

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького

Національна академія наук України

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького

Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДРОБОТУН ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК:615.243.3:616.718.4-089:616-006.04-089.87

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ
КІСТОК**

14.01.07 – Онкологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.В. Дроботун

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Дроботун О.В. Персоніфікація лікування хворих на пухлинні ураження кісток. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2025.

Первинні злоякісні пухлини кісток (ПЗПК) та метастатичні ураження тазу і нижніх кінцівок є однією з актуальних проблем онкоортопедії у зв'язку з тяжкістю клінічного перебігу хвороби, що потребує створення нових способів діагностики пухлин та лікування хворих.

Наукові дослідження в галузі онкології вказують на наявність резервів для удосконалення методів діагностики і лікування хворих за рахунок застосування дифузійно-зваженої МРТ та врахування індивідуальних фенотипових особливостей хворого, застосування нових методів лікування в рамках передопераційного планування та тренінгу на 3D моделях.

Все вище зазначене свідчить про актуальність теми дисертаційної роботи, яка присвячена вирішенню важливої задачі сучасної онкологічної ортопедії – удосконаленню лікувально-діагностичних заходів у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини тазу і нижніх кінцівок.

Метою роботи було розробити алгоритм персоніфікованого лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок з використанням сучасних технологій медичної візуалізації, технології 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей кісток та пухлин, ендопротезування із застосування біоактивної кераміки.

В процесі виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоніфікованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток з

використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. Алгоритм, побудований за схемою “клінічний огляд + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання + 3D друк + планування/тренінг операції + операція (видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін)”, сприяє ефективній симультанній остеointegraції після операції, покращує функціональні результати лікування та скорочує частку хворих з ускладненнями ендопротезування, заощаджує кошти держави і пацієнта.

Вперше доведена доцільність суперпозиції МДКТ зображень та дифузійно-зважених МРТ зображень для створення твердотільних персоніфікованих 3D моделей первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок, які забезпечують точне відтворення всіх операційно важливих розмірів пухлини, довжини артеріальних сегментів, калібру і товщини стінок судин, будови органів конкретного хворого з урахуванням тільки йому властивих особливостей будови і сінтопії прилеглих органів.

Доповнено клініко-лабораторні дані для оцінки ефективності застосування ендопротезування/кістково-замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму - тартрат-резистентної кислої фосфатази, кінцевого телопептида колагена I типу, дезоксипірідіноліну, пірідіноліну, остеокальцину.

Результати дослідження дозволяють констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг. В групах клінічного моніторингу, у яких було проведене 3D моделювання та хірургічний тренінг, була значно менша питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування. У групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями коливалася від 40 до 48% і

такі дані загалом співпадають із загальносвітовими тенденціями. При цьому частка пацієнтів з ускладненнями в групах дослідження була меншою і складала від 23,3 до максимум 34,5%.

Важливо також відзначити, що у хворих на хондросаркому та метастатичні ураження кісток, прооперованих після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, були зафіксовані значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю, про що свідчать результати оцінки за міжнародною шкалою MSTs.

Одним із головних підсумків проведеного дослідження є оцінка віддалених результатів лікування за показниками трирічної та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих. Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Остеосаркома 3D) та контролю (Остеосаркома К) становили $90,1 \pm 3,8$ % та $75,3 \pm 4,9$ %, відповідно; 5-річна виживаність - $79,2 \pm 5,0$ % та $58,3 \pm 10,5$ %, відповідно ($p < 0.05$). Отримані дані 5-річної загальної виживаності хворих на остеосаркоми перевищують результати інших сучасних досліджень в рамках цієї тематики на 10 – 12%. Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю становили $75,5 \pm 5,8$ % та $70,2 \pm 5,9$ %, відповідно; 5-річна безрецидивна виживаність - $70,6 \pm 7,4$ % та $63,3 \pm 7,2$ %, відповідно.

Віддалені результати проведеного лікування хондросарками оцінені нами за аналогічними показниками трирічної та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих. Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Хондросаркома 3D) та контролю (Хондросаркома К) становлять $84,2 \pm 6,6$ % та $68,9 \pm 4,9$ %, відповідно; 5-річна виживаність - $72,2 \pm 5,0$ % та $56,3 \pm 5,5$ %, відповідно ($p = 0,04$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю становлять $83,4 \pm 6,7$ % та $68,5 \pm 8,4$ %, відповідно; 5-річна виживаність - $72,6 \pm 9,0$ % та $40,7 \pm 9,5$ %, відповідно ($p = 0,03$).

Через прогресування онкологічного захворювання із групи контролю-3 (Метастази К) жоден з пацієнтів не дожив до 30 місяців з моменту проведення хірургічного втручання, тому оцінювання загальної виживаності в обраних контрольних точках у хворих цієї групи було неможливим. Натомість показник загальної 3-річної виживаності в групі дослідження-3 (Метастази 3D) становив $46,6 \pm 4,8\%$, а 5-річної $11,2 \pm 3,9\%$.

Таким чином, отримані дані дослідження переконливо демонструють достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5-річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування ПЗПК з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження. Також, очевидно кращий показник загальної 3-річної виживаності у хворих на метастатичні ураження кісток свідчить на користь впровадження 3D-технології в алгоритм лікування таких пацієнтів.

Тренування хірургічних доступів на основі 3D-моделювання дозволяє скоротити час операції і тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин і крововтрату. Планування операцій на персоніфікованих 3D-моделях та постійний тренінг зменшує час операції до 2,0 – 2,5 годин (у контролі - 3,0 – 3,5 години) та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин (довжину хірургічного розрізу до $13,4 \pm 1,3$ см, у контролі – $18,5 \pm 1,9$ см) і крововтрату (до 0,3 – 0,4 л, у контролі – 1,0 – 1,3 л), забезпечує повне відновлення функцій кінцівки за 4–5 тижнів (у контролі – 8–9 тижнів).

Вперше проведено оцінку економічної ефективності впровадження технології 3D моделювання у клінічну практику в рамках протоколів лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток. Під час виконання роботи тренування хірургічних доступів та прийомів дозволило чітко визначити межі пухлини, скоротити час операції та тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин та крововтрату. Такі результати невідворотно сприяли скороченню терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі, вартість якого на 1 ліжко-день

складає від 1000 до 4000 грн. Отже, скорочення перебування у стаціонарі лише на 4 дні 90 пацієнтів, які були включені в дослідження, фактично принесло економію державних коштів у сумі не менше 360 000 грн. У 2022 році в Україні зафіксовано 229 випадків злоякісних новоутворень кісток і якщо екстраполювати на цю когорту пацієнтів отримане скорочення стаціонарного перебування у лікувальному закладі на 4 доби, економія коштів може скласти від 916 000 до 3 664 000 грн.

Вперше в одній роботі оцінено якість життя хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок після 3D-моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічного тренінгу. Отримані дані свідчать, що після проведення хірургічного лікування, зокрема і з встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення індексу якості життя хворих. Достовірно вищі результати виявлено серед хворих групи дослідження: у групі «Остеосаркома 3D» значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» – на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» – на 71,1 %; натомість серед хворих груп контролю ці значення зросли на 24,0 %, 33,8 % та 31,1 % відповідно.

Вперше розроблений нами інтегрований варіант опитувальників Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали MoCA дозволяє у стислий час приділити належну увагу неврологічній складовій у стані хворого та оцінити її вплив на якість життя, а відтак своєчасно підтримати пацієнтів у протидії хворобі, а у разі необхідності – направити до лікаря-невролога з метою побудови більш повноцінної стратегії комплексного лікування.

Отримані результати дисертаційного дослідження значно розширюють можливості підвищення ефективності лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток та надають онкологам і ортопедам нові

інструменти персоніфікованого лікування зазначеної когорти пацієнтів для використання у рутинній клінічній практиці.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність закладів: «Київська міська клінічна лікарня № 12», ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», «Київська міська клінічна лікарня № 3», ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Ключові слова: первинні злоякісні пухлини кісток, остеосаркома, хондросаркома, метастази, рак передміхурової залози, рак молочної залози, магнітно-резонансна томографія, 3D моделювання, ендопротезування, маркери кісткового метаболізму, персоналізоване лікування, клінічний моніторинг, якість життя.

SUMMARY

Drobotun O.V. Personification of treatment for patients with bone tumors. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.07 - Oncology. - R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2025.

Primary malignant bone tumors (PMBT) and metastatic lesions of the pelvis and lower extremities are one of the current problems of oncoorthopedics due to the severity of the clinical course of the disease, which leads to the creation of new methods of tumor diagnosis and treatment of patients.

Scientific research in the field of oncology indicates the availability of reserves for improving methods of diagnosis and treatment of patients through the use of diffusion-weighted MRI and taking into account the individual phenotypic characteristics of the patient, the use of new treatment methods within the framework of preoperative planning and training on 3D models.

All of the above indicates the relevance of the topic of the dissertation work, which is dedicated to solving an important problem of modern oncological orthopedics - improving therapeutic and diagnostic measures in patients with primary malignant and metastatic tumors of the pelvis and lower extremities.

The aim of the work was to develop an algorithm for personalized treatment of patients with primary malignant and metastatic tumors of the pelvic bones and lower extremities using modern medical imaging technologies, 3D modeling technology and 3D printing of personalized bone and tumor models, endoprosthetics and the use of bioactive ceramics.

In the course of the dissertation research, a diagnostic and treatment algorithm for personalized management of patients with primary malignant and metastatic bone tumors was developed for the first time in Ukraine using 3D technology for

modeling the pathological focus. The algorithm, built according to the scheme “clinical examination + radiography + (dsMRI/MDCTperfusionography) + 3D modeling + 3D printing + planning/training of the operation + operation (tumor removal + endoprosthesis/bone replacement surgery (biomin))” promotes effective simultaneous osseointegration after surgery, improves functional treatment results and reduces the proportion of patients with complications of endoprosthesis, saves money of the state and the patient.

For the first time, the feasibility of superposition of MDCT images and diffusion-weighted MRI images for creating solid-state personalized 3D models of primary malignant tumors of the pelvic bones and lower extremities has been proven, which provide accurate reproduction of all operationally important tumor sizes, the length of arterial segments, the caliber and thickness of the vessel walls, the structure of the organs of a particular patient, taking into account only the structural features and syntopy of adjacent organs inherent to him.

Added clinical and laboratory data to assess the effectiveness of endoprosthetics/bone replacement surgery by monitoring biochemical markers of bone metabolism - tartrate-resistant acid phosphatase, terminal telopeptide of type I collagen, deoxypyridinoline, pyridinoline, osteocalcin.

The results of the study allow us to state the better efficiency and safety of surgical treatment of primary malignant and metastatic bone tumors using the installation of special oncological endoprostheses when 3D modeling of the pathological focus and surgical training are performed before the operation. In the clinical monitoring groups, in which 3D modeling and surgical training were performed, the proportion of patients with postoperative complications of endoprosthesis was significantly lower. In the control groups, the proportion of patients with various complications ranged from 40 to 48% and such data generally coincide with global trends. At the same time, the proportion of patients with complications in the study groups was smaller and ranged from 23.3 to a maximum of 34.5%.

It is also important to note that patients with chondrosarcoma and metastatic bone lesions who underwent surgery after 3D modeling of pathological foci and surgical training had significantly better functional outcomes compared to patients in the control groups, as evidenced by the results of the assessment using the international MSTTS scale.

One of the main results of the study is the assessment of long-term treatment results in terms of three-year and five-year overall and relapse-free survival of patients. The overall 3-year survival rates in the study (Osteosarcoma 3D) and control (Osteosarcoma K) groups were $90.1 \pm 3.8\%$ and $75.3 \pm 4.9\%$, respectively; 5-year survival rates were $79.2 \pm 5.0\%$ and $58.3 \pm 10.5\%$, respectively ($p < 0.05$). The obtained data on the 5-year overall survival of patients with osteosarcoma exceed the results of other modern studies in this field by 10–12%. The 3-year recurrence-free survival rates in the study and control groups were $75.5 \pm 5.8\%$ and $70.2 \pm 5.9\%$, respectively; 5-year recurrence-free survival rates - $70.6 \pm 7.4\%$ and $63.3 \pm 7.2\%$, respectively.

The long-term results of the treatment of chondrosarcoma were assessed by us according to similar indicators of three-year and five-year overall and recurrence-free survival of patients. The 3-year overall survival rates in the study (Chondrosarcoma 3D) and control (Chondrosarcoma K) groups were $84.2 \pm 6.6\%$ and $68.9 \pm 4.9\%$, respectively; 5-year survival rates - $72.2 \pm 5.0\%$ and $56.3 \pm 5.5\%$, respectively. The difference in the indicators is statistically significant and is 15% and 16% ($p = 0.04$). The indicators of 3-year recurrence-free survival in the study and control groups are $83.4 \pm 6.7\%$ and $68.5 \pm 8.4\%$, respectively; 5-year survival - $72.6 \pm 9.0\%$ and $40.7 \pm 9.5\%$, respectively ($p = 0.03$).

Unfortunately, due to the progression of the oncological disease from the control group-3 (Metastasis K), none of the patients survived to 30 months from the moment of the surgical intervention, so it was not possible to assess the overall survival at the selected control points in the patients of this group. In contrast, the 3-year overall survival rate in the study group-3 (Metastasis 3D) was $46.6 \pm 4.8\%$,

and the 5-year survival rate was $11.2 \pm 3.9\%$.

Thus, the obtained study data convincingly demonstrate a significant increase in the rates of relapse-free and overall 3 and 5-year survival of patients who underwent surgical treatment of PMBT using the 3D training model compared to the reference observation groups. Also, the obviously better overall 3-year survival rate in patients with metastatic bone lesions indicates in favor of introducing 3D technology into the treatment algorithm for such patients.

Training of surgical approaches based on 3D modeling allows you to reduce the time of surgery and the duration of anesthesia, reduce tissue trauma and blood loss. Planning operations on personalized 3D models and constant training reduces the operating time to 2.0-2.5 hours (in the control - 3.0-3.5 hours) and the duration of anesthesia, reduces tissue trauma (the length of the surgical incision to 13.4 ± 1.3 cm, in the control - 18.5 ± 1.9 cm) and blood loss (up to 0.3-0.4 l, in the control - 1.0-1.3 l), ensures full restoration of limb functions in 4-5 weeks (in the control - 8-9 weeks).

For the first time, a single study assessed the quality of life of patients with primary malignant and metastatic tumors of the pelvic bones and lower extremities after 3D modeling of pathological foci and surgical training. The data obtained indicate that after surgical treatment, including the installation of special oncological prostheses that fully restore the functional range of joints, a significant increase in the quality of life index of patients is observed. Significantly higher results were demonstrated by the study groups: in the “Osteosarcoma 3D” group, the value of the quality of life index increased after treatment by 109.5%, in the “Chondrosarcoma 3D” group by 54.8%, in the “Metastasis 3D” group by 71.1%; in contrast, in the control groups these values increased by 24.0%, 33.8% and 31.1%, respectively.

The first integrated version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Montreal MoCA questionnaires developed by us allows to pay due attention to the neurological component of the patient's condition in a short time

and assess its impact on the quality of life, and therefore to timely support patients in combating the disease and, if necessary, refer them to a neurologist in order to build a more complete comprehensive treatment strategy.

The results of the dissertation study significantly expand the possibilities of increasing the effectiveness of treatment of patients with primary malignant and metastatic bone tumors and provide oncologists and orthopedists with new tools for personalized treatment of this cohort of patients for use in routine clinical practice. The results of the dissertation work were implemented in the practical activities of the following institutions: "Kyiv City Clinical Hospital No. 12", State Institution "Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", "Kyiv City Clinical Hospital No. 3", State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Key words: primary malignant bone tumors, osteosarcoma, chondrosarcoma, metastases, prostate cancer, breast cancer, magnetic resonance imaging, 3D modeling, endoprosthetics, markers of bone metabolism, personalized treatment, clinical monitoring, quality of life.

Список публікацій здобувача

1. Дроботун О.В. Перспективные тренды в онкоортопедии. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2019; 3-4: 51-57. [https://doi.org/10.33247/2312-1025.3\(3-4\).2019.07](https://doi.org/10.33247/2312-1025.3(3-4).2019.07)
2. Дроботун О.В. До питання 3D-моделювання в плануванні лікування пухлин стегнової кістки. Травма. 2021; 3: 38-42. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.22.2021.236322>
3. Дроботун О.В. Діагностика, лікування та моніторинг хворих із первинними злоякісними пухлинами кісток таза і нижніх кінцівок: перспективні технології. Травма. 2023; 24(2): 52-57. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.24.2023.945>.
4. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Tuz E.V., Drobotun O.V., Ulyanchich N.V. Quantifiable tumor diffusion coefficient (overview and own data). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 3: 70 – 76.
5. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N., Konovalenko V.F., Voyeykova I.M., Vasilieva S.I. 3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 4: 36 – 40.
6. Терновой Н.К., Колотилов Н.Н., Дроботун О.В., Туз Е.В., Ульянич Н.В., Терницкая Ю.П. Текстульный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеointegrации (предварительное сообщение). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 1: 43-50.
7. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Drobotun O.V. Body component composition in patients with malignant and metastatic bone tumors. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 2: 19 – 25.
8. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N. Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone

tumors. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2019; 3: 33-37. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-3>

9. Сафонов Н.К., Стефанов Н.К., Дроботун О.В., Колотилов Н.Н., Улянчич Н.В. Профилактика на рецидивирането на злокачествените новообразования на костите на долния крайник след ендопротезиране и костнозаместителна пластика при полиморбидни пациенти. Съвременни медицински проблеми. 2020; 3: 5 – 10.

10. Забудская Л.Р., Дроботун О.В. Возможность и информативность постобработки кт-изображений при определении скелетно-мышечного индекса как критерия саркопении у пациентов с раком поджелудочной железы, костей таза и позвоночника. Евразийский онкол. журнал. 2020; 8(4): 325-333.

11. Drobotun O., Safonov N., Kolotilov N. Relationship of the content of vitamin D and melatonin in blood serum and pineal gland calcifications in patients with malignant bone tumors. French-Ukrainian Journal of Chemistry. 2021; 9(1): 63 – 69. <https://doi.org/10.17721/fujcV9I1P63-69>

12. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Колотилов Н.Н., Зазирный И.М. Гетерогенность ткани головного мозга у больных злокачественными опухолями как предиктор летального исхода. Georgian medical news. 2021; 6 (315): 20 – 25.

13. Konovalenko V.F., Ternovyi N.K., Tuz E.V., Protsenko V.V., Solonitsyn E.O., Audai A., Drobotun O.V., Ulianchych N.V. Experimental substantiation of the use of hydroxyapatite — tricalcium phosphate bioceramics for replacing bone defects after tumor removal. Exp Oncol. 2021; 43(3): 237–241. [https://doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584)

14. Konovalenko V., Drobotun O., Ternovyi N., Konovalenko S., Garashchenko O. Monitoring and personalization in treatment of breast cancer patients with metastatic bone lesions. Eureka: Health Sciences. 2022; 1: 37-8. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002270>

15. Терновой Н., Дроботун О., Колотилов Н., Туз Е., Вовк В. Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио). *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2021; 38(3): 55-77. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2021-3-6>
16. Дроботун О.В., Терновой Н.К., Колотилов М.М. Кортексин: використання при ендопротезуванні у хворих з первинними злоякісними пухлинами кісток нижніх кінцівок та цереброваскулярною поліморбідністю. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2023; 14(2):15-21. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2023-2-2>
17. Дроботун О.В., Терновий М.К., Колотилов М.М. Показники вітаміну D в сироватці крові пацієнтів із доброякісними та первинними злоякісними пухлинами й метастатичними ураженнями кісток. *Ортопедія, травматологія та протезування*. 2023; 2:50-55. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720232>.
18. Дроботун О. В., Колотилов Н. Н., Коноваленко В. Ф., Коноваленко С. В., Терновий Н. К. Коморбідність в онкології: сучасні виклики та пошук шляхів вирішення проблеми. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024; 3: 132-141. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.16>
19. Drobotun O., Konovalenko S., Ternovyi N. The use of a training 3D-model in the treatment of a patient with a pathological fracture of the proximal part of the femur (case from practice). *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*. 2024; 1: 53–58. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024153-58>
20. Drobotun O., Kolotilov N., Konovalenko V., Ternovyy N.. Assessment of the dalargin effect on the level of vitamin D and melatonin in blood serum in patients with malignant bone tumors and polymorbidity. *Pain, joints, spine*. 2024; 14(1): 36–41. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.1.2024.411>
21. Drobotun O., Ternovyy N., Konovalenko S., Khmel A. Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of

life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine. Pain, joints. 2024; 14(4): 179-185. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.4.2024.436>

22. Drobotun, O., Protsenko V., Ternovyy, N., Improving patients' quality of life after surgical treatment of primary malignant bone tumors using a training 3D model. Exp Oncol. 2024; 46(4): 341–344. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.04.341>

23. Сафонов Н.К., Колотилов Н.Н., Туз Е.В., Дроботун О.В. Идентификация метастазирования в кости скелета у больных раком молочной железы и предстательной железы: маркеры костного метаболизма, остеогенеза и МРТ локализация. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. – 2020; 3: 19 – 25. doi: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-2>

24. Патент №143403 України на корисну модель, МПК: А61В 17/88 (2006.01), А61К 31/00, А61Р 43/00. Спосіб профілактики рецидивування злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок після кістково-замісної хірургії у хворих з поліморбідністю / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Ульянович Н.В.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. u202001293, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.

25. Патент №145081 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61Н 2/00. Спосіб діагностики доброякісних та злоякісних пухлин кісток / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. u 202001292, заявл. 26.02.2020; опубл. 26.11.2020. Бюл. № 22.

26. Патент №143404 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61Н 2/00. Спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних і метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок / Терновий М.К., Дроботун О.В., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Воєйкова І.М.,

Василькова С.І.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. u 202001531, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.

27. Патент №144691 України на корисну модель, МПК: А61В 8/08 (2006.01),

G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики ракових пухлин підшлункової залози / Колотілов М.М., Забудська Л.Р., Дроботун О.В.; заявник і власник Державна установа "Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України // u 2019 10587, заявл. 25.10.2019; опубл. 27.10.2020. Бюл. № 20.

28. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб визначення меж пухлин стегнової кістки шляхом застосування мультidetекторної комп'ютерної томографії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 67 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

29. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб профілактики післяопераційних ускладнень та рецидивування злоякісних пухлин стегнової кістки після кістково-замісної хірургії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №68 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

30. Терновой Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Дроботун О.В. Лікування та моніторинг хворих на пухлинні ураження стегнової кістки. Методичні рекомендації. МОЗ України, НАН України, НАО України. Київ, 2021. 20 с.

31. Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М. Технологія 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей артерій і кісток ділянки нижньої кінцівки для планування і репетиції онкоортопедичних операцій. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019). – Івано-Франківськ, 2019. – С.204.

32. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов Н.Н. Персоніфікація лікування хворих на пухлинні ураження кісток тазу, нижніх кінцівок та поліморбідністю // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ, - С.173 – 174.

33. Коноваленко В.Ф., Терновий Н.К., Туз Є.В., Вовк В.В., Проценко В.В., Солоніцин Є.О., Дроботун О.В. Експериментальне обґрунтування застосування металокераміки Біомін для пластики дефектів кісток // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ С.383 – 384.

34. Дроботун О.В. Можливості 3D моделювання в лікуванні пухлин стегнової кістки //Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», Запоріжжя-Приморськ, 2021 р. - С.37-38.

35. Білінський П.І., Дроботун О.В. До питання остеосинтезу перипротезних переломів стегнової кістки // Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя-Приморськ, 2021. - С.15-16.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1 Первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток: актуальність та сучасний стан проблеми	35
1.2 Остеосаркома – найбільш поширена первинна злоякісна пухлина кісткової системи	50
1.3 Хондросаркоми – група гетерогенних пухлин, які важко піддаються лікуванню	56
1.4 Метастатичні ураження кісток	61
1.5 Сучасні алгоритми діагностики та лікування пухлин кісток: досягнення та виклики	67
1.6 Основні фактори, що впливають на виживаність та якість життя хворих на пухлинні ураження кісток	75
1.7 Економічні аспекти лікування хворих на злоякісні пухлини кісток	79
1.8 Перспективи застосування 3D-технології в хірургічному лікуванні хворих на пухлини кісток в рамках впровадження принципів персоніфікованої медицини в онкологічну практику	83
1.9 Матеріали для ендопротезування та кістково-замісної хірургії, які здатні покращити результати лікування	90
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	98
2.1 Матеріали та методи експериментального етапу дослідження	98
2.2 Матеріали та методи клінічного етапу дослідження	102
2.2.1 Загально-клінічна характеристика досліджених груп	102

	хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок	
2.2.2	Застосовані методи діагностики розповсюдження пухлини у кістковій тканині та органах і системах організму	108
2.2.2.1	Рентгенографія	108
2.2.2.2	Комп'ютерна томографія	110
2.2.2.3	Метод магнітно-резонансної томографії <i>locus morbi</i> кістки	111
2.2.2.4	Побудова 3D моделі кісткової тканини за даними МРТ для визначення меж видалення ділянки ураженої пухлиною кістки	113
2.2.3	Етапи проведення операції ендопротезування ураженого пухлиною кульшового суглоба	118
2.2.4	Виконання замісної хірургії кістки	119
2.3	Методи лабораторної діагностики	120
2.4	Системна терапія	121
2.5	Оцінка функціонального стану кінцівок до та після хірургічного втручання	121
2.6	Економічна складова перебування у стаціонарі хворих на злоякісні пухлини кісток	121
2.7	Оцінка якості життя хворих	122
2.8	Статистична обробка даних	125
	РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	126
3.1	Морфологічне дослідження препаратів великогомілкової кістки щурів з імплантованим Біоміном	127
3.2	Морфометричне дослідження кістки з імплантованим Біоміном	128

3.3	Електронно-мікроскопічне дослідження кістки після імплантації Біоміну	128
РОЗДІЛ 4. БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК		135
4.1	Використання дифузно-зваженої МРТ для побудови та створення 3-мірної твердотільної 3D моделі кістки як об'єкту планування та тренінгу щодо визначення меж резекції пухлини при проведенні оперативного втручання	135
4.2	Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на первинні та метастатичні ураження кісток	137
4.3	Клінічні випадки із застосуванням ендопротезування	140
4.4	Найближчі результати лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток	157
4.4.1	Оцінка функціонального стану хворих	157
4.4.2	Післяопераційні ускладнення ендопротезування в групах клінічного моніторингу та їх лікування	160
РОЗДІЛ 5. ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК ТА МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНО-ГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ		168
5.1	Віддалені результати лікування	168
5.2	Моніторинг клінічного перебігу захворювання	174
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ТА ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ 3D МОДЕЛЮВАННЯ В ПОВСЯКДЕННУ КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ		185
6.1	Оцінка якості життя хворих на пухлинні ураження кісток до та після хірургічного лікування	185
6.2	Економічна складова стаціонарного лікування хворих	227
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ		230

ДАНИХ	
ВИСНОВКИ	243
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	247
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	249
ДОДАТОК А	308
ДОДАТОК Б	311

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

3D – тривимірна

АКМ – активна клітинна маса

БІА – біоімпедансний аналіз

ВКД – вимірюваний коефіцієнт дифузії

ГАП – гідроксил апатит

Гр – Грей (одиниця вимірювання дози опромінення)

ДЗЗ – дифузійно-зважене зображення

Дпід – дезоксипірідінолін

ДРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія

Е – ефективність

ЕМФГ – електронна мікрофотограма

ЖМ – жирова маса тіла

ЗВО – загальна вода організму

КЛФ – кісткова лужна фосфатаза

КМ – кісткові метастази

КТ – комп'ютерна томографія

КТЗ – комп'ютерно – томографічне зображення

МДКТ - мультидетекторна комп'ютерна томографія

МРТ - магнітно-резонансна томографія

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ОК – об'єм крові

ОС – остеосаркома

ОСГ – остеосцинтиграфія

ПЗПК – первинні злоякісні пухлини кісток

ПЛА – полілактид

ПХТ – поліхіміотерапія

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

РЩмакс – рентгенівська щільність максимальна;
РЩмін – рентгенівська щільність мінімальна
РЩса – рентгенівська щільність середньоарифметична
С – специфічність
СК – стегнова кістка
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
СМІ – скелетно-м'язовий індекс
СТХ С – кінцевий телопептид колагена І типу
Т – точність
ТКФ – трикальційфосфат
ТРКФ-5 b – тартратрезистентна кисла фосфатаза
ФДГ (18F-ФДГ) – 18F-фтордезоксиглюкоза
ХОХЛ – хронічна обструктивна хвороба легень
ХС – хондросаркома
ХХН – хронічна хвороба нирок
ХТ – хіміотерапія
Ч – чутливість
ЧТ – час транзиту крові
ШЗ – шишкоподібна залоза;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
ШОК – швидкість об'ємного кровотоку
ШОКК – швидкість об'ємного кровотоку капілярів
TRAP-5b – тартрат-резистентна кисла фосфатаза 5b
ISOLS – International Society of Limb Salvage
EORTC – Європейська організація з вивчення і лікування раку
FatSat, FS, STIR – режим пригнічення МР-сигналу від жирової тканини

ВСТУП

Згідно даних Національного канцер-реєстру загальна кількість хворих на злоякісні пухлини кісток і суглобових хрящів у 2015 р. склала 330 чоловік (0,238 % від загальної кількості людей, що захворіли у цьому році), у 2016 р. – 310 (0,228 %), у 2017 р. – 348 (0,253 %), у 2018 р. – 329 (0,238 %), у 2021 р. – 265 (0,220%). Не прожили 1 року з числа вперше захворівших у 2019 р. – 33,3%, у 2020 р. – 28,9 %, у 2021 р. – 25,6 %, у 2022 р. – 33,1 % людей[16].

Первинні злоякісні пухлини кісток спостерігають у будь-якому віці, але найчастіше у віковому інтервалі від 15 до 40 років. У більш старшому віці вони зустрічаються значно рідше ніж метастатичні пухлини, які реєструють в 6-20 разів частіше первинних [3,7,8,11,102,107]. Вікові показники захворюваності на кісткові саркоми зазвичай демонструють бімодальний розподіл, причому перший пік припадає на друге десятиліття, а другий пік — у пацієнтів старше шістдесяти років. Це пов'язано з різним віковим розподілом основних гістологічних підтипів, оскільки саркома Юінга та остеосаркома є найбільш частими гістологічними підтипами в перші два десятиліття, тоді як хондросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хордома та вторинна остеосаркома демонструють підвищену захворюваність серед людей після четвертого десятиліття їх життя. Локалізуються в будь-якому відділі скелета людини, але частіше в довгих трубчастих кістках і кістках тазу. Незважаючи на їхню невелику питому вагу в структурі онкологічної захворюваності, важкість діагностики та лікування пацієнтів із цією патологією вимагає постійного вдосконалення наявних методів діагностики і лікування, про що свідчать сучасні публікації, зокрема 2025 року [9,10,20,102,107,116].

Аналіз досвіду вітчизняних та зарубіжних ортопедо-онкологічних клінік показує, що первинні злоякісні пухлини кісток є однією з найменш вивчених груп новоутворень людини, у діагностиці та лікуванні яких є значні труднощі та допускається велика кількість помилок [9,20,48,49, 52,54].

Клінічні та функціональні результати лікування первинних злоякісних пухлин кісток за останні 30 років дещо покращилися, але показники 5-річної безрецидивної і загальної виживаності практично не змінилися і складають за різними даними в різних когортах хворих 39 – 67% [9,20,49,192]. Наприклад, загальна 5-річна виживаність хворих на остеосаркому становить близько 66-67%, а при окремих умовах, зокрема при дрібноклітинних гістологічних підтипах – не перевищує 30 – 40% [84,85,167,597].

Класична лікувальна малоінвазивна концепція онкоортопедії (актуальна задача якої – збереження кістки, яка уражена пухлинним процесом) базується на даних медичної візуалізації, ендопротезуванні (перевага ендопротезування – одночасність резекції ураженою пухлиною кістки і раннє відновлення опорноздатності і функції оперованої кінцівки), кістково-замісній пластиці і має доступні економічні ресурси вдосконалення (поряд з традиційними пошуками нових матеріалів для кістково-замісної хірургії) [17,18,110-113].

Для компетентної діагностики первинних злоякісних пухлин кісток традиційно використовують методи медичної візуалізації, які постійно вдосконалюються: ехографію, рентгенографію, КТ, МРТ, рідше – позитронно-емісійну томографію, ПЕТ [60,123,236]. Так, наприклад, віртуальне моделювання у рамках КТ і МРТ органічно перейшло в основу практично не вивченого в Україні 3D моделювання та точного відтворення реальних твердотільних персоніфікованих 3D моделей сегментів скелету із пухлинами та судинами, на яких можливо проводити планування операцій та постійний передопераційний тренінг мануальних навичок [126,127].

Управління репаративним остеогенезом є одним із найскладніших завдань при пухлинних ураженнях опорно-рухового апарату, особливо при

кісткових дефектах значних обсягів. Хоча кісткова тканина має унікальну регенеративну здатність, проте вона істотно обмежена у випадках об'ємних дефектів (що виникають, наприклад, після видалення первинних злоякісних пухлин проксимального відділу стегнової або великогомілкової кістки) і вимагає внесення в дефект різних імплантів для спрямованої корекції репаративного остеогенезу [24,28,36,63,65,111,128]. Для заміщення кісткових дефектів в кістковій інженерії для кістково-замісної пластики дефектів кістки після видалення пухлин і під час ендопротезування перспективною вважається біоактивна кераміка Біомін, яка пройшла окремі етапи експериментальної і клінічної апробації [255, 256, 283,284].

Сучасні наукові дослідження в галузі онкоортопедії вказують на наявність резервів для вдосконалення методів та оптимізації діагностики і хірургічного лікування хворих за рахунок застосування 3D моделювання пухлинного вогнища за даними КТ та МРТ візуалізації [47-52].

Також варто зауважити, що в сучасній науково-медичній літературі відсутні роботи, присвячені розробці діагностично-лікувальних алгоритмів для хворих на первинні злоякісні пухлини кісткової системи з урахуванням можливостей персоніфікації терапевтичних алгоритмів, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень у цьому напрямі [47-52].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України: «Індивідуалізація лікування хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток» (номер державної реєстрації 0113U008331, 2014-2016 рр.), «Розробка кістково – пластичних хірургічних втручань у хворих на пухлини кісток з застосуванням біоактивної кераміки» (номер державної реєстрації 0116U007818, 2017-2019 рр.), «Розробка технології 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей кісток уражених злоякісними новоутвореннями, для планування операції та інтраопераційної

навігації» (номер державної реєстрації 0118U001902, 2018-2019 рр.), «Персоніфікована діагностика та лікування хворих з доброякісними, злоякісними і метастатичними пухлинами кісток» (номер державної реєстрації 0119U103906, 2020-2022 рр.).

Мета дослідження. Розробити алгоритм персоніфікованого лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок з використанням сучасних технологій медичної візуалізації, технології 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей кісток та пухлин, ендопротезування із застосування біоактивної кераміки.

Задачі дослідження.

1. В експериментальній системі *in vivo* з'ясувати остеокондуктивність, здатність до остеоінтеграції та вплив на формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту кістки біокерамічного матеріалу Біомін.

2. Розробити спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних та метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок, які матимуть анатомічну ідентичність реальним прототипам у відповідності до будови і сінтопії прилеглих органів кожного конкретного хворого.

3. Розробити алгоритм лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток на основі використання 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей кісток, уражених злоякісними новоутвореннями, а також остеоінтеграції при ендопротезуванні та кістково-замісній хірургії із застосуванням біоактивної кераміки.

4. Оцінити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок із застосуванням розробленого алгоритму.

5. З'ясувати вплив застосування 3D-моделювання хірургічного вогнища і хірургічного тренінгу на тривалість операції і наркозу, травматизацію тканин і крововтрату.

6. Оцінити можливі економічні переваги впровадження 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей патологічних локусів і проведення хірургічного тренінгу.

7. Визначити вплив запропонованого алгоритму лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток на якість життя хворих..

Об'єкт дослідження: злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок – остеосаркома та хондросаркома.

Предмет дослідження: ефективність та інформативність МДКТ та дифузійно-зваженої МРТ щодо діагностики злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок; 3 та 5-річна загальна та безрецидивна виживаність хворих в залежності від планування операцій, тренінгу мануальних навичок на 3D персоніфікованих моделях кісток та пухлин, інформативність визначення маркерів кісткового метаболізму для моніторингу клінічного перебігу захворювання; економічна складова проведеного лікування, якість життя хворих.

Методи дослідження: клінічні – для оцінки клінічного перебігу і безпосередніх, найближчих та віддалених результатів лікування; біохімічні– для визначення маркерів кісткового метаболізму хворого; МДКТ – для визначення поширеності пухлин, саркопенії та впливу лікарських засобів на рентгенівську щільність компактної і губчастої тканини кісток після ендопротезування, текстурного аналізу КТ зображень пухлин; МРТ – для діагностики поширеності пухлин і залучення у пухлинний процес м'яких тканин та судинно-нервового пучка, дифузійно-зважена МРС – для діагностики гістотипу пухлин; дифузійно-зважена МРТ, МДКТ-перфузіографія та МДКТ-ангіографія– для дослідження показників дифузії, кровотоку в пухлинах та створення даних для віртуальних 3D моделей; 3D друк – для відтворення твердотільних персоніфікованих 3D моделей кісток, пухлин та судин; біоімпедансометрія – для ідентифікації компонентного

складу тіла у хворих; патогістологічне дослідження – для вивчення морфології пухлин; статистичні – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоніфікованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток з використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. Алгоритм за схемою “клінічний огляд + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання + 3D друк + планування/тренінг операції + операція (видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін)) сприяє ефективній симультанній остеointegraції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза та перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів та метастазів пухлин.

Доведена доцільність суперпозиції МДКТ зображень та дифузійно-зважених МРТ зображень для створення твердотільних персоніфікованих 3D моделей первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок, які забезпечують точне відтворення всіх операційно важливих розмірів пухлини, довжини артеріальних сегментів, калібру і товщині стінок судин, будови органів конкретного хворого з урахуванням тільки йому властивих особливостей будови і сінтопії прилеглих органів.

Доповнено клініко-лабораторні дані для оцінки ефективності застосування ендопротезування/кістково-замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму – тартрат-резистентної кислої фосфатази, кінцевого телопептида колагена I типу, дезоксипірідіноліну, пірідіноліну, остеокальцину.

Вперше у одній роботі оцінено якість життя хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок після 3D-моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічного тренінгу. Отримані дані свідчать, що після проведення хірургічного лікування, зокрема

із встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення індексу якості життя хворих. Достовірно вищі результати виявлено серед хворих групи дослідження: у групі «Остеосаркома 3D» значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» на 71.1%; натомість у групах контролю ці значення зросли на 24,0%, 33,8% та 31,1% відповідно.

Вперше розроблений інтегрований варіант опитувальників Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали MoCA дозволяє у стислий час приділити належну увагу неврологічній складовій у стані хворого та оцінити її вплив на якість життя, а відтак своєчасно підтримати пацієнтів у протидії хворобі та у разі необхідності – направити до лікаря-невролога з метою побудови більш повноцінної стратегії комплексного лікування.

Практичне значення роботи. Розроблено та апробовано спосіб діагностики первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток на основі застосування дифузійно-зваженої магнітно-резонансної томографії. На основі показників МДКТ та дифузійно-зваженої МРТ (перфузії та ВКД відповідно) злоякісної пухлини розроблено метод персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок та технологію друка твердотільної моделі, яка дозволяє проводити планування та тренінг оперативного втручання.

В групах клінічного моніторингу, у яких було проведене 3D моделювання та хірургічний тренінг, питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування була значно менша. У групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями становила 40 - 48%, тоді як у групах дослідження 23,3 - 34,5%. Результати дослідження дозволяють констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток

із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг.

Важливо також відзначити, що у хворих на хондросаркому та метастатичні ураження кісток, які були прооперовані після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, були зафіксовані значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю, про що свідчать результати оцінки за міжнародною шкалою MSTS.

Результати дослідження переконливо демонструють достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5 –річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування ПЗПК та на метастатичні ураження кісток з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження.

Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Остеосаркома 3D) та контролю (Остеосаркома К) становили $90,1 \pm 3,8$ % та $75,3 \pm 4,9$ % ($p < 0.05$), відповідно; 5-річної виживаності - $79,2 \pm 5,0$ % та $58,3 \pm 10,5$ % ($p < 0.05$), відповідно. Отримані дані 5-річної загальної виживаності хворих на остеосаркоми на 10 – 12% перевищують результати інших сучасних досліджень в рамках цієї тематики [9,20,49,192,378,443,445]. Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю становили $75,5 \pm 5,8$ % та $70,2 \pm 5,9$ % ($p > 0.05$), відповідно; 5-річної безрецидивної виживаності - $70,6 \pm 7,4$ % та $63,3 \pm 7,2$ % ($p > 0.05$), відповідно.

Віддалені результати проведеного лікування хворих на хондросаркоми свідчать, що показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Хондросаркома 3D) та контролю (Хондросаркома К) становлять $84,2 \pm 6,6$ % та $68,9 \pm 4,9$ % ($p < 0.05$), відповідно; 5-річної виживаності - $72,2 \pm 5,0$ % та $56,3 \pm 5,5$ % ($p < 0.05$), відповідно. Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю становлять $83,4 \pm 6,7$ % та

68,5±8,4 %, відповідно, а 5-річної виживаності - 72,6±9,0 % та 40,7±9,5 %, відповідно. Різниця статистично достовірна, складає 15 % та 32 % ($p = 0,03$).

Серед хворих на метастатичні ураження кісток у групі дослідження-3 (Метастази 3D) показник загальної 3-річної виживаності становив 46,6±4,8%, а 5-річної 11,2±3,9%, тоді як жоден із пацієнтів групи контролю-3 (Метастази К) не дожив до 30 місяців з моменту проведення хірургічного втручання, що свідчить на користь впровадження 3D-технології в алгоритм лікування таких пацієнтів.

Результати дослідження свідчать, що тренування хірургічних доступів на основі 3D-моделювання дозволяє скоротити час операції і тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин і крововтрату. Планування операцій на персоніфікованих 3D-моделях та постійний тренінг зменшує годину операції до 2,0-2,5 години (у контролі - 3,0-3.5 години) та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин (довжину хірургічного розрізу до 13,4±1,3 см, у контролі - 18,5 ± 1,9 см) і крововтрату, (до 0,3-0,4 л, у контролі - 1,0-1,3 л), забезпечує повне відновлення функцій кінцівки за 4-5 тижнів (у контролі - 8-9 тижнів).

Вперше проведено оцінку економічної ефективності впровадження технології 3D моделювання у клінічну практику – в рамках протоколів лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток. Під час виконання роботи тренування хірургічних доступів та прийомів дозволило чітко визначити межі пухлини, скоротити час операції та тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин та крововтрату. Розроблений алгоритм скорочує термін перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі на 4 доби, що забезпечило економію державних коштів тільки в рамках даного дослідження на 90 хворих у сумі не менше 360 000 грн.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим завершеним науковим дослідженням автора. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури

за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, визначено мету, завдання роботи, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів контрольних груп, аналіз історій хвороб та діагностичних зображень архівних груп, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень, лікування 120 хворих на первинні злоякісні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, забезпечено їх впровадження, самостійно підготовлені та опубліковані наукові праці та виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи представлені та обговорені на: XVIII з'їзд ортопедів-травматологів України (9-11 жовтня 2019, Івано-Франківськ); XIV з'їзді онкологів та радіологів України (30 вересня – 2 жовтня 2021 р., м. Київ); 5-й Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування” (2 – 4 вересня 2021р., Запоріжжя-Приморськ); науково-практичній конференції «Вимір якості життя хворих на шпальтах видань клінічної та експериментальної онкології: виклики та можливості», 3 – 4 жовтня 2024 року, м.Київ.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 35 наукових праць: 23 статті у профільних виданнях, затверджених МОН України (з них 10, що входять до міжнародних наукометричних баз), 5 тез доповідей у збірках наукових конференцій, конгресів та з'їздів, одержано 4 патенти на корисну модель, опубліковано 2 інформаційні листи та 1 методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено державною мовою на 318 сторінках комп'ютерного набору. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, результатів власних досліджень та їх обговорення, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних джерел, який налічує 482 посилання. Роботу ілюстровано 116 рисунками та 23 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток: актуальність та сучасний стан проблеми

Кістка є високоактивною та динамічною сполучною тканиною, яка забезпечує захист життєво важливих органів, механічну підтримку, рух і структурну основу тіла [1,3]. Незважаючи на свій інертний вигляд, кістка є дуже динамічним органом, який постійно резорбується остеокластами та оновлюється остеобластами. Є докази того, що остецити діють як механосенсиори та оркестратори цього процесу ремоделювання кістки [1,2].

Ремоделювання кістки — це дуже складний процес, за допомогою якого стара кістка замінюється новою, у циклі, що складається з трьох фаз: (1) початок резорбції кістки остеокластами, (2) перехід (або період зворотного розвитку) від резорбції до нової кістки і (3) формування кістки остеобластами [1,4,5]; цей процес відбувається завдяки скоординованим діям остеокластів, остеобластів, остецитів і клітин, що вистилають кістку, які під час відновлення разом утворюють тимчасову анатомічну структуру [5]. Нормальне ремоделювання кістки необхідне для загоєння переломів і адаптації скелета до механічного використання, а також для гомеостазу кальцію. З іншого боку, дисбаланс резорбції та формування кісток призводить до кількох захворювань кісток. Наприклад, надмірна резорбція остеокластами без відповідної кількості сформованої кістки остеобластами сприяє втраті кісткової тканини та остеопорозу, тоді як навпаки може призвести до остеопетрозу [5,9]. Таким чином, рівновага між формуванням і резорбцією

кісткової тканини є необхідною і залежить від дії кількох місцевих і системних факторів, включаючи гормони, цитокіни, хемокіни та біомеханічну стимуляцію [2,9].

Кістка має високу функціональну стабільність і потенціал регенерації, але в деяких випадках здатності до самовідновлення кісткової тканини можуть перешкоджати дефекти критичного розміру, викликані травмою, пухлиною або інфекцією [2,4]. Зокрема, кістка є поширеною метастатичною мішенню у хворих на рак [2,6], а також є джерелом розвитку рідкісних злоякісних первинних пухлин [7,24].

Лікування як первинних, так і вторинних пухлин кісток є складним, оскільки звичайні методи лікування (наприклад, хіміотерапія, променева терапія, хірургічна резекція) стикаються з труднощами, такими як резистентність до ліків і рецидиви захворювання [8,9]. У зв'язку з цим, значна увага приділяється дослідженню, розробці та впровадженню кращих методів лікування пухлин кісток [7 - 10].

Пухлини кісток можна розділити на первинні пухлини кісток (саркоми) і вторинні пухлини кісток (метастази). Найбільш поширеними саркомами є остеосаркоми, хондросаркоми та саркома Юінга, на які припадає більше двох третин таких злоякісних новоутворень [11-13]. Що стосується вторинних пухлин кісток, то вони можуть виникати внаслідок різних видів прогресуючих онкологічних захворювань [14].

Більшість новоутворень виникають поступово: одна мутація за іншою, як правило, протягом багатьох років або десятиліть, доки не утворюється пухлина. Остеосаркома, з іншого боку, відома високим рівнем складних і швидких мутацій у всьому геномі внаслідок змін кількості копій: локалізовані гіпермутації, так звані катаегісами, виникають приблизно у половини всіх пацієнтів з остеосаркомою [15, 20]. Мутації p53 і rb1 зустрічаються найчастіше, однак, як зауважено вище, вони доповнюються швидкою кількістю подальших (драйверних) мутацій [15]. Крім того, вважається, що

значні епігенетичні зміни, хоча вони ще не повністю вивчені, ще більше сприяють гетерогенності захворювання [20].

Більшість злоякісних пухлин, що підлягають радикальній резекції з можливістю подальшого заміщення дефекту, локалізується в епіфізах довгих кісток, в першу чергу у суглобових кінцях стегнової кістки, потім по частоті йдуть проксимальні суглобові кінці плечей (Рис.1.1). Рідше вогнище ураження розташовується в інших епіфізах довгих кісток [8,11].

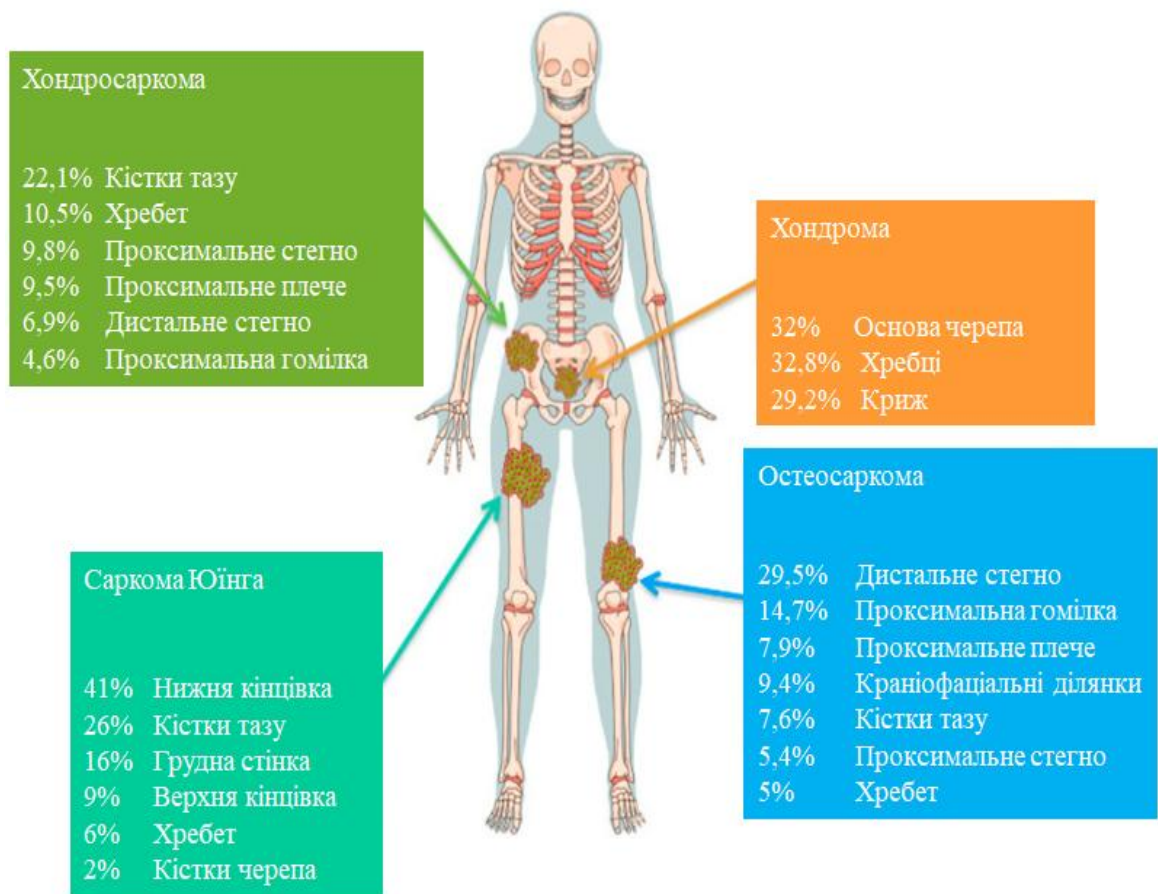


Рис. 1.1. Анатомічний розподіл первинних пухлин кісток [24]

Згідно даних Національного канцер-реєстру загальна кількість хворих на злоякісні пухлини кісток і суглобових хрящів у 2015 р. склала 330 чоловік (0,238 % від усіх що захворіли в цьому році), у 2016 р. – 310 чоловік (0,228%), у 2017 р. – 348 чоловік (0,253 %), у 2018 р. – 329 чоловік (0,238

%), у 2021 р. – 265 (0,220%). Не прожили 1 року з числа вперше захворівших у 2019 р. – 33,3%, у 2020 р. – 28,9 %, у 2021 р. – 25,6 %, у 2022 р. – 33,1 % [16].

Кілька кісткових пухлин можуть виникнути на тлі спадкових синдромів, але їх гістопатологічні характеристики не відрізняються від спорадичних випадків. Крім того, незважаючи на те, що більшість первинних злоякісних новоутворень кісток виникає *de novo*, є все більше доказів того, що деякі з них розвиваються у зв'язку з непухлинними попередниками або на фоні попередніх доброякісних пухлин. Хвороба Педжета, попередня променева терапія та хрящова дисплазія є одними з найбільш відомих передракових станів для розвитку сарком кісток [10].

Ризик розвитку первинної злоякісної пухлини кістки змінюється залежно від пов'язаного захворювання. Провісники високого ризику представлені хворобою Ольє та синдромом Маффуччі, синдромом сімейної ретинобластоми та синдромом Ротмунда-Томпсона, тоді як стани, що становлять помірний ризик, включають множинні остеохондроми, хворобу Педжета та радіаційний остеїт. Низький ризик злоякісної трансформації асоціюється з фіброзною дисплазією, інфарктом кістки, хронічним остеомієлітом, протезними імплантатами, недосконалим остеогенезом, гігантоклітинною пухлиною, остеобластомою та хондробластомою [11,13].

Незважаючи на невелику питому вагу первинних злоякісних пухлин кісток в структурі онкологічної захворюваності, важкість діагностики та лікування пацієнтів із цією патологією вимагає постійного пошуку шляхів вдосконалення наявних методів, про що свідчать сучасні публікації, зокрема 2025 року [9,10,20,102,107,116]. Через те, що первинні пухлини кісток зустрічаються рідко, дефіцит даних про них прогнозовано обумовлює дещо обмежене розуміння факторів ризику. Переважна більшість клінічно виявлених пухлин кісток є доброякісними із сприятливим прогнозом, які не потребують значно травмуючих хірургічних методів лікування [14,16,21].

Пухлини кісток в даний час класифікують відповідно до лінії диференціювання неопластичних клітин і їх схожості з нормальними аналогами. Ці критерії можна легко застосувати до пухлин, що формують хрящ або кістку, тоді як інші не мають чіткої диференціації, яка могла б пов'язати їх із нормальною тканиною, як, наприклад, саркома Юїнга. Іншим ключовим аспектом, який слід враховувати, є те, що клітина-попередник походження мезенхімальних пухлин невідома – на відміну від епітеліальних пухлин, які часто мають багатоступінчастий процес канцерогенезу [9,14,16]. Вважається, що саркомагенез відбувається через молекулярні зміни, що впливають на мезенхімальні стовбурові клітини, зрештою викликаючи програму неопластичної диференціації, яка в подальшому призводить до специфічного фенотипу[17,20].

Подібно до пухлин м'яких тканин, класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) розподіляє пухлини кісток на основі їх схожості з нормальною тканиною дорослої людини [21-23].

Зокрема, кожен кістковий пухлину класифікують на основі її подібності до нормальної дорослої тканини, як хондрогенні пухлини, остеогенні пухлини, фіброгенні пухлини, фіброгістіоцитарні пухлини, саркому Юїнга, остеокластичні гігантсько-клітинні пухлини, нотохордальні пухлини, судинні пухлини, гемопоетичні новоутворення та міогенні, ліпогенні, і епітеліальні пухлини, пухлини невизначеної неопластичної природи і, нарешті, недиференційована плеоморфна саркома високого ступеня (Табл. 1.1).

Реалії життя такі, що лише невелика частина пухлин кісток є злоякісними; їх рідкісне виникнення нерідко ставить перед клініцистами різні складні питання в контексті діагностики та вибору тактики лікування [24–29]. Деякі пухлини є остеолітичними, інші – остеобластичними. Остеоліз, спричинений пухлиною, на клітинному рівні здійснюється остеокластами. Самі пухлинні клітини не можуть резорбувати кістку, але можуть посилювати регуляцію остеокластів через шлях ліганду RANK; завдяки

Таблиця 1.1

Класифікація пухлин кісток

1.Хондрогенні пухлини	2.Остеогенні пухлини
1.1.Остеохондрома 1.2.Періостальна хондрома 1.3.Енхондрома 1.4.Хондромиксоїдна фіброма 1.5.Остеохондроміксома 1.6.Піднігтьовий екзостоз 1.7.Химерна паростеальна остеохондроматозна проліферація 1.8.Синовіальний хондроматоз 1.9.Хондробластома 1.10.Центральна атипова хрящова пухлина / хондросаркома (1 ступінь) 1.11.Вторинна периферична атипова хрящова пухлина / хондросаркома (1 ступінь) 1.12.Центральна хондросаркома (2-3 ступеня) 1.13.Вторинна хондросаркома (2-3 ступеня) 1.14.Періостальна хондросаркома 1.15.Дедиференційована хондросаркома 1.16.Мезенхімальна хондросаркома 1.17.Світлоклітинна хондросаркома	2.1.Остеома 2.2.Остеїдна остеома 2.3.Остеобластома 2.4.Центральна остеосаркома низького ступеня злоякісності 2.5.Остеосаркома 2.5.1.Звичайна остеосаркома 2.5.2.Телеангіектатична остеосаркома 2.5.3.Дрібноклітинна остеосакрома 2.6.Паростеальна остеосаркома 2.7.Періостальна остеосаркома 2.8.Поверхнева остеосаркома високого ступеня злоякісності 2.9.Вторинна остеосаркома
3.Фіброгенні пухлини	4.Судинні пухлини
3.1.Десмопластична фіброма кістки	4.1.Гемангіома

3.2.Фібросаркома кістки	<i>Продовження табл.1.1.</i> 4.2.Епітеліоїдна гемангіома 4.3.Епітеліоїдна гемангіоендотеліома 4.4.Ангіосаркома
5.Остеокластичні гігантськоклітинні пухлини	6. Нотохордальні пухлини
5.1.Аневризматична кіста кістки 5.2.Гігантоклітинна пухлина кістки 5.3.Неосифікуюча фіброма	6.1.Доброякісна нотохордально клітинна пухлина 6.2.Хордома 6.3.Дедиференційована хордома 6.4.Низькодиференційована хордома
7.Інші мезенхімальні пухлини кісток	8. Новоутворення кровотворної системи
7.1.Хондромезенхімальна гамартома 7.2.Остеофіброзна дисплазія 7.3.Адамантинома 7.4.Проста кісткова кіста 7.5.Фіброзно-хрящова мезенхімома 7.6.Фіброзна дисплазія 7.7.Ліпома кістки 7.8.Ліпосаркома 7.9.Лейоміосаркома 7.10.Недиференційована плеоморфна саркома 7.11.Кісткові метастази	8.1.Солітарна плазмоцитома кістки 8.2.Первинна неходжкінська лімфома кістки 8.3.Гістіоцитоз клітин Лангерганса 8.4.Хвороба Ердгейма-Честера 8.5.Хвороба Розаї-Дорфмана

резорбтивним змінам літичне ураження видно на рентгенограмі, для цього принаймні 50% кісткової матриці (порівняно з навколишньою кісткою) має бути резорбовано (Рис.1.2).

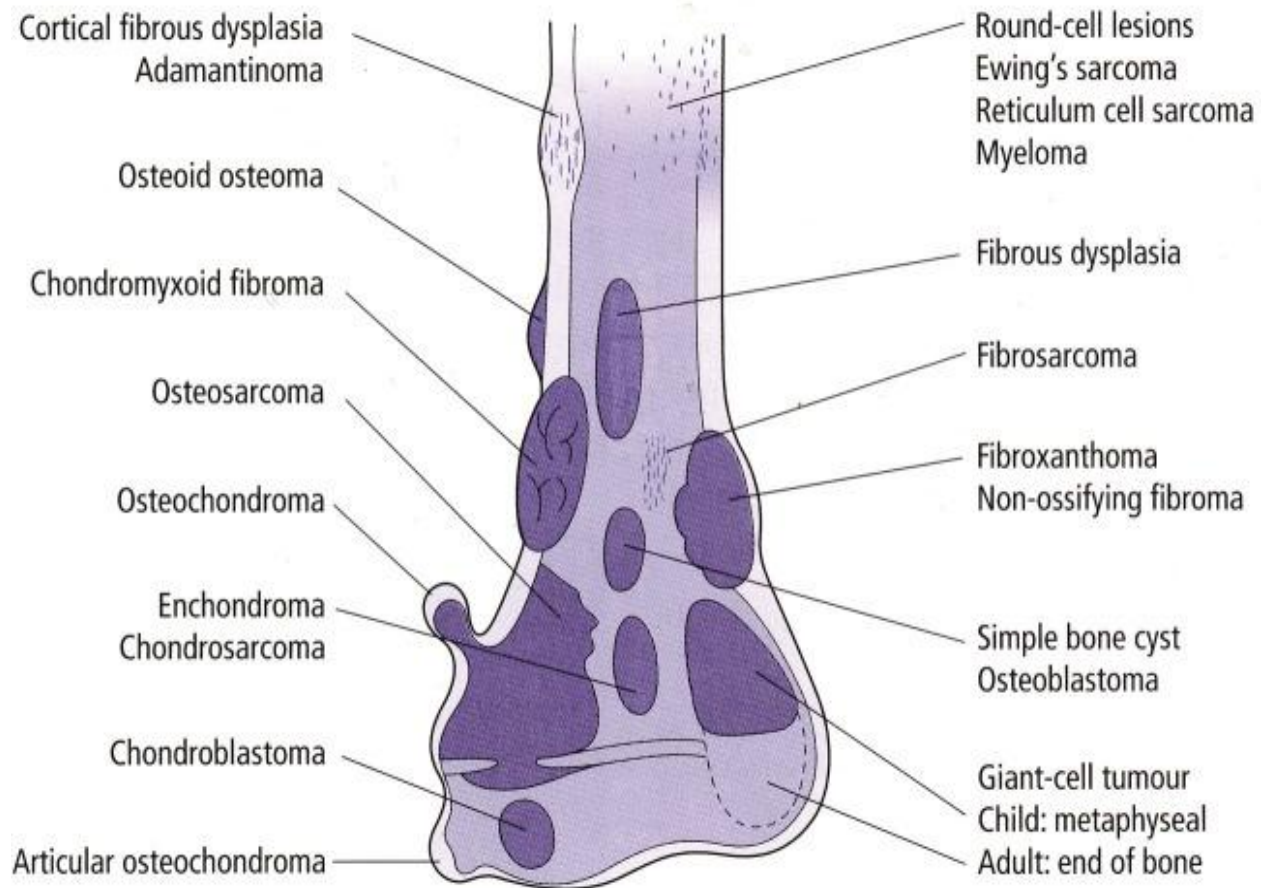


Рис. 1.2. Локалізації різних видів первинних пухлин на прикладі стегнової кістки [18]

Звичайна остеосаркома — це пухлина високого ступеня злоякісності, що характеризується наявністю пухлинного остеїду та продукуванням незрілої кісткової тканини примітивними саркоматозними клітинами [30,31]. Залежно від частки остеїду, хряща та/або фібробластичної тканини, вона згодом підрозділяється на остеобластичну, хондробластичну та фібробластичну остеосаркому [32]. При телеангієктатичному підтипі остеїд пухлини та клітини плеоморфної саркоми виявляються в перегородці, що межує з

заповненими кров'ю просторами [33,34,42]. Існує лише два підтипи низького ступеня злоякісності (інтрамедулярна та паростальна остеосаркома низького ступеня), обидва складаються з відносно добре розвинутих трабекул сплетеної кістки в клітинному веретеноподібному/фібробластичному фоні з помірною цитологічною атипією та низькою мітотичною активністю. Періостальна остеосаркома демонструє переважно хондробластичну диференціацію (хондросаркома 2 або 3 ступеня) і вважається пухлиною середнього ступеня злоякісності [35 – 39].

Етіологія остеосаркоми невідома. Вірусне походження було припущено завдяки доказам того, що кісткові саркоми можуть бути індуковані у окремих тварин вірусами або безклітинними екстрактами остеосарком людини . Єдиним фактором навколишнього середовища, який як відомо, викликає остеосаркому у людини, є іонізуюче випромінювання [31,35]. Класична остеосаркома становить приблизно 15% усіх первинних пухлин кісток, проаналізованих за допомогою біопсії. Серед первинних злоякісних пухлин кісток вона займає друге місце за частотою після множинної мієломи. Захворюваність на класичну остеосаркому становить 3 випадки/млн населення/рік. Частота остеосарком становить 0,2% від усіх злоякісних пухлин [31,35,43,44]. Приблизно у 75% випадків пацієнти з остеосаркомою мають вік від 15 до 25 років. Загалом від 80% до 90% остеосарком виникають у довгих трубчастих кістках [33,37,45,46]. Осьовий скелет уражається рідко, частіше у дорослих, ніж у дітей і підлітків. Стегнова, гомілкova та плечова кістки становлять близько 85% локалізацій таких пухлин, у довгих кістках остеосаркома зазвичай виникає в метафізі. Пухлини, що виникають у середній частині діафіза, є відносно рідкісними, а пухлини, що виникають в епіфізі, зустрічаються дуже рідко [33,37,47,48].

Звичайна хондросаркома — це злоякісна пухлина хряща, в якій пухлинні клітини лежать у лакунарних просторах у гіаліновому хрящовому матриксі, який може бути частково кальцифікованим або міксоїдним, з вогнищами

ендохондральної осифікації або без них [38]. Мутації ізоцитратдегідрогеназ (IDH)-1 і IDH-2 можна знайти в первинних і вторинних хондросаркомах. За ступенем ядерної атипії, клітинністю та мітотичною активністю хондросаркоми класифікуються на I, II або III ступені. При дедиференційованій хондросаркомі хрящова пухлина низького ступеня злоякості співіснує з саркомою високого ступеня злоякості з гетерологічними елементами або без них (недиференційована плеоморфна саркома, рабдоміосаркома тощо) [39]. Мезенхімальна хондросаркома — це окрема пухлина, що характеризується хрящовими (низькодиференційованими) і нехрящовими елементами, причому останні складаються з твердих і коміркових ділянок круглих або злегка веретеноподібних примітивних мезенхімальних клітин, що нагадує невелику круглоклітинну пухлину [40].

Хондросаркоми — це відносно рідкісні новоутворення, які становлять 25% первинних пухлин кісток, найпоширенішими локалізаціями є таз і проксимальний відділ стегнової кістки. Вони можуть розвинути в здоровій кістці або виникнути в уже існуючому ураженні (хондрома або остеохондрома, рідко при хворобі Педжета) [38,39].

Діагностика хондросаркоми ґрунтується на міждисциплінарному підході, з урахуванням радіопатологічних кореляцій в поєднанні з клінічними проявами у пацієнта. Стандартна рентгенограма та комп'ютерна томографія (КТ) часто дозволяють припустити діагноз через ідентифікацію типової «кільцевої та дугової» мінералізації хондроїдного матриксу та агресивних ознак (глибоке ендостальне фестончасте розширення та розширення м'яких тканин). Додатковий метод візуалізації, включаючи магнітно-резонансну томографію (МРТ), часто використовується для оцінки стадії та призначення хірургічної резекції, а хірургічне висічення є основним методом лікування [39,40].

Хоча первинний рак кісток найчастіше є ідіопатичним, фактори ризику також відіграють певну роль у його розвитку. В останні 20 років вивчається роль генетичних факторів, адже аномалії зародкової лінії при синдромах спадкової схильності до раку мають підвищений ризик розвитку новоутворень кісток через пригнічення генів-супресорів пухлин або посилення онкогенів [47]. Ген супресора пухлини TP53 часто змінюється при синдромі Лі-Фраумені, що підвищує ризик розвитку остеосаркоми у пацієнтів [48]. Так само мутація в гені *Rb1*, що призводить до спадкової ретинобластоми, пов'язана з остеосаркомою [49]. Синдроми Вернера і Ротмунда-Томсона також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку остеосаркоми [50-52].

Декілька доброякісних станів мають потенціал прогресування до первинного раку кістки. Хвороба Педжета – це стан, що характеризується порушенням метаболізму кісток, зокрема функції остеокластів [53,54]. Ці пацієнти мають підвищений ризик розвитку остеосаркоми; однак це відносно рідкісне ускладнення [55]. Енхондроми та остеохондроми є доброякісними хрящовими новоутвореннями, які згодом можуть перерости в злоякісну хондросаркому [56-59].

Для злоякісних пухлин кісток характерні такі симптоми: деформація кістки; поява кульгавості, обмеження рухливості у суглобі, що наближений до пухлини; наявність болю, що посилюється вночі (необов'язкова ознака); загальна та місцева температурна реакція (більш характерна для саркоми Юінга); наявність глибоко розташованої пухлини, що не зміщується, в м'яких тканинах поблизу кістки [60-66]. Більшість пацієнтів скаржаться на біль та набряк м'яких тканин. Такі прояви є характерними для будь-якої первинної пухлини кістки, оскільки розтягнення окістя зазвичай викликає біль ще до того, як пухлину можна помітити. Біль також може бути наслідком ослаблення кістки через розвиток стресових переломів. Розвиток раптового і сильного болю віщує серйозний патологічний перелом, що нечасто

зустрічається у дорослих пацієнтів. До 15% пацієнтів дитячого віку можуть мати патологічні переломи. Системні симптоми, такі як втрата ваги, блідість, гарячка, анорексія, дуже рідкісні [41,56,59].

Провідним методом діагностики раку кісток є рентгенологічне дослідження. Найбільш значущими рентгенологічними ознаками злоякісної пухлини є: наявність осередку руйнування (деструкції) кістки; наявність періостальної реакції у вигляді характерного козирка, довгих ниткоподібних спікул, розташованих перпендикулярно до кістки, а також м'якотканого компонента з ділянками звапніння [58,60, 63,69].

Хоча рентгенографія відіграє важливу роль у виявленні та характеристиці пухлин кісток, однак магнітно-резонансна томографія (МРТ) є оптимальним методом для оцінки анатомічного розміру та локального визначення стадії. З появою вдосконалених послідовностей МРТ, таких як дифузійно-зважене зображення (DWI), послідовності з динамічним контрастуванням (DCE) і МР-спектроскопія, МРТ набуває визнання як метод характеристики біологічної поведінки пухлини кістки [45,46, 60].

Для досягнення оптимальних результатів лікування пацієнти із пухлинами кісток мають проходити в досвідченому центрі третьої ланки з міждисциплінарною командою, що складається з рентгенолога опорно-рухового апарату, онколога-ортопеда, реабілітолога, невролога та ін. [41,44,59,60].

Хірургічне видалення є основою лікування локалізованої пухлини кістки, доступні різні методи залежно від гістологічного типу, ступеня та локалізації пухлини [59,61]. Хіміотерапія відіграє важливу роль у деяких хіміочутливих підтипах (таких як остеосаркома високого ступеня) [62,63]. Для інших підтипів, які історично вважалися хіміорезистентними (таких як хордома або гігантоклітинна пухлина кістки), нещодавно з'явилися нові таргетні методи лікування з дуже значною ефективністю, наприклад внаслідок застосування деносумабу [64]. Променева терапія зазвичай необхідна при лікуванні

хордоми, а іноді й інших кісткових пухлин, але у більшості випадків визнана малоефективною [65,66].

Стратегія лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток передбачає забезпечення задовільних функціональних результатів, збільшення тривалості та підвищення якості життя. Не дивно, що на додаток до зростання тривалості життя, онкологічні пацієнти прогнозовано надають пріоритет покращенню якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (HRQoL), як критичному фактору в цілісному процесі лікування пухлин [61,285,288,289]. Існуючі опитувальники оцінюють якість життя, враховуючи показники болю та функціональну ситуацію після лікування пухлини [61], але комплексне вимірювання якості життя також повинно враховувати психічне здоров'я та соціальне благополуччя. Дослідження продемонстрували, що істотна різниця спостерігалася в соціальному функціонуванні між групами із збереженням кінцівок і ампутацією – перша група була прогнозовано краще пристосована до повсякденного життя [61,285].

Досліджуючи психосоціальні та функціональні наслідки пацієнтів, які пережили остеосаркому, дослідники виявили зв'язок між задоволеністю лікуванням та емоційним статусом [61,288]. Примітно, що діяльність, пов'язана з роботою, має особливе значення для дорослих, слугуючи вирішальним аспектом їхнього благополуччя навіть на етапах діагностики та лікування. [61,288,289]. Розуміння важливості аспектів якості життя хворих на первинні злоякісні пухлини кісток надає логічне підґрунтя для розробки нових інтегрованих анкет-опитувальників, які б включали не тільки оцінку впливу симптомів основного захворювання, але й специфічні неврологічні наслідки, такі як тривожність, депресія, безсоння.

Найбільший тягар захворюваності та смертності, який виникає внаслідок злоякісних захворювань, спричинений метастазами [62, 63]. Найчастішим місцем метастазування є легені, потім печінка та кістки [64-67].

Метастази в кістки присутні майже при усіх видах раку; найчастіше вони проявляються при новоутвореннях простати, легенів і молочної залози. Метастази в кістки також виникають при інших типах раку, включаючи різні карциноми, меланому, рак нирки та сечового міхура [79-73]. Наявність метастатичного захворювання кісток може різко вплинути на якість життя пацієнта через посилення болю, порушення рухливості, збільшення частоти переломів або компресії спинного мозку. Пацієнти з пізніми стадіями раку молочної залози та передміхурової залози рано чи пізно страждатимуть від метастазів в кістках у міру прогресування хвороби. При раку молочної залози та передміхурової залози симптоми, пов'язані з метастазами, часто є першою ознакою захворювання [74]. Деякі пацієнти можуть мати патологічні переломи та пов'язані з ними ускладнення: наприклад, неврологічні порушення при метастазах у хребті; адже відомо, що хребет є найпоширенішим місцем метастазування [75,76].

Метастази більш поширені в осьовому скелеті порівняно з апендикулярним скелетом, оскільки перший має більший відсоток червоного кісткового мозку, а загалом найчастіше страждають ребра, таз і хребет [78]. Частково це пов'язано з хребетним венозним сплетенням Батсона, яке обходить кровообіг у легенях [79]. Дослідження показали, що 30–90% пацієнтів із термінальною стадією раку мають спинальні метастази [80,81,88].

