

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

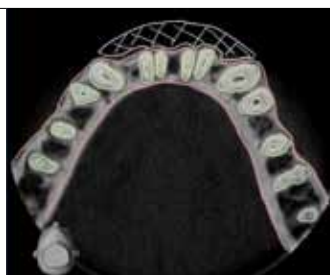


Немецкий медицинский журнал



Эндометриоз:
современная концепция
лечения

Endometriosis -
Update of Therapeutic
Management

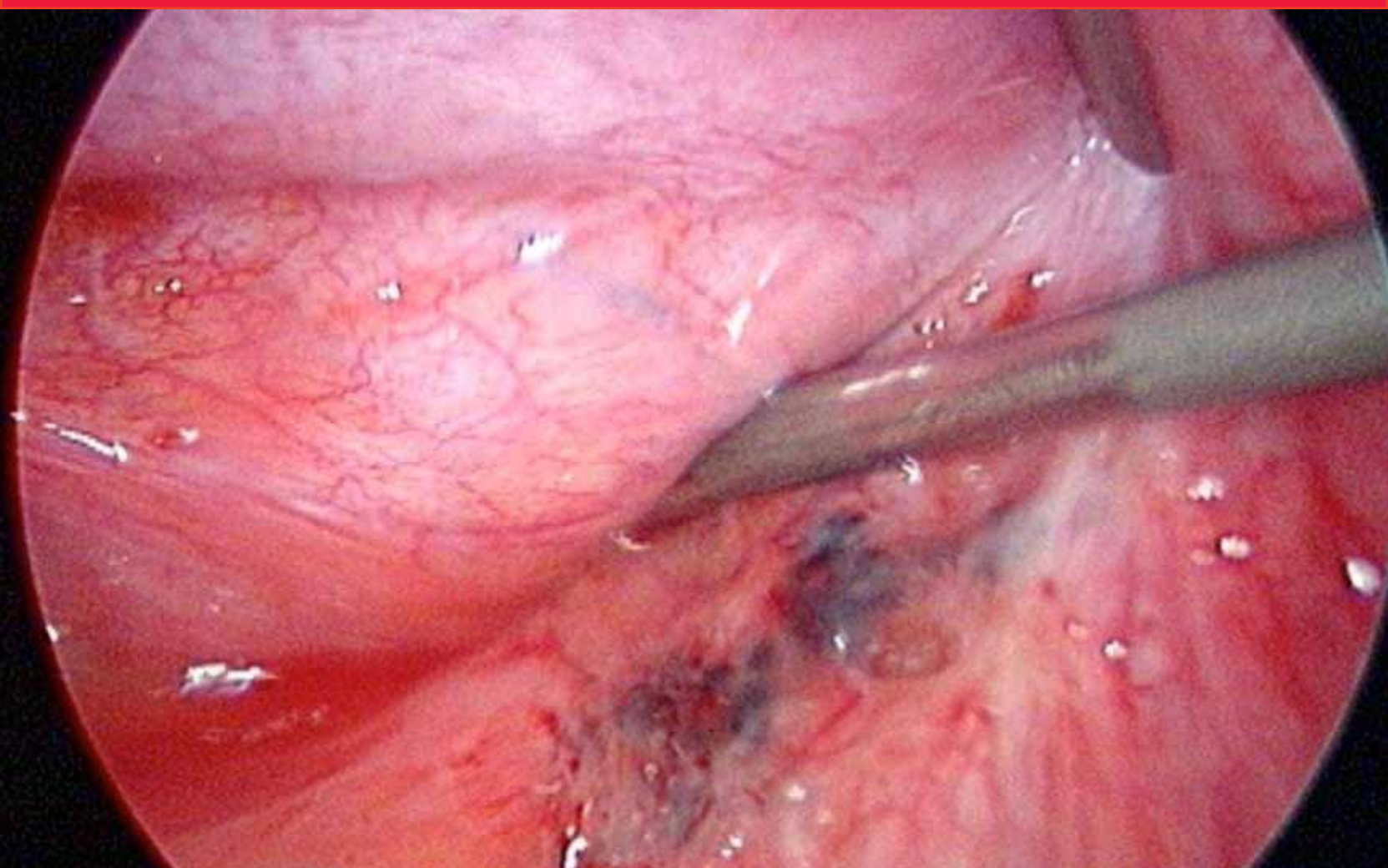


Ортодонтическая
сплент-терапия у паци-
ентов с ограниченным
запасом костной ткани
Orthodontic Splint Treat-
ment of Patients with
Limited Bone Supply



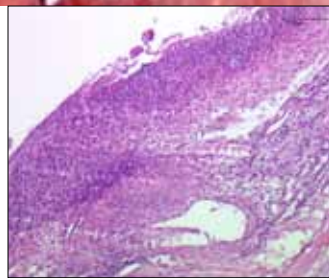
Endometriosis

Эндометриоз



Кистозные опухоли
поджелудочной
железы

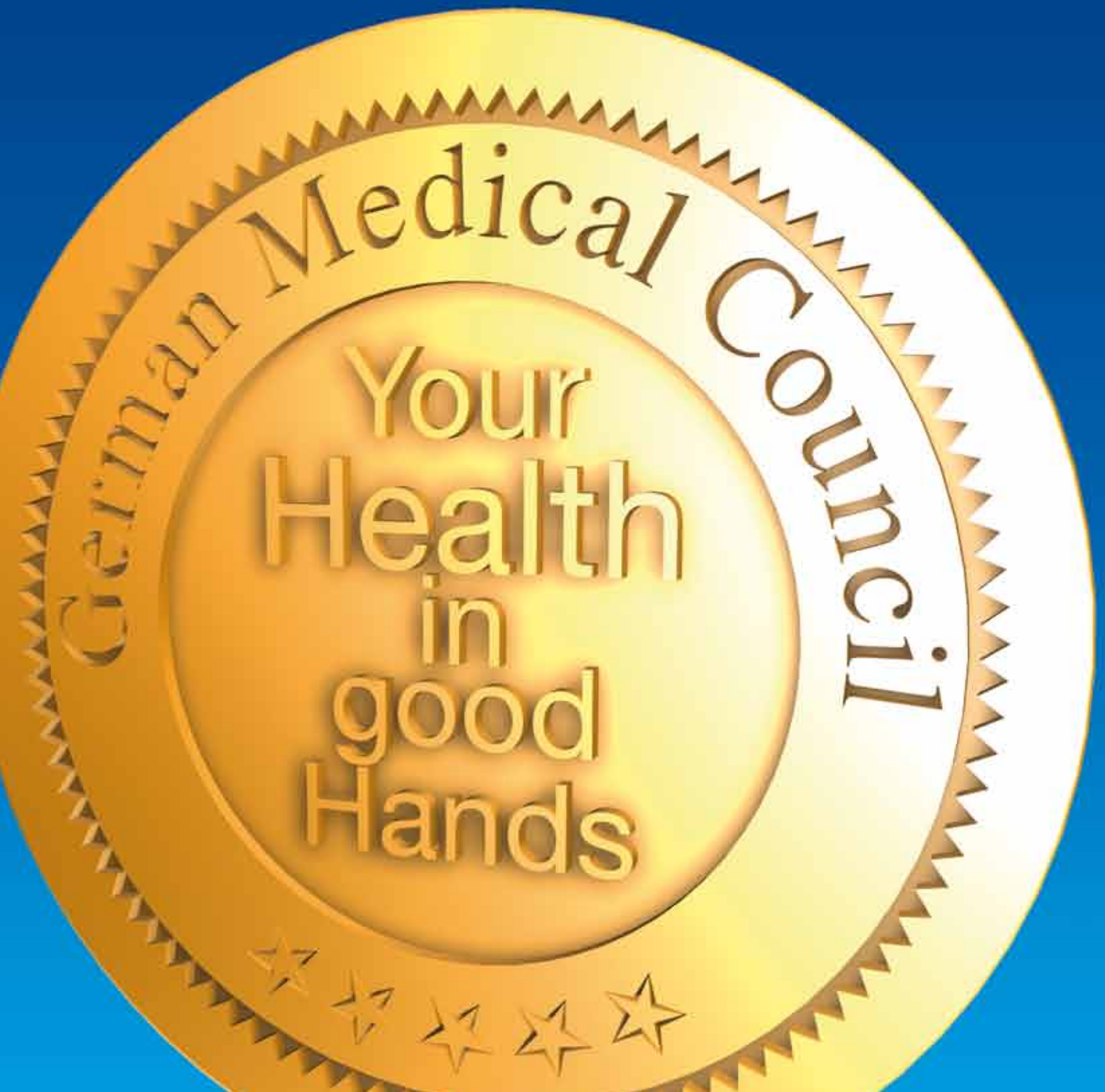
Cystic Tumors
of the Pancreas



Гигантская торакальная
остеохондрома
Клинический случай

Monstrous Thoracic Osteo-
chondroma Case Report -
Diagnosis and Therapy





German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

Германия занимает лидирующую позицию в области медицины.

Германские больницы, клиники и доктора имеют прекрасную репутацию. Постоянно растущее число иностранных пациентов, которые приезжают в Германию на лечение, подтверждает этот факт.

Пациенты со всего мира с удовольствием едут в Германию на лечение, поскольку рассматривают Германию как безопасную страну и доверяют немецким клиникам и врачам. Они чувствуют себя желанными гостями и наслаждаются местным гостеприимством.

Германский Медицинский Совет является партнером известных немецких клиник, медицинских центров, специалистов и организует самое лучшее лечение для пациентов со всего мира, предлагая им весь спектр услуг.



www.german-medical-council.de

Dear Reader,

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

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

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

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

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

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

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

Visit the *German Medical Journal* website!

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

Дорогие читатели!

Постоянно растущее население Земного шара, массовая миграция и мировая глобализация поставили перед медициной новые сложные задачи.

Предоставляя медицинскую помощь быстро увеличивающемуся числу людей, борясь с новыми или предположительно искорененными заболеваниями и распространяя медицинские знания, такие страны, как Германия - с традиционно высокими стандартами медицинского обучения и здравоохранения, должны взять на себя инициативу и стать для всех примером.

Ведь знания, образование и доступ к ресурсам являются необходимыми предпосылками для лучшей жизни. Распространение знаний является ключевой задачей Немецкого медицинского журнала.

Интернет как идеальный инструмент для мгновенного общения по всему миру, открыл совершенно новые возможности и для передачи знаний. Мы поняли это очень рано, опубликовав первый онлайн-выпуск Немецкого медицинского журнала уже десять лет назад.

Мы очень гордимся тем, что Немецкий медицинский журнал взял

на себя двойную новаторскую роль, являясь и медицинским онлайн-журналом из Германии, и голосом немецкой медицины для мировой читательской аудитории.

Также Интернет создал совершенно новый формат для взаимодействия и сотрудничества на всех континентах, такой, как совместная работа и медиа-партнерство Немецкого медицинского журнала с важными международными медицинскими выставками.

Для наших зарубежных партнеров мы добавили раздел на нашем новом веб-сайте, а также календарь событий в каждом номере Немецкого медицинского журнала, с помощью которого наши читатели, авторы и клиенты могут отслеживать нашу международную активность.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

Nadine Baume
Managing Director



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

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 Munich
Germany

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
Russian:
Dr. Erica Igonina

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

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

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

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

Copyright 2018/2019
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

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

GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY.



Be part of
German Medical Journal!

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

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Endometriosis -
Update of Therapeutic
Management **10**

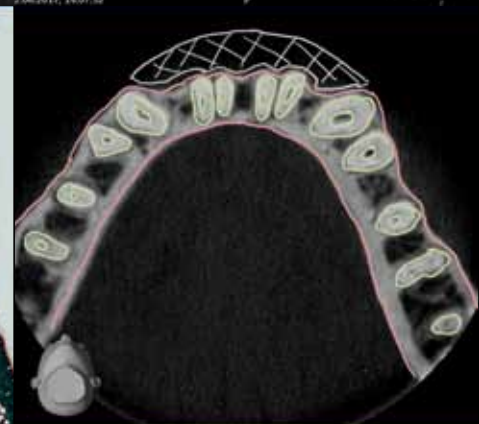
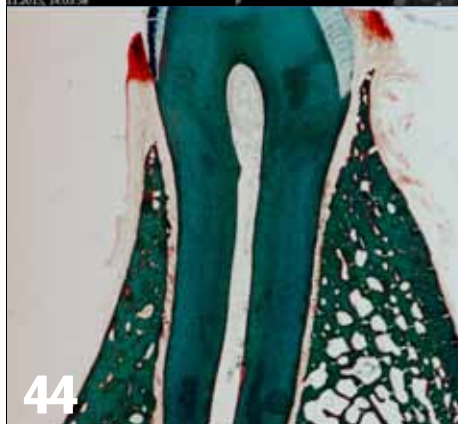
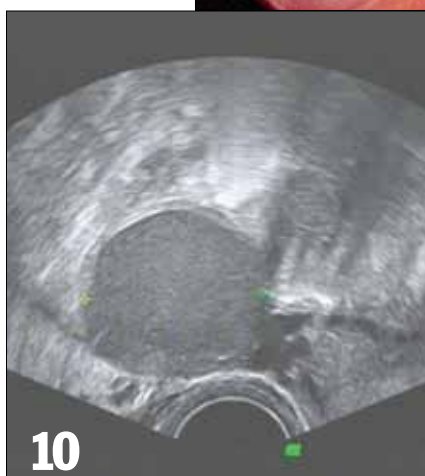
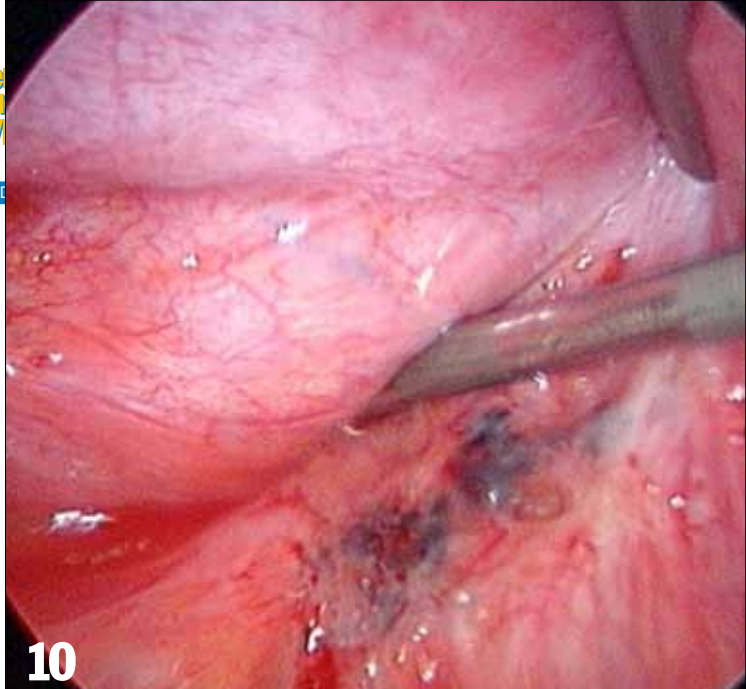
PSMA-Directed Imaging
and Radioligand Therapy
for Prostate Cancer **22**

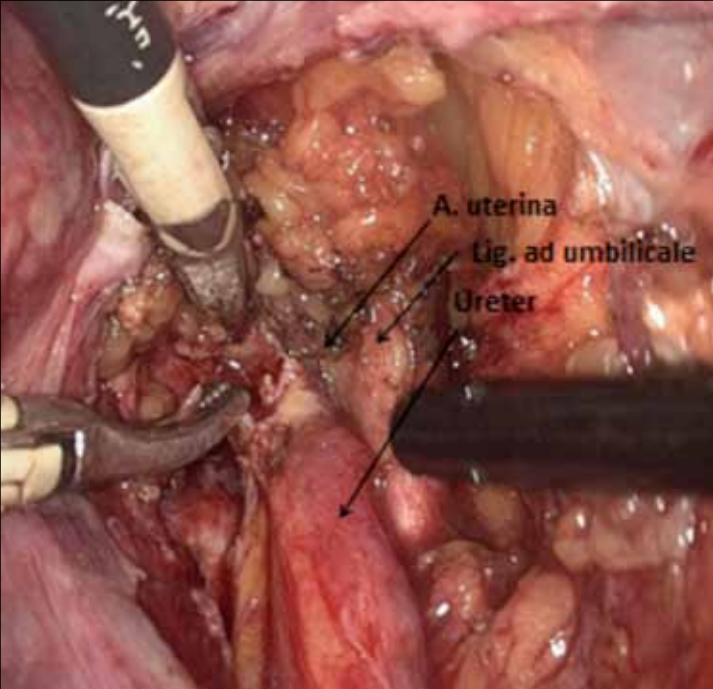
Cystic Tumors of the
Pancreas **28**

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

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

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





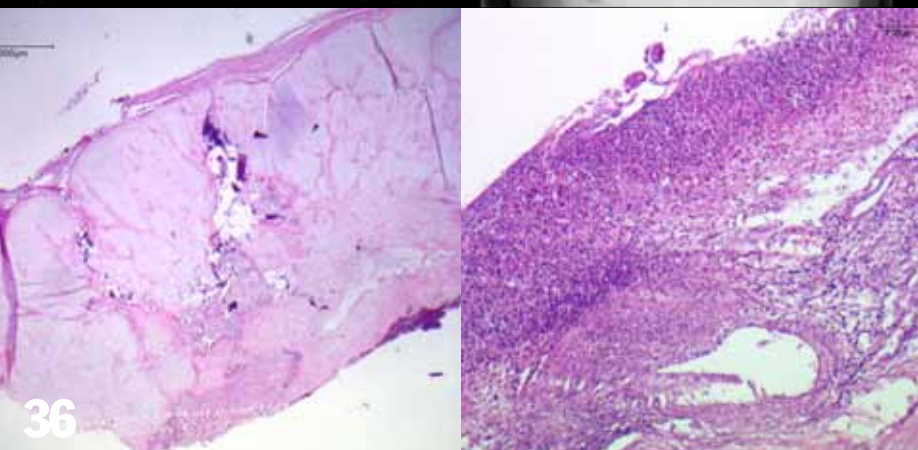
10

Эндометриоз:
современная концепция
лечения



28

Кистозные опухоли
поджелудочной железы



36

Гигантская торакальная
остеохондрома
Клинический случай
Диагностика и терапия

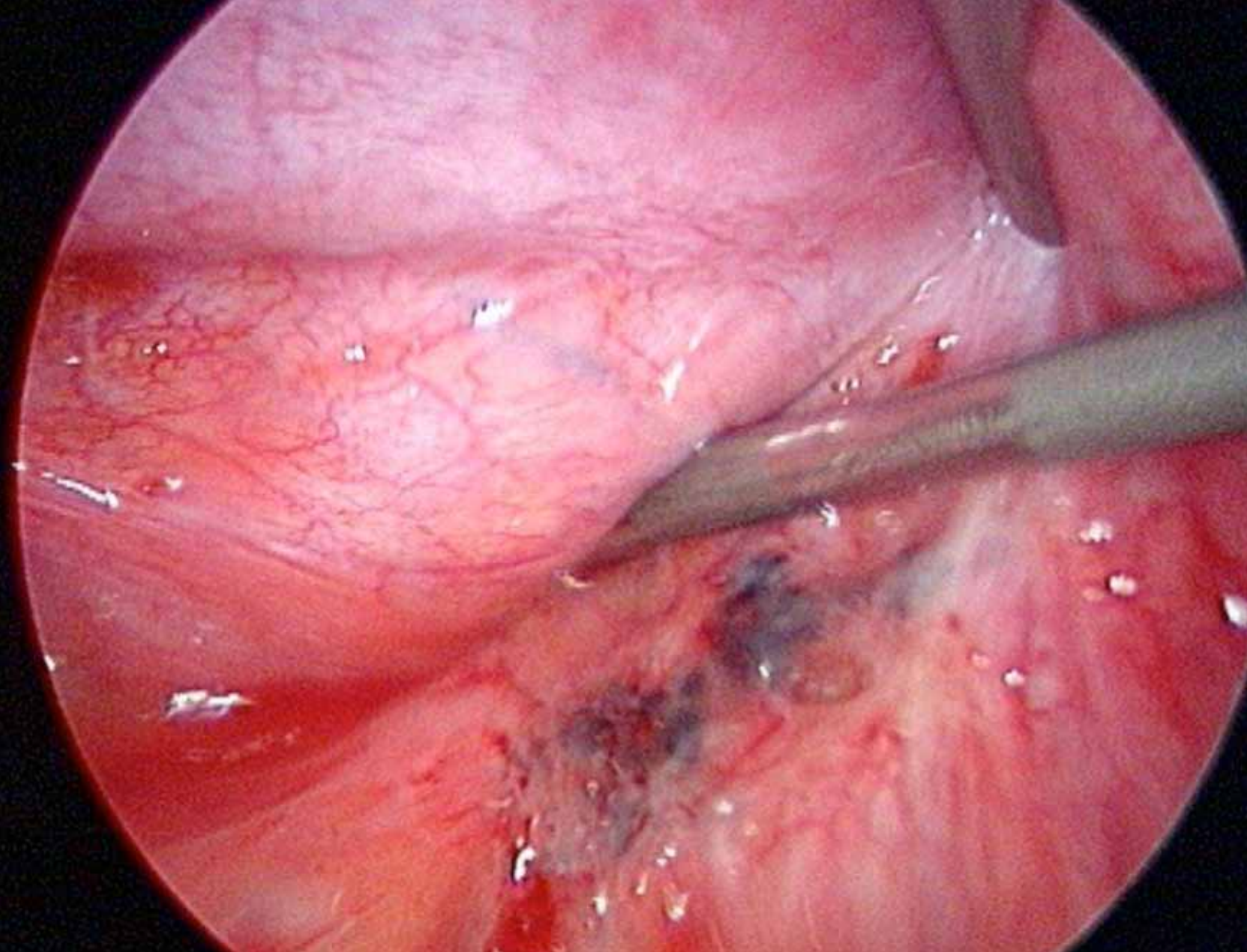


44

Ортодонтическая сплент-
терапия у пациентов с
ограниченным запасом
костной ткани

54

Преимущества использования
аутологичного
костнозамещающего материала
при синус-лифтинге



Endometriosis - Update of Therapeutic Management

**Эндометриоз:
современная концепция
лечения**

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

Introduction

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

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

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

General Considerations

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

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

Введение

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических доброкачественных заболеваний у женщин в период пременопаузы. Его диагностируют примерно у 6-10% всех женщин и у 35-50% женщин с абдоминальной и тазовой болью или бесплодием. В Германии диагностируется около 40 000 случаев эндометриоза в год, из них почти 20 000 пациенток обследуются в стационарных условиях для определения дальнейшего лечения (1). Расходы на лечение эндометриоза достигают 22 миллиардов долларов. Эндометриоз – это эстрогензависимое заболевание, при котором эндометриальные железы и строма возникают вне полости матки.

