International Exhibition and Scientific Conference
Ashgabat, Turkmenistan

For more information please visit: www.turkmenhealth.com

Trade Fair and Congress Partners



Medical Fair Thailand

11.09. - 13.09.2019

9th International Exhibition on Hospital, Diagnostic, Pharmaceutical, Medical & Rehabilitation, Equipment & Supplies
Bangkok, Thailand

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



Oman Health Exhibition & Conference

23.09. - 25.09.2019

9th International Exhibition of Health, Healthcare, Medical Products, Services and Equipment, Pharmaceuticals, Medical Tourism Services
Muscat, Oman

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com



UzMedExpo

25.09. - 27.09.2019

INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION
Uzexpocentre, Tashkent, Uzbekistan

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



BIHE

05.11. - 07.11.2019

Azerbaijan International Healthcare Exhibition
Baku, Azerbaijan

For more information please visit: www.bihe.az



The Saudi International Medlab Expo

10.12. - 12.12.2019

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudimedlabexpo.com



Saudi International Pharma Expo

10.12. - 12.12.2019

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

Oman's Biggest Health Platform



TOP LINE FIGURES FOR THE 2018 EDITION



8
Show Editions
to Date



6,300
Gross exhibition
space (sqm)



105
Exhibiting
companies



13
Representing
countries



5,867
Total number of
trade visitors

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

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

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

EXHIBITION PROFILE



**HOSPITAL AND MEDICAL
INFRASTRUCTURE**



MEDICAL TOURISM



HEALTHCARE



PHARMACEUTICALS

SECURE YOUR PRIORITY STAND LOCATION

BOOK A STAND

The Organizer



OMANEXPO
Global Business Platform

CONTACT:

Idrees Al Zadjali

+968 98831520 +968 24660124

info@omanhealthexpo.com

Hazel Nocellado

+971 553736245 +971 4 3277733

infodubai@omanexpo.com



www.omanhealthexpo.com



26th KAZAKHSTAN INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION



15-17 May 2019

Atakent Exhibition Centre, Almaty, Kazakhstan

www.kihe.kz

OFFICIAL SUPPORT



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



Almaty City Akimat

ORGANISERS



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

GENERAL PARTNER

SAMSUNG