Пацієнти з метастатичним захворюванням кісток відчувають два типи болю: перший – це постійний біль тупого і ниючого або пульсуючого характеру і вираженість цього типу болю з часом посилюється; другий – це простріл, імпульс або епізодичний біль, викликаний рухом, який є більш гострим за своєю природою і часто проявляється як спонтанні та періодичні загострення або біль, який ініціюється рухом ураженої кістки [82-87].

Метастази в кістки виникають переважно гематогенним шляхом. Однак можлива також місцева інвазія з пухлин м'яких тканин. Гематогенне поширення по венозній системі є переважним процесом спинального

метастазування [90,91]. Це пояснюється тим, що рак легенів і молочної залози метастазує переважно в грудній частині через венозний дренаж молочної залози через непарну вену, яка сполучається зі сплетенням Батсона в грудній області. Рак передміхурової залози зазвичай дає метастази в попереково-крижовий відділ хребта і таз, оскільки дренується через тазове сплетення в поперековій області [92-94].

При метастатичному захворюванні кісток найтяжчий ступінь інвалідності може бути викликаний переломами довгих кісток і поширенням пухлини на спинний мозок [89,92]. Патологічні переломи виникають внаслідок стресових ушкоджень, що може серйозно вплинути на якість життя пацієнтів із запущеною хворобою [93,94]. Отже, якщо ми зможемо передбачити локалізацію переломів при метастатичному ураженні кісток можна провести профілактичну операцію, щоб подолати будь-які можливі ускладнення [92-96].

Отже, пухлинні ураження кісток є актуальною проблемою сучасної онкологічної ортопедії насамперед через їх виражену гетерогенність, різноманітні сценарії клінічного перебігу та резистентність до існуючих терапевтичних методик, а також ризик можливих рецидивів.

Пріоритет хірургічної стратегії в лікуванні хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток є очевидним, тому саме вдосконалення методів прецизійного визначення меж резекції патологічного вогнища та використання цифрових технологій для покращення результатів хірургічного втручання є перспективними напрямками на шляху впровадження принципів персоналізованої медицини в онкологічну та ортопедичну практику.

1.2.Остеосаркома – найбільш поширена первинна злоякісна пухлина кісткової системи

Двома основними різновидами сарком кісток є остеосаркоми (ОС) та хондросаркоми (ХС) [102]. ОС – група рідкісних злоякісних новоутворень, що виникають у скелетній системі, з переважанням довгих кісток. Саркоми кісток дуже агресивні, пацієнти страждають від болю, набряків та переломів [97-99]. Ці пухлини важко піддаються лікуванню, характеризуються багатьма гістологічними варіаціями та представляють багато клінічних труднощів при визначенні стратегій терапії [100,101].

ОС є найбільш поширеними злоякісними пухлинами кісток у підлітків і молодих людей [103,104]. ОС переважно розташовані в метафізах довгих кісток, особливо дистального відділу стегна, проксимального відділу гомілки та плечової кістки [108,109]. Вони походять від примітивних мезенхімальних клітин і характеризуються утворенням незрілого остеїдного позаклітинного матриксу, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, опосередкованою активованими остеокластами [110]. Біологічне походження ОС залишається незрозумілим, хоча причиною захворювання можуть бути численні фактори, включаючи генетичні мутації (наприклад, Rb, p53) та імуносупресивне мікрооточення, яке сприяє розвитку пухлин [111,112]. Розвиток ОС також може бути пояснений теорією «насіння та ґрунті», спочатку запропонованою сером Стівеном Педжетом наприкінці дев'ятнадцятого століття. Клітини ОС ростуть у сприятливому локальному мікросередовищі, яке модулює їхню поведінку та полегшує всі етапи розвитку пухлини (наприклад, проліферацію/завмирання, інвазію/міграцію, резистентність до ліків) та сприяє їхній внутрішній гетерогенності [109-113]. Паренхіма легенів є найпоширенішою локалізацією метастазів при ОС, і метастатичні вогнища часто асоціюються з поганим клінічним результатом.

Загалом саркоми кісток становлять 0,2% усіх злоякісних новоутворень, а скоригований рівень захворюваності на всі злоякісні пухлини кісток і

суглобів становить 0,9 на 100 000 осіб на рік, тоді як загальна 5-річна виживаність становить близько 66-67% [97,98]. Вікові показники захворюваності на саркоми кісток демонструють бімодальний розподіл, з першим піком, що припадає на друге десятиліття, а другий пік — у пацієнтів старше шістдесяти років.

Кісткова тканина є високоспеціалізованою та має багато важливих сигнальних шляхів для свого гомеостазу, які вимагають перехресного зв'язку між кістковими та імунними клітинами за допомогою хімічних медіаторів, таких як цитокіни [116,117]. Про це свідчить той факт, що для утворення остеокластів необхідний активатор рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL) і макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF). У свою чергу, RANKL виробляється остеобластами та активованими Т-клітинами для регулювання диференціювання остеокластів, у той же час M-CSF виробляється імунними клітинами та стимулює експресію RANKL клітинами-попередниками остеокластів, такими як моноцити та макрофаги.

Гістологічна класифікація пухлин кісток Всесвітньої організації охорони здоров'я поділяє ОС на центральні, інтрамедулярні та поверхневі пухлини з низкою підтипів у кожній групі [114,115]. Найбільш поширеним різновидом ОС є звичайна остеосаркома або традиційна центральна остеосаркома (ЦОС), яка віднесена до центрального типу і становить 80% усіх випадків остеосаркоми, що переважно вражає осіб у першому та другому десятиліттях життя [116,117]. Переважна більшість пухлин цього різновиду локалізується в метафізах довгих кісток, але новоутворення можуть також виникати в діафізах довгих кісток, а також в осьовому скелеті [118].

З морфологічної точки зору для встановлення діагнозу обов'язковим є доказ продукції остеїду пухлинними клітинами, явищ атипового мітозу та некрозу [97,119]. Також слід пам'ятати, що остеосаркома — це мезенхімальне новоутворення, яке виробляє не тільки остеїд, але й також кістковий матрикс. Вироблення остеїдного матриксу є «необхідною умовою» для

діагностики [120]. Кількість матриксу може варіюватися від добре сформованих трабекул (що вказує на доброякісний процес), щільного остеїду (спостерігається у склеротичному варіанті остеобластичного варіанту) до непомітної кількості матриксу (спостерігається у фібробластичному або дрібноклітинному варіанті остеогенної саркоми) [121].

Остеїд гістологічно характеризується як склоподібна, щільно еозинофільна і гомогенна структура. Відкладення остеїдів злоякісними клітинами можна описати наступними моделями – філігранними або мереживними (делікатними та анастомозуючими), склеротичними (щільні конфлюентні листи матриксу) і товстими трабекулами (які можуть імітувати щільну кістку) [123,124].

Найбільш поширеним гістологічним підтипом є остеобластний варіант звичайної остеосаркоми, який показує переважання мереживної остеїдної матриці без присутності значного хондроїдного або фіброзного матриксу; також можна побачити клітини епітеліоїдної пухлини, що ростуть у кластерах, оточених остеїдом [113].

В свою чергу, патогістологічне дослідження паростальних остеосарком демонструє добре диференційовану фіброзну тканину з кістковими компонентами, гіпоцелюлярну строму веретеноподібних клітин з добре диференційованими трабекулами. Вони можуть піддаватися дедиференціації в дедиференційовану паростальну остеосаркому (DPOS), яка може демонструвати наявність веретенноклітинної саркоми високого ступеня злоякісності разом із первинною пухлиною [125,126].

Остеобластна остеосаркома, що виникає в метадіафізі кісткового апендикулярного скелета, складається з нашарувань атипових клітин у остеїдному матриксі, може демонструвати захоплення вже існуючої кістки з пермеативним типом росту, часто з розширенням у м'які тканини та наявністю атипових мітозів з високою швидкістю реплікації клітин. Остеобластома зазвичай добре обмежена, з периферичним краєм реактивної

кістки, що складається з пухкої фіброзної строми з судинним компонентом, окантовкою кісткових трабекул і відсутністю атипових мітозів. Утворення мозолі зазвичай пов'язане з супутньою травмою в анамнезі, організованим відкладенням матриксу, наявністю строми, подібної до грануляційної тканини, наявністю гіалінового хряща з переплетеною пластинчастою кісткою та наявністю ділянки переходу від незрілого остеїду до кісткових спікул, вистелених остеобластами [160,163,164,345,346].

Рентгенологічні ознаки ЦОС зазвичай являють собою остеолітичне ураження з деструкцією кори, а пухлина поширюється на навколишні м'які тканини. У деяких випадках на рентгеновському знімку спостерігається характерний трикутник Кодмана [103,104,115]. Наявність трикутника Кодмана часто вказує на агресивне ураження кістки або пухлину, яка роз'їдає кістку та тисне на окістя [115].

Телеангіектатична остеосаркома (ТОС) – ще один різновид ОС, частота якої становить 4% [113,122,123]. Гістологічно пухлина представлена розширеними порожнинами, заповненими кров'ю і скупченнями саркоматозних клітин на перегородках, які зокрема складаються з багатоядерних гігантських остеокластів; рентгенологічно ТОС мають частіше метафізарне розташування, можна побачити деструкції по типу «побиття міллю» або проникаючі вглиб кістки [116,124].

Дрібноклітинна остеосаркома (ДОС) становить 1–2% усіх остеосарком. Гістологічні особливості ДОС показують, що клітини є малими та мають округлі гіпохроматичні ядра з невеликим ядерним поліморфізмом, подібно до саркоми Юінга [117,125]. На рентгенограмах виявляється деструктивний процес з ділянками лізісу та склерозом [126]. ДОС – це дуже агресивна злоякісна пухлина, яка вражає переважно молодих людей. Прогноз при цьому захворюванні загалом поганий, за повідомленнями, 5-річна виживаність становить приблизно 30% [127]. Високий рівень метастазування та погана відповідь на хіміотерапію сприяють поганому прогнозу [124-127].

Остеосаркома низького ступеня злоякісності (ОСНЗ) становить 1–2% усіх ОС і зазвичай вражає осіб на третьому або четвертому десятилітті життя [121,122,127]. Цей різновид пухлини буває важко розпізнати, оскільки він низького ступеня злоякісності і може нагадувати паростеальну остеосаркому, фіброзну дисплазію або десмопластичну фіброму [123,126]. ОСНЗ характеризується повільним ростом і відносно хорошим прогнозом порівняно з іншими типами ОС [101,124]. Гістологічні ознаки ОСНЗ включають кісткові спікули неправильної форми, оточені гіпоцелюлярною стромою веретеноподібних клітин [116,118,125].

Периферичні (поверхневі) саркоми включають паростальну ОС, періостальну та саркому високого ступеню злоякісності. Паростальна остеосаркома (ПАОС) — це остеосаркома низького ступеня злоякісності, яка походить з окістя, становить 4–6% ОС і зазвичай вражає задню частину дистального відділу стегнової кістки. Пухлина також може виникнути в інших місцях, включаючи проксимальний відділ плечової кістки та проксимальний відділ гомілки [117-119]. Рентгенограми демонструють щільно осифіковану та часточкову масу, у той час як медулярні порожнини збережені [99,119,120]. Гістологічно ПАОС представлена атиповими веретеноподібними клітинами між правильно розташованими кістковими трабекулами, які утворюють мікроструктури паралельної орієнтації [122]. Загальний прогноз ПАОС загалом сприятливий, за повідомленнями, 5-річна виживаність становить приблизно 90% [123]. Однак ризик місцевого рецидиву та віддалених метастазів може зберігатися, особливо у випадках з неадекватним хірургічним відступом [124].

Періостальна остеосаркома (ПІОС) має матричний компонент, який переважно є хрящовим і зустрічається рідше, ніж околоостеальний. ПІОС має тенденцію виникати між корою та шаром камбію окістя, тому реакція окістя зазвичай помітна на рентгенограмах [125]. При гістопатологічному дослідженні знаходять хрящовий матрикс із ділянками кальцифікації [126].

Пухлина характеризується повільним ростом і зазвичай менш агресивна з меншою схильністю до метастазування порівняно з іншими підтипами ОС [110,126].

Поверхнева остеосаркома високого ступеня злоякісності (ПОСВЗ) становить менше 1% усіх ОС, розвивається на поверхні кістки з зовнішньої кори [111,122]. Локальний ріст прискорюється при ПОСВЗ більше, ніж при паростеальній остеосаркомі, можуть спостерігатися ознаки локалізованої інвазії кісткового мозку та ендосту [123]. Рентгенологічно ПОСВЗ демонструє поверхнєве ураження з частковою мінералізацією, і пухлина може поширюватися на навколишні м'які тканини [123], а також має схильність до раннього метастазування [124], тому прогноз для ПОСВЗ є обережним, з вищим ризиком місцевого рецидиву та метастазування порівняно з іншими підтипами ОС [124].

Хоча захворюваність у популяції відносно низька, остеосаркома переважно вражає підлітків і молодих людей, і якщо її не лікувати, вона є летальною. Незважаючи на сучасні протоколи лікування, які поєднують хіміотерапію, хірургічне втручання та іноді променеву терапію, показники 5-річної виживаності пацієнтів з діагнозом остеосаркома залишаються на рівні 60–70 % і не зазнають покращення останні 30 років [125]. Сучасні методи лікування остеосаркоми пов'язані зі значним впливом на якість життя, тому після операції з приводу остеосаркоми може знадобитися період реабілітації. Отже, існує реальна потреба оптимізувати поточні стратегії лікування та розробити нові підходи до лікування остеосаркоми.

Традиційно розуміння остеосаркоми в основному анатомічне, адже це новоутворення найчастіше виникає в метафізарній ділянці довгих кісток, у медулярній порожнині, і проникає в кору кістки, залучаючи навколишні м'які тканини. Навколо проникаючої пухлини утворюється псевдокапсула. Сучасні стандарти визначення стадії та хірургічної резекції спираються на ці анатомічні знання [126]. Однак останні розробки в молекулярній біології

дозволили зрозуміти молекулярний патогенез остеосаркоми. Завдяки ідентифікації шляхів розвитку пухлини та специфічних медіаторів прогресування остеосаркоми розробляються нові підходи до лікування остеосаркоми, а розвиток комп'ютерних технологій, зокрема 3D-моделювання патологічних вогнищ та просторове планування операцій, а також потенціал впровадження у онкоортопедію штучного інтелекту, розширюють горизонти на шляху покращення ефективності лікування первинних злоякісних пухлин кісток [127].

1.3 Хондросаркоми – група гетерогенних пухлин, які важко піддаються лікуванню

Хондросаркома (ХС) — це гетерогенна, зазвичай повільно зростаюча первинна злоякісна пухлина кістки [128] та друга за поширеністю злоякісна пухлина кістки після остеосаркоми [129,130].

ХС переважно вражають дорослих і людей похилого віку, причому найчастіше уражаються чоловіки. Піковий вік захворювання — 40-70 років. Таз і проксимальний відділ стегнової кістки є найпоширенішими місцями ХС [129]. На відміну від хондром, ХС містять велику кількість пухких пухлинних клітин із помітною клітинною дисплазією. Ядро часто велике або містить двоядерні клітини, а мітотичні фігури зустрічаються відносно рідко. У цих пухлинних клітинах також може відбуватися розрідження, кальцифікація або осифікація [130,131]. ХС повільно ростуть і вражають навколишні м'які тканини. Метастазування відносно рідкісне і часто відбувається на пізніх стадіях захворювання [132]. Найбільш поширеними місцями метастазування є легені, кістки та печінка, тоді як метастази в лімфатичних вузлах зустрічаються відносно рідко [132, 133].

Останніми роками дослідження ХС швидко розвиваються і було опубліковано багато результатів щодо патогенезу захворювання, типів патології, лікування та прогнозу [134]. Натомість, бібліометричний аналіз ХС

ще не опубліковано, тому деякі автори вважають, що необхідно зробити комплексне прогнозування та оцінку майбутнього фокусу досліджень і тенденцій розвитку ХС, щоб науковці могли мати комплексне та систематичне розуміння досягнень у цій галузі [135,136].

Після остеосаркоми хондросаркома (ХС) є другою за частотою первинною злоякісною пухлиною кістки, на яку припадає приблизно 20% усіх сарком кісток [137]. ХС – гетерогенна група пухлин, для яких характерна продукція хрящового матриксу [138].

Центральна (традиційна) ХС становить близько 75% групи. Із запровадженням поточної класифікації ВООЗ у 2020 році хондросаркома І ступеня (зараз офіційно називається атиповою хрящовою пухлиною) була перекласифікована як проміжна (локально агресивна) пухлина, що краще відображає її клінічну поведінку [139]. У цих складних випадках диференціальна діагностика доброякісних енхондром ґрунтується на поєднанні патології, рентгенологічних і клінічних особливостей і, отже, вимагає ретельної мультидисциплінарної оцінки [139-141].

Для ХС розрізняють такі характерні особливості [142], в залежності від ступенів:

1) ступінь 1: низька або помірна щільність клітин із вбудованими хондроцитами, які частково демонструють маленькі подвійні ядра, які зазвичай не збільшені; мітотичні фігури відсутні; строма, як правило, складається з більшої частини хрящової тканини, міксоїдні ділянки розріджені або відсутні;

2) ступінь 2: спостерігається збільшення щільності розташування клітин із подальшим зменшенням частки хондроїдного матриксу та відносно вищим відсотком міксоїдної строми, ядра клітин мають помірний розмір; швидкість мітозу низька ($<2/10$ HPF, поля високої потужності), деякі клітинні ядра виглядають збільшеними, везикулярними або гіперхроматичними

ступінь 3: у цих пухлинах щільність клітин найвища, а хондроїдний матрикс, більшість хондроцитів двоядерні або багатоядерні;

3) дуже мізерний і в ньому переважають міксоїдні ділянки; хондроцити мають неправильну форму з тенденцією до агрегації, ядра часто мають везикулярну та веретеноподібну форму та збільшені в розмірах у 5-10 разів, ніж звичайні, мітотичні фігури часто спостерігаються поруч із ділянками некрозу;

Загалом широка резекція рекомендована принаймні при пухлинах G2 і G3. Передбачається, що пацієнти з КС мають чудовий прогноз після адекватного хірургічного втручання [143], але навіть ураження G1 мають ризик метастазування 6% [144].

Переважає більшість ХС (85%) є звичайними хондросаркомами (ЗХС) і можуть бути класифіковані відповідно до їх розташування в ураженій кістці, а саме: звичайна центральна (75%), периферична (10%) та періостальна (1%) хондросаркоми, які можуть розвинутиися з уже існуючих доброякісних пухлин хряща, енхондром, остеохондром і періостальних хондром відповідно [145-147].

Лікування доброякісних хрящових пухлин зазвичай консервативне, тоді як хондросаркома потребує хірургічного втручання. Тому існує нагальна незадоволена клінічна потреба в ідентифікації маркерів, які можуть передбачити клінічну поведінку та керувати прийняттям клінічних рішень.

Найпоширенішою локалізацією звичайних ХС у скелеті є довга трубчаста кістка, що становить приблизно 45% випадків [147]. Стегнова кістка є єдиною довгою кісткою, яка найчастіше уражається, що становить приблизно 20–35% випадків, у той час як верхня кінцівка уражається у 10–20% випадків, найчастіше проксимальний відділ плечової кістки [148]. Ураження довгих трубчастих кісток найчастіше охоплює метафіз (49% випадків) [149]. Звичайні ХС також можуть виникати в плоских кістках, таких як кістки тазу; однак пухлини вищого ступеня злоякісності частіше

виникають в осьовому скелеті, ніж в апендикулярному скелеті. Наприклад, поширеність CS2-3 у клубовій кістці становить 70% проти 45% у стегновій кістці [149].

Рентгенограми звичайних ХС зазвичай виявляють змішаний літичний і склеротичний вигляд. Склеротичні ділянки представляють мінералізацію хондроїдного матриксу, яка спостерігається в 60–78% уражень [149,150]. Добре диференційовані пухлини, як правило, мають характерний кільцеподібний малюнок, тоді як ХС вищого ступеня часто містять відносно меншу мінералізацію матриксу та мають більш аморфний або пунктирний вигляд [150].

Подібно до інших первинних злоякісних пухлин кісток, ХС, як правило, проявляється прогресуючим, прихованим болем у кістках або суглобах, що посилюється вночі [151]. Хондросаркоми часто повільно ростуть за своєю природою, а тривалість симптомів до встановлення діагнозу в середньому коливається від 10 до 15 місяців [151-153].

Пацієнти на ХС в довгих кістках демонструють кращі показники виживаності в порівнянні з хворими, у яких пухлина локалізована в кістках таза та осьовому скелеті [156-158]. Цей різновид ХС демонструють напівпрозору часточкову білу поверхню розрізу, яка представляє собою гіаліновий хрящ [159-161]. Важливо відзначити, що пухлини 1 ступеня апендикулярного скелета (довгих і коротких трубчастих кісток) часто у літературі називаються атиповими хрящовими пухлинами (АХП), оскільки вони не мають явно злоякісної поведінки [162-168]. Термін «хондросаркома 1 ступеня» використовується для аксіальних хрящових пухлин низького ступеня злоякісності (плоскі кістки — таз, лопатка та основа черепа).

Гістологічні ознаки енхондром і центральної АХП/хондросаркоми 1 ступеня (ХС1) збігаються. Такі пухлини демонструють нерегулярний розподіл клітин і більше присутності двоядерних клітин. Крім того, наявність більше ніж 20% змін міксоїдного матриксу може свідчити на користь

діагностиці АХП/ХС1 над енхондрою [168,169]. Пухлини 2 ступеня мають підвищену більш виражену клітинну та ядерну атипію та міксоїдні зміни порівняно з АХП/ХС1. Пухлини 3 ступеня демонструють подальше посилення злоякісності – ядерний і клітинний плеоморфізм і характерні мітози [169,170,172].

Вторинні ХС можуть виникати центрально з уже існуючої енхондроми або периферично з остеохондроми. Ризик злоякісної трансформації остеохондроми у вторинну хондросаркому становить приблизно 1% для одиничних уражень і 5% для множинних уражень, хоча це, ймовірно, суттєва переоцінка через невідому кількість людей з невиявленими остеохондромами [171,172]. У пацієнтів із хворобою Ольє або синдромом Маффуччі ризик злоякісної трансформації енхондроми помітно підвищений і становить 10–40% [171,173].

Своєчасна діагностика та ретельно сплановане лікування потенційно можуть зменшити тягар хвороби та допомогти знизити ризик поширення метастатичного захворювання та, таким чином, покращити виживаність [174–180]. На даний момент не існує нових методів виявлення, які, як доведено, покращують ранню діагностику. Проте циркулююча пухлинна ДНК виявилася потенційно перспективним біомаркером для допомоги як у діагностиці, так і у виявленні залишкового захворювання в ряді пухлин. У хондросаркомі зазвичай зустрічаються мутації ізоцитратдегідрогенази (IDH), і ранні дослідження показують, що ДНК IDH в сироватці крові може бути виявлена у пацієнтів з хондросаркомою [177,179]. Традиційна хіміотерапія та променева терапія через їх суперечливу ефективність не є загальноприйнятними для лікування ХС [133,151,169,180], натомість хірургічна резекція залишається кращим методом їх терапії [180,181].

В останні роки технологія тривимірного (3D) друку поступово виходить в поле зору громадськості. Як популярна технологія, яка реалізує принцип точного лікування, 3D-друк також є більш придатним вибором для складної

хірургії видалення злоякісних пухлин малого таза [181], оскільки він передбачає використання спеціальних матеріалів та цифрових моделей для імітацій відповідних структур [182].

З 1980-х років технологія 3D-друку широко використовується у військовій, будівельній та інших сферах; в останні роки вона поступово почала застосовуватися в медичній галузі [183,184]. 3D-друк може створювати точні персоналізовані протези для пацієнтів і значно покращувати лікування різних захворювань, забезпечуючи тим самим нові плани діагностики та лікування для хірургів. Одночасно 3D-друк може відновити положення точок прикріплення м'язів і зв'язок на протезі, значно покращуючи стабільність і ефект післяопераційного функціонального відновлення пацієнтів [183,184].

1.4 Метастатичні ураження кісток

Рак передміхурової залози та молочної залози є найпоширенішим первинним захворюванням для кісткових метастазів. В сучасних умовах прогноз при кісткових метастазах, як правило, поганий, хоча він частково залежить від первинної локалізації раку та від наявності будь-яких уражень вісцеральних органів. Наприклад, відомо, що тривалість життя пацієнтів із первинним раком у передміхуровій або молочній залозі довша, ніж пацієнтів із первинним раком легенів [185,206].

Під час патологоанатомічних досліджень пацієнтів, які померли від раку передміхурової залози або раку молочної залози, було виявлено ознаки метастазів у кістки в 75% випадків. Однак, незалежно від очікуваної тривалості виживання, більшість пацієнтів з метастазами в кістках потребують негайної медичної допомоги та активної паліативної терапії для запобігання руйнівним ускладненням, таким як патологічні переломи кісток і сильний біль у кістках [186].

Пацієнти з метастатичним захворюванням часто мають прогресуючий біль або інші ураження скелета (SRE – skeleton related events). Нерідко пацієнти пов'язують непов'язану або неспецифічну низькоенергетичну травму з SRE. Часто пацієнта лікують знеболюючими, але симптоми не зникають повністю. Детальний анамнез і фізикальне обстеження можуть виявити такі тривожні ознаки, як нічний біль, ненавмисна втрата ваги, біль при навантаженні або збільшення об'єму тканин в проблемній області [187,188].

В результаті руйнування нормальної архітектури кістки, при оцінці пацієнтів з підозрою на метастази в кістках слід враховувати такі SRE:

- 1) біль у кістках: як правило, він починається поступово і описується як тупий, нудний біль, який посилюється вночі;
- 2) компресія нервових корінців або спинного мозку: метастази в кістки, що викликають компресію нервових корінців, можуть проявлятися як корінцевий біль, відмінний від механічного болю;
- 3) здавлення спинного мозку: оскільки хребці є найпоширенішим місцем метастазування, значним ускладненням є здавлення спинного мозку, яке є невідкладним онкологічним захворюванням. Метастатична компресія спинного мозку виникає через патологічний колапс хребця або пряме епідуральне розширення;
- 4) гіперкальціємія: в умовах злоякісної пухлини це може бути багатофакторним і дає поганий прогноз в цілому. Остеолітичні метастази в кістки пов'язані з 10-30% випадків злоякісної гіперкальціємії [185,189]. При остеолітичних метастазах посилена остеокластична резорбція кістки відбувається через сигнальний шлях RANK-RANKL, що призводить до вивільнення РТНрР пухлинними клітинами, які стимулюють остеокласти та призводять до неконтрольованої резорбції кістки та гіперкальціємії [190]. Симптоми гіперкальціємії включають нудоту, анорексію, біль у животі, запор

і зміни психічного стану. Негайне лікування гіперкальціємії включає госпіталізацію та внутрішньовенну гідратацію.

5) патологічні переломи: метастази в кістки спричиняють руйнування кістки, збільшуючи ризик атравматичного або загрозливого перелому для пацієнта. Проява залежить від локалізації захворювання, однак постійний біль є поширеним симптомом. Переломи грудного та поперекового відділів хребта супроводжуються болем, що посилюється під час сидіння або стояння. Патологічні переломи призводять до значних захворювань, спричинених болем, радикулопатією (наприклад, ішіас із переломом тазу), деформаціями та нерухомістю.

Причина, чому кістка є «улюбленим місцем» метастазування багатьох типів раку, ще не повністю зрозуміла. Однією з можливих причин є те, що мікрооточення кісткового мозку є придатним для росту ракових клітин. У кістковому мозку метастатичні ракові клітини використовують переваги нормальної фізіології кісткового мозку, щоб вижити далеко від первинного вогнища [190,191]. Кістковий мозок містить як клітини гемопоетичної лінії, так і клітини, відповідальні за ремоделювання кістки, такі як остеобласти та остеокласти. Метастатичні ракові клітини в кістці взаємодіють з остеокластами або нішею гемопоетичних стовбурових клітин, які відіграють важливу роль у ранній колонізації кістки [192]. Дисеміновані пухлинні клітини (DTC) позитивно впливають на ремоделювання кістки, створюючи сприятливе середовище для подальшого рекрутингу та кращого виживання DTC у кістковому мозку [191,193]. Локальна продукція остеолітичних факторів DTC стимулює опосередковану остеокластами резорбцію кістки, що індукує продукцію факторів росту та секрецію остеолітичних цитокінів [194]. Резорбція кістки також може відігравати певну роль у формуванні остеобластичних уражень у пацієнтів із раком простати [195].

Залежно від типу раку метастази в кістки можуть бути літичними, бластними або змішаними [186,188]. Остеобластні метастази характерні для

раку передміхурової залози, іноді виявляються при раку молочної залози та недиференційованому типі раку шлунка. У той же час остеолітичні метастази виявляються при багатьох видах раку, таких як рак молочної залози, легенів, щитовидної залози, шлунка. Частота серйозних ускладнень залежить від локалізації та типу ураження.

Потрібна рання діагностика та профілактичний підхід до серйозних SRE, таких як патологічні переломи та компресія спинного мозку, оскільки вони призведуть до суттєвого погіршення якості життя, коли вони виникнуть. Були повідомлення, які прогнозовано вказують на те, що профілактичні хірургічні втручання у пацієнтів із загрозою патологічних переломів призводять до кращих результатів, ніж у пацієнтів, патологічні переломи відбулися [186-188]. У ретроспективному дослідженні за участю 182 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу метастатичного захворювання стегнової кістки, лікування 97 загрозливих патологічних переломів дало кращі результати, ніж лікування 85 повних патологічних переломів із меншою середньою крововтратою, коротшим перебуванням у лікарні та більшою ймовірністю виписки додому [187]. Популяційне дослідження також показало, що пацієнти, які пройшли профілактичну стабілізацію метастатичного захворювання кісток, мали кращі результати виживання, ніж ті, хто зазнав хірургічного втручання після перелому [188]. У дослідженні загалом брали участь 624 пацієнти, які пройшли стабілізацію стегнової кістки або для патологічних переломів стегнової кістки, або для профілактичної фіксації метастазів стегнової кістки до виявлення патологічних переломів. Пацієнти, які пройшли профілактичну стабілізацію, мали значно кращу загальну виживаність після поправки на вік, стать, супутні захворювання та тип раку [188].

Коли ракові клітини метастазують у кістки, вони порушують фізіологічний метаболізм кісток, який підтримується остеобластами та остеокластами, і створюють нове клітинне середовище, більш сприятливе для прогресування метастазів у кістки, так зване «порочне коло» [189]. Тобто,

фактори стимуляції остеокластів, такі як білок, пов'язаний з паратиреоїдним гормоном (PTHrP), що виділяється метастатичними раковими клітинами, активують руйнування кісток, що призводить до збільшення вивільнення кісткових факторів росту, включаючи інсуліноподібні фактори росту (IGF) і трансформуючий фактор росту β (TGF β) у мікрооточення кістки. Потім ці фактори діють на ракові клітини, викликаючи тим самим більш агресивні фенотипи раку та подальше руйнування кісток. Ця теорія припускає, що остеокласти відіграють ключову роль у процесі метастазування у кістки [190].

Патологічні переломи викликають зростаюче занепокоєння в галузі онкології опорно-рухового апарату. Захворюваність на патологічні переломи зростає, в першу чергу завдяки покращенню діагностики та лікування метастатичних захворювань, що веде до збільшення тривалості виживання хворих. Тому діагностика первинної патології має першочергове значення для успішного лікування патологічного перелому і є необхідною умовою для проведення хірургічного втручання [189,191].

На сьогодні відомо, що більшість неопластичних патологічних переломів спричинені вторинними метастатичними захворюваннями, а не первинними пухлинами кісток [190]. Існує п'ять визнаних первинних локалізацій карцином, які найчастіше метастазують у кістки, включаючи легені, молочну залозу, щитовидну залозу, нирки та простату. Найбільш поширеними місцями метастазування в скелет є хребет, проксимальний відділ стегнової кістки та таз [192,193]. Первинні саркоми кісток зустрічаються набагато рідше, хоча нехтування можливістю того, що патологічний перелом через одиночне ураження кістки може бути першим доказом первинної саркоми, може призвести до катастрофічних наслідків, включаючи втрату життя або кінцівки.

Найбільш поширеними місцями патологічних переломів є стегнова, плечова та гомілкорова кістки [194]. Рак молочної залози, легенів, мієломи та

рак нирок є найпоширенішими первинними ураженнями, що призводять до патологічних переломів проксимального відділу стегнової кістки [193-196].

Переваги ендопротезування при лікуванні патологічних переломів включають швидке відновлення стабільності та мінімальний ризик локального прогресування або відмови імплантату [197,198]. Недоліки включають інвазивність хірургічного втручання, кровотечу, відносну складність відновлення м'язів і високу вартість [199-201]. Переваги інтрамедулярної фіксації цвяхом включають відносно низьку хірургічну інвазивність, можливість додаткової променевої терапії та можливість навантаження одразу після опромінення [202]. Недоліки фіксації пластиною – це необхідність наявності адекватної кісткової тканини, відсутність стабільності в безпосередній близькості до суглоба, ризик перелому імплантату, великий розріз, тривала хірургічна процедура та відсутність профілактичної фіксації всієї кістки [203]. Переваги фіксації пластиною включають запобігання пошкодженню м'язової манжети, міцну фіксацію за допомогою фіксуючих гвинтів, фіксацію дистальних переломів і відносно велике операційне поле, що дозволяє краще візуально охопити ділянку резекції пухлини [204,205]. Загрозливі переломи шийки стегнової кістки або поперечного виростка лікують біполярним ендопротезуванням головки або фіксацією за допомогою інтрамедулярних цвяхів або пластин. Функціональний прогноз загалом сприятливий для обох типів фіксації, але гірший, коли реабілітація не проходить належним чином через загальний стан пацієнта [205,206].

Таким чином, підвищення ефективності лікування метастатичних уражень кісток, а також їх своєчасна діагностика задовго до клінічної маніфестації з метою попередження патологічних переломів залишаються актуальними завданнями сучасної онкології.

Розвиток сучасних хірургічних технологій, зокрема 3D-моделювання метастатичних вогнищ та проведення хірургічного передопераційного

тренінгу є інноваційними інструментами на шляху впровадження у онкоортопедію принципів персоналізованої медицини.

1.5 Сучасні алгоритми діагностики та лікування пухлин кісток: досягнення та виклики

Методи діагностики пухлинних уражень кісток включають візуалізацію, лабораторні аналізи та біопсію тканини. Незважаючи на досить великий арсенал медичної візуалізації, що застосовуються сьогодні в онкології, досі не існує жодного методу, що дозволяє повністю виключити використання в діагностичному алгоритмі обстеження хворих інших променевих методів, на що вказується в численних роботах [207-209].

На думку низки авторів [209-213], основним трендом медичної візуалізації є можливість, не відмовляючись від аналізу якісних ознак КТ/МРТ (пов'язаних із суб'єктивізмом оцінки та виконанням додаткових протоколів, що подовжує час обстеження пацієнта), цілком обґрунтовано додатково використовувати кількісний аналіз текстури діагностичних зображень та біофізичних показників пухлини та кісткових тканин.

Променева діагностика – це фактично вивчення водозалежної гідроструктури за 5 базовими технологіями медичної інтроскопії: рентгенологічної, радіонуклідної, магнітно-резонансної, ультразвукової, термографічної [214,215,219,220].

Дослідження завжди слід починати зі звичайних рентгенограм, включаючи дві ортогональні площини та всю кістку [216-218]. Комп'ютерна томографія (КТ) не є обов'язковим методом, але може бути корисною для кращого дослідження матриксу пухлини, зокрема кальцифікації або утворення кісткової тканини та реакції окістя [221,222].

У теперешній час в клінічній практиці основними методами уточнюючої діагностики, що використовуються для оцінки місцевої поширеності пухлинного процесу в кістках і м'яких тканинах, є КТ і МРТ, що

володіють високим тканинними просторовим рішенням [223-226]. Чутливість, специфічність і точність КТ у виявленні пухлин опорно-рухової системи складають: 83%, 88% і 86% відповідно, діагностична ефективність МРТ досягає 84%, 90% і 93% відповідно [227,228]. Визначені перспективи підвищення інформативності та діагностичної ефективності КТ-дослідження пов'язують з технологією – мультидетекторної КТ (МДКТ), що дозволяє візуалізувати пухлину за показниками перфузії [229-232].

В останні роки МДКТ надається перевага порівняно зі звичайним КТ при оцінці пухлин кісток, оскільки вона має швидший час отримання та кращу роздільну здатність [233,234]. В свою чергу, КТ-ангіографія легко створюється з необроблених даних, отриманих за допомогою динамічно вдосконалених аксіальних зрізів, без будь-яких додаткових сканувань. Це корисно для встановлення зв'язку пухлини з великими судинами, а також для визначення джерела васкуляризації пухлини [219,220,234].

Техніка відтворення об'єму використовується для встановлення кількох порогових значень, і кожен цільовий орган, наприклад кістка, судини, м'язи та пухлини, можна продемонструвати окремо [235,236].

Більшості пацієнтів з ОС кінцівки вдається проводити органозберігаючі хірургічні втручання [237,238]. Пухлина видаляється широким локальним висіченням. Видалену уражену пухлиною ділянку можна замінити трансплантатом із використанням кістки, взятої з іншої частини тіла пацієнта, або імплантатом, наприклад штучною кісткою. В окремих випадках, якщо хірург не може видалити всю пухлину та достатню кількість здорової тканини навколо неї, може бути зроблена ампутація [239-241].

Хірургічні методи порятунку кінцівки забезпечують безпечну методологію лікування 85–90% пацієнтів із ОС [242]. Існує два основних етапи порятунку кінцівки, включаючи резекцію та реконструкцію. Резекція має вирішальне значення для усунення захворювання. Вона повинна включати висічення попередніх ділянок біопсії та трактів із запасом

принаймні 2 см. Перед перев'язуванням необхідно визначити всі основні судини. Для визначення необхідної кількості кістки для остеотомії слід використовувати передопераційну візуалізацію, таку як наприклад КТ. Це має бути приблизно 6–7 см дистальніше вогнища, щоб забезпечити чіткі межі [242,243]. Комп'ютерна навігація може бути особливо корисною при пухлинах тазу та крижів, оскільки вона дозволяє отримати безпечні межі резекції для планування операції [244]. Слід зазначити, що такі ненесучі кістки, як ключиця або проксимальний відділ маломілкової кістки, не потребують реконструкції, оскільки саме по собі видалення не викликає функціонального дефіциту [245,246].

Ендопротезування є формою відновлення кінцівки, і, як повідомляється, має хороші функціональні результати та кращі косметичні та психологічні переваги порівняно з іншими формами лікування, включаючи ампутацію та ротаційну пластику [247]. Конструкція імплантатів включає модульні варіанти, виготовлені на замовлення, і зростаючі імплантати для скелетно незрілих хворих. Титанові сплави асоціюються з меншим рівнем пізніх інфекцій, ніж кобальт-хромові сплави. Вважається, що покриті сріблом титанові мегапротези знижують рівень інфекції [248]. Було також показано, що покриття йодом титанових імплантатів знижує ризик інфікування [249]. Модульні протези дозволяють використовувати готові компоненти, які є менш дорогими, ніж виготовлені на замовлення, і також показали хорошу стійкість [249-251]. Дослідники ретроспективно проаналізували 211 пацієнтів, яким було проведено відновлення кінцівок за допомогою модульного ендопротезування, і виявили рівень виживання ендопротезів 78% через п'ять років після операції [253,389]. Інші автори порівняли виживаність 85 пацієнтів з модульними імплантатами та 101 пацієнта з імплантатами спеціального дизайну та виявили, що 5-річна виживаність становила 93,7% і 51,7% відповідно [252].

Біологічна заміна є другою формою реконструкції кінцівки, яка включає алотрансплантат, аутоотрансплантат, перероблені аутоотрансплантати та протезно-композитні реконструкції алотрансплантата. Масивні кісткові алотрансплантати використовувалися ще з 1908 року, однак дебати щодо їх ефективності та довговічності тривають.

Аутоотрансплантати можна використовувати кількома способами. Малоберцова кістка є ідеальною для отримання аутоотрансплантата, оскільки вона довга, трубчаста, розташована відносно поверхнево та мінімально розподіляє навантаження. Аутоотрансплантат може бути васкуляризованим чи ні, однак не васкуляризований трансплантат залежить від кровопостачання та якості кістки, у яку він розміщений. Васкуляризована малогомілкова кістка, як правило, має менший час до зрощення [254-256]. Доведено, що ендопротезування при хірургічних операціях покращує якість життя. Пацієнти можуть досягти високого функціонального рівня після модульного ендопротезування, і потенціал для цього більше залежить від передопераційної підготовки, а не від процедури та самої імплантації [257].

Існує три типи резекції кістки, залежно від анатомічної ділянки та ступеня ураження кістки: інтеркалярна (суглоб збережений), внутрішньосуглобова та позасуглобова. Коли пухлина поширюється вздовж суглобової капсули або зв'язкових структур або вражає суглоб, необхідно провести резекцію всього суглоба, що визначається як позасуглобова резекція. Що стосується резекції м'яких тканин, анатомічні бар'єри (м'язова фасція, адвентиція, епіневрій та окістя) повинні бути ідентифіковані, і якщо ці бар'єри інфільтровані, зазначені структури повинні бути резецовані разом з пухлиною [257, 258].

Дійсно, високоефективні способи лікування ХС залишаються відносно дефіцитними та демонструють обмежений терапевтичний діапазон. Серед небагатьох доступних варіантів лікування найпоширенішими варіантами є

хірургічне втручання, екстракорпоральне опромінення, хіміотерапія та таргена терапія [259-261].

Хірургічне лікування залишається основою лікування звичайної ХС, оскільки як променева, так і хіміотерапія виявилися у переважній кількості випадків малоефективними. Відносно повільний ріст і низькоінтенсивний мітотичний поділ, а також обмежене проникнення ліків через погану васкуляризацію пухлини роблять її стійкою до традиційної хіміотерапії та променевої терапії [261]. Центральну ХС низького ступеня злоякісності можна лікувати за допомогою кюретажу всередині ураження та видалення задирок, доповнених хірургічними ад'ювантами, включаючи перекис водню [261, 262]. Найбільш ідеальним підходом до ХС високого або середнього ступеня злоякісності є радикальне видалення. Хоча певні хірургічні процедури, включаючи кюретаж, були запропоновані для лікування ХС низького ступеня, вони, як правило, мають високу частоту рецидивів. Таким чином, широке висічення було рекомендованим варіантом лікування навіть при рідкісних ХС кисті низького ступеня злоякісності [263].

Хондрогенні пухлини, як правило, радіорезистентні через повільний ріст і низьку частку клітин, що активно діляться, до того ж викликає серйозне занепокоєння через спричинену радіацією цитотоксичність [263, 264]. Променева терапія може бути призначена з метою максимізації місцевого контролю та потенційного досягнення ефекту лікування у випадках, коли була виконана неповна резекція для звичайних, дедиференційованих або мезенхімальних хондросарком високого ступеня. Крім того, у випадках, коли хірургічна резекція вважається недоцільною або може спричинити значні ускладнення, променева терапія може бути використана як паліативний підхід до лікування [264, 265].

Як правило, хіміотерапія залишається досить неефективним терапевтичним підходом для лікування найбільш поширених традиційних підтипів ХС. Ад'ювантна хіміотерапія не показала жодних підтверджених

переваг при поширеній ХС. Незважаючи на те, що для випадків дедиференційованої та мезенхімальної ХС було рекомендовано кілька хіміотерапевтичних підходів, доказів випробувань фази III на підтримку цих рекомендацій значно бракує [266]. Тим не менш, хворі на деякі підтипи ХС, включаючи дедиференційовані ХС з компонентом веретеноподібних клітин високого ступеня злоякісності, можуть отримати користь від хіміотерапії [264]. Проте дані показують, що хіміотерапія неефективна для звичайної центральної та світлої ХС. Крім того, ад'ювантна терапія на основі антрациклінів показала відносно помірну ефективність для мезенхімальної ХС в нерандомізованій клінічній когорті [265]. Незважаючи на наявність опублікованої літератури, проспективні дані щодо ефективності хіміотерапії ХС залишаються відносно мізерними через обмежену кількість пацієнтів та особливості захворювання [265,266]. Таким чином, існуючі методи лікування ХС у більшості випадків можуть ґрунтуватися на загальноприйнятих підходах до лікування ОС [267].

Незважаючи на відсутність точного протоколу лікування, хірургічне втручання залишається стандартом лікування пацієнтів, і показано, що воно є успішним насамперед у пацієнтів, у яких пухлина не метастазувала [264-268]. Через наявність компонента високого ступеня, існує високий ризик метастазування та місцевого рецидиву навіть після резекції; отже, потрібне досягнення широкого або радикального хірургічного краю [146,414]. Імовірність рецидиву різна в літературі та коливається від 18% до 45% [264,265,268]. Доведено, що чим більший відступ, тим менш вірогідним був локальний рецидив [265,266].

Завдяки прогресу в методах візуалізації та реконструкції поперечного перерізу більшість пацієнтів можуть пройти процедури порятунку кінцівок, уникаючи ампутацій [267]. Сучасні методи порятунку кінцівок дозволяють досягти подібних показників виживання та покращити функціональні результати порівняно з ампутаціями [268-270].

Хірургічне втручання є найефективнішим методом лікування локалізованої ХС, що покращує рівень виживання після ампутації або операції зі збереженням кінцівки. Широкі межі корелюють із довшим періодом виживання. Місцеві рецидиви пов'язані з неадекватними межами висічення [269,270]. Пухлини вважаються операбельними, якщо є можливість поліпшити стан пацієнта, а також якщо розташування та розмір пухлини дозволяють резекцію.

Патологічні переломи при ХС супроводжуються перитуморальним набряком, кортикальним розривом, кальцифікацією та ендостальним фестончатим ураженням хрящової частини пухлини. Лікування в таких випадках радикальне хірургічне [271]. Реконструкцію можна розглянути у випадку успішного локального контролю, досягнутого за допомогою збереження кінцівки [272]. Загалом, гістологічний підтип, розмір пухлини та хіміотерапія не показали істотних доказів впливу на локальний рецидив або виживаність [272-274].

Протягом останніх десятиліть область реконструктивної хірургії, зокрема мегапротезування після резекції пухлини кістки, зазнавала безперервного розвитку і міцно закріпилася як краща альтернатива ампутації [275]. Примітно, що первинної ампутації сьогодні можна уникнути у понад 90% пацієнтів. У поєднанні з хірургічним прогресом міждисциплінарний підхід до лікування, що включає неоад'ювантну та ад'ювантну комбінацію радіохіміотерапії, значною мірою корелює з більш сприятливими результатами для пацієнтів [269,270,276].

Сьогодні, завдяки покращенню та тривалому виживанню пацієнтів, що сприяє збільшенню навантаження на протези, висувуються вищі біомеханічні вимоги. Сучасні системи протезування широко доступні та дозволяють модульно відновлювати дефекти кісткової тканини з кроком 1–2 см із необхідною стабільністю, а в післяопераційному періоді дозволяють раннє навантаження, скорочуючи тривалість функціонального відновлення

[271,273,277]. Незважаючи на значне підвищення довговічності протезів завдяки постійному вдосконаленню, випадки ревізійних втручань через несправність імплантатів продовжують траплятися [271,272,274]. Тим не менш, коли виникають ускладнення, більшості пацієнтів вдається врятувати функціональну кінцівку; це набуває все більшого значення, оскільки все більше пацієнтів зрештою виживають після свого основного захворювання. Зменшення ризику інфекції, покращення механічної міцності та кращі методи ревізійної хірургії можуть знизити ризик подальших ускладнень у пацієнтів, які вже мали початкові ускладнення [274,275].

Найчастішими ускладненнями у лікуванні хворих на первинні злоякісні пухлини кісток визнано місцеві рецидиви та інфекції [275]. Ускладнення після ендопротезної реконструкції включають механічні (наприклад, поломка/перелом імплантату, нестабільність внаслідок зношування) та біологічні (наприклад, інфекція, асептичне ослаблення, пошкодження рани/м'яких тканин) проблеми, які потребують додаткового лікування [276-279]. Було проведено багато досліджень для вивчення показників «виживаності» ендопротезів після видалення пухлини, але результати неможливо узагальнити та провести систематичний огляд, здебільшого через невелику кількість пацієнтів, а також через різні моделі та принципи ендопротезування [280]. Загалом, показники виживаності при ендопротезуванні пухлини становлять переважно близько 60–80% через 5 років і 40–70% через 10 років [281,282].

Реконструкції, що зберігають кінцівки, повинні відповідати декільком вимогам, а найголовніше, пацієнт не повинен мати підвищений ризик місцевого рецидиву порівняно з ампутацією [283]. Реконструкція має бути довговічною з невеликою кількістю ускладнень, особливо тих, які можуть заважати післяопераційній ад'ювантній терапії. Нарешті, реконструкція повинна давати хороший функціональний результат, щоб кінцівка була

принаймні такою ж функціональною, як і зовнішній протез після ампутації [284].

Отже, діагностика і лікування як первинних злоякісних так і метастатичних пухлин кісток представляє на сьогодні складну клінічну проблему. Анатомічне розуміння меж пухлинного ураження є пріоритетом у плануванні хірургічного втручання, головного компонента комплексної терапії новоутворень скелету. Тому розвиток комп'ютерних технологій в ортопедичній онкології, зокрема 3D-моделювання пухлини та її анатомічного оточення, здатний значно розширити горизонти можливостей на шляху покращення ефективності лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток.

1.6. Основні фактори, що впливають на виживаність та якість життя хворих на пухлинні ураження кісток

На якість життя хворих впливають клінічний перебіг пухлинного захворювання та ефективність комплексного лікування, а також інші різноманітні фактори, які мають важливе значення. Логічним було б розпочати аналіз прогностичного значення з гістологічних характеристик пухлини. Так наприклад, виявлено подібну 5-річну загальну виживаність пацієнтів із остеобластичними та хондробластичними підтипами та кращу щодо фібробластичних і телеангіектатичних пухлин [285]. Проте результати порівняння хондробластичних та остеобластичних остеосарком показали недостатню стабільність в аналізі чутливості, і прогностичну цінність хондробластичних підтипів неможливо підтвердити без проведення більш ретельних досліджень [286].

Розвиток хіміотерапії та хірургічного лікування значно підвищив виживаність хворих на ОС. Відповідно попередніх систематичних оглядів [287-288], погана відповідь на хіміотерапію (<90% некрозу) була негативним прогностичним фактором для показників виживаності хворих на ОС. Зв'язок

між реакцією на хіміотерапію та гістологічним підтипом у прогнозі ОС має бути доведений у майбутньому вивченням достатньої кількості даних. Розуміючи взаємозв'язок між гістологічними підтипами, відповіддю на хіміотерапію та виживаністю у таких підтипах, як хондробластична ОС, можна вчасно запровадити додаткове та більш відповідне лікування для покращення показників ефективності. У окремих роботах встановлено, що у хворих, які перенесли оперативне лікування і яким була проведена операція із збереженням кінцівки, мала кращу загальну виживаність порівняно з ампутацією [289].

Серед можливих прогностичних факторів, таких як розмір пухлини, наявність або відсутність метастатичного захворювання на момент діагностики, гістологічні характеристики, гістологічна відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію та виважені хірургічні межі резекції вогнища постійно демонструють сильні кореляції з виживаністю хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток [289]. Примітно, що ефективність ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів середнього та літнього віку з ОС може відрізнятися: виявлено, що ад'ювантна хіміотерапія була ефективною для пацієнтів старше 40 років з ОС кінцівок високого ступеня. Навпаки, деякі дослідження не виявили значної прогностичної користі ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів середнього та літнього віку з ОС [290].

Первинна локалізація пухлини також є фактором, що впливає на вибір схем хіміотерапії. Крім того, чим пізніша стадія пухлини, тим більший розмір пухлини, і тим важливішою є роль хіміотерапії. Наприклад, ад'ювантна хіміотерапія може значно покращити прогноз пацієнтів із поширеною ОС [290,291]. Ступінь і розмір пухлини показали значну кореляцію з прогнозом. Пацієнти з поганою диференціацією або великим розміром пухлини мають поганий прогноз. Чим вищий ступінь, тим менший ступінь диференціації пухлинної тканини, а значить, підвищується ступінь злоякісності пухлини. Збільшення розміру пухлини означає, що пухлинну тканину важче повністю

видалити, збільшується можливість залишкового та місцевого рецидиву, а також значно зменшується ризик віддалених метастазів. Це свідчить про те, що хірург повинен суворо дотримуватися керівного принципу «повної резекції» при зустрічі з низькодиференційованою та великою ХС [292].

Наявність віддалених метастазів та коморбідність зумовлює гірші показники загальної та безрецидивної виживаності, вищі показники інвалідності, побічні ефекти лікування, підвищення використання ресурсів організму хворого, нижчу якість життя [293]. Крім того, у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток часто діагностується психологічний дистрес, особливо у пацієнтів, які відчують більш ніж помірний біль, у людей похилого віку, а також у жінок, які можуть реагувати на захворювання з відмінностями від загальної когорти, що може потребувати підключення онко-психолога [293, 294].

Окрім цього, онкологічні пацієнти прогнозовано надають пріоритет покращенню якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (HRQoL), як критичному фактору в лікуванні пухлин. HRQoL став важливим компонентом орієнтованого на пацієнта догляду та оцінки результатів, надаючи цінну інформацію про вплив саркоми та її лікування на різноманітні аспекти життя пацієнтів. На даний момент доступна література щодо HRQoL серед пацієнтів із саркомою обмежена, але протягом останніх років вона розширюється. Хоча існує кілька досліджень щодо якості життя пацієнтів із саркомами [295-297], є мало інформації про те, як ці пацієнти справляються з діагнозом злоякісної пухлини, а також про їх повсякденне життя під час і після лікування.

Крім того, ці дослідження не дають уявлення про відмінності між пацієнтами різних вікових груп, навіть незважаючи на те, що проблеми, з якими стикаються онкологи, і особливо ті, що пов'язані з лікуванням пухлини, значно відрізняються залежно від віку хворого. Наприклад, дорослі (18–64 роки) часто стикаються з підвищеними емоційними, когнітивними та соціальними труднощами на момент встановлення діагнозу, під час і після

лікування порівняно з їхніми літніми колегами. Це підтверджується висновками, які вказують на те, що дорослі більш схильні повідомляти про занепокоєння щодо рецидивів та побічних ефектів лікування, ніж літні пацієнти [296]. Крім того, вікова невідповідність проявляється у сфері повсякденної діяльності, коли дорослі стикаються з більшими труднощами у виконанні своїх рутинних завдань. Це можна пояснити тим фактом, що дорослі зазвичай займаються більш високим рівнем фізичної активності, а також більшою залученістю до пов'язаної з роботою та соціальної діяльності порівняно з людьми похилого віку.

Існуючі опитувальники оцінюють якість життя, враховуючи показники болю та функціональну ситуацію після лікування пухлини, але вимірювання якості життя також повинні враховувати психічне здоров'я та соціальне благополуччя. Більшість розроблених на даний час анкет не включає соціальне походження чи сімейний стан [297]. І хоча оцінка якості життя повинна включати специфічні для пухлин пункти, запитання все ж таки мають враховувати і відгук на лікування. Кожна людина має власні стратегії боротьби з хворобою, яка загрожує життю. У цих процесах важливу роль відіграє соціальне походження, освітній і матеріально-сімейний рівень. Наші пацієнти відрізняються один від одного соціальними та сімейними обставинами, фізичним станом і робочим середовищем. Цікаво вивчити велику неоднорідну групу пацієнтів, щоб знайти деякі загальні ознаки серед пацієнтів із хорошим або поганим емоційним результатом після діагностики та лікування пухлини. Ще одним фактором, який впливає на емоційний стан пацієнтів після діагностики саркоми, є прогноз захворювання та довіра до процесу лікування. Досліджуючи психосоціальні та функціональні наслідки пацієнтів, які пережили остеосаркому, дослідники виявили зв'язок між задоволеністю лікуванням та емоційним статусом [287]. Примітно, що діяльність, пов'язана з роботою, має особливе значення для дорослих, слугуючи вирішальним аспектом їхнього благополуччя навіть на етапах

діагностики та лікування, що знаходить своє відображення у шкалах якості життя Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) для стаціонарних онкохворих та Монреальської МоСА [288, 289, 290, 295, 308].

Таким чином, пухлинне захворювання скелету чинить значущий вплив на якість життя хворих і саме професійна медична допомога, а точніше її своєчасність та якість, а також всебічна підтримка з боку родичів і друзів, здатні створити сприятливі умови для настання тривалої ремісії та повноцінної реабілітації. І в цьому контексті варто зазначити, що саме технологія 3D друку яка реалізує принцип точного лікування, є на сьогодні новим горизонтом можливостей у підвищенні ефективності комплексної терапії хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток, що невідворотно призведе до підвищення якості їх життя.

1.7. Економічні аспекти лікування хворих на злоякісні пухлини кісток

Протягом останніх двох десятиліть кількість хворих на рак продовжувала зростати у всьому світі, витрати на охорону здоров'я в контексті лікування раку також значно зросли. Згідно з даними Агентства з досліджень і якості охорони здоров'я США, у 2020 році на лікування раку було витрачено 173 мільярда доларів [309]. Ці витрати є лише прямими медичними витратами на лікування раку, що пов'язані з послугами, які отримують пацієнти, включаючи госпіталізацію, хірургічне втручання, візити до лікаря, променеву терапію та хіміотерапію/імунотерапію [309]. Однак економічний тягар раку є набагато більшим, ніж просто прямі витрати на охорону здоров'я, а також включає непрямі витрати. Це грошові втрати, пов'язані з часом, витраченим на отримання медичної допомоги, часом, втраченим на роботі чи інших звичайних заходах (витрати на захворюваність) і втратою продуктивності через передчасну смерть (витрати на смертність). Ці витрати несуть пацієнти, опікуни, сім'ї, роботодавці та суспільство в

цілому. За даними 2020 року, сума таких непрямих витрат оцінюється у США приблизно у 148 мільярдів доларів [310].

Поодинокі роботи, присвячені економічним аспектам лікування пухлинних уражень кісток, здебільшого присвячені метастазам у скелет та їх наслідкам. Річна вартість лікування, безпосередньо пов'язана з метастазами в кістки, оцінюється приблизно в 18272 долари на пацієнта [310]. Середня сума прямих медичних витрат на лікування хворих з метастазами у кістки (усіх видів раку) становить приблизно 75329 доларів США. Вартість лікування скелетних метастазів надзвичайно висока, тому що вони пов'язані зі значним споживанням ресурсів, що створює значне економічне навантаження на систему охорони здоров'я. Переважна більшість пов'язаних із цим витрат використовується на тривале перебування в лікарні, численні амбулаторні візити і значну кількість процедур.

Скелетний біль внаслідок метастатичних уражень потребує особливої уваги. Променева терапія уражених ділянок зазвичай є першою лінією лікування, що призводить до зменшення болю та покращення функції у більшості пацієнтів. Променева терапія кісток пов'язана з відносно нижчими середніми витратами на лікування – приблизно 2675 доларів [310,311]. Натомість вартість лікування патологічних переломів є значно вищою і становить 24224 долари США, адже такі пацієнти потребують збільшення кількості та тривалості перебування в стаціонарі (у середньому 20 днів), збільшення кількості відвідувань відділень невідкладної допомоги та амбулаторних відвідувань.

Середня кількість госпіталізацій, середня тривалість госпіталізації, середня кількість амбулаторних візитів і візитів у відділення невідкладної допомоги — усе це збільшується у випадках хірургічного втручання на апендикулярному скелеті [310]. Оцінка економічної ефективності реконструкції у пацієнтів із пухлинними ураженнями кульшового суглобу показала, що спостерігається 22-кратне зниження витрат серед хворих, які

перенесли операцію ендопротезування, порівняно з пацієнтами, які лікуються консервативно (\$21 641 проти \$473 279) [311,312] . Багато хворих на рак відчують значні фінансові труднощі. Складність вимірювання таких фінансових труднощів призвела до значної неоднорідності методів і заходів. Середня річна втрата продуктивності становила від 380 до 8236 доларів США, від 12% до 62% постраждалих повідомили, що мали борги через лікування, 48% постраждалих повідомили, що зазнали певної форми фінансових труднощів, а від 4% до 45% постраждалих не дотримувалися рекомендованого лікування рецептурними препаратами через їх високу вартість [309-312]. Під час опитування домогосподарств, у яких члени сімей нещодавно померли від раку, результати показали, що приблизно чверть респондентів повідомили про великий фінансовий тягар вартості терапії, а третина використала всі або більшу частину своїх заощаджень для покриття витрат на лікування [309,311].

За результатами опитування, яке було проведено інтернет спільнотою «Онкобудні»[313], більшість пацієнтів в Україні витрачає на лікування онкопатологій (без застосування таргетних препаратів) від 50 до 200 тис. грн. (Рис.1.3).

У 2017 р. Верховною Радою України ухвалено Закон України № 2002-VIII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я», який набув чинності з 1 січня 2018 р. Ним у тому числі передбачено внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я. У новій редакції визначене таке поняття, як «послуга з медичного обслуговування населення» (медична послуга). Це послуга, що надається пацієнту закладом охорони здоров'я або фізичною особою-підприємцем, яка зареєстрована та одержала у встановленому законом порядку ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики та оплачується її замовником [314].



Рис. 1.3. Суб'єктивна оцінка фінансових витрат онкопацієнтами в Україні

Згідно зазначеного документу, вартість медичної послуги складається з таких витрат: заробітна плата медичного персоналу (що безпосередньо надають медичну послугу) за час її виконання згідно з окладами й тарифами з усіма надбавками та доплатами — ЗП; єдиний соціальний внесок на заробітну плату — ЄСВ; матеріальні витрати на лікарські засоби та медичні вироби, які використані під час надання медичної послуги, — МВ; амортизаційні відрахування обладнання, задіяного при наданні медичної послуги, — АВ; непрямі (накладні) витрати, які неможливо безпосередньо віднести до медичної послуги (НВ).

Таким чином, слід визнати, що економічне навантаження пухлин кісток (як первинних злоякісних і метастатичних, так і доброякісних) є важливим питанням у сфері охорони здоров'я через відносно високу вартість діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів. Пошук та впровадження способів оптимізації лікування хворих на пухлинні ураження кісток неодмінно передбачає покращення параметрів хірургічних втручань з метою зменшення травматизації тканин, скорочення крововтрати і термінів операції, скорочення перебування в стаціонарі і як наслідок — зменшення загальних

витрат на лікування. У цьому контексті застосування 3D-моделювання патологічного вогнища і оточуючих тканин для досягнення повноцінного анатомічного розуміння меж пухлини є пріоритетом у плануванні хірургічного втручання, яке на сьогодні є головним компонентом комплексної терапії новоутворень скелету.

1.8. Перспективи застосування 3D-технології в хірургічному лікуванні хворих на пухлини кісток в рамках впровадження принципів персоніфікованої медицини в онкологічну практику

Протоколи лікування новоутворень кісток зазвичай передбачають мультимодальний підхід, включаючи в окремих випадках передопераційну хіміотерапію, у переважній більшості – резекцію пухлини та післяопераційну хіміотерапію. Удосконалення схем хіміотерапії значно підвищило показники виживаності, змінивши ландшафт лікування та перемістивши фокус у бік оптимізації хірургічних результатів [317,318].

Впродовж лікувального процесу необхідно видалити всю пухлину з принаймні краєм здорової тканини навколо неї. У операціях із збереженням кінцівки резекція супроводжується реконструкцією дефекту, що залишився. Наприкінці 70-х років минулого століття приблизно 80% пацієнтів піддавалися ампутації; нині завдяки відповіді на неоад'ювантну хіміотерапію, удосконаленим технологіям візуалізації та прогресу в хірургічних втручаннях у 85% пацієнтів перейшли до операції зі збереженням кінцівок [319].

Ендопротезування може передбачати заміну видаленої кістки металевим імплантатом, натомість біологічна реконструкція використовує донорську кістку (алотрансплантати), власну кістку пацієнта (аутоотрансплантати) або комбінацію (комполімер алотрансплантат-протез) для відновлення дефекту [320,321]. Кожен із цих варіантів хірургічного втручання змінює життя, з різними наслідками для хірургічних країв, реабілітації, естетики та функціональності.

У літературі не повідомляється про суттєві відмінності у функціональності чи якості життя (QoL) між операцією зі збереження кінцівки та абляційною хірургією [288,289,290,295,322]. Вибір оптимального хірургічного підходу для кожного пацієнта протягом обмеженого періоду часу, що варіюється від 9 до 18 тижнів, є серйозною проблемою. Це важливе рішення має бути прийняте під час передопераційної хіміотерапії, періоду, який дуже заплутаний і тривожний. Незважаючи на те, що онкологічна безпека та хірургічні фактори є найважливішими для хірургії, важливо враховувати інші аспекти, такі як функціональні та косметичні фактори, поряд із потенційними ускладненнями. Наразі немає загальноприйнятих стандартів або встановлених рекомендацій щодо планування хірургічного втручання в цих складних сценаріях, тому важливу роль, як свідому, так і підсвідому, відіграє думка та досвід хірурга [322, 323]. Лікарі несуть як етичну, так і юридичну відповідальність за надання пацієнтам повної інформації щодо доступних варіантів лікування, потенційних ризиків і наслідків, тим самим активно сприяючи участі пацієнтів у прийнятті рішень [324, 325].

Сьогодні персоналізований підхід до діагностики та лікування хворих онкологічного профілю передбачає впровадження використання принципів системної біології, вмістом якої є: геноміка (методи секвенування ДНК, у том числі вивчення варіабельності генів у різних клітинах та тканинах одного і того ж організму); епігеноміка (вивчення факторів транскрипції, які не кодуються у ДНК, процесів метилування і т.д.); транскриптоміка (вивчення експресії генів, а також взаємодію РНК, що приймає участь у процесі транскрипції); інтерфероміка (зокрема вивчення взаємодії білків); протеоміка (визначення рівня білків та пептидів); метаболоміка (вивчення концентрації малих молекул чи метаболітів у біологічних системах); глікоміка (з'ясування рівня вуглеводів у біологічних системах); ліпідоміка (виявлення рівня ліпідів

у біологічних системах); флексоміка (вивчення динаміки концентрацій метаболітів в часі); біоміка (системний аналіз процесів) [326-328].

Хірургічне та економічне вдосконалення алгоритмів лікування хворих з первинними злоякісними пухлинами кісток безумовно пов'язано з перспективним в аспекті персоніфікації трендом пререабілітації (визначення у інтервалі між моментом діагностики онкологічної патології та початком лікування фізичних та фізіологічних показників хворого, базального рівня функціональних можливостей, цільових втручань, покращуючих стан хворого, для зниження вірогідності важких ускладнень зараз та у післяопераційному періоді) [329,340]. Також має велике значення ідентифікація коморбідності та патогенетичних зв'язків між хронічними захворюваннями у межах системного аналізу даних катамнезу та анамнезу хворого; дослідження інформативності нових технологій КТ та МРТ (наприклад, дифузійно-зважена МРТ, постпроцесінг діагностичних зображень) візуалізація в аспекті передопераційної діагностики; передопераційне персоніфіковане планування та репетиція операції в рамках вдосконалення мануальних навичок хірурга на твердотілих 3D моделях пухлин кісток [341, 342].

Операції можуть значно відрізнятися за обсягом, тривалістю, супутньою крововтратою, що багато в чому залежить від локалізації новоутворення, його розмірів, мануальних навичок та здатності хірурга перебудувати їх без втрати якості у відповідність до детально персоніфікованої на діагностичних зображеннях анатомією конкретного хворого [343]. Повноцінне виконання зазначених умов пов'язують із освоєнням технологій 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих твердотілих моделей пухлин кісток [344-347].

Технологія тривимірного (3D) друку була впроваджена в галузі ортопедичної хірургії, включаючи її застосування в ендопротезуванні суглобів, лікуванні неправильного зрощення та реконструкції дефектів кістки внаслідок травми чи пухлини кістки [348]. В ортопедичній онкології з метою

проведення хірургічних втручань, що зберігають кінцівки, важливим процесом є збереження нормальної кісткової тканини з адекватними краями [348,349]. Через анатомічну складність ділянок, таких як таз або крижі, застосування технології 3D-друку для точних резекцій кісткових пухлин може бути ефективною стратегією. Але точне розпізнавання геометрії тазу або крижів та прилеглих структур є непростим завданням і навіть для досвідчених хірургів стабільна підтримка хірургічних меж під час операцій на органах малого тазу залишається складною [349].

Комп'ютерна навігація та надруковані на 3D-принтері посібники для резекції полегшують точну остеотомію, але головним чином сприяють ортопедичним процедурам після хірургічного втручання. Дослідники наводять приклад, як комп'ютерна навігація дозволяє відстежувати уражені кістки з посиланням на передопераційні медичні зображення після розміщення навігаційного трекера в кістці пацієнта [349, 351]. Крім того, хірурги оперують, переглядаючи 2D-зображення на навігаційному дисплеї та відволікаючись від операційних полів. Фізичні 3D-моделі можуть бути життєздатною практикою для візуалізації патоанатомії пацієнта за допомогою тактильного зворотного зв'язку [349, 350].

Резекція пухлини часто призводить до втрати великої площі м'яких тканин, що є однією з найважливіших причин післяопераційної нестабільності та вивиху. За допомогою комп'ютерної 3D реконструкції та вимірювання хірурги можуть точно окреслити межі операції, максимально заощадити на м'яких тканинах і кістковій тканині в умовах повного видалення пухлини, забезпечити післяопераційну реконструкцію та функціональне відновлення суглоба [352]. У той же час є також дослідження, які вказують на те, що використання великої кістки алотрансплантата для відновлення дефектів кістки та встановлення контурної моделі 3D-навігаційного шаблону може покращити показники відповідності та дозволить досягти найбільшої подібності біологічної структури для

ендопротезування поверхні, а також значно збільшити діапазон рухів після операції [353, 357].

Дослідження розкривають великий потенціал 3D-планування та моделювання в ортопластичній хірургії, встановлюючи нові стандарти для персоніфікованого лікування пацієнтів, що максимально зберігає функції кінцівок та має беззаперечний естетичний ефект [353-356]. Комп'ютерна томографія пропонує оптимальну роздільну здатність для кісткових 3D-моделей, зображення обробляються та сегментуються, а потім програмне забезпечення використовується для розробки стратегії хірургічної процедури. Це включає в себе створення імітації краю резекції та розрізів алотрансплантата, а також планування розміщення та фіксації цих елементів. Змодельована резекція та інтерактивні віртуальні моделі дозволяють точно планувати потребу в м'яких тканинах для реконструкції. Наприклад, у наведеному клінічному випадку хворому була призначена гемікортикальна резекція з алотрансплантатом і пластинковою реконструкцією [358]. Тривимірне моделювання використовувалося для виготовлення передопераційної, резецованої та післяопераційної анатомії задіяної ділянки. Керуючись попереднім віртуальним хірургічним плануванням, вдалося провести широку резекції пухлини (Рис.1.4). Застосування направляючих для різання, положення яких підтверджено інтраопераційними рентгенівськими знімками та вимірюваннями кісткових орієнтирів, має вирішальне значення для точних розрізів кістки, одночасно захищаючи життєво важливі структури.

Завдяки програмі 3D-друку хірурги, які мають навички використання цієї технології, зможуть з великою зручністю застосовувати її у своїй практиці. Широке впровадження процесу виготовлення 3D-друкованих моделей в хірургічні процеси може принести переваги хірургічному лікуванню пацієнтів, включаючи скорочення тривалості операції зі зменшенням крововтрати та точне встановлення імплантатів [356-358]. Завдяки легкому доступу до цієї технології, 3D-друк можна у осяжному майбутньому

розглядати як стандарт спеціалізованої медичної допомоги та включити в звичайне застосування для процедур передопераційного планування.

Переваги 3D-друку на етапі передопераційного планування широко обговорювалися в останні роки з появою цієї технології. Основною перешкодою, яка стримує її широке впровадження, є передбачувана відносно висока вартість процедури для більшості пацієнтів [359].

Слід ще раз наголосити, що хворі на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток – одна з найважчих категорій пацієнтів, які потребують проведення ефективного органозберігаючого лікування, зокрема застосування кістково-замісної хірургії та ендопротезування великих суглобів [360,361]. Тому всебічне планування операції – це один із найважливіших критеріїв її успішного проведення, відмінних і добрих безпосередніх і віддалених функціональних результатів, якості життя хворого [362,363].

Онкологічні ортопедичні операції можуть значно відрізнятися за обсягом, тривалістю, супутньою крововтратою, що багато в чому залежить від виду новоутворення, його розмірів та локалізації, мануальних навичок та здатності хірурга перебудувати їх без втрати якості у відповідність з детально персоніфікованою на діагностичних зображеннях анатомією хворого [364,365]. У рентгенології багато діагностичних завдань вирішуються відносно точно при аналізі 2D зображень пошарових зрізів тієї чи іншої області тіла.