Основными симптомами являются абдоминальная или тазовая боль, и бесплодие. Вследствие того, что этиология и патогенез эндометриоза не выяснены, терапия направлена на ослабление симптомов. Современная стандартная терапия эндометриоза – это хирургия с полной резекцией всех очагов эндометриоза, по возможности, лапароскопическим

методом. После хирургического лечения проводится заместительная гормональная терапия и аналгезия. Основной целью гормональной терапии является уменьшение продуцирования эстрогенов и их воздействия. Для облегчения симптомов можно применять комплементарную и альтернативную терапию, однако рандомизированные исследования таких методов лечения отсутствуют (2). В этой статье рассмотрены новейшие аспекты хирургического и консервативного лечения эндометриоза.

Общие принципы терапии

Показаниями для лапароскопического исследования в случае подозрения на эндометриоз являются боль, повреждение органов и / или бесплодие (3). Если у пациентки с эндометриозом отсутствуют симптомы и нет желания иметь детей, то лечение не требуется. Исключением из этого правила являются пациентки с нарушенной функций органов вследствие очагов эндометриоза (например, со стенозом мочеточника с гидронефрозом), которым даже при отсутствии симптомов требуется лечебное вмешательство.

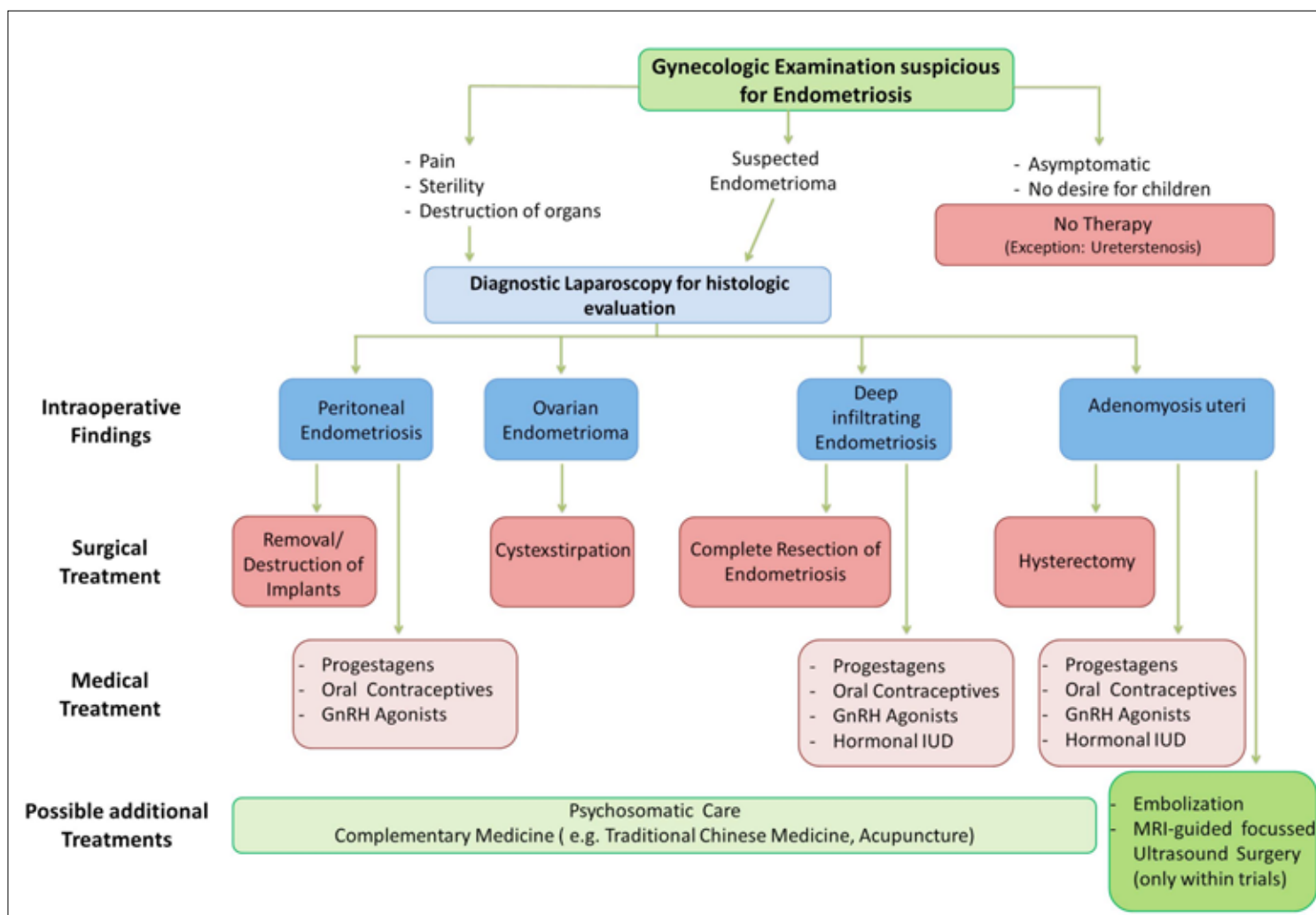


Fig. 1: Endometriosis Treatment Algorithm, adapted from the National German Guideline of Endometriosis 2014 [3]

Рис. 1: Алгоритм лечения эндометриоза на основе материалов Национального германского руководства по терапии эндометриоза 2014 года (3)

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

Peritoneal Endometriosis

Medical Treatment

The primary aim of the hormonal treatment is to obtain a hypoestrogenic state by suppressing the ovarian function and achieving the regression of endometriosis implants. Treatment options including

progestagens, continuous use of combined oral contraceptives and Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists effect the reduction of endometriosis-associated symptoms. In terms of dysmenorrhea and dyspareunia GnRH agonists were most effective in some studies [4]. Two current, prospective randomized trials regarding endometriosis-associated pain demonstrated a comparable outcome between GnRH agonists and oral progestagen (Dienogest).

В настоящей статье обсуждаются возможные клинические проявления эндометриоза с соответствующими методами лечения. В конце более подробно представлены варианты гормональной терапии.

Перитонеальный эндометриоз

Консервативное лечение

Основной целью гормонального лечения является получение гипоестрогенного состояния путем подавления функции яичников и достижение регрессии очагов

эндометриоза. Варианты лечения включают прогестины, непрерывное применение комбинированных оральных контрацептивов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которые уменьшают симптомы, связанные с эндометриозом. Согласно данным нескольких исследований, агонисты ГнРГ наиболее эффективны относительно дисменореи и диспареунии (4). Два новейших проспективных рандомизированных исследования препаратов для лечения болевого синдрома при эндо-

Dienogest was better tolerated than GnRH agonists [5, 6]. Despite the frequent use in daily practice, a definite proof for positive effect of antirheumatic and antiphlogistic drugs on endometriosis-associated pain is missing [7].

Surgical Treatment

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

Ovarian Endometrioma

Medical Treatment

Hormonal treatment alone can neither eliminate nor compensate an incomplete removal of ovarian endometrioma, so that hormonal treatment in ovarian endometrioma is not recommended [3].

Surgical Treatment

Most effective treatment of ovarian endometriomas is the surgical removal. In this context, complete resection of the cystic wall is warranted. In a meta-analysis, ovary-preserving

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

Deep Infiltrating Endometriosis (DIE)

Medical Treatment

Benefits for pre- or postoperative GnRH agonists application in DIE is not proven and is therefore not generally recommended [13]. If patients refuse surgery or still suffer from pain following surgery, hormonal treatment is one option. As the effect of hormonal therapy is usually expected only during the treatment period, continuous application of this treatment is recommended. Therapeutic options include continuous use of oral contraceptives, progestagen monotherapy and GnRH agonists (in continuous application with „add back“ estrogen therapy for bone protection) leading to therapeutic amenorrhoea. As an alternative treatment, positive effects of a levonorg-

метриозе продемонстрировали сравнимый результат между агонистами ГнРГ и оральными прогестинами (Диеногест), при этом Диеногест переносился лучше, чем агонисты ГнРГ (5, 6). Несмотря на частое использование в повседневной практике противоревматических и противовоспалительных препаратов при боли, связанной с эндометриозом, отсутствуют определенные доказательства положительного эффекта при применении этих лекарственных средств (7).

Хирургическое лечение

Основная цель – полное удаление всех очагов эндометриоза лапароскопическим методом. Эта процедура может привести к значительному уменьшению боли (8). В то же время аналогичный эффект после коагуляции, вапоризации или иссечения до сих пор не подтвержден исследованиями (9, 10). Для уменьшения боли после операции можно рассмотреть применение внутриматочной левоноргестрел - релизинг системы (11).

Эндометриома яичников

Консервативное лечение

Одна лишь гормональная терапия не может ни элиминировать, ни компенсировать неполное хирургическое удаление эндометриомы яичников, поэтому такое лечение при поражении яичников не рекомендуется (3).

Хирургическое лечение

Наиболее эффективным методом лечения овариального эндометриоза является хирургия, поскольку только такое радикальное вмешательство гарантирует полную резекцию стенки кисты. Мета-анализ показал, что цистэктомия с сохранением яичника, по сравнению с термической деструкцией стенки кисты, является более эффективным методом относительно облегчения боли, рецидивов и показателя наступления беременности (12). Из-за высокого риска рецидива, только хирургического открытия и промывания эндометриомы яичника недостаточно. Кроме того, послеоперационное лечение агонистами ГнРГ не может компенсировать неполную хирургическую резекцию (13).

Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ)

Консервативное лечение

Преимущества применения агонистов ГнРГ до и после операции при ГИЭ не доказаны исследованиями, поэтому такая терапия не рекомендуется (13). Если пациентки отказались от операции или продолжают страдать от боли после хирургического вмешательства, показана гормональная терапия. Поскольку эффект от лечения гормонами обычно ожидается только во время проведения терапии, рекомендуется постоянное применение гормо-

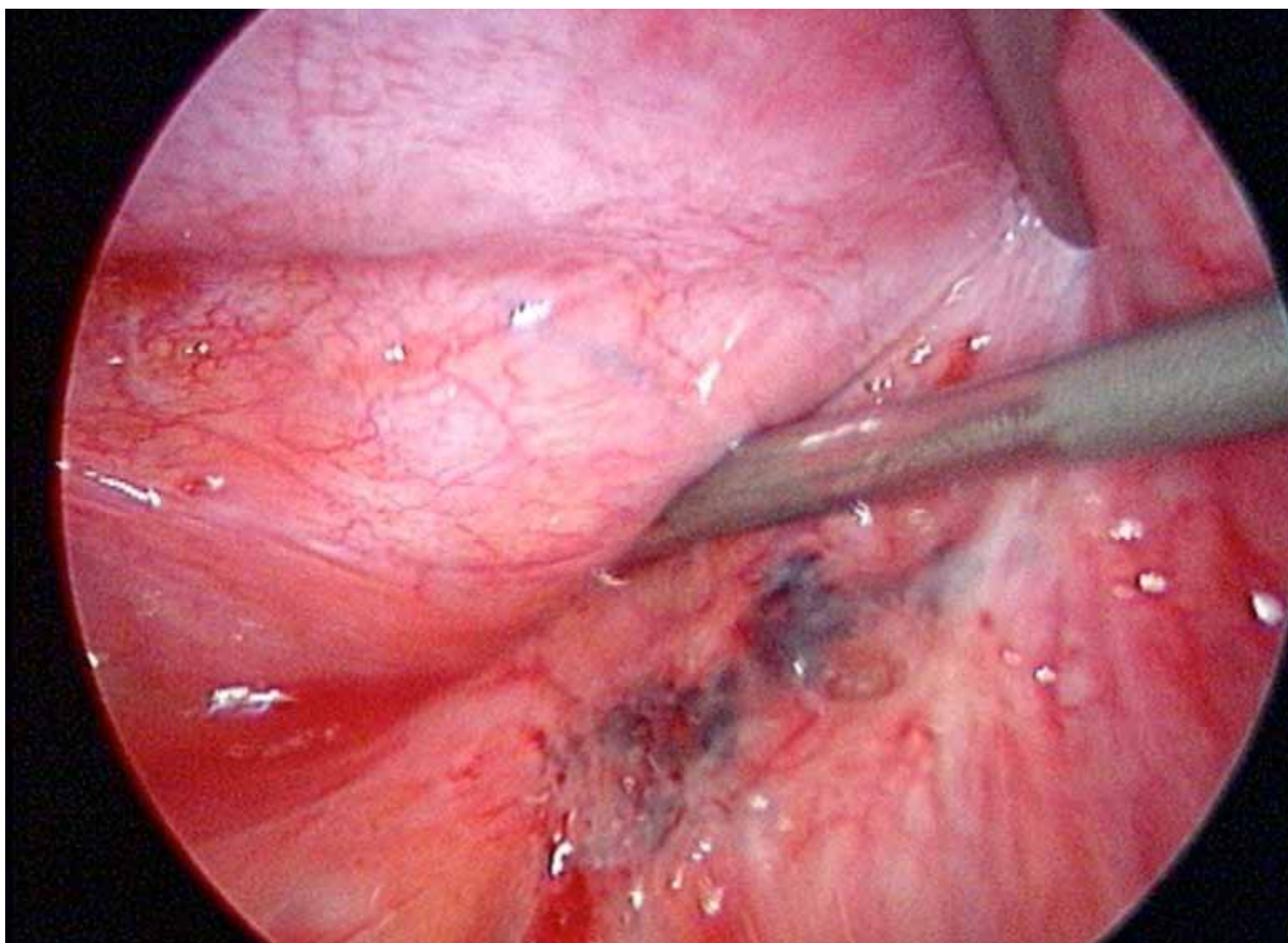


Fig. 2: Intraoperative image of peritoneal endometriosis

Рис. 2: Интраоперационный вид перитонеального эндометриоза

estrel-releasing IUD regarding pain and lesion size in deep infiltrating endometriosis have been described [14].

Surgical Treatment

If possible, complete resection of endometriosis lesions should be achieved [3]. In this context, surgeries may include rectum resection (mostly en-bloc with the rectovaginal septum and the vagina), and partial resection of the sacrouterine

ligament and/or parametria as well as partial bladder resection. Ureter resections with re-anastomosis (e.g. Psoas-hitch ureteroneocystostomy) are only indicated in rare cases. Therefore, the extent of resection, including possible perioperative complications, should be carefully discussed with the patient preoperatively. In some cases, endometriosis can only incompletely removed in order to preserve fertility. In several

нов. Терапевтические варианты включают непрерывное применение оральных контрацептивов, монотерапию прогестинами и лечение агонистами ГнРГ (при постоянной возвратной терапии эстрогенами для защиты костной ткани), что приводит к терапевтической аменорее. В качестве альтернативного лечения может быть использована внутриматочная левоноргестрел - релизинг система, положительные эффекты от которой относительно боли

и уменьшения размеров эндометриoidных очагов при инфильтративном эндометриозе описаны в литературе (14).

Хирургическое лечение

По возможности должна быть достигнута полная резекция всех очагов эндометриоза (3). В этом контексте хирургическое вмешательство может включать резекцию прямой кишки (в основном, единым блоком с ректовагинальной перегородкой и влагалищем)

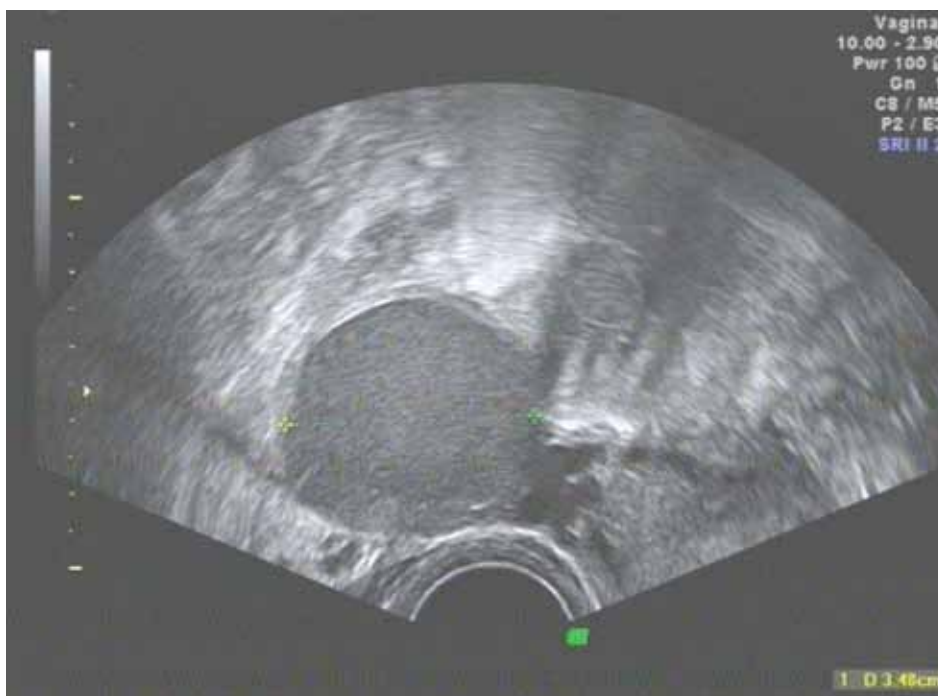


Fig. 3: Ultrasound of ovarian endometrioma in vaginal examination

Рис. 3: Ультразвуковое вагинальное исследование при эндометриоме яичников

studies abdominal pain, quality of life and fertility is positively affected by surgical treatment in DIE [15].

Treatment of patients with DIE should only be performed in specialized centers with an active interdisciplinary cooperation (at least gynecology, surgery, urology). Urinary retention – due to extrinsic or intrinsic DIE of the ureter – requires immediate surgical intervention to prevent persisting damage to the kidneys [3]. Therefore, regular kidney sonography is indispensable in gynecologic evaluation of DIE patients.

Adenomyosis Uteri

Medical Treatment

Progestagens, combined

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

Surgical Treatment

After finishing family planning, the most helpful treatment of symptomatic patients is hysterectomy [3].

Patients, who wish to maintain the uterus, probably benefit from uterus-preserving surgical treatment with removal of focal adenomyosis. However,

и частичную резекцию крестцовой связки и / или параметрия, а также частичную резекцию мочевого пузыря. Резекции мочеточников с ре-анастомозом (например, уретеронеоцистостомой методом Psoas-hitch) показаны только в редких случаях. Объем резекции включая периперитонеальные осложнения, необходимо тщательно обсудить с пациенткой перед операцией. В некоторых случаях очаги эндометриоза могут быть удалены не полностью с целью сохранения фертильности. В нескольких исследованиях показано, что хирургическое лечение при ГИЭ уменьшает боли в животе, повышает качество жизни и фертильность [15]. Лечение пациентов с ГИЭ должно проводиться только в специализированных центрах междисциплинарной группой специалистов

гинекологами, хирургами, урологами). Задержка мочи за счет внешнего или внутреннего ГИЭ мочеточника требует немедленного хирургического вмешательства, чтобы предотвратить последующее повреждение почек (3). Поэтому при обследовании пациентов с ГИЭ необходима регулярная почечная сонография.

Аденомиоз матки

Консервативное лечение

Прогестины, комбинированные контрацептивы при длительном применении и внутриматочная левоноргестрел-рилиниг система являются эффективными альтернативами гистерэктомии [16]. Терапевтический эффект основан на индукции аменореи. Интервенционно-радиологи-



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

Рис. 4: Интраоперационный вид ГИЭ перед вмешательством

this method has not yet been proven in clinical trials.

Medical Treatment

GnRH Agonists / GnRH Antagonists

GnRH agonists suppress the pulsatile activity of the hypothalamus. After an initial gonadotropin "flare" up, LH (luteinizing hormone) and FSH (follicle stimulating hormone) are decreasing. Consecutively, estradiol levels drop down, the endometriosis lesions are diminished and amenorrhoea with secondary insufficiency of the ovaries results [19]. Usually, GnRH agonists are used as a depot e.g. Goserelin and Leuprorelin. However, patients

often suffer from typically postmenopausal symptoms such as hot flushes and sleep disorders. In addition, a reduction of bone density (Osteoporosis) can be observed.