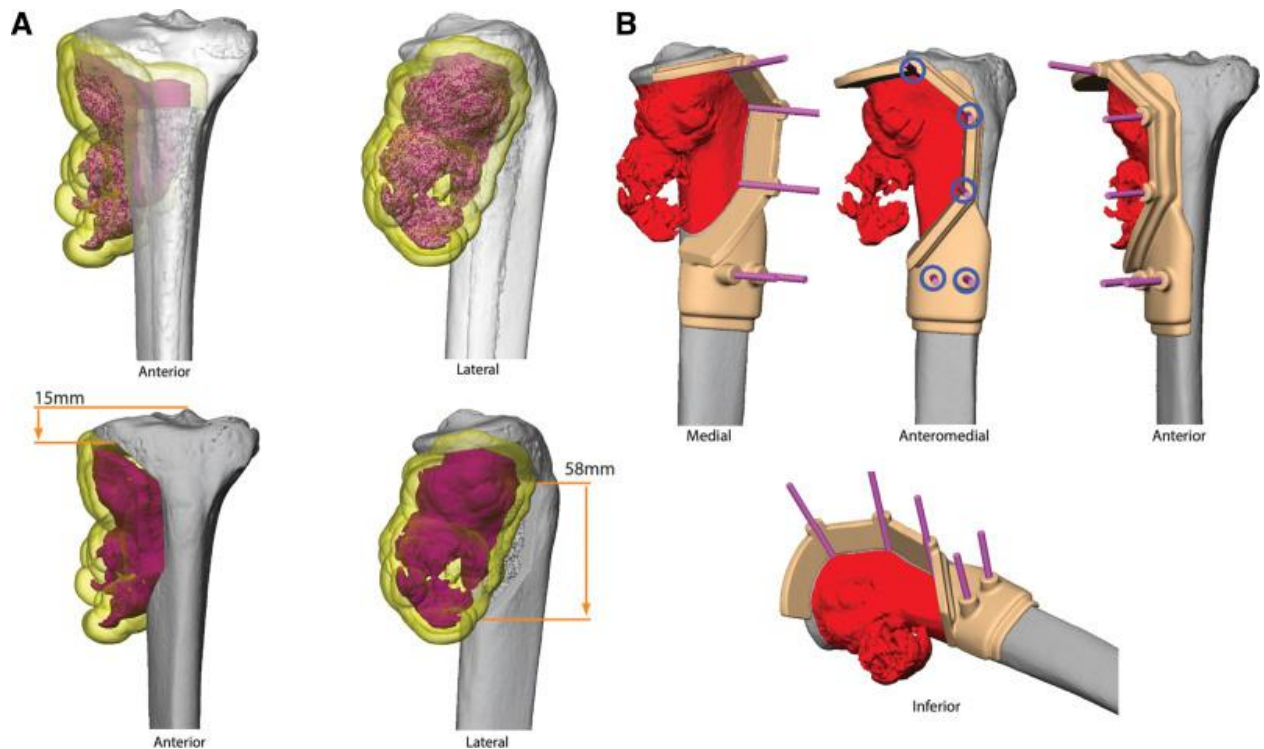


Рис. 1.4. 3D хірургічне планування. Види збоку та спереду. Планування резекції пухлини жовтим кольором, що ілюструє 5-мм поля (А), а також підготовка заміщення дефекту гомілки (В). [358]

Однак при плануванні хірургічних операцій в ортопедії, травматології, в імплантології, в черепно-лицьовій хірургії та в інших областях медицини необхідний розгляд зони операції хворого загалом з усіма її складнощами, аномаліями та дефектами. І тому виникає проблема створення точних та реалістичних візуальних 3D уявлень об'єктів за томографічними даними технологій медичної візуалізації [366,367,370,375].

Складність, а, отже, і небезпека виконуваних хірургічних операцій вимагають значно повніших превентивних знань про пухлину (і її макрооточення та мікрооточення) того чи іншого хворого та максимально точної персоналізації всіх етапів хірургічного втручання [368,369,371,375]. До переваг попереднього симуляційного тренінгу на 3D моделі можна обгрунтовано віднести можливість сфокусуватися на специфічних компонентах складних навичок, щоб удосконалювати їх з бажаною

тривалістю і частотою тренувань (наприклад, навички розробки каналу стегнової кістки і вертлюжної западини, персоніфікованої установки компонентів ендопротезу, вимірювання кута антеторсії та ротації ніжки ендопротезу, глибини занурення компонентів); одержання клінічного досвіду без ризику для пацієнта; практичне освоєння та вирішення варіативних клінічних сценаріїв; тренінг у зручний час, незалежно від роботи клініки; право на помилки, що дозволяє на них навчатись [372-374].

Ефективність фізичних 3D моделей у підвищенні ефективності клінічних процедур, скороченні необхідного для них часу, підвищенні якості навчання лікарів, а також зниження рівня тривожності у пацієнтів – це теми для подальших досліджень [376,377]. Тим не менш, вже на сучасному етапі розвитку 3D технологій в онкологічній ортопедії можна констатувати, що проведення хірургічного передопераційного тренінгу є перспективним інструментом на шляху впровадження принципів персоналізованої медицини, зокрема з метою покращення ефективності лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток.

1.9. Матеріали для ендопротезування та кістково-замісної хірургії, які здатні покращити результати лікування

Кістка – це орган, що активно функціонує і безперервно змінюється протягом життя. Кісткова тканина є натуральним композиційним матеріалом, що складається з колагену (20 %), фосфату кальцію (69 %) та води (9 %) [378,379]. Для відтворення кісткової тканини часто використовують фосфат кальцію, який складається з нанорозмірних кристалів гідроксилапатиту (ГАП) та трикальційфосфату (ТКФ) [380,381].

ГАП – хімічний і кристалохімічний субстрат та аналог мінеральної речовини кістки ссавців і має унікальні біологічні властивості: абсолютну імунну сумісність і біоактивність, здатність стимулювати остеогенез, біоінтегруватися з кісткою, служити будівельним матеріалом для синтезу

кістки і входити до складу кісткової тканини заміщуючи імплант. ГАП – біологічно активний і біорозсмоктуваний (зі змінною швидкістю та обсягом) фосфат кальцію, який утворює більшу частину неорганічного компонента кісткової тканини [382,383]. Біокераміка на основі ГАП використовується для заповнення невеликих кісткових дефектів після резекції пухлини та/або після втрати кісткової тканини внаслідок переломів плечової кістки, гомілки, п'яtkової кістки, променевої кістки та хребців [327,507].

Трикальцій фосфат (ТКФ) є розсмоктуючим і біоактивним керамічним матеріалом. ТКФ має дві кристалічні форми: 1. α -ТСП і 2. β -ТСП, а кристалічність і хімічний склад дуже схожі на мінеральну фазу кісткової тканини [384]. ТКФ демонструє вищу швидкість біодеградації, ніж гідроксиапатит, після імплантації *in vivo* [382,384], яка регулюється комбінацією пасивного розчинення та резорбції, опосередкованої остеокластами [382]. ТКФ використовувався як синтетичний наповнювач кісткових дефектів у щелепно-лицьовій та ортопедичній стоматології [383,384]. ТКФ демонструє остеопровідність і активну резорбцію завдяки своїй взаємопов'язаній мікропористості, яка відіграє життєво важливу роль у процесі ремоделювання комплексу трансплантат-кістка [385,386]. Доклінічні експерименти показали, що ТКФ майже повністю розсмоктується (~95%) після 6 тижнів імплантації в гомілкові кістки щурів із утворенням нової кістки та реформуванням кісткового мозку. Подібне вrostання кістки спостерігалось для імплантації ТКФ у губчасту кістку на собачих моделях. Показано, що кісткові трансплантати, що замінюють ТКФ, швидко інфільтруються кісткою та повільно розсмоктуються остеокластами між 6 і 24 місяцями [386,387]. ТКФ демонструє переваги повного хімічного аналога мінеральної речовини кісткової тканини, який має абсолютну біосумісність, але за рахунок невідповідності кристалічної структури та підвищеної розчинності порівняно з ГАП, швидше розчиняється в організмі. Пластика дефектів кісток області тазостегнового/колінного суглоба після виконання

навколосуглобової резекції повинна проводитися з використанням комбінації матеріалів, що забезпечують структурну жорсткість оперованого сегмента та мають високі остеокондуктивні та остеоіндуктивні властивості.

За характеристиками деградації матеріали для відновлення кісток можна класифікувати на дві групи: біоінертні та біорозкладані [387,388,410,411]. Біоінертні матеріали широко використовуються в клініці з успіхом, тим не менш у них є деякі проблеми. Наприклад, це здебільшого інертні імпланти, які залишаються в тілі людини назавжди, поки не будуть видалені хірургічним шляхом.

Основним стимулом для продовження досліджень з розробки біорозкладаних матеріалів є потреба в нових матеріалах із властивостями, адаптованими до біохімічних і біомеханічних вимог інженерії кісткової тканини. Основна концепція полягає в тому, що біоматеріал-замінник діє як каркас для навколишніх клітин/тканин з метою взаємопроникнення, росту та, таким чином, спрямовує регенерацію тканин у необхідному напрямі – для формування нової кістки. Після відновлення та загоєння кістки бажано видалити каркас за допомогою деградації *in vivo* як з клінічної, так і з біомеханічної точки зору. Тому шукають матеріали, що біологічно розкладаються, оскільки їх можна використовувати як імплантат і вони не потребують другого хірургічного втручання для видалення. Біорозкладані матеріали повинні підтримувати процес регенерації та відновлення кісткової тканини, одночасно забезпечуючи механічну підтримку та розкладаючись до нетоксичних продуктів, які зрештою видаляються організмом [380,381,409].

Біорозкладні полімери є одними з основних і поширених біоматеріалів, які використовуються для відновлення кісток і тканинної інженерії. Їх здатність до біологічного розкладання та контрольована швидкість розпаду є дуже корисними для клінічного застосування [382,383]. Деградацію полімерних матеріалів можна змінити шляхом зміни їх структурного складу та технології виготовлення. Чим довші полімерні ланцюги, тим більше

потрібно гідролітичних розривів ланцюгів для біодеградації. Оскільки кристалічність є мірою організації, взаємодії та упаковка в матеріалі впливають на біодеградацію: більш кристалічні матеріали мають сильніші між- та внутрішньомолекулярні зв'язки, тому розкладаються повільніше порівняно з аморфними полімерами [384,385,408,409].

Для досягнення позитивного результату у формуванні функціональної тканини потрібна оптимальна взаємодія на клітинному та біохімічному рівнях. Існує кілька критеріїв для полімерів, які здатні до біологічного розкладання, щоб їх успішно використовували для відновлення кісток і тканинної інженерії: (1) поверхня полімеру повинна сприяти клітинній адгезії та росту; (2) після імплантації *in vivo* не повинно бути запальної або токсичної реакції на полімер або продукти його розпаду; (3) матеріал повинен мати достатньо високу пористість; (4) високу площу поверхні та достатній простір для позаклітинного матриксу; (5) бути повністю розкладаним із контрольованим часом резорбції каркасної матриці (ідеальна швидкість розкладання має відповідати такій у регенеруючій кістковій тканині); і нарешті (6) полімерний матеріал в ідеалі повинен дозволяти відтворення в тривимірні (3D) структури [386,389,392,403].

Встановлено, що нанесення кальцій-фосфатних біоактивних матеріалів на поверхню титану або іншого металу запобігає дифузії його іонів у кісткову тканину та створює щільний контакт між кісткою та імплантом [387,388]. Кальцій-фосфатні сполуки (ГАП та ін.) входять до складу кісткової тканини, тому імпланти з них не викликають реакцій відторгнення, керамічні матеріали мають високу спорідненість до кісткової тканини, що зумовлює їх остеокондуктивні властивості [389,390]. Кальцій-фосфатне покриття імплантів забезпечує їхнє ефективне приживлення в організмі людини за рахунок високого рівня біосумісності [391,402].

Існують розробки використання керамічного матеріалу на основі ГАП та ТКФ при кістково-пластичних операціях у різних галузях медицини

(ортопедії, онкоортопедії, оториноларингології, стоматології та щелепно-лицьовій хірургії). Перспектива використання гідроксилапатита і трикальцій фосфата як імплантів зумовлена тим, що інші матеріали істотно відрізняються від мінерального складу кісткової тканини, тоді як ГАП і ТКФ мають однаковий склад, а тому і схожі фізичні, хімічні, механічні та інші властивості з тканинами організму [392-394].

Поява технології 3D-друку в галузі медицини призвела до революції в процесі підготовки каркасів, які використовуються для ремодулювання кісток. Біокерамічні каркаси, що мають здатність стимулювати природну регенерацію кісткової тканини та усувати залишкові пухлинні клітини, поступово витісняють традиційні моделі, які виконували виключно допоміжну функцію [395]. Універсальність технології 3D-друку дозволяє гнучко регулювати склад біокерамічних каркасів. Це охоплює низку матеріалів, зокрема кальцієво-фосфатну кераміку, кальцієво-силікатну кераміку та біоактивне скло тощо. Властивості різних композицій можуть бути використані для полегшення виконання різноманітних функцій біокерамічними каркасами. Крім того, наноструктури надрукованих на 3D-принтері біокерамічних каркасів можуть так само впливати на здатність кістки до регенерації [396-399].

Метод лікування, відомий як фототермотерапія, ефективно запобігає рецидиву через залишкові пухлинні клітини – за допомогою технології 3D-друку. Специфічний механізм передбачає використання каркасів, виготовлених із спеціальних матеріалів, таких як вільний вуглець, для створення фототермічного ефекту, який руйнує пухлинні клітини [401,402,403,410].

Одним з перспективних на даний час вважається метод застосування на нчастинок у реконструктивній інженерії кісткової тканини [405]. Каркасні компоненти з біоматеріалів, розроблені для регенерації кісткової тканини, включають нановолокна, структури надруковані на 3D-принтері, гідрогелі,

мікросфери та наночастинки. Біологічна активність, біосумісність і здатність до біологічного розкладу є критичними проблемами в дизайні каркасів, які відіграють важливу роль у регенерації кісток. Біокаркаси забезпечують клітини стійкими факторами регенерації, забезпечують фізичну та біологічну підтримку та мобілізують стовбурові клітини для регенерації дефекту. Останніми роками були розроблені біфункціональні каркаси для фототермічної терапії пухлин і відновлення кісток (Рис.1.5). Ці каркаси здатні одночасно забезпечувати терапію пухлини та покращувати регенерацію кісток, представляючи корисну стратегію «двох зайців одним пострілом».

Майбутні дослідження властивостей різноманітних нанокompозитів у поєднанні зі стовбуровими клітинами мають покращити результати реконструктивного лікування дефектів кісток шляхом посилення osteointegraції. З кількох груп біоматеріалів, що використовуються в тканинній інженерії, біорозкладні полімери мають найбільший потенціал для використання. Каркас, виготовлений із такого матеріалу, розкладається певним чином у час, адаптований до швидкості клітинної проліферації. Це усуває необхідність видалення імплантату з організму в кінці процесу лікування, що підвищує ймовірність успіху застосовуваної терапії. Є ще багато питань без відповіді, які можуть мати важливі наслідки для ролі наноструктурованих біоматеріалів у регенерації кісток. Передові технології тканинної інженерії можуть стати проривом у подоланні обмежень поточних біоматеріалів, які використовуються для заміни кісткової тканини, забезпечуючи точний контроль біохімічних і фізичних властивостей.

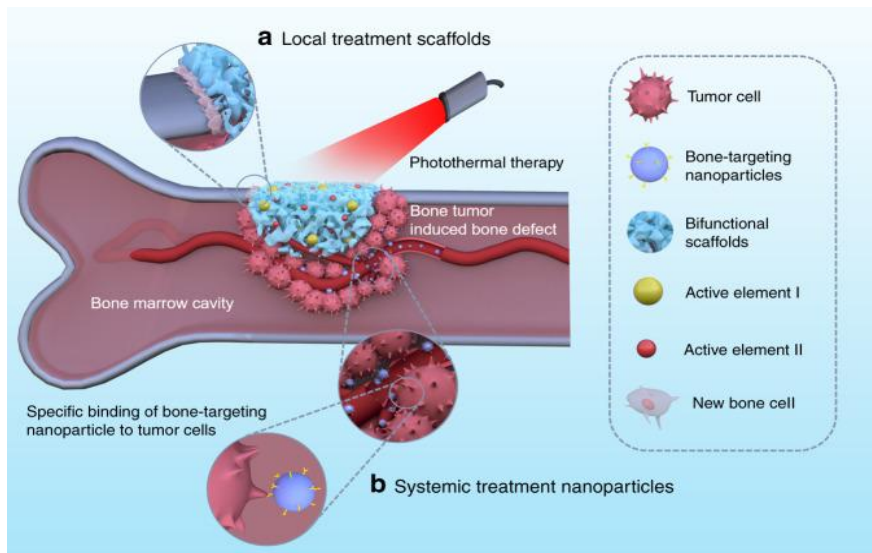


Рис. 1.5. Біфункціональні біоматеріали включають (а) каркаси для локального лікування (такі як каркаси, надруковані на 3D-принтері, каркаси, що містять нано/мікročастинки, і гідрогелі) та (б) наночастинки для системного лікування (такі як наночастинки, націлені на кістки) для фототермічної терапії пухлин і регенерації кісток [405].

Насамкінець можна відмітити той факт, що на сьогодні персоніфікацію у більшості клінічних ситуацій розуміють спрощено – як суму результатів клінічного обстеження хворих, лабораторних аналізів їх біорідин, візуалізації пухлинного вогнища конкретного хворого. Натомість, горизонт можливостей на цьому напрямі значно ширший і передбачає більш глибоке вивчення тригерів прогресування онкологічного процесу і ретельну вибудову персоніфікованої діагностично-лікувальної стратегії [404-407].

Моніторинг хворих на пухлини кісток обов'язково повинен включати дослідження маркерів кісткової резорбції і остеогенезу, тому що підвищення їх вмісту у крові і сечі дозволяє запідозрити рецидив на 3–6 місяців раніше клінічної і радіологічної маніфестації пухлинного процесу і не потребує додаткового променевого навантаження на організм хворого.

Розробка стратегії персоналізованого лікування хворих на пухлинні ураження кісток шляхом ангіовізуалізації і друку 3D моделей патологічного вогнища із застосуванням ендопротезування великих суглобів є

перспективним напрямом сучасної онкології, який прогнозовано буде зазнавати інтенсивного розвитку [408,409,411].

Резюме.

На основі огляду сучасних літературних першоджерел викладено актуальність проблеми, наведено нагальні виклики існуючого рівня менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток, а також окреслено перспективи розвитку інноваційних підходів до персоніфікованої діагностики та лікування: 3D моделювання пухлинного вогнища на основі даних КТ та МРТ візуалізації, планування та тренінгу операції на персоніфікованій 3D моделі, модуляції остеосинтезу та остеointegraції з використанням біополімерів.

У підрозділах огляду надано важливе значення пріоритету хірургічної стратегії в лікуванні хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток. Саме тому вдосконалення методів прецизійного визначення меж резекції патологічного вогнища та використання цифрових технологій для покращення результатів хірургічного втручання є багатообіцяючими інноваційними інструментами на шляху впровадження принципів персоналізованої медицини в онкологічну та ортопедичну практику.

В огляді літератури наголошується, що економічне навантаження пухлин кісток є важливим питанням у сфері охорони здоров'я через відносно високу вартість діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів. Впровадження принципів персоніфікованої медицини у онкологічну ортопедію, зокрема інтеграція передопераційного 3D-моделювання патологічного вогнища і оточуючих тканин у алгоритм менеджменту хворих, здатне забезпечити зменшення травматизації тканин, скорочення крововтрати і термінів операції, скорочення перебування в стаціонарі і як наслідок – зменшення загальних витрат на лікування та покращення якості життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та методи експериментального етапу дослідження

В експерименті на 16 тваринах (білі неінbredні щурі, маса тіла 300-350г) з віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького НАН України була проведена оцінка біоактивної кераміки Біомін.

Біомін – синтетичний біорезорбуючий матеріал на основі гідроксиапатиту та трикальцій фосфату. Біомін (хімічна формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) являє собою порошок білого або блідо-рожевого кольору (Рис. 2.1) з розміром частинок до 40 мкм і пористих гранул 80-100, 200-400, 400-600, 600-800 мкм, 0,8-1,0; 1,0-2,0 мм, або ж пористим виробом за розміром дефекту. Біомін у деяких дослідженнях продемонстрував відмінні остеointегративні властивості та застосовується у якості кісткового матриксу та стимулятора репаративного остеогенезу (ТУ У 33.1-00235016-001:2010 Свідоцтво про державну реєстрацію №14986/2015) [385, 390].

Всі маніпуляції на тваринах виконували відповідно до вимог біоетики та міжнародних принципів гуманного ставлення до лабораторних тварин [413], а також Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тваринах від жорстокого поводження». Протокол експериментів на тварин затверджений Комітетом з біоетики ІЕПОР (протокол № 5 від 2018р.).

Введення тварин в дослід та хірургічне втручання проводили під загальним тіопенталовим наркозом.



Рис. 2.1. Форми Біоміну

Після обробки операційного поля 70° спиртом та хлоргексидином, операційне поле обкладалось стерильною білизною, кінцівки тварини фіксувалися на спеціальному операційному столі.

При хірургічному втручанні на стегні у 2-х щурів скальпелем розтин шкіри проводився по зовнішній поверхні стегна на всю довжину стегна, перетинались м'які тканини, распатером оброблялось окістя, потім на кістці ставилась мітка шилом і проводилось висвердлювання кісткової пластини до кістково-мозкового каналу свердлом з діаметром 2 мм. Ложкою Фолькмана проводилась ексхохлеація кісткового мозку в області отвору, після цього порожнина кістки в місці трепанаційного отвору заповнювалась гранулами

Біоміна, м'які тканини щільно ушивались над отвором з накладанням шва на шкіру. Післяопераційний шов оброблявся бриліантовим зеленим.

При хірургічному втручанні в ділянці метафіза великогомілкової кістки (Рис. 2.2 – 2.5) у 14 випадках розтин шкіри проводили по внутрішній поверхні гомілки над метафізом великогомілкової кістки. Надалі свердлом ($d=2$ мм) висвердлювали один отвір в кістці, ложкою Фолькмана проводили ексскохлеацію кісткового мозку, після чого порожнину кістки в місці трепанаційного отвору заповнювали гранулами Біоміна, а м'які тканини щільно ушивались над отвором. Надалі проводили накладання шва на шкіру, а післяопераційний шов обробляли бриліантовим зеленим.



Рис. 2.2. Розтин шкіри щура



Рис. 2.3 Доступ до кістки щура



Рис.2.4. Розсвердлювання великогомілкової кістки



Рис.2.5. Гранули Біоміна, занурені у дефект великогомілкової кістки

Виведення тварин з досліду проводили під загальним тіопенталовим наркозом. Терміни спостереження – 2, 4, 8 тижнів.

Для морфологічних досліджень на світловому мікроскопі видаляли фрагмент або цілу великогомілкову кістку щурів з імплантованим Біоміном і фіксували їх в 10% розчині нейтрального формаліну, декальцинували в розчині 4% азотної кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і занурювали в парафін. На мікротомі виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 7 – 9 мкм, які фарбували залізним гематоксиліном Вейгерта і еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізоном.

Пофарбовані зрізи аналізували на мікроскопі Olympus BX-63 з використанням морфометричної програми CellSenceDimension 1.8.1. Оцінку

площі тканин, що сформувалися в місці імплантованого Біоміну, проводили між двома фрагментами кортекса, прилеглих до імплантованого Біоміну.

Окрім цього, отриману при біопсії тканину із зони імплантування подрібнювали на шматочки об'ємом 1 мм^3 і фіксували 2% розчином глутарового альдегіду, забуференого 0,1 М сумішшю Серенсена (рН 7,3) протягом 1,5 години. Після 20-ти годинної відмивки в тій же буфері тканину декальцинували у 5% азотній кислоті (HNO_3) протягом 2-8 годин, або за допомогою етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) протягом 20 діб та дофіксували у 2% розчині тетраоксида осмію OsO_4 в буфері Серенсена протягом 1,5 години.

В подальшому тканину обезводнювали у спиртах зростаючої концентрації ($70-100^\circ$) та абсолютному ацетоні і заточували в комплекс епоксидних смол "Епон". Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікросомі LKB 8800 111 (Швеція) і контрастували ураніл-ацетатом за Лафтом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Дослідження препаратів проводили на електронному мікроскопі JEM-100B (Японія) при напрузі прискорення 60 kV.

2.2. Матеріали та методи клінічного етапу дослідження

2.2.1. Загально-клінічна характеристика досліджених груп хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок

Діагностику, лікування та моніторинг протягом 2016 – 2024 рр. проведено у 180 хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток віком від 18 до 78 років (Рис. 2.6).

В групах ОС хворі прооперовані після проведення комбінованого лікування із застосуванням існуючих міжнародних протоколів ПХТ та променевої терапії. При клінічній оцінці хворих на ПЗПК були використані

класифікація пухлин кісток за походженням (BOO3) та класифікація за стадіями (AJCC) [477,478].

У групі дослідження 1 діагноз остеосаркоми дистального відділу стегнової кістки був встановлений 10 хворим, центрального – 4 хворим, проксимального 6 хворим; діагноз остеосаркоми дистального відділу великогомілкової кістки був встановлений 3 хворим, центрального – 1 хворому, проксимального 4 хворим, кісток тазу 2 хворим. З них у 12 пацієнтів була діагностована стадія ІА онкологічного процесу, у 3-х – стадія ІВ, у 4 – стадія ІІА, у 4 – ІІВ та у 5 – стадія ІІІ. У групі контролю 1 діагноз остеосаркоми дистального відділу стегнової кістки був встановлений 8 хворим, центрального – 3 хворим, проксимального – 9 хворим; діагноз остеосаркоми дистального відділу великогомілкової кістки був встановлений 2 хворим, центрального – 2 хворим, проксимального – 5 хворим, кісток тазу 1 хворому. При цьому у 10 пацієнтів була діагностована стадія ІА, у 1 – стадія ІВ, у 9 – стадія ІІА, у 5 – ІІВ та у одного – ІІІ стадія (табл.2.1)

В групі дослідження 2 діагноз хондросаркоми дистального відділу стегнової кістки був становлений 9 хворим, проксимального – 11 хворим; діагноз хондросаркоми дистального відділу великогомілкової кістки був становлений 4 хворим, проксимального – 5 хворим, кісток тазу – 1 хворому. З них у 5 пацієнтів була діагностована стадія ІА онкологічного процесу, у 8 – стадія ІВ, у 7 – стадія ІІА, у 7 – ІІВ та у 3 – ІІІ стадія (табл.2.2).

В групі контролю 2 діагноз хондросаркоми дистального відділу стегнової кістки був встановлений 10 хворим, проксимального – 9 хворим; діагноз остеосаркоми дистального відділу великогомілкової кістки був встановлений 1 хворому, проксимального – 7 хворим, кісток тазу – 3 хворим; при цьому у 8 пацієнтів була діагностована стадія ІА, у 2 – стадія ІВ, у 6 – стадія ІІА, у 10 – ІІВ та ІІІ стадія – у чотирьох хворих.

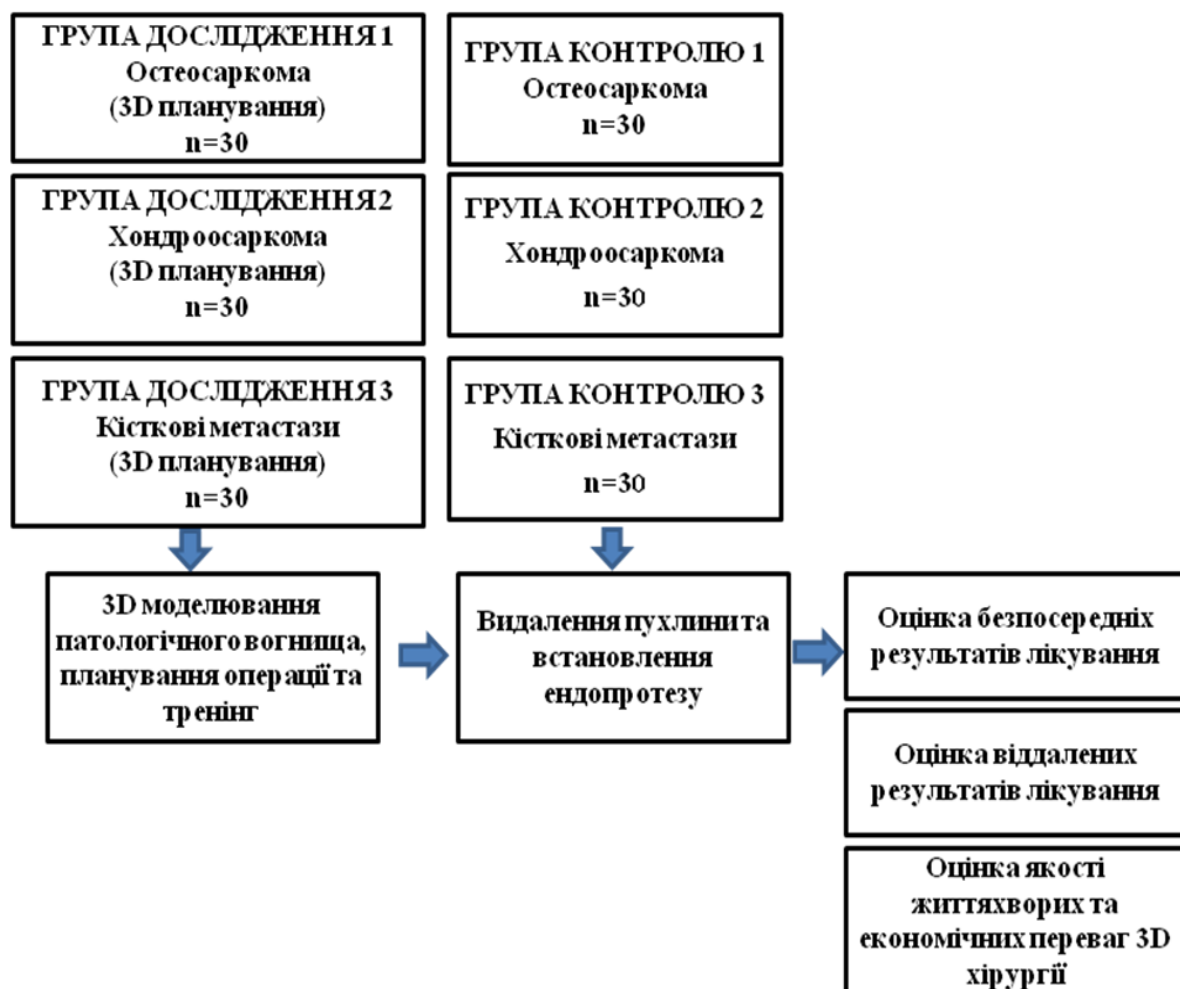


Рис. 2.6. Дизайн клінічного етапу дослідження

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика хворих на остеосаркому

Остеосар- кома	Нозологічна форма пухлини	Стадія				
		IA T1N0M0 (G1/GX)	IB T2-3N0M0 (G1/GX)	IIA T1N0M0 (G2/G3)	IIB T2N0M0 (G2/G3)	III T3N0M0 (G2/G3)
		Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Група дослідження 1, n=30	Центральна	8 (26,6)			2 (6,6)	2 (6,6)
	Паростальна		3 (10,0)		2 (6,6)	
	Періостальна			4 (13,3)		
	Поверхнева	4 (13,3)				3 (10,0)
Група контролю 1, n=30	Центральна	5 (16,6)		2 (6,6)	2 (6,6)	
	Паростальна	3 (10,0)		3 (10,0)		
	Періостальна		1 (3,3)		2 (6,6)	
	Поверхнева			4 (13,3)		1 (3,3)
	Дрібноклітинна	2 (6,6)			1 (3,3)	

У групах пацієнтів, яким проводилися хірургічні втручання з приводу метастатичних уражень кісток, локалізації первинних пухлинних вогнищ були розподілені наступним чином: в групі дослідження 3 вісім пацієнтів мали метастатичні ураження кісток внаслідок розповсюдження пухлинного процесу при раку передміхурової залози, 22 хворих мали метастази раку молочної залози, 7 пацієнтів – раку нирки, 3 – колоректального раку. У групі контролю 12 хворих мали метастази раку молочної залози і 12 – раку простати; чотири пацієнти мали метастатичні ураження кісток внаслідок розповсюдження пухлинного процесу при раку нирки та 2 внаслідок метастазів аденокарциноми кишківника (табл.2.3).

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика хворих на хондросаркому

Хондросаркома	Гістологічний тип пухлини	Стадія захворювання				
		IA T1N0M0 (G1/GX)	IB T2- 3N0M0 (G1/GX)	IIA T1N0M 0 (G2/G3)	IIB T2N0M 0 (G2/G3)	III T3N0M0 (G2/G3)
		Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Група дослідження 2, n=30	Центральна атипова хрящова пухлина	2 (6,6)		4 (13,3)	5 (16,6)	1(3,3)
	Періостальна ХС	2 (6,6)	7 (23,3)		2 (6,6)	2 (6,6)
	Дедиференційована ХС			1 (3,3)		
	Мезенхімальна ХС	1 (3,3)	1(3,3)			
	Світлоклітинна ХС			2 (6,6)		
Група контролю 2, n=30	Центральна атипова хрящова пухлина	5 (16,6)	1 (3,3)	2 (6,6)	5 (16,6)	1 (3,3)
	Періостальна ХС	3 (10,0)	1 (3,3)		1 (3,3)	1 (3,3)
	Дедиференційована ХС			1 (3,3)	2 (6,6)	2 (6,6)
	Мезенхімальна ХС			3 (10,0)	2 (6,6)	

Згідно з даними історій хвороб, усім хворим проведено загальні клінічні, біохімічні, лабораторні обстеження, УЗД органів черевної порожнини, рентгеноскопію органів грудної порожнини за стандартами діагностики і лікування онкологічних хворих, затверджених наказами МОЗ України № 140

від 27.07.1998 р., № 554 від 17.09.2007 р., № 645 від 30.07.2010 р. та № 396 від 30.06.2015 р.

Таблиця 2.3

Клінічна характеристика хворих на метастатичні ураження кісток за локалізацією первинного вогнища пухлини

Метастази	Первинна локалізація пухлинного вогнища			
	Передміхурова залоза	Молочна залоза	Нирки	Кишківник
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Група дослідження 3, n=30	8 (26,6)	22 (73,3)	7 (23,3)	3 (10,0)
Група контролю 3, n=30	12 (40,0)	12 (40,0)	4 (13,3)	2 (6,6)

Усі хворі на первинні злоякісні пухлини кісток перебували під наглядом у терміні від 18 до 60 місяців після радикального хірургічного видалення пухлинного вогнища та ендопротезування.

Згідно вимог Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008) всі пацієнти були поінформовані про наукові дослідження та дали згоду на надання біологічного матеріалу для проведення відповідних досліджень.

2.2.2. Застосовані методи діагностики розповсюдження пухлини у кістковій тканині та органах і системах організму

2.2.2.1. Рентгенографія

Рентгенологічні обстеження виконані на рентгенівських апаратах «Телеоптик РДК-ВСМ» за класичними стандартними укладками.

При оглядовій рентгенографії зроблені передньо задні та бічні рентгенограми. Передньо-задня рентгенограма стегна включає зображення обох боків стегна на одній плівці та проектується до середини лінії, що з'єднує верхній симфіз лобка та передньо-верхню ость клубової кістки; відстань між рентгенівською трубкою і плівкою має бути 120 мм [438]. Якщо передньо-задня рентгенограма стегна зроблена в положенні лежачи, однією з найпоширеніших помилок є спотворення зображення через поворот стегна назовні. Таким чином, або обидва надколінники повинні бути звернені вперед, або нижні кінцівки повинні бути повернуті всередину на 15° - 20° для розміщення антиверсії стегнової кістки на передньо-задній рентгенограмі стегна (Рис.2.7.). Згинальна контрактура може збільшити або зменшити збільшення зображення. У таких випадках точні передньо-задні зображення можуть бути недосяжними і пацієнта слід відвести від столу, а потім розташувати обидві ноги перпендикулярно в положенні згинання для рентгенографії.

На стандартній передньо задній рентгенограмі кульшового суглоба куприк і лонний симфіз мають бути на прямій лінії та розташовані по середній лінії зображення, обидві сторони крил клубових кісток та обтураторні отвори повинні бути симетричними, а відстань між верхньою межею лонного симфізу та верхівкою куприка має бути від 1 до 3 см (Рис.2.8.). Крім того, великий і малий вертлюги стегнових кісток повинні чітко розрізнятися, тоді як великий вертлюг не може значно перекриватися шийкою стегнової кістки; *calcar femoris* має бути чітко визначеним, а між

переднім і заднім краями з'єднання голівки та шийки повинно бути дуже невелике еліптичне перекриття.



Рис. 2.7. Позиціонування для передньо-задньої рентгенограми стегна. У положенні лежачи на спині знімок робиться до середини лінії, що з'єднує верхню частину лонного симфізу та передньо-верхню ость клубової кістки (ASIS); або обидві колінні чашечки повинні бути повернуті до переду, або нижні кінцівки повинні бути повернуті всередину на 15° - 20° для пристосування до анверсії стегнової кістки на передньо-задній рентгенограмі стегна

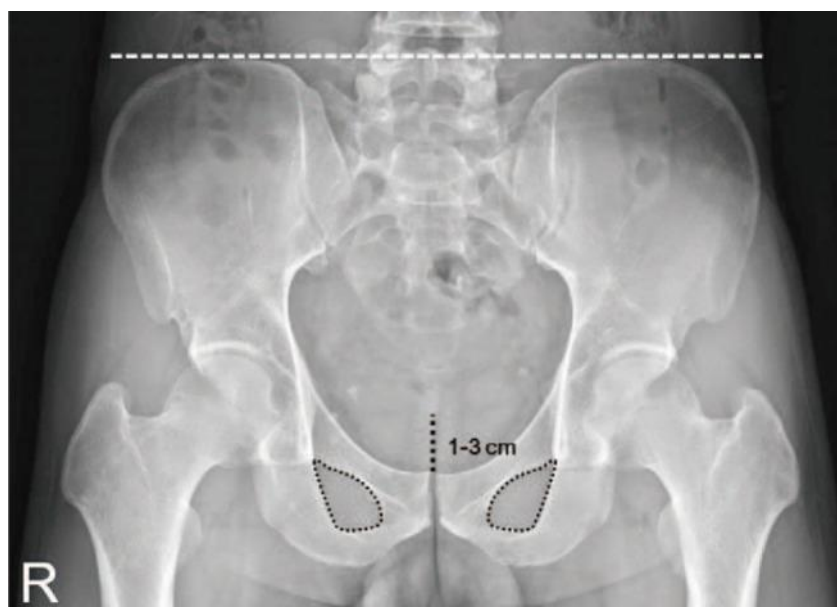


Рис. 2.8. Стандартна передньо задня рентгенограма таза і стегна.

Куприк і лонний симфіз розташовані на прямій лінії і розташовані по середній лінії зображення; обидві сторони крил клубової кістки і запірних

отворів симетричні, а відстань між верхньою межею лонного симфізу і верхівкою куприка становить від 1 до 3 см

2.2.2.2. Комп'ютерна томографія

Дослідження виконані на мультиспиральному томографі «Somatom Plus 4» («Siemens», Німеччина) та на мультидетекторному томографі Light Speed® VCT (General Electric, США) (Табл.2.4).

Таблиця 2.4

Параметри двовимірного зображення томографа «Somatom Plus 4» та томографа Light Speed® VCT

Технічні показники	«Somatom Plus 4»	Light Speed® VCT
Товщина зрізів	1-10 мм	0,35-5 мм
Розрізняюча здатність	0,7 мм	0,4-0,6 мм
Кількість рядів детекторів	1	64
Сторона пікселя	0,05-0,5 мм	0,05-0,5 мм
Шкала щільності	-1024 - +3071 од.Х	-1024 - +3071 од.Х
Шкала щільності розтягнута	10,240 - +30,71 од.Х	10,240 - +30,71 од.Х
Матриця реконструкції	512x512	512x512
Матриця зображення	1024x1024	1024x1024

МДКТ-ангіографію та МДКТ-перфузіографію виконано на мультидетекторному томографі LightSpeed® VCT (General Electric, США). При проведенні МДКТ використовувались наступні програми (еквівалентна доза опромінення пацієнта - 2,0 мЗв):

Angio Bolus: – програма для проведення дослідження з контрастним підсиленням. Автоматичний запуск сканування відбувається при досягненні необхідного рівня контрастування досліджуваного органа чи судини.

Volume Shuttle™ scanning mode: – програма перфузіографії при однократному введенні контрастної речовини. Виконують 4 зрізи товщиною 0,5 мм на рівні оптимального співвідношення патологічного осередку з максимально наближеними магістральними артеріями та венами.

Perfusion II – пакет програм з отриманням зображень по ШОК, ОК, ЧТ, графіка залежності рентгенівської щільності артеріальної крові (1), венозної крові (2), пухлинної тканини (3) від часу при введенні РКЗ використовується у процесі постобробки [414]. Основні показники перфузії: швидкість об'ємного кровотоку (ШОК) в мл/100г/хв, об'єм крові (ОК) в мл/100г, час транзиту (ЧТ) в секундах визначаються за графіком.

Для рентгеноконтрастування використовувався Ультравіст (Йопромід, молекулярна маса - 791,12) - неіонізований, нізькоосмолярний трийодований рентгеноконтрастний засіб (похідне ізофталевої кислоти). Абсолютних протипоказань - немає. З обережністю проводили введення препарату при таких захворюваннях: гіперчутливість, особливо за наявності важких серцево-судинних захворювань; порушення функції щитоподібної залози; похилий вік; важкий стан пацієнта [415].

2.2.2.3. Метод магнітно-резонансної томографії *locus morbi* кістки

Магнітно-резонансну томографію виконано на томографі “Magnetom Vision” (“Siemens”, Німеччина) з індукцією магнітного поля 1,5 Тл. Основні, параметри зображення наведені у табл. 2.5.

Застосовані наступні програми (з формуванням по сагітальному зрізу системи координат):

„*Scout*” – для отримання за короткий час 3-х зображень у 3-х взаємно перпендикулярних проекціях (сагітальній, фронтальній, аксіальній);

“*t₁setra*” - для отримання T₁33 в аксіальній площині;

“*t₁tsesag*” – для отримання T₁33 в сагітальній площині;

“*t₁se cor*” – для отримання T₁33 во фронтальній площині;

“ $t_1\text{mprsag}$ ” – для отримання T_1 ЗЗ в сагітальній площині з маленьким кроком сканування та невеликою товщиною зрізу для мультипланарної реконструкції;

“ $pd+t_2tsetra$ ” – для отримання T_2 ЗЗ та зображення, зваженого за протонною щільністю, в аксіальній площині;

“ $pd+t_2tsesag$ ”, “ $pd+t_2tsecor$ ” – для отримання T_2 ЗЗ та зображення, зваженого за протонною щільністю, у сагітальній площині;

“ $t_2tirmtra\ dark\ fluid$ ” – для отримання T_2 ЗЗ в аксіальній площині.

Таблиця 2.5

Параметри двовимірного зображення томографа “Magnetom Vision”

Основні характеристики	Параметри
Матриця зображення (n x n)	n=128, 256, 512, 1024
Розмір сторони пікселя (25 см FOV/512)	0,5 мм
Розмір сторони пікселя (25 см FOV/256)	0,5 мм
Розмір сторони пікселя при максимальному розділенні (20 мм FOV/256)	1,0 мм
товщина зрізу (з кроком 0,5 або 1,0 мм)	0,08 мм

T_1 ЗЗ, T_2 ЗЗ і ДЗЗ і отримані за допомогою гнучкої кругової поверхневої котушки або гнучкою фазированою решіткою.

Послідовність імпульсів для отримання ДЗЗ методом одноразового луна-планарного зображення мала наступні параметри: час повторення - 4500 мс, час луни - 105 мс, напрямки градієнтів руху - 3 ортогональні осі, значення b - 0 і 1000 с / мм², поле зору - 220 мм , розмір матриці - 128 x 80, товщина секції - 5 мм з проміжками перетину 0,2 мм і 2 отриманими сигналами. Використовувалися методи паралельної візуалізації, кодування чутливості з коефіцієнтом зменшення 1-1,5. У всіх зображеннях використовувався імпульс

з насиченим жиром, щоб виключити артефакти хімічного зсуву. Зразки ДЗЗ були отримані протягом 1-2 хвилин.

Протокол для фронтальної площини T_1 ЗЗ: товщина зрізу = 5 мм, $TR = 644$ мс, $TE = 11$ мс, $FOV = 500 \times 425$ мм², матриця – 320×240 . STIR: товщина зрізу = 6 мм, $TR = 55270$ мс, $TE = 112$ мс, час інверсії = 160 мс, $FOV = 500 \times 425$ мм², матриця – 320×240 . ДЗЗ: товщина зрізу = 6 мм, $b = 0$ (T_2 -зважені), 800, 1000, $TR = 9400$ мс, $TE = 84$ мс, $FOV = 480 \times 330$ мм², матриця – 192×154 , ширина полоси приймачника = 1736 Гц/піксель. Карті вимірювального коефіцієнта дифузії (ВКД) автоматично генеровані на операційній консолі з паралельних зображень. Значення ВКД розраховані за рівнянням: $ВКД = -\ln(S[b] / S[0]) / b$, де $S(b)$ і $S(0)$ - інтенсивності сигналів зображення з значеннями b , рівними 1000 і 0 відповідно.

2.2.2.4. Побудова 3D моделі кісткової тканини за даними МРТ для визначення меж видалення ділянки ураженої пухлиною кістки

Розроблена технологія створення 3D-моделі, що складається з наступних етапів.

1 етап. КТ обстеження обсягу інтересу у хворого, сканування з кроком <1 мм, отримання томограм (цифрові 2D-зображення) з ізотропними вокселями, виключно в аксіальній проекції, в форматі DICOM (Рис. 2.9.). Якість і досконалість реконструкції 3D-моделі залежать від кількості (200 – 500 зрізів) і якості томограм.



Рис. 2.9. – КТ обстеження хворого Ч., 55 років.

2 етап. Обробка 2D-зображень в DICOM-форматі для поліпшення їх якості: підвищення контрастності, чіткості, фільтрації шумів, усунення артефактів.

3 етап. Реєстрація оброблених 2D-зображень, приведення до єдиної системи координат, виконання сегментації для формування точної анатомічної комп'ютерної 3D-моделі, перетворення DICOM-файлів в STL-формат (час роботи - 8-10 хвилин, залежить від продуктивності комп'ютера) (Рис.2.10.).

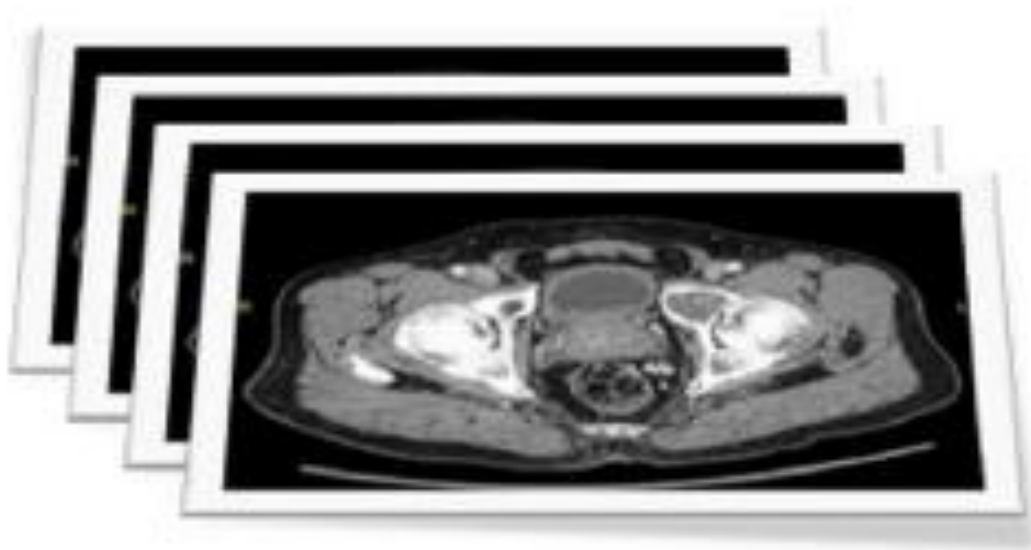


Рис. 2.10. Приведені до єдиної системи координат 2D-зображення

4 етап. Редагування 3D-моделі хірургом (спільно з радіологом і медичним фізиком) для детального огляду зони зацікавленості, для аналізу її геометричних розмірів, сінтопії, виявлення аномалій і відхилень у будові, формування діагнозу.

5 етап. Імпортування моделі в CAD-систему CreatBot для проектування ідеально персоніфікованої 3D-моделі.

6 етап. Ідеально персоніфікована 3D-модель передається на 3D-принтер, який за технологією швидкого прототипування створює фізичну 3D-модель. Час друку в залежності від обсягу моделі та необхідних

параметрів може становити від кількох годин до кількох діб безперервної роботи принтера.

Друк 3D-моделі виконували методом пошарового наплавлення (Fused Deposition Modeling – FDM)).

Для друку використовувався 3D принтер Creatbot D600 (Китай) (Рис. 2.11) з такими характеристиками: область друку: 600х600х600 мм³; кількість сопел: 2 (3 - опціонально); діаметр сопла: 0,4 мм (0,3, 0,5, 0,8, 1,0 мм - опціонально); мінімальна товщина: 0,05 мм; точність позиціонування: вісь XYZ - 0,01 мм; швидкість друку: 120 мм/с; швидкість переміщення: 200 мм/с; температура сопла: макс. 2500С градусів (4000С опціонально.); Температура підігріву столу: макс. 1000С; матеріали нитки: PLA, ABS, Carbon Fiber, Wood, Nylon, PC, PETG, HIPS, PP, Flexible, TPU, PVA тощо; діаметр нитки: 3,0 мм (на вибір — 1,75 мм); ОС платформи: Windows, Linux, Mac OS, OSX; програмне забезпечення: багатомовна версія CreatBot; можливість автономного друку з SD-card; формат файлу: GCO, GCode, STL, OBJ, AMF; керуючий чіп: ATmega 2560; розмір РК-дисплея: 4,3 (монохромний багатомовний); габарити: 915х845х1085 мм³; вага: 125 кг

Технологія FDM створює 3D об'єкти шляхом нанесення послідовних шарів матеріалу, що повторюють контури цифрової моделі. Матеріал для друку: термопластик у вигляді катушок ниток або прутків.

В якості матеріалу для створення фізичної 3D-моделі, відібраний і застосовується полілактид (ПЛА) - біорозкладаний, біосумісний (сировина для виробництва: кукурудза і цукровий очерет), термопластичний, аліфатичний поліефір, мономером якого є молочна кислота. Діаметр нитки: 3,0 мм (на вибір — 1,75 мм). Органолептично ПЛА дуже гладкий, і саме з нього друкують підшипники для моделей (що дуже привабливо при 3D моделюванні колінного та кульшового суглоба). Завдяки своїй біосумісності полілактид широко застосовується в медицині для виробництва хірургічних ниток і імплантів, а також в системах доставки ліків (матеріал капсул).



Рис. 2.11. 3D принтер Creatbot D600 (Китай)

Показники режиму друку та сам процес друку представлені в табл. 2.6 та на рис. 2.12 та 2.13.

Таблиця 2.6

Показники режиму друку

Показники	Значення
Щільність матеріалу	1,2 кг/м ²
Діаметр нитки	3 мм
Оптимальна температура друку	210 – 255 °C
Температура розм'якшення	~ +50°C
Температура плавлення	+190 °C
Межа міцності на розрив	40 МПа
Коефіцієнт подовження	30%

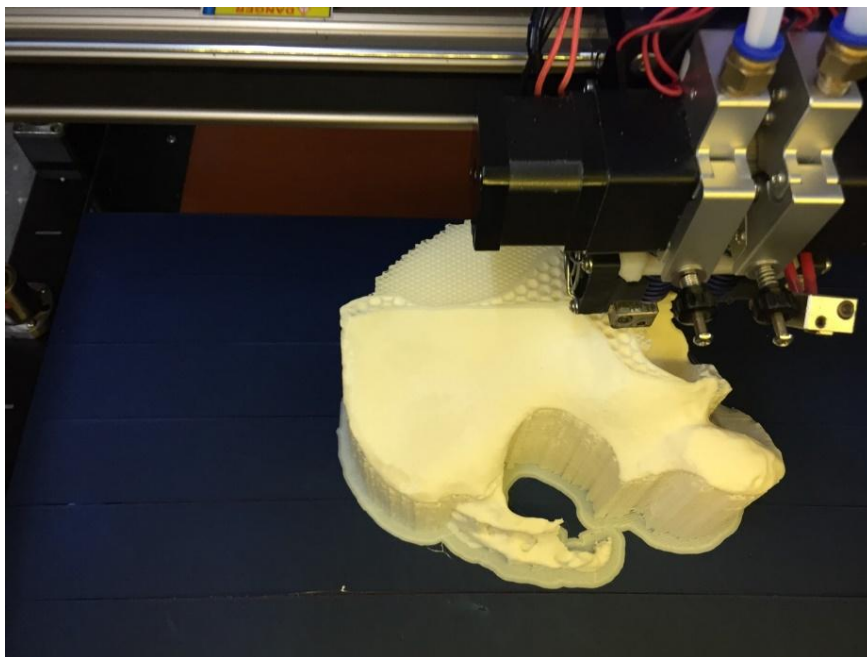


Рис. 2.12. Процес друку моделі кісток тазу на 3D принтері

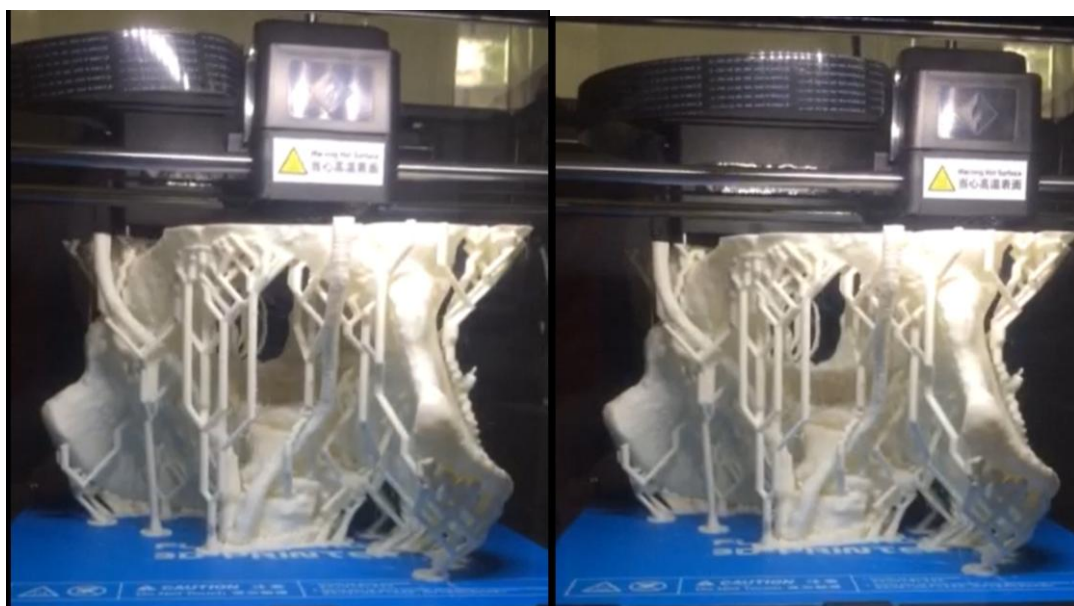


Рис. 2.13. Процес друку методом пошарового наплавлення полілактиду

Модель із ПЛА дуже швидко твердне при використанні вентилятора для охолодження. ПЛА мінімально деформується при зміні температури, у тому числі при охолодженні після друку, що забезпечує стабільність розмірів.

2.2.3. Етапи проведення операції ендопротезування ураженого пухлиною кульшового суглоба

Ендопротезування суглоба є ефективним, точним і високотехнологічним оперативним втручанням, кінцева мета якого - заміна хворого, ураженого або травмованого суглоба на штучний суглоб, що дозволяє відновити пацієнту втрачені рухові функції і повернутися до звичного життя [424]. Модульне ендопротезування є прийнятним методом лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки [426]. Це техніка збереження кінцівок, яка покращує якість життя. Крім того, вона широко використовується, оскільки передбачає інтраопераційну гнучкість, легку доступність і ранню мобілізацію; не перешкоджає допоміжній терапії; і є економічно ефективною [427]

Основні етапи ендопротезування суглоба включають:

— Підготовка пацієнта: Перш ніж провести операцію, пацієнт повинен пройти підготовку, яка може включати в себе фізичний огляд, аналізи крові та інші обстеження. Це допомагає лікарям визначити, чи відповідає пацієнт умовам для ендопротезування.

— Операція: Під час операції лікар робить розріз на кульшовому суглобі та видаляє пошкоджений кульшовий суглоб. Потім він встановлює штучний суглоб (ендопротез) в суглобі. Штучний суглоб може бути виготовлений з металу, кераміки або пластику і розроблений таким чином, щоб відтворити природні рухи суглоба.

— Закриття розрізу: Після встановлення ендопротеза розріз на шкірі закривається швами або спеціальним клеєм.

— Реабілітація: Після операції пацієнт потребує реабілітаційного періоду. Це включає фізіотерапію, яка допомагає пацієнту відновити функцію суглоба, зміцнити м'язи та покращити рухливість. Реабілітація може тривати декілька місяців [425].

2.2.4. Виконання замісної хірургії кістки

В даний час оперативне лікування патологічних переломів на фоні первинних злоякісних і метастатичних пухлин передбачає ендопротезування, а при ураженні діафізарного відділу довгих кісток – сегментарну резекцію із застосуванням кісткового цементу або кісткову пластику [434].

Після резекції пухлинного вогнища залишається дефект, який потребує заміщення матеріалом, здатним завдяки своїм біологічним властивостям відновити в порожнині дефекту нормальну кістку. Матеріал заміщення (трансплантат) повинен володіти остеогенними властивостями, бути пластичним, не викликати імунну реакцію відторгнення, бути стійким до інфекції [435].

Лікування пухлинного ураження кістки з проведенням кісткової пластики передбачає:

- 1) оцінку потенційного обсягу необхідної кількості пластичного матеріалу і підготовка його з достатнім запасом;
- 2) безпосереднє видалення (резекція) пухлинного вогнища;
- 3) заміщення кісткового дефекту з використанням додаткового армування або без нього.

Показаннями до кістково-замісної пластики при пухлинах стегнової та великогомілкової кістки є наявність первинних доброякісних і злоякісних пухлин (стадія T1N0M0 і радіологічний розмір від 1 см до 10 см), загроза чи наявність патологічного зламу без проростання пухлини у магістральні судинно-нервові пучки [436].

Для заміщення дефектів використано біокерамічний препарат Біомін. Після імплантації біоімплантат Біомін сприяє направленому росту тканини і заміщується власною сполучною, або кістковою тканиною пацієнта, забезпечує утворення та проростання нової кістки в місці імплантації.

2.3. Методи лабораторної діагностики та системне лікування

Всім хворим проводили комплекс клініко-лабораторних, інструментальних досліджень та лікувальних процедур: аналіз сечі і крові (також на вміст цукру); аналіз згортаючої системи крові; лабораторний аналіз функції печінки, нирок; ЕКГ. Окрім цього, надавалися консультації терапевта, невропатолога, кардіолога, анестезіолога та за іншими показами – інших спеціалістів, проводили корекцію порушених функцій, викликаних супутніми хронічними захворюваннями; розвантажувально-дієтичну терапію при надлишковій масі тіла.

В ході виконання роботи проведено вивчення вмісту ряду біохімічних маркерів кісткової резорбції у біологічних рідинах пацієнтів груп дослідження та контролю до та після проведення оперативних втручань в різні терміни спостереження (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Біохімічні маркери кісткового метаболізму

Категорія	Маркер	Матеріал	Методи визначення
Показники кісткової резорбції	С-кінцевий телопептид колагена І-типу (СТХ)	Сироватка крові	Serum Cross Laps (Osteometer)
	Дезоксипіридинолін (Дпід)	Сеча	«Metra DPD EIA Kit» (QuidelCor.)
	Тартратрезистентна кисла фосфатаза ТРКФ-5 b	Сироватка крові	BoneTRAP® Assay
Показники остеосинтезу	Кістково лужна фосфатаза (КЛФ)	Сироватка крові	«Metra BAP» (QuidelCor.)
	Остеокальцин (ОК)	Сироватка крові	Osteocalcin «ELISA» (Nordicbioscience)

2.4. Системна терапія

У доопераційний період здійснювали: седативну терапію за 1-2 дні до операції; превентивну антибіотикотерапію гнійно-запальних ускладнень: за 1 годину до операції хворому вводили одноразову добову дозу антибіотика цефалоспоринового ряду (цефуроксим, цефтріаксон та ін.). Профілактику тромбоемболічних ускладнень здійснювали шляхом введення 1 дози клексану або фраксипарину за 30 хвилин до операції.

Усі хворі на остеосаркому в залежності від нозологічної форми пухлини проходили курси ад'ювантної та неоад'ювантної поліхіміотерапії. Пацієнтам проводилася системна протипухлинна терапія згідно за загальноприйнятими європейськими та світовими схемами лікування первинних злоякісних пухлин кісток – за протоколами EURAMOS-1, COSS, NCCN, ESMO-EUROCAN [53,97,112,378].

2.5. Оцінка функціонального стану кінцівок до та після хірургічного втручання

Для оцінки функціонального результату оперативного лікування використовувалася міжнародна шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) [479]. Шкала враховує такі параметри: больовий синдром, функцію кінцівки, емоційну оцінку пацієнтом; необхідність використання ортезу та/або додаткових засобів опори, довжину прогулянки та ходу (табл. 2.8).

2.6. Економічна складова перебування у стаціонарі хворих на злоякісні пухлини кісток

Стаціонарна медична допомога — це комплекс послідовного виконання дій та заходів, які включають медичні процедури різного призначення,

хірургічні операції та медикаментозне забезпечення при певному рівні організаційно-технічного та санітарно-протиепідемічного забезпечення [314].

Вартість медичної послуги складається з таких витрат:

- 1) заробітна плата медичного персоналу (що безпосередньо надають медичну послугу) за час її виконання згідно з окладами й тарифами з усіма надбавками та доплатами – ЗП;
- 2) єдиний соціальний внесок на заробітну плату – ЄСВ;
- 3) матеріальні витрати на лікарські засоби та медичні вироби, які використані під час надання медичної послуги – МВ;
- 4) амортизаційні відрахування обладнання, задіяного при наданні медичної послуги – АВ;
- 5) непрямі (накладні) витрати, які неможливо безпосередньо віднести до медичної послуги – НВ.

В основі розрахунків вартості стаціонарного лікування лежить система оплати за сумарною вартістю проведених лікувально-діагностичних процедур, у тому числі хірургічних втручань та реанімаційних заходів. Вартість лікування хворого складається із суми вартості прийому та оформлення хворого, перебування та лікування в даному підрозділі, лікувального харчування, проведених операцій, перебування та лікування в підрозділі реанімації та інтенсивної терапії, всіх наданих медичних процедур (послуг), вартості медикаментів за весь курс лікування. Зокрема, вартість перебування пацієнта у хірургічному стаціонарі на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн [314-316].

2.7. Оцінка якості життя хворих

Індекс якості життя пацієнтів до та через 3 тижні після хірургічного лікування вимірювали за арифметичною сумою балів спрощеної версії опитувальника QLQ-C30 [285,286], в якому пацієнти самостійно оцінювали

Таблиця 2.8

Шкала оцінки функціонального результату оперативного лікування використовувалася міжнародна шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score)

Бали	Біль	Функція	Емоційна оцінка	Використання засобів реабілітації	Прогулянка	Хода
5	Ні	Не знижена	Дуже задоволений	Ні	Не обмежена	Не змінена
4	Періодичний слабкий біль	Слабко знижена	Задоволений	Періодичне використання ортезу	Незначно обмежена	Незначно змінена
3	Больовий синдром не впливає на якість життя	Помірно знижена	Скоріш задоволений	Постійно носить ортез	Обмежена	Незначний косметичний дефект
2	Періодичний больовий синдром	Значно знижена	Задовільна	Періодичне використання палиці	Середній показник між 3 та 2	Середній показник між 3 та 2
1	Помірно виражений біль	Часткова втрата функції усієї кінцівки	Скоріш не задоволений	Використання підлокітника або трості	Тільки в межах приміщення	Значний косметичний дефект
0	Виражений больовий синдром	Повна відсутність	Не задоволений	Використання двох підлокітників або ходунків	Неможлива	Серйозне кульгання

сон, апетит, увагу, пам'ять та працездатність у балах від «0» до «3», де 0 – «погано», 1 – «задовільно», 2 – «добре», 3 – «відмінно».

У хворих на пухлини кісток часто діагностується психологічний дистрес, особливо у пацієнтів, які відчують більш ніж помірний біль, у людей похилого віку, а також у жінок, які можуть реагувати на захворювання з відмінностями від загальної когорти, що може потребувати підключення онко-психолога [300,301]. Тому з метою порівняння неврологічної складової якості життя хворих в групах дослідження та контролю ми розробили інтегрований варіант двох шкал: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – для оцінки станів тривожності та депресії пацієнтів стаціонарних відділень [288] та Монреальської когнітивної шкали (MoCA) – для скринінгу когнітивних порушень [289], у якій пацієнти самостійно відповідали на питання «ні» (0-балів), «іноді» (1 бал) та «завжди» (2 бали) (табл. 2.9).

Таблиця 2.9.

Запитання, відповіді та їх оцінка в балах

№	Питання	Оцінка відповідей у балах та їх значення		
		0	1	2
1	Чи турбує Вас безсоння?	Ні	Іноді	Так, завжди
2	Чи відчуваєте Ви пригніченість або депресію?	Ні	Іноді	Так, завжди
3	Чи виникає у Вас відчуття тривоги?	Ні	Іноді	Так, завжди
4	Чи помічаєте Ви погіршення пам'яті?	Ні	Іноді	Так, завжди
5	Чи помічаєте Ви погіршення концентрації або уваги?	Ні	Іноді	Так, завжди

2.8. Статистична обробка даних

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням статистичного пакета “Microsoft® Excel 2010” для ЕОМ типу IBM PC. При цьому проводили розрахунок значень середньоарифметичного ($\bar{C}$), середньоквадратичного співвідношення (d), середньоквадратичної (стандартної) похибки середньо арифметичного (m), довірчого інтервалу істиного середнього (IC) в досліджуваній вибірці з вірогідністю 95 % ($p = 0,05$). Достовірність відмінностей між отриманими показниками оцінювали за допомогою t -критерію Стьюдента ($p < 0,05$) [437].

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у наступних роботах: 389, 447, 448, 465, 466, 467, 468, 469, 472, 475, 476.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Управління репаративним остеогенезом є одним із найскладніших завдань при травмах і захворюваннях опорно-рухового апарату, особливо при кісткових дефектах значних обсягів. Хоча кісткова тканина має унікальну регенеративну здатність, проте вона істотно обмежена у випадках об'ємних дефектів, що виникають, наприклад, після видалення первинних злоякісних пухлин проксимального відділу стегнової або великогомілкової кістки) і вимагає внесення в дефект різних імплантів для спрямованої корекції репаративного остеогенезу [384,388].

Для заміщення кісткових дефектів в кістковій інженерії в якості імплантів перспективними вважаються біоактивна кераміка, біоскло, біосталі, емаль, колаген-глікозаміногліканові композити. Останнім часом перевага віддається біоактивній кераміці на основі:

1) гідроксиапатиту (ГАП) - повного хімічного і кристалохімічного аналогу мінеральної речовини кістки ссавців, який має абсолютну імунну сумісність і біоактивність – здатність стимулювати остеогенез, біоінтегруватися з кісткою, служити пластичним матеріалом для синтезу кістки і входити до складу кісткової тканини, що заміщає імплант з ГАП [412];

2) трикальцій фосфату (ТКФ) - повного хімічного аналога мінеральної речовини кісткової тканини, який має абсолютну біосумісність, але за рахунок невідповідності кристалічної структури і підвищеної розчинності у порівнянні з ГАП, швидше розчиняється у організмі [384,385].

На основі ГАП і ТКФ в Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України створено сімейство біоактивних керамік Біомін для кісткової хірургії [385-387] та вже встановлені його окремі переваги:

висока біологічна сумісність; апірогенність (внаслідок відсутності імунної реакції організму); легке збереження і можливість багаторазової стерилізації; відсутність небезпеки передачі інфекції; достатня кількість і різноманітність форм, можливість регулювання властивостей; хороша васкуляризація в порах імплантату; відсутність етичних складнощів і релігійних обмежень. В наших дослідженнях з'ясування остеокондуктивних властивостей і здатності Біоміну до остеointegraції стало однією з перших задач роботи.

3.1. Морфологічне досліджень препаратів великогомілкової кістки щурів з імплантованим Біоміном

Морфологічне вивчення кістки тварин проведено в різні терміни після імплантації Біоміну для з'ясування його остеокондуктивних властивостей та здатності до формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту кістки. Встановлено, що:

- **через 2 тижні після імплантації** безпосередньо на частинках ГАП та ТКФ були виявлені поодинокі остеокласти, що формують резорбтивні порожнини, в які проростали остеобласти. Остеобласти розташовувалися і на поверхні частинок ГАП та ТКФ, формуючи остеоід. Розташування остеокластів і остеобластів на поверхні Біоміну свідчить про його високу біосумісність з кістковою тканиною;

- **через 4 тижні** в області кортекса частинки ГАП та ТКФ були пов'язані між собою новоствореною кістковою тканиною з материнською кісткою, прилеглою до області імплантації. На поверхні кісткових трабекул в вузьких і розширених лакунах розташовувалися остеоцити. Міжтрабекулярні простори були заповнені фіброретикулярною тканиною. Кісткові трабекули, що формують міжтрабекулярні простори, в крайових відділах мали високу щільність остеобластів, а на ділянках між частинками ГАП та ТКФ спостерігалось їх скупчення. Кортекс материнської кістки мав ознаки

посттравматичної реактивної перебудови, пов'язаної з розширенням судинних кісткових каналів;

•*через 8 тижнів* в деяких місцях на поверхні кісткових трабекул розташовувалися остеоцити, а по крайовій поверхні - остеобласти. Велика частина поверхні кісткових трабекул була покрита активними остеобластами, що мають слабобазофільне забарвлене ядро, оточене багатою цитоплазмою, що свідчить про активізацію в таких клітинах біосинтетичних процесів. Відмічено скупчення остеобластів, на основі яких формується остеод.

3.2. Морфометричне дослідження кістки з імплантованим Біоміном

Морфометричне дослідження проведено для оцінки співвідношення тканин, що сформувалися в області кортекса з імплантованим Біоміном. Встановлено співвідношення тканин (%) в області дефекту між фрагментами кортекса з імплантованим Біоміном: кісткова тканина - 23%, фіброретикулярна тканина - 15%, Біомін - 62%; співвідношення тканин в області губчастої тканини кістки: кісткова тканина - 32%, фіброретикулярна тканина - 14%, Біомін - 54%. На основі даних морфометрії виявлено, що площа кісткової тканини в області дефекту кортекса була на 8% більше в порівнянні з площею фіброретикулярної тканини, а площа тканин в області дефекту, розташованого в губчастій тканині кістки була на 18% більше в порівнянні з площею фіброретикулярної тканини ($P < 0,001$). Отримані дані свідчать, що Біомін є стимулятором остеогенеза в місці імплантації.

3.3. Електронно-мікроскопічне дослідження кістки після імплантації Біоміну

Електронно-мікроскопічні дослідження препаратів великогомілкової кістки щурів з імплантованим Біоміном проведено паралельно із морфологічним вивченням кісткової тканини тварин у відповідні терміни. Електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про активні, синхронно

протікаючі процеси резорбції імплантатів з хаотичним заміщенням їх колагеновими масами, які підлягають мінералізації (закостенінню), проліферацією клітинних елементів колагено- і остеогенезу (остеобластів і остеокластів), а також насиченням новоутвореної тканини ендотеліальними клітинами, які утворюють кровоносні капіляри, та формуванням зрілої кісткової тканини з каналами різноманітної ширини у ній.

Через **2 тижні** після операції основною відмінністю є наявність в зоні остеорепарації зрілих функціонально активних остеобластів (рис. 3.1 та 3.2). Основна їх маса розташована в периваскулярних просторах. Це свідчить про високий рівень біосинтетичної активності на цей термін. Новоутворена кісткова тканина має ніжний розпушений малюнок, широкий профіль клітинних лакун.

Для терміну **4 тижні** після операції характерна нерівномірність малюнку зони остеорепарації, що виражається в мозаїчності структури новоутвореної кісткової тканини (рис. 3.3 – 3.5). Це пов'язано з завершенням процесів, описаних для більш ранніх стадій, внаслідок того, що зона дозрівання кістки межує з реакцією фіброваскулярної тканини на матеріал імпланту. Структура новоутвореної кістки стає більш грубішою. Слід відмітити, що ділянки кістки, безпосередньо прилеглі до імпланту, регенерують швидше.

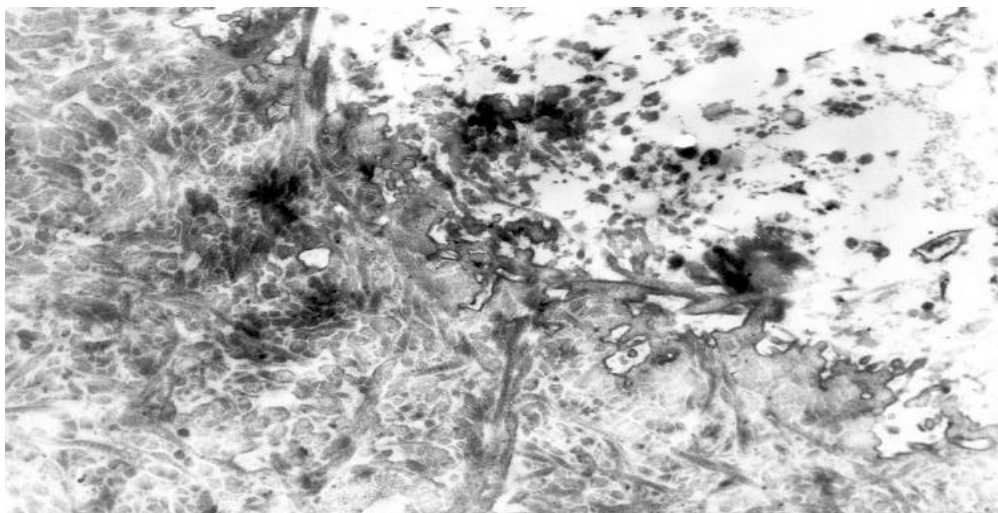


Рис. 3.1. Електронна мікрофотограма ретикулофіброзної тканини з пре-та остеобластами біля гранул ГАП та ТКФ, x10000

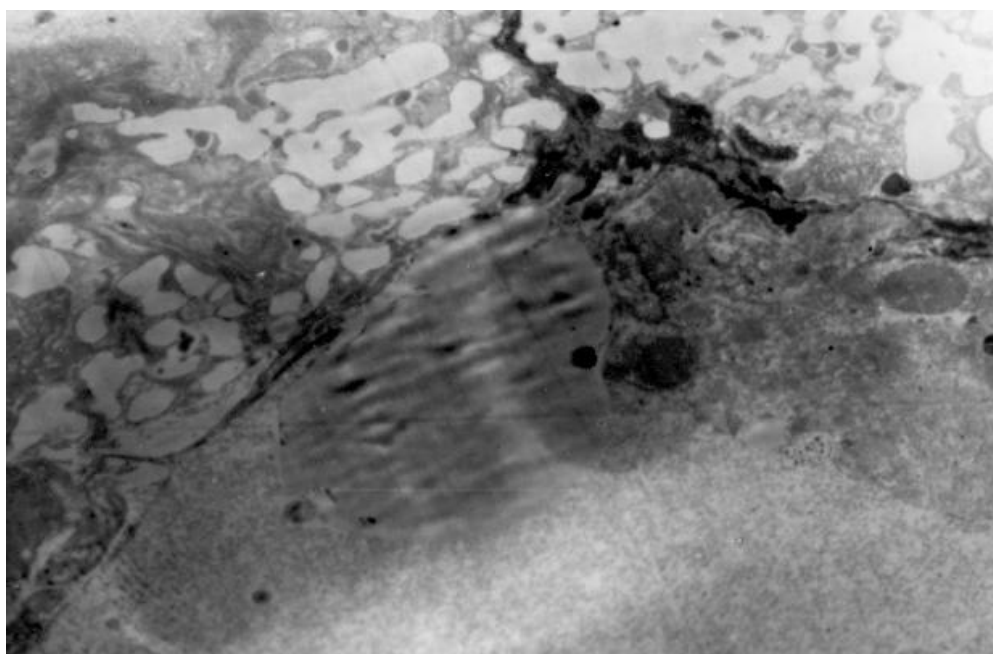


Рис. 3.2. Електронна мікрофотограма остеобластів, подосоми яких проникають у матеріал Біоміну, x10000

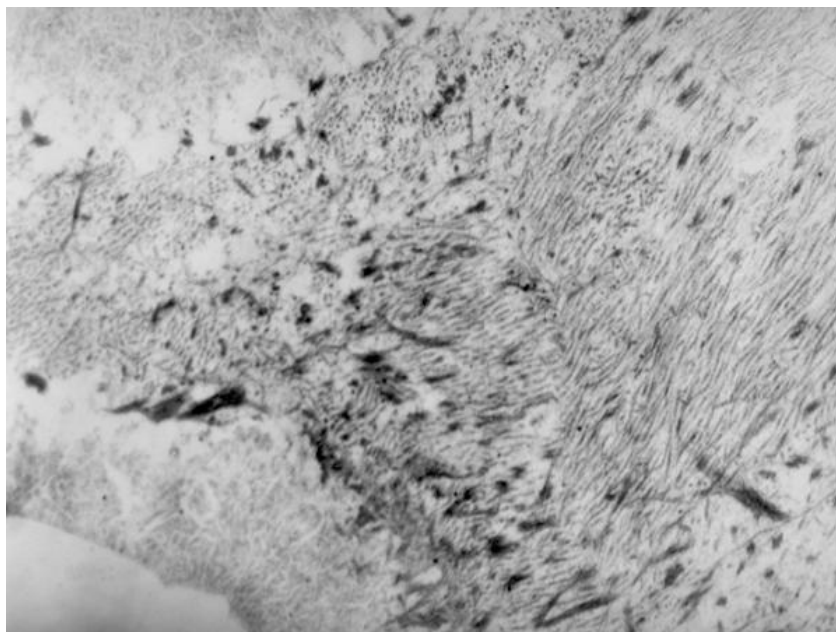


Рис. 3.3. Електронна мікрофотограма, зроблена на 4 тиждень після проведення операції по заміщенню кістки Біоміном. Безладно зорієнтовані маси (пучки) новоутворених колагенових волокон на межі з гранулами ГАП. Числені вогнища мінералізації колагенової тканини. x6500

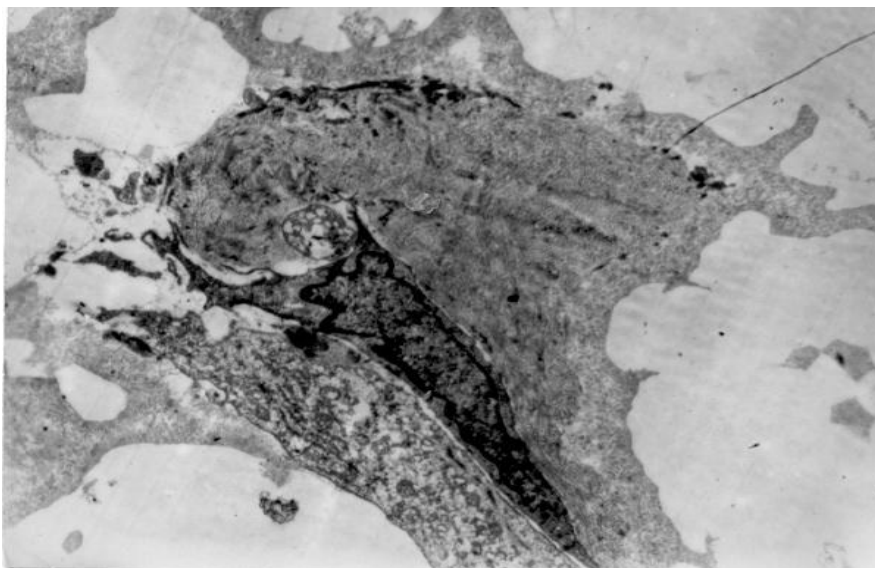


Рис. 3.4. Активна продукція колагенових волокон остеобластами з вогнищами мінералізації на межі з масами ГАП. Щільний остеобласт 3-го порядку поряд з "молодим" остеобластом. Резорбція ГАП. x6500

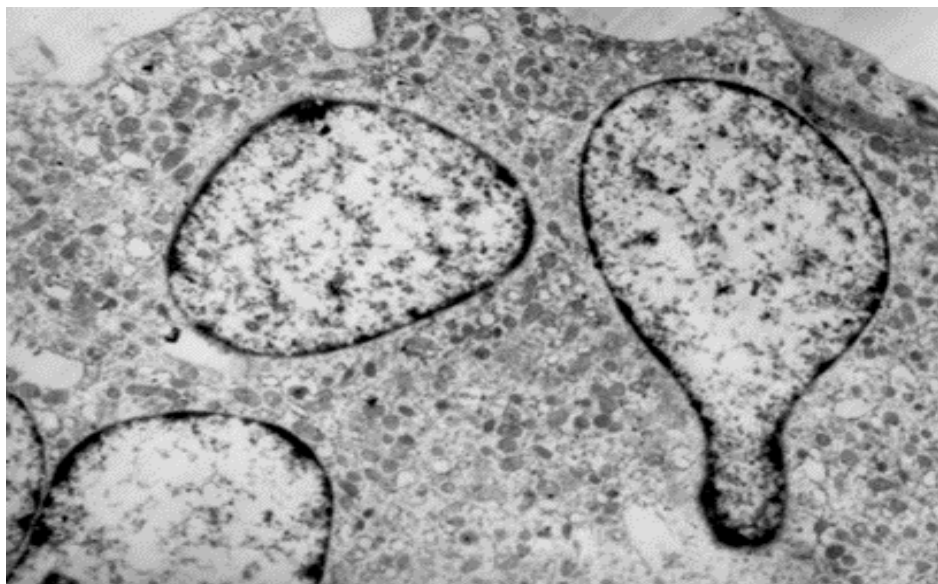


Рис. 3.5. "Молодий" багатоядерний остеокласт в новоутвореній кістковій тканині. x6500.

Через **8 тижнів** після операції, спостерігається нормально протікаюча перебудова кісткової тканини (Рис. 3.6). Зазначимо, що в деяких випадках при дослідженні кістки з імпантованим Біоміном процеси резорбції ГАП протікають повільніше і в 8-й тижневий строк видно значну кількість ГАП, проте пори заповнені кістковою тканиною.

При дослідженні біоптатів тканини, взятих у щурів через 8 тижнів із центральних ділянок імплантації, відмічені гранули керамічного матеріалу з розташованою між ними сполучною тканиною.

Таким чином, отримані дані ЕМ-дослідження свідчать про те, що Біомін стимулює репаративний остеогенез, особливо на периферії в місці контакту з кісткою. Ближче до центру репаративний остеогенез сповільнюється за рахунок формування сполучної тканини, що заважає подальшій перебудові Біоміну.

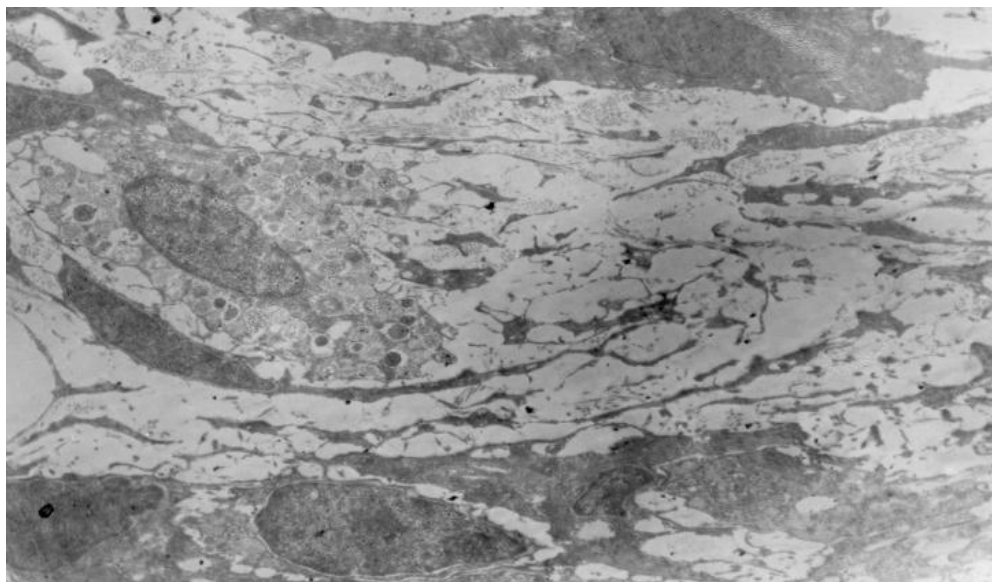


Рис. 3.6. Великогомілкова кістка щура з гранулами ГАП та фібробластами між ними, x6500.

Біокераміка Біомін має остеокондуктивність і здатність до osteointegration. Матеріал є біоактивним, що проявляється формуванням на його поверхні активних остеобластів і кісткової тканини. Навколо частинок Біоміну були відсутні запальні прояви і алергічна реакція, матеріал був сумісний з кістковою тканиною і кістковим мозком. Деструктивних порушень кісткового мозку навколо частинок Біомін не зафіксовано. На поверхні Біоміну розташовувалися остеобласти, що формують кісткову тканину. Матеріал, як і кісткова тканина, може частково піддаватися резорбції остеокластами, що також вказує на osteointegrative якості Біоміну.

Композитний матеріал Біомін зумовлює формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту, що сприяє більш динамічному неускладненому перебігу репаративного osteogenesis.

Отже, на підставі комплексу досліджень із залученням методів світлової та електронної мікроскопії доведено доцільність використання Біоміну, як імплантаційного матеріалу, що володіє osteointegrative якостями і стимулює репаративний osteogenesis у зоні дефекту кісткової тканини.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у наступних роботах: 456, 474

РОЗДІЛ 4

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК

4.1. Використання дифузно-зваженої МРТ для побудови та створення 3-мірної твердотільної 3D моделі кістки як об'єкту планування та тренінгу щодо визначення меж резекції пухлини при проведенні оперативного втручання

Тривимірне моделювання злоякісних та метастатичних пухлин кісток здійснювали за максимальним інтегральним периметром при суперпозиції її дифузійно-зваженого магнітно-резонансного зображення та зваженого за швидкістю об'ємного кровотоку комп'ютерно- томографічного зображення.

На персоніфікованій 3D моделі зони хірургічного втручання (Рис. 4.1) виконували доопераційне планування операції та хірургічний тренінг, який включав:

- вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу та топографо-анатомічного розташування новоутворення та зручності виконання інтраопераційних завдань (видалення пухлини, кісткової пластики або ендопротезування);
- планування лінії передбачуваної резекції кістки з максимальним збереженням інтактної кісткової тканини з дотриманням онкологічних принципів радикальності та абластичності;
- розрахунок оптимальної кількості необхідного пластичного матеріалу (біомін);
- тренування основних базових прийомів хірургічної техніки з можливістю отримання тактильного зворотнього зв'язку.

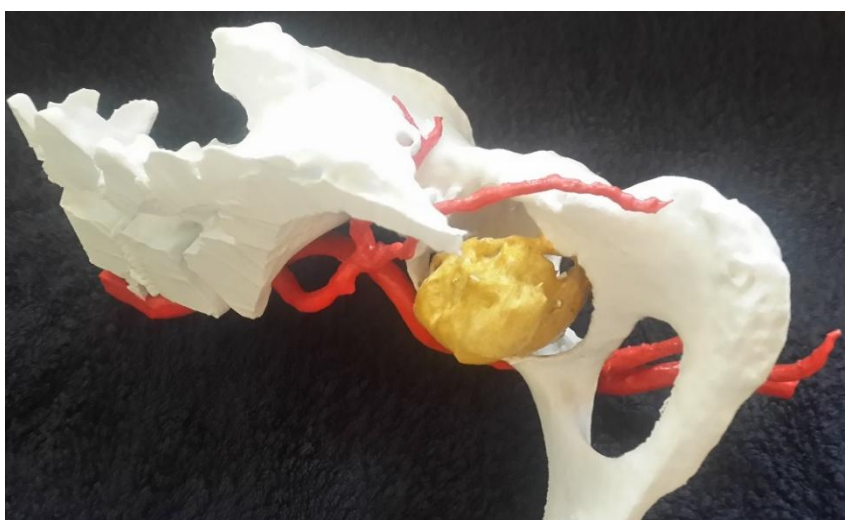


Рис. 4.1. 3D модель остеосаркоми кісток тазу

Наприклад, при резекції дистальної частини стегнової кістки: доступ від

передньо-внутрішньої межі верхньої та середньої третини стегна до верхньої третини гомілки; розкриття підколінної ямки; ревізія судинного пучка; розкриття Гунтеріва каналу; ревізія стегнової артерії, виділення ділянки діафіза стегнової кістки на передбачуваному рівні резекції та її пересічення; артротомія на рівні кріплення капсули суглоба до великогомілкової кістки; пересічення всіх зв'язок колінного суглоба і відсікання сухожилків литкових м'язів; виділення дистального відділу стегнової артерії.

Регулярне виконання основних базових прийомів хірургічної техніки на персоніфікованих 3D-моделях дозволяє автоматизувати психомоторний компонент, що дає можливість продуктивніше сконцентруватися на когнітивному забезпеченні операції, посилити ситуаційну поінформованість, тобто покращити сенсорне сприйняття елементів обстановки та оцінити їх значення для успішного проведення операції в цілому.

4.2 Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на первинні та метастатичні ураження кісток

На основі 3D-планування та тренувань операційні втручання виконані у 90 хворих на ПЗПК та метастатичні ураження скелету. Інтраопераційна верифікація створених 3D-моделей показала їх практично повну ідентичність прототипам по всіх операційно важливих розмірах (радіологічних розмірах пухлини, довжині артеріальних сегментів, калібру та товщині стінок судин); будови та синтопії прилеглих органів.

Зіставлення впливу варіантів планування та тренувань в групах дослідження та контрольних групах на показники якості ендопротезування представлено у таблицях 4.1 – 4.3.

Таблиця 4.1

Порівняння показників якості лікування хворих на остеосаркому

Критерії	Групи	
	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)
Довжина хірургічного розрізу	13,3±1,3 см	17,9±1,9 см
Крововтрата	0,3-0,5 л	1,0-1,4 л
Повне відновлення функцій кінцівки	4-5 тижнів	8-9 тижнів
Час операції	2,0-2,5 години	3,0-3,5 години
Перебування в стаціонарі післяоперації	8 діб	12 діб

Таблиця 4.2

Порівняння показників якості лікування хворих на хондросаркому

Критерії	Групи	
	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)
Довжина хірургічного розрізу	12,8±1,3 см	18,5±1,7 см
Крововтрата	0,3-0,4 л	1,0-1,3 л
Повне відновлення функцій кінцівки	4-5 тижнів	8-9 тижнів
Час операції	2,0-2,5 години	3,0-3,5 години
Перебування в стаціонарі післяоперації	9 діб	13 діб

Таблиця 4.3

Порівняння показників якості лікування хворих на метастатичні ураження кісток

Критерії	Групи	
	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)
Довжина хірургічного розрізу	14,1±1,4 см	18,2±1,8 см
Крововтрата	0,3-0,5 л	1,0-1,3 л
Повне відновлення функцій кінцівки	4-5 тижнів	8-9 тижнів
Час операції	2,0-2,5 години	3,0-3,5 години
Перебування в стаціонарі післяоперації	8 діб	12 діб

Представлені в таблиця дані свідчать, що доопераційне планування та тренування хірургічного втручання дозволило достовірно скоротити тривалість операції та, відповідно, інтраопераційну крововтрату, за рахунок чого знижувався ризик розвитку післяопераційних ускладнень та створювались засади для більш ефективного зниження інтенсивності больового синдрому (Рис.4.2 – 4.4).

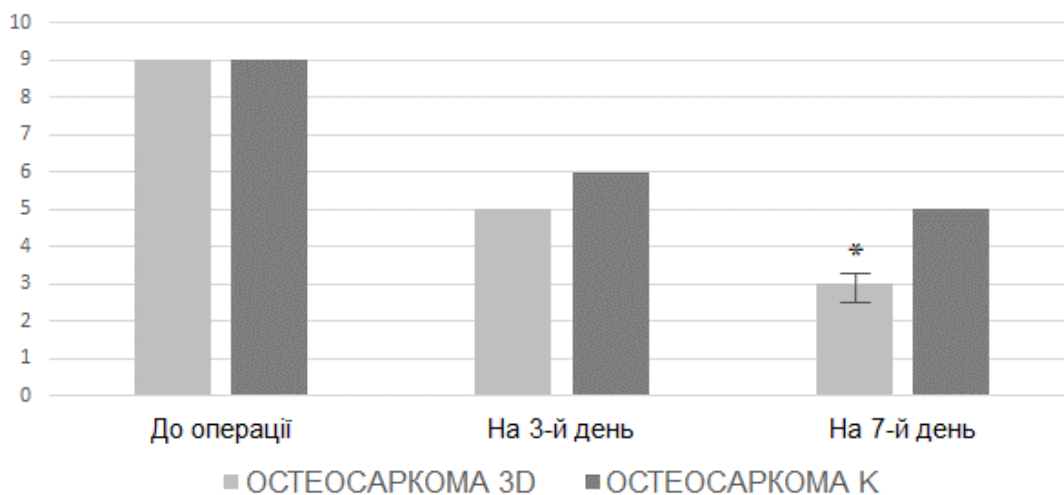


Рис. 4.2. Інтенсивність больового синдрому (ВАШ) у хворих на остеосаркому

Примітка. * – результати вірогідні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$)

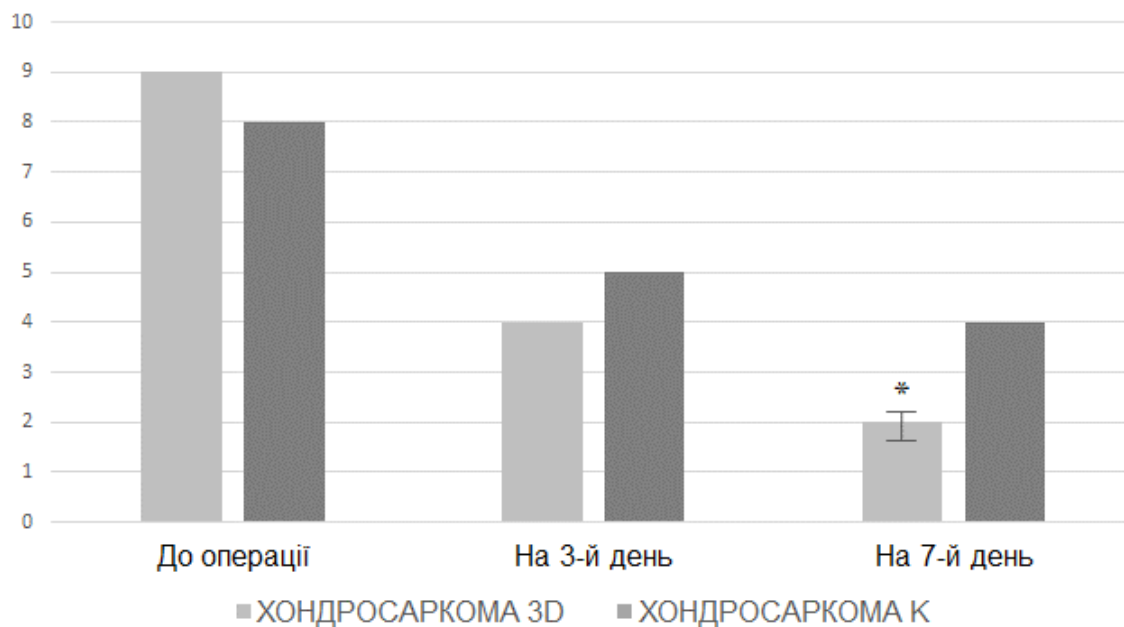


Рис. 4.3. Інтенсивність больового синдрому (ВАШ) у хворих на хондросаркому

Примітка. * – результати вірогідні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$)

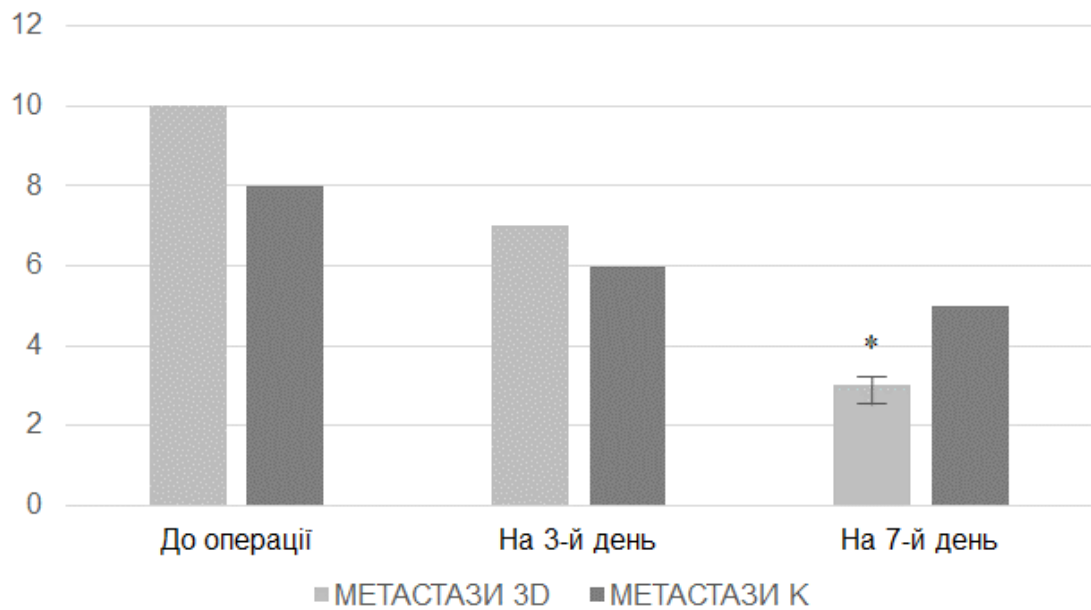


Рис. 4.4. Інтенсивність больового синдрому (ВАШ) у хворих на метастатичні ураження кісток.

Примітка. * – результати вірогідні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$)

4.3. Клінічні випадки із застосуванням ендопротезування

Ендопротезування кульшового та колінного суглобів у хворих проводили після резекції сегмента кістки з пухлиною, межі якої визначали за допомогою МДКТ-перфузіографії. Оптимальний розмір ендопротезу та спосіб його фіксації підбирали індивідуально для кожного хворого з огляду на дані рентгенографії, КТ або МРТ ураженої кістки. Для ендопротезування кульшового суглоба застосовували ендопротези фірм "Інмед" (Україна), "ZMR" (США), "Vagner" (США), "Kent Hip" (США) та колінного суглоба - "Інмед" (Україна), "Stryker" (США), "V.Link" (Німеччина). Під час ендопротезування використовували цементний тип фіксації. Розрахунок протяжності резекції сегмента кістки з пухлиною проводили за допомогою

МДКТ перфузіографії, а розрахунок розмірів ендопротезу - за даними рентгенографії або КТ ураженої кістки.

Щоб покращити клінічні результати хірургічного лікування первинних злоякісних пухлин та метастатичних уражень проксимального відділу стегнової кістки необхідно впроваджувати у клінічну практику персоналізовану імплантацію, яка враховує кінематику поперекового відділу хребта, відношення хребта та стегна, а також конституційну анатомію кульшового суглоба для максимально фізіологічного та біомеханічно надійного ендопротезування кульшового суглоба [433]. Завдяки покращенню та тривалому виживанню пацієнтів, що сприяє збільшенню навантаження на протези, висувуються вищі біомеханічні вимоги. Незважаючи на значне підвищення довговічності протезів завдяки постійному вдосконаленню, випадки ревізійних втручань через несправність імплантатів продовжують траплятися [431]. Також зберігаються механічні та інфекційні ускладнення, незважаючи на значний прогрес у цій галузі.

Завдяки створенню фізіологічного протеза кульшового суглоба (на основі анатомічної реставрації нативного) та оптимізації взаємодії компонентів під час повсякденної діяльності (вибір орієнтації чашки, яка відповідає гнучкості хребта), можна суттєво покращити клінічні результати.

Надзвичайно позитивною характеристикою спеціальних онкологічних протезів (Рис.4.5) є те, що приводити в рух штучний суглоб можна вже в першу добу після операції [433]. На другий день призначається лікувальна фізкультура у вигляді ізометричних вправ для м'язів кінцівок. Для цього пацієнт виконує легкі рухи в кульшовому суглобі, згинаючи і розгинаючи його. При цьому можна сідати в ліжку. А на другу-третю добу пацієнту рекомендується ходьба на невеликі відстані за допомогою милиць [432,433].



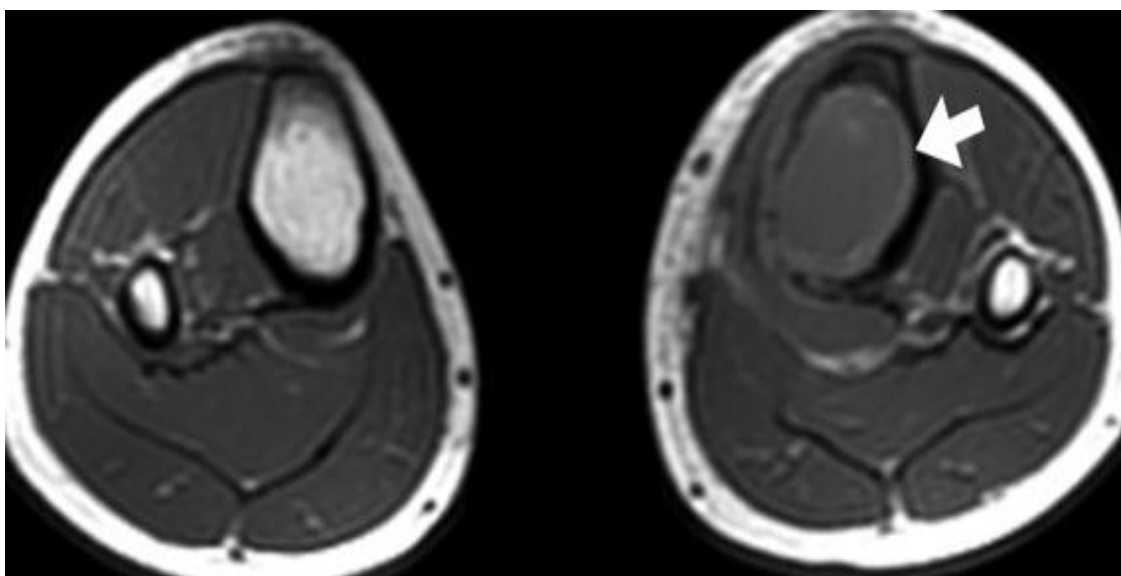
Рис. 4.5 Ендопротези кульшового суглобу

Клінічний випадок 1.Остеосаркома.

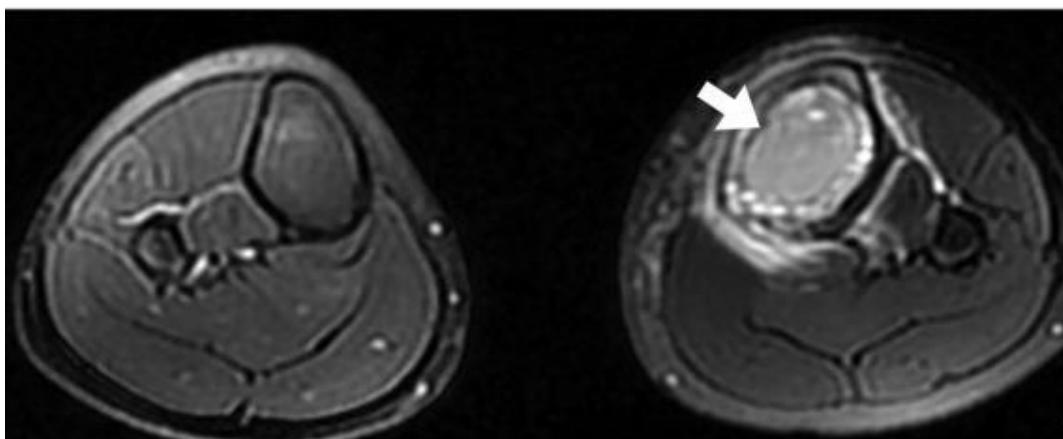
У КНП «Київська клінічна міська лікарня No 3» у вересні 2019 року поступив пацієнт Ф., 39 років, із підозрою на травматичне ушкодження лівої великогомілкової кістки. Встановлено діагноз: остеосаркома лівої великогомілкової кістки.

Проведено клінічне обстеження, яке виявило значне порушення функції лівої нижньої кінцівки, її вимушене положення в ліжку, практично відсутність активних рухів через значний больовий синдром і набряк, інтенсивність якого була оцінена в 9 балів за шкалою ВАШ. Явних порушень функцій м'язів і м'язового тонусу нижніх кінцівок не зафіксовано, але звернула на себе увагу достатньо значна м'язова атрофія. Хворий суб'єктивно відмітив втому через порушення сну внаслідок болю, із його слів — біль спочатку з'являвся час від часу фізичних навантажень, а згодом став постійним і турбував більше в кінці робочого дня. Насамкінець пацієнту довелося у ліжку займати вимушене положення, щоб уникнути загострення больових відчуттів.

Лабораторне дослідження визначило значне підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові до 663 од/л і рівня С-реактивного білка до 12,2 мг/мл, тоді як швидкість осідання еритроцитів і пухлинні маркери (включаючи рівні α -фетопротейну та карци-ноембріонального антигену) були в межах норми. Під час рентгенографії верхньої третини лівої гомілки діагностовано пухлинне утворення, деструктивні зміни з боку кісткової тканини гомілки подібні онколітичному ураженню (Рис. 4.6.).

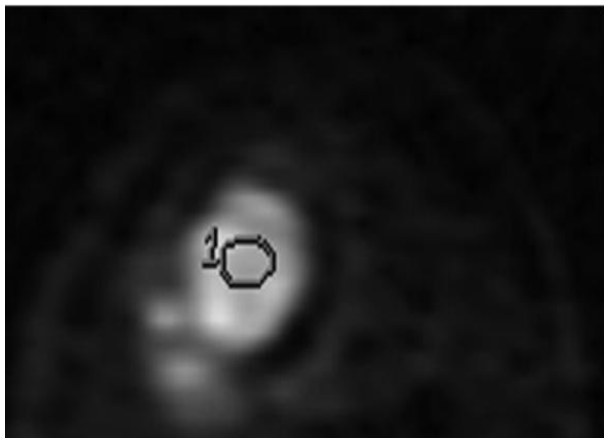


А

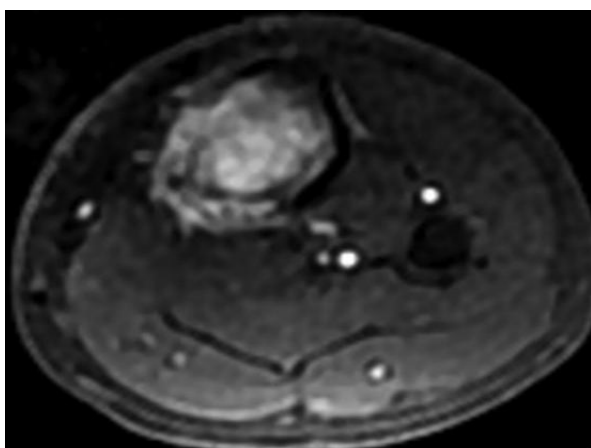


Б

Продовження рис.4.6.



В



Г

Рис. 4.6. Хворий Ф., 39 років. Остеосаркома лівої великогомілкової кістки. А – аксіальне T1ВІ, гіпоінтенсивна структура остеосаркоми (стрілка); Б - аксіальне T2ВІ, гіперінтенсивна структура (стрілка); В - аксіальне ДВІ, гіперінтенсивна структура з низьким значенням ІКД (обведена область: ІКД = $0,985 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$); Г - аксіальне T1ВІ з магнітоконтрастуванням, помітне збільшення кісткової маси.

Хворому проведено резекцію пухлини з подальшим заміщенням кісткового дефекту за допомогою кістково-замісної пластики. Застосування 3D моделі для передопераційного тренінгу хірургів дозволило раціонально обмежити травматизацію здорових тканин під час видалення пухлини, запобігти можливим ускладненням та оптимізувати час хірургічного втручання і таким чином мінімізувати крововтрату. Після операції у пацієнта повністю відновлено функцію лівої нижньої кінцівки, спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому в динаміці; відбулася нормалізація сну.

Клінічний випадок 2. Хондросаркома.

У КНП «Київська клінічна міська лікарня No 3» за направленням ЦРЛ м.Ніжин у січні 2020 року поступила пацієнтка Н., 75 років, із підозрою на перелом шийки стегна. Супутні захворювання: ІХС, дифузний кардіо-склероз, СН-І.

Проведено клінічне обстеження, яке виявило значне порушення функції правої нижньої кінцівки, її вимушене положення в ліжку, практично відсутність активних рухів через значний больовий синдром, інтенсивність якого була оцінена в 9 балів за шкалою ВАШ.

Явних порушень функцій м'язів і м'язового тонусу нижніх кінцівок не зафіксовано, але спостерігалась достатньо значна м'язова атрофія. Хвора суб'єктивно відмічала втому через порушення сну внаслідок болю, із її слів — біль спочатку з'являвся час від часу при фізичних навантаженнях, а згодом став постійним і турбував більше в кінці дня. Насамкінець пацієнтка відчула різке посилення больового синдрому після чого довелося у ліжку займати вимушене положення, щоб уникнути сильних больових відчуттів.

Лабораторне дослідження визначило підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові до 446 од/л і рівня С-реактивного білка до 17,3 мг/мл.

На рентгенограмі кісток тазу та обох кульшових суглобів виявлено перелом шийки правого стегна з ознаками деструктивних змін в вертельній ділянці стегна та шийки (Рис.4.7). Ділянки просвітлення в шийці від 1,5 до 2,0 см, кісткова тканина неоднорідна, структура кістки розмита, виявляються ділянки порушення кортикального шару, на всіх ділянках має місце системний дистрофічний остеопороз.



Рис. 4.7. Хвора Н., 75 років. Хондросаркома G3 правої стегнової кістки.

Під час операції проведено ретельне видалення патологічно змінених тканин. Прийняте рішення щодо проведення цементного протезування протезом з подвійною голівкою, що значно скоротило термін оперативного втручання. Всі забрані тканини під час операції відправлено на морфологічне дослідження. Встановлено діагноз первинного пухлинного ураження проксимального відділу стегнової кістки та верифіковано пухлину – періостальну хондросаркому G3.

В даному випадку тактика щодо плану операції повністю співпадає з необхідними вимогами до онкологічних оперативних втручань. На рентгенограмі проведених після хірургічного втручання, візуалізується

встановлений ендопротез кульшового суглобу (Рис.4.8). Анатомічні орієнтири та співвідношення між кістками даної ділянки збережені.



Рис. 4.8. Рентгенограма проксимального відділу правого стегна після операції.

Після операції у пацієнтки повністю відновлено функцію правої нижньої кінцівки та кульшового суглоба. Усунуто больовий синдром, відбулася нормалізація сну, хвора відчула повернення бадьорості; індекс якості життя хворої, в цілому, значно покращився: якщо до лікування цей показник був на рівні 7,0 балів, то після операції підвищився до 11,5 балів за шкалою QLQ-C30 (Рис.4.9.)

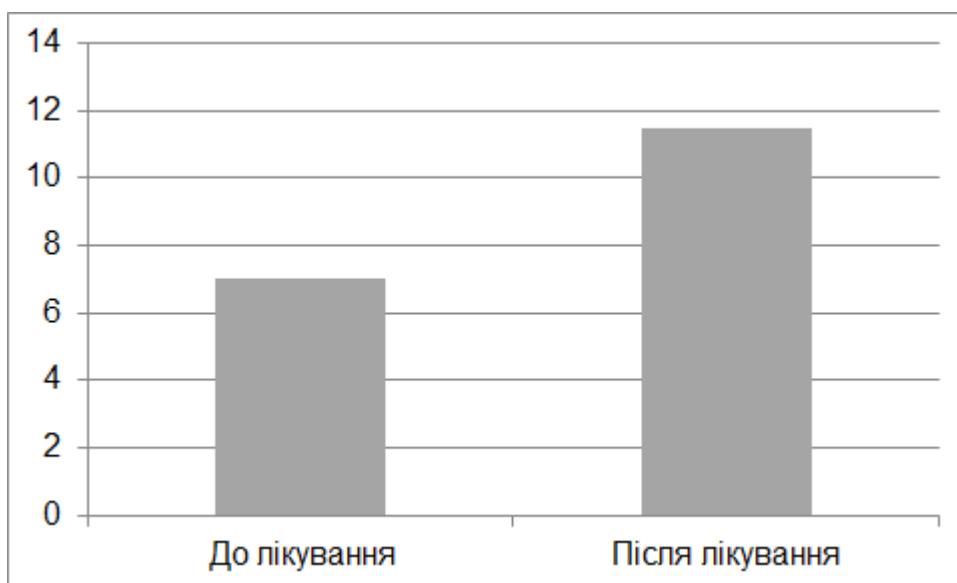


Рис. 4.9. Індекс якості життя хворої Н (QLQ-C30) у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

Клінічний випадок 3. Метастаз колоректального раку у стегнову кістку

Хворий 78 років доставлений до лікарні по швидкій допомозі з діагнозом перелом стегна. Скарги при поступленні на значний больовий синдром у ділянці верхньої третини правого стегна. Кінцівка знаходилась у вимушеному положенні, стані зовнішньої ротації з неможливістю проводити активні рухи. Проведені лабораторні та інструментальні методи дослідження.

На рентгенограмі верхньої третини стегна виявлено патологічний перелом підвертельної ділянки стегна з яскравими ознаками деструктивних змін та патологічною установкою (Рис.4.10). У місці перелому має місце значна деструкція кісткової тканини, яка поширюється на весь поперечник стегнової кістки, візуалізуються мілкі фрагменти кортикального шару та ділянка малого вертлюга з явищами значного остеопорозу. Обсяг пухлинного ураження кістки складає від 2,0 до 3,0 см.

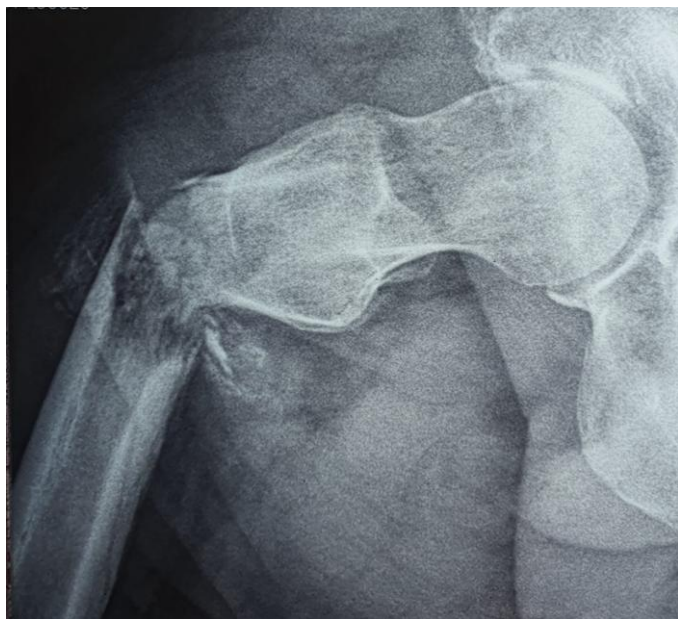


Рис. 4.10. Пацієнт К, 78 років. Метастатичне ураження та патологічний перелом підвертельної ділянки правого стегна.

З анамнезу захворювання відомо, що хворий відмічав періодичні болі у даній ділянці останні 4-5 місяців, але не звертав на це уваги. Зі слів хворого нога зламалася спонтанно коли він стояв, тобто травматичного аспекту не було. Але треба зауважити що анамнестично, ще за півроку до появи вищевказаних скарг у хворого було проведене колоноскопичне хірургічне втручання з видаленням аденокарциноми сигмоподібної кишки.

Прийняте рішення щодо проведення паліативної операції у вигляді інтрамедулярного стабільно-функціонального остеосинтезу. Під час операції проведено забір матеріалу для патогістологічного дослідження (верифікації) і згодом встановлено діагноз: метастаз аденокарциноми кишківника.

На рентгенограмі після проведеного оперативного втручання (Рис.4.11) бачимо стабільну фіксацію ділянки перелому, що дало змогу максимально швидко активізувати функції кінцівки.

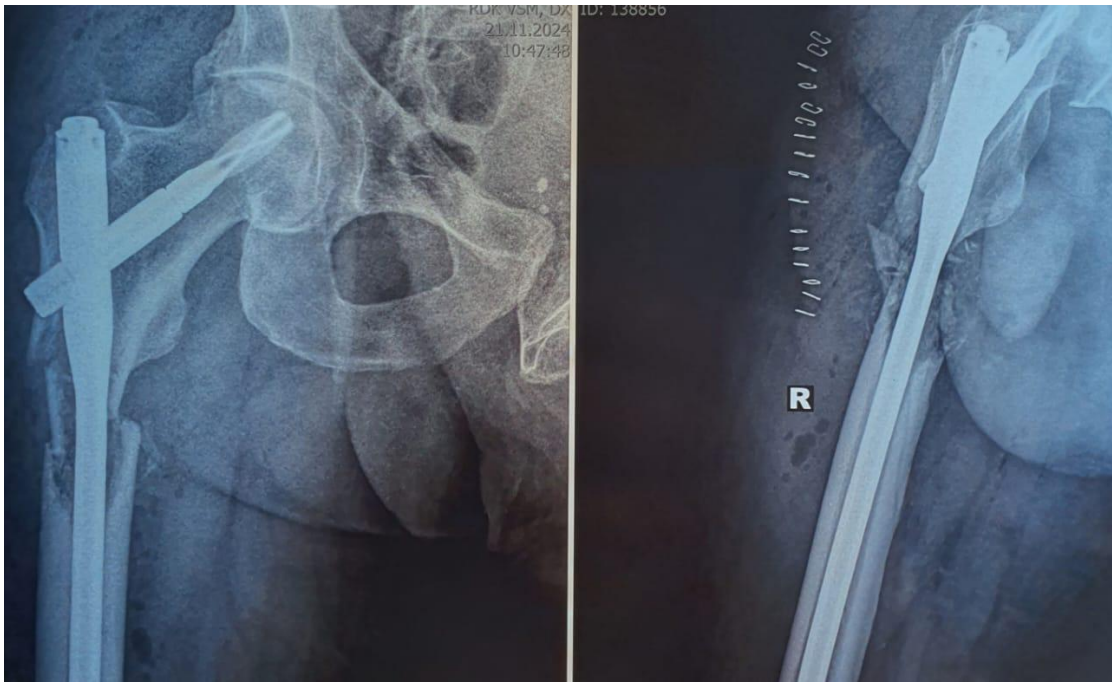


Рис. 4.11. Інтрамедулярний стабільно-функціональний остеосинтез

Клінічний випадок 4. Метастаз раку передміхурової залози.

У Київську клінічну міську лікарню №3 з Київського міського клінічного онкологічного центру в серпні 2021 року направлений пацієнт Н., 56 років, з підозрою на перелом шийки правої стегнової кістки. Основний діагноз: «Ср. простати р Т3N1M1 – IV стадія, клін.група IV (Ацинарна аденокарцинома передміхурової з-зи, Gleason score 5+5=10, недиференційована (G4), прогностична група V)». Супутні захворювання: анемія легкого ступеня. ІХС, дифузний кардіосклероз, СН-I, еритематозна гастропатія.

Проведено клінічне обстеження, яке виявило значне порушення функції правої нижньої кінцівки, її вимушене положення в ліжку, практично відсутність активних рухів на тлі значного больового синдрому, інтенсивність якого була оцінена у 9 балів за шкалою ВАШ. Хворий суб'єктивно відмітив втому через порушення сну внаслідок болю. Зі слів хворого – під час прогулянки оступився і одразу відчув різкий біль в ділянці правого кульшового суглобу і через біль не зміг далі вільно рухатися, відчув оніміння

по правій латеральній поверхні стегна, згодом – у ліжку займав вимушене положення для запобігання загостренню больових відчуттів.

Лабораторне дослідження виявило рівень лужної фосфатази в сироватці крові на рівні 688 одиниць/л і рівень С-реактивного білка 14,4 мг/мл, швидкість осідання еритроцитів була в межах норми.

Рентгенографія верхньої третини правого стегна виявила черезвертлюговий перелом з уламками та деструктивні зміни з боку кісткової тканини стегна подібні метастатичному ураженню (Рис.4.12).



Рис. 4.12. Рентгенограма верхньої третини правого стегна. Патологічний перелом та метастаз.

На клінічному розборі колегіально узгоджено діагноз: "Патологічний черезвертлюговий перелом правої стегнової кістки зі зміщенням відламків, вірогідна наявність метастазу у місці перелому". Прийнято рішення: використовуючи дані спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), виготовити 3D модель відтворення процесу патологічного перелому (Рис.4.13.) та провести тренувальне оперативне втручання на штучній кістці, в ділянці майбутнього оперативного втручання та скласти план майбутнього

оперативного втручання, після чого провести хірургічне лікування - тотальне ендопротезування правого кульшового суглоба.



Рис. 4.13. 3D-модель верхньої третини правого стегна. Патологічний перелом і метастаз.

3D-моделювання та тренінг проведені за участю двох хірургів, які згодом виконували операцію: під час тренінгу оцінено просторові характеристики та об'єм пухлинного ураження ділянки кульшового суглоба, оцінено ризики та розроблено запобіжну тактику попередження можливого ушкодження судин та нервів під час втручання, пропрацьовано хірургічні доступи до пухлини.

Хірургічне втручання: пацієнта укладено на операційний стіл в положенні на здоровому боці, використана безперервна спинномозкова дуральна анестезія. Виконаний хірургічний доступ завдовжки до 20 см.

Пошарово розкриті підлежачі тканини: шкіра, підшкірна клітковина, фасція. Під час втручання проводився ретельний гемостаз. Тупо та гостро роз'єднані підлежачі м'язеві структури, виділено місце патологічного перелому. Уламки мобілізовані. У полі зору хірургічного втручання пухлина вражала навколишні м'які тканини і мала нечіткі кордони. Згодом пухлина (Рис.4.14), та прилеглі тканини – навколишні уражені м'язи – були ретельно видалені до візуально-здорової тканини. Рана промита розчинами антисептиків та висушена.

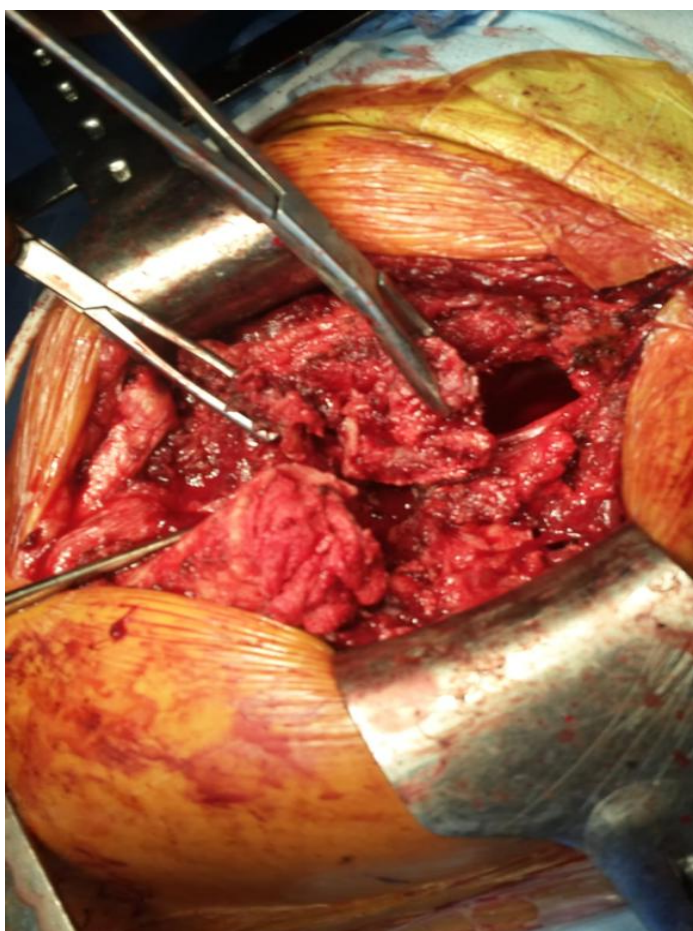


Рис. 4.14. Видалення метастатичної пухлини проксимальної ділянки стегнової кістки

Проведено тотальне ендопротезування правого кульшового суглоба немодульним протезом – ревізійним індивідуальним імплантом цементного типу фіксації (EVOLUTIS), призначеним для використання при значних пухлинних ураженнях (Рис.4.15.). Протез імплантували в медулярний канал

стегнової кістки і фіксували кістковим цементом. Після відповідної підготовки вертлюгової западини на кістковий цемент встановлено пластиковий лайнер відповідного розміру з урахуванням всіх кутів співвідношення у кульшовому сулобі, щоб запобігти в подальшому вивиху ендопротезу. Після відновлення кульшової суглоб перевіряли на повноту та задовільність рухів. Рану багаторазово промивали перекисом водню та фізіологічним розчином. Під м'язевий шар рани встановили дренажі трубки, та пошарово ушивали наглухо.

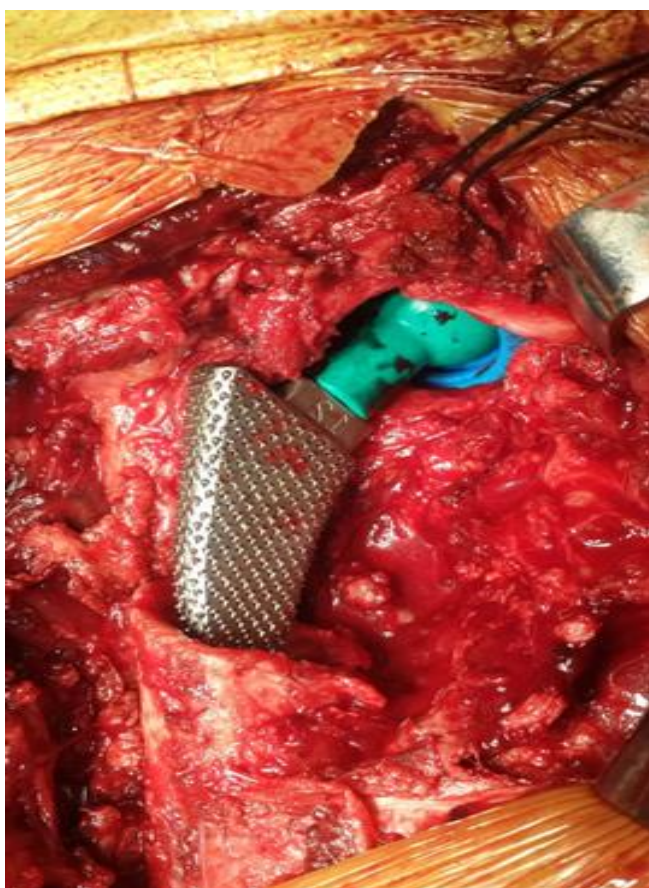


Рис. 4.15. Встановлення онкологічного ендопротезу кульшового суглоба.

Застосування 3D моделі для передопераційного тренінгу хірургів дозволило раціонально обмежити травматизацію здорових тканин під час видалення пухлини, запобігти можливим ускладненням та оптимізувати час хірургічного втручання і таким чином мінімізувати крововтрату.

Після операції у пацієнта повністю відновлено функцію правої нижньої кінцівки та кульшового суглоба. Усунуто больовий синдром, про що свідчать показники візуальної аналогової шкали болю (ВАШ), спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому в динаміці (Рис.4.16).; відбулася нормалізація сну, хворий відчув повернення бадьорості, повністю відновилися працездатність.

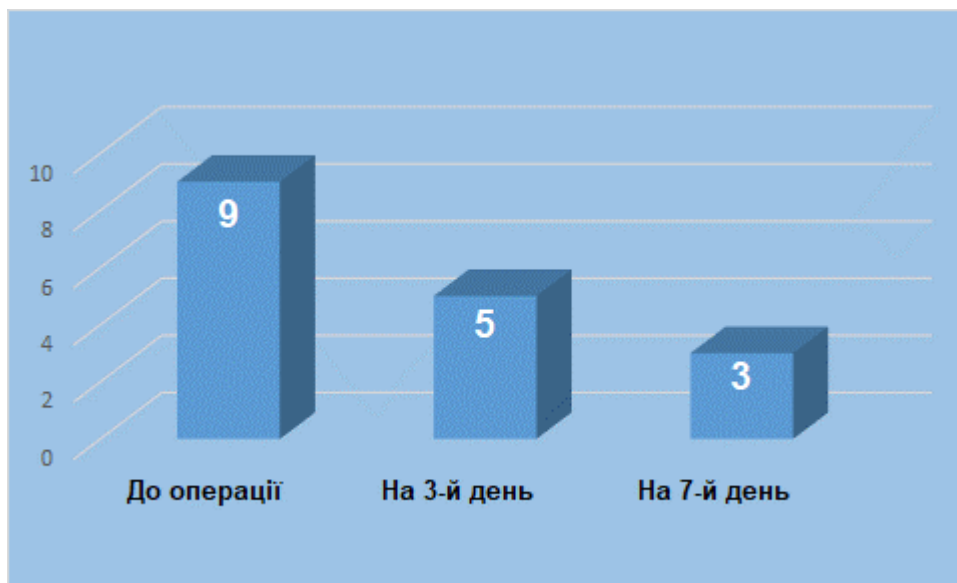


Рис. 4.16. Оцінка в динаміці інтенсивності больового синдрому, бали (ВАШ)

Після операції контрольна рентгенограма показала доволіне анатомічне співвідношення імплантата та відсутність ускладнень з сторони кісткової тканини. (Рис.4.17). На 7-й день після операції хворий переведений для проведення лікування основного захворювання у Київський міський клінічний онкологічний центр.



Рис 4.17. Рентгенограма ділянки кульшового суглоба після протезування з встановленим спеціальним онкологічним ендопротезом

Таким чином, застосування 3D-моделювання патологічного вогнища, відповідне просторове планування операції та хірургічний тренінг забезпечують достовірно кращі результати лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток, про що свідчать наведені дані безпосередніх результатів комплексного лікування, а також клінічні випадки.

4.4. Найближчі результати лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток

4.4.1. Оцінка функціонального стану хворих

До та після проведення хірургічного лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток проведена оцінка функціонального стану кінцівок з використанням міжнародної шкали MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) [479], що враховує такі параметри: больовий синдром, функцію кінцівки, емоційну оцінку пацієнтом необхідності використання ортезу та/або додаткових засобів опори, довжину прогулянки та ходу.

Так, при оцінці функціонального стану хворих на остеосаркому нижніх кінцівок до лікування медіана суми у балах склала 15,5 в групі дослідження (n=28) та 8,5 в групі контролю (n=29), через 6 тижнів після операції – 17,5 та 12,2 бали відповідно (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Показники функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на остеосаркому в динаміці (шкала MSTS)

Групи спостереження	До лікування	Через 6 тижнів	Через 12 тижнів
Остеосаркома 3D	15,5 ± 2,2	17,5 ± 2,4	19,7 ± 2,0*
Остеосаркома К	8,5 ± 1,8	12,2 ± 1,4	18,5 ± 1,8*

Примітка. * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування, ($p < 0,05$)

Натомість через 12 тижнів після хірургічного втручання у порівнянні з вихідними даними оцінка показала, що функціональний стан кінцівок у хворих значно покращився як у групі дослідження, так і у групі контролю, адже медіана в балах зросла до 19,7 та 18,5 відповідно (різниця показників між групами статистично не достовірна). Але слід зазначити, що у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS зріс на 69,6% , а в групі контролю на 85,0% у порівнянні з показником до хірургічного втручання ($p < 0,05$).

Показник функціонального стану кінцівки до лікування у хворих на хондросаркому склав 11,0 балів в групі дослідження (n=27) та 9,5 у групі контролю (n=29), через 6 тижнів після операції – 16,5 та 12,5 бали, відповідно; через 12 тижнів після хірургічного втручання медіана у балах зросла до 21,0 та 14,5, відповідно. Але звертає на себе увагу той факт, що у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки на 12 тижні

спостереження був на 6,5 бали вищим, ніж у групі контролю та на 10 балів, що становить 90,9%, вищим ніж до хірургічного лікування ($p < 0,05$). Тим часом, у групі контролю показник функціонального стану кінцівки зріс на 5 балів, тобто на 52,6% у порівнянні з вихідним значенням (табл.4.5).

Таблиця 4.5.

Показники функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на хондросаркому в динаміці.

Групи спостереження	До лікування	Через 6 тижнів	Через 12 тижнів
Хондросаркома 3D	$11 \pm 1,4$	$16,5 \pm 1,8$	**21,0 $\pm$ 2,0*
Хондросаркома К	$9,5 \pm 1,2$	$12,5 \pm 1,6$	$14,5 \pm 1,8^*$

Примітки: * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування; ** – результати достовірні у порівнянні з даними контрольної групи ($p < 0,05$).

При оцінці функціонального стану кінцівок хворих на метастатичні ураження кісток до лікування медіана склала 9,5 балів у групі дослідження та 10,5 у групі контролю, через 6 тижнів після операції – 13,5 та 14,5 балів, відповідно (табл.4.6).

Таблиця 4.6.

Показники функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на метастатичні ураження кісток в динаміці

Групи спостереження	До лікування	Через 6 тижнів	Через 12 тижнів
Метастази 3D	$9,5 \pm 1,6$	$13,5 \pm 1,8$	**21,5 $\pm$ 2,4*
Метастази К	$10,5 \pm 1,4$	$14,5 \pm 1,4$	$16 \pm 1,2^*$

Примітки: * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування; ** – результати достовірні у порівнянні з даними контрольної групи ($p < 0,05$).

Натомість через 12 тижнів після хірургічного втручання функціональний стан кінцівок у хворих покращився як у групі дослідження, так і у групі контролю, у порівнянні з вихідними даними і зросли до 21,5 та 16,0 балів, відповідно (різниця показників між групами статистично достовірна, $p < 0,05$). Варто підкреслити, що у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS зріс на 126,3% , а у групі контролю на 52,4% у порівнянні з показником до хірургічного втручання.

Спираючись на отримані дані, можна зробити висновок, що хірургічне лікування хворих на первинні злоякісні пухлини та метастатичні ураження кісток є високоефективним з точки зору покращення функціонального стану кінцівок. При цьому слід звернути увагу на те, що у хворих на хондросаркому та метастатичні ураження кісток, які були прооперовані після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, були зафіксовані значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю.

4.4.2.Післяопераційні ускладнення ендопротезування в групах клінічного моніторингу та їх лікування

В процесі лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлинні ураження кісток, зокрема із встановленням спеціальних онкологічних протезів, не рідкістю є післяопераційні ускладнення, про що постійно згадується у сучасних публікаціях [480-482]. Найчастіше ускладнення – це перипротезні інфекції, питома вага яких доходить до 20%, а загальна частота ускладнень після видалення пухлинних вогнищ кінцівок та встановлення ендопротезів у різних когортах хворих сягає 47% [481]. До найбільш розповсюджених ускладнень ендопротезування належать перипротезні інфекції, асептична нестабільність ніжки ендопротеза,

переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза, руйнування конструкції ендопротеза, рецидиви пухлини в процесі лікування [482].

У хворих на остеосаркому в процесі лікування були зафіксовані ускладнення ендопротезування, зокрема у групі дослідження: перипротезні інфекції – у 3 пацієнтів, асептична нестабільність ніжки ендопротеза – у 1 пацієнта, переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза – у 2 хворих, руйнування конструкції ендопротеза у 1 пацієнта та рецидив пухлини у 1 хворого, у 20 пацієнтів ускладнень ендопротезування не було (рис.4.18).

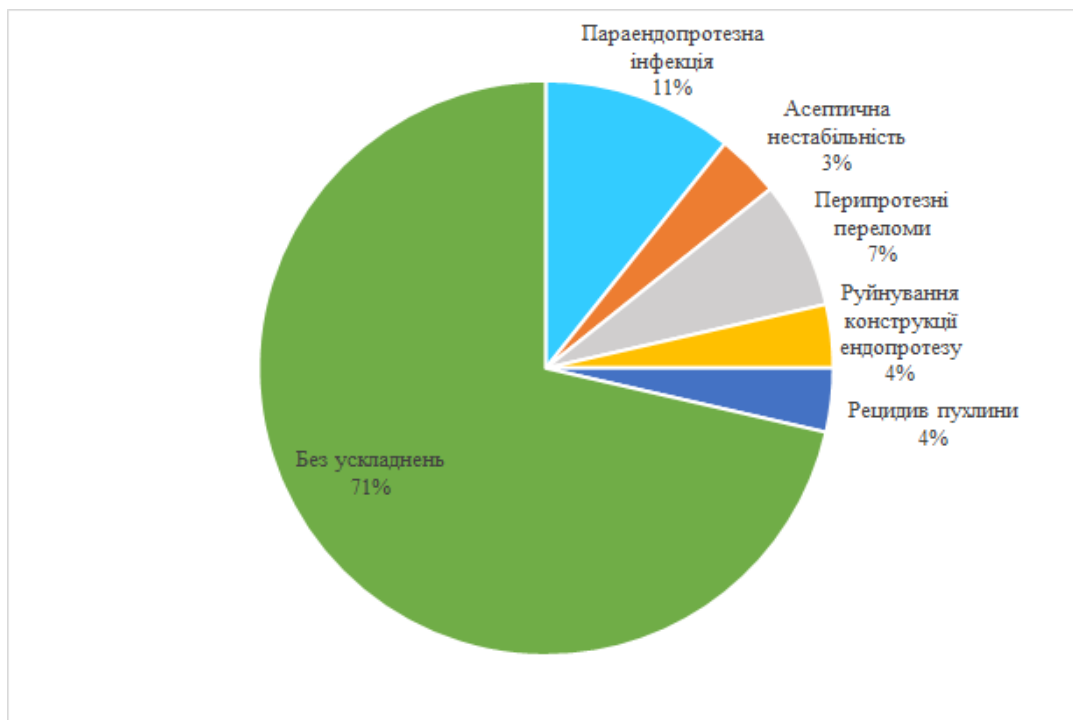


Рис.4.18.Післяопераційні ускладнення у хворих на остеосаркому та їх питома вага (%) в групі дослідження 1

В групі контролю перипротезні інфекції розвинулись у 6 хворих, асептична нестабільність – у 1 пацієнта, переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза – у 2 хворих, руйнування конструкції ендопротеза – у 1

пацієнта та рецидив пухлини у 3 хворих, у 16 пацієнтів ускладнень ендопротезування не було (рис.4.19).

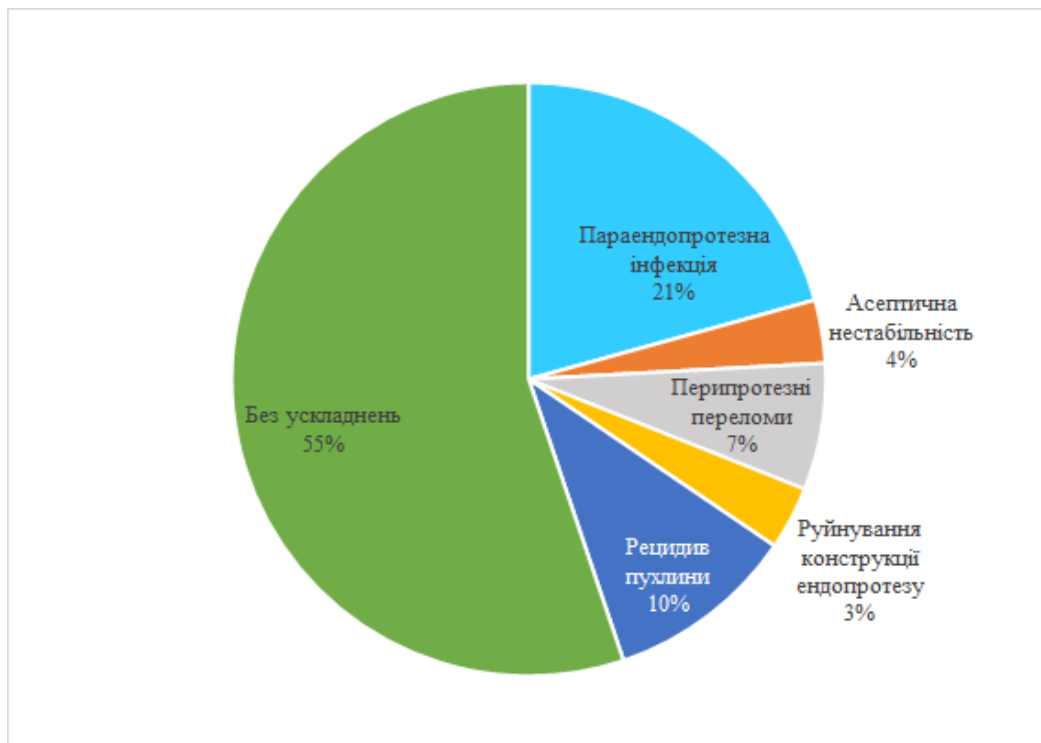


Рис.4.19.Післяопераційні ускладнення у хворих на остеосаркому та їх питома вага (%) в групі контролю 1

У хворих на хондросаркому в групі дослідження перипротезні інфекції розвинулись у 3 хворих, асептична нестабільність – у 3 пацієнтів, переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза – у 1 хворого, руйнування конструкції ендопротеза – у 1 пацієнта та рецидив пухлини – у 2 хворих, у 19 пацієнтів ускладнень ендопротезування не було. В групі контролю в процесі лікування також були зафіксовані ускладнення ендопротезування: перипротезні інфекції – у 5 пацієнтів, асептична нестабільність – у 3 пацієнтів, перипротезні переломи – у 2 хворих, руйнування конструкції ендопротеза – у 1 пацієнта та рецидиви пухлини у 2 хворих, не було ускладнень у 14 пацієнтів (рис.4.20, 4.21).

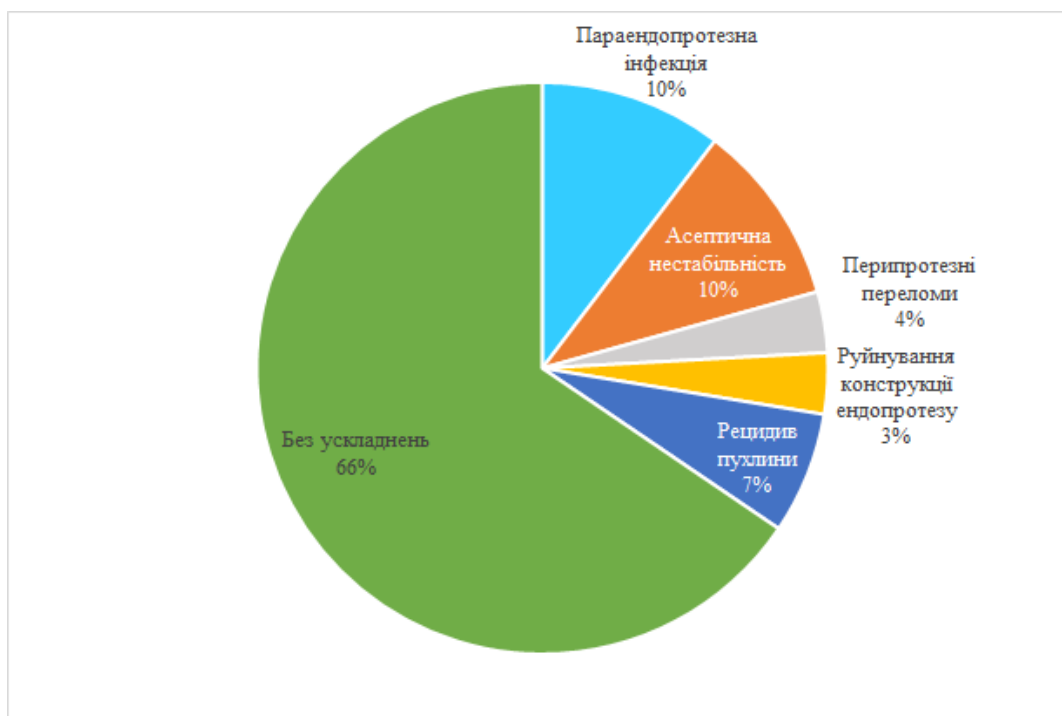


Рис.4.20.Післяопераційні ускладнення у хворих на хондросаркому та їх питома вага (%) в групі дослідження 2

У хворих на метастатичні ураження кісток в процесі лікування були зафіксовані ускладнення ендопротезування, зокрема у групі дослідження: перипротезні інфекції – у 3 пацієнтів, асептична нестабільність ніжки ендопротеза – у 1 пацієнта, перелом кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза – у 1 хворого, руйнування конструкції ендопротеза у 2 пацієнтів, у 23 пацієнтів ускладнень ендопротезування не було (рис.4.22).

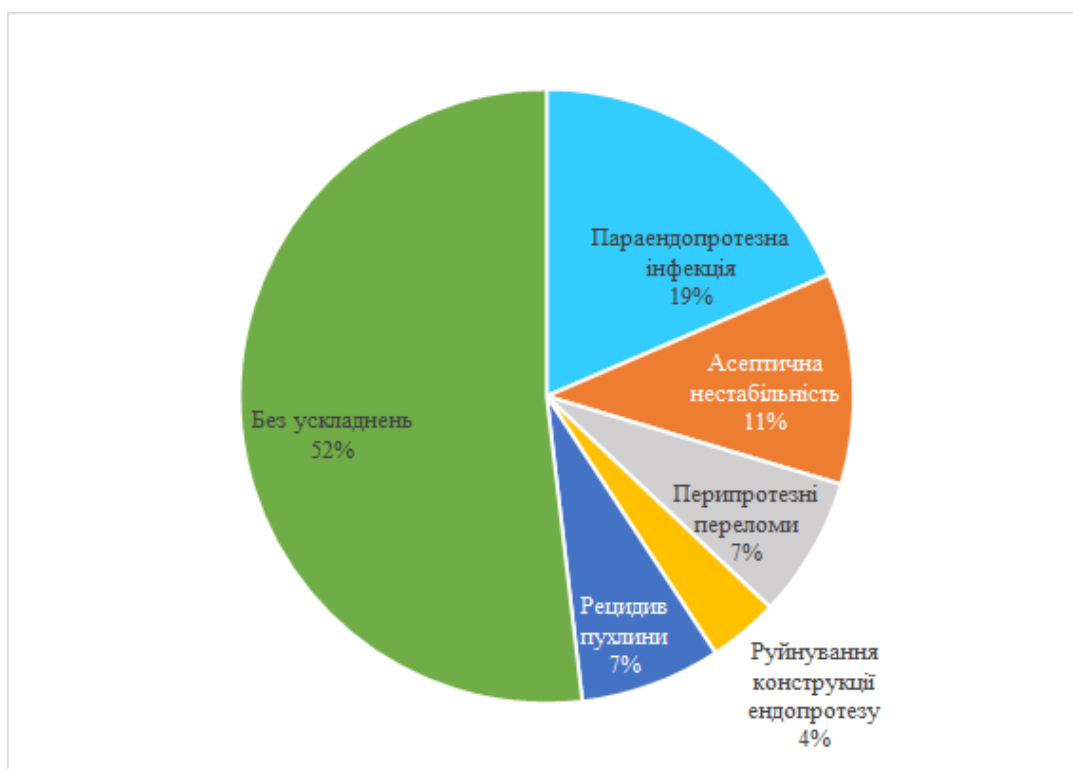


Рис.4.21.Післяопераційні ускладнення у хворих на хондросаркому та їх питома вага (%) в групі контролю 2

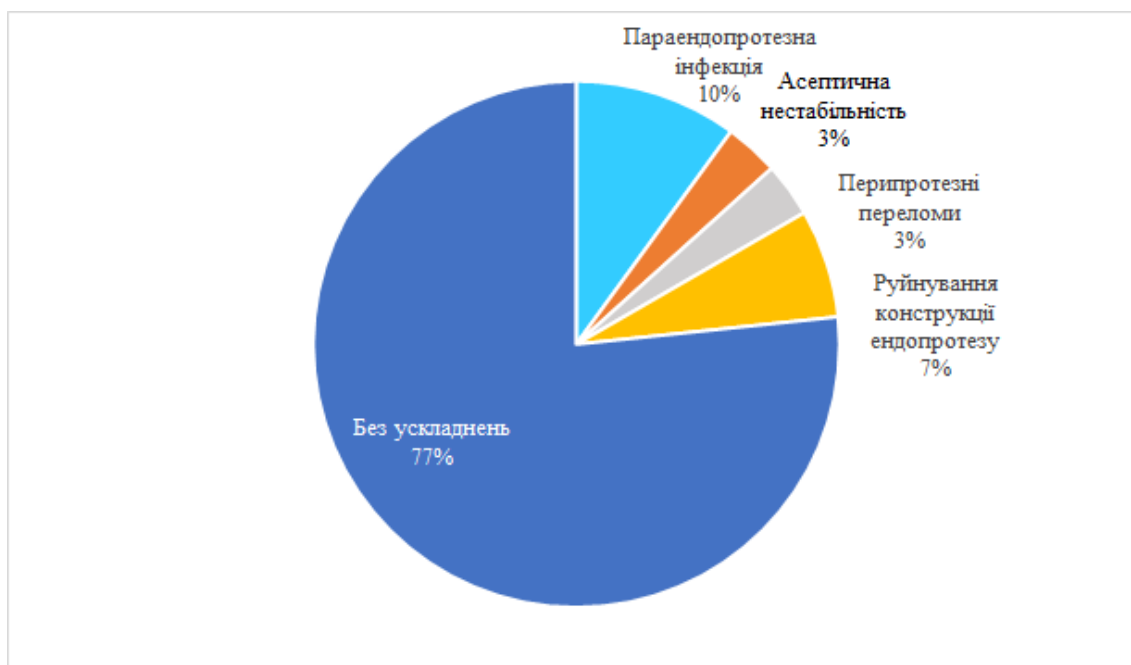


Рис.4.22.Післяопераційні ускладнення у хворих на метастатичні ураження кісток та їх питома вага (%) в групі дослідження 3

В групі контролю перипротезні інфекції розвинулись у 5 хворих, асептична нестабільність – у 3 пацієнтів, переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза – у 2 хворих, руйнування конструкції ендопротеза у 2 пацієнтів, у 18 пацієнтів ускладнень ендопротезування не було (рис.4.23).