Because of these side effects, the use of GnRH agonists is only recommended for 6 months. An additional add-back therapy with a combination of estrogen/gestagen or only estrogen should be initiated to reduce symptoms and to protect the bone density without influencing the effectivity in endometriosis treatment.

A novel treatment option is an orally bioavailable GnRH antagonist (Elagolix) [20]. The

ческие процедуры, такие как эмболизация и сфокусированная ультразвуковая хирургия (17) под МРТ - контролем, все еще являются экспериментальным (18), и в настоящее время должны предлагаться пациентам только в рамках клинических исследований.

Хирургическое лечение

После завершения планирования семьи наиболее эффективным лечением симптоматических пациентов является гистерэктомия (3). Пациентам, желающим сохранить матку, вероятно, показана органосохраняющая операция с удалением очагов аденомиоза. Однако преимущества этого метода еще не доказаны в клинических исследованиях.

Консервативное лечение

Агонисты ГнРГ / антагонисты ГнРГ

Агонисты ГнРГ подавляют пульсативную активность гипоталамуса. После первоначального выброса гонадотропина, уровень ЛГ (лютеинизирующего гормона) и ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) снижается. Следовательно, уровень эстрадиола также снижается, очаги эндометриоза уменьшаются и возникает аменорея с вторичной недостаточностью яичников (19). Обычно агонисты ГнРГ используются в форме депо, как, например, Гозерелин и Лейпрорелин. Однако пациенты часто страдают от типичных постменопаузальных симптомов, таких как приливы и

advantage is the oral application with fewer side effects, especially with respect to bone density.

Progestagens

Progestagens suppress the hypothalamus-pituitary-gonadal axis and reduce the estrogen level consecutively. Furthermore, progestagens directly affect the endometrium by decidualization and atrophy of eutrop endometrium and endometriosis lesions. Additionally, progestagens suppress the matrix metalloproteinases, playing an important role in the growth of ectopic endometrium [21].

Progestagens also have an anti-inflammatory effect by inhibition of prostaglandin expression. As a result, menstrual bleeding and other respective complaints are reduced. Negative side effects are vaginal spotting, edemas, impure skin or psychological changes. Progestagens are commercially available as so called minipill (Desogestrel 0.075 mg) or 3-month-injection. Since 2010, 2mg Dienogest is accredited (Visanne®) especially for endometriosis treatment. Because of their local effect, Levonorgestrel-releasing IUDs are used particularly in patients with adenomyosis or deep infiltrating endometriosis.

Combined Oral Contraceptives

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

Aromatase Inhibitors

The use of aromatase inhibitors is currently an off-label use and is only indicated for patients with refractory endometriosis-associated pain. Aromatase inhibitors are regulating the estrogen production in endometriosis lesions additionally to the inhibition of the estrogen production in the ovaries, the muscle and fatty tissue [24]. A systematic review could demonstrate that aromatase inhibitors in combination with progestagens, continuous oral contraceptives or GnRH agonists are associated with significantly greater pain reduction compared to GnRH ago-

нарушения сна. Кроме того, можно наблюдать снижение плотности костной ткани (остеопороз). Из-за этих побочных эффектов использование агонистов ГнРГ рекомендуется только в течение 6 месяцев. Кроме того, необходимо дополнительно проводить возвратную терапию эстрогенами /гестагенами или только эстрогенами, чтобы уменьшить симптомы и защитить костную ткань, не уменьшая эффективности лечения эндометриоза. Новым вариантом лечения является оральная биодоступная антагонист ГнРГ – Elagolix (20). Преимуществом этого препарата является пероральное применение с меньшим количеством побочных эффектов, особенно в отношении плотности костной ткани.

Прогестины

Прогестины подавляют гипоталамус-гипофизарно-гонадную ось и последовательно снижают уровень эстрогенов. Кроме того, прогестины непосредственно влияют на эндометрий путем децидуализации и атрофии эндометрия, и очагов эндометриоза. Кроме того, прогестины подавляют матриксные металлопротеиназы, которые играют важную роль в росте эктопического эндометрия (21). Прогестины также оказывают противовоспалительное действие посредством ингибирования экспрессии простагландинов. В результате терапии менструальные кровотечения и другие

симптомы уменьшаются. Отрицательными побочными эффектами являются вагинальные мажущие кровянистые выделения, отеки, акне или изменения настроения. Прогестины доступны в форме так называемых мини-пили (например, Дезогестрел 0,075 мг) или 3-месячной инъекции. Начиная с 2010 года, специально для лечения эндометриоза производится препарат Визанна (Диеногест 2 мг). Из-за выраженного местного воздействия, у пациентов с аденомиозом или глубоким инфильтративным эндометриозом используется внутриматочная левоноргестрел-релизинг система.

Комбинированные оральные контрацептивы

Эффект комбинации эстрогенов-прогестинов сравним с эффектом от применения одних прогестинов. Из-за выраженного эффекта диеногеста на эндометрий, комбинация должна содержать его в качестве прогестагенного компонента, например, как в Валетте (Этинилэстрадиол 0,03 мг, Диеногест 2 мг). Для лечения боли, связанной с эндометриозом, возможны два способа применения: циклическое или непрерывное использование, соответственно. В двух систематических обзорах отмечается прекрасный эффект от их непрерывного применения для уменьшения боли, связанной с эндометриозом (22, 23).



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

Рис. 5: Интраоперационный вид во время хирургии ГИЭ (№ 1)

nists alone [25]. Disadvantages in treatment with aromatase inhibitors are a loss of bone density and risk of developing ovarian cysts. The used substances are Anastrozol 1mg or Letrozol 2,5mg.

Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM)

SPRM treatment leads to anovulation, amenorrhoea and low levels of progesterone. These effects result in pain reduction along with a regression of endometriosis lesions [26]. Since 2012, Esmya® (5mg Ulipristalacetat) is used for preoperative treatment of patients with symptomatic uterus myomatosis. Currently,

the treatment of endometriosis patients with SPRMs is an off-label use.

Pain Management

Analgesics used to treat endometriosis patients are Acetylsalicylic Acid, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen or Indometacine. So far, evidence for positive effects of treatment with antirheumatica and antiphlogistica [7] in endometriosis patients are missing. In addition to the pharmacological approach, therapeutic exercise, massage, yoga and mud baths are useful for treatment of dysmenorrhoea. Another therapeutic option is

Ингибиторы ароматазы

Ингибиторы ароматазы в настоящее время не используются, однако показаны пациентам с рефрактерной болью при эндометриозе. Ингибиторы ароматазы регулируют продукцию эстрогенов в очагах эндометриоза дополнительно к такому ингибированию в яичниках, мышцах и жировой ткани (24).

Систематический обзор продемонстрировал, что ингибиторы ароматазы в сочетании с прогестинами, непрерывным приемом оральных контрацептивов или агонистов ГнРГ обеспечивают более значительное уменьшение болей, по сравнению с одними агонистами ГнРГ (25). Недостат-

ками при лечении ингибиторами ароматазы являются уменьшение плотности костной ткани и риск развития кисты яичников. Используются препараты Анастрозол 1 мг или Летрозол 2,5 мг.

Селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП)

Лечение СМРП приводит к ановуляции, аменорее и низкому уровню прогестерона. Эти эффекты обеспечивают уменьшению боли наряду с регрессией эндометриозных очагов (26). С 2012 года препарат Эсмия (Улипристала ацетат 5 мг) используется только для предоперационного лечения пациентов с симптоматическим миоматозом матки. В настоящее время лече-

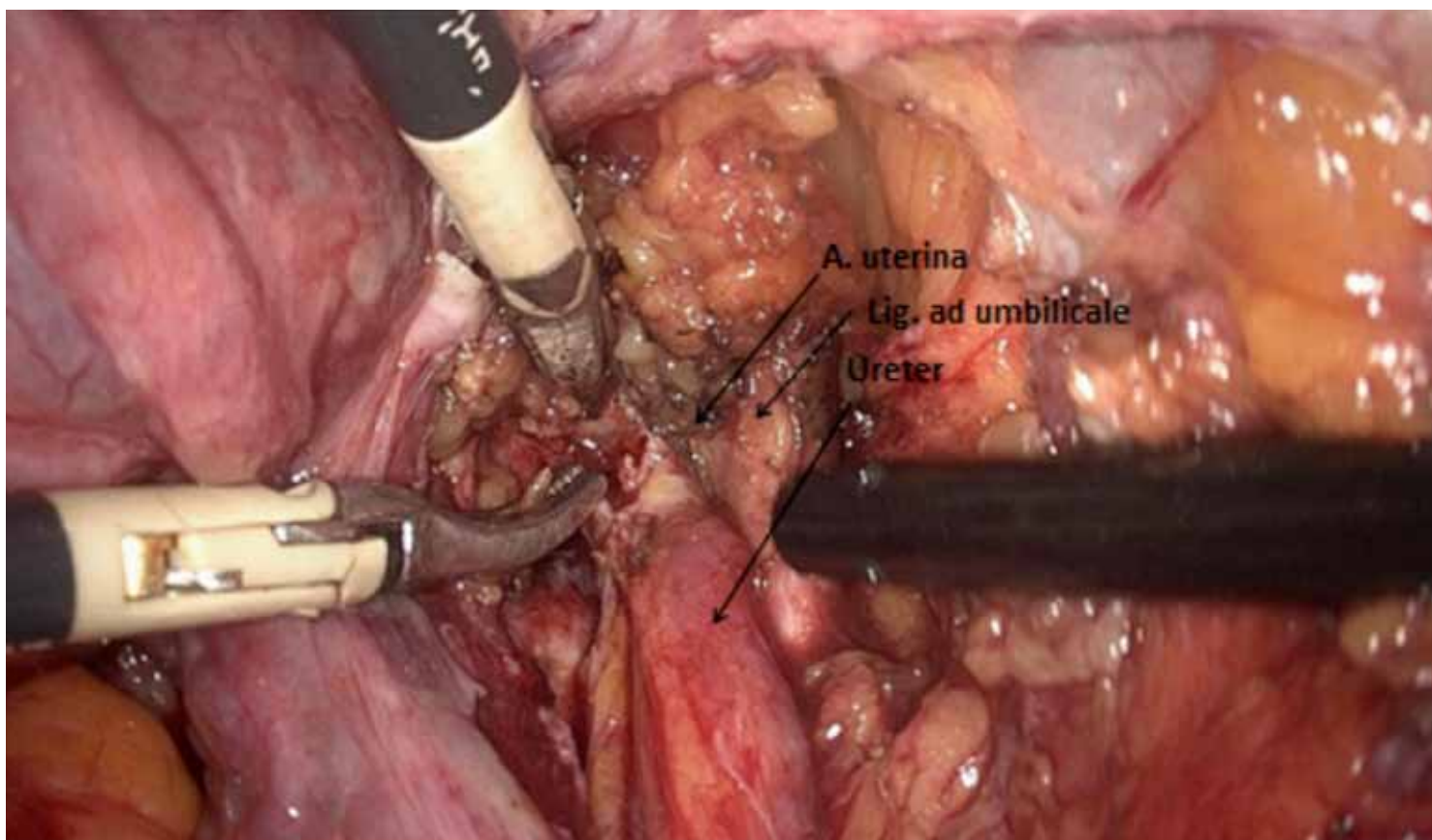


Fig. 6: Intraoperative image of surgery of deep infiltrating endometriosis (#2)

Рис. 6: Интраоперационный вид во время хирургии ГИЭ (№ 2)

the Complementary Medicine such as Acupuncture, Traditional Chinese Medicine (TCM), Homeopathy, Phytotherapy and Physiotherapy. For most of these treatments randomized studies are missing. Further on, additional positive effects can be obtained by the integration of Psychosomatic Therapy [3].

Summary

So far, causal therapies for endometriosis do not exist. In symptomatic patients, primary aim is the complete removal of all endometriosis lesions, mostly by laparoscopy. If a patient with endometriosis is

asymptomatic and has no desire to have children, treatment is not necessary.

Exceptions represent organ destruction e.g. ureterstenosis with consecutive hydronephrosis due to endometriosis lesions. An individualized therapy with good interdisciplinary team work is necessary for surgical treatment of deep infiltrating endometriosis (e.g. bowel, bladder and/or ureter). The extent of surgery has to be evaluated regarding morbidity and relapse risk. As alternative to surgical treatment, different medical treatment options are useful. Progestagens, combined oral contraceptives and

ние пациентов с эндометриозом с помощью СМРП не применяется.

Лечение болевого синдрома

Анальгетиками, используемыми для лечения пациентов с эндометриозом, являются ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, напроксен или индометацин. До настоящего времени отсутствуют данные о положительном эффекте терапии антиревматическими и противовоспалительными препаратами (7). В дополнение к фармакологическому подходу для лечения дисменореи полезны лечебная гимнастика, массаж, йога и грязевые ванны. Другим терапевтическим вариантом яв-

ляется методы комплементарной медицины, такие как акупунктура, традиционная китайская медицина, гомеопатия, фитотерапия и физиотерапия. Для большинства из этих видов лечения рандомизированные исследования отсутствуют. Кроме того, дополнительные положительные эффекты могут быть получены с помощью психосоматической терапии (3).

Заключение

До настоящего времени этиотропной терапии эндометриоза не существует. Основная цель лечения пациенток с симптомами – полное удаление всех очагов эндометриоза, в основном, лапароскопиче-

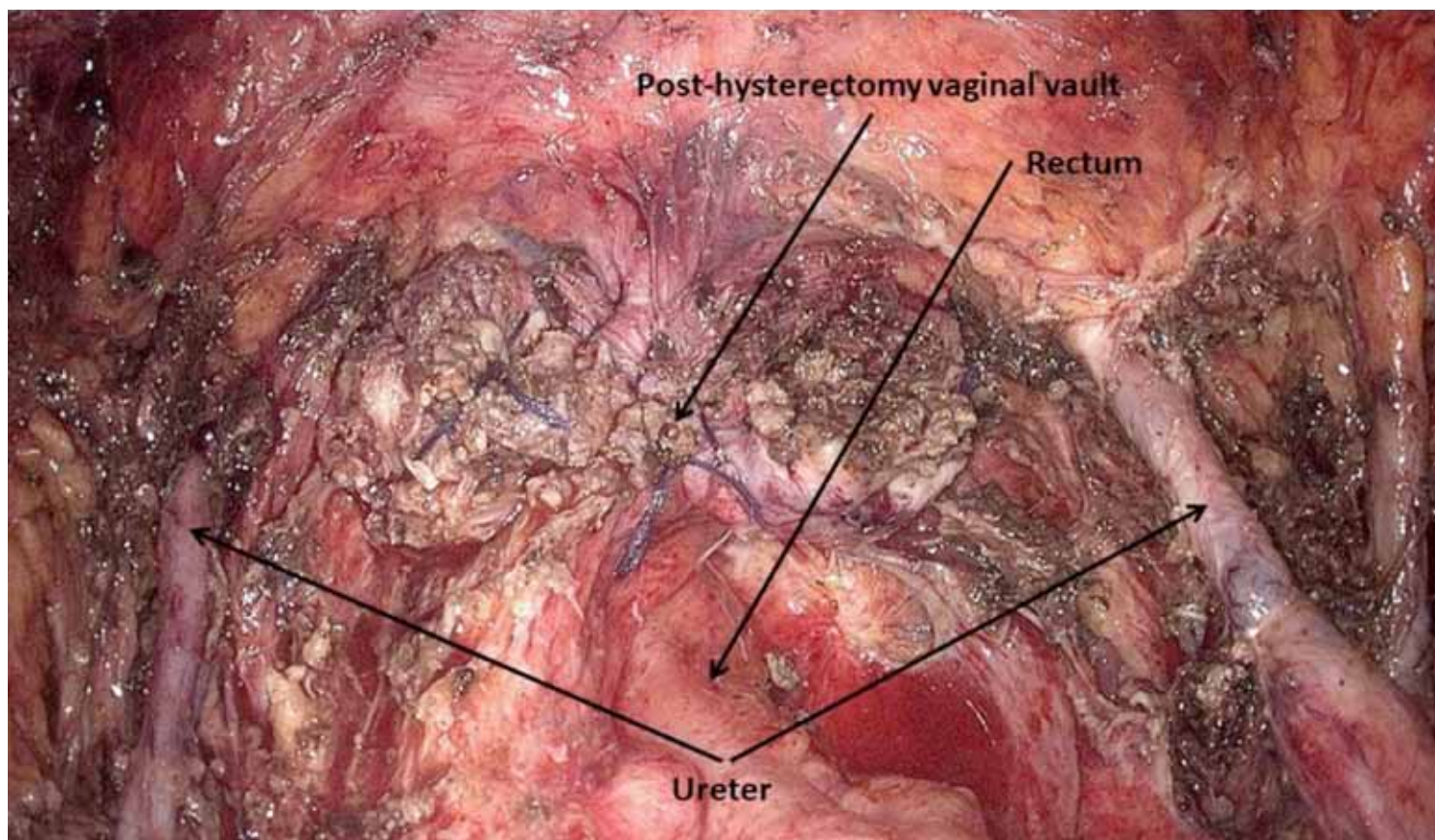


Fig. 7: Intraoperative image of surgery of deep infiltrating endometriosis (#3)

Рис. 7: Интраоперационный вид во время хирургии ГИЭ (№ 3)

GnRH agonists are comparable in their efficacy.

Levonorgestrel-releasing IUD is a effective option especially in adenomyosis uteri and deep infiltrating endometriosis.

Therapy with aromatase inhibitors and SPRMs are currently an off-label use.

ским методом. Если у пациента с эндометриозом отсутствуют симптомы и нет желания иметь детей, то лечение не требуется. Исключения составляют случаи с повреждения органов вследствие очагов эндометриоза, например, мочеочника с последующим гидронефрозом. Индивидуально подобранная терапия с участием междисциплинарной команды специалистов необходима для хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза (например, кишечника, мочевого пузыря и / или мочеочника). Объем хирургического вмешательства должен оцениваться в контексте степени тяжести заболевания и риска рецидива.

В качестве альтернативы хирургическому лечению применяются различные варианты медикаментозной терапии. Прогестины, комбинированные оральные контрацептивы и агонисты ГнРГ сравнимы по своей эффективности.

Внутриматочная левоноргестрел-релизинг система является эффективным методом лечения, особенно при аденомиозе матки и глубоком инфильтративном эндометриозе.

Ингибиторы ароматазы и СМРП в настоящее время для лечения эндометриоза практически не применяются.

Literature

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

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

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

PSMA-Directed Imaging and Radioligand Therapy for Prostate Cancer

ПСМА - направленная визуализация и радиолигандная терапия рака предстательной железы

Keywords

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

Introduction

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

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

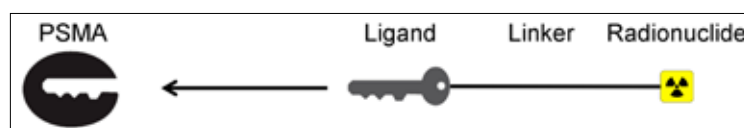


Fig. 1: Basic lock – key principle of radiolabeled PSMA ligands. Radiolabeled ligands bind to PSMA like a key to a lock.

Рис. 1: Базовый принцип «ключ-замок» использования ПСМА – лигандов, меченных радиоактивным изотопом. Лиганды ПСМА, меченные радиоизотопом, присоединяются к ПСМА как ключ к замку.

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

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

Ключевые слова

ПСМА ядерная медицина позитронно-эмиссионная томография терапия лютеций кастрация метастазы рак предстательной железы галлий

Вступление

Рак предстательной железы в настоящее время является самой распространенной злокачественной опухолью у мужчин во всем мире. Несмотря на значительные усовершенствования диагностической визуализации и терапии, от этого заболевания все еще умирает большое количество пациентов. Недавно внедренные новые инновационные методы борьбы с раком простаты с помощью радиоактивно меченых субстанций представляются весьма многообещающими. Отделение ядерной медицины в Университетской клинике Эссена в Германии, наряду с другими ве-

дущими центрами по всему миру, в настоящее время предлагает самую инновационную визуализацию и терапию. Основой этого недавно введенного метода стал принцип «замок и ключ» (Рис. 1).

Многие виды рака предстательной железы экспрессируют рецептор – простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), который в используемой нами аналогии служит в качестве замка. Недавно ученые обнаружили очень специфические лиганды, связывающиеся с рецептором ПСМА (1, 2). Эти специфические лиганды и служат ключом в используемой аналогии «ключ - замок». Конкретный лиганд может быть помечен радионуклидом, который, в зависимости от его характеристик для, может использоваться для диагностической визуализации или терапии.

Спектр радионуклидов, используемых в настоящее время для ПСМА - связывающих лигандов, включает гамма-, бета- или альфа-распадающиеся радионуклиды, которые можно применять для визуализации, терапии или обоих процессов. В Таблице 1 представлены наиболее часто используемые радионуклиды.

Table 1: Radioactive decay typically used in nuclear medicine

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

Таблица 1: Радиоактивные изотопы, используемые в ядерной медицине

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

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

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

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

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

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

В Университетской клинике Эссена для визуализации мы используем, в основном, радионуклиды ⁶⁸Ga- и ¹⁸F-ПСМА, эмиттирующие позитроны, которые позволяют проводить ПЭТ визуализацию экспрессии ПСМА как признака рака предстательной железы во всем теле пациента (Рис. 2).

В терапевтических целях ПСМА-специфические лиганды помечают высокоэнергетическими бета- или альфа-эмиттерами. После попадания в опухолевую ткань терапевтические трейсеры локально доставляют радиацию. Излучение вызывает повреждение ДНК, которое постепенно приводит к гибели клеток и уменьшению опухоли. Лучевая терапия начинается с внутривенного применения радиофармпрепарата с целью воздействия на все опухолевые клетки в теле пациента (системное лечение). Диагностические и терапевтические трейсеры, связывающие одну и ту же мишень, могут применяться и для диагностики, и для терапии рака. Этот подход называется «тераностическим» (лечебно-диагностическим). Лиганды Галлий-68 - ПСМА для ПЭТ визуализации и лиганды Лютеций-177 - ПСМА для радио-

лигандной терапии образуют такую тераностическую пару для лечения рака предстательной железы.

ПСМА - направленная позитронно-эмиссионная томография для визуализации рака предстательной железы

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), также называемый глутамат карбоксипептидазы II, является белком, связанным с внешней поверхностью клеток, который вырабатывается в больших количествах при раке предстательной железы. Уровень ПСМА коррелирует с агрессивностью опухоли и индексом Глисона (3, 4). В прошлом были разработаны несколько радиофармацевтических препаратов с высоким сродством к ПСМА (5, 6). Меченный Галлием-68 лиганд Ga-68 PSMA-HBED-CC используется во многих центрах в Германии и во всем мире для ПЭТ-визуализации (Рис. 2). Afshar-Oromieh с соавт. в исследовании, проведенном на 37 пациентах, продемонстрировал более активное поглощение опухолью этого лиганда, а также превосходное выявление метастазов по сравнению с ¹⁸F-Холин ПЭТ (7).

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

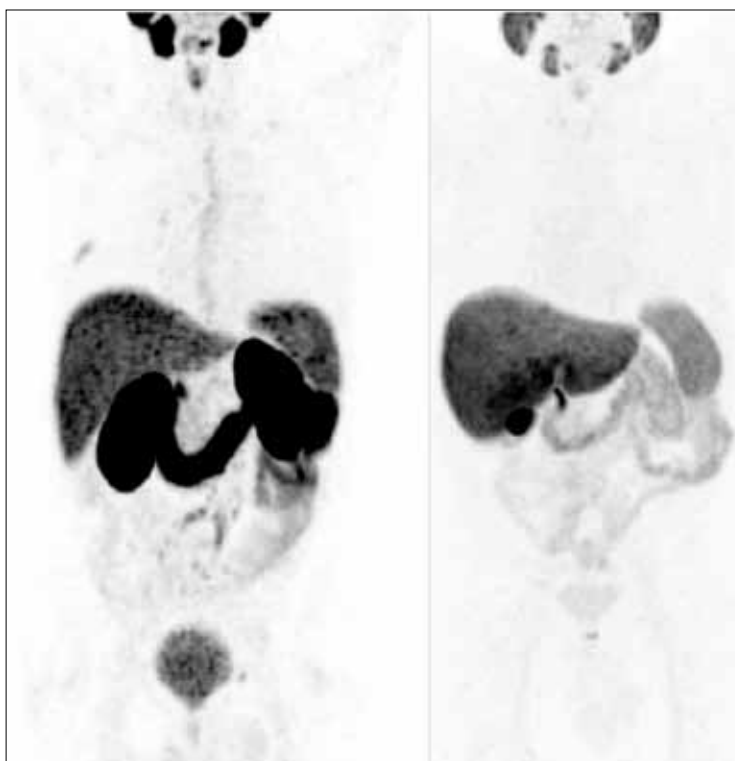


Рис. 2: Распределение лигандов ПСМА, меченных ^{68}Ga и ^{18}F . Высокое поглощение отмечается в слюнных железах, печени (^{18}F), селезенке и почках / мочевом пузыре (^{68}Ga).

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

PSMA-Directed Radioligand Therapy of Metastatic Prostate Cancer

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

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

Высокая точность определения локализации рецидивирующего рака предстательной железы привела к включению ^{68}Ga -PSMA PET / CT в 2017 году в руководство Европейской ассоциации урологов (8, 9). Другие исследования также подтверждают превосходную точность метода при первичной диагностике или повторном уточнении стадии рака предстательной железы (10). В настоящее время проводится II / III фазы нескольких клинических испытаний для получения одобрения использования метода ПСМА - направленной ПЭТ / КТ (clinicaltrials.gov: NCT02981368, NCT02940262).

Как выполняется ПСМА PET / CT? Это – амбулаторная процедура, включающая внутривенное применение радиофармацевтического препарата в ПЭТ - томографе с последующим ожиданием от одного до двух часов. Время самого исследования, как прави-

ло, составляет менее 20 минут. Пациенты могут перед процедурой нормально есть и пить. Лечение рака простаты, как правило, может быть продолжено.

ПСМА - направленная радиолигандная терапия метастатического рака предстательной железы

Высокий уровень ПСМА определяется почти во всех очагах рака простаты. Опухоли, резистентные к гормональной терапии, и дедифференцированные опухоли демонстрируют дальнейшее повышение уровня ПСМА, что делает их идеальной мишенью для терапии (11). Накопление ПСМА - лигандов является высоким в раковой опухоли предстательной железы и низким в окружающих органах, что подтверждает безопасность ПСМА - направленной терапии. II фаза исследования с использованием радиоактивно меченных моноклональных антител про-

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

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

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

Summary

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

демонстрировала значительное снижение уровня ПСА в сыворотке и значительное улучшение выживаемости у пациентов с раком простаты, получающих терапию высокими дозами (12). Однако более чем у половины пациентов терапия привела к подавлению костного мозга. Поэтому радиофармацевтические препараты были усовершенствованы, и новое поколение малых лигандов обеспечивает облучение опухоли при низких уровнях токсичности. Небольшой лиганд, меченый Лютецием-177 ^{177}Lu -PSMA617 используется для терапии во многих центрах по всему миру. Чтобы продемонстрировать эффективность радиолигандной терапии ^{177}Lu -PSMA617 (RLT) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, многочисленные немецкие центры приняли участие в большом многоцентровом ретроспективном анализе данных 145 пациентов, который продемонстрировал снижение уровня ПСА в сыворотке крови $\geq 50\%$ у 45% из них. Сорок семь процентов пациентов ответили уменьшением опухоли согласно результату ПЭТ / КТ. В отдельных исследованиях у 70% пациентов наблюдалось значительное облегчение боли, а качество жизни (QoL) улучшилось у 60% пациентов (13-15).

Распределение дозы и безопасность ^{177}Lu -PSMA617 и подобных соединений являются благоприятными с небольшим количеством серьезных гематологических нежелательных явлений (14, 16-18). Результаты были подтверждены результатами II фазы меньшего по объему проспективного исследования в Австралии ($n = 30$ (19)). В настоящее время проводится многоцентровое проспективное исследование ($n=200$) в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе (UCLA) и в Excel Diagnostics в Хьюстоне с целью подтверждения эффективности и безопасности терапии ^{177}Lu -PSMA617 (Clinicaltrials.gov: NCT03042312). В настоящий момент терапия с помощью ^{177}Lu -PSMA617 еще не одобрена, однако многие центры предлагают эту терапию по протоколам благотворительно-испытательного использования. ПСМА PET / CT используется для определения опухолевой нагрузки до начала терапии и после каждых двух циклов (Рис. 3).

Как проводится ПСМА радиолигандная терапия в Университетской клинике Эссена? Пациенты сначала проходят ПСМА ПЭТ / КТ в амбулаторных условиях для подтверждения экспрессии ПСМА при метастатическом раке предстательной железы. Если функ-

Baseline
 ^{68}Ga -PSMA PET

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

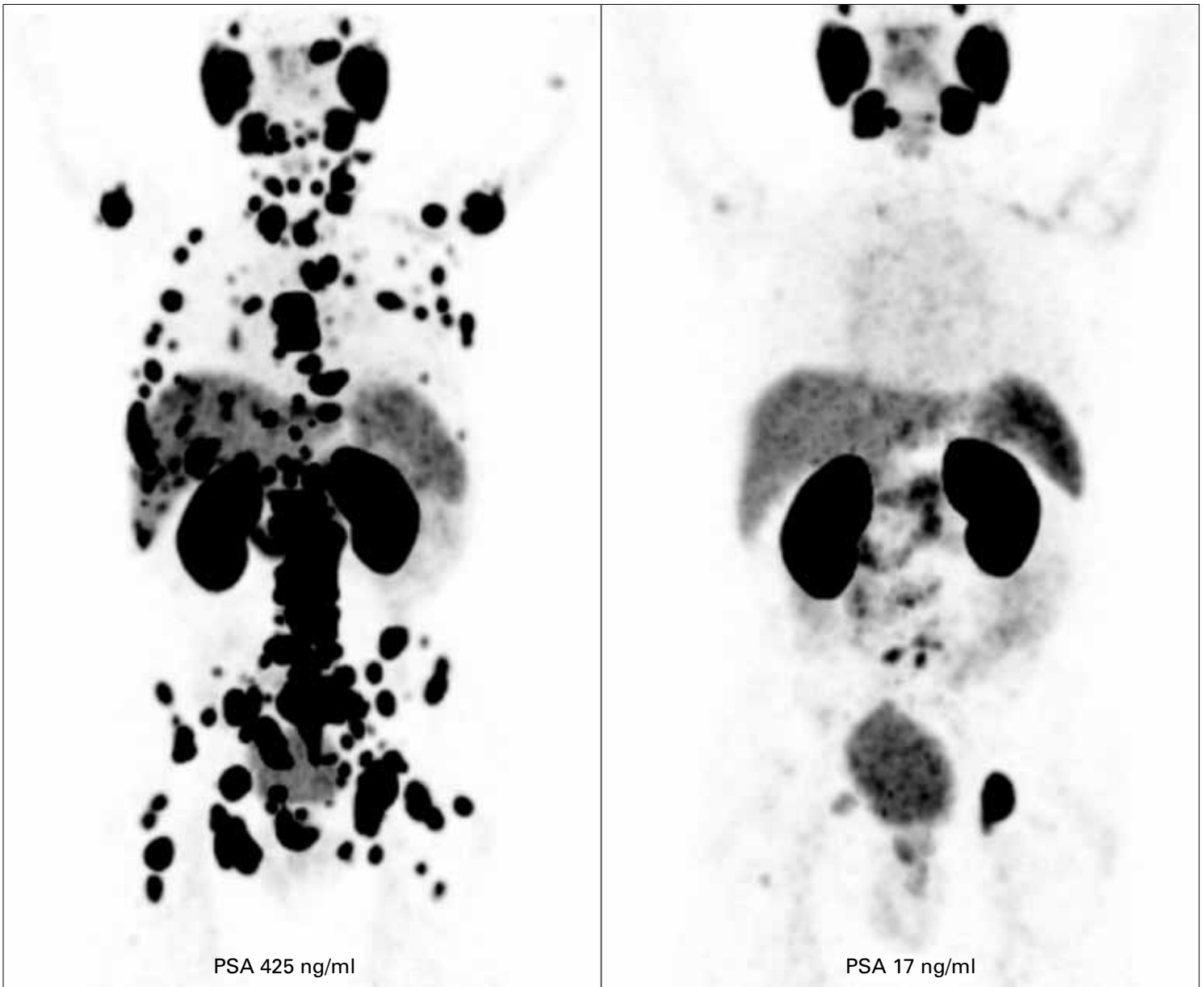


Fig. 3: ^{68}Ga -PSMA PET before (left) and after (right panel) ^{177}Lu -PSMA617 therapy. After two cycles of therapy, PSA and tumor burden decreased considerably. ^{177}Lu -PSMA617 therapy was continued.

Рис. 3: ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ до (слева) и после (справа) терапии ^{177}Lu -PSMA617. После двух циклов терапии ПСА и опухолевая нагрузка значительно снизились. ^{177}Lu -PSMA617 терапия была продолжена.

Literature

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

ция почек сохранена, пациент госпитализируется на двое суток. Во время пребывания в больнице внутривенное введение радиофармпрепарата выполняется в 1-й день, а визуализация после терапии проводится на 3-й день. Пациенты могут нормально есть и пить перед процедурой, а также во время пребывания в клинике.

Любая потенциально подавляющая костный мозг терапия должна быть прекращена, по крайней мере, за четыре недели до начала лечения ¹⁷⁷Lu-PSMA617. Другая терапия рака простаты обычно может быть продолжена. Побочные эффекты включают снижение уровня эритроцитов или тромбоцитов (менее чем у 15% пациентов) и легкую тошноту.

Заключение

ПСМА - направленная позитронно-эмиссионная томография и радиолигандная терапия являются новейшими вариантами визуализации и терапии рака предстательной железы. Текущие испытания демонстрируют

высокую точность ПСМА ПЕТ / СТ и эффективность ПСМА радиолигандной терапии и направлены на одобрение метода регуляторными органами. Многие центры по всему миру предлагают ПСМА - направленную позитронно-эмиссионную томографию и радиолигандную терапию в соответствии с местным регулированием или по протоколам благотворительно-испытательного использования.

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

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

Cystic Tumors of the Pancreas

Кистозные опухоли поджелудочной железы

Introduction

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

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

Diagnostic Methods

Imaging

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

Endosonography (EUS)

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

Введение

Диагностика кистозных опухолей поджелудочной железы в течение последних десятилетий постоянно улучшается вследствие усовершенствования методов визуализации (1). Вероятность случайного обнаружения кистозного новообразования поджелудочной железы у бессимптомного пациента, при прохождении абдоминальной МРТ, составляет около 13,5% (2). После диагностирования кистозной опухоли в поджелудочной железе всегда возникает вопрос о том, как дальше действовать и как убедить пациента в целесообразности выбранной терапии. Поэтому выбор между консервативным наблюдением и хирургическим вмешательством должен быть сделан с учетом риска малигнизации образования, сопутствующих заболеваний и связанных с ними периоперационных рисков у пациента.

Среди различных нозологических форм опухолей поджелудочной железы, внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО), серозные кистозные опухоли (СКО), муцинозные кистозные опухоли (МКО) и солидные псевдопапиллярные опухоли (СППО) играют ключевую роль

(3). Далее мы обсудим, что следует делать в случае обнаружения такой кистозной опухоли в поджелудочной железе. В статье представлено несколько рекомендаций различных экспертных групп для клиницистов, принимающих решения об операции (4-8). Кроме того, нам хотелось бы акцентировать внимание на эффекте централизма в области хирургии поджелудочной железы, в случае необходимости проведения резекции кистозных опухолей.

Диагностические методы

Визуализация

После диагностирования кистозной опухоли поджелудочной железы ее следует классифицировать (8). Предпочтительным методом визуализации с целью дифференцирования кистозных новообразований остается МРТ. Также МРТ следует проводить для последующего наблюдения с целью минимизации радиационного облучения.

КТ может использоваться у пациентов с подозрением на хронический панкреатит для выявления кальцификаций и обнаружения связанных с ними псевдокист. Кроме того, КТ следует назна-

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

Biomarkers

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

Different Entities of Cystic Pancreatic Tumors

IPMN (Fig. 1, 2)

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

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

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

ция пациентам с подозрением на рак поджелудочной железы.

Эндосонография (ЭУЗ)

Эндоскопический ультразвук (ЭУЗ) полезен как дополнительный диагностический инструмент вместе с МРТ и КТ. ЭУЗ с контрастированием может обнаружить гиперваскуляризацию интрамуральных узлов, септацию или солидные образования, требующие тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) из-за высокого риска их злокачественности (9). С другой стороны, ТАБ следует выполнять только тогда, когда после получения результата возможно изменение метода лечения.

Биомаркеры

Различные биомаркеры играют незначительную роль при дифференцировании кистозных опухолей поджелудочной железы во время рутинных диагностических исследований. При подозрении на злокачественную трансформацию ВПМО можно определить сывороточный антиген рака 19,9 (CA 19,9) (10). Кроме того, мутации в GNAS и KRAS в аспирате кистозной жидкости могут помочь выявить муциноproduцирующие кистозные опухоли (11).

Различные нозологические формы кистозных опухолей поджелудочной железы

ВПМО (Рис. 1,2)

Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли развиваются из клеток главного протока поджелудочной железы или его ветвей. Наиболее часто эта опухоль встречается у мужчин в возрасте 60 - 70 лет (30 - 94 года). ВПМО чаще всего расположена в главном протоке и в его ветвях в паренхиме поджелудочной железы. Симптомы варьируются от неспецифической боли в животе до потери веса, желтухи, панкреатита и сахарного диабета. ВПМО разделяют на ВПМО главного протока (ГП), ВПМО ветвей протока (ВК) и ВПМО смешанного типа (СТ), в зависимости от его местоположения в системе протоков поджелудочной железы. Хирургическое вмешательство должно рассматриваться у всех пациентов, страдающих ВПМО-ГП с дилатацией > 5 мм, чтобы провести резекцию до ее малигнизации. ВПМО - ГП с дилатацией протока поджелудочной железы ≥ 10 мм является абсолютным показанием к резекции, так как риск злокачественности в этом случае очень высокий. ВПМО-ГП

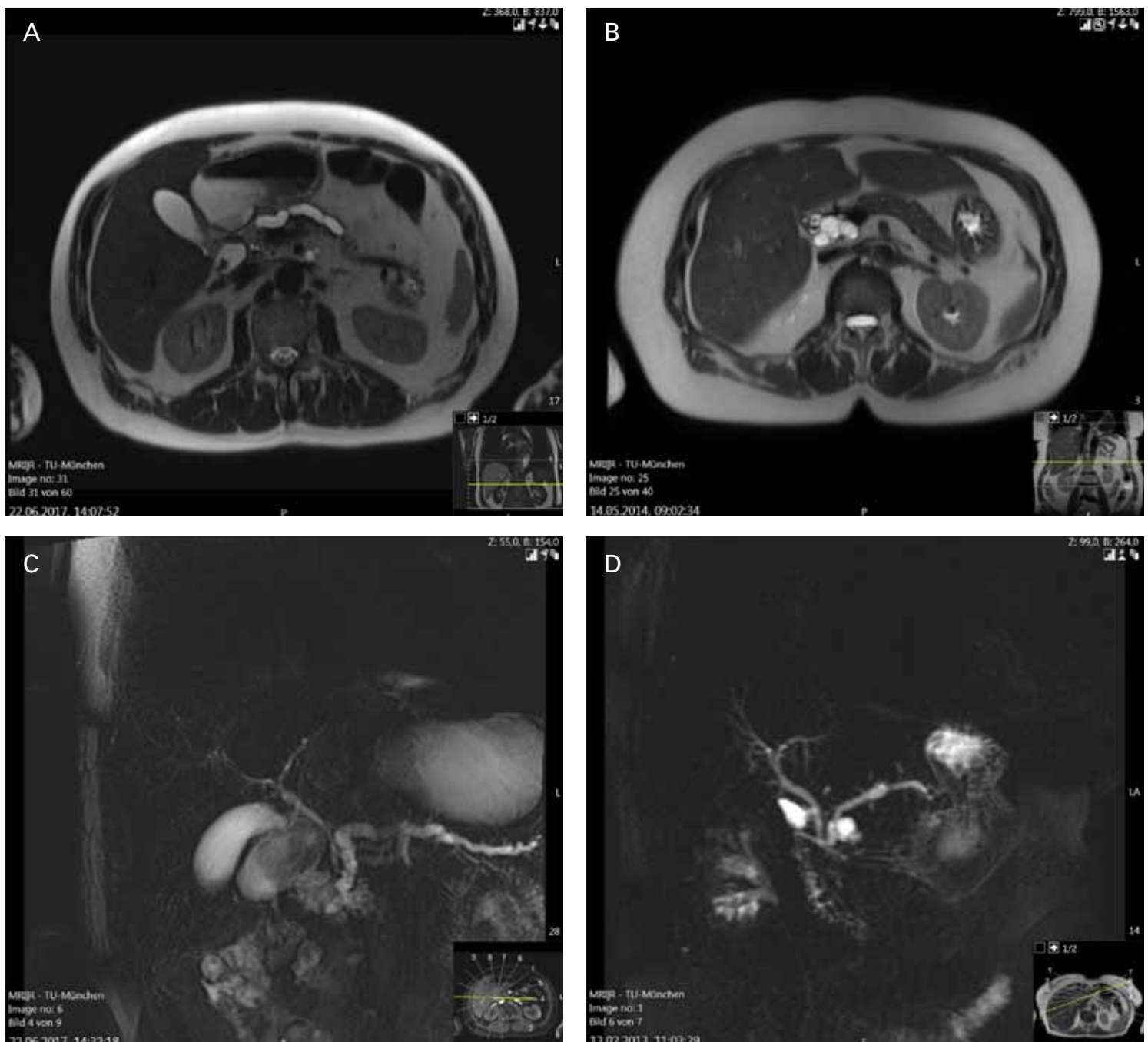


Fig. 1: T2-weighted MRI scans of MD-IPMN (A) and MT-IPMN (B); MRCP of MD-IPMN (C) and MT-IPMN (D)

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

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

с дилатацией 5-9,9 мм считается относительным показанием к операции, поэтому решение о резекции более ориентировано на пожелания пациента. Пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями можно наблюдать с проведением МРТ с шестимесячным интервалом, в то

время как у молодых и подходящих для хирургии пациентов целесообразно выполнять раннюю резекцию (12). Пациенты с ВПМО, подходящие для операции без показаний к резекции, нуждаются в пожизненном наблюдении (13). Пациентов с ВПМО - СТ следует вести

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

MCN (Fig. 3C)

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

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

SCN (Fig. 3A)

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

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

как пациентов с ВПМО - ГП, так как риск малигнизации в обоих случаях сопоставим (14).