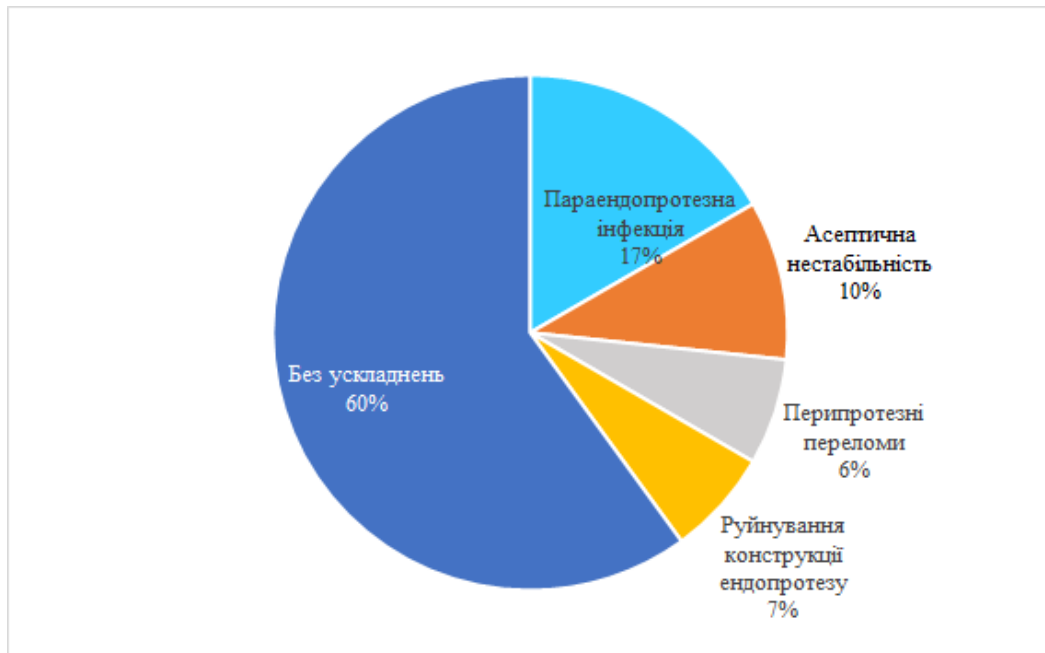


Рис.4.23.Післяопераційні ускладнення у хворих на метастатичні ураження кісток та їх питома вага (%) в групі контролю 3

Всім пацієнтам з ускладненнями ендопротезування проведене відповідне лікування: при перипротезних інфекціях призначено діаліз і тривалі курси антибіотикотерапії в 14 випадках, в 11 випадках виконано видалення ендопротеза і встановлення металоцементного “спейсера” з наступним реендопротезуванням; при асептичному розхитуванні ніжки ендопротеза реендопротезування виконано в 5 випадках, металоостеосинтез перипротезного перелому кістки за допомогою накісткової пластини і дротяного серкляжа виконаний в 12 випадках, у 8 випадках виконано реендопротезування суглоба у зв’язку з руйнуванням конструкції ендопротеза; при рецидивах пухлини в 6 випадках виконано видалення

рецидиву, в 2 випадках – ампутацію кінцівок на рівні середньої третини стегна. Після проведення своєчасних та повноцінних лікувальних заходів вищезазначені ускладнення були усунуті.

Таким чином, отримані дані свідчать, що в групах клінічного моніторингу, у яких було проведене 3D моделювання та хірургічний тренінг, була значно менша питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування. А саме, в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) частка перипротезних інфекцій була 11%, а в групі контролю досягла 21%, рецидиви пухлин в групі дослідження були у 4% хворих, в групі контролю – у 10%. Загальна питома вага пацієнтів з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 1 склала 29%, в групі контролю 1 – 45%.

У групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) частка перипротезних інфекцій склала 10%, а в групі контролю 2 досягла 19%, перипротезні переломи в групі дослідження були у 4% хворих, в групі контролю – у 7%. Загальна питома вага пацієнтів з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 2 склала 34%, в групі контролю 2 – 48%.

В групі дослідження 3 (Метастази 3D) питома вага перипротезних інфекцій склала 10%, а в групі контролю 3 – 17%; асептична нестабільність ніжки ендопротеза в групі дослідження була у 3% хворих, в групі контролю – у 10%, перипротезні переломи в групі дослідження були у 3% хворих, в групі контролю – у 6%. Загальна частка хворих з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 3 склала 23%, в групі контролю 3 – 40%.

Загалом, у групах дослідження було 25 (28,7%) хворих з ускладненнями ендопротезування після видалення первинних злоякісних та метастатичних пухлин кінцівок, а у групах контролю – 38 (44,2%), що свідчить на користь проведення перед операцією тренінгу хірургів з орієнтацією на просторові розміри та розташування патологічного вогнища і навколишніх анатомічних структур, оцінити які надає можливість 3D моделювання (табл.4.7).

Таблиця 4.7.

Питома вага ускладнень ендопротезування у групах клінічного моніторингу

Пухлинні ураження кісток	Групи клінічного моніторингу			
	Дослідження		Контроль	
	Ускладнення Абс(%)	Без ускладнень Абс (%)	Ускладнення Абс(%)	Без ускладнень Абс (%)
Остеосаркома	8 (28,6)*	20 (71,4)*	13 (44,8)	16 (55,2)
Хондросаркома	10 (34,5)*	19 (65,5)*	13 (48,1)	14 (51,9)
Метастази	7 (23,3)*	23 (76,7)*	12 (40,0)	18 (60,0)
Разом	25 (28,7)*	62 (71,3)*	38 (44,2)	48 (55,8)

Примітка. * – результати достовірні у порівнянні з даними груп контролю ($p < 0,05$)

Отже, результати дослідження показали, що в групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями становила 40 – 48% і такі дані загалом співпадають із загальносвітовими тенденціями, про які згадувалося раніше. Натомість частка пацієнтів з ускладненнями в групах дослідження була меншою і складала від 23,3 до максимум 34,5%.

Таким чином, отримані дані надають можливість констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у наступних роботах: 322,450, 452, 453, 458, 461, 462, 470, 473.

РОЗДІЛ 5

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК ТА МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Десятиліттями хірургічне лікування не зазнало істотних змін, і менш інвазивні процедури, такі як стабілізація інтралезії за допомогою остеосинтезу або цементної ендопротезної реконструкції після кюретажу, все ще виконуються найчастіше. Лише три десятиліття тому загальні показники виживаності пацієнтів із пухлинами кісток були дуже обмеженими, і тому довготривалі реконструкції найчастіше не були необхідними [428].

Тим не менш, з плином часу, виживаність пацієнтів при більшості новоутворень неухильно покращувалася завдяки цілеспрямованому системному лікуванню протягом того самого періоду. Слід додати, що не можна виключити невдачі остеосинтезу та/або ендопротезування після інтралезійної хірургії уражень проксимального відділу стегнової кістки, які в окремих когортних дослідженнях сягали 23% [429].

Загалом рівень виживаності після ендопротезування значно вищий порівняно з остеосинтетичною стабілізацією на проксимальному відділі стегнової кістки [430]. На відміну від остеосинтезу, реконструкція за допомогою ендопротезування пропонує можливість екстралезійної (краєвої або широкої) резекції пухлини.

5.1. Віддалені результати лікування

Застосування розробленого алгоритму лікування забезпечило у хворих з пухлинами кісток тазу та нижніх кінцівок через 18 місяців наступні функціональні результати: відмінні – 57,35 %, добрі – 29,41 %, задовільні – 13,24 %; у хворих з пухлинами кісток тазу: відмінні – 58,33 %, добрі – 33,33

%, задовільні 12,50 %. Такі результати відчутно перевищують середні значення аналогічних показників у окремих наукових дослідженнях останніх років [146,147,290,330,378,443].

Також слід додати, що лише у поодиноких роботах аналізується вплив лікування на якість життя хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток [295-297], тому цьому аспекту ми приділили особливу увагу та розкриємо проблематику якості життя хворих у окремому розділі.

Віддалені результати проведеного лікування остеосаркоми оцінені нами за показниками трирічної та п'ятирічної загальної і безрецидивної виживаності хворих (Рис. 5.1., 5.2.) Встановлено статистично достовірну відмінність показників за критерієм Log-Rank Test для загальної виживаності ($WW = -2,560$ Sum = 5,8767 Var 1,4941 Test statistic = -2,09443 $p = 0,03622$) та статистично недостовірну відмінність для безрецидивної виживаності ($p = 0,13843$). Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Остеосаркома 3D) та контролю (Остеосаркома К) становлять $90,1 \pm 3,8$ % та $75,3 \pm 4,9$ %, відповідно; 5-річна виживаність – $79,2 \pm 5,0$ % та $58,3 \pm 10,5$ %, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 21 % ($p < 0.05$).

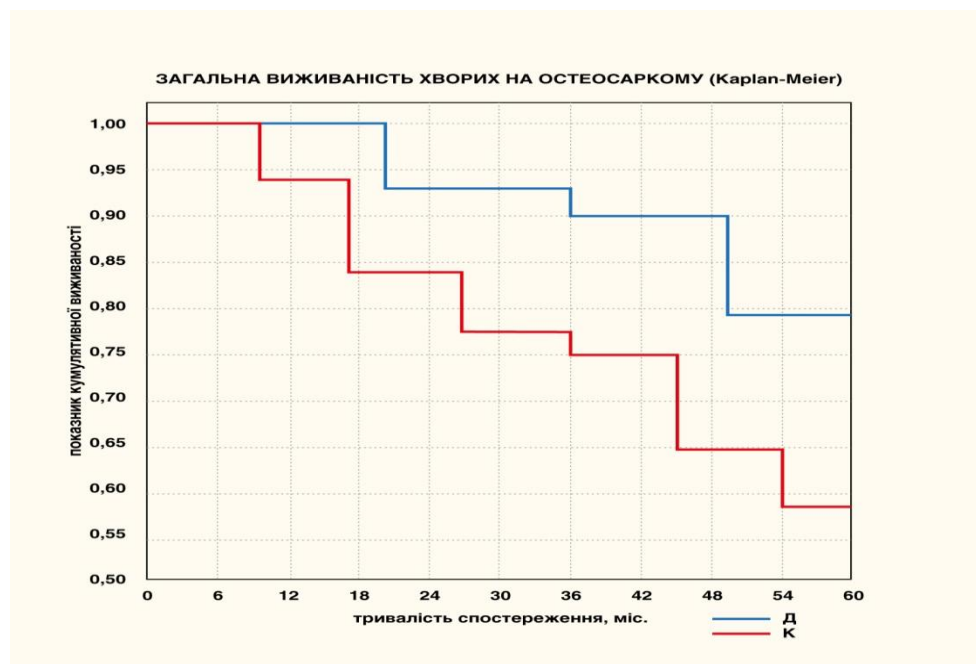


Рис.5.1. Показники загальної виживаності хворих на остеосаркому

Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю хворих на цю онкологічну патологію становлять $75,5 \pm 5,8$ % та $70,2 \pm 5,9$ %, відповідно; 5-річна безрецидивна виживаність – $70,6 \pm 7,4$ % та $63,3 \pm 7,2$ %, відповідно. Різниця показників складає 5,3% та 7,3 % і статистично не достовірна ($p > 0.05$).

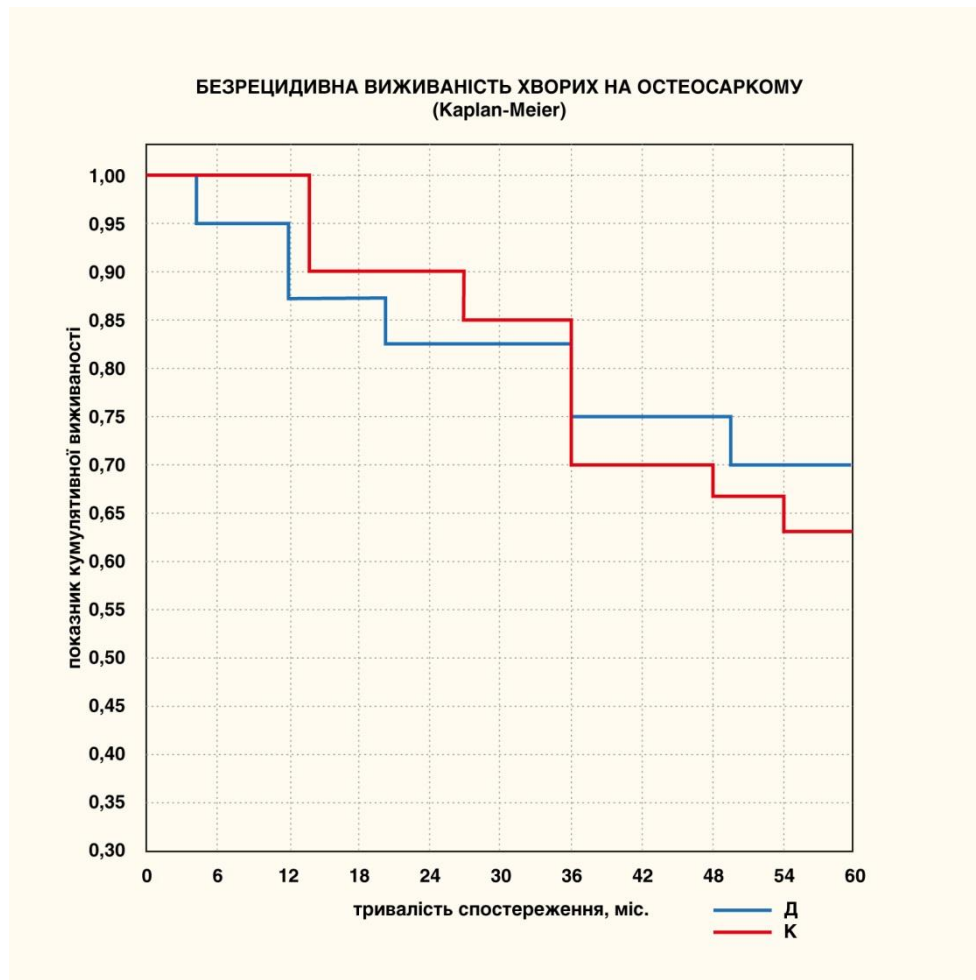


Рис. 5.2. Показники безрецидивної виживаності хворих на остеосаркому

Віддалені результати проведеного лікування хондросаркоми оцінені нами за аналогічними показниками трирічної та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих (Рис. 5.3, 5.4).

Встановлено статистично достовірну відмінність показників за Log-Rank Test (WW = 2,6384 Sum = 6,8390 Var = 1,7387 Test statistic = 2,000882 $p = 0,04541$) та безрецидивної - Log-Rank Test (WW = -4,924 Sum = 21,957 Var = 5,5822 Test statistic = -2,08414 $p = 0,03715$).

Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Хондросаркома 3D) та контролю (Хондросаркома К) становлять $84,2 \pm 6,6$ % та $68,9 \pm 4,9$ %, відповідно; 5-річна виживаності – $72,2 \pm 5,0$ % та $56,3 \pm 5,5$ %, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 16 % ($p=0,04$).

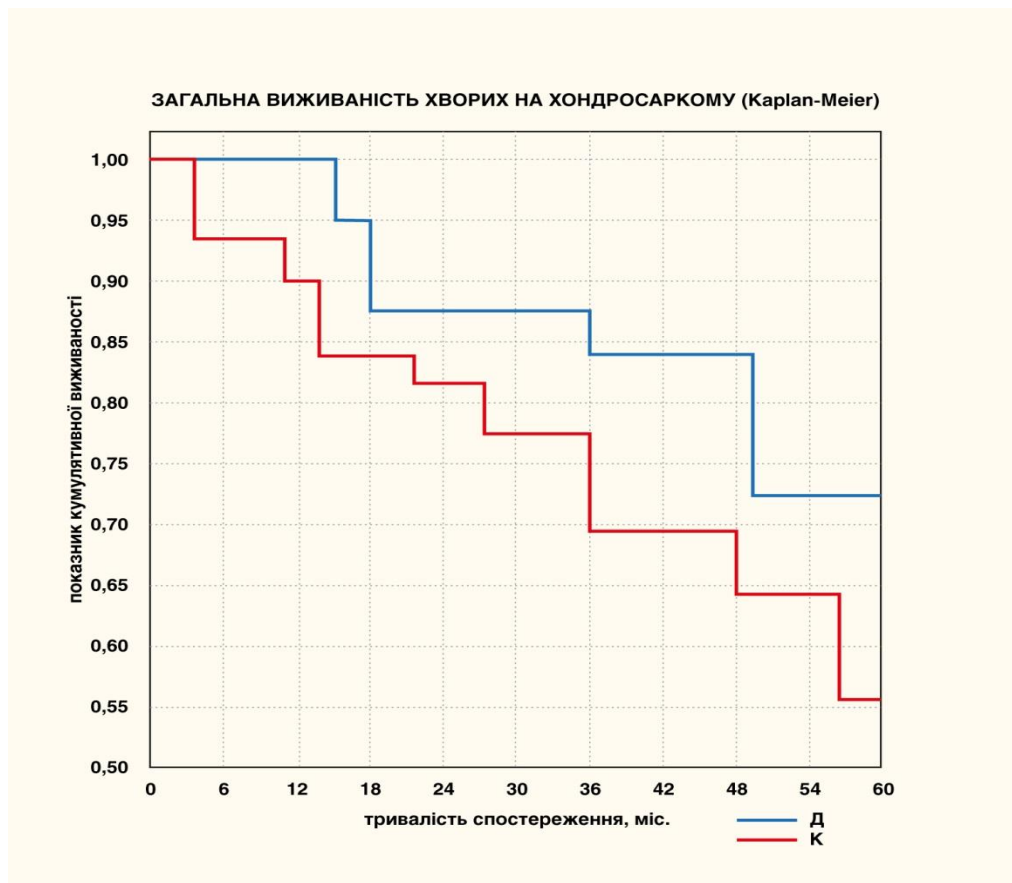


Рис. 5.3. Показники загальної виживаності хворих на хондросаркому

Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю у хворих на хондросаркому становили $83,4 \pm 6,7$ % та $68,5 \pm 8,4$ %, відповідно; 5-річної виживаності – $72,6 \pm 9,0$ % та $40,7 \pm 9,5$ %, відповідно. Різниця статистично достовірна, складає 15 % та 32 % ($p = 0,03$).

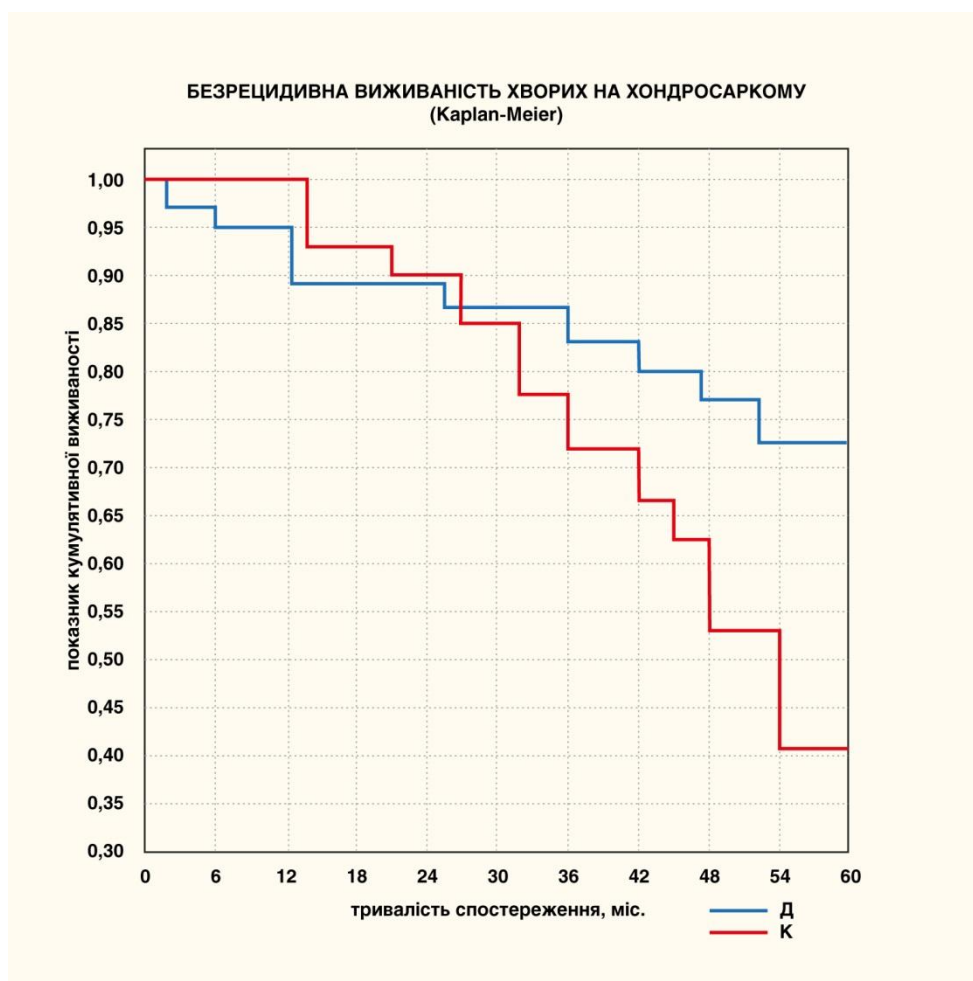


Рис. 5.4. Показники безрецидивної виживаності хворих на хондросаркому

Нажаль, через прогресування онкологічного захворювання, з групи контролю-3 (Метастази К) жоден з пацієнтів не дожив до 30 місяців з моменту проведення хірургічного втручання, тому оцінювання загальної виживаності в контрольних точках у хворих цієї групи було неможливим. Натомість показник загальної 3-річної виживаності в групі дослідження-3 (Метастази 3D) становив $46,6 \pm 4,8\%$, а 5-річної $11,2 \pm 3,9\%$ (Рис. 5.5).

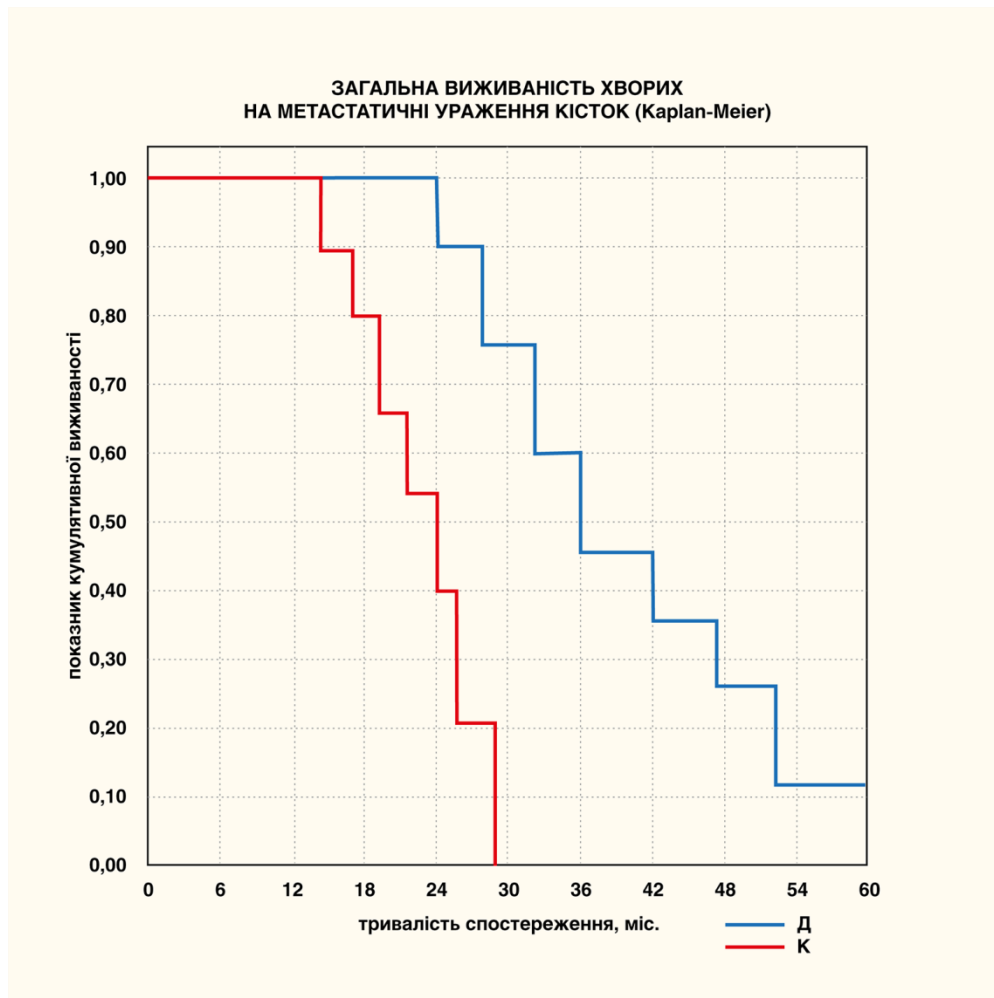


Рис. 5.5. Показники загальної виживаності хворих на метастатичні ураження кісток

Таким чином, отримані дані дослідження переконливо демонструють достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5 –річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування ПЗПК з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження. Також, очевидно кращий показник загальної 3-річної виживаності у хворих на метастатичні ураження кісток свідчить на користь впровадження 3D-технології в алгоритм лікування таких пацієнтів.

5.2. Моніторинг клінічного перебігу захворювання

До проведення хірургічного лікування, а також впродовж 18 місяців після операції у контрольних точках проводили моніторинг маркерів кісткової резорбції і остеосинтезу, а саме на 10 добу, через 1 місяць, а також через 3, 6, 9, 12 та 18 місяців (табл. 5.1 – 5.6).

С-кінцевий телопептид колагену 1 типу (СТХ) сироватки крові - маркер кісткової резорбції, продукт деградації колагену 1 типу, який становить більше 90% органічного матриксу кістки [423].

У нормі малі фрагменти колагену, що утворюються при його деградації, надходять в кров і виводяться нирками з сечею. Їх концентрація носить циркадний ритм: максимальні значення спостерігаються опівночі

Ці ізомеризовані телопептиди є специфічними продуктами деградації колагену 1 типу, рівень яких зростає у пацієнтів з підвищеною кістковою резорбцією. Вони специфічні тільки для кісткової тканини. Визначення СТХ в крові має важливу перевагу, бо він не піддається подальшому катаболізму. При фізіологічному або патологічному збільшенні кісткової резорбції (наприклад, в літньому віці або в результаті остеопорозу) швидкість деградації колагену 1 типу зростає, відповідно, збільшується вміст СТХ в сироватці. Визначення СТХ використовують при діагностиці та контролі за ефективністю терапії остеопорозу, ревматоїдного артрити, хвороби Педжета, обмінних остеопатій, множинної мієломи і гіперпаратироїдизму. На тлі терапії, спрямованої на пригнічення кісткової резорбції, рівень СТХ в сироватці крові поступово повертається до норми (не раніше, ніж через кілька тижнів)/

При аналізі результатів визначення вмісту СТХ в сироватці крові хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) виявлена підвищена концентрація показника до хірургічного втручання на рівні 11.44 ± 0.21 нг/мл та його

поступове зниження в динаміці починаючи з точки контролю на 10 добу після операції.

Кістковий колаген характеризується наявністю поперечних зв'язків між окремими молекулами колагену, які відіграють велику роль в його стабілізації і представлені у вигляді деоксипіридиноліну (ДПД) і піридиноліну (оксілізілпіридиноліну, ППД). Деоксипіридонолін є перехресним піридиновим зв'язком, властивий зрілому колагену і не піддається подальшим метаболічним перетворенням. Вихід ДПД і ППД в судинне русло з кістки відбувається в результаті її руйнування (резорбції) остеокластами – руйнування колагену [421].

Найбільш специфічним для кісток є ДПД, який міститься переважно в кістках, та в невеликій кількості в дентині, аорті і зв'язках. У кістках ДПД і ППД знаходяться в співвідношенні 4: 1. ППД крім кісток у достатній кількості знаходиться ще і в хрящах. ДПД і ППД виводяться із сечею у вільній формі (близько 40%) і у зв'язаному з пептидами вигляді (60%). У кісткової тканини постійно йдуть процеси синтезу і резорбції, які тісно пов'язані між собою і схильні до гормональної регуляції (паратгормон, кальцитонін, вітамін Д, тиреоїдні гормони, гормон росту, статеві гормони, глюкокортикоїди і ін.). Вимірювання специфічних продуктів деградації кісткового матриксу характеризує швидкість кісткового метаболізму [422].

В умовах патології ці процеси роз'єднуються і, якщо резорбція перевищує синтез, спостерігається втрата кісткової маси. ДПД і ППД вважаються адекватними (особливо ДПД) маркерами резорбції кістки.

У хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) подібно до СТХ знижувався показник ДПД: концентрація в сечі до лікування становила в середньому 8.71 ± 0.32 нмоль/ммоль креатиніну, а потім впродовж 18 місяців демонструвала поступове зниження від 7.50 ± 0.29 до 4.49 ± 0.38 нмоль/ммоль (табл. 5.1.).

Значно менш вираженою і поступовою була динаміка зниження показника ТРКФ-5b в сироватці крові хворих досліджуваної групи: від 5.62 ± 0.19 Од/л перед операцією до 2.20 ± 0.32 Од/л через 9 місяців після хірургічного лікування. Визначення TRAP-5b аргументовано тим, що даний маркер виступає в якості показника резорбції кістки, який використовують як в цілях моніторингу у жінок в постменопаузі, пацієнтів з діагнозом остеопороз, одержуючих антирезорбтивну терапію (гормонами і бисфосфонатами), так і при прогресуючому метастатичному ураженні кісток, моніторингу онкологічних хворих для раннього виявлення кісткових метастазів і оцінки ефективності проведеної терапії [416].

Показник остеосинтезу КЛФ демонстрував тенденцію до зниження, яка найбільш виражено проявлялася через місяць та через 3 місяці після хірургічного втручання: якщо до операції рівень КЛФ був 46.60 ± 4.70 Од/л, то надалі досягав значень 28.46 ± 5.05 та 15.04 ± 3.24 Од/л.

Щодо остеокальцину (ОК), то його концентрація в сироватці крові пацієнтів знижувалася поступово – від 13.31 ± 0.73 мкг/л до 6.16 ± 0.55 мкг/л. Визначення вмісту цього маркера було не випадковим, оскільки він є чутливим маркером метаболізму кісткової тканини, а його концентрація в крові відображає метаболічну активність остеобластів кісткової тканини. Наявність ОК в крові - результат нового синтезу, а не звільнення його при резорбції кістки. ОК бере участь у регуляції процесу резорбції. При високих рівнях ОК висока і резорбція кістки. Це показник рівня кісткового метаболізму в цілому, а також можливий прогностичний індикатор посилення захворювання кісток.

В контрольній групі 1 (Остеосаркома К) поступове зниження показників було здебільшого аналогічним з різницею в тому, що на 1 та 3 місяць спостереження не було зафіксовано значущого зменшення концентрації КЛФ в сироватці крові хворих, натомість це відбулося вже на 6 місяці моніторингу і продовжилося ще впродовж року (табл. 5.2.).

В свою чергу стабілізація рівня ОК по типу плато у пацієнтів контрольної групи відбувалося впродовж всього періоду післяопераційного спостереження.

В групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) та групі контролю 2 (Хондросаркома К) спостерігалась поступова нормалізація маркерів кісткової резорбції. Однак слід відмітити, що у групі дослідження ми відмітили епізодичне підвищення маркерів остеосинтезу КЛФ та ОК через місяць після видалення пухлини та ендопротезування, що могло свідчити про модуляцію процесів остеогенезу біокерамічним матеріалом Біоміном, яка відбувалася на тлі більш досконалого і ергономічного виконання хірургічної процедури внаслідок 3D планування. Починаючи з 3 місяця моніторингу пацієнтів, концентрація маркерів остеосинтезу прогнозовано знижувалася в обох групах спостереження (табл.5.3, 5.4)

В групі дослідження 3 (Метастази 3D) та групі контролю 3 (Метастази К) також була зафіксована поступова нормалізація показників маркерів кісткової резорбції впродовж зазначеного періоду спостереження (табл.5.5, 5.6). При аналізі результатів визначення СТХ у крові пацієнтів із кістковими метастазами виявлено вищу концентрацію маркера порівняно з пацієнтами з первинними злоякісними пухлинами кістки, про що свідчать його медіанні значення (19.02 ± 0.41 нг/мл), при цьому виявлені відмінності є достовірними ($P = 0,000001$). Медіани ДПД та TRAP-5b у пацієнтів із вторинними пухлинними ураженнями кісткової системи (група Метастази 3D) порівняно з контрольною групою (Метастази К) були впродовж 3 місяців після операції приблизно в 1,5 рази вищими ($p = 0,002$ та $p = 0,01$ відповідно).

Таблиця 5.1

Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на остеосаркому до та після ендопротезування: група дослідження 1 (Остеосаркома 3D), n = 30 *

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1 міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
11.44±0.21	9.54±0.23	7.27±0.25	5.28±0.22	4.91±0.15	3.17±0.12	2.56±0.11	2.35±0.36
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
8.71±0.32	7.50±0.29	7.10±0.31	5.35±0.29	5.28±0.24	4.41±0.51	4.89±0.41	4.49±0.38
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
5.62±0.19	5.14±0.25	4.24±0.24	2.65±0.29	2.39±0.31	2.20±0.32	2.79±0.35	3.06±0.38
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
46.60±4.70	39.84±5.23	28.46±5.05	15.04±3.24	14.32±3.53	15.41±3.70	17.21±4.06	41.77±5.32
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
13.31±0.73	11.09±0.74	9.02±0.82	8.09±0.84	7.21±0.65	6.16±0.55	6.99±0.61	10.56±0.84

Примітка: * –у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

**Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на остеосаркому до та після
ендопротезування: група контролю 1 (Остеосаркома К), n = 30**

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1 міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
12.24±0.21	11.54±0.23/	9.27±0.25	8.28±0.22	5.91±0.15	4.27±0.12	3.66±0.11	3.35±0.36
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
9.91±0.32	9.13±0.29	8.10±0.31	7.35±0.29	6.28±0.26	5.11±0.51	4.89±0.41	5.49±0.38
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
7.12±0.21	6.64±0.25	6.14±0.24	5.95±0.29	2.69±0.31	2.50±0.32	2.69±0.35	3.06±0.31
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
44.55±4.88	37.84±5.23	36.46±5.05	35.04±3.24	22.32±3.53	17.31±3.70	15.51±4.06	14.77±5.32
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
12.11±0.73	11.79±0.74	10.02±0.82	9.09±0.84	9.21±0.65	6.86±0.55	6.19±0.66	6.46±0.81

Таблиця 5.3

**Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на хондросаркому до та після
ендопротезування: група дослідження 2 (Хондросаркома 3D), n = 30***

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1 міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
15.02±0.45	13.21±0.38	12.11±0.34	8.25±0.36	8.16±0.30	6.09±0.24	5.24±0.27	5.44±0.38
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
12.74±0.38	11.00±0.35	10.80±0.33	7.89±0.29	6.51±0.24	6.84±0.25	6.85±0.27	6.83±0.35
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
10.19±0.22	7.61±0.21	6.14±0.22	5.64±0.28	5.88±0.33	4.17±0.43	3.96±0.29	3.89±0.39
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
28.22±5.23	22.01±6.65	33.16±6.95	29.43±6.13	30.34±3.07	29.52±5.33	28.14±4.34	27.16±8.31
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
13.30±0.82	11.50±0.89	13.33±0.79	10.72±0.75	9.79±0.79	9.18±0.82	8.89±0.77	9.36±4.94

Примітка: * –у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

**Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на хондросаркому до та після
ендопротезування: група контролю 2 (Хондросаркома К), n = 30**

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1 міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
16.62±2.44	14.21±0.83	13.22±0.32	11.29±0.34	11.12±0.39	6.09±0.24	6.24±0.77	5.74±0.48
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
13.94±0.38	12.00±0.44	11.28±0.43	10.79±0.32	9.41±0.22	6.84±0.25	6.65±0.44	7.26±3.39
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
9.22±0.22	7.81±0.22	7.14±0.44	6.69±0.38	6.88±0.33	4.17±0.43	3.92±0.49	4.19±0.29
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
33.72±5.23	30.21±4.45	28.16±4.94	34.43±5.53	31.34±3.07	30.52±5.33	29.94±5.54	27.16±8.31
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
11.21±0.82	10.53±0.89	10.39±0.72	13.83±2.74	9.89±0.49	8.18±0.82	8.73±0.66	8.26±5.94

Таблиця 5.5

Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на метастатичні ураження кісток до та після ендопротезування: група дослідження 2 (Метастази 3D), n = 30*

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
19.02±0.41	13.21±0.38	12.11±0.34	8.25±0.36	8.16±0.30	6.09±0.24	6.92±0.37	8.44±0.38
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
12.74±0.38	11.00±0.35	10.80±0.33	7.89±0.29	6.51±0.24	6.84±0.25	8.83±0.17	7.83±0.35
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
10.19±0.22	7.61±0.21	6.14±0.22	5.64±0.28	5.88±0.33	4.17±0.43	3.96±0.29	6.89±0.39
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
28.22±5.23	22.01±6.65	33.16±6.95	29.43±6.13	30.34±3.07	25.52±4.13	28.14±4.34	30.16±8.31
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
13.30±0.82	11.50±0.89	13.33±0.79	10.72±0.75	9.79±0.79	9.18±0.82	10.89±0.77	11.66±4.94

Примітка: * –у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6

Динаміка маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на метастатичні ураження кісток до та після ендопротезування: група контролю 2 (Метастази К), n = 30

До операції	Післяопераційний період						
	10 доба	1 міс	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс
Маркер кісткової резорбції, СТХ, нг/мл, сироватка крові							
16.62±2.44	14.21±0.83	13.22±0.32	11.29±0.34	11.12±0.39	6.19±0.44	6.24±0.77	7.74±0.48
Маркер кісткової резорбції, ДПД, нмоль/ммоль креатиніну, сеча							
23.94±0.38	18.09±0.24	15.28±0.53	11.79±0.32	9.41±0.22	6.84±0.25	6.65±0.44	7.26±3.39
Маркер кісткової резорбції, ТРКФ-5b, Од/л, сироватка крові							
19.22±0.33	10.61±0.22	9.24±0.44	7.69±0.38	6.88±0.33	4.19±0.39	3.92±0.49	4.19±0.29
Маркер остеосинтезу, КЛФ, Од/л, сироватка крові							
33.72±5.23	30.21±4.45	28.16±4.94	34.43±5.53	31.34±3.07	30.52±5.33	34.94±4.14	37.16±6.31
Маркер остеосинтезу, остеокальцин, мкг/л, сироватка крові							
11.21±0.82	10.53±0.89	10.39±0.72	13.83±2.74	9.89±0.49	8.18±0.82	9.23±0.22	10.26±5.94

При подальшому моніторингу хворих на метастатичні ураження скелету виявлено підвищення показників маркерів кісткової резорбції та остеогенезу в обох групах спостереження, що вказує на прогресування захворювання та спостерігається за 3–6 місяців до клінічних/рентгенологічних проявів рецидиву та метастазів.

Проведений моніторинг рівня маркерів кісткової резорбції і остеосинтезу в трьох досліджуваних і трьох контрольних групах свідчить про неоднорідність та нелінійність відображення процесів репаративного остеогенезу у різних пацієнтів, що є природним явищем. Окреслені тенденції нормалізації показників КЛФ та ОК в групах дослідження у порівнянні з групами контролю, а також відображення інтегративних процесів кісткової тканини підтверджують позитивний вплив 3D технології на результати лікування зазначених категорій хворих.

Таким чином, оцінка рівня маркерів кісткової резорбції та остеогенезу у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток може бути використана у рутинній клінічній практиці не тільки для моніторингу репаративного остеогенезу, але й для можливого раннього визначення небезпеки місцевого рецидиву захворювання або виявлення метастатичних вогнищ у кістках задовго до появи перших рентгенологічних або МРТ ознак. Це може дозволити своєчасно розпочати системне лікування і при необхідності – запланувати хірургічні сценарії лікування хворих.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у наступних роботах: 388, 451, 454, 455, 459, 464, 471.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ТА ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ 3D МОДЕЛЮВАННЯ В ПОВСЯКДЕННУ КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ

Лікування хворих на пухлини кісток має на меті не тільки забезпечити задовільні функціональні результати, але й досягти підвищення якості життя. Онкологічні пацієнти прогнозовано надають пріоритет покращенню якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (HRQoL), як критичному фактору в лікуванні пухлин. HRQoL є багатовимірною концепцією, яка включає точку зору пацієнта на фізичну, психічну, соціальну та когнітивну сфери благополуччя [287 – 301]. HRQoL став важливим компонентом орієнтованого на пацієнта догляду та оцінки результатів, надаючи цінну інформацію про вплив захворювання та його лікування на різноманітні аспекти життя пацієнтів.

6.1.Оцінка якості життя хворих на пухлинні ураження кісток до та після хірургічного лікування

Отримані дані свідчать, що після проведення хірургічного лікування, зокрема і з встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення індексу якості життя хворих. Так, у групі контролю 1 (Остеосаркома К) до лікування індекс якості життя склав у середньому $7,5 \pm 1,3$ балів, а після лікування $9,3 \pm 1,2$ балів, а у групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) – $6,3 \pm 0,11$ та $13,2 \pm 1,4$ балів відповідно (Рис. 6.1).

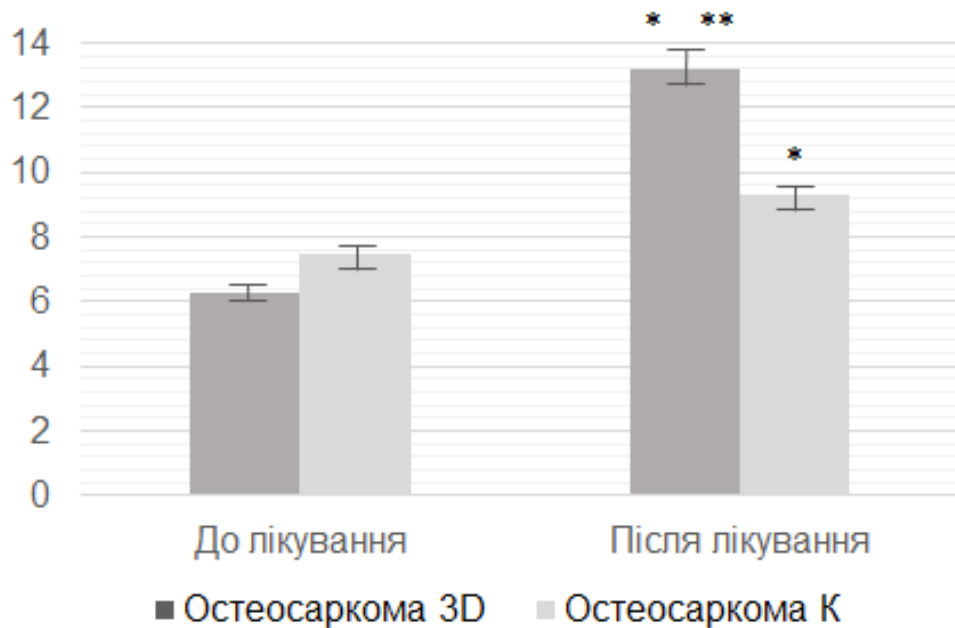


Рис. 6.1. Індекс якості життя (QLQ-C30) у групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) та у групі контролю 1 (Остеосаркома К)

Примітки: * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування; ** – результати достовірні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$)

Звертає на себе увагу той факт, що у групі контролю 1 (Остеосаркома К) значення індексу якості життя після лікування було на 24,0 % вищим за значення до лікування, натомість у групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D), серед пацієнтів, в лікуванні яких була задіяна 3D технологія, значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %.

Схожа тенденція прослідковується і в групах пацієнтів із хондросаркомами: після видалення пухлин та встановлення спеціальних онкологічних протезів індекс якості життя хворих підвищився. Зокрема, у групі контролю 2 (Хондросаркома К) до лікування індекс якості життя склав у середньому $6,5 \pm 1,1$ балів, а після лікування – $8,7 \pm 0,9$ балів, тоді як у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) – $7,3 \pm 0,12$ та $11,3 \pm 0,9$ балів відповідно (рис.6.2).

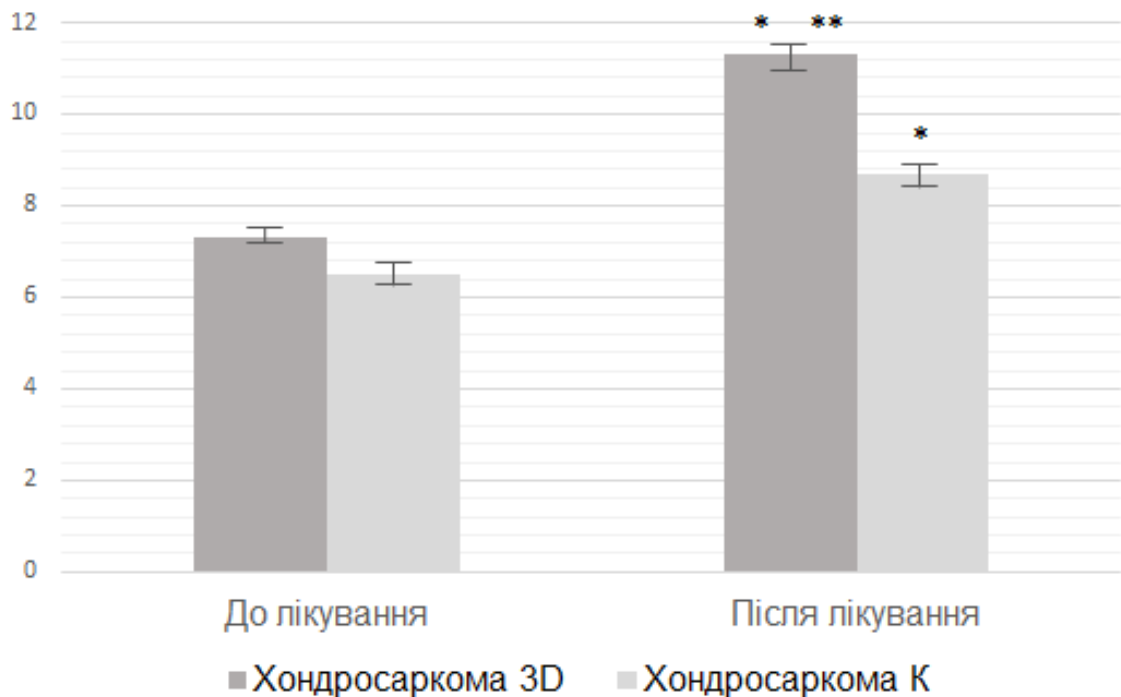


Рис. 6.2. Індекс якості життя (QLQ-C30) у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) та у групі контролю 2 (Хондросаркома К)

Примітки: * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування; ** – результати достовірні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Варто відмітити, що у групі контролю 2 (Хондросаркома К) значення індексу якості життя після лікування було на 33,8 % вищим за значення до лікування, натомість у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) значення індексу якості життя зросло після лікування на 54,8 %.

Аналогічно і у групах пацієнтів з метастатичними ураженнями кісткової системи після видалення пухлин та встановлення спеціальних онкологічних протезів індекс якості життя хворих прогнозовано підвищився. Наприклад, у групі контролю 3 (Метастази К) до лікування індекс якості життя склав у середньому $7,4 \pm 1,6$ балів, а після лікування $9,7 \pm 0,8$ балів, тоді як у групі дослідження 3 (Метастази 3D) – $6,7 \pm 0,11$ та $11,4 \pm 1,2$ балів відповідно (рис.6.3).

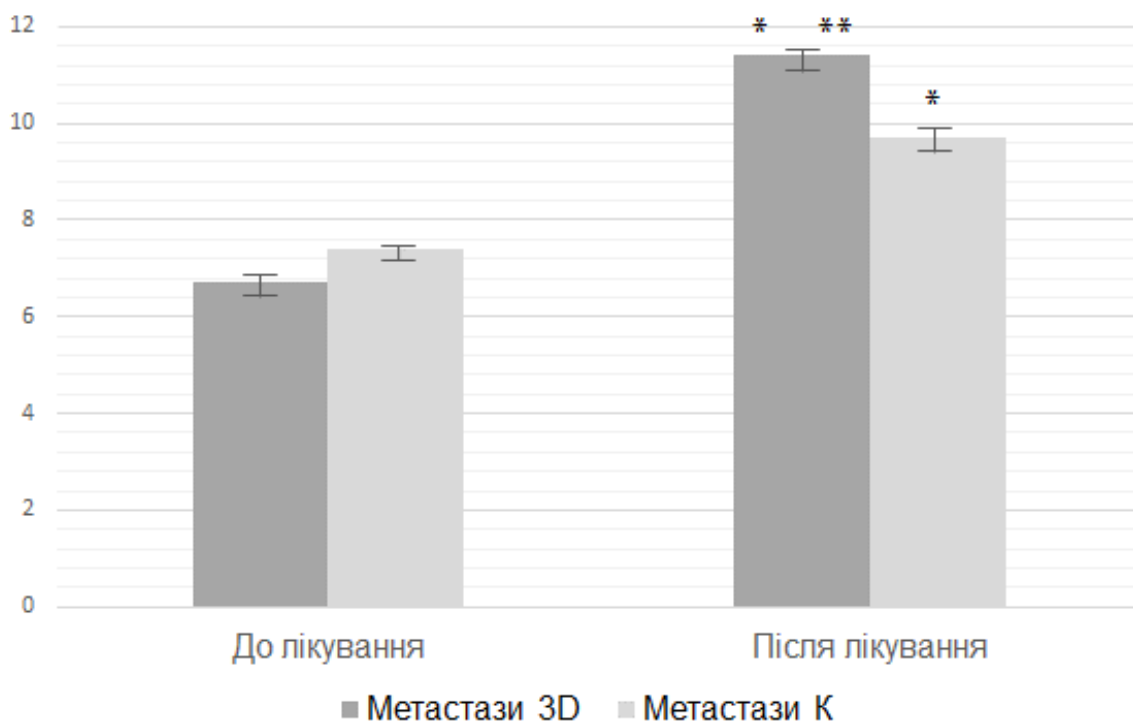


Рис. 6.3. Індекс якості життя (QLQ-C30) у групі дослідження 3 (Метастази 3D) та у групі контролю 3 (Метастази К)

Примітки: * – результати достовірні у порівнянні з даними до лікування; ** – результати достовірні у порівнянні з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Отже, у групі контролю 3 (Метастази К) значення індексу якості життя після лікування було на 31,1 % вищим за значення до лікування, натомість у групі дослідження 3 (Метастази 3D) значення індексу якості життя зросло після лікування на 70,1 %.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 80 % пацієнтів, з них «іноді» – у 40 % та «завжди» – у 40 % (Рис. 6.4). Пригніченість або депресивний стан відмічали 83 % пацієнтів, зокрема категорія «іноді» – у 13 %, «завжди» – у

70 % (Рис.6.5).

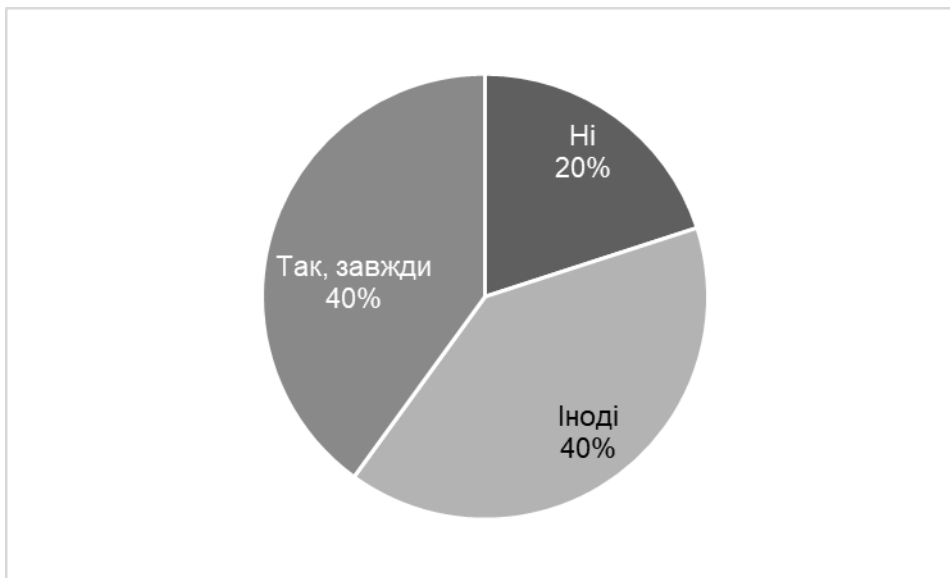


Рис. 6.4. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

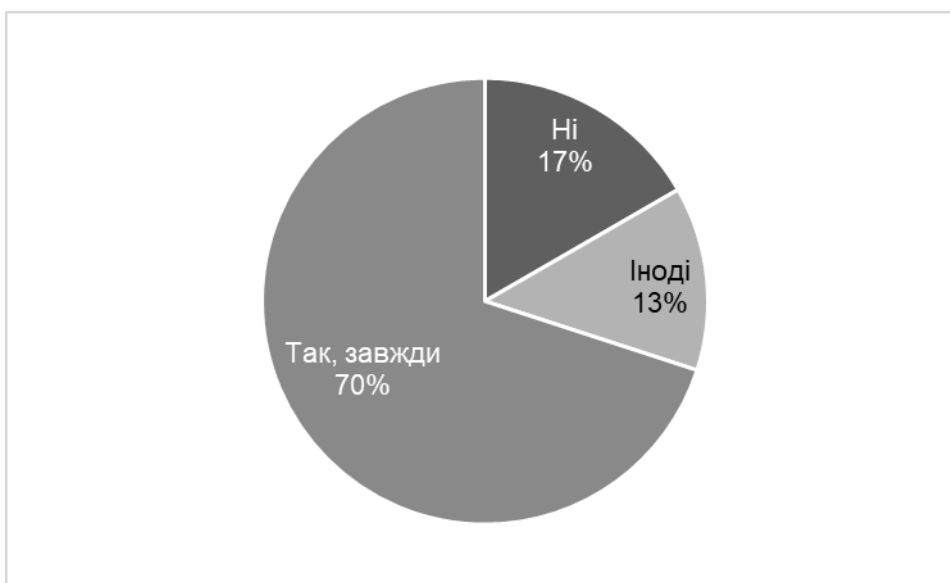


Рис. 6.5. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D).

Окрім цього, серед пацієнтів групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) відчуття тривоги виникало «час від часу» у 57 % та у 23 % – «постійно» (Рис. 6.6). Погіршення пам'яті спостерігалось загалом у 54 % (Рис. 6.7), а

уваги – у 90 % хворих даної групи (Рис. 6.8).

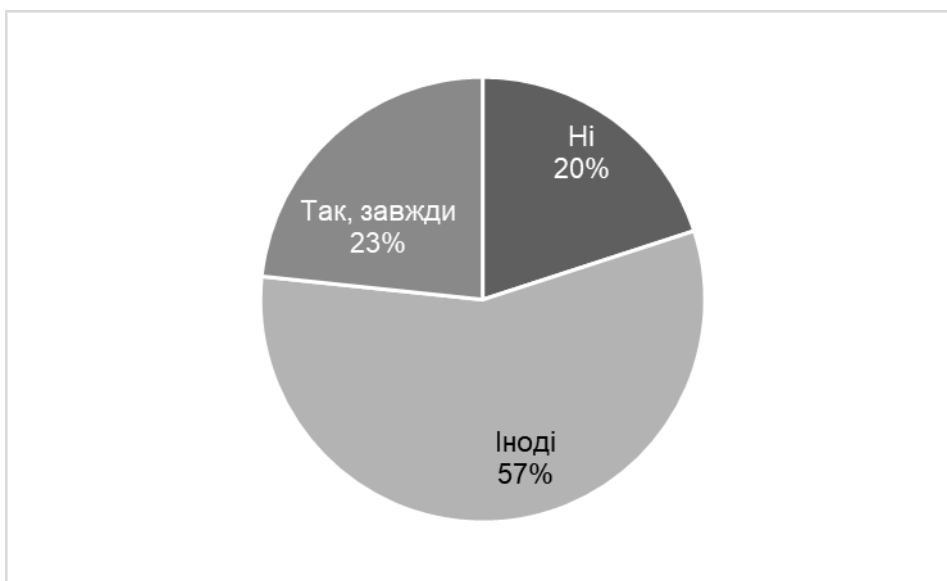


Рис. 6.6. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

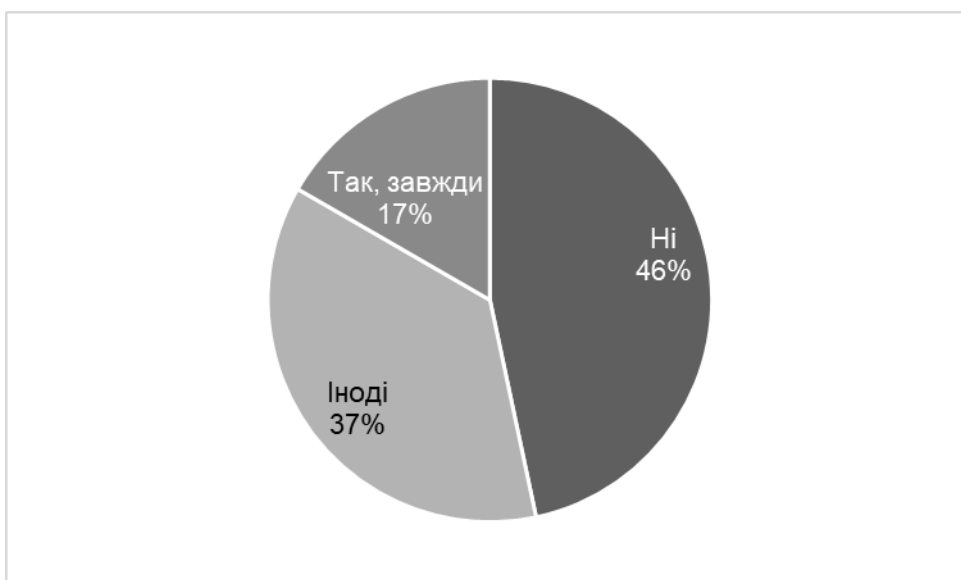


Рис. 6.7. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

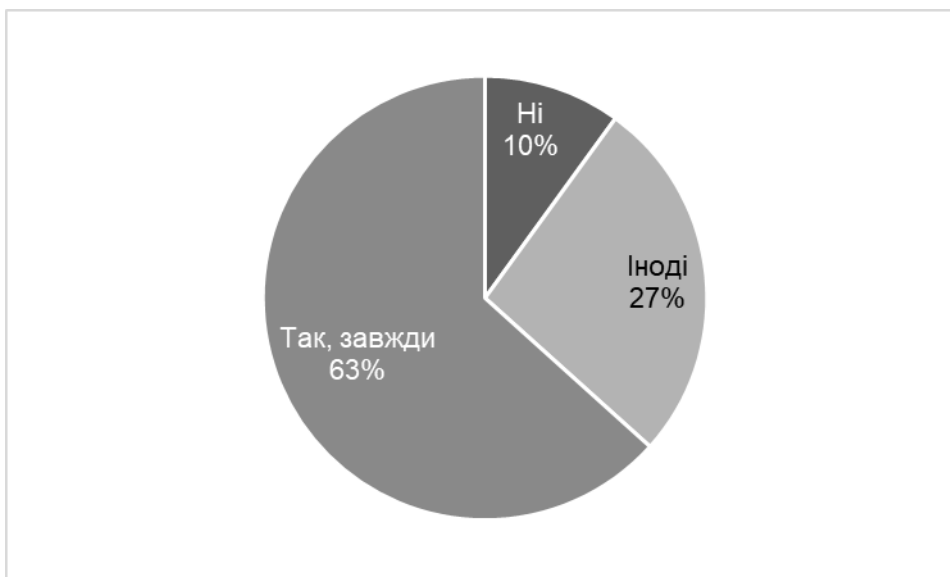


Рис. 6.8. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

Натомість, після проведення лікування і відновлення функціонального стану кінцівки, з одночасним поступовим зниженням інтенсивності і подальшим зникненням больового синдрому, якість сну хворих покращилася. Наявність безсоння відмічали загалом 54 % пацієнтів, при цьому 27 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» і 27 % – «постійно» (Рис. 6.9). Появу проявів депресії «час від часу» відмітили 23 % хворих, постійний пригнічений стан – 40 % (Рис. 6.10). Тривожність турбувала загалом 50 % хворих, з них «іноді» – 37 % та 13 % «завжди» (Рис. 6.11). Проблеми з пам'яттю помітили 30 % пацієнтів, при цьому 23 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», та тільки 7 % – «постійно» (рис. 6.12). Погіршення уваги засвідчили у себе 43 % пацієнтів «завжди», 50 % – «іноді» (рис. 6.13).

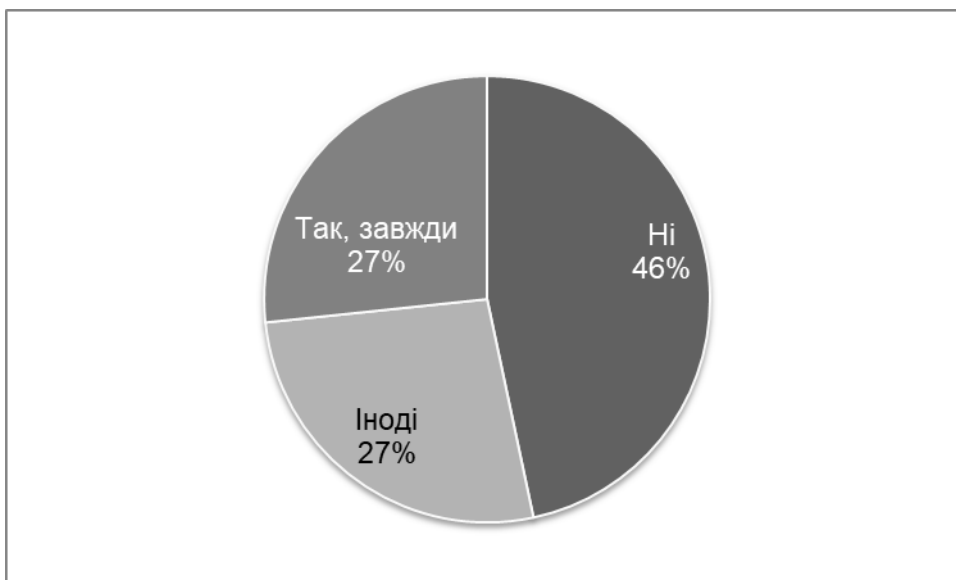


Рис. 6.9. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

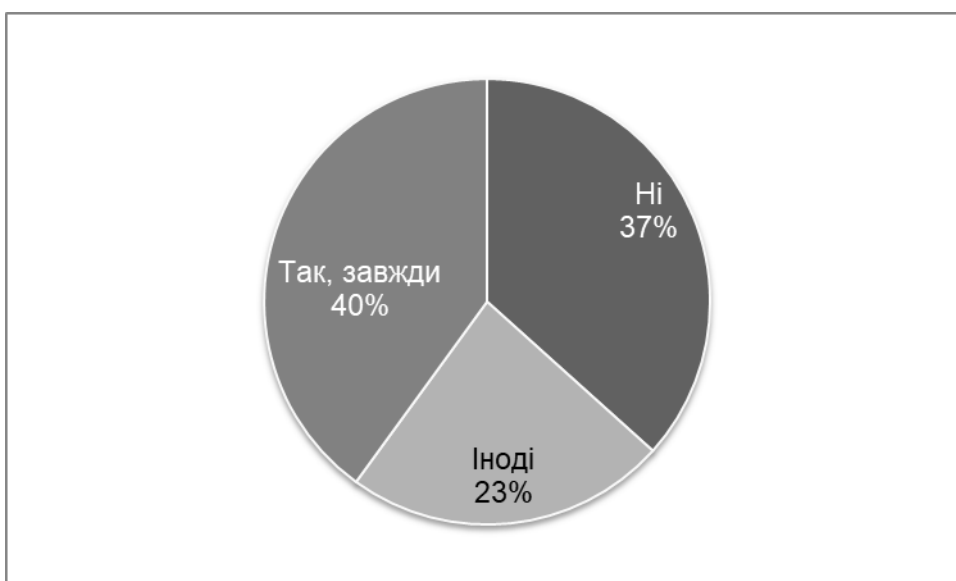


Рис. 6.10. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

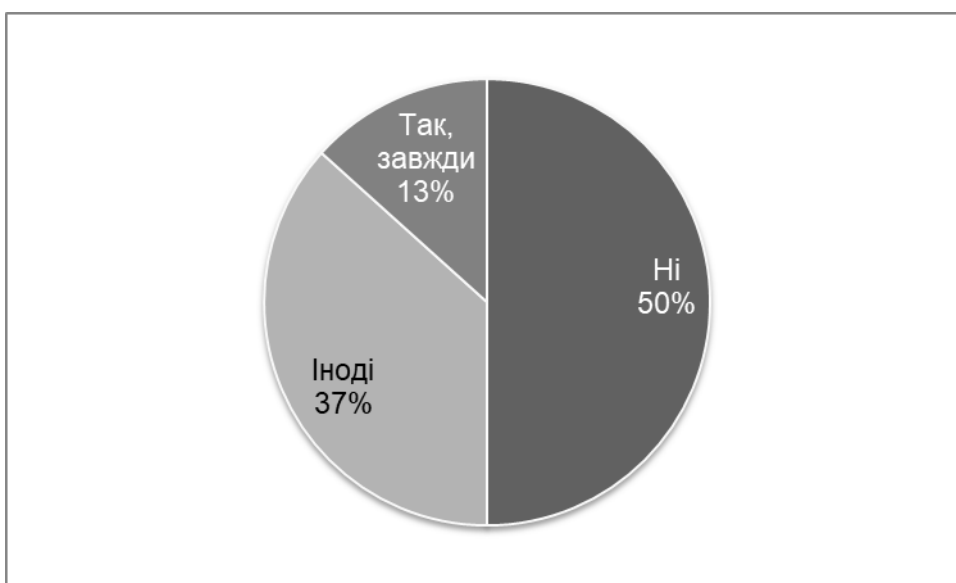


Рис. 6.11. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

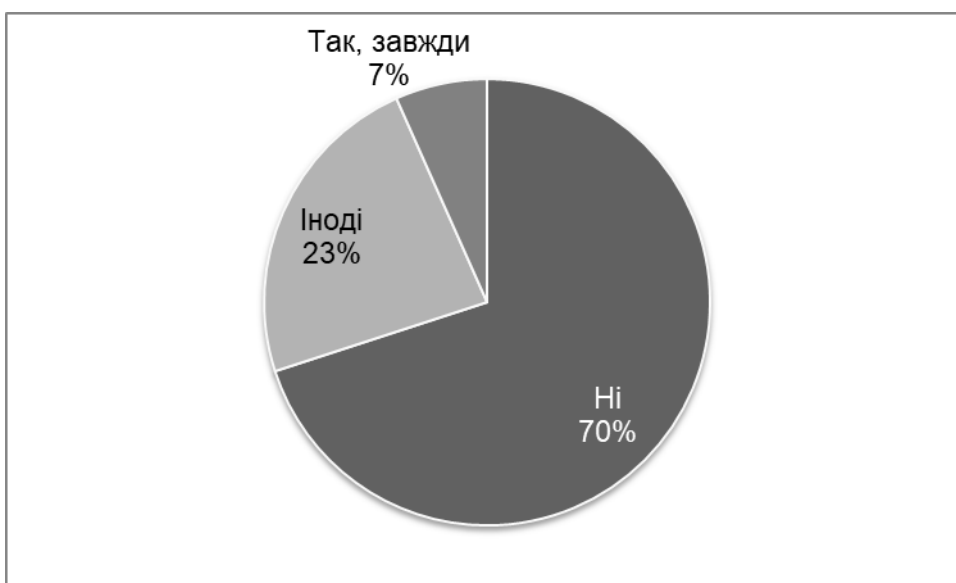


Рис. 6.12. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

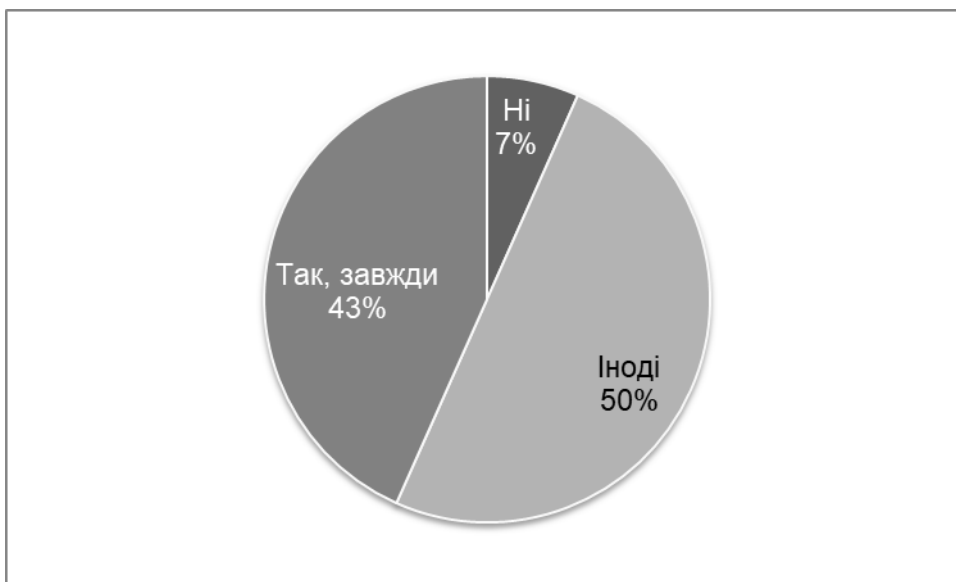


Рис. 6.13. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D)

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 1 (Остеосаркома К) встановлено, що до проведення хірургічного лікування порушення сну турбували 77 % пацієнтів, з них «іноді» – у 34 % та «завжди» – у 43 % (Рис. 6.14). Пригніченість або депресивний стан також відмічали 77 % пацієнтів, зокрема «іноді» – 23 %, а «завжди» – 54 % хворих (Рис. 6.15). Відчуття тривоги серед хворих даної кагорти «час від часу» відмітили 43 %, а «постійно» – 37 % пацієнтів (Рис. 6.16). Погіршення пам'яті та уваги спостерігалось у 60 % та 86% осіб відповідно (Рис. 6.17, 6.18).