У пациентов с ВПМО -ВП наличие интрамуральных узелков ≥ 5 мм при контрастировании, солидного образования, выраженной дисплазией высокой степени или рака в цитологии, а также желтухи являются абсолютными показаниями к хирургии. Повышение СА $19,9 > 37$ Ед / мл, диаметр кистозной опухоли ≥ 40 мм, интрамуральные узлы > 5 мм, показатель роста ≥ 5 мм / год и появление новых симптомов (сахарного диабета, панкреатита) считаются относительными показаниями к резекции ВПМО - ВП. Если выполняется резекция ВПМО, она должна соответствовать правилам онкологической хирургии (15). Во время вмешательства следует сделать замороженный срез, чтобы определить край резекции, и объем резекции должен увеличиваться до тех пор, пока на краю резекции не будет достигнута, как минимум, дисплазия низкой степени. После резекции должно проводиться систематические осмотры каждые 6 месяцев в течение 2 лет с последующим регулярным контролем.

МКО (Рис. 3С)

Муцинозные кистозные опухоли не связаны с системой протоков поджелудочной железы и состоят из эпителия, продуцирующего муцин, с овариальноподобной

стромой. Они встречаются преимущественно у женщин, с пиком заболеваемости в возрасте 49 лет (20 - 82 года). Преобладающей локализацией является тело или хвост поджелудочной железы. Симптомы могут возникать из-за сдавливания окружающих структур. У пациентов с МКО часто развивается сахарный диабет, в то время как желтуха встречается редко. Диагностическая визуализация показывает опухоль с одним или несколькими сегментами.

В случае наличия симптомов при МКО, размера ≥ 40 мм или вызывающих беспокойство изменений (интрамуральных узелков) рекомендуется резекция опухоли (16). Если размер МКО меньше 30 мм, то показано наблюдение как при ВПМО (16). При размере опухоли от 30 до 40 мм необходима многофакторная оценка периоперационных рисков, которые должны быть сбалансированы рисками злокачественной трансформации. Если показано наблюдение, то МРТ и / или ЭУЗ следует выполнять каждые 6 месяцев в течение первого года, затем каждые 12 месяцев, пока состояние пациента позволяет провести операцию (6). В случае подозрения на злокачественность, резекция должна проводиться с соблюдением онкологическим принципов.

СКО (Рис. 3А)

Почти все серозные кистозные

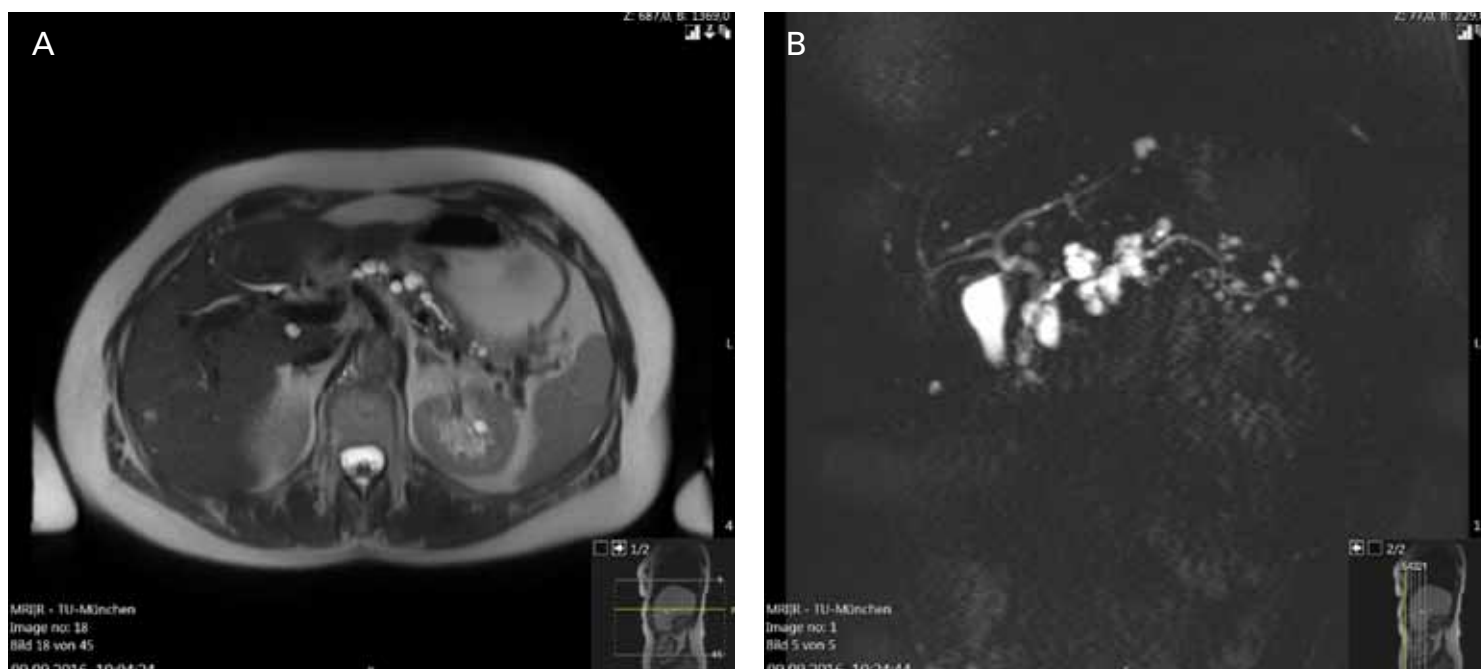


Fig. 2: T2-weighted MRI scan of BD-IPMN (A); MRCP of BD-IPMN (B)

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

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

SPN (Fig. 3B)

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

опухоли являются доброкачественными как серозная цистаденома, которая может возникать в виде серозной микрокистозной аденомы или серозной олигокистозной аденомы. Серозная микрокистозная аденома состоит из множества небольших кист и, в основном, встречается у женщин (70%), в среднем, в возрасте 66 лет (34 - 91 год). Опухоль чаще всего расположена в теле или хвосте поджелудочной железы. У одной трети пациентов опухоль обнаруживается при диагности-

ческой визуализации брюшной полости, две трети пациентов, обращаются с неспецифическими абдоминальными симптомами, такими как боль, тошнота и потеря веса. Желтуха отмечается редко. При визуализации обнаруживается многокамерная гипертанкующая киста с четкими очертаниями и центральным компонентом. Серозная олигокистозная аденома состоит из нескольких крупных кист. Такая опухоль встречается реже, чем серозная



Fig. 3: T2-weighted MRI-scans of

A: SCN

B: SPN

C: MCN

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

Pancreatic surgery should be performed at high-volume centers

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

микрокистозная аденома, с пиком заболеваемости в возрасте 65 лет (30 - 69 лет) как у мужчин, так и у женщин. Серозные олигокистозные аденомы обнаруживаются преимущественно в головке и теле поджелудочной железы. Как и в случае серозной микрокистозной аденомы, симптомы неспецифичны, но при локализации в головке поджелудочной железы, могут возникать стеаторея или желтуха. В случае подтвержденного диагноза СКО бессимптомные

пациенты должны наблюдаться в течение 1 года. После этого наблюдение рекомендуется только в случае возникновения симптомов. Если есть сдавливание окружающих органов, то СКО должна быть удалена

СППО (Рис. 3В)

Солидная псевдопапиллярная опухоль в большинстве случаев является доброкачественным образованием, встречается у молодых женщин, в среднем, в возрасте 35 лет (8 - 67 лет) и

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

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

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

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

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

может возникать в любой части поджелудочной железы. Симптомы неспецифичны, поэтому в большинство случаев такая опухоль диагностируется случайно. При диагностической визуализации обнаруживается кистозное солидное образование с умеренным контрастным усилением солидных подсегментов. СППО рекомендуется удалить (17). Даже при наличии метастатического процесса или рецидивирующего заболевания рекомендуется радикальная резекция по причине хорошего долгосрочного результата (18).

Операция на поджелудочной железе целесообразно проводить в центрах с большой проходимостью

Несмотря на постоянные усовершенствования периоперационной терапии, хирургия поджелудочной железы по-прежнему связана с высокими показателями заболеваемости и смертности. Исследование, проведенное в 2016 году, включающее 58003 резекции поджелудочной железы, сделанные в период с 2009 по 2013 год в Германии, показало смертность 10,1% (19). Также была выявлена четкая связь между пропускной способностью хирургического центра (числом выполняемых операций) и уровнем смертности (20). Такое соотношение пропускной способности и смертности было дополнительно исследовано

Krautz с соавт. Они провели анализ базы данных о 60858 резекциях поджелудочной железы, выполненных между 2009 и 2014 годами в Германии. Хирургические вмешательства включали панкреатодуоденэктомию, полное удаление поджелудочной железы, дистальные и сегментарные резекции.

Пропускная способность центров определялась в квинтилях, а внутрибольничная смертность, связанная с хирургическими вмешательствами, была проанализирована как первичный результат, соответствующий этим квинтилям. В качестве вторичного результата была исследована показатель отказа в хирургической помощи. В группе центров с низкой пропускной способностью (398 ± 8.5 больниц) было выполнено 5.1 ± 3.7 резекций поджелудочной железы. В группе с наибольшей пропускной способностью (15 ± 0.8 больниц) в год проводилось 133.8 ± 95.7 резекций поджелудочной железы. Внутрибольничная смертность находилась в положительной корреляции с пропускной способностью: 6,1% смертей в группе с самой высокой пропускной способностью по сравнению с 13,0% в группе с наименьшей пропускной способностью, что привело к соотношению шансов 0,47 (95% CI 0,41-0,54) в пользу центров с высокой пропускной способностью. Теоретически, при

Literature

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

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

увеличении пропускной способности центра на 50 резекций поджелудочной железы в год, может быть достигнуто значительное снижение риска (OR: 0,90; 95% CI 0,85-0,96). Кроме того, показатель отказа в хирургической помощи был значительно ниже в центрах с большой пропускной способностью. Операция при раке поджелудочной железы в центре с большой пропускной способностью ассоциируется с более высоким показателем 30-дневной выживаемости (смертность: 2,0% против 6,3% ($p < 0,01$)), а также с более высоким показателем долгосрочной выживаемости (20,3 месяца против 15,7 месяца). Кроме того, показатель радикальности резекции с учетом диссекции лимфатических узлов, значительно лучше в центрах с высокой пропускной способностью (16 против 11, $p < 0,01$), в том числе R1 - резекции (20,5% против 25,9%, $p = 0,01$)(21). Таким образом, эти данные ясно показывают, что операция на поджелудочной железе должна

проводиться в центрах с большой пропускной способностью. В этих учреждениях хирурги проходят соответствующее обучение и располагают большим хирургическим опытом, что как было показано, имеет принципиальное значение для улучшения результатов операции (22).

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

Monstrous Thoracic Osteochondroma Case Report

Diagnosis and Therapy

Гигантская торакальная остеохондрома

Клинический случай

Диагностика и терапия

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

Introduction

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

The case report presented below is about a 30-year-old man with an osteochondroma mimicking multiple exostoses. Chest X-ray and computed tomography (CT) imaging revealed a fusion between the right 7th rib and the tumour. The histological examinations and the radiological findings confirmed the lesion to be an osteochondroma.

Given the risk of complications such as infections or malignant transformation, such tumours require complete resection. Complete resection is neces-

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

Case Report

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

Ключевые слова: остеохондрома ребра, опухоль средостения, флоридный медиастинит

Введение

Остеохондромы — распространенные опухоли костей, на которые приходится 35% всех доброкачественных костных опухолевых образований; однако, только в редких случаях (2,4%) они поражают ребра. Такие опухолевые образования часто бессимптомны и диагностируются случайно.

У пациентов могут проявляться такие симптомы, как перелом, деформация, малигнизация и сдавливание соседних нейрососудистых структур, спинного мозга и других органов.

В представленном ниже клиническом случае речь идет о 30-летнем мужчине с остеохондромой, проявляющейся множественными экзостозами. При рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии (КТ) была обнаружено сращение 7-го ребра с опухолью.

Гистологические исследования и радиологические данные подтвердили, что новообразование является остеохондромой. Учитывая риск осложнений, таких как инфекция или злокачественная

трансформация, такая опухоль требует полной резекции, поскольку после неполного удаления часто встречается рецидив. Кроме того, хирургическая процедура — это единственный способ определить природу такой опухоли. В этой статье мы представляем редкий случай из нашего клинической практики.

Клинический случай

При обследовании у 30-летнего пациента была обнаружена гигантская опухоль в заднем средостении, размер которой был уточнен при КТ. Он обратился к врачу общей практики с жалобами на затруднения при глотании. Пациент с образованием большого размера в средостении был госпитализирован в наш отдел кардиоторакальной хирургии для дальнейшей диагностики. Рентгеновские снимки в переднезадней и боковой проекциях показали опухоль в заднем средостении размерами около 15 x 12 см (Рис.1 и 2). Неконтрастная КТ грудной клетки также выявила огромную, кистозную, частично кальцинированную ретрокардиальную опухоль в заднем средостении, которая смещала сердце (Рис. 3 и 4). Была заподозрена большая



Fig. 1

Рис. 1

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

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

bronchogenic kista и выполнена биопсия для исключения саркомы или другого злокачественного новообразования в грудной клетке. Была запланирована операция. 16/05/2016 пациент поступил в центральное отделение неотложной помощи с болями за грудиной и клиническими признаками сепсиса.

Учитывая значительно повышенные показатели воспаления и повышенный уровень тропонина - I, о чем свидетельствовали лабораторные исследования, пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии для дальнейшей диагностики и лечения. Была начата эмпирическая антибактериальная терапия,



Fig. 2

Рис. 2

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

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

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

включающая пиперациллин и тазобактам. Была проведена еще одна КТ грудной клетки, обнаружившая инфекционный процесс в кисте в средостении у пациента с опухолью после чреспищеводной биопсии (Рис. 5 и 6). Хирургическое удаление было проведено с левой стороны, чтобы уменьшить массу опухоли и контролировать местную инфекцию. Были взяты мазки, с помощью левосторонней торакотомии удалена часть апикальной стенки

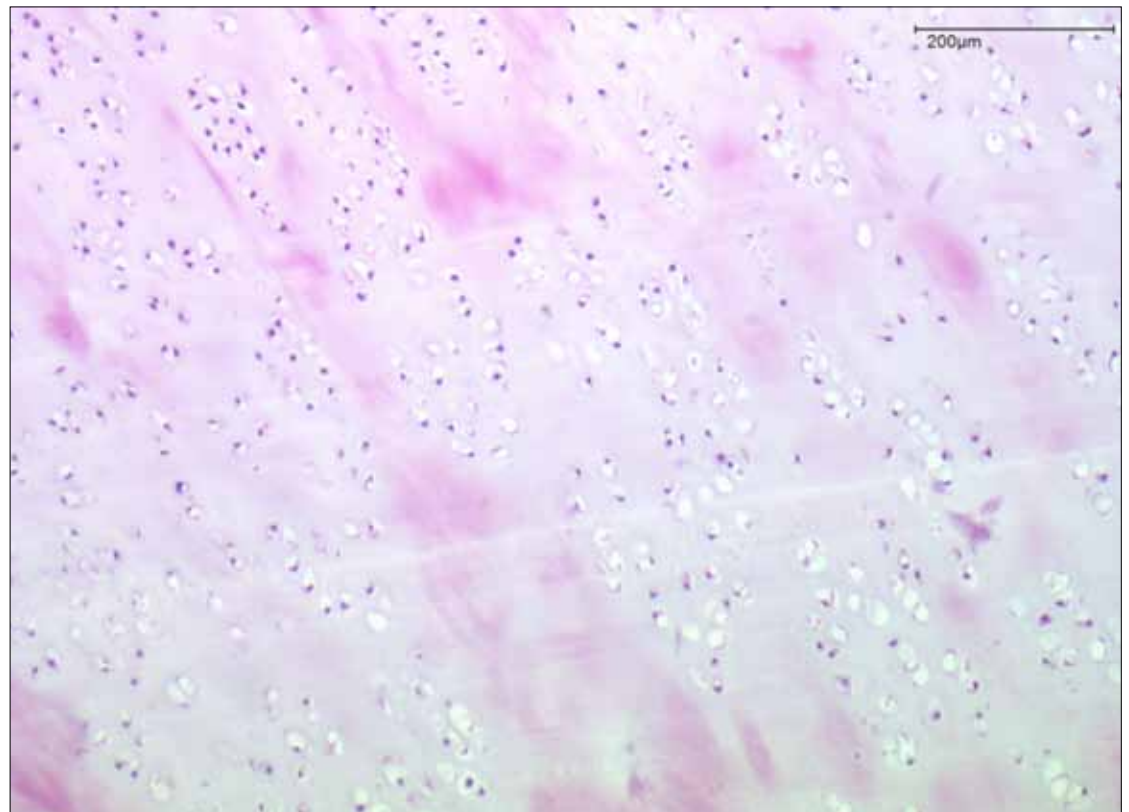
кисты; произведена дезинфицирующая тампонада, в два раза превышающая размеры кисты, и последняя смещена вправо. Первичная резекция опухоли единым блоком была невозможна из-за значительного сращения с ребрами и позвоночными телами. Послеоперационная КТ грудной клетки показала кистозный ретрокардиальный объемный процесс в заднем средостении, переднезадний диаметр которого уменьшался с приблизительно



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

Рис. 1 (Р): Пластинчатая структура, состоящая преимущественно из слегка дольчатой гиалиновой хрящевой ткани

Fig. 2 (P): Atypia-free chondrocytes
Рис. 2 (Р): Хондроциты без атипии



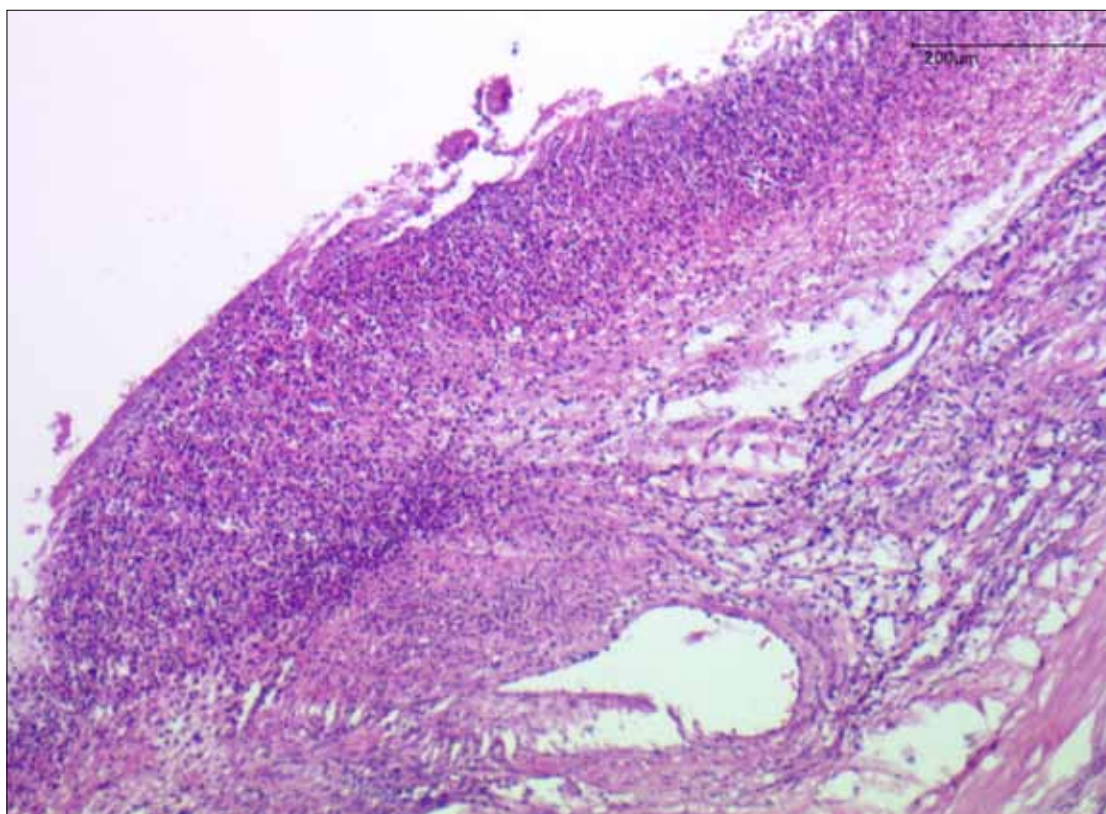


Fig. 3 (P): Detection of ample neutrophilic granulocytes in fibrotic tissue portions as a microscopic correlate of the secondary mediastinal infection

Рис. 3 (Р): Обнаружение больших нейтрофильных гранулоцитов в участках фиброзной ткани как микроскопического коррелятора вторичной медиастинальной инфекции

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

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

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

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

7,8 см до приблизительно 4.2 см. Внутриопухолевые воздушные карманы намного уменьшились. Была проведена плановая резекция опухоли и обработка плевры с правой стороны. Через несколько дней выполнена плановая ревизия с этой же стороны. Гистологическое исследование показало перепончатые образования из костно-хрящевой ткани с характерной пластинчатой структурой, включающие тонкие пластинки из соединительной ткани на поверхности, более широкие пластинки из гиалинового хряща в середине и внутреннюю костную пластинку. Гистоморфологическое исследование не выявило значимой атипии или митотической активности клеток хрящевой ткани, при этом клеточность была слегка увеличена. Инфильтративного или деструктивного роста опу-

холи или цитологических признаков ее злокачественности не наблюдалось.

Было примечательным обнаружение значительной очаговой гранулоцитарной инфильтрации в поверхностные участки фиброзной ткани как микроскопического коррелята клинически диагностированной медиастинальной инфекции.

Хроническая инфекция с местным медиастинитом потребовала еще одной резекции и деструкции пораженных тканей средостения с левой стороны. В качестве поддерживающего лечения в оставшейся полости был установлен аспирационно-ирригационный дренаж.

К сожалению, полная резекция опухоли была невозможна, поскольку дорзальные части были сращены с позвоночным столбом с правой стороны.

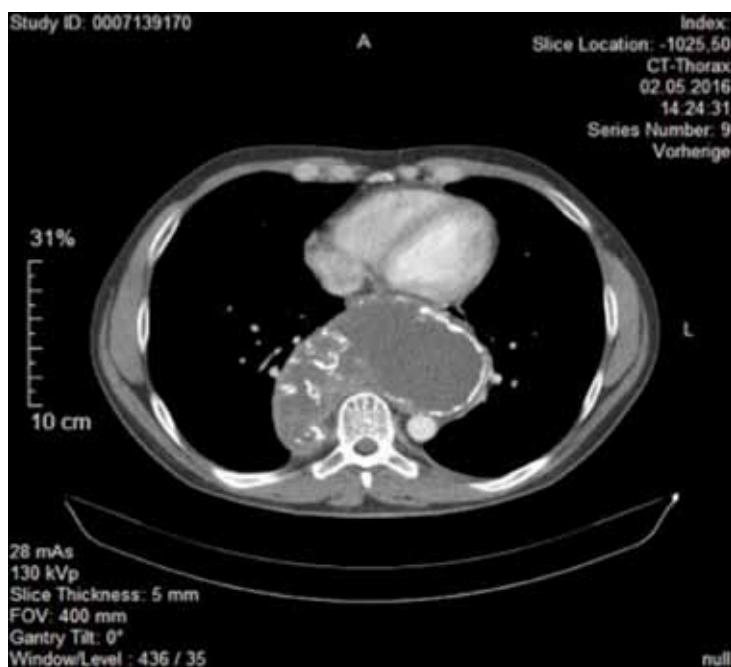


Fig. 3

Рис. 3

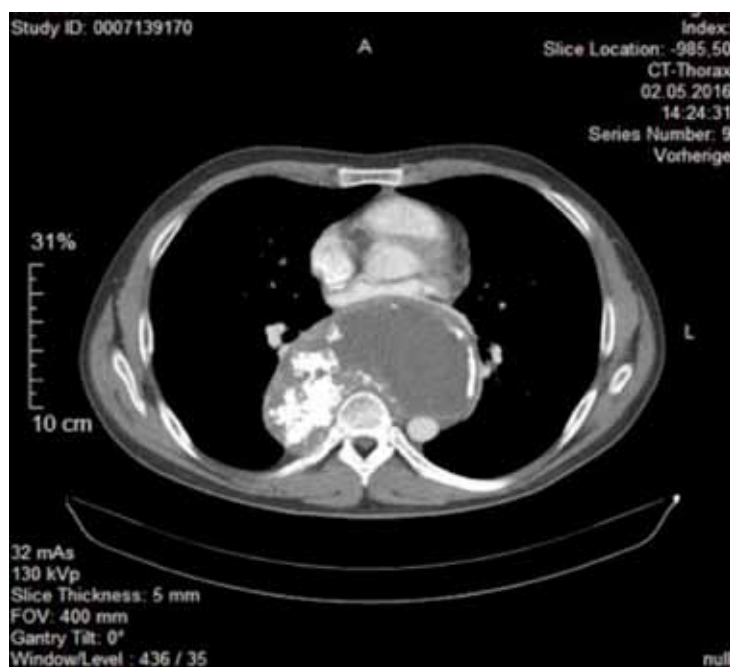


Fig. 4

Рис. 4

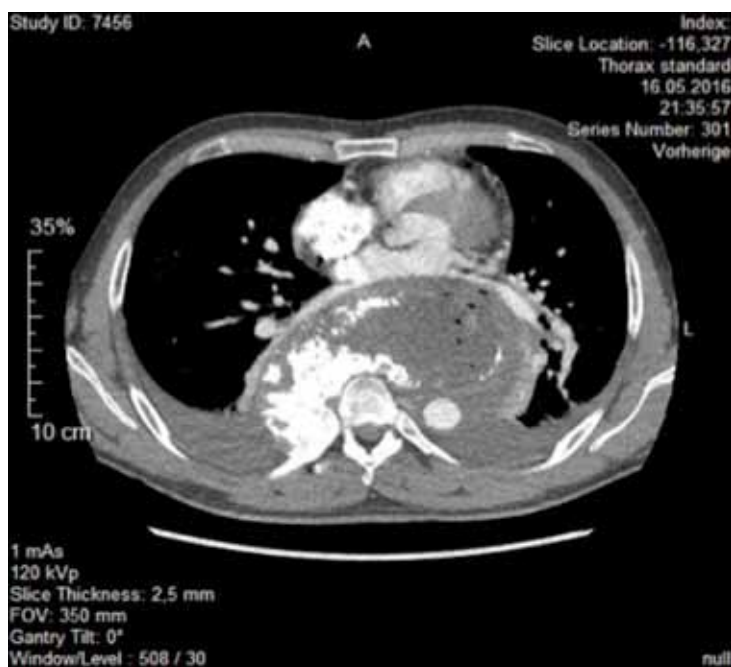


Fig. 5

Рис. 5



Fig. 6

Рис. 6

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

Discussion

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

Из-за неполной резекции мы планировали провести тщательные обследования с помощью не-контрастной КТ грудной клетки. Пациент был проинформирован о причинах дальнейшей диагностики и ознакомлен с планом дальнейшего лечения.

Орошение позволило нам контролировать инфекцию, анти-бактериальная терапия была прекращена, а дренаж постепенно удален. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением; пациент был переведен в реабилитационный центр.

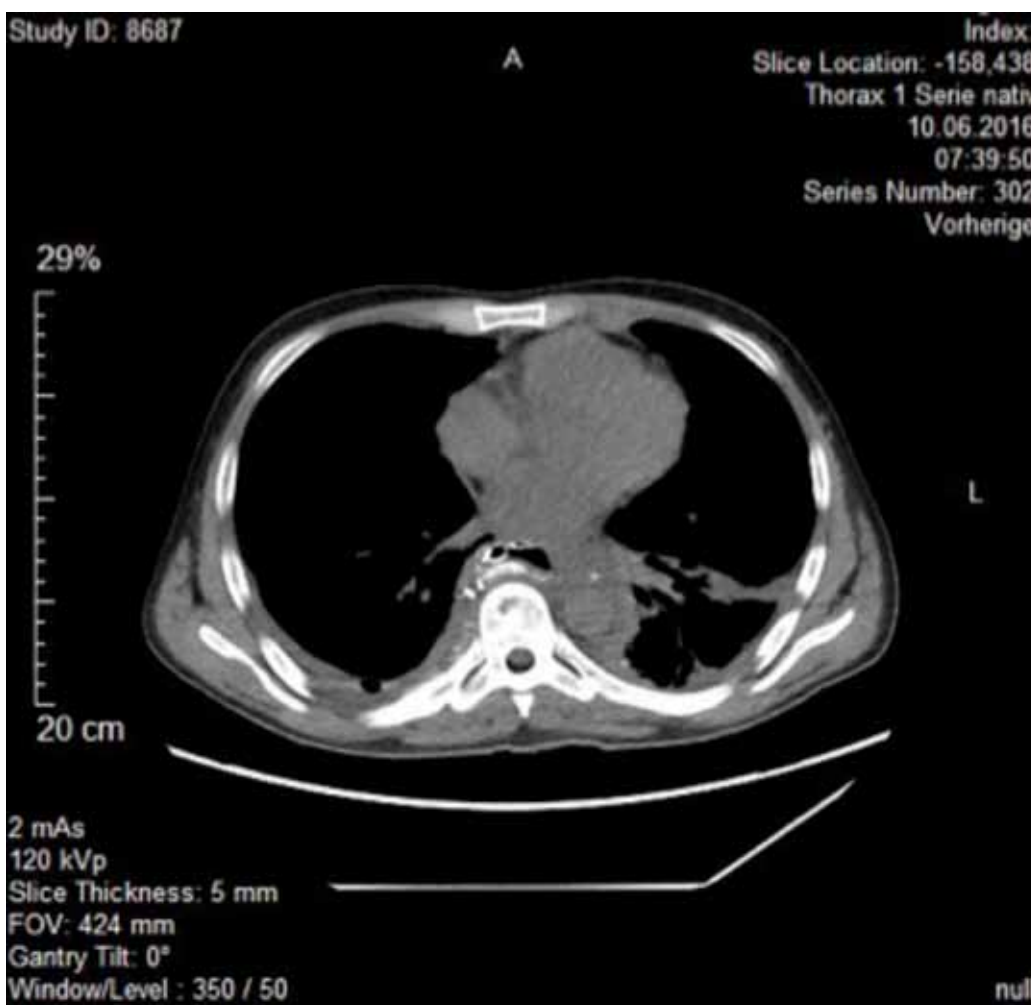


Fig. 7: Postoperative CT: Postoperative haemorrhage, with overall regression of fluid in the resected area; no progressive retention with the drains in place

Рис. 7: Послеоперационная КТ: кровотоечение после операции с общим уменьшением жидкости в области резекции; нет ее накопления после установки дренажа

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

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

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

Обсуждение

Гигантская опухоль неизвестной природы в заднем нижнем средостении побудила нас представить этот клинический случай. В процессе дифференциальной диагностики по поводу обнаруженной в заднем нижнем средостении опухоли мы идентифицировали остеохондрому, возникшую из 7-го правого ребра, с суперинфекцией ее содержимого. В литературе для этих опухолевых образований имеются только описания клинических случаев. В нашем случае была выявлена гигантская необычная опухоль с

полным смещением средостения. Целью диагностической процедуры была определение природы опухоли и исключение или подтверждение ее злокачественности перед хирургическим вмешательством. В последнем случае применялись бы онкологические принципы соответственно. Не было никаких сомнений в необходимости проведения открытой операции. Удаление огромной опухоли было возможно только при использовании стандартной открытой торакальной хирургической процедуры (торакотомии); минимально инвазивные хирурги-

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

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

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

The prolonged treatment has so far proved successful.

Summary

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

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

Literature

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ческие методы (например, VATS или RATS) не рассматривались, учитывая размер образования, сдавливающее средостенные структуры. Состояние осложнилось инфекцией многокамерной опухоли в результате хирургической процедуры и открытия опухолевой капсулы, что привело к медиастинальному инфекционному процессу.

Полная резекция остеохондромы в ходе хирургических процедур была невозможна, поэтому ее задние части остались на месте. Невозможно было контролировать инфекцию с помощью одной антибактериальной терапии; санация заднего нижнего, реконструированного средостения, была достигнута за счет использования аспирационно-ирригационный дренажа.

В ходе хирургической процедуры легочная связка была билатерально рассечена, а область основания легкого была мобилизована и несколько раз декортицирована для лечения стойкой токсичной эмпиемы. Последующая терапия было более эффективной.

Заключение

Мы описали случай остеохондромы с необычными клиническими проявлениями, которая возникла в правой задней дуге 7-го ребра и имитировала медиастинальную опухоль. Послеоперационный курс лечения прошел без ослож-

нений, и пациента выписали для продолжения терапии в реабилитационный центр. Поскольку остеохондрома была удалена не полностью, необходимо последующее наблюдение.

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

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

Orthodontic Splint Treatment of Patients with Limited Bone Supply

Ортодонтическая сплент-терапия у пациентов с ограниченным запасом костной ткани

Summary

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

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



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

Рис. 1: Гистологический образец демонстрирует запас костной ткани около одного зуба.

Problems

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

Основные тезисы

Смещение челюстных костей относительно друг друга зачастую можно лечить у взрослых пациентов только с помощью чисто ортодонтических методов. Таким пациентам обычно назначается комбинированное ортодонтическое / хирургическое лечение. В дополнение к стандартным методам лечения, проводится

индивидуально подобранная, описанные в статье терапия. Ортодонтическое смещение зуба зависит от состояния кости. При выраженном недостатке пространства, промежутках в кости, больших костных полостях и т. д., а также у пациентов с расщеплением челюсти запас кости недостаточен для проведения эффективной ортодонтической терапии.

Поэтому были найдены альтернативные методы для увеличения объема кости. Все чаще методы регенеративной медицины, которые уже используются в опухолевой терапии, применяются для формирования кости перед проведением ортодонтической терапии.

В статье в качестве примера показано, что размещение индивидуально адаптированного 3D костного блока не только улучшает эстетику, но также позволяет перемещать зубы с помощью шин без осложнений.

Проблемы

С помощью пластиковых шин для ортодонтической терапии можно исправить многие типы смещений зубов. С помощью съемных устройств теперь можно достичь очень хороших функциональных

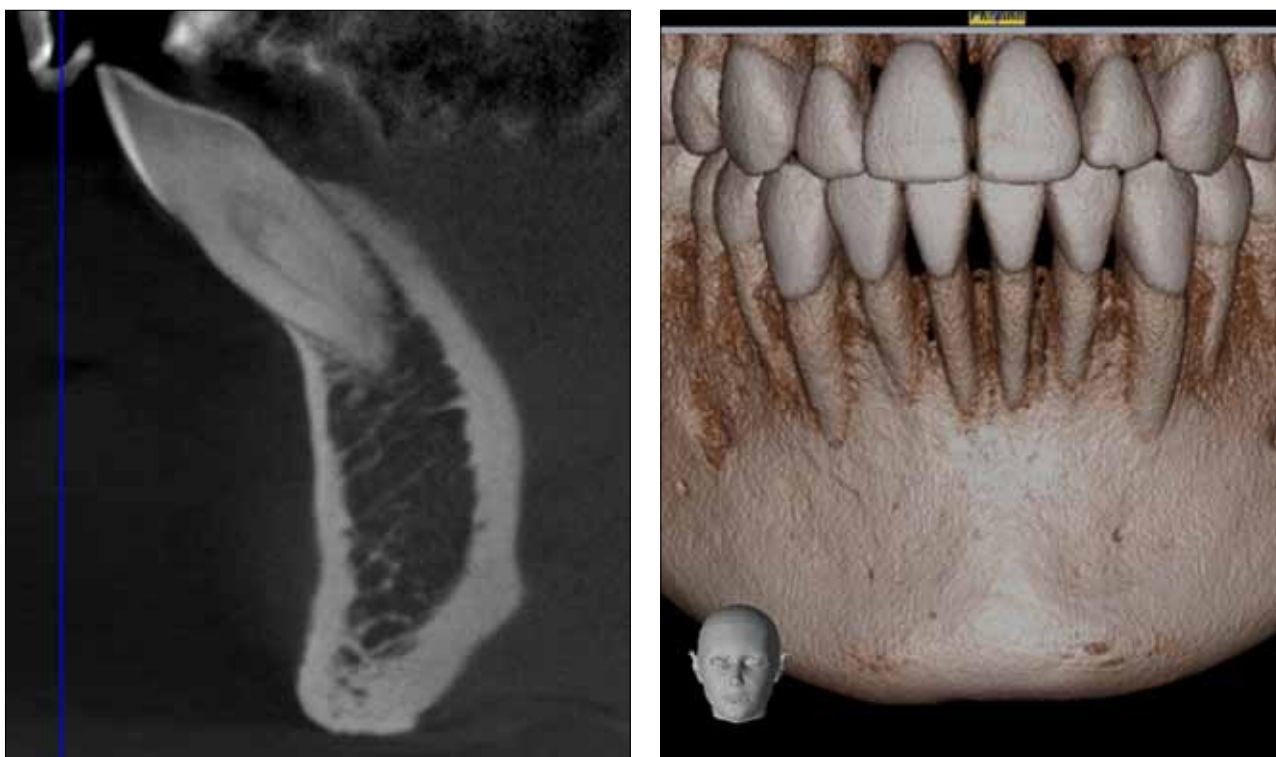


Fig. 2: Changes in tooth position on the DVT x-ray images. The teeth are almost completely moved out of the bone into position.
Рис. 2: Изменения положения зуба на изображениях 3D КТ. Зубы практически полностью выдвинуты из кости.

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

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

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

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

и эстетически терапевтических результатов (1). Если, например, в прошлом шины с технологией выравнивания рекомендовались только при слабо и умеренно выраженных аномалиях прикусов, то современный уровень знаний показывает, что использование такой системы позволяет провести более сложное лечение. Возможность ортодонтического смещения зуба определяется структурой пародонта и запасом костной ткани. Эти факторы учитывают при планировании лечения. Костная ткань в организме постоянно подвергаются процессам ремоделирования (2,3). Там, где скелет подвергается повышенной нагрузке, костного вещества накапливается больше, а там, где небольшая нагрузка, кость разрушается. В этом процессе участвуют костные клетки (осте-

областы и остеокласты), которые обычно работают в равновесии друг с другом. Если этот баланс нарушается, это может привести к большей потере костной ткани (Рис.1). Существует много причин патологической потери кости в области челюстей. В дополнение к возрастным изменениям, запас костной ткани обусловлен генетическими факторами. Форма и положение костей определяют прикус. Нарушенный рост кости приводит к несоответствию размеров верхней и нижней челюсти. В особенности, нижняя челюсть подвержена изменениям в зависимости от роста и положения верхней челюсти (Рис. 2). Нагрузка на альвеолярную кость во время жевания является важным функциональным стимулом, лежащим в основе поддержания здоровья кости и

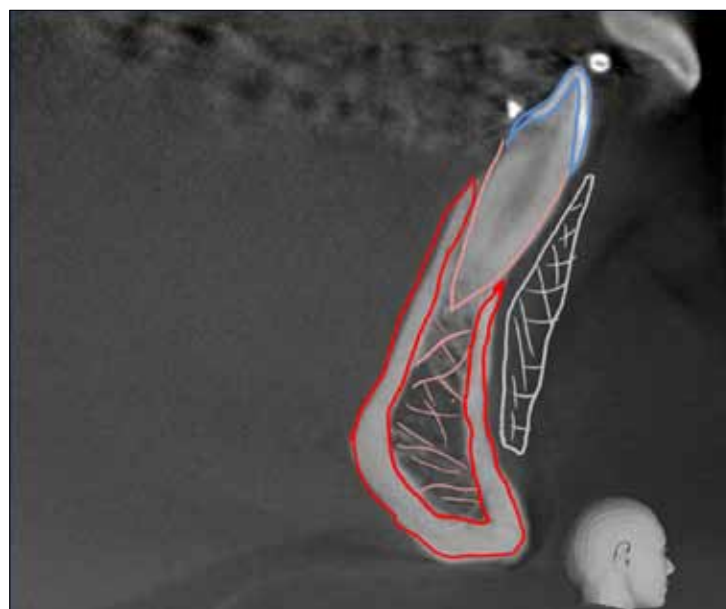
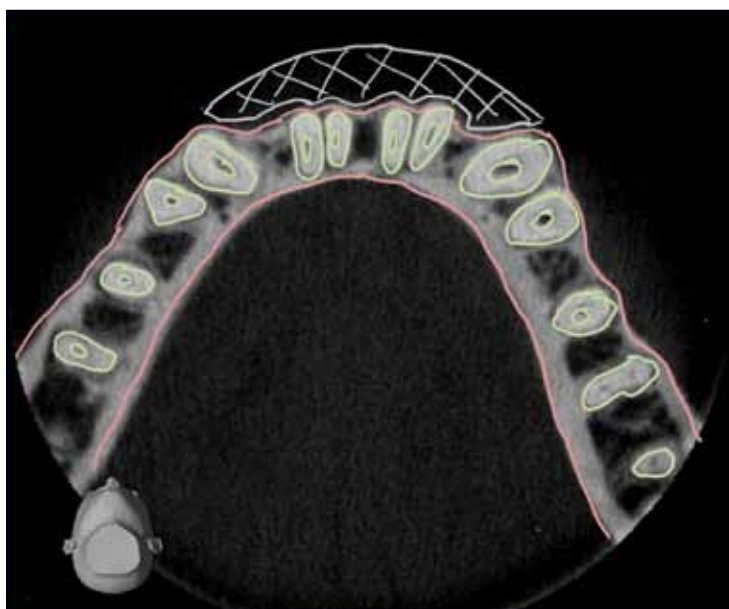


Fig. 3: Bone planning from DVT recording, drawing area marked from which bone will be milled out by a donor.

Рис. 3: Планирование аугментации кости на записи 3D КТ, отмечена область из которой будет обрабатываться кость.