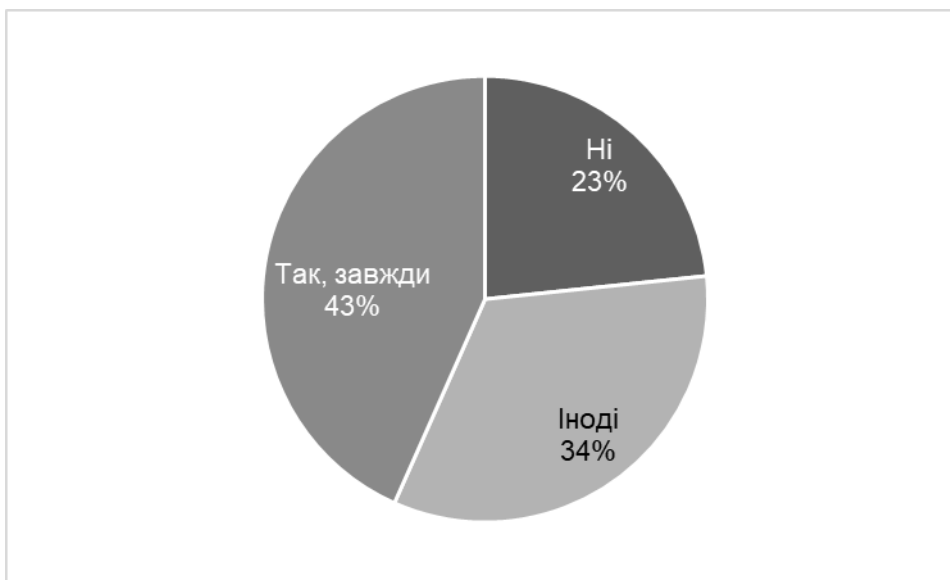


Рис. 6.14. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

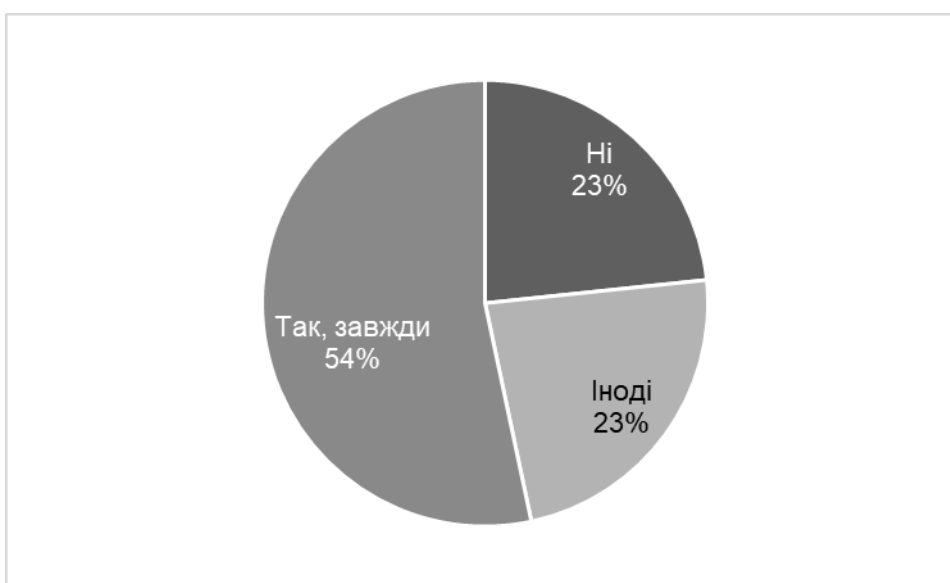


Рис. 6.15. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

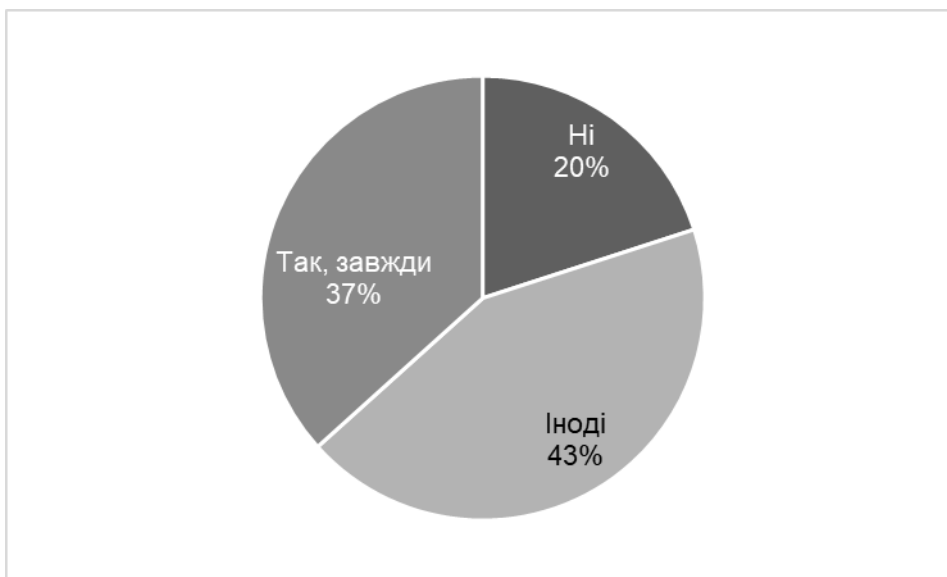


Рис. 6.16. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

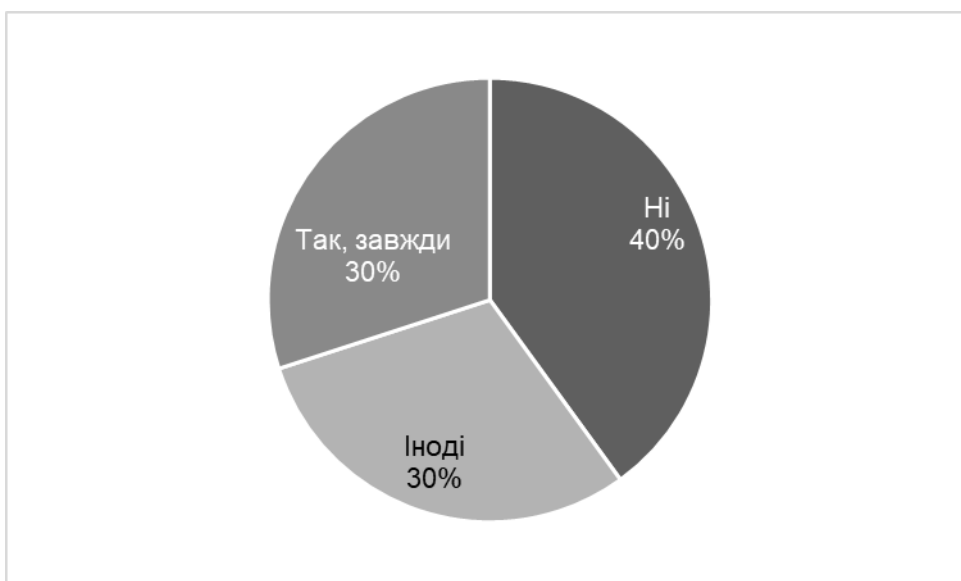


Рис. 6.17. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

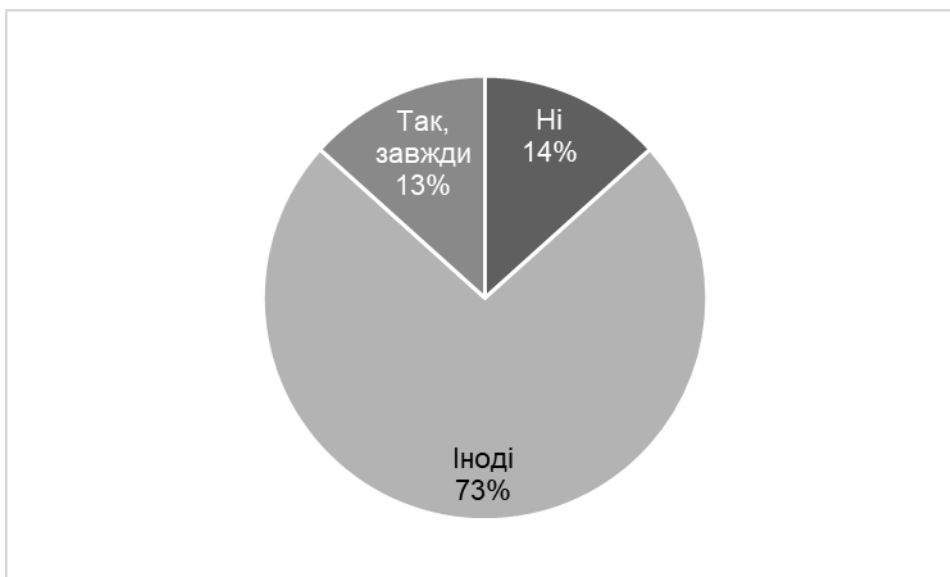


Рис. 6.18. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

У групі контролю 1 після лікування наявність безсоння відмічали загалом 67 % пацієнтів, при цьому 37 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» та 30 % «постійно» (Рис. 6.19). Прояви депресії «час від часу» було зафіксовано у 43 % хворих, постійний пригнічений стан – у 23 % (Рис. 6.20). Тривожність турбувала загалом 87 % хворих, з них «іноді» – у 54 % та у 33 % – «завжди» (Рис. 6.21). Проблеми з пам'яттю помітили 63 % пацієнтів, при цьому 50 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», та лише 13% «постійно» (Рис. 6.22). Погіршення уваги «завжди» засвідчили у себе 13 % пацієнтів, а 67 % – «іноді» (Рис. 6.23).

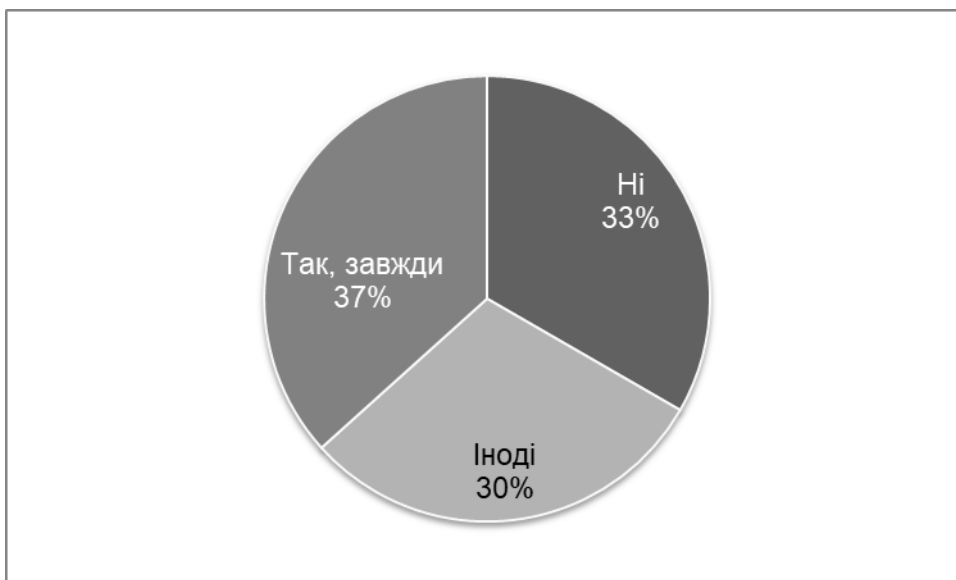


Рис. 6.19. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

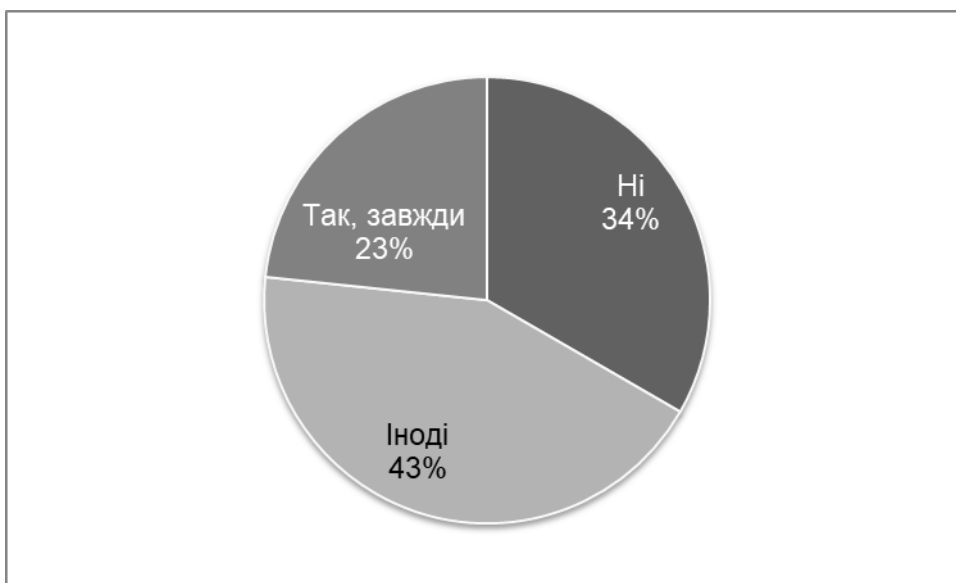


Рис. 6.20. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

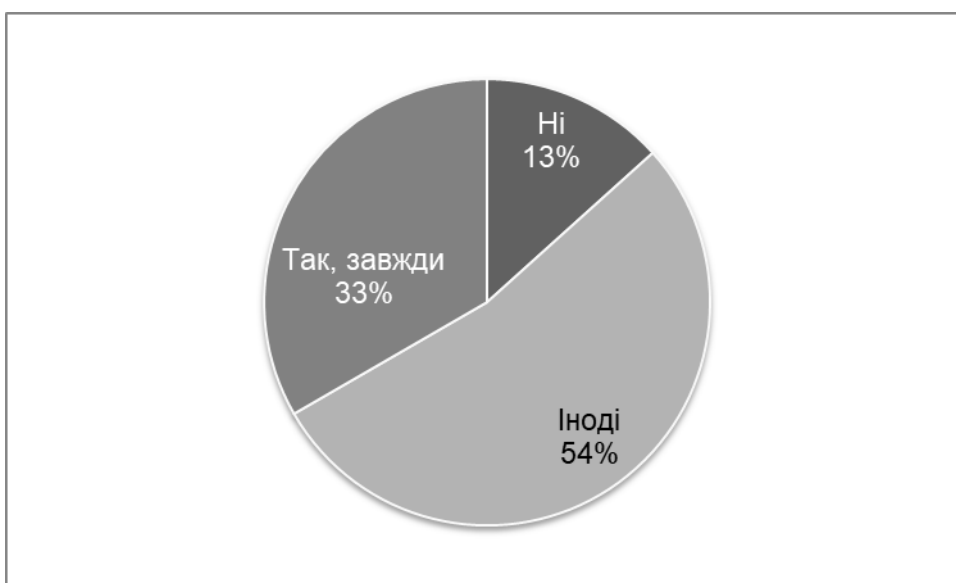


Рис. 6.21. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

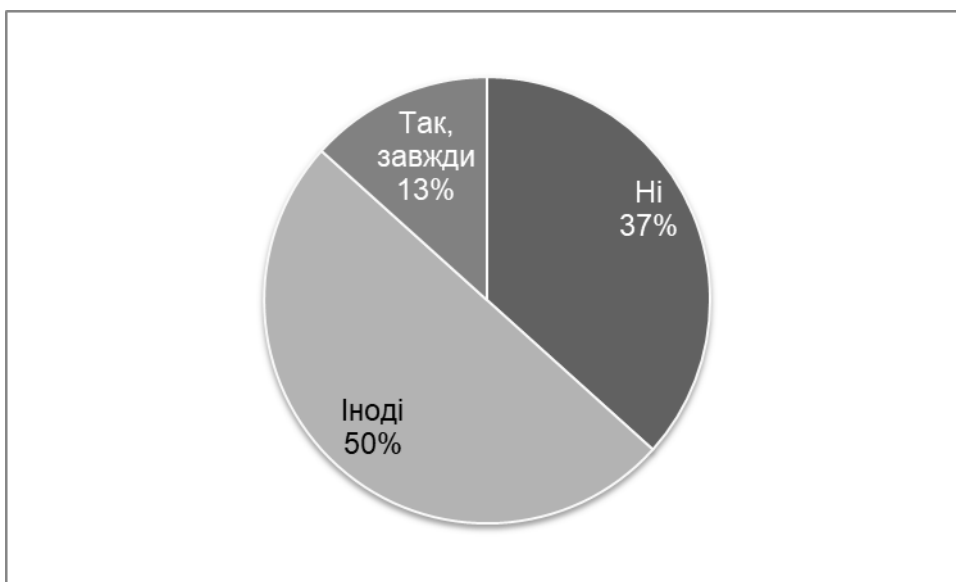


Рис. 6.22. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

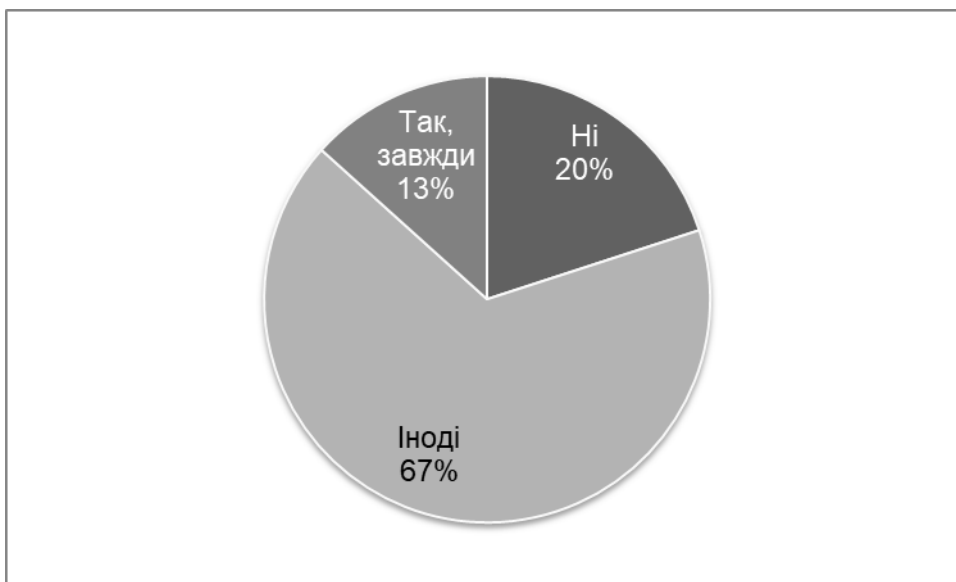


Рис. 6.23. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі контролю 1 (Остеосаркома К)

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 2 (Хондросаркома 3D) до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 70 % пацієнтів, з них «іноді» виникали у 43 % хворих та «завжди» – у 27 % (Рис. 5.24). Пригніченість або депресивний стан відмічали 83 % пацієнтів: «іноді» – 60 %, «завжди» – 23 % (Рис.6.25), а відчуття тривоги виникало у 40 % «час від часу» та у 40 % – «постійно» (Рис. 6.26). Погіршення пам'яті спостерігалось загалом у 64 % (Рис. 6.27), а уваги – у 73 % хворих (Рис. 6.28).

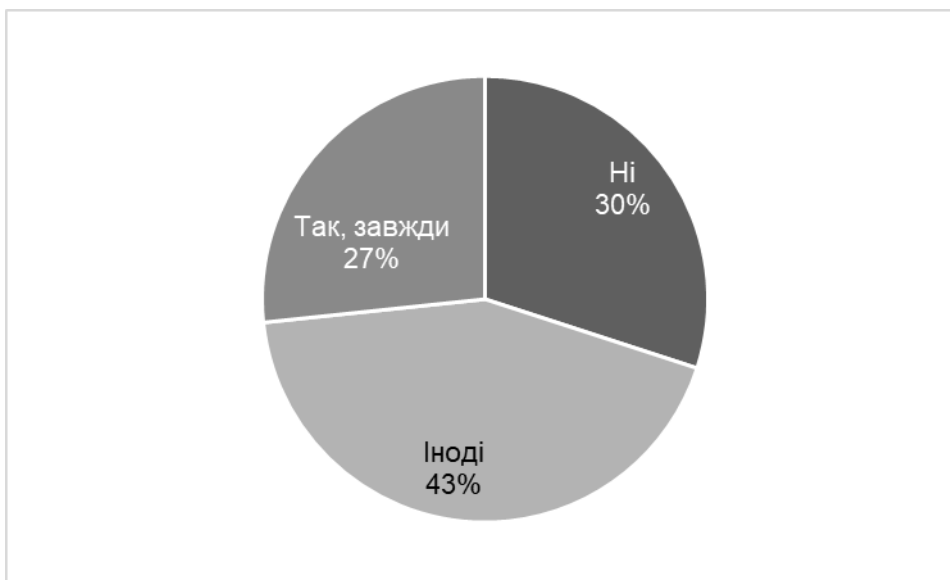


Рис. 6.24. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

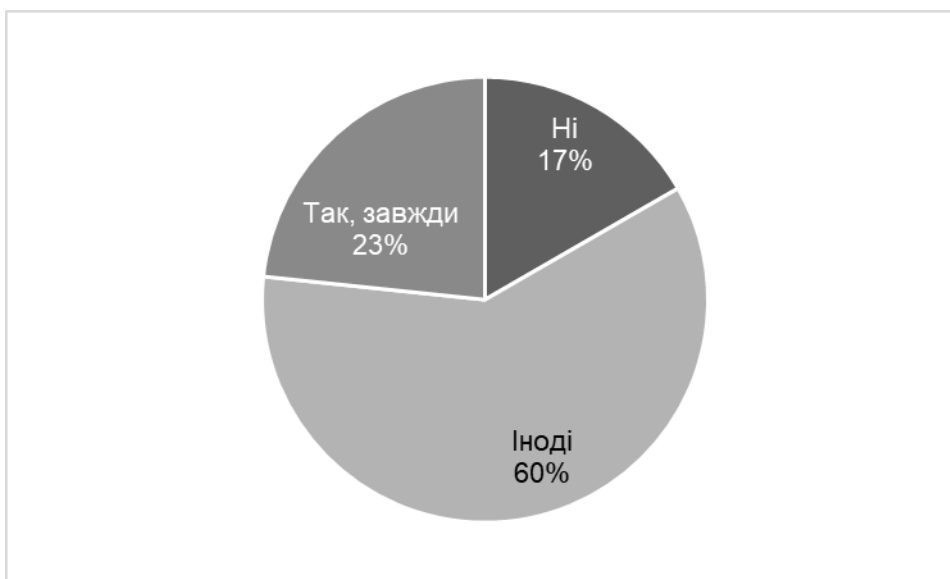


Рис. 6.25. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

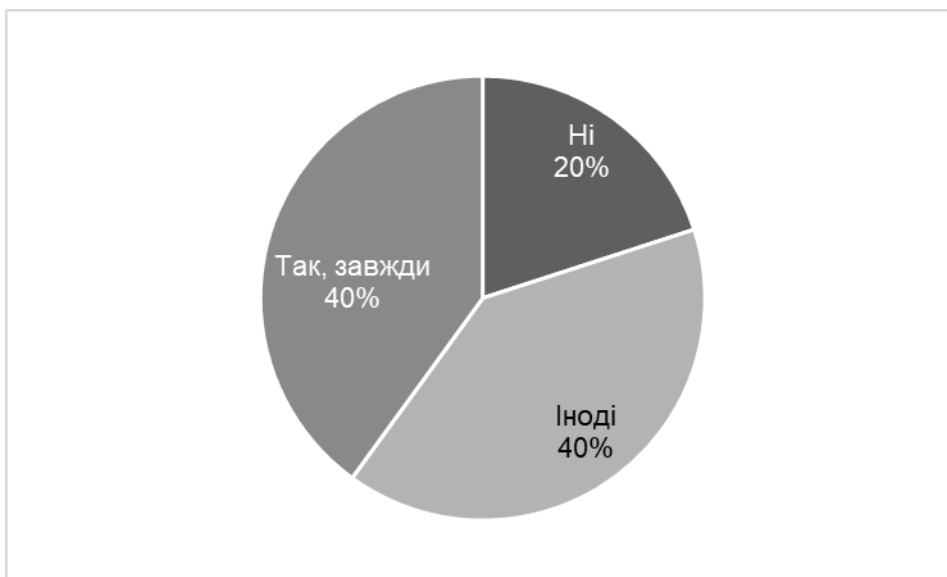


Рис. 6.26. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

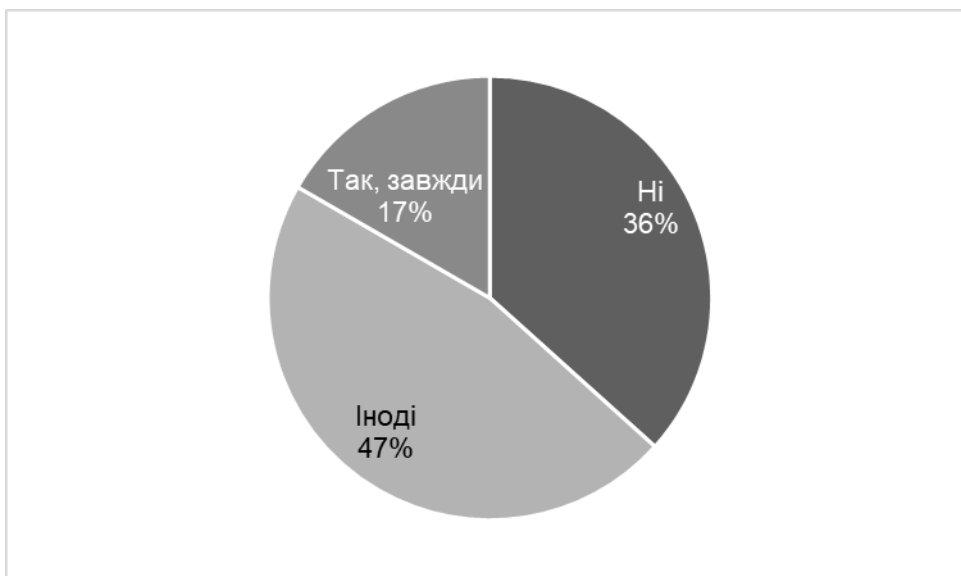


Рис. 6.27. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

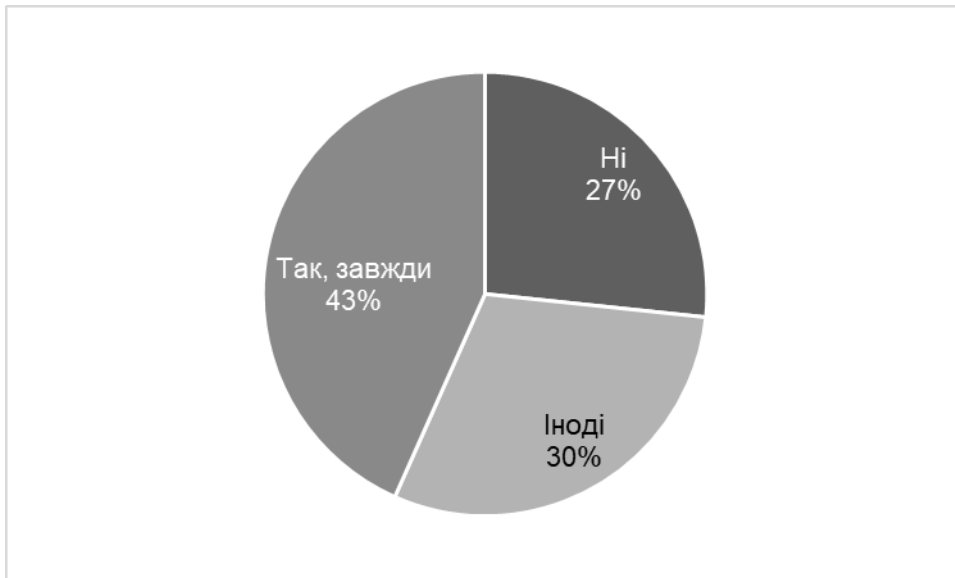


Рисунок 6.28. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D).

Показники неврологічного статусу пацієнтів групи дослідження 2 (Хондросаркома 3D) продемонстрували тенденції до покращення після проведення лікування і відновлення функціонального стану кінцівки, з одночасним поступовим зниженням інтенсивності і подальшим зникненням больового синдрому. Наявність безсоння після видалення пухлинного вогнища та ендопротезування відмічали загалом 57 % пацієнтів, при цьому 30 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» і 27 % – «постійно» (Рис. 6.29). Появу проявів депресії «час від часу» відмітили 33 % хворих, постійний пригнічений стан – 23 % (Рис. 6.30). Тривожність турбувала загалом 53 % хворих, з них «іноді» – у 40 % та у 13 % – «завжди» (Рис. 6.31). Проблеми з пам'яттю помітили 37 % пацієнтів, при цьому 30 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», та тільки 7 % - на постійній основі (рис. 6.32). Погіршення уваги засвідчили у себе «завжди» 40 % пацієнтів, а 47 % – «іноді» (рис. 6.33).



Рис. 6.29. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

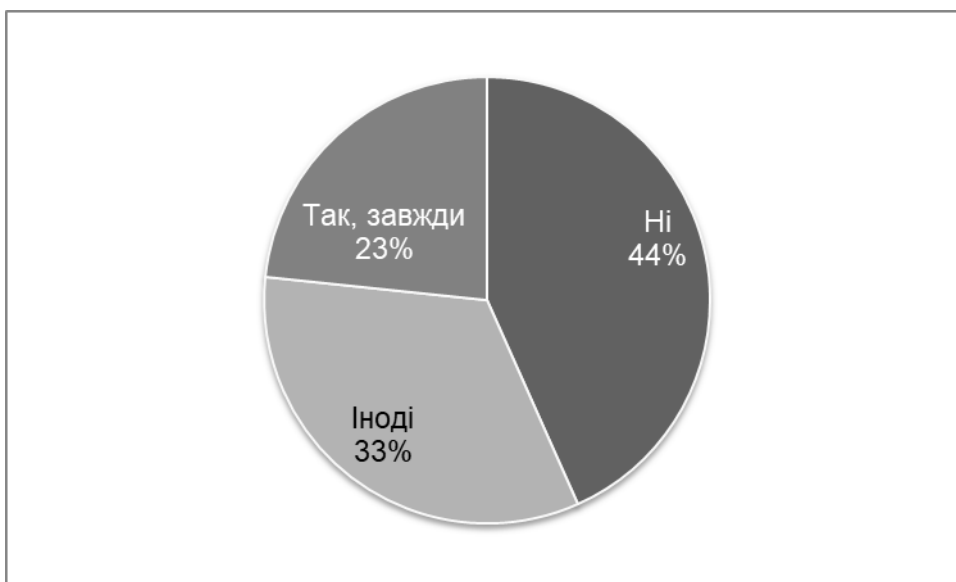


Рис. 6.30. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

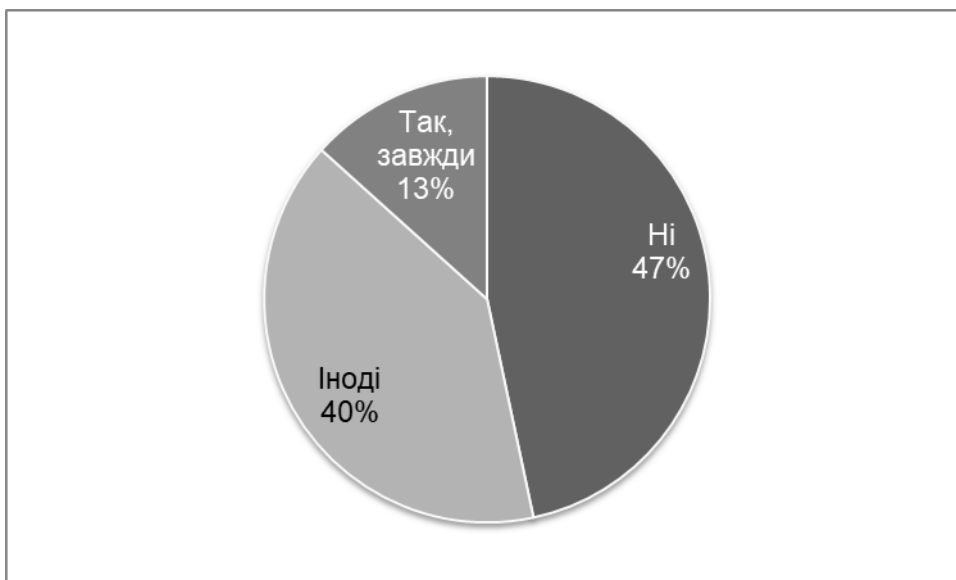


Рис. 6.31. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

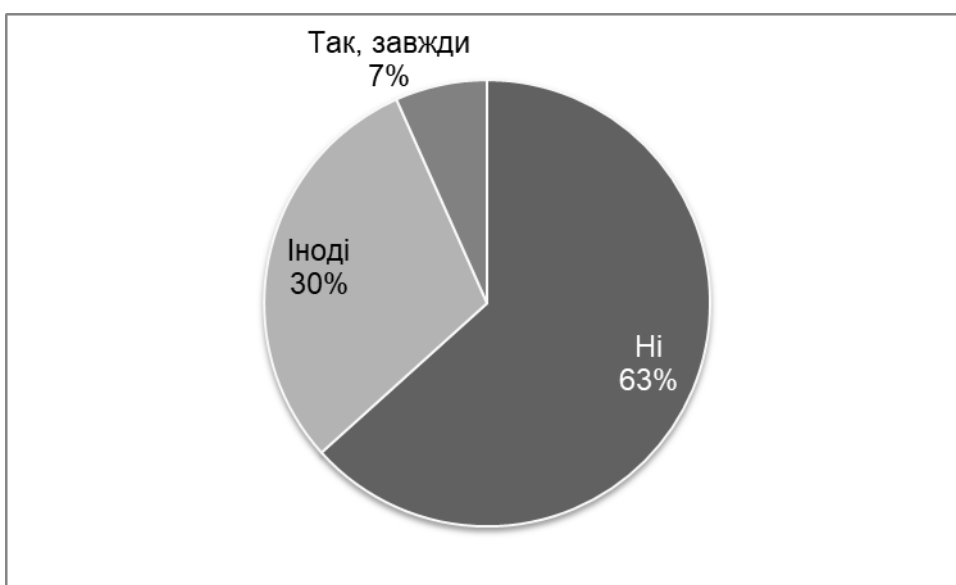


Рис. 6.32. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

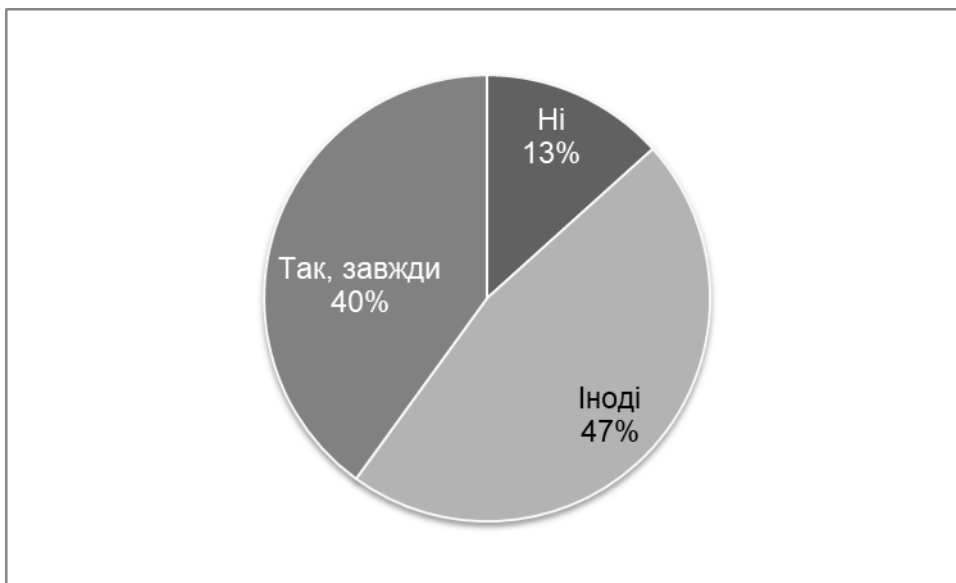


Рис. 6.33. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D)

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 2 (Хондросаркома К) встановлено, що до проведення хірургічного лікування порушення сну турбували 70 % пацієнтів, з них «іноді» серед 37 % та завжди – поміж 33 % хворих (Рис. 6.34). Примітно, що у цій групі депресивний стан відмічали 86 % пацієнтів, зокрема «іноді» 73 %, а «завжди» 13 % хворих (Рис. 6.35). Відчуття тривоги виникало у 50 % осіб «час від часу» та у 33 % – «постійно» (Рис. 6.36). Погіршення пам'яті та уваги спостерігалось у 63 % та 70% хворих відповідно (Рис. 6.37, 6.38).

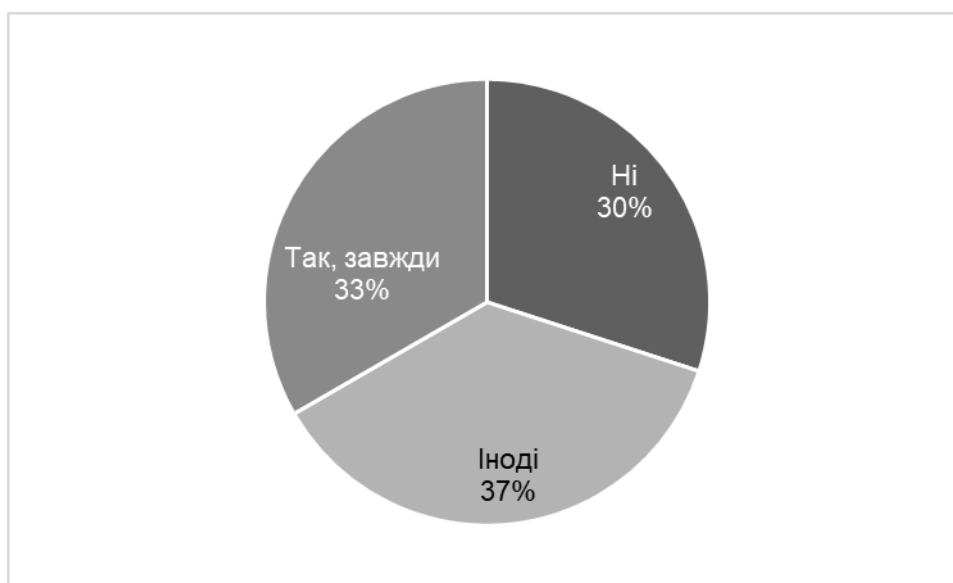


Рис. 6.34. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

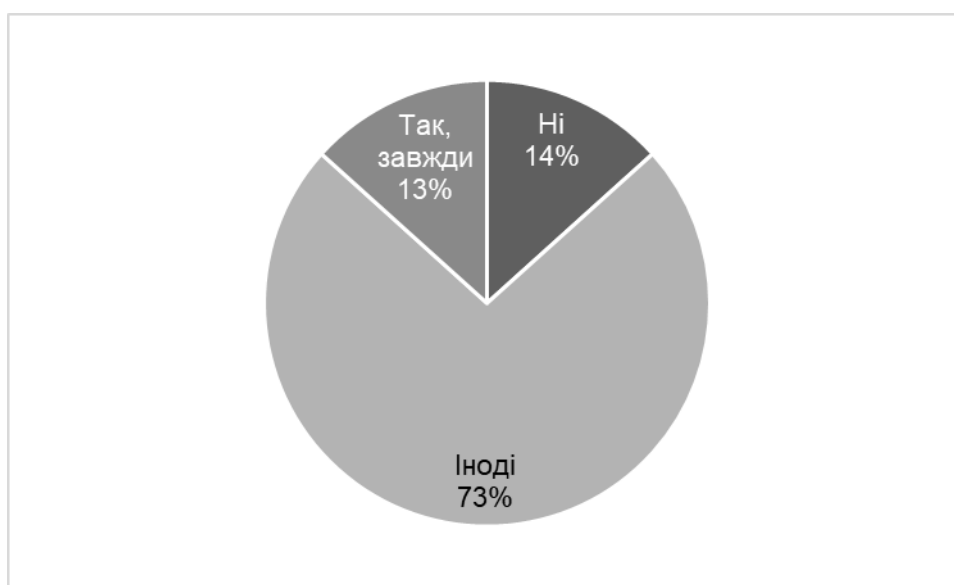


Рис. 6.35. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

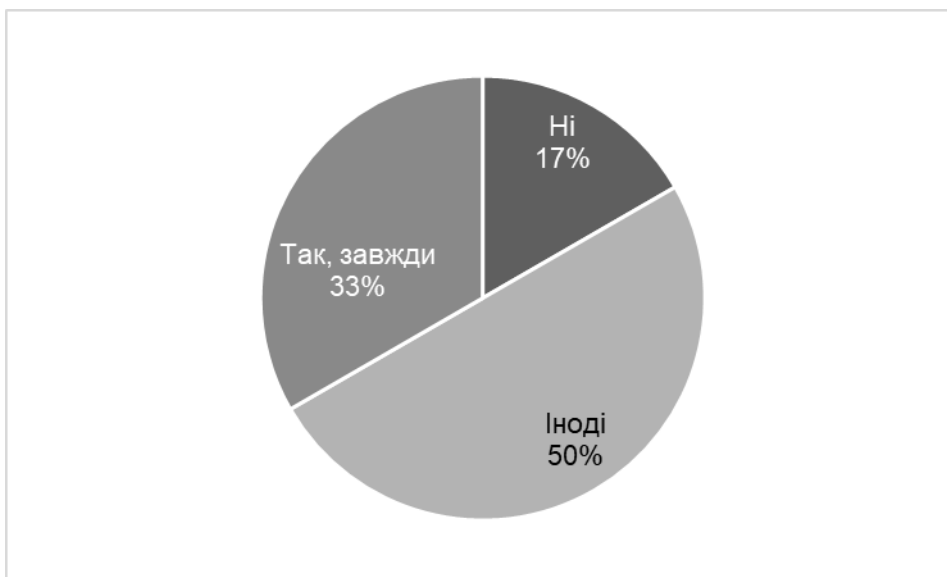


Рис. 6.36. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

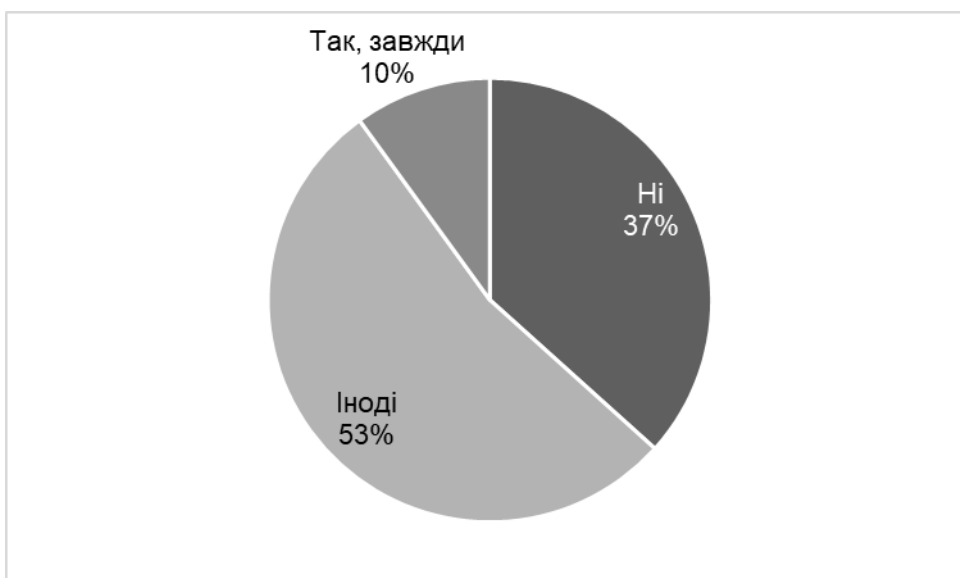


Рис. 6.37. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

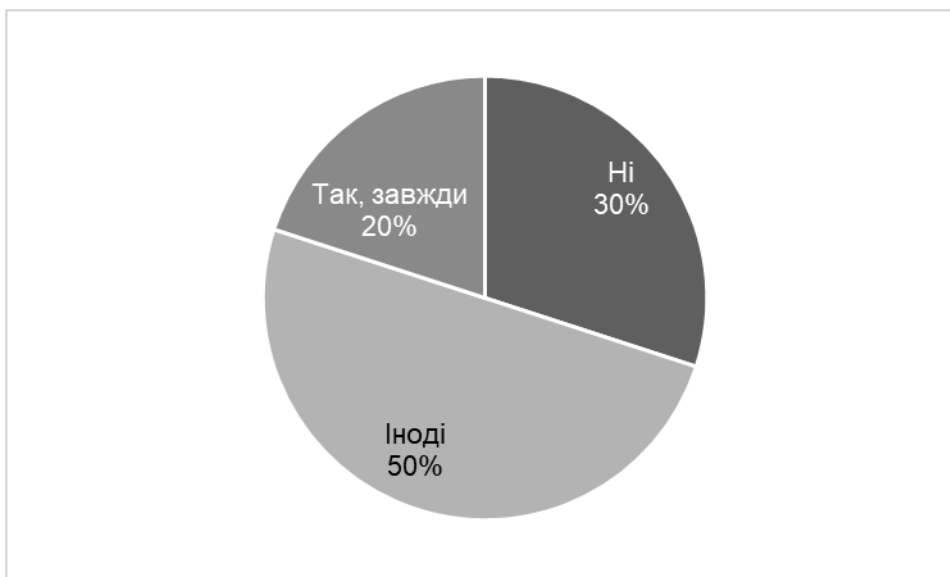


Рис. 6.38. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

У групі контролю 2 (Хондросаркома К) після лікування наявність безсоння відмічали загалом 70 % пацієнтів, при цьому 43 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» та 27 % – «постійно» (Рис. 6.39). Появу проявів депресії «час від часу» було зафіксовано у 63 % хворих, постійний пригнічений стан – у 13 % (Рис. 6.40). Тривожність турбувала загалом 80 % хворих, з них «іноді» 43 % хворих та 37 % - «завжди» (Рис. 6.41). Проблеми з пам'яттю помітили 70 % пацієнтів, при цьому 60 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», та лише 10% - «постійно» (Рис. 6.42). Погіршення уваги засвідчили у себе 13 % пацієнтів «завжди», 57 % – «іноді» (Рис. 6.43).

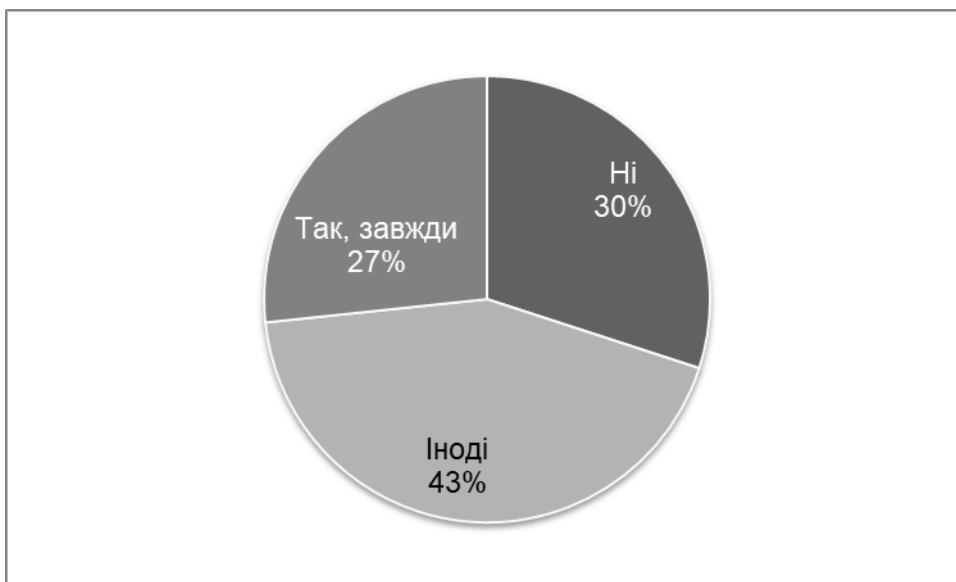


Рис. 6.39. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

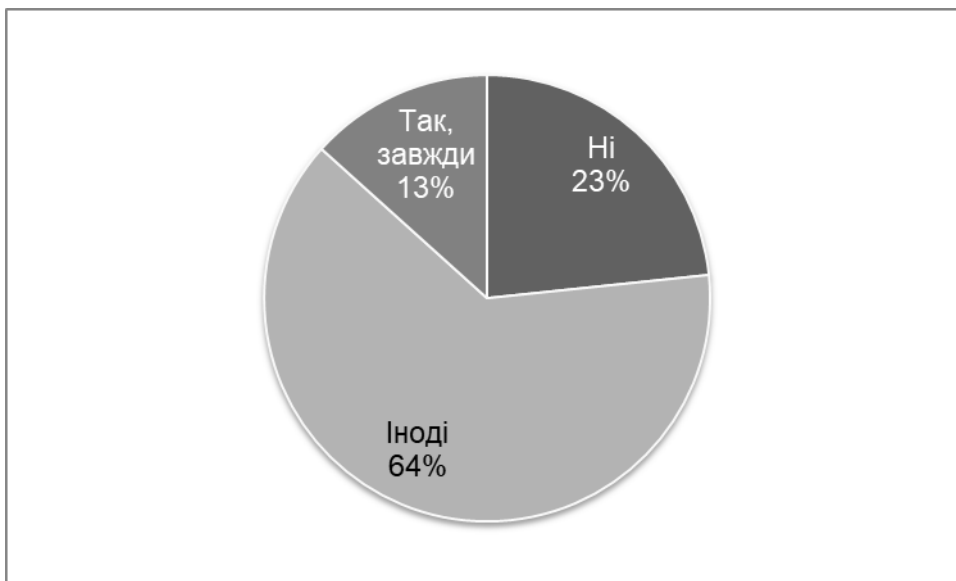


Рис. 6.40. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

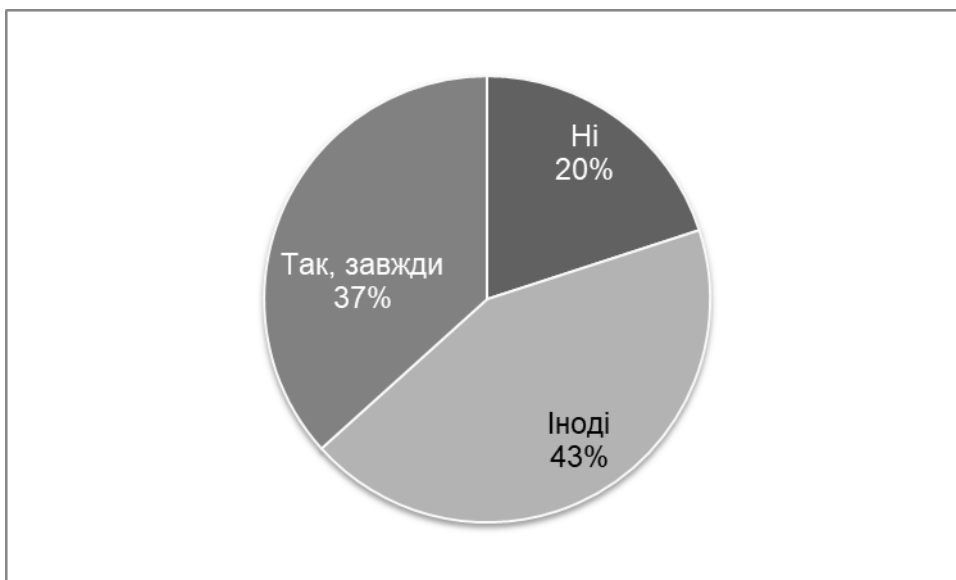


Рис. 6.41. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

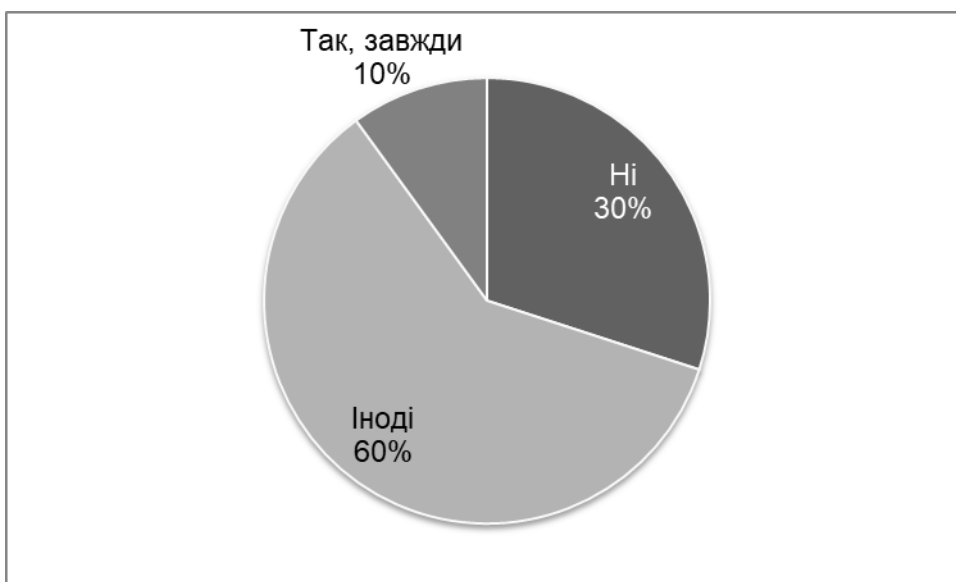


Рис. 6.42. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

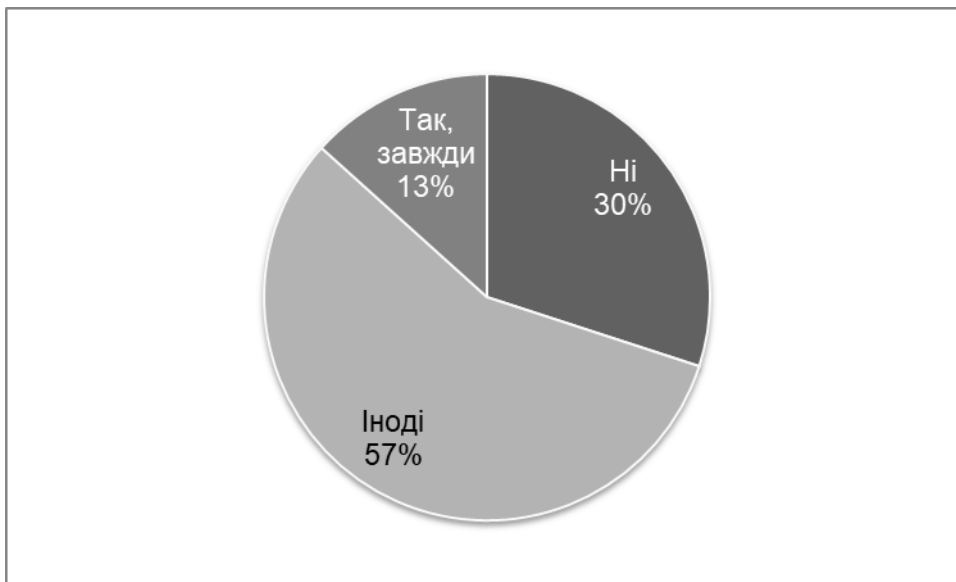


Рис. 6.43. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі контролю 2 (Хондросаркома К)

Лікування метастатичного захворювання кісток у більшості випадків є питанням саме збереження якості життя пацієнтів. Оцінка якості життя або функціонального результату після хірургічного лікування метастатичних уражень кістки часто ускладнюється конкуруючими подіями, такими як побічні ефекти хіміотерапії, прогресування основного захворювання, компресія медулярної тканини тощо [430-432].

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 3 (Метастази 3D) до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 80 % пацієнтів, з них «іноді» відмічали 37 % та «завжди» 43 % хворих (Рис. 6.44). Пригніченість або депресивний стан відмічали 77 % пацієнтів: «іноді» – 13 %, «завжди» – 64 % (Рис.6.45), а відчуття тривоги виникало у 47 % хворих «час від часу», а у 33 % – «постійно» (Рис. 6.46). Погіршення пам'яті спостерігалось загалом у 46 % (Рис. 6.47), а уваги – у 87 % хворих (Рис. 6.48).

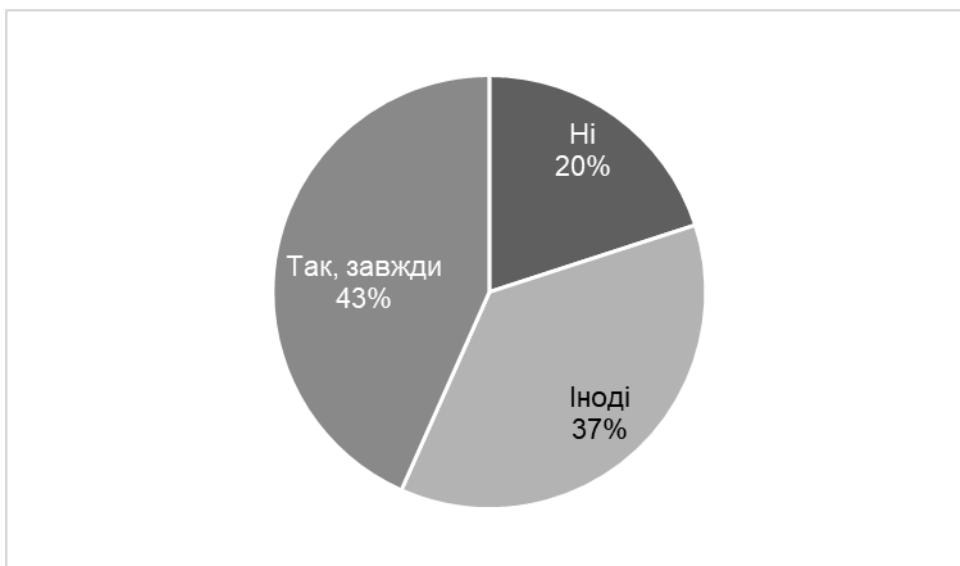


Рис. 6.44. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

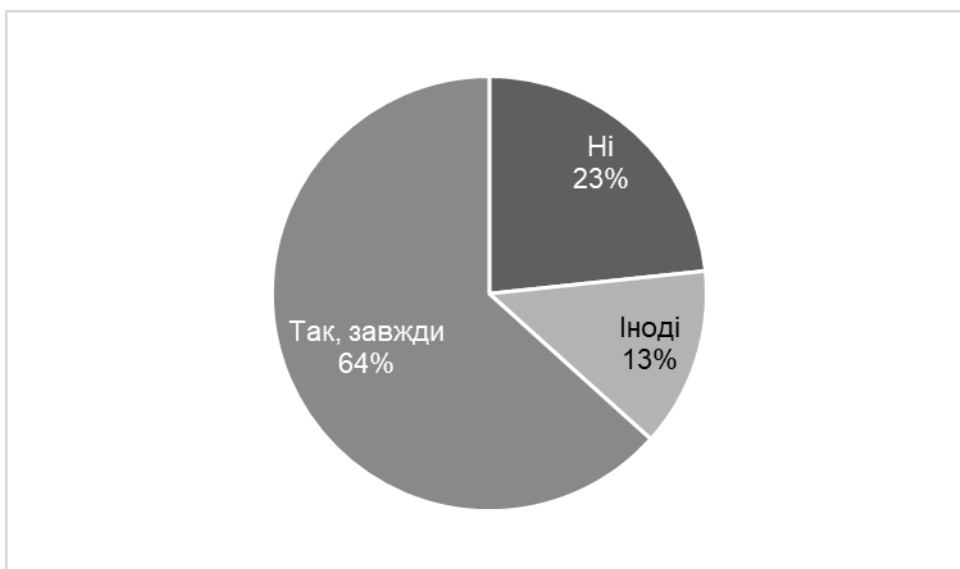


Рис. 6.45. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

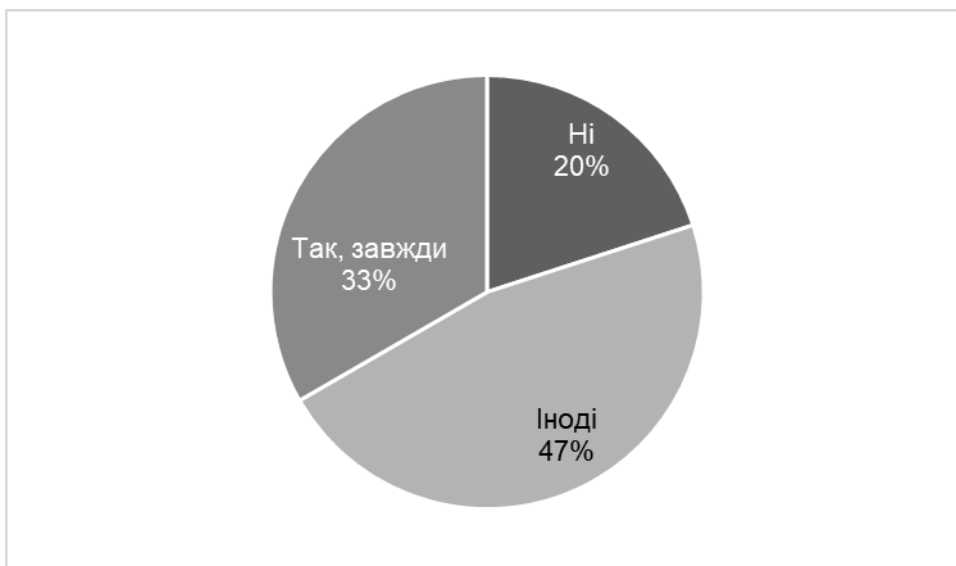


Рис. 6.46. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

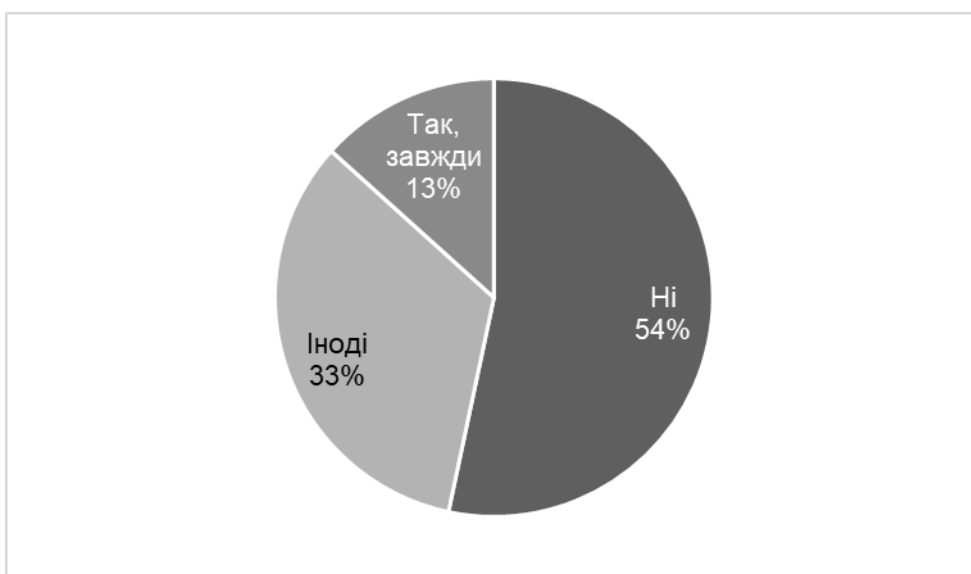


Рис. 6.47. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

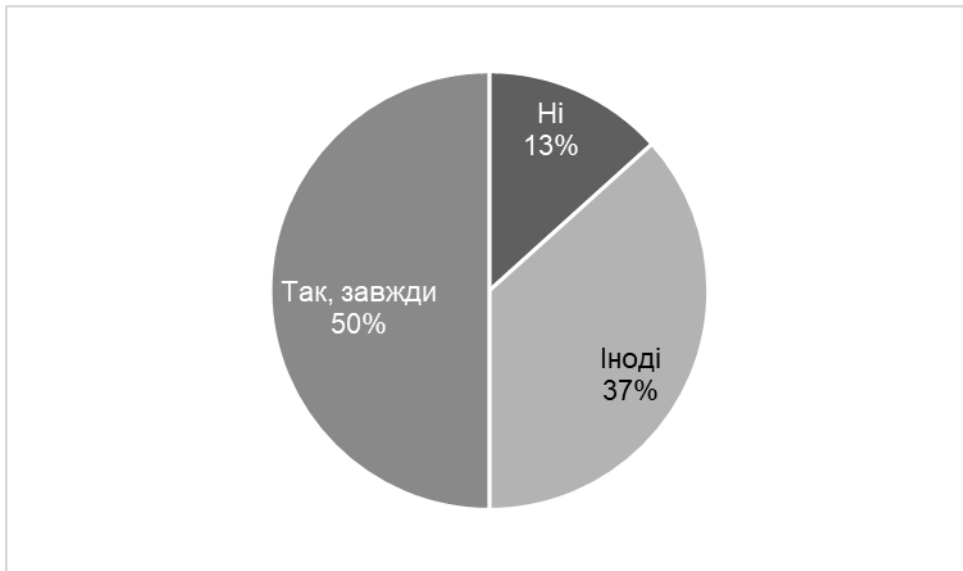


Рис. 6.48. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

Надалі, після проведення хірургічного лікування і відновлення функціонального стану кінцівки, з одночасним поступовим зниженням інтенсивності і подальшим зникненням больового синдрому, якість сну хворих у групі дослідження 3D покращилася. Наявність безсоння відмічали загалом 70 % пацієнтів, при цьому 43 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» і 27 % – «постійно» (Рис. 6.49). Появу проявів депресії «час від часу» відмітили 37 % хворих, постійний пригнічений стан – 40 % (Рис. 6.50). Тривожність турбувала загалом 73 % хворих, з них «іноді» 60 % та 13 % хворих «завжди» (Рис. 6.51). Проблеми з пам'яттю помітили 54 % пацієнтів, при цьому 47 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», а 7 % хворих скаржилися на погіршення пам'яті постійно (рис. 6.52). Погіршення уваги засвідчили у себе 30 % пацієнтів «завжди», 63 % – «іноді» (рис. 6.53).

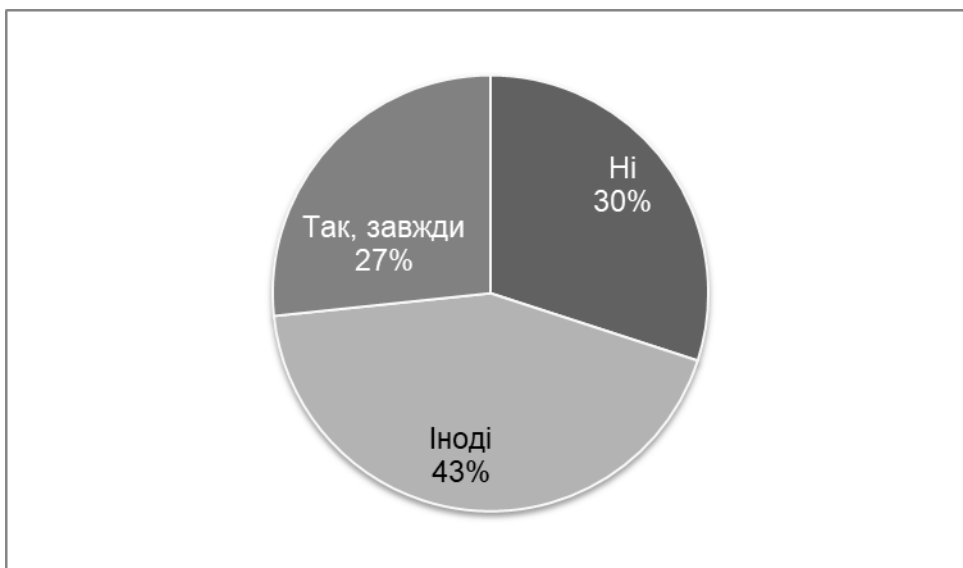


Рис. 6.49. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

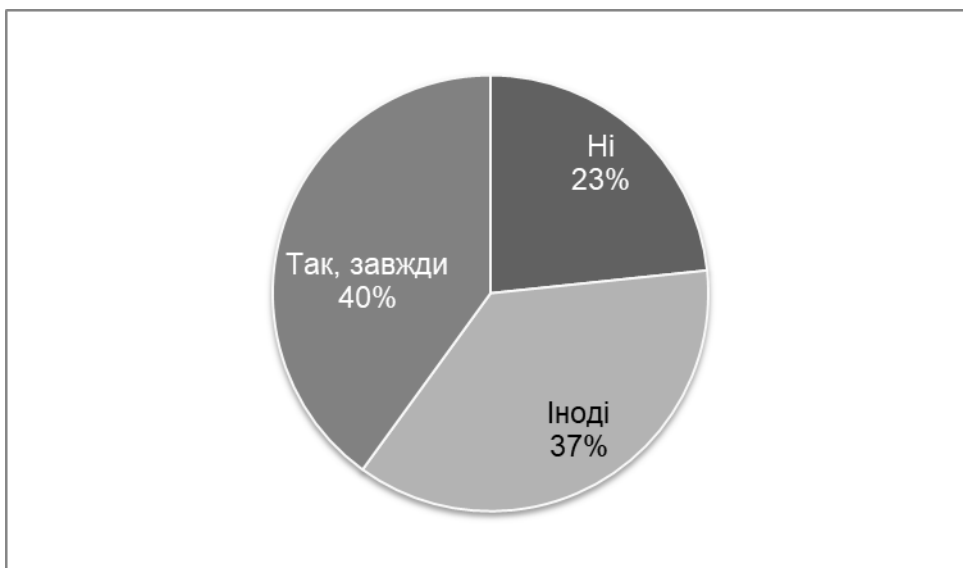


Рис. 6.50. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

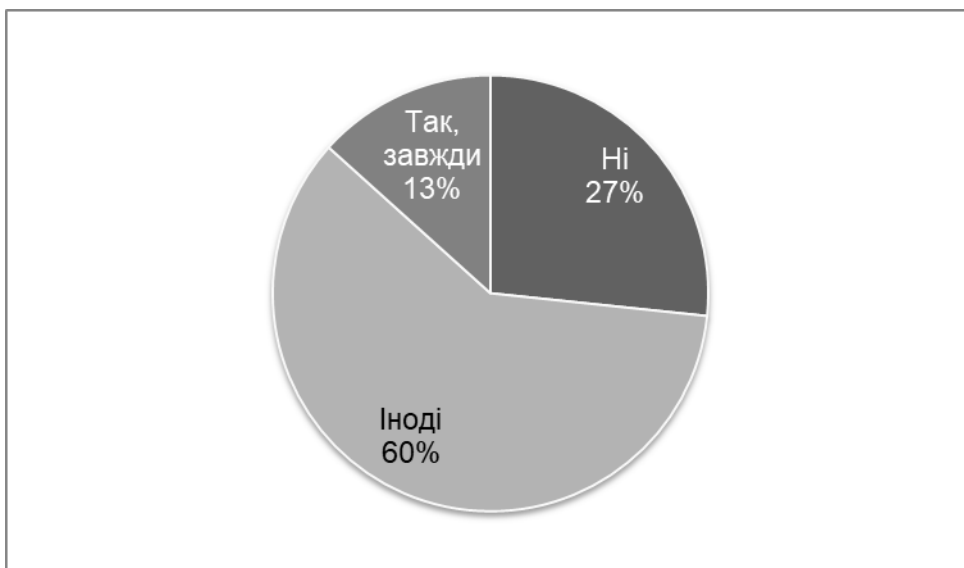


Рис. 6.51. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

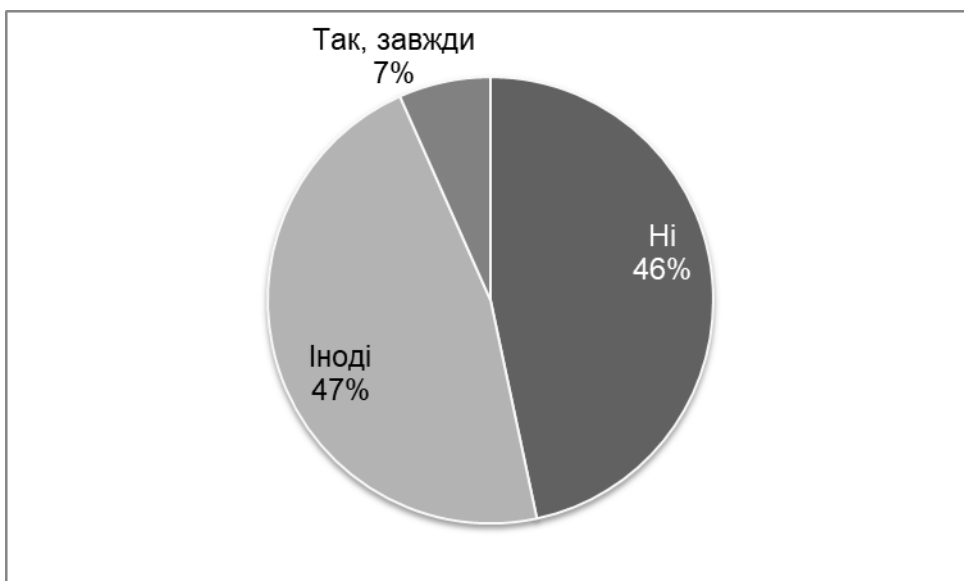


Рис. 6.52. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

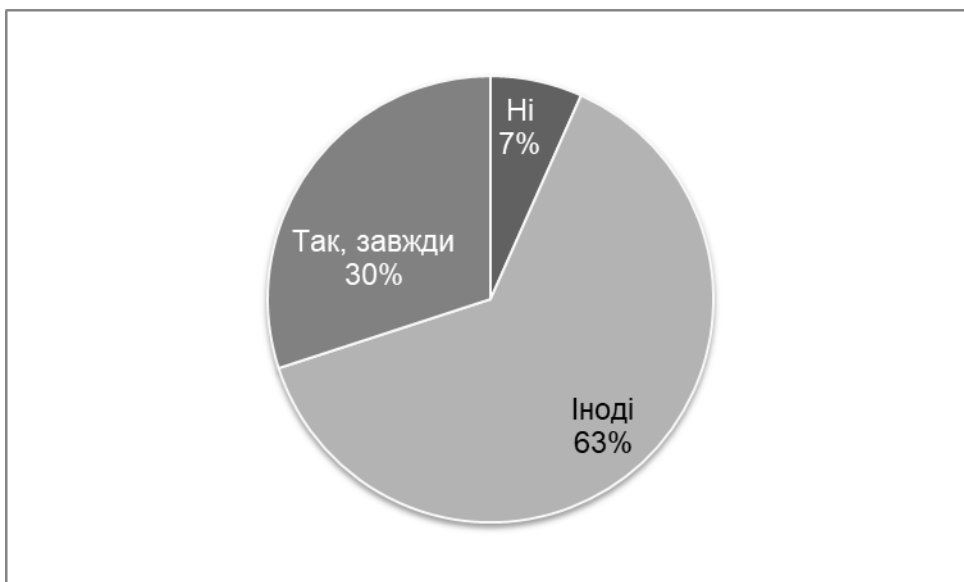


Рис. 6.53. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі дослідження 3 (Метастази 3D)

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 3 (Метастази К) встановлено, що до проведення хірургічного лікування порушення сну турбували 77 % пацієнтів, з них «іноді» відмітили 44 % та «завжди» 33 % хворих (Рис. 6.54). Пригніченість або депресивний стан констатували 73 % пацієнтів: «іноді» – 23 %, а «завжди» – 50 % хворих (Рис. 6.55). Відчуття тривоги виникало у 43 % «час від часу» та у 30 % хворих – «постійно» (Рис. 6.56). Погіршення пам'яті та уваги спостерігалось у 64 % та 73% пацієнтів відповідно (Рис. 6.57, 6.58).