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

Regenerative Medicine

There is no doubt that regenerative medicine is becoming

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

пародонта. Отсутствие механического давления, в том числе при потере зуба, является основной причиной невоспалительных резорбционных процессов. Потеря зубов приводит к атрофии альвеолярной кости (4,5). Этот процесс чаще всего наблюдается после удаления зубов.

При планировании перемещения зубов врач-ортодонт должен учитывать, что он может смещать зубы только при наличии достаточного количества челюстной кости, поскольку после завершения терапии слишком тонкая кость не обеспечивает достаточной поддержки зуба. В случае сильно выступающих зубов с небольшим запасом костной ткани, во время наращивания кости могут возникать различные проблемы, связанные с миграцией зубов из костного вещества. Нелеченый периодонтит также может привести к потере костной ткани, что в конечном итоге может привести к нежелатель-

ному смещению или потере зуба. Потеря альвеолярного отростка часто начинается незаметно.

Регенеративная медицина

Нет сомнений, что регенеративная медицина становится все более важной составляющей стоматологии, в частности, в ортодонтии: с одной стороны, растет число пожилых пациентов, у которых уже были или в настоящее время имеются дегенеративные процессы, с другой стороны, обращается все больше пациентов с наследственным неблагоприятным состоянием твердых и / или мягких тканей, которые делают ортодонтическое лечение трудным или даже невозможным. Особенно перемещение зубов гораздо труднее выполнять у пациентов с горизонтальной и вертикальной потерей костной ткани или с полным дентоальвеолярным разрушением. В последние годы достигнут огромный прогресс в области

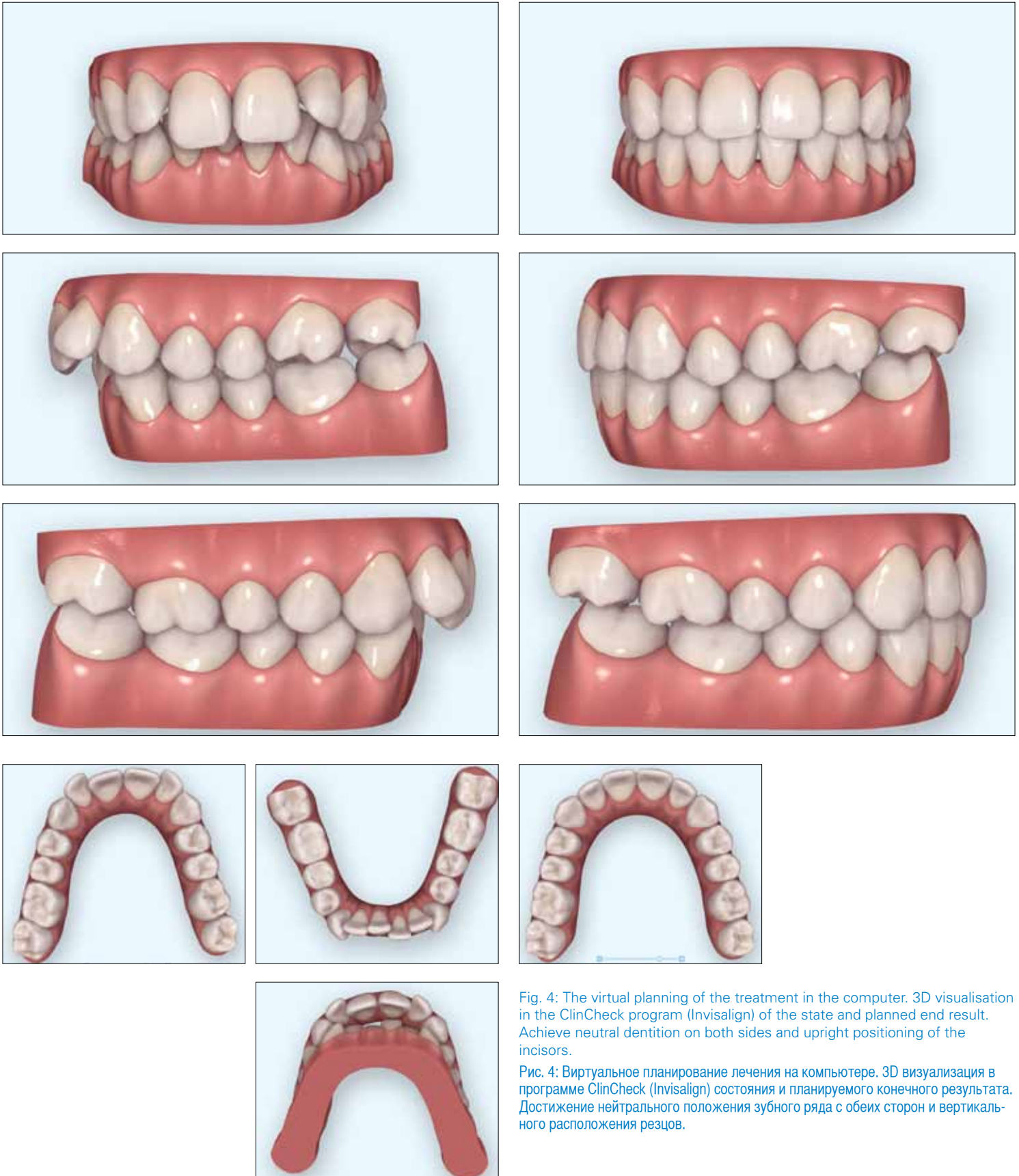


Fig. 4: The virtual planning of the treatment in the computer. 3D visualisation in the ClinCheck program (Invisalign) of the state and planned end result. Achieve neutral dentition on both sides and upright positioning of the incisors.

Рис. 4: Виртуальное планирование лечения на компьютере. 3D визуализация в программе ClinCheck (Invisalign) состояния и планируемого конечного результата. Достижение нейтрального положения зубного ряда с обеих сторон и вертикального расположения резцов.



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

Рис. 5: FRS (Face Recognition System, система распознавания лиц) с и без наращивания кости. Видно изменение положения губ.

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

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

Bone Planning

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

регенерации твердых и мягких тканей в ротовой области. Регенеративная медицина включает реконструкцию и восстановление, а также биологическую замену дефектных или не функционирующих тканей, которые были утрачены в результате регрессивных изменений, заболеваний или врожденных дефектов, или были повреждены (6).

Для усиления собственных процессов регенерации и восстановления, в настоящее время используются методы стимуляции тканей или клеток, например, с помощью факторов роста или интеграции биологически или синтетически произведенных материалов. Эти методы также используются в стоматологии (7). Целью использования замещающих материалов является биологическая интеграция и, в то же время, собственная регенерация дисфункциональной ткани. Заполнение пространства костно-замещающим материалом (аугментация) является частью реконструктивной хирургии и в

течение многих лет занимает центральное место в имплантологии (8). Процесс аугментации выполняется либо с помощью искусственного материала, либо с помощью человеческой аутологичной или донорской кости; для этих целей могут также рассматриваться собственные зубы пациента.

Планирование аугментации кости

Ортодонтические случаи с обширными поражениями альвеолярной кости представляют собой серьезную терапевтическую проблему. Профилактическое увеличение кости перед ортодонтической терапией должно планироваться с учетом имеющейся кости. Зубы должны легко перемещаться после введения заменителя кости в новый «костный отсек». Концепция сплнт-терапии и регенеративного увеличения костной ткани базируется на очень точной диагностике. В дополнение к базовому ортодонтическому обследова-



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

Рис. 6: Интраоральная вид в начале лечения. Узкий прикус с запасом нижней челюсти.



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

Рис. 7: 3D КТ обязательна. Из-за сильной протрузии зубов в области губ нет костной ткани.

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

Planning Orthodontic Therapy

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

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

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

cedure, у каждого пациента должна быть сделана 3D компьютерная томография (DVT-сканирование) (Рис.3).

Такая диагностика используется ортодонтом и хирургом для планирования необходимого запаса костной ткани, а также в качестве шаблона для планирования хирургического вмешательства. На основании 3D КТ обследования в нашем случае была сделана виртуальная модель передней части нижней челюсти. На основе этой модели был создан дизайн для костного трансплантата. Костный трансплантат адаптирован к существующей кости. Неправильно установленный костный имплантат может привести к воспалению и раздражению мягких тканей. Индивидуальное изготовление 3D костного имплантата происходит с помощью процедуры CAD-CAM.

Планирование ортодонтической терапии

Планирование перемещения зуба осуществляется с помощью электронной модели установки зубов с использованием компьютерной программы, которую можно визуализировать как ClinCheck (Рис. 4). На этапе планирования лечения отдельные этапы могут обсуждаться как с пациентом, так и с хирургом.

В рамках междисциплинарного планирования терапии можно указать точное расписание выполнения процедур для всех специалистов. В этом случае процесс наращивание кости также может быть спланирован и выполнен во время основной терапии.

В компьютерной программе перемещение зуба в костной ткани увидеть невозможно. И программа предупредит вас об этом перед выполнением планирования. Однако по запросу админи-



Bone fragment is inserted and the surgery is terminated.
Костный фрагмент размещен, операция закончена.



For the implementation of the procedure, a local anesthesia is enough.
Для проведения процедуры достаточно местной анестезии.



In the papillae areas, a full flap preparation is completed, followed by an attachment of bone fragments.
В папиллярной области завершена подготовка лоскута с последующим размещением костного фрагмента.



Fastening with pin in the lower jaw bone.
Закрепление штифтом в нижней челюсти.



Replenish the area with bone replacement.
Заполнение пространства костным трансплантатом.



Suture close at end of surgery.
Наложение шва в конце операции.

Fig. 8: Post-operatively, the stabilisation of the wound area must be ensured (gum bandage, no mechanical cleaning until the suture is removed).
Рис. 8: После операции должна быть обеспечена стабилизация области раны (десневая повязка, отсутствие механической очистки до снятия шва).

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

Treatment

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

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

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



стратора программы возможно визуализировать движение зуба и, следовательно, спланировать терапию. Также параллельно с планированием ортодонтического лечения может быть сделано хирургическое обследование. В дополнение к положению зуба и месту размещения костного имплантата, также обсуждается влияние хирургической процедуры на профиль лица пациента. Профиль лица до терапии часто не оптимален даже с эстетической точки зрения. Например, положение подбородка зависит от положения зубов и челюсти относительно друг друга. В нашем случае подбородок слишком выдвинут вперед. Хирургическая процедура влияет на общую эстетику и профиль лица. Лечение приводит к гармонизации профиля лица (Рис.5).

Лечение

Отбор подходящих для этой терапии пациентов должен быть сделан очень тщательно. Пациент 25-ти лет с прикусом II класса был отобран для лечения в Университетской клинике. После расширенной ортодонтической диагностики могут быть поставлены следующие диагнозы:



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

Рис. 9: Интраоральный вид после введения костного трансплантата и удаления шовного материала. Нормальное заживление ран. Начата сплин-терапия.

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

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

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

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

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

Literature

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

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

Tomasz.Gedrange@uniklinikum-dresden.de

в верхней челюсти — ретрузия центральных резцов с протрузией боковых резцов. Дефицит места в верхней челюсти составил 4,8 мм. 26 зуб отсутствовал при полном закрытии лунки. На нижней челюсти вследствие ретрузии резцов не хватало около 3 мм пространства. Положение прикуса было нейтральным с правой стороны в 1-й молярной области, дистальным слева, с глубоким прикусом (Рис. 6).

Ортопантограмма (OPG) показала консервативно вылеченный зубной ряд. Чтобы лучше определить запас костной ткани, была выполнена запись 3D компьютерной томографии, на которой можно было увидеть выраженную атрофию альвеолярного отростка (Рис.7).

Ортодонтическое лечение обсуждалось после подробного изучения истории болезни, совместно с пациентом. Было назначено применение шин Invisalign и аугментация кости.

Для проведения лечения были также запланировано использование аттачментов и они были наклеены на зубы для фиксации. Во время лечения с обеих сторон был прикус исправлен до I класса. Кроме того, в верхней и нижней челюсти были гармонично образованы зубные дуги путем выдвижения резцов в течение курса терапии. Скученность в верхней и нижней челюсти могла быть разрешена с помощью ASR. Выраженная кривая Шпее

была выровнена путем интрузии нижних. С помощью шины 12 из 31 кости были изменены.

Во время хирургического вмешательства был размещен 3D аллотрансплантат, который был точно позиционирован и стабилизирован с помощью рассасывающихся штифтов.

Эти манипуляции способствуют тому, чтобы объем аугментированных костной и мягкой тканей после перемещения зуба остается тем же самым. Из-за полностью индивидуально подобранного трансплантата, техническая проблема, связанная с неточностью определения дефицита места, устранена, и перемещение зуба может быть спланировано лучше.

Если материал для увеличения костной ткани был выбран неправильно, перемещение зуба в этой области может создать проблему. При прикреплении аттачментов в нужной позиции также используются новейшие технологии. В конце операции всегда применяется искусственная мембрана и ушиваются десны. Смещение зуба происходит сразу после аугментации кости или после короткого периода заживления (Рис. 8).

Эта хирургическая процедура защищает челюстную кость, и ее ценные участки не теряются. Минимально инвазивная процедура с сохранением кости используется при очень узких альвеолярных отростках (Рис. 9).

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

01307 Dresden, Germany
²Department of Dental Surgery
Wroclaw Medical University
ul. Krakowska 26
50-425 Wroclaw, Poland

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

Преимущества использования аутологичного костнозамещающего материала при синус-лифтинге

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

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

Abstract

Background and Aims

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

Patients and Methods

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

Results

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

Conclusions

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

Ключевые слова: операция синус-лифтинга, открытый синус-лифтинг, перфорация, прогноз, материал имплантата

Тезисы

Предпосылки и цели

Наше исследование направлено на изучение материалов для augmentation дна верхнечелюстной пазухи и преимуществ использования аутологичного губчатого вещества гребня подвздошной кости в сочетании с ксеногенным костнозамещающим материалом BioOss (производитель: Geistlich) по сравнению с применением одного ксеногенного материала.

Пациенты и методы

В общей сложности были проанализированы ретроспективно истории болезни 148 пациентов, 241 операция по увеличению дна верхнечелюстной пазухи, 666 установок имплантатов. Все шнайдеровские мембраны были покрыты специальной мембраной BioMend® Extend (производитель: Zimmer) и дополнены аутологичной губчатой костью гребня подвздошной кости, сме-

шанным с ксеногенным костнозамещающим материалом BioOss® (производитель: Geistlich) или одним BioOss®. Был проведен анализ послеоперационных осложнений и выживаемости имплантатов, а также анализ влияния курения и перфорации мембраны Шнайдера.

Результаты

В перфорированных синусах использование аутологичной кости улучшило показатель успешности выполнения с 95,0% ($p < 0.001$) в случае применения одного BioOss® до 95,8% ($p < 0.001$) при сочетании BioOss® с аутологичной костью, а показатель потери имплантата – с 7,4% ($p < 0.001$) до 3,8% ($p < 0.001$). В случае перфорации синусов, которые были аугментированы с помощью BioOss® и аутологичной кости, показатель успешности выполнения достигал 89,4% ($p < 0.001$), а показатель потери имплантата 5,4% ($p < 0.001$), тогда как при использовании чистого материала BioOss® – 91,7% ($p < 0.001$) и 8,7% ($p < 0.001$), соответственно.

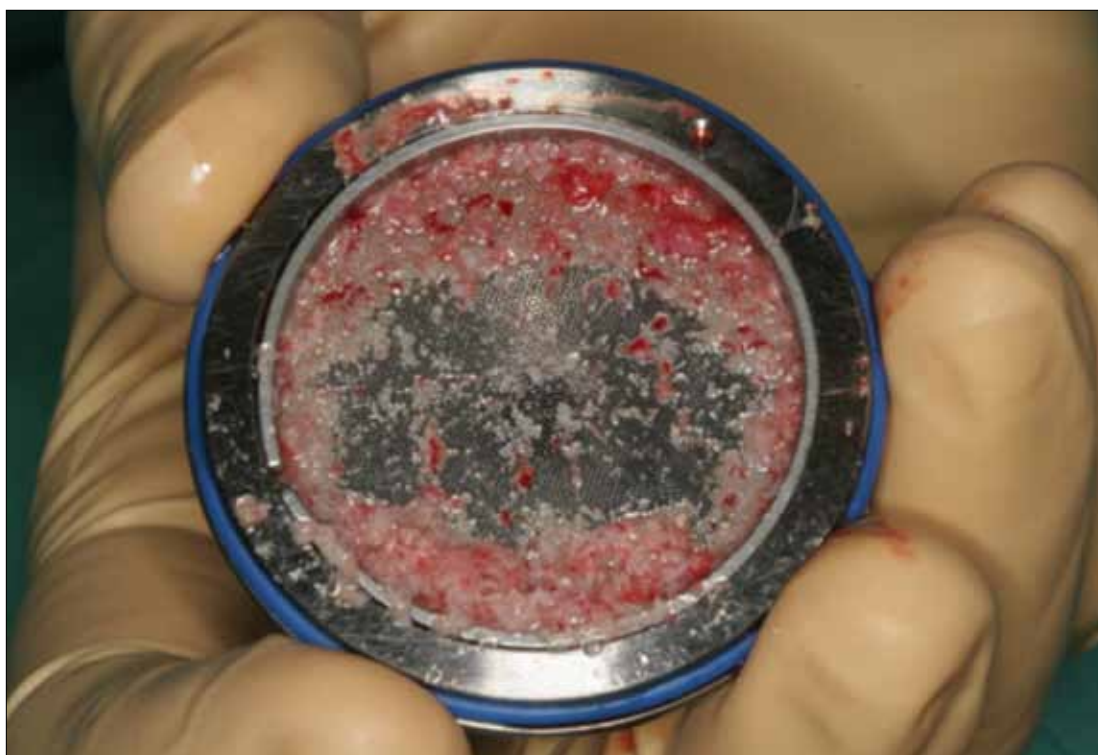


Fig. 1: Intraoperative harvested bone is crushed for the augmentation of the maxillary sinus.

Рис. 1: Полученная во время операции кость раздроблена для аугментации верхнечелюстной пазухи.

Introduction

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

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

Заключение

Использование аутологичного костного материала улучшает показатель успешности проведения синус-лифтинга и показатель выживаемости имплантата по сравнению с применением одного ксеногенного костнозамещающего материала BioOss®.

Введение

В современной стоматологической и челюстно-лицевой хирургии используется множество костнозамещающих материалов [1,2]. Наряду с современными синтетическими материалами, аутологичные и ксеногенные материалы также остаются наиболее распространенными заменителями костной ткани. В настоящее время комбинации аутологичных и аллогенных или ксеногенных костнозамещающих материалов все больше вытесняют синтетические материалы

(3). Аутологичные и ксеногенные материалы были проверены на протяжении многих лет и доказали свою надежность. В то время как стоматологи могут получить аутологичный донорский материал только из внутритротоновых костных структур, челюстно-лицевые хирурги имеют возможность забрать костный материал из гребешка подвздошной кости для проведения обширной аугментации с помощью аутологичной кости. Одним из важных преимуществ аутологичных костнозамещающих материалов является возможность захвата кортикальной и / или губчатой кости из соответствующей области.

При необходимости, кортикальная кость может быть раздроблена для аугментации (Рисунок 1) и поэтому предполагает много вариантов применения. Кроме того,



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

Рис. 2: Аутологичная кость смешана с ксеногенным материалом BioOss®.

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

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

Patients and Methods

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

аутологичная кость включает в себя костные клетки, обладающие способностью к остеогенезу и остеоиндукции в отличие от единичных остеокондуктивных эффектов, которые обеспечивают ксеногенные материалы. Однако, кроме преимуществ аутологических трансплантатов, таких как способность к остеогенезу и исключение реакций на инородное тело, следует отметить и недостатки: дополнительный риск осложнений и необходимость применения дополнительных хирургических манипуляций. Это приводит к большому дискомфорту у пациента, так как дополнительное вмешательство вызывает раны и шрамы. Поэтому необходимо тщательно рассмотреть необходимость

такой дополнительной процедуры, а пациент должен быть проинформирован о возможностях и преимуществах разных методов в деталях.

Удобство применения, доступность и дешевизна являются основными преимуществами ксеногенных костнозамещающих материалов, хотя эти материалы являются простым наполнителем, позволяющим кости в него вращаться. Несмотря на современные механизмы контроля, все еще возможна трансмиссия болезней, хотя она и не описана в современной литературе.

Для получения достоверных клинических результатов с целью разработки соответствующих хирургических концепций, которые отвечают потребностям пациен-

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

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

тов, необходима точная оценка этих двух подходов. В этом контексте наше исследование пытается оценить преимущества дополнительного использование аутологичной кости для аугментации дна верхнечелюстной пазухи.