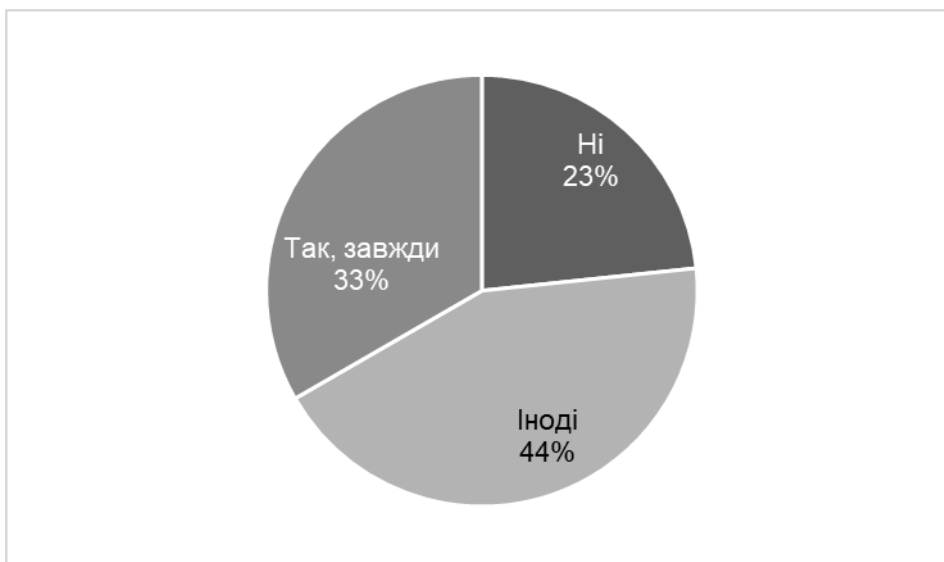


Рис. 6.54. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну до лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

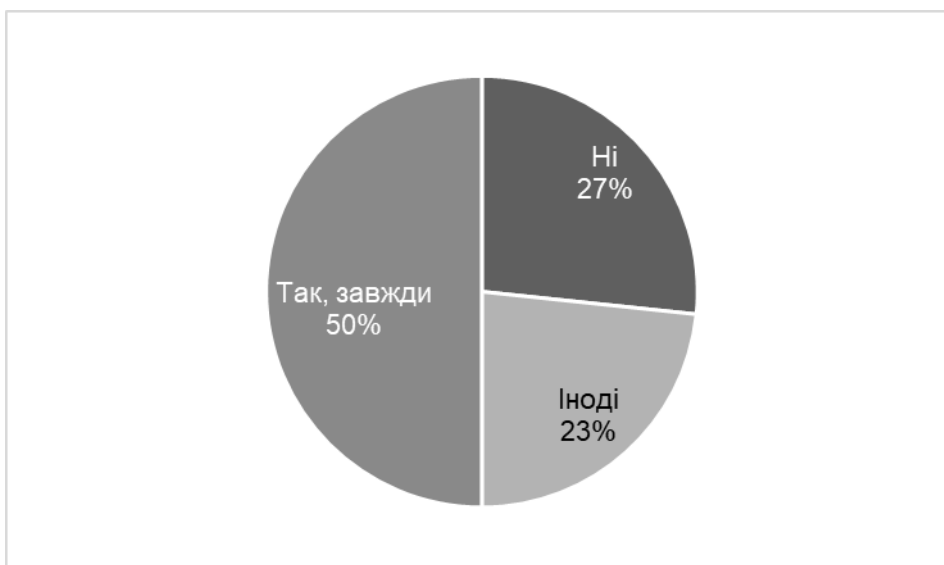


Рис. 6.55. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами до лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

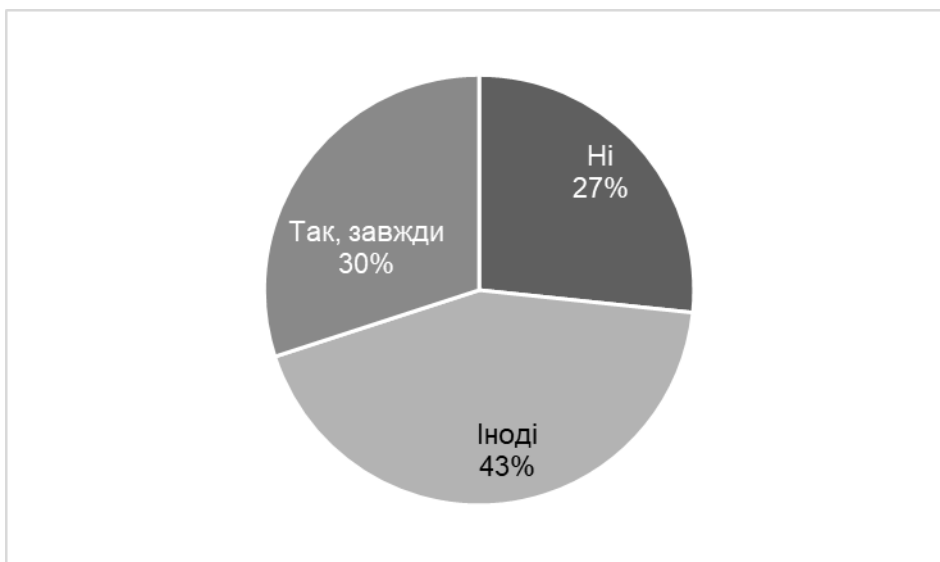


Рис. 6.56. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги до лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

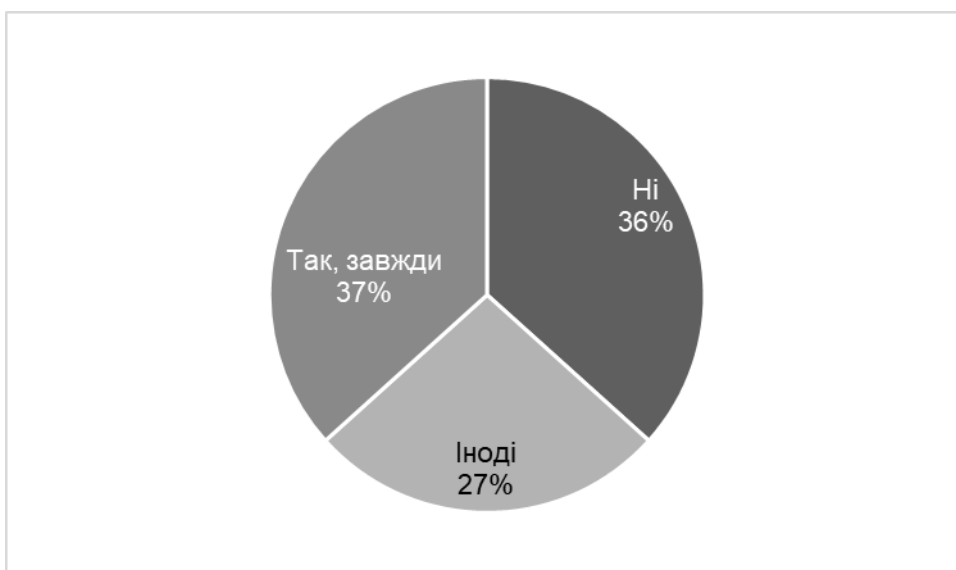


Рис. 6.57. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті до лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

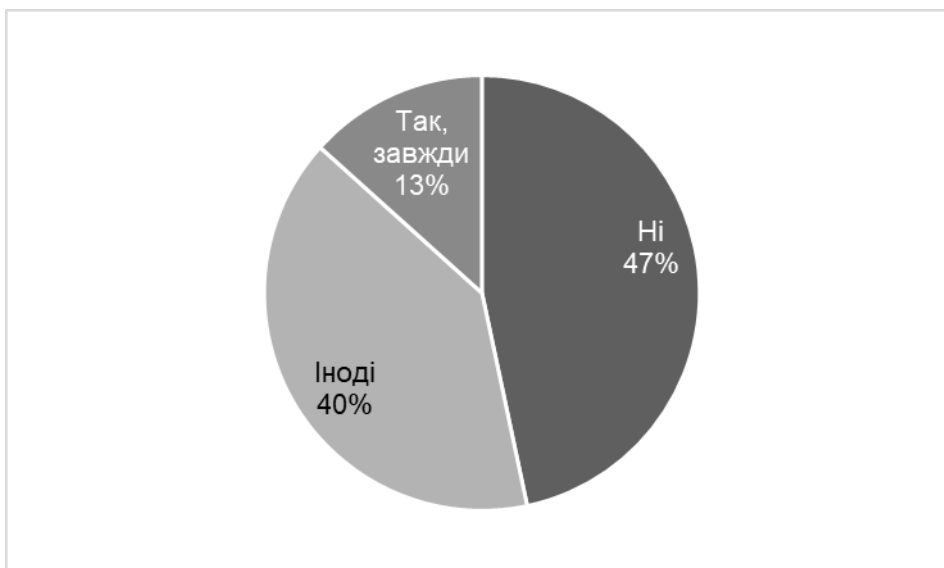


Рис. 6.58. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги до лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

У групі контролю 3 після лікування наявність безсоння відмічали загалом 67 % пацієнтів, при цьому 40 % свідчили про прояви інсомнії «час від часу» та 27 % – «постійно» (Рис. 6.59). Появу проявів депресії «час від часу» було зафіксовано у 60 % хворих, постійний пригнічений стан – у 17 % (Рис. 6.60). Тривожність турбувала загалом 70 % хворих, з них «іноді» відмічено у 50 % та у 20 % хворих – «завжди» (Рис. 6.61). Проблеми з пам'яттю помітили 50 % пацієнтів, при цьому 37 % відмічали, що такі порушення виникають «час від часу», та лише 13% – «постійно» (Рис. 6.62). Погіршення уваги «завжди» засвідчили у себе 20 % пацієнтів, 43 % – «іноді» (Рис. 6.63).

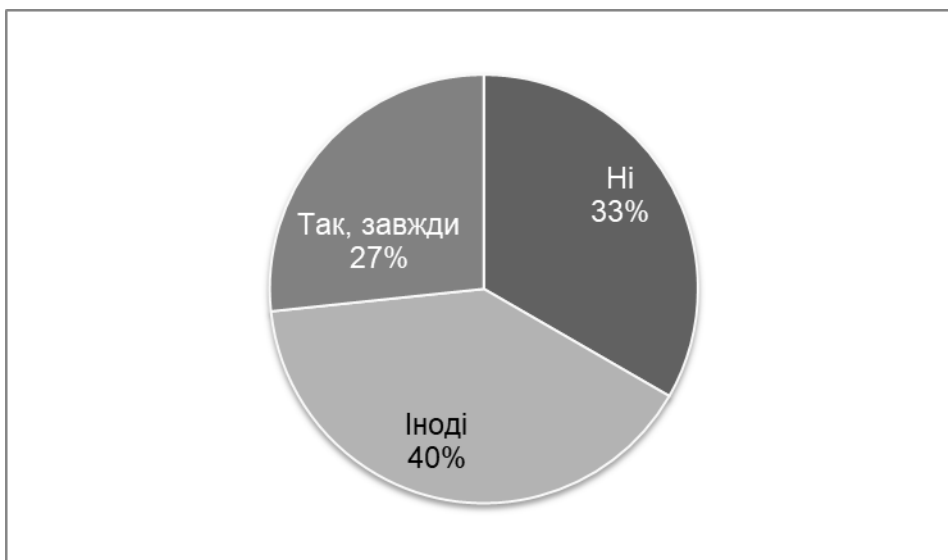


Рис. 6.59. Питома вага пацієнтів (%) з порушеннями сну після лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

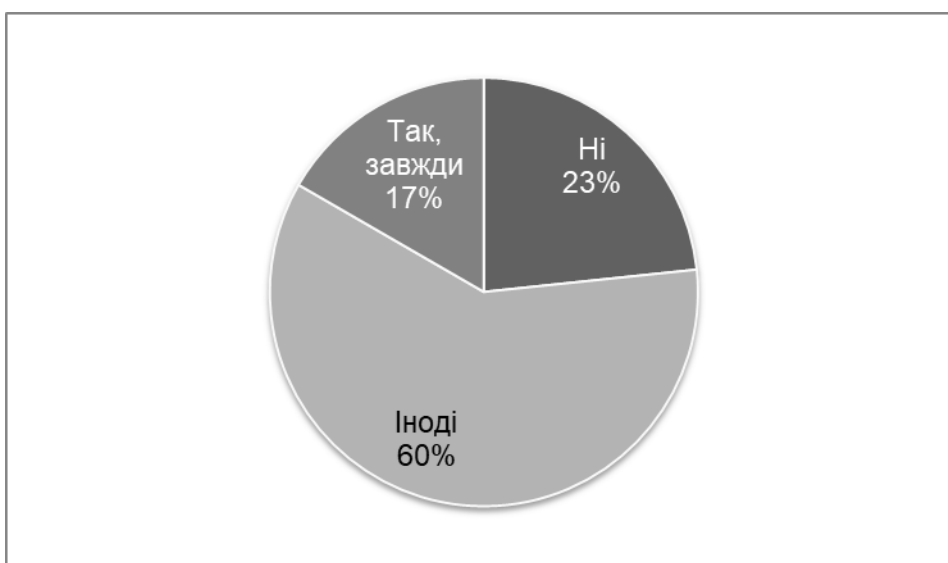


Рис. 6.60. Питома вага пацієнтів (%) з депресивними станами після лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

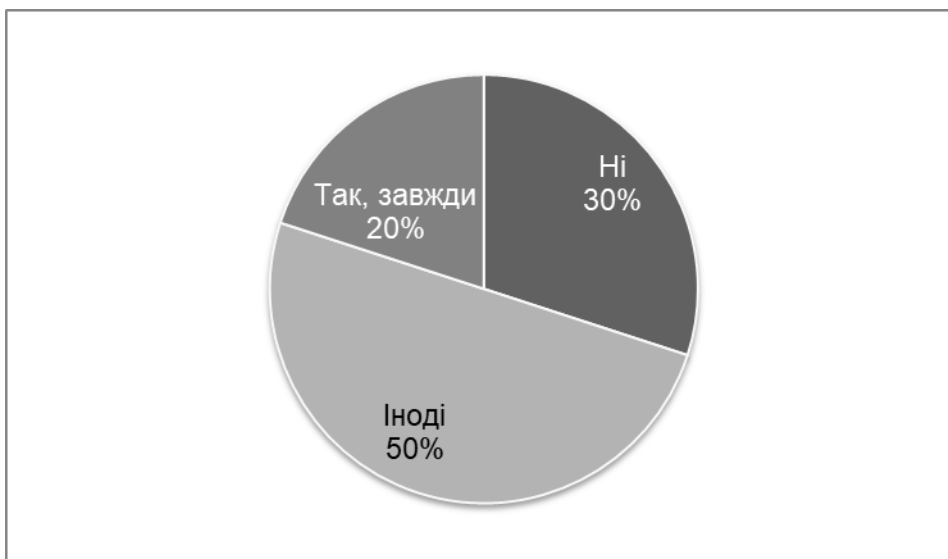


Рис. 6.61. Питома вага пацієнтів (%) з відчуттям тривоги після лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

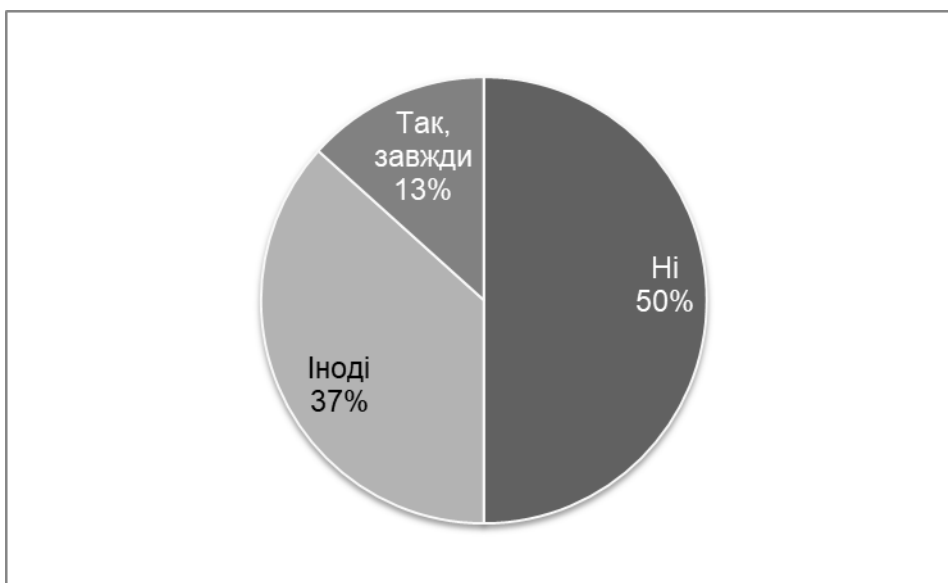


Рис. 6.62. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням пам'яті після лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

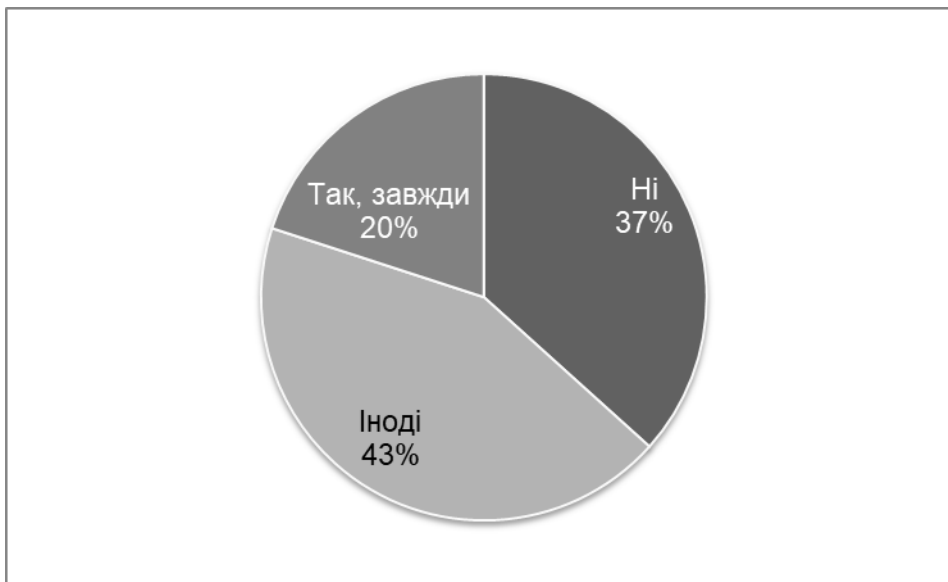


Рис. 6.63. Питома вага пацієнтів (%) з погіршенням уваги після лікування в групі контролю 3 (Метастази К)

Оскільки діагноз пухлини має значний безпосередній вплив на психологічний стан пацієнта, тому чіткі очікування щодо функціональних результатів, а також якості життя після операції є надзвичайно важливими. Цей етап дослідження має порівняльний характер з акцентом на тих складових психоневрологічного компоненту, за якими оцінюється якість життя хворих з остеосаркомою, хондросаркомою та метастатичними ураженнями кісток, і які позитивно, суттєво змінюються після проведення оперативного втручання з використанням 3D технологій.

Так, при оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 80 % пацієнтів. Натомість після проведення лікування якість сну хворих покращилася: наявність безсоння відмічали загалом 54 %, тобто питома вага хворих з розладами сну у цій групі знизилася загалом на 26%. Частота виникнення у хворих проявів депресії та тривоги також знизилася – з 83 до 63% та з 80% до 50% відповідно. Після резекції пухлин пацієнти менше відчували проблеми з пам'яттю, але частота порушень уваги залишилася незмінною.

Аналіз неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 1 (Остеосаркома К) показує, що до проведення хірургічного лікування порушення сну турбували 77 % пацієнтів, а після – 67%, депресію до операції відмічали 77%, після – 66%, тривогу 80% та 87% відповідно. Проблеми з пам'яттю та уважністю до лікування відмічали 60 та 86%, відповідно, а після лікування – 63 та 80% відповідно.

Зрозуміло, що анкетування хворих передбачає прогнозовану суб'єктивність отриманих результатів, однак вони окреслюють загальні тенденції у змінах якості життя, що визнається різними авторами [192, 290,439]. Наше дослідження показало, що в цілому регрес різних неврологічних порушень спостерігався у обох групах: «Остеосаркома 3D» та «Остеосаркома К», однак більш виражена позитивна динаміка зафіксована у групі дослідження. Також варто зауважити, що у групі контролю після хірургічного лікування показники депресії знизилися незначно, а тривожності – навіть зросли; збільшилась питома вага випадків порушення пам'яті та уваги. Отримані дані свідчать на користь впровадження 3D сценарію у хірургічні протоколи лікування остеосарком через його позитивний вплив на якість життя онкологічних хворих із зазначеною патологією.

Показники неврологічного статусу пацієнтів групи дослідження 2 (Хондросаркома 3D) продемонстрували тенденції до покращення після проведення лікування: до операції безсоння турбувало 70 % пацієнтів, з них «іноді» - у 43 % та «завжди» - у 27 % хворих. Наявність безсоння після видалення пухлинного вогнища та ендопротезування відмічали загалом 57 % пацієнтів. Пригніченість або депресивний стан відмічали 83 % пацієнта до лікування та 56% – після, тривожність – 80% до та 53% після. У цій групі хворих після лікування значно зменшилася частота розладів пам'яті – з 64% до 37%.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 2 (Хондросаркома К) встановлено, що після проведення

хірургічного лікування питома вага хворих з порушеннями сну залишилася незмінною на рівні 70%, а частота депресій зменшилася не суттєво – з 86% до 76%. Рівень тривожності майже не змінився і був зафіксований на рівні 80%, без суттєвих зрушень залишилася частота розладів пам'яті та уваги.

Розуміючи суб'єктивність отриманих даних, можа констатувати більш виражене покращення неврологічних елементів якості життя хворих у групі дослідження «Хондросаркома 3D» і відзначити, що у групі контролю майже незмінними після проведення лікування залишилися показники інсомнії, тривожності та когнітивних функцій. Результати анкетування пацієнтів показали, що застосування 3D етапу у підготовці до операцій і, як наслідок – кращі функціональні результати, продемонстровані раніше, призводять до зменшення ролі неврологічної складової у впливі на якість життя хворих на хондросаркому.

Щодо оцінки неврологічної складової якості життя хворих на метастатичні ураження кісток, то загалом ми відмітили значно вищий відсоток пацієнтів, які до проведення хірургічного втручання свідчили про наявність інсомнії, депресивних розладів та стану тривожності – у порівнянні з групами хворих на остеосаркому та хондросаркому. При цьому після проведення операції та відновлення функціональної спроможності кінцівок при одночасному зменшенні інтенсивності больового синдрому значно знизився відсоток хворих з безсонням. Також, на тлі значного покращення пам'яті та уваги майже не змінилася питома вага пацієнтів із тривожністю та депресією.

Отже, отримані дані надають можливість зробити висновок, що наявність онкологічного захворювання у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток значно впливає на індекс якості життя, що також відмічено у дослідженнях інших авторів [290,293,294,439]. Значну роль у зниженні якості життя пацієнтів відіграють неврологічні симптоми, що можуть бути пов'язані з больовим синдромом, імуносупресією та інтоксикацією [293,294,440]. Різними авторами підтверджено, що після

видалення пухлини та усунення больового синдрому якість життя більшості хворих покращується [294,440,441]. Натомість у літературі поки що не зустрічалося даних про неврологічну складову впливу на якість життя хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини нижніх кінцівок, зокрема стану тривоги під час військового стану, тому наведені нами результати можуть доповнити сучасну базу даних про вплив хронічного стресу на перебіг захворювання.

Таким чином, лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок прогнозовано супроводжується підвищенням якості життя, але значно вищі результати продемонстрували групи дослідження: у групі «Остеосаркома 3D» значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» – на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» – на 71.1%. Натомість у групах контролю ці значення зросли на 24,0%, 33,8% та 31,1% відповідно. Серед неврологічної симптоматики у хворих груп контролю превалює тривожність, частота виникнення якої у більшості пацієнтів не зменшилася навіть після проведеного лікування і залишилася незмінною або навіть зросла, що свідчить про суттєвий вплив на цей стан хронічного стресу.

Виявлення феномену превалювання неврологічного компоненту у негативному впливі на якість життя дозволить спрямувати онкологічного пацієнта до лікаря-невролога і побудувати більш повноцінну адекватну стратегію комплексного лікування.

6.2. Економічна складова стаціонарного лікування хворих

Пріоритетним напрямом реформування стаціонарного сектору охорони здоров'я в Україні залишається подальший розвиток високоспеціалізованої медичної допомоги. Покращення показників використання потужностей спеціалізованих стаціонарних ліжок окремих профілів у пріоритеті керівників ЛПУ. Оптимізація діяльності ліжкового фонду здійснюється за

рахунок інтенсивної складової, яка включає інноваційну діяльність, впровадження модернізованих клінічних протоколів та стандартів лікування, що дозволяє скоротити середні терміни лікування та лікарняну летальність [314,315].

Вартість стаціонарного лікування можна розрахувати різними способами. В основі розрахунків лежить система оплати за сумарною вартістю проведених лікувально-діагностичних процедур, у тому числі хірургічних втручань та реанімаційних заходів. Вартість лікування конкретного пацієнта складається із суми вартості прийому та оформлення хворого, перебування та лікування в даному підрозділі, лікувального харчування, проведених операцій, перебування та лікування в підрозділі реанімації та інтенсивної терапії, всіх наданих медичних процедур (послуг), вартості медикаментів за весь курс лікування. Дана система розрахунку є досить складною, але водночас і найбільш точною, адже базується на розрахунку вартості лікування окремого хворого в кожному конкретному випадку.

Під час виконання роботи тренування хірургічних доступів та прийомів дозволило скоротити час операції та тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин та крововтрату. Такі результати невідворотно потягли за собою скорочення терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі, вартість якого на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн [314-316].

Отже, скорочення перебування у стаціонарі лише на 4 дні 90 пацієнтів, які були включені в дослідження, фактично принесло економію державних коштів у сумі не менше 360 000 грн. У 2022 році в Україні зафіксовано 229 випадків злоякісних новоутворень кісток і якщо екстраполювати на цю когорту пацієнтів отримане скорочення стаціонарного перебування у лікувальному закладі на 4 доби, економія коштів може скласти від 916 000 до 3 664 000 грн.

Результати дисертаційної роботи органічно доповнюють концепцію із скорочення наднормативних неефективно працюючих потужностей цілодобових стаціонарів в рамках реорганізації і перепрофілювання лікарняних закладів з подальшим розвитком високоспеціалізованої медичної допомоги.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у наступних роботах: 449, 455, 460, 462, 463.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Головним етапом проведеного дослідження стала розробка і впровадження технології створення 3D-моделей кісток, уражених злоякісними пухлинами – остеосаркомою, хондросаркомою і метастазами раку інших органів. У створених 3D-моделях було забезпечено анатомічні відповідності з реальними прототипом за всіма кількісними показниками (довжині артеріального сегмента, калібру і товщині стінки судини), а також ідентичність будови органів конкретного хворого з урахуванням тільки йому властивих особливостей будови та синтопії.

На персоніфікованих 3D моделях пухлинного ураження кісток здійснювали вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу та топографо-анатомічного розташування новоутворення та зручності виконання інтраопераційних завдань: видалення пухлини, кісткової пластики або ендопротезування. Це забезпечувало головний передопераційний етап – планування лінії передбачуваної резекції кістки з максимальним збереженням інтактної кісткової тканини з дотриманням онкологічних принципів радикальності та абластичності, а також розрахунок оптимальної кількості необхідного пластичного матеріалу біоміну.

На 3D моделях пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок відпрацьовувалися основні базові прийоми хірургічної техніки онкологічного етапу операції. Наприклад, при резекції дистальної частини стегнової кістки: доступ передньо-внутрішньої межі верхньої та середньої третини стегна до верхньої третини гомілки; розкриття підколінної ямки; ревізія судинного пучка; розкриття Гунтеріва каналу; ревізія стегнової артерії, піднадкісткове виділення ділянки діафіза стегнової кістки на передбачуваному рівні резекції та її переріз; артротомія на рівні кріплення капсули суглоба до великогомілкової кістки; перетин всіх зв'язок колінного суглоба і відсікання

сухожилля литкових м'язів; видалення дистального відділу стегнової артерії єдиним масивом.

Регулярне виконання основних базових прийомів хірургічної техніки на персоніфікованих 3D-моделях дозволило в ході дослідження певною мірою автоматизувати психомоторний компонент, що дає можливість продуктивніше сконцентруватися на когнітивному забезпеченні операції, посилити ситуаційну поінформованість, тобто сенсорне сприйняття елементів обстановки, їх значення та прогнозування найближчого майбутнього. Такі результати перекликаються з роботами інших авторів, де зокрема зазначено, що 3D-друк індивідуальних анатомічних моделей патологічних вогнищ має багато переваг: це дозволяє хірургу краще візуалізувати та розуміти складність анатомії пацієнта перед входом в операційну, покращує точність хірургічної резекції і стабільність суглоба після реконструкції, а також ступінь відповідності та точність імплантації ендопротеза.

У наведених клінічних випадках продемонстровано, що після операції у пацієнтів повністю відновлено функцію кінцівок та повноцінні рухи суглобів; усунуто больовий синдром, спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому в динаміці; відбулася нормалізація сну, хворі відчули повернення бадьорості, що підтверджується підвищенням показника якості життя QLQ-30. Застосування тренувальної 3D моделі перед хірургічним втручанням з подальшим проведенням протезування спеціальним онкологічним ендопротезом забезпечило у наведених клінічних випадках задовільні функціональні результати та відновлення якості життя пацієнта. Використавши біокерамічний препарат Біомін, який підтвердив свої остеокондуктивні та остеointегративні властивості, вдалося досягти покращення результатів ендопротезування.

Під час моніторингу в період ремісії хворих, у яких виконано видалення злоякісної пухлини та ендопротезування, встановлено, що маркери кісткової резорбції в обох групах дослідження і в обох групах контролю мали тенденцію до нормалізації, при цьому менш вираженою і поступовою була

динаміка зниження показника ТРКФ-б в сироватці крові хворих досліджуваної групи: від 5.62 ± 0.19 Од/л перед операцією до 2.20 ± 0.32 Од/л через 9 місяців після хірургічного лікування. Показник остеосинтезу КЛФ демонстрував тенденцію до зниження, яка найбільш виражено проявлялася через місяць та через 3 місяці після хірургічного втручання: якщо до операції рівень КЛФ був 46.60 ± 4.70 Од/л, то надалі досягав значень 28.46 ± 5.05 та 15.04 ± 3.24 Од/л. В свою чергу стабілізація рівня остеокальцину у більшості хворих відбувалося по типу плато впродовж всього періоду післяопераційного спостереження.

Однак слід відмітити, що у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) ми відмітили епізодичне підвищення показників маркерів остеосинтезу КЛФ та остеокальцину через місяць після видалення пухлини та ендопротезування, що могло свідчити про модуляцію процесів остеогенезу біокерамічним матеріалом Біоміном, яка відбувалася на тлі більш досконалого і ергономічного виконання хірургічної процедури внаслідок 3D планування. Починаючи з 3 місяця моніторингу пацієнтів, концентрація маркерів остеосинтезу прогнозовано знижувалася в обох групах спостереження. Примітно, що такі результати корелюють з даними інших досліджень у цій галузі [378,382,392,394,442].

Проведений моніторинг рівня маркерів кісткової резорбції і остеосинтезу в досліджуваних і контрольних групах свідчить про неоднорідність та нелінійність відображення процесів репаративного остеогенезу у різних пацієнтів, що є природним явищем. Окреслені тенденції нормалізації показників КЛФ та ОК в групі дослідження 1 у порівнянні з групою контролю 1, а також відображення інтегративних процесів кісткової тканини в групі дослідження 2 підтверджують позитивний вплив 3D технології на результати лікування зазначеної категорії хворих.

На основі запропонованих нами методологічних принципів оптимізується персоніфікація лікування хворих та надається важливе значення візуалізації пухлинного вогнища та його поширеності і

васкуляризації, друку 3D моделі пухлини та її макрооточення. Заслужену визначну роль в стратегії лікування отримало планування операції, зокрема, вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу, топографо-анатомічного розташування, поширеності новоутворення та зручності виконання інтраопераційних завдань, планування лінії передбачуваної резекції кістки з максимальним дотриманням її меж.

До та після проведення хірургічного лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток проведена оцінка функціонального стану кінцівок з використанням міжнародної шкали MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) [479], що враховує больовий синдром, функцію кінцівки, емоційну оцінку пацієнтом, необхідність використання ортезу та/або додаткових засобів опори, довжину прогулянки та ходу. Через 12 тижнів після хірургічного втручання у порівнянні з вихідними даними оцінка показала, що функціональний стан кінцівок у хворих значно покращився як у групі дослідження, так і у групі контролю, адже зросла до 19,7 та 18,5 балів, відповідно, різниця показників між групами статистично не достовірна. Але слід зазначити, що у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS зріс на 69,6% , а в групі контролю на 85,0% – у порівнянні з показником до хірургічного втручання ($p < 0,05$).

Також звертає на себе увагу той факт, що у групі дослідження «Хондросаркома 3D» показник функціонального стану кінцівки на 12 тижні спостереження був на 6,5 балів вищим, ніж у групі контролю та на 10 балів (на 90,9%) вищим, ніж до хірургічного лікування; натомість у групі контролю показник функціонального стану кінцівки зріс на 5 балів, тобто на 52,6% у порівнянні з вихідним значенням.

Через 3 місяці після хірургічного втручання у порівнянні з вихідними даними оцінка показала, що функціональний стан кінцівок у хворих на метастатичні ураження кісток покращився як у групі дослідження, так і у групі контролю: значення у балах зросли до 21,5 та 16,0 відповідно, різниця показників між групами статистично достовірна ($p < 0,05$). Варто

підкреслити, що у групі дослідження 3 показник функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS зріс на 126,3% , а в групі контролю 3 на 52,4% у порівнянні з показником до хірургічного втручання.

Спираючись на отримані дані, можна зробити висновок, що хірургічне лікування хворих на первинні злоякісні пухлини та метастатичні ураження кісток є високоефективним з точки зору покращення функціонального стану кінцівок. При цьому слід звернути увагу на те, що у хворих на хондросаркому та метастатичні ураження кісток, які були прооперовані після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, були зафіксовані значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю.

Слід визнати, що в процесі лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлинні ураження кісток, зокрема із встановленням спеціальних онкологічних протезів, не рідкістю є післяопераційні ускладнення. Загальна частота ускладнень після видалення пухлинних вогнищ кінцівок та встановлення ендопротезів у різних когортах хворих сягає 47% [480-482]. До найбільш розповсюджених ускладнень ендопротезування належать перипротезні інфекції, асептична нестабільність ніжки ендопротеза, переломи кістки в місці імплантації ніжки ендопротеза, руйнування конструкції ендопротеза, рецидиви пухлини в процесі лікування [482].

Отримані нами дані показали, що в групах клінічного моніторингу, у яких було проведене 3D моделювання та хірургічний тренінг, була значно менша питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування. Наприклад, в групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) частка перипротезних інфекцій була 11%, а в групі контролю досягла 21%, рецидиви пухлин в групі дослідження були у 4% хворих, в групі контролю – у 10%. Загальна питома вага пацієнтів з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 1 склала 29%, в групі контролю 1 – 45%. Загальна питома вага пацієнтів з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 2 склала 34%, в групі контролю 2 – 48%. В групі дослідження 3 (Метастази 3D)

питома вага перипротезних інфекцій склала 10%, а в групі контролю 3 – 17%; асептична нестабільність ніжки ендопротеза в групі дослідження була у 3% хворих, в групі контролю – у 10%; загальна частка хворих з ускладненнями ендопротезування у групі дослідження 3 склала 23%, в групі контролю 3 – 40%.

Загалом, у групах дослідження було 25 (28,7%) хворих з ускладненнями ендопротезування після видалення первинних злоякісних та метастатичних пухлин кінцівок, а у групах контролю – 38 (44,2%), що свідчить на користь проведення перед операцією тренінгу хірургів з орієнтацією на просторові розміри та розташування патологічного вогнища і навколишніх анатомічних структур, оцінити які надає можливість 3D моделювання.

Таким чином, отримані дані свідчать, що в групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями коливалася від 40 до 48%, і такі дані загалом співпадають із загальносвітовими тенденціями. При цьому частка пацієнтів з ускладненнями в групах дослідження була меншою і складала від 23,3 до максимум 34,5%. Результати дослідження дозволяють нам констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг. Такі результати відчутно перевищують середні значення аналогічних показників сучасних наукових досліджень останнього часу, зокрема і опублікованих у 2025 році [294,306,307,443,444,445].

Належну увагу у дисертаційному дослідженні приділено оцінці якості життя пацієнтів. Лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок, остеосаркому і хондросаркому, прогнозовано супроводжується підвищенням якості життя. Отримані дані свідчать, що після проведення хірургічного лікування, зокрема і з встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення

індексу якості життя хворих. Так наприклад, у групі контролю 1 (Остеосаркома К) до лікування індекс якості життя склав у середньому $7,5 \pm 1,3$ бали, а після лікування $9,3 \pm 1,2$ бали, а у групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) $6,3 \pm 0,11$ та $13,2 \pm 1,4$ балів відповідно. Схожа тенденція прослідковується і в групах пацієнтів з хондросаркомами: після видалення пухлин та встановлення спеціальних онкологічних протезів індекс якості життя хворих підвищився. Зокрема, у групі контролю 2 (Хондросаркома К) до лікування індекс якості життя склав у середньому $6,5 \pm 1,1$ балів, а після лікування $8,7 \pm 0,9$ балів, а у групі дослідження 2 $7,3 \pm 0,12$ та $11,3 \pm 0,9$ балів відповідно.

Значно вищі результати продемонстрували усі три групи дослідження: у групі «Остеосаркома 3D» значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» – на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» – на 71.1%; натомість у групах контролю ці значення зросли на 24,0%, 33,8% та 31,1% відповідно. Серед неврологічної симптоматики у хворих груп контролю превалює тривожність, частота виникнення якої у більшості пацієнтів не зменшилася навіть після проведеного лікування і залишилася незмінною або навіть зросла, що також говорить на користь впливу хронічного стресу.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 80 % пацієнтів. Натомість після проведення лікування якість сну хворих покращилася: наявність безсоння відмічали загалом 54 % пацієнтів, тобто питома вага хворих з розладами сну у цій групі знизилася загалом на 26%. Частота виникнення у хворих проявів депресії та тривоги також знизилася – з 83 до 63% та з 80% до 50% відповідно. Після резекції пухлин пацієнти менше відчували проблеми з пам'яттю, але частота порушень уваги залишилася незмінною. Аналіз неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 1 (Остеосаркома К) показує, що до проведення хірургічного лікування

порушення сну турбували 77 % пацієнтів, а після – 67%, депресію до операції відмічали 77%, після – 66%, тривогу 80% та 87% відповідно. Проблеми з пам'яттю та уважністю до лікування відмічали 60 та 86% відповідно, після лікування – 63 та 80% відповідно.

Звертає на себе увагу оцінка неврологічної складової якості життя хворих на метастатичні ураження кісток. Загалом був зафіксований значно вищий відсоток пацієнтів, які до проведення хірургічного втручання свідчили про наявність інсомнії, депресивних розладів та стану тривожності у порівнянні з групами хворих на остеосаркому та хондросаркому. При цьому після проведення операції та відновлення функціональної спроможності кінцівок при одночасному зменшенні інтенсивності больового синдрому значно знизився відсоток хворих з безсонням. Також, на тлі значного покращення пам'яті та уваги практично не змінилася питома вага пацієнтів з тривожністю та депресією.

Дослідження показало, що в цілому регрес різних неврологічних порушень спостерігався у всіх групах хворих, однак більш виражена позитивна динаміка зафісована у групах дослідження. Також варто зауважити, що у групах контролю після хірургічного лікування показники депресії знизилися незначно, а тривожності – навіть зросли; збільшилась питома вага випадків погіршення пам'яті та уваги. Отримані дані свідчать на користь впровадження 3D сценарію у хірургічні протоколи лікування остеосарком через його позитивний вплив на якість життя онкологічних хворих із зазначеною патологією.

Показники неврологічного статусу пацієнтів групи дослідження 2 (Хондросаркома 3D) продемонстрували тенденції до покращення після проведення лікування: до операції безсоння турбувало 70 % пацієнтів, з них «іноді» у 43 % та «завжди» у 27 % хворих. Наявність безсоння після видалення пухлинного вогнища та ендопротезування відмічали загалом 57 % пацієнтів. Пригніченість або депресивний стан відмічали 83 % пацієнтів до лікування та 56% після, тривожність 80% до та 53% після. У цій групі після

лікування значно зменшилася частота розладів пам'яті – з 64% до 37%. При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи контролю 2 (Хондросаркома К) встановлено, що після проведення хірургічного лікування питома вага хворих з порушеннями сну залишилася незмінною на рівні 70%, а частота депресій зменшилася не суттєво – з 86% до 76%. Рівень тривожності майже не змінився і був зафіксований на рівні 80%, без суттєвих зрушень залишилася частота розладів пам'яті та уваги.

Розуміючи суб'єктивність отриманих даних, можа констатувати більш виражене покращення неврологічних елементів якості життя хворих у групі дослідження «Хондросаркома 3D» і відзначити, що у групі контролю майже незмінними після проведення лікування залишилися показники інсомнії, тривожності та когнітивних функцій. Результати анкетування пацієнтів показали, що застосування 3D етапу у підготовці до операцій і, як наслідок – кращі функціональні результати, продемонстровані раніше, призводять до зменшення ролі неврологічної складової у впливі на якість життя хворих на хондросаркому.

Розроблений нами вперше інтегрований варіант опитувальників Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали MoCA дозволяє у стислий час приділити належну увагу неврологічній складовій у стані хворого та оцінити її вплив на якість життя, а відтак своєчасно підтримати пацієнтів у протидії хворобі та у разі необхідності – направити до лікаря-невролога з метою побудови більш повноцінної стратегії комплексного лікування.

Під час виконання роботи тренування хірургічних доступів та прийомів дозволило скоротити час операції та тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин та крововтрату. Такі результати невідворотно потягли за собою скорочення терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі, вартість якого на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн.

Таким чином, скорочення перебування у стаціонарі лише на 4 дні 90 пацієнтів, які були включені в дослідження, фактично принесло економію державних коштів у сумі не менше 360 000 грн. У 2022 році в Україні зафіксовано 229 випадків злоякісних новоутворень кісток і якщо екстраполювати на цю когорту пацієнтів отримане скорочення стаціонарного перебування у лікувальному закладі на 4 доби, економія коштів може скласти від 916 000 до 3 664 000 грн.

Результати дисертаційної роботи органічно доповнюють концепцію із скорочення наднормативних неефективно працюючих потужностей цілодобових стаціонарів в рамках реорганізації і перепрофілювання лікарняних закладів з подальшим розвитком високоспеціалізованої медичної допомоги. Адже пріоритетним напрямом реформування стаціонарного сектору охорони здоров'я в Україні залишається подальший розвиток високоспеціалізованої медичної допомоги. Покращення показників використання потужностей спеціалізованих стаціонарних ліжок окремих профілів у пріоритеті керівників ЛПУ, оптимізація діяльності ліжкового фонду здійснюється за рахунок інтенсивної складової, яка включає інноваційну діяльність, впровадження модернізованих клінічних протоколів та стандартів лікування, що дозволяє скоротити середні терміни лікування та лікарняну летальність.

Одним з головних підсумків проведеного дослідження є оцінка віддалених результатів лікування за показниками трирічної та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих.

Відомо, що показники довгострокової 5-річної загальної виживаності у хворих на первинні злоякісні пухлини кісток коливаються від 50% до 80% [292, 293, 300, 303, 304]. Однак вони суворо залежать від багатьох прогностичних факторів, які включають стадію захворювання (віддалені метастази) на момент встановлення діагнозу, наявність патологічного перелому, гістопатологічний ступінь (G1-G3), використання відповідного мультидисциплінарного лікування, включаючи можливість радикального

втручання, вік пацієнта тощо [294, 295, 306]. У дітей та підлітків віддалені результати лікування відносно добрі, а 5-річна виживаність сягає 70–80%, тоді як у молодих людей та особливо у пацієнтів старше 40 років, вона знаходиться на рівні 40–50% [296, 297, 302, 307].

У ряді досліджень встановлено, що показник 5-річної виживаності з локалізованою стадією становить 61% [298,303]. Дещо гірші результати показані на основі когортних даних іншого європейського центру – досліджувана група складалася з 1709 пацієнтів, показник загальної 5-річної виживаності становив 48,9 % [299, 304]. В опублікованих роботах відсоток ампутацій коливався від 10 до 30%, але більшість із них стосується лікування дітей, у яких ампутація виконується набагато рідше. У дорослих більш запущене захворювання на момент встановлення діагнозу або наявність перелому спричиняє підвищену частоту травматичних наслідків лікування. У двох великих метааналізах, які включали понад 1300 пацієнтів, був виявлений гірший прогноз у пацієнтів, які перенесли ампутацію [301, 305].

Результати проведених нами досліджень свідчать, що показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Остеосаркома 3D) та контролю (Остеосаркома К) становили $90,1 \pm 3,8$ % та $75,3 \pm 4,9$ %, відповідно; 5-річна виживаність – $79,2 \pm 5,0$ % та $58,3 \pm 10,5$ %, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 21 % ($p < 0.05$).

Отримані дані 5-річної загальної виживаності хворих на остеосаркоми на 10 – 12% перевищують результати інших сучасних досліджень в рамках цієї тематики [9,20,49,192, 307,378,444,445].

Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах (Остеосаркома 3D) та контролю (Остеосаркома К) становлять $75,5 \pm 5,8$ % та $70,2 \pm 5,9$ %, відповідно; 5-річна безрецидивна виживаність – $70,6 \pm 7,4$ % та $63,3 \pm 7,2$ %, відповідно. Різниця показників складає 5,3% та 8,3 % і не є статистично достовірною ($p > 0.05$).

Віддалені результати проведеного лікування хондросаркоми оцінені нами за аналогічними показниками трирічної та п'ятирічної загальної та

безрецидивної виживаності хворих. Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Хондросаркома 3D) та контролю (Хондросаркома К) становлять $84,2 \pm 6,6 \%$ та $68,9 \pm 4,9 \%$, відповідно; 5-річна виживаність – $72,2 \pm 5,0 \%$ та $56,3 \pm 5,5 \%$, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 16 % ($p=0,04$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю становлять $83,4 \pm 6,7 \%$ та $68,5 \pm 8,4 \%$, відповідно; 5-річна виживаність - $72,6 \pm 9,0 \%$ та $40,7 \pm 9,5 \%$, відповідно. Різниця статистично достовірна, складає 15 % та 32 % ($p = 0,03$).

Нажаль, доводиться констатувати, що через прогресування онкологічної хвороби із групи контролю-3 (Метастази К) жоден з пацієнтів не дожив до 30 місяців з моменту проведення хірургічного втручання, тому оцінювання загальної виживаності в обраних контрольних точках у хворих цієї групи було неможливим. Натомість показник загальної 3-річної виживаності в групі дослідження-3 (Метастази 3D) становив $46,6 \pm 4,8\%$, а 5-річної $11,2 \pm 3,9\%$.

Таким чином, отримані дані дослідження переконливо демонструють достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5 –річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування ПЗПК з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження. Також, очевидно кращий показник загальної 3-річної виживаності у хворих на метастатичні ураження кісток свідчить на користь впровадження 3D-технології в алгоритм лікування таких пацієнтів.

В процесі виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоніфікованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток з використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. Алгоритм, побудований за схемою “клінічний огляд + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання + 3D друк + планування/тренінг операції + операція (видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін)”, сприяє ефективній

симультанній остеointegraції після операції, покращує функціональні результати лікування та скорочує частку хворих з ускладненнями ендопротезування, заощаджує кошти держави і пацієнта. Візуалізація переваг розробленого діагностично-лікувального алгоритму менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток представлена на рис.7.1

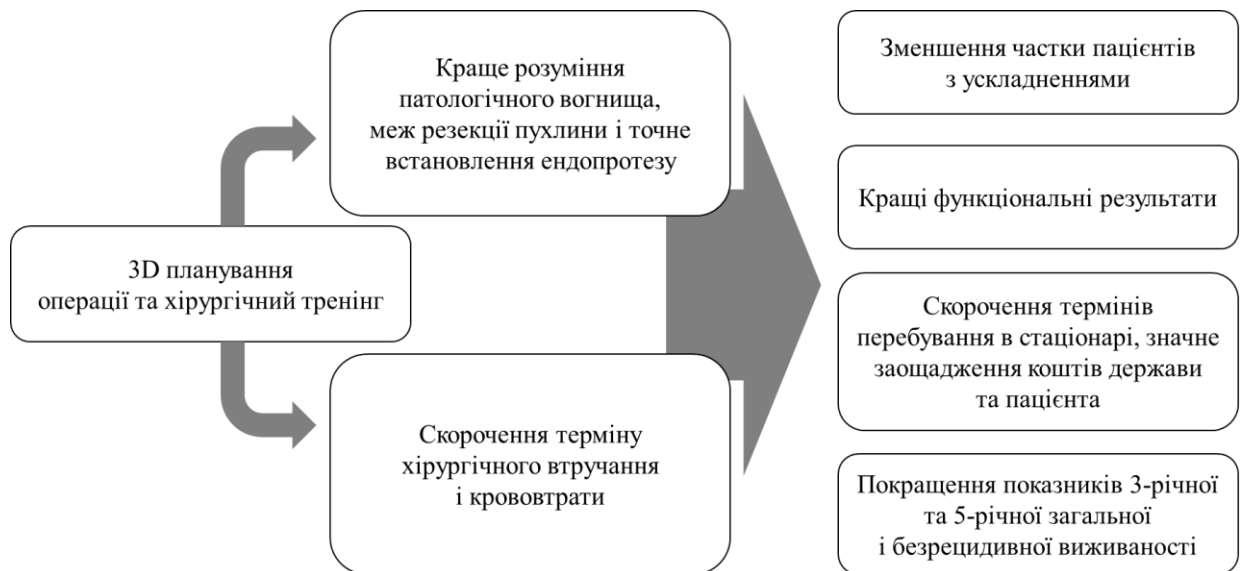


Рис. 7.1. Переваги розробленого алгоритму персоналізованого лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок.

Таким чином, отримані результати дисертаційного дослідження та розроблений діагностично-лікувальний алгоритм значно розширюють можливості підвищення ефективності терапії хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток та надають онкологам і ортопедам нові інструменти персоналізованого лікування зазначеної когорти пацієнтів для використання у рутинній клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

Первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок є однією з актуальних проблем онкоортопедії у зв'язку з тяжкістю клінічного перебігу хвороби, що спонукає до створення нових способів діагностики пухлин та лікування пацієнтів.

Наукові дослідження в галузі онкології вказують на наявність резервів для удосконалення методів та оптимізації діагностики і лікування хворих за рахунок застосування дифузійно-зваженої МРТ та врахування індивідуальних фенотипових особливостей, застосування нових методів лікування в рамках передопераційного планування та тренінгу на 3D моделях.

Все вище зазначене свідчить про актуальність теми дисертаційної роботи, яка присвячена важливому вирішенню актуальної задачі сучасної онкоортопедії – удосконаленню лікувально-діагностичних заходів у хворих на первинні злоякісні пухлини тазу та нижніх кінцівок шляхом персоніфікації діагностики та лікування.

1. В експериментальних дослідженнях *in vivo* встановлено, що біокераміка Біомін має остеокондуктивність і здатність до остеоінтеграції. Матеріал біоактивний, про що свідчить формуванням на його поверхні активних остеобластів і кісткової тканини. Біомін зумовлює формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту кістки, що сприяє більш динамічному неускладненому перебігу репаративного остеогенезу.

2. Розроблено спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних та метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок, згідно з яким межі пухлини друкуються за максимальним інтегральним периметром при суперпозиції її дифузійно-зваженого магнітно-резонансного зображення та зваженого за швидкістю об'ємного кровотоку комп'ютерного томографічного зображення. Твердотільні 3D-моделі кісток, вражені злоякісними пухлинами, мають анатомічну ідентичність реальним прототипам за всіма кількісними показниками (довжині артеріального

сегменту, калібру та товщиною стінки судин), ідентичні будові та сінтопії прилеглих органів.

3. У хворих на первинні злоякісні та метастатичні ураження кісток, які були прооперовані після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, зафіксовані значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю за міжнародною шкалою MSTS.

4. Результати дослідження дозволяють констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг. У групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями коливалася від 40 до 48%, тоді як частка пацієнтів з ускладненнями в групах дослідження була меншою і складала від 23,3 до максимум 34,5%.

5. Встановлено достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5-річної виживаності хворих на ПЗПК, яким проводилося хірургічне лікування з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з хворими референтних груп спостережень. Показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження Остеосаркома 3D та контролю Остеосаркома К становили $90,1 \pm 3,8 \%$ та $75,3 \pm 4,9 \%$, відповідно; 5-річної виживаності – $79,2 \pm 5,0 \%$ та $58,3 \pm 10,5 \%$, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 21% ($p < 0.05$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності серед хворих на остеосаркому в групах дослідження та контролю становили $75,5 \pm 5,8 \%$ та $70,2 \pm 5,9 \%$, відповідно; 5-річної безрецидивної виживаності – $70,6 \pm 7,4 \%$ та $63,3 \pm 7,2 \%$, відповідно. Різниця показників складає $5,3 \%$ та $8,3 \%$ і є статистично недостовірна ($p > 0.05$).

6. Віддалені результати лікування хворих на хондросаркому свідчать, що показники загальної 3-річної виживаності в групах дослідження (Хондросаркома 3D) та контролю (Хондросаркома К) становили $84,2 \pm 6,6 \%$

та $68,9 + 4,9$ %, відповідно; 5-річної виживаності – $72,2 + 5,0$ % та $56,3 + 5,5$ %, відповідно. Різниця показників статистично достовірною і складає 15 % та 16 % ($p=0,04$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю даної категорії хворих становили $83,4 + 6,7$ % та $68,5 + 8,4$ %, відповідно; 5-річної виживаності – $72,6 + 9,0$ % та $40,7 + 9,5$ %, відповідно. Різниця є статистично достовірною і складає 15 % та 32 % ($p = 0,03$).

7. Серед всієї кагорти хворих на злоякісні пухлини кісток, яким проводилося хірургічне лікування з використанням тренувальної 3D моделі, найменші показники загальної 3- і 5-річної виживаності були зафіксовані у хворих на метастатичні ураження кісток і становили $46,6 + 4,8$ % та $11,2 + 3,9$ %, відповідно. Враховуючи, що серед хворих на метастатичні ураження кісток групи контролю (Метастази К) жоден із пацієнтів не дожив до 30 місяців з моменту проведення хірургічного втручання, впровадження 3D-технології в алгоритм лікування пацієнтів на метастатичні ураження кісток є необхідним.

8. Тренування хірургічних доступів на основі 3D-моделювання дозволяє скоротити час операції і тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин і крововтрату. Планування операцій на персоніфікованих 3D-моделях та постійний тренінг зменшує час операції до 2,0-2,5 годин (у контролі – 3,0-3,5 години) та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин (довжину хірургічного розрізу до $13,4 \pm 1,3$ см, у контролі – $18,5 \pm 1,9$ см) і крововтрату (до 0,3-0,4 л, у контролі – 1,0-1,3 л), забезпечує повне відновлення функцій кінцівки за 4-5 тижнів (у контролі – 8-9 тижнів).

9. Після проведення хірургічного лікування, зокрема зі встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значне підвищення індексу якості життя у всіх групах хворих: у групі «Остеосаркома 3D» значення індексу якості життя зросло після лікування на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» – на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» – на 71.1%;

натомість у групах контролю ці значення зросли на 24,0%, 33,8% та 31,1% відповідно.

10. Враховуючи, що вартість 1 ліжка-дня перебування пацієнта у хірургічному стаціонарі складає 1000 - 4000 грн, скорочення перебування у стаціонарі лише на 4 дні 90 пацієнтів, які були включені в дослідження, фактично принесло економію державних коштів у сумі не менше 360 000 грн. У 2022 році в Україні зафіксовано 229 випадків злоякісних новоутворень кісток і якщо екстраполювати на цю когорту пацієнтів отримане скорочення стаціонарного перебування у лікувальному закладі на 4 доби, економія коштів може скласти від 916 000 до 3 664 000 грн.

11. Розроблений алгоритм персоніфікованого лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок значно підвищує ефективність комплексної терапії пацієнтів і може бути рекомендований для впровадження в клініну практику ортопедичних та онкологічних відділень.

12. Розроблений нами інтегрований варіант опитувальників Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали MoCA дозволяє у стислий час приділити належну увагу неврологічній складовій у стані хворого та оцінити її вплив на якість життя, а відтак своєчасно підтримати пацієнтів у протидії хворобі та у разі необхідності направити до лікаря-невролога з метою побудови більш повноцінної стратегії комплексного лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виконанні кістково-пластичних операцій та ендопротезуванні після видалення злоякісних пухлин кісток пропонується вітчизняний імплантаційний матеріал на основі біоактивної кераміки Біомін, який стимулює репаративний остеогенез у місці імплантації.

2. Для встановлення топографо-анатомічної локалізації, розповсюдженості доброякісних, злоякісних і метастатичних пухлин кісток потрібно застосовувати комплексний підхід шляхом проведення МРТ, дифузійно-зваженої МРТ з визначенням вимірювального коефіцієнта дифузії, який забезпечує високу специфічність та точність діагностики.

3. Перед операцією доцільно використовувати спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок для виготовлення твердотільної 3D-моделі кісток, яку слід використовувати для планування операційного втручання, тренінгу мануальних навичок та стабільної підтримки впевненого рівня реалізації хірургічної майстерності. Підготовка до операції забезпечує скорочення терміну хірургічного втручання і крововтрату, що позначається на позитивних онкологічних та функціональних результатах лікування, а також має значні економічні переваги.

4. Під час клінічного моніторингу захворювання доцільно відстежувати активність маркерів кісткової резорбції та остеогенезу, особливо у пацієнтів з метастатичними пухлинами кісток через те, що їх підвищенні вказує на прогресування захворювання ще за 3–6 місяців до клінічної або рентгенологічної маніфестації патологічного процесу.

5. Вважаємо за доцільне проводити оцінку якості життя хворих та пропонуємо свою модифікацію опитувальника для визначення впливу комплексного лікування на неврологічні компоненти якості життя пацієнтів – інтегровану версію анкет Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали МоСА, заповнення якої значно доповнює загальну

клінічну картину захворювання, а також дозволяє своєчасно рекомендувати хворим консультацію невролога та проведення відповідної неврологічної корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bajpai J., Laboni S., Rath S., Chandrasekharan A., Panda G., Jakar D., Pawar A., Ghosh J., Laskar S., Rekhi B., Khanna N., Manjali J., Gupta S. Ten-year follow-up of outcomes, patterns of care, and psychosocial burden in adolescent and young adult patients with bone sarcomas from a large cohort in a low-income and middle-income country. *Cancer*. 2025; 131(1):e35547. doi: 10.1002/cncr.35547.
2. Lukianova N., Zadvornyi T., Borikun T., Mushii O., Pavlova A., Tymoshenko A., Stakhovskyi E., Vitruk I., Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol*. 2023; 45(3):312-321. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.03.312. PMID: 38186024.
3. Бур'янов О., Обада М., Проценко В., Солоніцин Є. Порівняльний аналіз ускладнень у пацієнтів після індивідуального онкологічного та модульного онкологічного ендопротезування колінного суглобу при пухлинному його ураженні. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. -2020; 4:14-24.
4. Думанский Ю.В., Столярова О.Ю., Синяченко О.В. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике. *Новости медицины и фармации*. 2015; 16(559):10-11.
5. Рой І. В., Проценко В. В., Солоніцин Є. О., Борзих Н. О. Принципи реабілітації хворих із пухлинним ураженням кісток (сучасний погляд на проблему). *Травма*. 2019; 20(4): 125-130.
6. Siegel RL., Kratzer TB., Giaquinto AN., Sung H., Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2025; 75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871.
7. Bahrami M., Khonakdar H., Moghaddam A., Mahand SN., Bambizi PE., Kruppke B., Khonakdar HA. A review of the current status and future prospects of the bone remodeling process: Biological and mathematical perspectives. *Prog Biophys Mol Biol*. 2024; 194:16-33. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2024.10.001.

8. Roberts R.D., Lizardo M.M., Reed D.R., Hingorani P., Glover J., Allen-Rhoades W., Fan T., Khanna C., Sweet-Cordero E.A., Cash T. Provocative questions in osteosarcoma basic and translational biology: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2019;125:3514–3525.

9. Gao Z., Chen S., Ye W. Cuproptosis related lncRNA signature as a prognostic and therapeutic biomarker in osteosarcoma immunity. *Sci Rep*. 2025; 15(1):221. doi: 10.1038/s41598-024-84024-9.

10. Garayua-Cruz L., Broida SE., Robinson SI., Okuno SH., Ho TP., Siontis BL., Sherman CE., Goulding KA., Houdek MT. Outcomes of Scapular Osteosarcoma. *Anticancer Res*. 2025; 45(1):219-223. doi: 10.21873/anticancer.17407.

11. Panagi M., Pilavaki P., Constantinidou A., Stylianopoulos T. Immunotherapy in soft tissue and bone sarcoma: Unraveling the barriers to effectiveness. *Theranostics*. 2022; 12:6106–6129.

12. Moek K.L., de Groot D.J.A., de Vries E.G.E., Fehrmann R.S.N. The antibody-drug conjugate target landscape across a broad range of tumour types. *Ann. Oncol*. 2017; 28:3083–3091.

13. Zhang Q., Yang Y., You X., Ju Y., Zhang Q., Sun T., Liu W. Comprehensive genomic analysis of primary bone sarcomas reveals different genetic patterns compared with soft tissue sarcomas. *Front Oncol*. 2023; 13:1173275. doi: 10.3389/fonc.2023.1173275.

14. Pagnotti GM., Trivedi T., Mohammad KS. Translational Strategies to Target Metastatic Bone Disease. *Cells*. 2022; 11(8):1309. doi: 10.3390/cells11081309.

15. Frankenbach-Désor T., Niesner I., Ahmed P., Dürr HR., Klein A., Knösel T., Gospos J., McGovern JA, Hutmacher DW, Holzapfel BM, Mayer-Wagner S. Tissue-engineered patient-derived osteosarcoma models dissecting tumour-bone interactions. *Cancer Metastasis Rev*. 2024; 44(1):8. doi: 10.1007/s10555-024-10218-2.

16. «Рак в Україні», бюлетень національного канцер реєстру України, №24, Київ, 2023.

17. David E., Guihard P., Brounais B. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma. *Int J Cancer*. 2011; 128(8):1822-1835.

18. Plant J., Cannon S. Diagnostic work up and recognition of primary bone tumours: a review. *EFORT Open Rev*. 2017; 1(6):247-253. doi: 10.1302/2058-5241.1.000035.

19. Redondo A., Bagué S., Bernabeu D., Ortiz-Cruz E., Valverde C., Alvarez R., Martinez-Trufero J., Lopez-Martin JA., Correa R., Cruz J., Lopez-Pousa A., Santos A., García Del Muro X., Martin-Broto J. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(6):1113-1131. doi: 10.1007/s00280-017-3436-0.

20. Fu X., Huang J., Chen X., Xie D., Chen H., Liang Z., Wang Z., Liang Y., Lu A., Liang C. Development of dual aptamers-functionalized c-MET PROTAC degraders for targeted therapy of osteosarcoma. *Theranostics*. 2025; 15(1):103-121. doi: 10.7150/thno.99588.

21. Choi JH., Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol*. 2021; 28(3):119-138. doi: 10.1097/PAP.0000000000000293.

22. Hwang S., Hameed M., Kransdorf M. The 2020 World Health Organization classification of bone tumors: what radiologists should know. *Skeletal Radiol*. 2023; 52(3):329-348. doi: 10.1007/s00256-022-04093-7.

23. Yao S., Huang Y., Wang X., Zhang Y., Paixao IC., Wang Z., Chai CL., Wang H., Lu D., Webb GI., Li S., Guo Y., Chen Q., Song J. A Radiograph Dataset for the Classification, Localization, and Segmentation of Primary Bone Tumors. *Sci Data*. 2025; 12(1):88. doi: 10.1038/s41597-024-04311-y.

24. Bădilă AE., Rădulescu DM., Niculescu AG., Grumezescu AM., Rădulescu M., Rădulescu AR. Recent Advances in the Treatment of Bone Metastases and

Primary Bone Tumors: An Up-to-Date Review. *Cancers* (Basel). 2021; 13(16):4229.

25. Thanindrarn P., Dean D.C., Nelson S.D., Hornicek F.J., Duan Z. Advances in immune checkpoint inhibitors for bone sarcoma therapy. *J. Bone Oncol.* 2019;15:100221.

26. Xi Y., Qiao L., Na B., Liu H., Zhang S., Zheng R., Wang W., Sun K., Wei W., He J. Primary malignant bone tumors incidence, mortality, and trends in China from 2000 to 2015. *Chin Med J (Engl)*. 2023; 136(17):2037-2043. doi: 10.1097/CM9.0000000000002547.

27. Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012; 9(2):92-5.

28. Trepel J., Mollapour M., Giaccone G., Neckers L. Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10(8):537–549.

29. Donati D., Colangeli S., Colangeli M., Di Bella C., Bertoni F. Surgical treatment of grade I central chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(2):581–589.

30. Bruns J., Fiedler W., Werner M., Delling G. Dedifferentiated chondrosarcoma--a fatal disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131(6):333–339.

31. Creytens D. Molecular Classification of Soft Tissue and Bone Tumors. *Diagnostics* (Basel). 2021; 11(12):2326. doi: 10.3390/diagnostics11122326.

32. Razavianzadeh N., Shahramirad S., Hasani M., Babaei H. Paget's bone disease in a nonendemic region: Exploring novel therapeutic strategies. *Clin Case Rep.* 2024; 12(9):e9364. doi: 10.1002/ccr3.9364.

33. Rendina D., Falchetti A., Diacinti D., Bertoldo F., Merlotti D., Giannini S., Cianferotti L. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: position paper from the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS). *J Endocrinol Invest.* 2024; 47(6):1335-1360. doi: 10.1007/s40618-024-02318-1.

34. Johnson K., Davies AM., Mangham DC., Grimer RJ. Parosteal osteosarcoma of a metatarsal with intramedullary invasion. *Skeletal Radiol.* 1999; 28:111–115.
35. Hewitt KM., Ellis G., Wiggins R., Bentz BG. Parosteal osteosarcoma: case report and review of the literature. *Head Neck.* 2008; 30:122–126.
36. Okada K., Frassica FJ., Sim FH., Beabout JW., Bond JR., Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg.* 1994; 76: 366–378.
37. Unni KK., Dahlin DC., Beabout JW. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1976; 37: 2476–2485.
38. Wold LE., Unni KK., Beabout JW., Pritchard DJ. High-grade surface osteosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 1984; 8:181–186.
39. Yonemoto T., Ishii T., Takeuchi Y., Kimura K., Hagiwara Y., Iwata S., Tatezaki S. Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single center experience. *Anticancer Res.* 2007; 27(5B):3621-4.
40. Misaghi A., Goldin A., Awad M, Kulidjian AA. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J.* 2018;4:12.
41. Sadeghi H.M.; Karimi A.; Derakhshan S.; Aminishakib, P.; Parchami K. Conventional osteosarcoma of the mandible: Report of a rare case. *Clin. Case Rep.* 2021; 9: e04843.
42. Wessel LE., Strike SA., Singh A., Bernthal NM., Athanasian EA. The Role of Denosumab in the Treatment of Primary Tumors of Bone. *J Hand Surg Am.* 2023; 48(9):923-930. doi: 10.1016/j.jhssa.2023.02.013.
43. Kimura Y.; Tomihara K.; Tachinam H.; Imaue S.; Nakamori K.; Fujiwara, K.; Suzuki K.; Yasuda T.; Miwa S.; Nakayama E. Conventional osteosarcoma of the mandible successfully treated with radical surgery and adjuvant chemotherapy after responding poorly to neoadjuvant chemotherapy: A case report. *J. Med. Case Rep.* 2017; 11: 210. doi: 10.1186/s13256-017-1386-0.

44. McDonald J.; DenOtter T.D. Codman Triangle. In StatPearls; Statpearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
45. Lusby R., Demirdizen E., Inayatullah M. Kundu P., Maiques O., Zhang Z., Terp M., Sanz-Moreno V., Tiwari V. Pan-cancer drivers of metastasis. *Mol Cancer*. 2025; 24(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02182-w>.
46. Venetis K., Piciotti R., Sajjadi E., Invernizzi M., Morganti S., Criscitiello C., Fusco N. Breast Cancer with Bone Metastasis: Molecular Insights and Clinical Management. *Cells*. 2021; 10(6):1377. <https://doi.org/10.3390/cells10061377>
47. Miao L., Zhu Y., Chang H., Zhang X. Nanotheranostics in Breast Cancer Bone Metastasis: Advanced Research Progress and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2024; 16(12):1491. doi.org/10.3390/pharmaceutics16121491
48. Gerke O., Naghavi-Behzad M., Nygaard ST., Sigaroudi VR., Vogsen M., Vach W., Hildebrandt MG. Diagnosing Bone Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis on Diagnostic Test Accuracy Studies of 2-[18F]FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT, MRI, Contrast-Enhanced CT, and Bone Scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 2025; 55(1):137-151. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.10.008.
49. Soeharno H., Povegliano L., Choong P.F. Multimodal Treatment of Bone Metastasis—A Surgical Perspective. *Front. Endocrinol*. 2018; 9:518. doi: 10.3389/fendo.2018.00518
50. Wagner A., Haag E., Joerger A.-K., Jost P., Combs S.E., Wostrack M., Gempt J., Meyer B. Comprehensive surgical treatment strategy for spinal metastases. *Sci. Rep*. 2021;11:1–11. doi: 10.1038/s41598-021-87121-1.
51. Fornetti J., Welm AL., Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018; 33:2099–113. doi: 10.1002/jbmr.3618
52. Chen SP., Sun J., Zhou YQ., Cao F., Braun C., Luo F. Sinomenine attenuates cancer-induced bone pain via suppressing microglial JAK2/STAT3 and neuronal CAMKII/CREB cascades in rat models. *Mol Pain*. 2018; 14:1744806918793232. doi: 10.1177/1744806918793232

53. Bielack S.S., Kager L., Kühne T., Langer T., Reichardt P., Blattmann C., Kevric M., Mettmann V., Sorg B., Hecker-Nolting S. Establishment, Maintenance, and Performance of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) Cancers. 2023;15:1520. doi: 10.3390/cancers15051520.

54. Zajackowska R., Kocot-Kepska M., Leppert W., Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047

55. Li B., Wang P., Jiao J., Wei H., Xu W., Zhou P. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis. *Front Immunol.* 2022; 13:824117. doi: 10.3389/fimmu.2022.824117

56. Yang M., Liu C., Yu X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status. *Discov Med.* 2019; 27:211–20.

57. Gdowski AS., Ranjan A., Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017; 36:108. doi: 10.1186/s13046-017-0578-1

58. Othman A., Winogradzki M., Lee L., Tandon M., Blank A, Pratap J. Bone metastatic breast cancer: Advances in cell signaling and autophagy related mechanisms. *Cancers (Basel).* 2021; 13(17):4310. doi: 10.3390/cancers13174310

59. Norregaard KS., Jurgensen HJ., Gardsvoll H., Engelholm LH., Behrendt N., Soe K. Osteosarcoma and metastasis associated bone degradation-a tale of osteoclast and malignant cell cooperativity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13):6865. doi: 10.3390/ijms22136865

60. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. *J Oral Biosci.* 2019; 61:95–8. doi: 10.1016/j.job.2019.02.002

61. Scarborough BM., Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:182–96. doi: 10.3322/caac.21453

62. Lohre ET., Thronaes M., Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2020; 14:94–9. doi: 10.1097/SPC.0000000000000494

63. Pundavela J., Roselli S., Faulkner S., Attia J., Scott RJ, Thorne RF. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol.* 2015; 9:1626–35. doi: 10.1016/j.molonc.2015.05.001

64. Yoneda T., Hiasa M., Okui T, Hata K. Sensory nerves: A driver of the vicious cycle in bone metastasis? *J Bone Oncol.* 2021; 30:100387. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100387.

65. Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., Gangi A., Buy X., Palussiere J., Kurup A.N., Callstrom M., Genshaft S., Abtin F. Cryoablation for Palliation of Painful Bone Metastases: The MOTION Multicenter Study. *Radiol. Imaging Cancer.* 2021; 3:e200101. doi: 10.1148/rycan.2021200101.

66. Kita K., Nakamura T., Yamanaka T., Yoshida K., Hagi T., Asanuma K., Nakatsuka A., Sudo A. Successful treatment with cryoablation in a patient with bone metastasis in the mid-shaft femur: A case report. *Onco Targets Ther.* 2019; 12:2949–2953. doi: 10.2147/OTT.S195634.

67. Auloge P., Cazzato R.L., Rousseau C., Caudrelier J., Koch G., Rao P., Chiang J.B., Garnon J., Gangi A. Complications of Percutaneous Bone Tumor Cryoablation: A 10-year Experience. *Radiology.* 2019; 291:521–528. doi: 10.1148/radiol.2019181262.

68. Chen C., Garlich J., Vincent K., Brien E. Postoperative complications with cryotherapy in bone tumors. *J. Bone Oncol.* 2017; 7:13–17. doi: 10.1016/j.jbo.2017.04.002.

69. Adjei I.M., Temples M.N., Brown S.B., Sharma B. Targeted Nanomedicine to Treat Bone Metastasis. *Pharmaceutics.* 2018;10:205. doi: 10.3390/pharmaceutics10040205.

70. Yasir M., Goyal A., Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls Publishing; Treasure Island, CA, USA: 2022.

71. Suva L.J., Washam C., Nicholas R.W., Griffin R.J. Bone metastasis: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7:208–218. doi: 10.1038/nrendo.2010.227.

72. Clézardin P., Coleman R., Puppo M., Ottewell P., Bonnelye E., Paycha F., Confavreux C.B., Holen I. Bone metastasis: Mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol. Rev.* 2021; 101:797–855. doi: 10.1152/physrev.00012.2019.

73. Litwin M.S., Tan H.J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017; 317:2532–2542. doi: 10.1001/jama.2017.7248.

74. Gralow J., Tripathy D. Managing Metastatic Bone Pain: The Role of Bisphosphonates. *J. Pain Symptom Manag.* 2007; 33:462–472. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.01.001.

75. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350:1655–64.