Пациенты и методы

Наше исследование включает в общей сложности 148 историй болезни прооперированных пациентов, которые перенесли синус-лифтинг. Среди них 78 женщин (52,7%) и 70 мужчин (47,3%). Самому молодому пациенту на момент операции было 20 лет, самому пожилому – 86 лет (средний возраст составил 56,5 лет). Всего была проведена 241 операция открытого синус-лифтинга: 153 вмешательства с немедленной имплантацией и 88 - с отложенной имплантацией. Пациенты были прооперированы одним хирургом в отделении челюстно-лицевой хирургии Университета Генриха Гейне в Дюссельдорфе в период с 2003 по 2013 год в одинаковых условиях и с выполнением одинаковых операционных процедур. Все исследованные случаи синус-лифтинга были выполнены через латеральный доступ. Мембрана Шнайдера была покрыта рассасывающейся коллагеновой мембраной BioMend® Extend (производитель: Zimmer). В случае обнаружения перфорации синуса мембрана сразу же закрывалась. Все неперфорированные мембраны также были покрыты соответствующим материалом с целью их защиты от воздействия костнозамещающего фрагмента. При 14 перфорациях использовался фибриновый клей для дополнительной фиксации мембран и для обеспечения хорошего покрытия. В качестве материала для транс-

плантата использовались два различных варианта: костнозамещающий ксеногенный материал BioOss® (производитель: Geistlich) или комбинация аутологичного материала и BioOss® (Рисунок 2). Аутологичная кость обычно забиралась во время операции с использованием устройства Astra Bonetrap® или путем дополнительной хирургической процедуры в области. Окно доступа было закрыто коллагеновыми мембранами, независимо от того, использовалась ли ранее мембрана BioMend® или Bio-Gide® (производитель: Geistlich). Различия между двумя видами мембран, которыми было закрыто окно доступа, не исследовались. Более важным фактором в данном случае является время резорбции обоих материалов при покрытии мембраны Шнайдера. Также не проводилось сравнение различных типов зубных имплантатов: использовались имплантаты из диоксида циркония Camlog®, Dentsply Sirona® (типы: Ankylos®, XiVE®, ASTRA TECH™), Nobel Biocare® (типы: Active, Replace Straight, Replace Tapered, Replace Select Straight, Speedy), Straumann® (типы: Standard Plus, SLActive) и Z-Systems® (тип Z3-411) Их различия может быть предметом дальнейших исследований. Собранные данные о проведенных операциях были разделены, в зависимости от используемого костнозамещающего материала – с аугментацией одним ксеногенным материалом, и с использованием комбинации аутологичного и ксеногенного материала – и обработаны в соответствии с различными факторами риска. Были выделены три стадии дифференциации. Сначала

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

Results

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

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

Discussion

Differences between Graft Materials

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

все данные об операциях были разделены на две группы – с перфорированными и неперфорированными синусами. На второй стадии проводилась дифференциация между двумя материалами для аугментации. На третьей стадии обе группы были разделены на курильщиков и не курящих пациентов. Этот последний этап не соответствовал критериям убедительных результатов, потому что группы стали слишком маленькими – с менее чем 10 случаями, как описано в обсуждении ниже. Влияние курения на синус-лифтинг также было исследовано в нашем предыдущем исследовании, упомянутом выше. Все данные были вначале обработаны в Microsoft® Excel® 2011 (версия 14.4.8) таблицах, вычисления значений для целевых критериев были выполнены с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics (Version 22). Различия между отдельными группами были определены с помощью t-критерия Стьюдента и показаны в скобках для всех результатов, представленных в таблице 1-4.

Результаты

Результаты нашего анализа приведены ниже в таблицах 1-4. В первых двух таблицах показано общее количество пациентов, количество выполненных основных операций синус-лифтинга и установленных имплантатов, а также распределение пациентов по полу, среднему возрасту и методам установки имплантатов. Общие данные показаны в сером поле в первой строке в обеих таблицах с неперфорированными (Таблица 1) и перфорированными (Таблица 2) мембранами Шнайдера и используются в качестве референсных значе-

ний. Как было упомянуто выше, различия в группах курильщиков и некурящих не достигли значимых результатов, потому что на последнем этапе, как минимум, 10 пациентов с операциями синус-лифтинга были исключены. Исключенные группы показаны серым цветом, недостающие данные - красным. Прямое сравнение исследуемых материалов показало преимущество дополнительного использования аутологичного материала для перфорированных, а также для неперфорированных пазух, особенно для выживаемости имплантата. В неперфорированных пазухах использование одних ксеногенных материалов обеспечило показатель выживаемости имплантата 95,0% ($p<0,001$) и показатель потери имплантата 7,4% ($p<0,001$) по сравнению с аналогичными показателями 95,8% ($p<0,001$) и 3,8% ($p<0,001$) при применении комбинации аутологичных и ксеногенных материалов. Аналогичные результаты были получены в случае перфорации синусов: показатель потери имплантата 8,7% ($p<0,001$) при применении одного ксеногенного материала и 5,4% ($p<0,001$) – при комбинации аутологичного и ксеногенного материала. Противоположные результаты были обнаружены при исследовании показателя успешности выполнения на перфорированных пазухах. Здесь использование только ксеногенных материалов показало лучшие результаты с показателем 91,7% ($p<0,001$) по сравнению с применением дополнительного аутологичного материала с 89,4% ($p<0,001$). Кроме того, в некоторых из исследованных группах могло быть показано отрицательное влияние курения, в то время как

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

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

Таблица 1: Таблица показывает данные всех пациентов с синус-лифтингом без перфорации мембраны Шнайдера. Общие данные показаны в серой строке в верхней части таблицы. Две нижние строки также отмечены серым цветом, а группа курильщиков отмечена красным, что показывает, что в группе менее 10 пациентов.

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

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

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

в некоторых случаях в небольших оставшихся группах курящих и некурящих не было получено значимых результатов.

Самый низкий показатель потери имплантата 1,9% ($p < 0,001$) был обнаружен в группе с неперфорированными синусами, которые были аугментированы с помощью комбинации аутологичного и ксеногенного материала у некурящих. Показатель успешности выполнения аугментации синусов был здесь также самым высоким по сравнению со всеми другими группами, за исключением всех незначимых результатов или слишком малых чисел случаев, и составил 96,4% ($p < 0,001$). Поскольку многим группам заключительного этапа дифференциации не удалось достичь

значимых результатов, полное исследование влияния курения провести было невозможно.

Обсуждение Различия между материалами для трансплантатов.

Наша схема анализа выделяла группы пациентов с перфорированными и неперфорированными синусами, которые были аугментированы с помощью комбинации аутологичной кости из гребня подвздошной кости и ксеногенного материала BioOss®, и с теми, аугментация которых была выполнена только материалом BioOss®.

В то время как в группе, где использовалась аутологичная кость, показатель успешности выполнения увеличился ми-

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

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

Таблица 2: Таблица показывает данные пациентов с перфорированными мембранами Шнайдера. Как и в Таблице 1, контрольная группа показана серым цветом в первой строке. Все группы с непрезентативной выборкой показаны в серых строках, а результаты отмечены красным.

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

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

нимально, показатель потери имплантата значительно уменьшился. (см. Таблицы 3 и 4). Аутологичная кость – это часто используемый материал, который был исследован многими авторами. Он используется в течение многих лет в ортопедической и стоматологической хирургии и является одним из первых материалов для трансплантатов, которые стали применяться для аугментации кости. Преимущество аутологичной кости состоит в том, что она является не только остеокондуктивным, но также остеоиндуктивным и остеогенным материалом. В отличие от ксеногенных или синтетических материалов, она служит не только каркасом для врастания кости. Аутологичный костный материал содержит остеобласты, которые

улучшают формирование кости. Считается, что это приводит к лучшему заживлению и лучшему результату аугментации кости, чем при использовании любого другого материала. Ксеногенный материал не обладает этими свойствами, но также имеет ряд преимуществ. Его использование намного проще, поскольку не требует дополнительного хирургического вмешательства для забора кости. Кроме того, это идеальный пломбирочный материал, который не так быстро рассасывается, как аутологичная кость. Однако получение аутологичной кости стоматологом возможно только из интраоральных костных структур и, таким образом, ограничено. Забор кости из гребня подвздошной кости, как и у

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

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

Таблица 3: Таблица показывает результаты нашего исследования для всех неперфорированных синусовых мембран и соответствует группам пациентов Таблицы 1. Верхняя строка показывает референсную группу, как и во всех других таблицах. Показатели успешности выполнения и потери имплантатов показаны для всех групп, значения в скобках. Результаты, которые не достигли уровня значимости, отмечены красным, а исключенные группы – серым.

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

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

многих пациентов в нашем исследовании, выполняется челюстно-лицевыми хирургами. Несмотря на то, что существует много альтернатив, аутологичная кость все еще является безопасным и надежным материалом для аугментации синусов, как описал Wilkert-Walter с соавт. в 2002 году (18). В отличие от этого исследования, Nkenke и Stelzle рассмотрели в 2009 году 21 статью о материалах для трансплантации и описали, что аутологичная кость не имеет преимуществ (19). В 2007 году Aghaloo и Moу также попытались найти существенные преимущества в различных материалах для остеопластики посредством размещения костных лоскутов для пересадки (20). Они не нашли существенных преимуществ для какого-либо материала

и описали процесс аугментации как зависящий от хирургической техники. В своем исследовании Ghanaati со соавт. также изучали показатели успешности применения материала BioOss® для регенерации кости в полости синуса у пациентов с раком полости рта (21). Они выявили значимые показатели успешности применения для BioOss®, а также для синтетического материала Artoss Nano Bone®, при этом BioOss® продемонстрировал минимальные преимущества. Al Nawas и Schiegnitz опубликовали в 2014 году мета-анализ, в котором исследовались различия между аутогенной костью и костнозамещающими материалами (22). По их мнению, различия между этими материалами отсут-

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

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

Таблица 4: Аналогично Таблице 3, здесь показаны все результаты для синусов с перфорированными мембранами. Первая строка служит референсным значением для более простого сравнения. Исключенные результаты отображены красным цветом на сером фоне.

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

The Influence of Smoking

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

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

Conclusion

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

stвляют, хотя ими не оценивалось влияние других факторов. С 2015 года Lutz с соавт также исследовали BioOss® и аутогенную кость в качестве материалов для аугментации при установке 168 имплантатов в течение 5 лет (23). Они также описали оба материала как эквивалентные варианты. Трудно найти четкий и обоснованный ответ на вопрос, какой материал является лучшим, поскольку на успешность выполнения аугментации и имплантации влияют многие факторы. Результаты нашего исследования показывают небольшое, но заметное преимущество аутологичного костного материала. Особенно в случае его добавления к другому материалу может быть улучшена выживаемость имплантата.

Hatano с соавт. также исследовал большое количество пациентов, у которых использовалась комбинация аутологичной и ксеногенной кости (24). Они не проводили сравнения с другими материалами, но выявили сопоставимую с нашим исследованием выживаемость имплантата 94,2%. Суммируя все результаты и представленную литературу, можно сказать, что преимущество аутологичной кости все же существует. В то же время аугментация синусов только материалом BioOss® имеет достаточный показатель успешности выполнения. По крайней мере, следует упомянуть, что у наших пациентов с небольшими полостями применялся только материал BioOss®. А все большие полости были

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

Literature

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

заполнены аутологичной костью. Это также может влиять на результат и нивелировать различия между обоими материалами. В современной литературе нет единого мнения о преимуществах различных материалов для аугментации. Если есть возможность провести аугментацию аутологичной костью без особых технических усилий, ее следует использовать для получения оптимальных результатов. Скорее всего, что комбинация аутологичного и ксеногенной кости сочетает в себе преимущества обоих материалов. Ксеногенные материалы более устойчивы к абсорбции и, таким образом, оказывают поддерживающий эффект на аутологичный материал, что является преимуществом при формировании кости. Необходимо дополнительные финансовые затраты сопоставить с ожидаемыми клиническим результатом. Это также может быть важным моментом при консультации пациента.

Влияние курения

Как было упомянуто выше, наши результаты не дали достаточных и значимых свидетельств, которые ясно показывали бы влияние курения на прогноз после выполнения синус-лифтинга. Это в основном обусловлено непрезентативностью выборки в конечных группах, где разделены курильщики и некурящие. Однако они показывают, что самые

низкие показатели потери имплантата могут быть обнаружены у некурящих пациентов, без перфорации мембраны Шнайдера и с аугментацией с использованием аутологичной кости (показатель потери имплантата составляет 1,9% $p < 0,001$).

Заключение

В ходе исследования были обнаружены различия между аутологичным и ксеногенным материалом, особенно относительно выживаемости имплантата и успешности выполнения аугментации. В группах, в которых использовалась комбинация аутологичного и ксеногенного костнозамещающего материалов, отмечались более высокие показатели успешности выполнения аугментации синуса и более низкие показатели потери имплантатов (Таблица 3 и 4). Использование одного ксеногенного материала следует рассматривать в тех случаях, когда получение аутологичной кости невозможно, слишком дорого и неэкономично. Для получения отличного результата предпочтительным является использование аутологичной кости в сочетании с ксеногенным материалом.

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

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

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

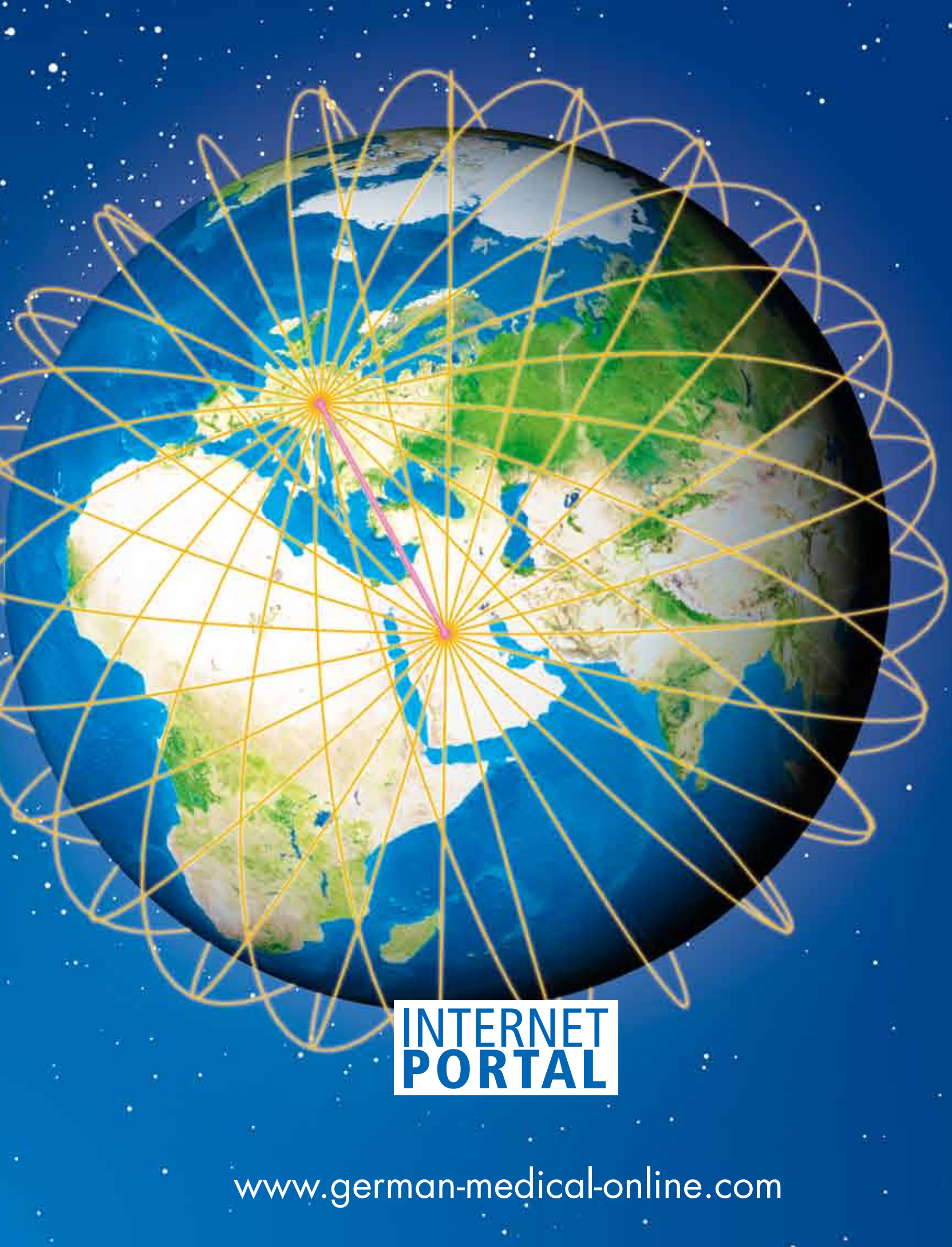
WHO IS WHO



Patient and Travel
Services Hotels

**German
Medical
Online**





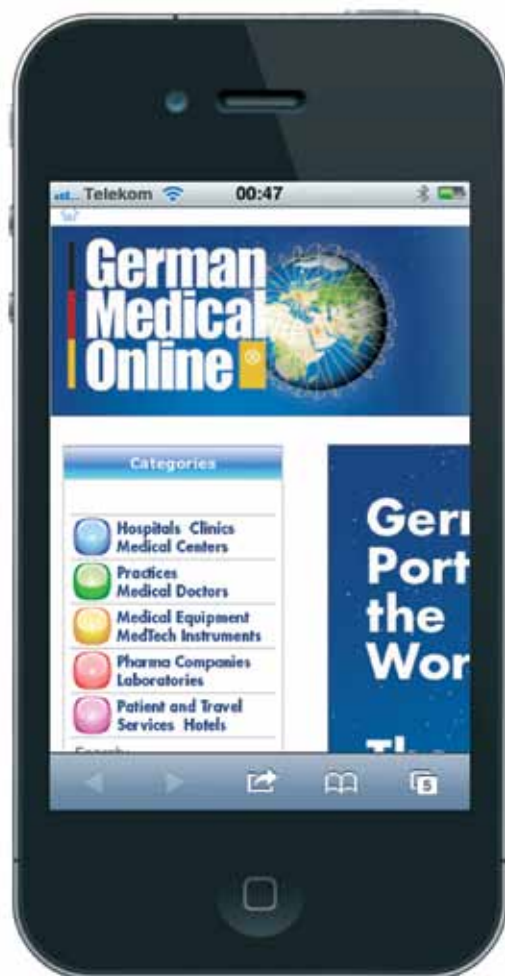
**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

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 999.000 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



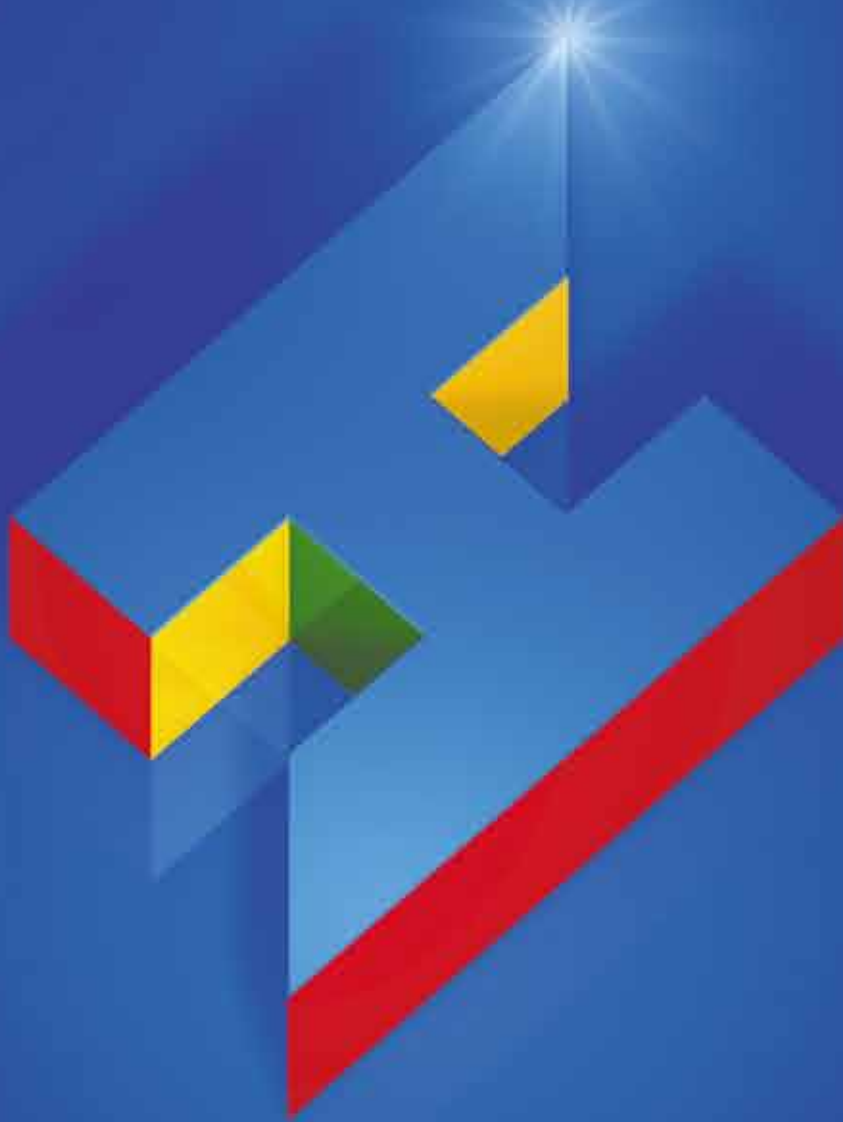
Saudi International Pharma Expo

10.12. - 12.12.2019

Riyadh International Convention and Exhibition Center
Riyadh, Saudi Arabia

For more information please visit: www.saudipharmaexpo.com

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



Hospital Planning

Hospital Planning, Building and Managing Made in Germany

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

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com



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