76. Svensson E., Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017; 7:e016022. 10.1136/bmjopen-2017-016022

77. Chen F., Wendl MC., Wyczalkowski MA., Bailey MH., Li Y, Ding L. Moving pan-cancer studies from basic research toward the clinic. *Nat Cancer.* 2021; 2:879–90. 10.1038/s43018-021-00250-4

78. Sotiriou C., Neo SY., McShane LM., Korn EL., Long PM., Jazaeri A., Martiat P., Fox SB, Harris AL., Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:10393–8. 10.1073/pnas.1732912100

79. Huang JF., Shen J., Li X., Rengan R., Silvestris N., Wang M., Derosa L., Zheng X., Belli A., Zhang XL., Li YM, Wu A. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020; 8:482. 10.21037/atm.2020.03.55

80. Burotto M., Tageja N., Rosenberg A., Mahalingam S., Quezado M., Velarde M., Edgerly M., Fojo T. Brain metastasis in patients with adrenocortical carcinoma: a clinical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:331–6. 10.1210/jc.2014-2650

81. Datrice NM., Langan RC., Ripley RT., Kemp CD., Steinberg SM., Wood BJ., Libutti SK., Fojo T., Schrump DS., Avital I. Operative management for

recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012; 105:709–13. 10.1002/jso.23015

82. Miao J, Wei H, Cui J, Zhang Q, Liu F, Mao Z, Zhang D. The prognosis of different distant metastases pattern in malignant tumors of the adrenal glands: A population-based retrospective study. *PLoS One.* 2022; 17:e0264431. 10.1371/journal.pone.0264431

83. Kebebew E., Reiff E., Duh QY, Clark OH., McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg.* 2006; 30:872–8. 10.1007/s00268-005-0329-x

84. Al Husaini H., Wheatley-Price P., Clemons M., Shepherd FA. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2009; 4:251–9. 10.1097/JTO.0b013e31819518fc

85. Maccauro G., Spinelli MS., Mauro S., Perisano C., Graci C., Rosa MA. Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol.* 2011; 2011:107969. 10.1155/2011/107969

86. Kuchuk M., Addison CL., Clemons M, Kuchuk I., Wheatley-Price P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2013; 2:22–9. 10.1016/j.jbo.2012.12.004

87. Łukaszewski B., Nazar J., Goch M., Łukaszewska M, Stępiński A., Jurczyk MU. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017; 21:98–103. 10.5114/wo.2017.68617

88. Ahmed F., Muzaffar R., Fernandes H, Tu Y, Albalooshi B., Osman MM. Skeletal Metastasis as Detected by 18F-FDG PET with Negative CT of the PET/CT: Frequency and Impact on Cancer Staging and/or Management. *Front Oncol.* 2016; 6:208. 10.3389/fonc.2016.00208

89. Cheng S., Yang L., Dai X., Wang J., Han X. The risk and prognostic factors for brain metastases in esophageal cancer patients: an analysis of the SEER database. *BMC Cancer.* 2021; 21:1057. 10.1186/s12885-021-08802-8

90. Siotos C., McColl M., Psoter K., Gilmore RC., Sebai ME., Broderick KP, Jacobs LK., Irwin S., Rosson GD., Habibi M. Tumor Site and Breast Cancer Prognosis. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18:e1045–52. 10.1016/j.clbc.2018.05.007

91. Koniali L., Hadjisavvas A., Constantinidou A., Christodoulou K., Christou Y., Demetriou C., Panayides AS., Pitris C, Pattichis CS., Zamba-Papanicolaou E., Kyriacou K. Risk factors for breast cancer brain metastases: a systematic review. *Oncotarget*. 2020; 11:650–69. 10.18632/oncotarget.27453

92. Zhou Y., Yu QF., Peng AF., Tong WL., Liu JM., Liu ZL. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep*. 2017; 7:8970. 10.1038/s41598-017-09650-y

93. Pruksakorn D., Phanphaisarn A., Settakorn J, Arpornchayanon U., Tantraworasin A., Chaiyawat P., Klangjorhor J., Teeyakasem P. Prognostic score for life expectancy evaluation of lung cancer patients after bone metastasis. *J Bone Oncol*. 2017; 10:1–5. 10.1016/j.jbo.2017.10.001

94. Stellato M., Santini D., Cursano MC., Foderaro S., Tonini G., Procopio G. Bone metastases from urothelial carcinoma. The dark side of the moon. *J Bone Oncol*. 2021; 31:100405. 10.1016/j.jbo.2021.100405

95. Ramos JD., Cheng HH., Yu EY. Long-term survival in bone-predominant metastatic urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2014; 12:e241–4. 10.1016/j.clgc.2014.07.005

96. Imura Y., Yamamoto S., Wakamatsu T., Tanaka T., Tamiya H., Sugimura K., Miyata H., Ishihara R., Yano M. Naka N. Clinical features and prognostic factors in patients with esophageal cancer with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2020; 19:717–24. 10.3892/ol.2019.11142

97. Whelan JS, Bielack SS, Marina N et al.; EURAMOS collaborators. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):407-14.

98. Geller D.S., Gorlick R. Osteosarcoma: A review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*. 2010; 8:705–718.

99. Strauss S.J., Frezza A.M., Abecassis N., Bajpai J., Bauer S., Biagini R., Bielack S., Blay J.Y., Bolle S., Bonvalot S. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32:1520–1536. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995
100. Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer.* 2009; 115:1531–1543. doi: 10.1002/cncr.24121.
101. Yang C., Tian Y., Zhao F., Chen Z., Su P., Li Y., Qian A. Bone Microenvironment and Osteosarcoma Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(19):6985. <https://doi.org/10.3390/ijms21196985>
102. Zeng J., Peng Y., Wang D., Ayesha K., Chen S. The interaction between osteosarcoma and other cells in the bone microenvironment: From mechanism to clinical applications. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:1123065. doi: 10.3389/fcell.2023.1123065.
103. Zhao Y., Zhang B., Zhang Q., Ma X., Feng H. Tumor-associated macrophages in osteosarcoma. *J Zhejiang Univ Sci B.* 202; 22(11):885-892. English. doi: 10.1631/jzus.B2100029
104. Gill J., Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021; 18:609–624. doi: 10.1038/s41571-021-00519-8.
105. Sousa S., Määttä J. The role of tumour-associated macrophages in bone metastasis. *J Bone Oncol.* 2016; 5(3):135-138. doi: 10.1016/j.jbo.2016.03.004.
106. Kimm MA., Klenk C., Alunni-Fabbroni M., Kästle S., Stechele M., Ricke J., Eisenblätter M., Wildgruber M. Tumor-Associated Macrophages- Implications for Molecular Oncology and Imaging. *Biomedicines.* 2021; 9(4):374. doi: 10.3390/biomedicines9040374.
107. Orrapin S., Moonmuang S., Udomruk S., Yongpitakwattana P., Pruksakorn D., Chaiyawat P. Unlocking the tumor-immune microenvironment in osteosarcoma: insights into the immune landscape and mechanisms. *Front Immunol.* 2024; 15:1394284. doi: 10.3389/fimmu.2024.1394284.

108. Grimer R.J., Bielack S., Flege S., Cannon S.R., Foleas G., Andreeff I., Sokolov T., Taminiau A., Dominkus M., San-Julian M. Periosteal osteosarcoma—A European review of outcome. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41:2806–2811. doi: 10.1016/j.ejca.

109. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., Hook J.M., Arndt C., van den Berg H., Brennan B. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): An open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1396–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.

110. Hwang S, Hameed M, Kransdorf M. The 2020 World Health Organization classification of bone tumors: what radiologists should know. *Skeletal Radiol*. 2023; 52(3):329-348. doi: 10.1007/s00256-022-04093-7.

111. Bielack S.S., Smeland S., Whelan J.S., Marina N., Jovic G., Hook J.M., Krailo M.D., Gebhardt M., Pápai Z., Meyer J. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33:2279–2287. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0734.

112. Casali PG, Bielack et al. ; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv79-iv95.

113. Rothzerg E., Xu J., Wood D. Different Subtypes of Osteosarcoma: Histopathological Patterns and Clinical Behaviour. *Journal of Molecular Pathology*. 2023; 4(2):99-108.

114. Sathiyamoorthy S., Ali SZ. Osteoblastic osteosarcoma: cytomorphologic characteristics and differential diagnosis on fine-needle aspiration. *Acta Cytol*. 2012; 56(5):481-6. doi: 10.1159/000339196.

115. Martínez-Sebastián, Alicia. Diagnóstico diferencial del triángulo de Codman: a propósito de un tumor maligno. *Pediatría Atención Primaria*. 2021; 23(92), 413-416.

116. Wedekind M.F., Wagner L.M., Cripe T.P. Immunotherapy for osteosarcoma: Where do we go from here? *Pediatr. Blood Cancer*. 2018; 65:e27227. doi: 10.1002/pbc.27227

117. Limaïem F, Kuhn J, Tiwari V, Khaddour K. Telangiectatic Osteosarcoma. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Aug 3.

118. Liu JJ., Liu S., Wang JG., Zhu W., Hua YQ., Sun W., Cai ZD. Telangiectatic osteosarcoma: a review of literature. *Onco Targets Ther*. 2013; 6:593-602. doi: 10.2147/OTT.S41351.

119. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V., Van Tine B.A., Schuetze S.M., Hu J., D'Angelo S., Attia S., Riedel R.F., Priebat D.A. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): A multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1493–1501. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.

120. Hiemcke-Jiwa LS., Sumathi V., Baumhoer D., Smetsers S., Haveman L., Noesel M., Langevelde K., Cleven A., Sande M., Horst S., Kester L., Flucke U. Small cell osteosarcoma versus fusion-driven round cell sarcomas of bone: retrospective clinical, radiological, pathological, and (epi)genetic comparison with clinical implications. *Virchows Arch*. 2024; 484(3):451-463. doi: 10.1007/s00428-024-03747-2.

121. D'Angelo S.P., Richards A.L., Conley A.P., Woo H.J., Dickson M.A., Gounder M., Kelly C., Keohan M.L., Movva S., Thornton K. Pilot study of bempegaldesleukin in combination with nivolumab in patients with metastatic sarcoma. *Nat. Commun*. 2022; 13:3477. doi: 10.1038/s41467-022-30874-8.

122. Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., D'Ambrosio L., Bertulli R., Asaftei S.D., Tamburini A., Pignochino Y., Sangiolo D., Marchesi E. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing

after standard treatment: A non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2.

123. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389:56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.

124. Andre T., Raymond E., de Gramont A. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 2013; 381:1536–1537. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60975-7.

125. Casali P.G., Blay J.Y., Abecassis N., Bajpai J., Bauer S., Biagini R., Bielack S., Bonvalot S., Boukovinas I., Bovee J. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022; 33:20–33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.

126. Liu XW., Zi Y, Xiang LB., Han TY. Periosteal osteosarcoma: a review of clinical evidence. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(1):37-44.

127. Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S., Penel N., Piperno-Neumann S., Bompas E., Chevreau C., Duffaud F., Entz-Werlé N., Saada E. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21:446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.

128. Duan H., Li J, Ma J., Chen T., Zhang H., Shang G. Global research development of chondrosarcoma from 2003 to 2022: a bibliometric analysis. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1431958. doi: 10.3389/fphar.2024.1431958.

129. Rozeman LB., Cleton-Jansen AM., Hogendoorn PC. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. *Int Orthop.* 2006; 30(6):437-44.

130. Hogendoorn P., Bovee J., Nielsen GP. Chondrosarcoma (grades I-III) including primary and secondary variants and periosteal chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO

Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. p. 264-9.

131. Ferrer-Santacreu EM., Ortiz-Cruz EJ., Diaz-Almiron M., Pozo Kreilinger JJ. Enchondroma versus chondrosarcoma in long bones of appendicular skeleton: clinical and radiological criteria-a follow-up. *J Oncol.* 2016; 2016:8262079. doi: 10.1155/2016/8262079

132. Andreou D., Gilg MM., Gosheger G., Werner M., Hardes J., Pink D., Leithner A., Tunn PU., Streitburger A. Metastatic potential of grade I chondrosarcoma of bone: results of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(1):120-5.

133. Fiorenza F., Abudu A., Grimer RJ., Carter SR., Tillman RM., Ayoub K., Mangham DC., Davies AM. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg (Br).* 2002; 84(1):93-9.

134. Söderström M., Ekfors TO., Böhling TO., Teppo LH., Vuorio EI., Aro HT. No improvement in the overall survival of 194 patients with chondrosarcoma in Finland in 1971–1990. *Acta Orthop Scand.* 2003; 74(3):344–350

135. Pritchard DJ., Lunke RJ., Taylor WF., Dahlin DC., Medley BE. Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis. *Cancer.* 1980; 45(1):149–157.

136. Eefting D., Schrage YM., Geirnaerd MJ., Le Cessie S, Taminiau AH., Bovée JV., Hogendoorn PC. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(1):50–57

137. The skeletal lesions interobserver correlation among expert diagnosticians (SLICED) study group Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(10):2113–2123. doi:10.2106/JBJS.F.01530

138. Geirnaerd MJ., Bloem JL., Eulderink F., Hogendoorn PC., Taminiau AH. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. *Radiology.* 1993; 186(3):813–817

139. De Beuckeleer LH., De Schepper AM., Ramon F, Somville J. Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: a retrospective study of 79 patients. *Eur J Radiol.* 1995; 21(1):34–40.

140. Murphey MD., Walker EA, Wilson AJ., Kransdorf MJ., Temple HT., Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2003; 23(5):1245–1278.

141. Aoki K., Ideta H., Komatsu Y., Tanaka A., Kito M, Okamoto M., Takahashi J., Suzuki S., Saito N. Bone-Regeneration Therapy Using Biodegradable Scaffolds: Calcium Phosphate Bioceramics and Biodegradable Polymers. *Bioengineering (Basel).* 2024; 11(2):180. doi: 10.3390/bioengineering11020180

142. Yoo HJ., Hong SH., Choi JY., Moon KC., Kim HS, Choi JA, Kang HS. Differentiating high-grade from low-grade chondrosarcoma with MR imaging. *Eur Radiol.* 2009; 19(12):3008–3014. doi:10.1007/s00330-009-1493-4

143. Yoshimura Y., Isobe Ki., Arai H., Aoki K., Kito M., Kato H. Preoperative radiographic and histopathologic evaluation of central chondrosarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133:1225–1231. <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1800-z>

144. Damron T.A., Ward W.G., Stewart A. Costeosarcoma, chondrosarcoma, and ewing's sarcoma: national cancer data base report. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007; 459:40–47. doi: 10.1097/BLO.0b013e318059b8c9.

145. Amary M. F., Bacsí K., Maggiani F., Damato S., Halai D., Berisha F., Pollock R., O'Donnell P., Grigoriadis A., Diss T., Eskandarpour M., Presneau N., Flanagan A. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J. Pathol.* 2011; 224, 334-343.

146. WHO . Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. IARC Press; Lyon, France: 2020. WHO Classification of Tumours Editorial.

147. Bielack SS., Kager L., Kühne T., Langer T., Reichardt P., Blattmann C., Kevric M., Mettmann V., Sorg B., Hecker-Nolting S. Establishment, maintenance,

and performance of the cooperative osteosarcoma Study Group (COSS). *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5):1520. doi: 10.3390/cancers15051520.

148. Tlemsani C., Larousserie F., De Percin S., Audard V., Hadjadj D., Chen J., Biau D., Anract P., Terris B., Goldwasser F. Biology and management of high-grade chondrosarcoma: an update on targets and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2):1361. <https://doi.org/10.3390/ijms24021361>

149. Bielack SS., Kager L., Kühne T., Langer T., Reichardt P., Blattmann C, Kevric M., Mettmann V., Sorg B, Hecker-Nolting S. Establishment, Maintenance, and Performance of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5):1520. doi: 10.3390/cancers15051520.

150. Kim J-H., Lee SK. Classification of chondrosarcoma: from characteristic to challenging imaging findings. *Cancers*. 2023; 15(6):1703. <https://doi.org/10.3390/cancers15061703>.

151. Abdo Shouman A., Mohammed KA., Kaadeh HM. Haphian YM, Hamzeh MM. Mesenchymal chondrosarcoma of maxilla misdiagnosed as a benign fibrous lesion: A rare case report from Syria. *Int J Surg Case Rep*. 2025; 127:110874. doi: 10.1016/j.ijscr.2025.110874.

152. Chow W. A. (2018). Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Res*. 2018; 7:F1000 Faculty Rev-1826. doi: 10.12688/f1000research.15953.1.

153. Cohen-Nowak A. J., Dressler D. B., Rock A., Mojica K., Woo D., Zuckerman L. M., et al. Role of immunotherapy in chondrosarcoma: a case report and review of the literature. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 2023; 15, 17588359231199877. 10.1177/17588359231199877

154. Yao S., Huang Y., Wang X., Zhang Y., Paixao IC., Wang Z., Chai CL, Wang H., Lu D., Webb GI., Li S., Guo Y., Chen Q., Song J. A radiograph dataset for the classification, localization, and segmentation of primary bone tumors. *Sci Data*. 2025; 12(1):88. doi: 10.1038/s41597-024-04311-y.

155. Dang L., White D. W., Gross S., Bennett B. D., Bittinger M. A., Driggers E. M. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* . 2009; 462 (7274), 739-744. 10.1038/nature08617

156. Danisman M., Mermerkaya M. U., Bekmez S., Ayvaz M., Atilla B., Tokgozoglu A. M. Reconstruction of periacetabular tumours with saddle prosthesis or custom-made prosthesis, functional results and complications. *Hip Int.* 2016; 26 (2), e14-e18. 10.5301/hipint.5000306

157. D'Assoro A. B., Leon-Ferre R., Braune E. B., Lendahl U. Roles of Notch signaling in the tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (11), 6241. 10.3390/ijms23116241

158. Addie R. D., de Jong Y., Alberti G., Kruisselbrink A. B., Que I., Baelde H. Exploration of the chondrosarcoma metabolome; the mTOR pathway as an important pro-survival pathway. *J. Bone Oncol.* 2019; 15, 100222. 10.1016/j.jbo.2019.100222

159. Mohan R., Grosshans D. Proton therapy - present and future. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 109, 26-44. 10.1016/j.addr.2016.11.006

160. Nazeri E., Gouran Savadkoohi M., Majidzadeh A. K., Esmaeili R. Chondrosarcoma: an overview of clinical behavior, molecular mechanisms mediated drug resistance and potential therapeutic targets. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 131, 102-109. 10.1016/j.critrevonc.2018.09.001

161. Oike T., Niimi A., Okonogi N., Murata K., Matsumura A., Noda S. E. Visualization of complex DNA double-strand breaks in a tumor treated with carbon ion radiotherapy. *Sci. Rep.* 2016; 6, 22275. 10.1038/srep22275

162. Paoluzzi L., Cacavio A., Ghesani M., Karambelkar A., Rapkiewicz A., Weber J. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas. *Clin. Sarcoma Res.* 2016; 6, 24. 10.1186/s13569-016-0064-0

163. Sandberg A. A. Genetics of chondrosarcoma and related tumors. *Curr. Opin. Oncol.* 2004; 16 (4), 342-354. 10.1097/01.cco.0000129678.72521.e5

164. Schaap F. G., French P. J., Bovee J. V. Mutations in the isocitrate dehydrogenase genes IDH1 and IDH2 in tumors. *Adv. Anat. Pathol.* 2013; 20 (1), 32-38. 10.1097/PAP.0b013e31827b654d

165. Dermawan J. K. T., Nafa K., Mohanty A., Xu Y., Rijo I., Casanova J. Distinct IDH1/2-associated methylation profile and enrichment of TP53 and TERT mutations distinguish dedifferentiated chondrosarcoma from conventional chondrosarcoma. *Cancer Res. Commun.* 2023; 3 (3), 431-443. 10.1158/2767-9764.CRC-22-0397

166. Dudzisz-Sledz M., Kondracka M., Rudzinska M., Zajac A. E., Firlej W., Sulejczak D. Mesenchymal chondrosarcoma from diagnosis to clinical trials. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (18), 4581. 10.3390/cancers15184581

167. Wells ME., Childs BR., Eckhoff MD., Rajani R., Potter BK., Polfer EM. Atypical Cartilaginous Tumors: Trends in Management. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2021; 5(12):e21.00277. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00277.

168. Gordon K., Gulidov I., Koryakin S., Smyk D., Makeenkova T., Gogolin D. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity. *Radiat. Oncol.* 2021; 16 (1), 238. 10.1186/s13014-021-01961-9

169. Leithner A., Smolle MA.. The Enigma of Atypical Cartilaginous Tumors: Surgery or Surveillance? *Cancers (Basel).* 2023; 15(19):4696. doi: 10.3390/cancers15194696.

170. Gassert FG., Breden S., Neumann J., Gassert FT., Bollwein C., Knebel C., Lenze U., von Eisenhart-Rothe R., Mogler C., Makowski MR., Peecken JC., Wörtler K., Gersing AS. Differentiating Enchondromas and Atypical Cartilaginous Tumors in Long Bones with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(9):2186. doi: 10.3390/diagnostics12092186.

171. Tlemsani C., Larousserie F., De Percin S., Audard V., Hadjadj D., Chen J. Biology and management of high-grade chondrosarcoma: an update on targets and treatment options. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (2), 1361. 10.3390/ijms24021361

172. Markevičiūtė V., Markevičiūtė MŠ., Stravinskas M. Ollier Disease: A Case Series and Literature Review. *Acta Med Litu.* 2021; 28(1):181-188. doi: 10.15388/Amed.2021.28.1.8.
173. Traub F., Andreou D., Niethard M., Tiedke C., Werner M., Tunn P. U. Biological reconstruction following the resection of malignant bone tumors of the pelvis. *Sarcoma.* 2013; 2013, 745360. 10.1155/2013/745360
174. Khan MT., Arooj S., Mukhtar MU., Raman R. Maffucci syndrome: Case report and review of diagnostic signs of the rare disease. *Radiol Case Rep.* 2022; 17(10):3674-3677. doi: 10.1016/j.radcr.2022.07.008.
175. Zając W., Drózd J., Kisielewska W, Karwowska W, Dudzisz-Śledź M., Zając AE., Borkowska A., Szumera-Ciećkiewicz A., Szostakowski B., Rutkowski P. Dedifferentiated Chondrosarcoma from Molecular Pathology to Current Treatment and Clinical Trials. *Cancers.* 2023; 15(15):3924. <https://doi.org/10.3390/cancers15153924>
176. Tansir G., Rastogi S., Barwad A., Dhamija E. Long lasting response with trabectedin monotherapy in relapsed metastatic mesenchymal chondrosarcoma. *Clin. Sarcoma Res.* 2020; 10, 16. 10.1186/s13569-020-00138-4
177. Tarpey P. S., Behjati S., Cooke S. L., Van Loo P., Wedge D. C., Pillay N. Frequent mutation of the major cartilage collagen gene COL2A1 in chondrosarcoma. *Nat. Genet.* 2013; 45 (8), 923-926. 10.1038/ng.2668
178. Vuong H. G., Ngo T. N. M., Dunn I. F. Prognostic importance of IDH mutations in chondrosarcoma: an individual patient data meta-analysis. *Cancer Med.* 2021; 10 (13), 4415-4423. 10.1002/cam4.4019
179. Wang B., Hao Y., Pu F., Jiang W., Shao Z. Computer-aided designed, three dimensional-printed hemipelvic prosthesis for peri-acetabular malignant bone tumour. *Int. Orthop.* 2018; 42 (3), 687-694. 10.1007/s00264-017-3645-5
180. Wang B., Xie X., Yin J., Zou C., Wang J., Huang G. Reconstruction with modular hemipelvic endoprosthesis after pelvic tumor resection: a report of 50 consecutive cases. *PLoS One.* 2015; 10 (5), e0127263. 10.1371/journal.pone.0127263

181. Li Z., Chen G., Xiang Y., Muheremu A, Wu X., He P., Fan H., Liu J., Chen C., Yang L, Wang F. Treatment of massive iliac chondrosarcoma with personalized three-dimensional printed tantalum implant: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020; 48(10):300060520959508. doi: 10.1177/0300060520959508.

182. Min L., Yao K., Lu M., Wang J., Tang F., Zhang W., Luo Y., Duan H., Tu C. First application of 3D design custom-made uncemented prosthetic stem for distal femoral cemented megaprosthesis revision. *Precis Clin Med.* 2018; 1: 88–96. 10.1093/pcmedi/pby008

183. Hennessy DW., Anderson ME., Lozano-Calderón SA. Complex pelvic reconstruction using patient-specific instrumentation and a 3D-printed custom implant following tumor resection. *J Hip Surg* 2018; 2: 061–067. 10.1055/s-0037-1618581

184. Dong L., Guo P., Liu R. Three-dimensional printing technology facilitates customized pelvic prosthesis implantation in malignant tumor surgery: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10: 11020–11025.

185. Cesana B., Cochet C., Filhol O. New players in the landscape of renal cell carcinoma bone metastasis and therapeutic opportunities. *Int J Cancer.* 2025; 156(3):475-487. doi: 10.1002/ijc.35181.

186. Hashimoto K., Nishimura S., Ito T., Kakinoki R., Goto K. Oncological and functional outcomes of pathological fractures of lower extremities in patients with malignant bone tumors. *Molecular and Clinical Oncology.* 2024; 21(3): 65. <https://doi.org/10.3892/mco.2024.2763>

187. Willeumier JJ., van der Linden YM., van de Sande MAJ., Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev.* 2017; 1(5):136-145. doi: 10.1302/2058-5241.1.000008.

188. Nishimoto T., Shimizu H., Matsuoka M., Takahashi D., Shimizu T., Iwasaki N., Kuwahara K., Soma T., Hiraga H., Iwata A. Intervention for impending pathological fractures at proximal femur is associated with lower mortality rates in

patients with intermediate-to-high risk according to the Katagiri-New score. *BMC Musculoskelet Disord* 2024; 25, 836. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07838-8>

189. Akgün E, Çevik HB. Comparison of the effect of early versus late surgical strategies on outcomes in patients with hand enchondromas complicated with pathological fractures. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2025; 57(1):50-56. doi: 10.1055/a-2471-7181.

190. Saad F., Lipton A., Cook R., Chen Y.-M., Smit M., Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 2007; 110: 1860-1867. <https://doi.org/10.1002/cncr.22991>

191. Lee B.S. Myosins in Osteoclast Formation and Function. *Biomolecules*. 2018; 8:157. doi: 10.3390/biom8040157.

192. Park J., Jung M.-J., Chung W.-Y. The Downregulation of IGFBP3 by TGF- β Signaling in Oral Cancer Contributes to the Osteoclast Differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 534:381–386. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.073.

193. Choi S.-W., Sun A.K., Cheung J.P.-Y., Ho J.C.-Y. Circulating Tumour Cells in the Prediction of Bone Metastasis. *Cancers*. 2024; 16:252. doi: 10.3390/cancers16020252.

194. Xu J., Gao F., Liu W., Guan X. Cell-cell communication characteristics in breast cancer metastasis. *Cell Commun. Signal.* 2024; 22:55. doi: 10.1186/s12964-023-01418-4.

195. Taipaleenmäki H. Secreted microRNAs in bone metastasis. *J. Bone Miner. Metab.* 2023; 41:358–364. doi: 10.1007/s00774-023-01424-z.

196. Hendrickx G., Boudin E., Mateiu L., Yorgan T.A., Steenackers E., Kneissel M., Kramer I., Mortier G., Schinke T., Van Hul W. An additional Lrp4 high bone mass mutation mitigates the sost-knockout phenotype in mice by increasing bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* 2023; 114:171–181. doi: 10.1007/s00223-023-01158-0.

197. Campanacci D.A., Scanferla R., Marsico M., Scolari F., Scoccianti G., Beltrami G., Delcroix L., Innocenti M., Capanna R. Intercalary resection of the

tibia for primary bone tumors: are vascularized fibula autografts with or without allografts a durable reconstruction? *Clin Orthop Relat Res.* 2024; 482(6):960–75. doi: 10.1097/CORR.0000000000003007.

198. Errani C., Aiba H., Atherley A., Palmas M, Kimura H, Donati DM., Manfrini M. What is the revision-free survival of resurfaced allograft-prosthesis composites for proximal humerus reconstruction in children with bone tumors? *Clin Orthop Relat Res.* 2024; 482(6):979–90. doi: 10.1097/CORR.0000000000002969

199. Takito J., Nonaka N. Osteoclasts at bone remodeling: order from order. in: kloc m., uosef a., editors. syncytia: origin, structure, and functions. *Results Probl Cell Differ.* 2024;71:227-256. doi: 10.1007/978-3-031-37936-9_12.

200. Adhikari M., Delgado-Calle J. Role of osteocytes in cancer progression in the bone and the associated skeletal disease. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2021; 19:247–255. doi: 10.1007/s11914-021-00679-7.

201. Kähkönen T.E., Halleen J.M., MacRitchie G., Andersson R.M., Bernoulli J. Insights into immuno-oncology drug development landscape with focus on bone metastasis. *Front. Immunol.* 2023;14:1121878. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121878.

202. Bolamperti S., Villa I., Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res.* 2022; 10:48. doi: 10.1038/s41413-022-00219-8.

203. Koike H., Ikuta K., Urakawa H., Sakai T., Fujito T., Nishida Y, Imagama S. Implant failure of the Compress prosthesis: a case report. *J Med Case Rep.* 2025; 19(1):6. doi: 10.1186/s13256-024-05012-1.

204. Hamandi F., Goswami T. Hierarchical Structure and Properties of the Bone at Nano Level. *Bioengineering.* 2022; 9:677. doi: 10.3390/bioengineering9110677.

205. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020; 21:696–711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w.

206. Theil C., Röder J., Gosheger G., Deventer N., Dieckmann R., Schorn D., Harges J., Andreou D. What is the likelihood that tumor endoprostheses will experience a second complication after first revision in patients with primary malignant bone tumors and what are potential risk factors? *Clin Orthop Relat Res.* 2019; 477(12):2705-2714. doi: 10.1097/CORR.0000000000000955.

207. Yang Y., Ni WJ, Yang Y., Liao J., Yang Y., Li J., Zhu X., Guo C., Xie F., Leng XM. Research progress on N6-methyladenosine RNA modification in osteosarcoma: functions, mechanisms, and potential clinical applications. *Med Oncol.* 2025; 42(3):55. doi: 10.1007/s12032-024-02597-x.

208. Higuchi T., Igarashi K., Yamamoto N., Hayashi K., Kimura H., Miwa S., Bouvet M., Tsuchiya H., Hoffman R.M. Osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) models used to identify novel and effective therapeutics: A review. *Anticancer Res.* 2021; 41:5865–5871. doi: 10.21873/anticancer.15406.

209. Kim-Gavino C., Lomasney LM., Demos TC, Ryan D. Aggressive periosteal reaction and Codman's triangle marginal to an osteosarcoma of distal femur. *Orthopedics.* 2006 ; 29(5):382, 459-63. doi: 10.3928/01477447-20060501-04.

210. Katz TH., Hasan OH., Miller BJ. Accuracy of X-Ray and magnetic resonance imaging in defining the tumor margin in primary bone sarcoma. *Iowa Orthop J.* 2021; 41(2):27-33.

211. Bone Research Protocols. *Methods in Molecular Biology.* Humana; Totowa, NJ, USA: 2017.

212. Kersten K., E De Visser K., Van Miltenburg M.H., Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol. Med.* 2017; 9:137–153. doi: 10.15252/emmm.201606857.

213. Talbot J., Brion R., Picarda G., Amiaud J., Chesneau J., Bougras G., Stresing V., Tirode F., Heymann D., Redini F. Loss of connexin43 expression in Ewing's sarcoma cells favors the development of the primary tumor and the associated bone osteolysis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1832:553–564. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.01.001.

214. Georges S., Chesneau J., Hervouet S., Taurelle J., Gouin F., Redini F., Padrines M., Heymann D., Fortun Y., Verrecchia F. A Disintegrin and Metalloproteinase 12 produced by tumour cells accelerates osteosarcoma tumour progression and associated osteolysis. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49:2253–2263. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.020.
215. Hustings N., Van Ballaer V., Vanderschueren G. Atypical MRI presentation of high-grade chondrosarcoma in the proximal femur. *J Belg Soc Radiol.* 2023; 107(1):13. doi: 10.5334/jbsr.3063.
216. Douis H., Singh L., Saifuddin A. MRI differentiation of low-grade from high-grade appendicular chondrosarcoma. *Eur. Radiol.* 2013; 24:232–240. doi: 10.1007/s00330-013-3003-y.
217. Crombé A., Simonetti M., Longhi A., Hauger O., Fadli D, Spinnato P. Imaging of osteosarcoma: presenting findings, metastatic patterns, and features related to prognosis. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(19):5710. <https://doi.org/10.3390/jcm13195710>
218. Albers J., Pacilé S., Markus M.A., Wiart M., Velde G.V., Tromba G., Dullin C. X-ray-Based 3D virtual histology-adding the next dimension to histological analysis. *Mol. Imaging Biol.* 2018; 20:732–741. doi: 10.1007/s11307-018-1246-3.
219. Trovarelli G., Sbaraglia M., Angelini A., Bellan E., Pala E., Belluzzi E., Pozzuoli A., Borga C., Dei Tos AP, Ruggieri P. Are IDH1 R132 mutations associated with poor prognosis in patients with chondrosarcoma of the bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2024; 482(6):947–56. doi: 10.1097/CORR.0000000000002960.
220. Zhong J., Hu Y., Ge X., Xing Y., Ding D., Zhang G., Zhang H., Yang Q., Yao W. A systematic review of radiomics in chondrosarcoma: Assessment of study quality and clinical value needs handy tools. *Eur. Radiol.* 2022; 33:1433–1444. doi: 10.1007/s00330-022-09060-3.
221. Yoshimura Y., Isobe K., Arai H., Aoki K., Kito M., Kato H. Preoperative radiographic and histopathologic evaluation of central chondrosarcoma. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2013; 133:1225-1231. doi: 10.1007/s00402-013-1800-z.

222. Li Y., Yang S., Yang S. Verteporfin inhibits the progression of spontaneous osteosarcoma caused by trp53 and rb1 deficiency in ctsk-expressing cells via impeding hippo pathway. *Cells*. 2022;11:1361. doi: 10.3390/cells11081361.

223. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993; 362:841–844. doi: 10.1038/362841a0

224. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23:1011–1027. doi: 10.1200/JCO.2005.06.081.

225. Hernández de la Cruz O.N., López-González J.S., García-Vázquez R., Salinas-Vera Y.M., Muñiz-Lino M.A., Aguilar-Cazares D., López-Camarillo C., Carlos-Reyes Á. Regulation networks driving vasculogenic mimicry in solid tumors. *Front. Oncol*. 2019; 9:1419. doi: 10.3389/fonc.2019.01419.

226. Luo Q., Wang J., Zhao W., Peng Z., Liu X., Li B., Zhang H., Shan B., Zhang C., Duan C. Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications. *J. Hematol. Oncol*. 2020;13:19. doi: 10.1186/s13045-020-00858-6.

227. Sun B., Zhang S., Zhao X., Zhang W., Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int. J. Oncol*. 2004; 25:1609–1614. doi: 10.3892/ijo.25.6.1609.

228. Giner F., A López-Guerrero J., Fernández-Serra A., Machado I., Mayordomo-Aranda E., Peydró-Olaya A., Llombart-Bosch A. Chemokine expression is involved in the vascular neogenesis of ewing sarcoma: a preliminary analysis of the early stages of angiogenesis in a xenograft model. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2019; 22:30–39. doi: 10.1177/1093526618782497.

229. Grignani G., D'Ambrosio L., Pignochino Y., Palmerini E., Zucchetti M., Boccone P., Aliberti S., Stacchiotti S., Bertulli R., Piana R., et al. Trabectedin and olaparib in patients with advanced and non-resectable bone and soft-tissue

sarcomas (TOMAS): An open-label, phase 1b study from the Italian Sarcoma Group. *Lancet Oncol.* 2018; 19:1360-1371.

230. Gazendam A, Popovic S, Parasu N, Ghert M. Chondrosarcoma: A Clinical Review. *J Clin Med.* 2023; 12(7):2506. doi: 10.3390/jcm12072506.

231. Ebb D., Meyers P., Grier H., Bernstein M., Gorlick R., Lipshultz S.E., Krailo M., Devidas M., Barkauskas D.A., Siegal G.P. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30:2545-2551. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4546.

232. Jaffe N., Puri A., Gelderblom H. Osteosarcoma: Evolution of treatment paradigms. *Sarcoma.* 2013; 2013:203531. doi: 10.1155/2013/203531.

233. He F., Zhang W., Shen Y., Yu P., Bao Q., Wen J., Hu C., Qiu S. Effects of resection margins on local recurrence of osteosarcoma in extremity and pelvis: Systematic review and meta-analysis. *Pt AInt. J. Surg.* 2016; 36:283-292. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.016.

234. Li, L., Wu, K., Liu, Y., Lai, H., Zeng, Z., Zhang, B. Angiographic evaluation of the internal iliac artery branch in pelvic tumour patients: Diagnostic performance of multislice computed tomography angiography. *Oncology Letters,* 2019; 17, 4305-4312. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10084>.

235. Brookes M.J., Chan C.D., Baljer B., Wimalagunaratna S., Crowley T.P., Ragbir M., Irwin A., Gamie Z., Beckingsale T., Ghosh K.M. Surgical Advances in Osteosarcoma. *Cancers.* 2021; 13:388. doi: 10.3390/cancers13030388.

236. Bohndorf K., Reiser M., Lochner B., Féaux de Lacroix W., Steinbrich W. Magnetic resonance imaging of primary tumours and tumour-like lesions of bone. *Skeletal Radiol.* 1986; 15:511-517. doi: 10.1007/BF00361046.

237. Shao R., Wang Y., Li L., Dong Y., Zhao J., Liang W. Bone tumors effective therapy through functionalized hydrogels: current developments and future expectations. *Drug Deliv.* 2022; 29(1):1631-1647. doi: 10.1080/10717544.2022.2075983.

238. Yenigül AE., Sofulu Ö., Erol B. Treatment of locally aggressive benign bone tumors by means of extended intralesional curettage without chemical adjuvants. *SAGE Open Med.* 2022; 10:20503121221094199. doi: 10.1177/20503121221094199.

239. Rathore R., Van Tine BA. Pathogenesis and current treatment of osteosarcoma: perspectives for future therapies. *J Clin Med.* 2021; 10(6):1182. doi: 10.3390/jcm10061182.

240. Bläsius F., Delbrück H., Hildebrand F., Hofmann UK. Surgical treatment of bone sarcoma. *Cancers (Basel).* 2022; 14(11):2694. doi: 10.3390/cancers14112694.

241. Rothzerg E., Pfaff AL., Koks S. Innovative approaches for treatment of osteosarcoma. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022; 247(4):310-316. doi: 10.1177/15353702211067718.

242. Zhao X., Wu Q., Gong X., Liu J., Ma Y. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. *Biomed Eng Online.* 2021; 20(1):24. doi: 10.1186/s12938-021-00860-0.

243. Jiang ZY., Liu JB., Wang XF., Ma YS., Fu D. Current status and prospects of clinical treatment of osteosarcoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2022; 21:15330338221124696. doi: 10.1177/15330338221124696.

244. He J., Zhang P., Li Q., Zhou D, Liu P. Expression of high mobility group box 1 protein predicts a poorer prognosis for patients with osteosarcoma. *Oncol Lett.* 2016; 11(1):293-298.

245. Polychronidou G., Karavasilis V., Pollack S.M., Huang P.H., Lee A., Jones R.L. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol.* 2017; 13:637–648. doi: 10.2217/fon-2016-0226

246. Evans D.R., Lazarides A.L., Visgauss J.D., Somarelli J.A., Blazer D.G., Brigman B.E., Eward W.C. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: an update in the modern era using the national cancer database. *BMC Cancer.* 2020; 20:995. doi: 10.1186/s12885-020-07502-z.

247. Malek F., Somerson J.S., Mitchel S., Williams R.P. Does limb-salvage surgery offer patients better quality of life and functional capacity than amputation? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012; 470:2000–2006. doi: 10.1007/s11999-012-2271-1.

248. Erstad D.J., Ready J., Abraham J., Ferrone M.L., Bertagnolli M.M., Baldini E.H., Raut C.P. Amputation for extremity sarcoma: contemporary indications and outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25:394–403. doi: 10.1245/s10434-017-6240-5.

249. Rachbauer AM., Schneider KN., Gosheger G., Deventer N. Endoprosthetic reconstruction of the proximal humerus with an inverse tumor prosthesis. *Cancers.* 2023; 15(22):5330. <https://doi.org/10.3390/cancers15225330>

250. Fiorenza F., Abudu A., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M., Ayoub K., Mangham D.C., Davies A.M. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2002; 84-B:93–99. doi: 10.1302/0301-620X.84B1.0840093.

251. Tsuda Y., Evans S., Stevenson J.D., Parry M., Fujiwara T., Laitinen M., Outani H., Jeys L. Is the width of a surgical margin associated with the outcome of disease in patients with peripheral chondrosarcoma of the pelvis? A multicenter study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2019; 477:2432–2440. doi: 10.1097/CORR.0000000000000926.

252. Ghert M.A., Abudu A., Driver N., Davis A.M., Griffin A.M., Pearce D., White L., O’Sullivan B., Catton C.N., Bell R.S. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12:10–17. doi: 10.1007/s10434-004-1171-3.

253. Calderón S.A.L., Kuechle J., Raskin K.A., Hornicek F.J. Lower extremity megaprotheses in orthopaedic oncology. *JAAOS-J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2018; 26:e249–e257. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00218.

254. Hennessy D.W., Raskin K.A., Schwab J.H., Lozano-Calderón S.A. Endoprosthetic reconstruction of the upper extremity in oncologic surgery. *JAAOS-*

J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2020; 28:e319–e327. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00219.

255. Panez-Toro I., Muñoz-García J., Vargas-Franco JW., Renodon-Cornière A., Heymann MF., Lézot F., Heymann D. Advances in Osteosarcoma. *Curr Osteoporos Rep.* 2023; 21(4):330-343.

256. Takeuchi A., Tsuchiya H., Setsu N., Gokita T., Tome Y., Minami N., Kawashima H., Fukushima S., Takenaka S., Outani H., Nakamura T., Tsukushi S. What are the complications, function, and survival of tumor-devitalized autografts used in patients with limb-sparing surgery for bone and soft tissue tumors? A japanese musculoskeletal oncology group multi-institutional study. *Clin Orthop Relat Res.* 2023; 481(11):2110-2124. doi: 10.1097/CORR.0000000000002720.

257. Kumar B., Sharma P., Shantanu K., Kumar S., Agarwal R., Kumar A., Kumar D. Limb salvage strategy amendment for a better future in the era of bone cancer therapy: a cross-sectional study in North India. *Cureus.* 2023 ;15(7):e41768.

258. Wang L., Fan Y., Zhou Y., Zhong G. Prognosis of limb salvage treatment of osteosarcoma in adolescent patients: a meta analysis. *Oncol Lett.* 2023; 26(5):466. doi: 10.3892/ol.2023.14053.

259. Tsukamoto S., Hindiskere S., Honoki K., Mavrogenis A.F., Tanaka Y., Chinder P.S., Donati D.M., Errani C. Outcome of re-operation for local recurrence following pre-operative denosumab administration and curettage for giant cell tumour of bone with difficult joint preservation. *Int. Orthop.* 2023;47:265–273.

260. Pionelli M.G., Asaftei S.D., Tirtei E., Campello A., Di Rosa G., Fagioli F. Unresectable clival giant cell tumor, tumor control with denosumab after relapse: a case report and systematic review of the literature. *J. Pediatr. Hematol./Oncol.* 2022; 44:201–209.

261. D’Angelo S.P., Richards A.L., Conley A.P., Woo H.J., Dickson M.A., Gounder M., Kelly C., Keohan M.L., Movva S., Thornton K., et al. Pilot study of bempegaldesleukin in combination with nivolumab in patients with metastatic sarcoma. *Nat. Commun.* 2022; 13:3477.

262. Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: A non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20:120–133.

263. Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W., Ganjoo K.N., Loggers E.T., Chawla S., Agulnik M., Livingston M.B., Reed D., Keedy V. Randomized double-blind phase ii study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37:1424–1431.

264. Zhou S., Wang B., Hu J., Zhou Y., Jiang M., Wu M., Yang X. miR-421 is a diagnostic and prognostic marker in patients with osteosarcoma. *Tumor Biol.* 2016; 37:9001-9007.

265. Yin J., Ren P. New advances in the treatment of chondrosarcoma under the PD-1/PD-L1 pathway. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2024; 20(2):522-530. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_2269_23

266. Zając W., Drózd J., Kisielewska W., Karwowska W., Dudzisz-Śledź M., Zając AE., Borkowska A, Szumera-Ciećkiewicz A., Szostakowski B., Rutkowski P. Dedifferentiated chondrosarcoma from molecular pathology to current treatment and clinical trials. *Cancers.* 2023; 15(15):3924. <https://doi.org/10.3390/cancers15153924>.

267. Martin-Liberal J., Alam S., Constantinidou A., Fisher C., Khabra K., Messiou C., Olmos D., Mitchell S., Al-Muderis O., Miah A. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2013;2013:868973.

268. Palmerini E., Setola E., Grignani G., D'Ambrosio L., Comandone A., Righi A., Longhi A., Cesari M., Paioli A., Hakim R. High dose ifosfamide in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma patients: a retrospective series. *Cells.* 2020; 9:2389.

269. Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O. Efficacy and

safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: A non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20:120–133.

270. Buddingh EP., Schilham MW., Ruslan SEN., Berghuis D., Szuhai K., Suurmond J., Hogendoorn PC. Chemotherapy-resistant osteosarcoma is highly susceptible to IL-15-activated allogeneic and autologous NK cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2011; 60(4):575–586.

271. Worth LL., Jia SF., Zhou Z., Chen L., Kleinerman ES. Intranasal therapy with an adenoviral vector containing the murine interleukin-12 gene eradicates osteosarcoma lung metastases. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(9):3713–3718.

272. Gemoll T., Epping F., Heinrich L., Fritzsche B., Roblick UJ, Szymczak S., Lehr S. Increased cathepsin D protein expression is a biomarker for osteosarcomas, pulmonary metastases and other bone malignancies. *Oncotarget.* 2015; 6(18):16517.

273. Li Z., Xiao J., Hu K., Wang G., Li M., Zhang J., Cheng G. FBXW7 acts as an independent prognostic marker and inhibits tumor growth in human osteosarcoma. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(2):2294–2306.

274. Ternovoj, N. K., Vovk, V. V., Tuz, E. V. Злоякісні пухлини стегнової кістки: діагностика, лікування, моніторинг хворих. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2018; 1:73–81.

275. Redondo A., Bagué S., Bernabeu D., Ortiz-Cruz E., Valverde C., Alvarez R., Martinez-Trufero J., Lopez-Martin JA., Correa R., Cruz J., Lopez-Pousa A., Santos A., García Del Muro X., Martin-Broto J. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 80(6):1113-1131. doi: 10.1007/s00280-017-3436-0.

276. Baur-Melnyk A., Reiser M.. Role of MDCT in Bone Tumors, Metastases, and Myeloma. In: Reiser, M., Becker, C., Nikolaou, K., Glazer, G. (eds) *Multislice CT. Medical Radiology.* 2009. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33125-4_35

277. Wu J., Wang C, Li M., Luo C., Liu X., Xie L., He L., Gong M., Hu Z., Bleyer A. J., Zhang Y. 3D computed tomography angiography as a novel post-processing approach in diagnosis of pediatric malignant bone tumors. *Journal of X-Ray Science and Technology*. 2018; 26(1):147-154.

278. Thornley P., Vicente M., MacDonald A., Evaniew N., Ghert M., Velez R. Causes and frequencies of reoperations after endoprosthetic reconstructions for extremity tumor surgery: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2019; 477(4):894-902. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000630>.

279. Sundara Y.T., Kostine M., Cleven A.H., Bovée J.V., Schilham M.W., Cleton-Jansen A.M. Increased PD-L1 and T-cell infiltration in the presence of HLA class I expression in metastatic high-grade osteosarcoma: A rationale for T-cell-based immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother*. 2017; 66:119–128.

280. Palmerini E., Jones R.L., Marchesi E., Paioli A., Cesari M., Longhi A., Meazza C., Coccoli L., Fagioli F., Asaferi S. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer*. 2016;16:280.

281. Farooq MZ., Shafiq MB., Ali S., Rafi I. Complications and outcome of bone sarcoma patients with limb salvage using liquid nitrogen-treated bone for reconstruction. *J Cancer Allied Spec*. 2024; 10(1):543. doi: 10.37029/jcas.v10i1.543.

282. Gui S., Xu W., Ouyang Z., Guo X., Shen Y., Tao H, Chen X., Peng D. Endoprosthetic replacement with preservation of the epiphysis for proximal tibial reconstruction after osteosarcoma resection in children: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; 25(1):567. doi: 10.1186/s12891-024-07651-3.

283. Pilavaki P., Gahanbani Ardakani A., Gikas P., Constantinidou A. Osteosarcoma: current concepts and evolutions in management principles. *J Clin Med*. 2023; 12(8):2785. doi: 10.3390/jcm12082785.

284. Zhu N., Ni H., Guo S, Shen YQ., Chen Q. Bone complications of cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2024; 130:102828. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102828.

285. de Ligt KM., Aaronson NK., Liegl G., Nolte S. EORTC Quality of Life Group. Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and sex: a cross-sectional panel research study. *Qual Life Res.* 2023; 32(9):2477-2487. doi: 10.1007/s11136-023-03404-2.

286. Samjoo IA., Hall A., Chen C., Nguyen BN., Bartlett M., Smith ML., Harbeck N., Cappelleri JC., Karuturi M, Makari D., Arruda LS., Sandin R., Hanson K., Doan J. A systematic review of health-related quality of life outcomes in patients with advanced breast cancer treated with palbociclib. *J Comp Eff Res.* 2024; 13(10):e240111. doi: 10.57264/cer-2024-0111.

287. Perna G., Pinto E., Spiti A., Torti T., Cucchi M., Caldirola D. Foundations for a Personalized Psycho-Oncology: The State of the Art. *J Pers Med.* 2024; 14(9):892. doi: 10.3390/jpm14090892.

288. Annunziata MA., Muzzatti B., Bidoli E., Flaiban C., Bomben F., Piccinin M., Gipponi KM., Mariutti G., Busato S., Mella S. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020; 28(8):3921-3926.

289. Dautzenberg G., Lijmer J., Beekman A. Diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: Determining cutoff scores in clinical practice. Avoiding spectrum bias caused by healthy controls. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020; 35(3):261-269

290. Han G., Bi W-Z., Xu M., Jia J-P., Wang Y. Amputation versus limb-salvage surgery in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2016; 40(8):2016–2027.

291. Yang J., Lou S., Yao T. Trends in primary malignant bone cancer incidence and mortality in the United States, 2000-2017: A population-based study. *J Bone Oncol.* 2024; 46:100607.

292. Eichler M., Hentschel L., Richter S., Hohenberger P., Kasper B., Andreou D., Pink D., Jakob J., Singer S., Grutzmann R. The Health-Related Quality of Life of Sarcoma Patients and Survivors in Germany-Cross-Sectional Results of a Nationwide Observational Study (PROSa) Cancers. 2020;12:3590.

293. Mthethwa PG., Marais LC., Aldous CM. Prognostic factors for overall survival of conventional osteosarcoma of the appendicular skeleton. *Bone Jt Open*. 2024; 5(3):210-217.

294. Lawrenz JM., Styron JF., Parry M., Grimer RJ., Mesko NW. Longer duration of symptoms at the time of presentation is not associated with worse survival in primary bone sarcoma. *Bone Joint J*. 2018; 100-B(5):652–661.

295. Xin S., Wei G. Prognostic factors in osteosarcoma: a study level meta-analysis and systematic review of current practice. *J Bone Oncol*. 2020; 21:100281.

296. Smolle M. A., Andreou D., Tunn P., Leithner A. Advances in tumour endoprostheses: a systematic review. *EFORT Open Reviews*. 2019; 4(7):445-459.

297. Bartelstein MK., Boland PJ. Fifty years of bone tumors. *J Surg Oncol*. 2022; 126(5):906-912.

298. Liu J., Hu P., Liu Z., Wei F. Complications and local recurrence of chondrosarcoma and chordoma treated by total tumor resection in thoracic and lumbar spine. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; 25(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07353-w>.

299. Codazza S., Ferrara PE., Aprovitola A., Ariani M., La Cagnina F, Coraci D., Ferriero G., Ronconi G. Functional and rehabilitative outcomes of patients affected by bone cancer of the upper limb treated with MUTARS prosthesis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024; 13(6):1651.

300. Kruiswijk AA., Dorleijn DMJ., Marang-van de Mheen PJ., van de Sande MAJ, van Bodegom-Vos L. Health-related quality of life of bone and soft-tissue tumor patients around the time of diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(10):2804

301. Nagarajan R. Quality of Life (QOL) in patients with osteosarcoma. In: Tunn, PU. (eds) *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas. Recent Results in Cancer Research*. 2009. vol 179. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77960-5_21.

302. Punyaratabandhu T., Liacouras P. C., Pairojboriboon S. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning

and intraoperative outcomes. *3D Printing in Medicine*. 2018; 4(1): 1. [https://doi: 10.1186/s41205-018-0035-6](https://doi.org/10.1186/s41205-018-0035-6).

303. Wilson RJ., Sulieman LM., VanHouten JP, Halpern JL., Schwartz HS., Devin CJ., Holt GE. Cost-utility of osteoarticular allograft versus endoprosthetic reconstruction for primary bone sarcoma of the knee: A markov analysis. *J Surg Oncol*. 2017; 115(3):257-265. doi: 10.1002/jso.24525.

304. Nathan SS., Healey JH. Making a case for the socioeconomic determinacy of survival in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(3):784-91. [https://doi: 10.1007/s11999-012-2575-1](https://doi.org/10.1007/s11999-012-2575-1).

305. Fujii Y., Yoshikawa R., Kashima R., Saho W., Onishi H., Matsumoto T., Harada R., Takeoka Y., Sawada R., Fukase N., Hara H., Kakutani K., Akisue T., Sakai Y. Evaluation of changes in activities of daily living and quality of life of patients with bone metastasis who underwent conservative therapy through bone metastasis cancer boards. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(6):906. [https://doi: 10.3390/medicina60060906](https://doi.org/10.3390/medicina60060906).

306. Sachsenmaier SM., Ipach I., Kluba T. Quality of life, physical and mental status and contentment of patients with localized soft tissue or bone sarcoma: A questionnaire analysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015; 7(2):5920. doi: 10.4081/or.2015.5920.

307. Bekkering WP., Vliet Vlieland TP., Fiocco M, Koopman HM., Schoones JW., Nelissen RG., Taminiau AH. Quality of life, functional ability and physical activity after different surgical interventions for bone cancer of the leg: A systematic review. *Surg Oncol*. 2012; 21(2):e39-47. doi: 10.1016/j.suronc.2011.09.002.

308. Drobotun O., Konovalenko S., Ternovyy N., Khmel A. Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine. *Pain, joints, spine*. 2024; 14(4), 67-79.

309. Nguyen AT., Aris IM., Snyder BD., Harris MB., Kang JD., Murray M., Rodriguez EK., Nazarian A. Musculoskeletal health: an ecological study assessing

disease burden and research funding. *Lancet Reg Health Am.* 2024;29:100661. doi: 10.1016/j.lana.2023.100661.

310. DiCaprio MR., Murtaza H., Palmer B., Evangelist M. Narrative review of the epidemiology, economic burden, and societal impact of metastatic bone disease. *Ann Jt.* 2022; 7:28. doi: 10.21037/aoj-20-97.

311. Hardtstock F., Kocaata Z., Wilke T., Dittmar A., Ghiani M., Belozeroff V., Harrison DJ., Maywald U., Tesch H. Healthcare resource utilization and associated cost of patients with bone metastases from solid tumors who are naïve to bone-targeting agents: a comparative analysis of patients with and without skeletal-related events. *Eur J Health Econ.* 2021; 22(2):243-254. doi: 10.1007/s10198-020-01247-z.

312. Xu Y., Shi F., Zhang Y., Yin M., Han X., Feng J., Wang G. Twenty-year outcome of prevalence, incidence, mortality and survival rate in patients with malignant bone tumors. *Int J Cancer.* 2024; 154(2):226-240. doi: 10.1002/ijc.34694.

313. Пухляк Л. Скільки коштує лікування раку в Україні. Інфографіка опитування. Українська правда. 24.02.2024. <https://life.pravda.com.ua/columns/2020/02/24/239973/>

314. Методика розрахунку вартості послуги з медичного обслуговування. Український медичний часопис. 2017; 4 (120):63-67. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-113117-metodika-rozrahunku-vartosti-poslugi-z-medichnogo-obslugovuvannya>

315. Економіка охорони здоров'я . За заг. ред. д. мед. н., проф. Парія В. Д. Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Житомир, Видавництво "Бук-Друк" 2021:172-181

316. Голяченко О., Гупало Ю., Наболотний О., Куліковський Б., Шамрай-Сас А., Голяченко А., Куцин, А. Економічні показники хірургічного лікування оклюзійно-стенотичного ураження стегново-підколінного сегменту нижньої кінцівки у хворих з ішемією, що загрожує кінцівці. Клінічна та

профілактична медицина, 2021; (4):51-57. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(18\).2021.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(18).2021.08)

317. Khan F., Pearle A., Lightcap C., Boland PJ., Healey JH. Haptic robot-assisted surgery improves accuracy of wide resection of bone tumors: a pilot study. Clin Orthop Relat Res. 2013; 471(3):851-9. doi: 10.1007/s11999-012-2529-7.

318. Sayari AJ., Pardo C., Basques BA., Colman MW. Review of robotic-assisted surgery: what the future looks like through a spine oncology lens. Ann Transl Med. 2019; 7(10):224. doi: 10.21037/atm.2019.04.69.

319. Mironov V., Kasyanov V., Markwald R. Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line. Current Opinion in Biotechnology. 2011; 22:667-673.

320. Abduo J. Fit of CAD/CAM implant frameworks: a comprehensive review. J. Oral Implantol. 2014; 40(6): 758-766.

321. Wong KC., Sun EY., Wong IOL., Kumta SM. Mixed reality improves 3d visualization and spatial awareness of bone tumors for surgical planning in orthopaedic oncology: a proof of concept study. Orthop Res Rev. 2023; 15:139-149. doi: 10.2147/ORR.S421077.

322. Дроботун ОВ. До питання 3D-моделювання в плануванні лікування пухлин стегнової кістки. Травма. 2021; (3): 45 – 49.

323. Wixted CM., Peterson JR., Kadakia RJ., Adams SB. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: current applications and future developments. JAAOS Global Research & Reviews. 2021; 5: e20.00230.

324. Wong RMY., Wong PY., Liu C, Chung YL., Wong KC., Tso CY., Chow SK., CW., Yung 1 2, Chun Sing Chui P., Law SW. 3D printing in orthopaedic surgery: a scoping review of randomized controlled trials. Bone Joint Res. 202; 10: 807–819.

325. Scuderi GR., Bourne RB., Noble PC. The new knee society knee scoring system. Clin Orthop Relat Res. 2012; 470: 3–19.

326. Lukianova N., Zadvornyi T., Borikun T., Mushii O., Pavlova A., Tymoshenko A., Stakhovskyi E., Vitruk I., Chekhun V. Significance of osteopontin

for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol*. 2023; 45(3):312-321. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.03.312.

327. Chekhun V., Pavlova A., Zadvornyi T., Borikun T., Naleskina L., Mushii O., Lukianova N. Expression of SPP1 and SPARC genes in tumor tissue of patients with breast cancer. *Experimental Oncology*. 2024; 46(1):13–21. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.01.013>

328 Chekhun V., Borikun T., Mushii O., Zadvornyi T., Martyniuk O., Kashuba E., Lukianova N. Expression profile of miR-145, -182, -21, -27a, -29b, and -34a in breast cancer patients of young age. *Experimental Oncology*. 2024; 45(4):421–431. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.04.421>

329. Tack P., Victor J., Gemmel P., Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016; 15: 115–20161021.

330. Martelli N., Serrano C., van den Brink H., Pineau J., Prognon P., Borget I., Batti S. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: a systematic review. *Surgery*. 2016; 159:1485–1500.

331. Ritacco L., Mosquera C., Albergo I., Muscolo D., Farfalli G., Ayerza M., Aponte-Tinao L., Mancino A. Three-dimensional printing and navigation in bone tumor resection. *3D Printing*, 2018. <https://doi.10.5772/intechopen.79249>

332. Punyaratabandhu T., Liacouras PC., Pairojboriboon S. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning and intraoperative outcomes. *3D Print Med*. 2018; 4:12.

333. Schulze M., Gosheger G., Bockholt S, Bockholt S., De Vaal M., Budny T., Tönnemann M., Pützler J., Bövingloh AS., Rischen R., Hofbauer V., Lübben T, Deventer N., Ahrens H. Complex bone tumors of the trunk-the role of 3d printing and navigation in tumor orthopedics: a case series and review of the literature. *J Personalized Med*. 2021; 11:517. doi: 10.3390/jpm11060517.

334. Dong X-P., Zhang Y-W., Pei Y-J, Jing-Na Li. Three-dimensional printing for the accurate orthopedics: clinical cases analysis. *Biodes Manuf*. 2020; 3:122–132.

335. Han Q., Zhao X., Wang C., Chen B., Wang X., Zhang Z., Zhang K., Zheng Y., Wang J. Individualized reconstruction for severe periprosthetic fractures around the tumor prosthesis of knee under assistance of 3D printing technology: a case report. *Medicine (Baltim)*. 2018; 97:e12726.

336. Marongiu G., Prost R., Capone A. Use of 3D modelling and 3D printing for the diagnostic process, decision making and preoperative planning of periprosthetic acetabular fractures. *BMJ Case Rep*. 2020; 13:e233117.

337. Park JW., Kang HG., Lim KM., Park DW., Kim JH., Kim HS. Bone tumor resection guide using three-dimensional printing for limb salvage surgery. *J Surg Oncol*. 2018; 118:898–905.

338. Angelini A., Kotrych D., Trovarelli G., Szafranski A., Bohatyrewicz A., Ruggieri P. Analysis of principles inspiring design of three-dimensional-printed custom-made prostheses in two referral centres. *Int Orthop*. 2020; 44: 829–837.

339. Wong KC., Sze KY., Wong IO., Wong CM, Kumta SM. Patient-specific instrument can achieve same accuracy with less resection time than navigation assistance in periacetabular pelvic tumor surgery: a cadaveric study. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2016; 11:307–316.

340. Auricchio F., Marconi S. 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT Open Rev*. 2016; 1:121–127.

341. Kumar L., Haleem A., Javaid M. Impact of three dimensional printing in orthopedics. *Global Health Journal*. 2021; 5:178–182.

342. Ravi P., Burch MB., Farahani S., Chepelev LL, Yang D, Ali A, Joyce JR, Lawera N, Stringer J, Morris JM, Ballard DH, Wang KC, Mahoney MC, Kondor S, Rybicki FJ. Utility and costs during the initial year of 3D printing in an academic hospital. *J Am Coll Radiol*. 2023; 20: 193–204.

343. Fischetti T., Di Pompo G., Baldini N., Avnet S., Graziani G. 3D Printing and Bioprinting to Model Bone Cancer: The Role of Materials and Nanoscale Cues in Directing Cell Behavior. *Cancers*. 2021; 13(16):4065. <https://doi.org/10.3390/cancers13164065>

344. Huang JH., Liao H., Tan XY., Xing WR., Zhou Q., Zheng YS., Cao HY., Zeng CJ. Surgical treatment for both-column acetabular fractures using pre-operative virtual simulation and three-dimensional printing techniques. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133: 395–401.

345. Cui H., Esworthy T., Zhou X., Hann S.Y., Glazer R.I., Li R., Zhang L.G. Engineering a Novel 3D Printed Vascularized Tissue Model for Investigating Breast Cancer Metastasis to Bone. *Adv. Health Mater*. 2019, 9, e1900924.

346. Aiba H., Spazzoli B., Tsukamoto S., Mavrogenis AF., Hermann T., Kimura H., Murakami H., Donati DM., Errani C. Current Concepts in the resection of bone tumors using a patient-specific three-dimensional printed cutting guide. *Curr Oncol*. 2023; 30(4):3859-3870. doi: 10.3390/curroncol30040292.

347. Meyer-Szary J., Luis MS., Mikulski S., Patel A., Schulz F., Tretiakow D., Fercho J., Jaguszewska K., Frankiewicz M., Pawłowska E., Targoński R., Szarpak Ł., Dądela K., Sabiniewicz R, Kwiatkowska J. The role of 3D printing in planning complex medical procedures and training of medical professionals-cross-sectional multispecialty review. *Int J Environ Res Publ Health*. 2022; 19:3331.

348. Weiss MY., Melnyk R., Mix D., Ghazi A., Vates GE., Stone JJ. Design and validation of a cervical laminectomy simulator using 3D printing and hydrogel phantoms. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020; 18:202–208.

349. Gross BC., Erkal JL., Lockwood SY., Chen C., Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal Chem*. 2014; 86:3240–3253.

350. Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat Drug Deliv Formulation*. 2012; 6:149–155.

351. Valente G., Benedetti MG., Paolis MD., Sambri A., Frisoni T., Leardini A., Donati DM., Taddei F. Long-term functional recovery in patients with custom-made 3D-printed anatomical pelvic prostheses following bone tumor excision. *Gait Posture*. 2022; 97:73–79.

352. Cao J., Zhu H., Gao C. A systematic review and meta-analysis of 3D printing technology for the treatment of acetabular fractures. *Biomed Res Int.* 2021; 2021:5018791.

353. Pereira HR., Barzegar M., Hamadelseed O., Esteve AV., Munuera J. 3D surgical planning of pediatric tumors: a review. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2022; 17(4):805-816. doi: 10.1007/s11548-022-02557-8.

354. Shah NR., Weadock WJ., Williams KM., Moreci R., Stoll T., Joshi A., Petroze R., Newman EA. Use of modern three-dimensional imaging models to guide surgical planning for local control of pediatric extracranial solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2024; 71(5):e30933. doi: 10.1002/pbc.30933.

355. Calvo-Haro JA., Pascau J., Mediavilla-Santos L., anz-Ruiz P., Sánchez-Pérez C., Vaquero-Martín J., Perez-Mañanes R. Conceptual evolution of 3D printing in orthopedic surgery and traumatology: from “do it yourself” to “point of care manufacturing.” *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22:360.

356. Auricchio F., Marconi S. 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT Open Rev* 2016; 1(5):121–127.

357. Attard A., Tawy GF., Simons M., Riches P., Rowe P, Biant LC. Health costs and efficiencies of patient-specific and single-use instrumentation in total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *BMJ Open Qual* 2019; 8(2): e000493.

358. Diaddigo SE., LaValley MN., Dagi AF., Kuonqui K., Shen Y., Tyler WJ., Bogue JT. The emerging role of three-dimensional technologies in orthoplastic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024 Sep 13;12(9):e6161. doi: 10.1097/GOX.0000000000006161.

359. Wong KC. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics. *Orthop Res Rev* 2016; 8: 57–66.

360. Wong RMY., Wong PY., Liu C., Chung YL, Wong KC., Tso CY., Chow SK., Cheung WH., Yung PS., Chui CS, Law SW. 3D printing in orthopaedic surgery: a scoping review of randomized controlled trials. *Bone Joint Res* 2021; 10(12): 807–819.

361. Xie L., Chen C., Zhang Y., Zheng W., Chen H., Cai L. Three-dimensional printing assisted ORIF versus conventional ORIF for tibial plateau fractures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 57:35–44
362. Cheo FY., Soeharno H., Woo YL. Cost-effective office 3D printing process in orthopaedics and its benefits: A case presentation and literature review. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2024; 33. doi:10.1177/20101058241227338
363. Morgan C., Khatri C., Hanna SA., Ashrafian H, Sarraf KM. Use of three-dimensional printing in preoperative planning in orthopaedic trauma surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Orthop* 2020; 11: 57–67.
364. Vitiello R., Matrangolo MR., El Motassime A., Perna A., Cianni L., Maccauro G., Ziranu A. Three-dimension-printed custom-made prosthetic reconstructions in bone tumors: a single center experience. *Curr Oncol*. 2022; 29(7):4566-4577. doi: 10.3390/curroncol29070361.
365. Kanumilli SLD., Kosuru BP., Shaukat F., Repalle UK. Advancements and applications of three-dimensional printing technology in surgery. *J Med Phys*. 2024; 49(3):319-325. doi: 10.4103/jmp.jmp_89_24.
366. Banskota N., Lei S., Yuan D., Fang X., Banskota S., Zhang W, Duan H. Comparing quality of life in lower extremity tumor patients undergoing limb salvage surgery and amputation: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2024; 13:1201202. doi: 10.3389/fonc.2023.1201202.
367. Pontes MDS, Ramos CH, Cunha LAMD. Systematization of steps for printing 3d models of orthopedic deformities. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2022; 59(4):e626-e631. doi: 10.1055/s-0042-1748816.
368. Neijhoft J., IJpma FF. Advances of 3D printing technologies in orthopaedic trauma and surgical training: a transformative approach. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024; 50(1):1-2. doi: 10.1007/s00068-024-02464-4.
369. Miwa S., Shirai T., Yamamoto N., Hayashi K., Takeuchi A., Tada K., Kajino Y., Higuchi T., Abe K., Aiba H, Taniguchi Y., Tsuchiya H. Risk factors for surgical site infection after malignant bone tumor resection and reconstruction. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):33. doi: 10.1186/s12885-019-5270-8.

370. McCulloch RA, Frisoni T., Kurunskas V, Maria Donati D, Jeys L. Computer navigation and 3D printing in the surgical management of bone sarcoma. *Cells*. 2021;10:195.

371. Dong C., Beglinger I., Krieg AH. Personalized 3D-printed guide in malignant bone tumor resection and following reconstruction—17 cases in pelvic and extremities. *Surg Oncol*. 2022; 42:101733.

372. Gong T., Lu M., Sheng H., Li Z., Zhou Y., Luo Y., Min L., Tu C. Survivorship, complications, and functional outcomes of uncemented distal femoral endoprosthesis with short, curved stem for patients with bone tumours. *Bone Joint J*. 2024; 106-B(9):1000-1007. doi: 10.1302/0301-620X.106B9.BJJ-2024-0109.R1.

373. Liu L., Deng Xq., Zhao Yj., Ma RX., Yang L., Song KX., Zhang JY, Hu YC. Modular intercalary prosthetic reconstruction for malignant and metastatic tumours of the proximal femur. *Sci Rep*. 2024; 14(1):5867. doi: 10.1038/s41598-024-56645-7.

374. Hammoudeh JA, Howell LK, Boutros S, Scott MA, Urata MM. Current status of surgical planning for orthognathic surgery: traditional methods versus 3D surgical planning. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:e307.

375. Su F., Garcia-Lopez E., Wustrack R., Lansdown DA. Endoprosthetic reconstruction for proximal humerus tumors. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2025; 18(1):26-37. doi: 10.1007/s12178-024-09933-8.

376. Dagi AF., LaValley MN., Bogue JT. Three-dimensional planning for lower extremity soft- tissue reconstruction after sarcoma resection: systematic review and reflections. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12:e5529.

377. Eijnisman L., Gobbato B., de França Camargo AF., Zancul E. Three-dimensional printing in orthopedics: from the basics to surgical applications. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2021;14:1–8.

378. Biermann JS, Chow W, Reed DR et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb;15(2):155-167.

379. Lin W., Li Y., Qiu C., Zou B., Gong Y., Zhang X., Tian D., Sherman W., Sanchez F., Wu D., Su KJ., Xiao X., Luo Z., Tian Q., Chen Y., Shen H, Deng

H. Mapping the spatial atlas of the human bone tissue integrating spatial and single-cell transcriptomics. *Nucleic Acids Res.* 2025; 53(2):gkae1298. doi: 10.1093/nar/gkae1298.

380. Коноваленко ВФ. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей и суставов (клиника, диагностика, лечение) [руководство]. Киев: Лазурит-Полиграф; 2015. 343с.

381. Абу-Фардех ХМ. Ендопротезування колінного суглоба при пухлинному ураженні довгих кісток, що його утворюють (клінічна оцінка способів ендопротезування) [автореферат дисертації]. Дніпропетровськ: ДЗ "Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України"; 2016. 20с.

382. Zhang LY., Bi Q., Zhao C., Chen JY., Cai MH., Chen XY. Recent advances in biomaterials for the treatment of bone defects. *Organogenesis.* 2020; 16(4):113-125. doi: 10.1080/15476278.2020.1808428.

383. Бурьянов А., Чорний В., Дедух Н., Дубок В., Проценко В., Вакулич М., Лянскорунский В. Исследование регенерации кости после заполнения костного дефекта порошковой формой биостекла. *Літопис травматології та ортопедії.* 2018; 3-4:10-14.

384. Ulianchych N., Mishchenko O., Kondratets I., Zaitseva N. Controlled properties of osteotropic biomins implant material for various clinical applications (literature review and own results). *Rus. Journal of Biological Research.* 2014; 2(2): 100-112.

385. Суліковська І., Балацький В., Кочубей Т., Рубан Т., Ульянич Н., Півень О. Біомін – потенційний матрикс для створення імплантатів кісткової тканини нового покоління. *Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів.* 2016; 14(2): 221-226.

386. Ульянич Н., Мищенко О., Кондратец И., Зайцева Н. Регулируемые свойства остеотропного имплантационного материала Биомин для различных клинических применений (обзор литературы и собственные результаты). *Russian Journal of Biological Research.* 2014; 2(2): 99-111.

387. Sulikovska I., Balatskyi V., Kochubei T., Ruban T., Ulianchych N., Piven O. Biomin is promising matrix for developing of new generation of bone tissue grafts. *Visnik ukrains'kogo tovaristva genetikov i selekcioneriv*. 2016; 14: 221-226.

388. Konovalenko V., Drobotun O., Ternovyi N., Konovalenko S., Garashchenko O. Monitoring and personalization in treatment of breast cancer patients with metastatic bone lesions. *Eureka: HS [Internet]*. 2022; (1):37-8.

389. Дроботун ОВ. Перспективные тренды в онкоортопедии. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2019; (3-4):25-29.

390. Ternovoy N., Stoykov I., Tuz E. Biomin: first experience in veterinary medicine. *Лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2016; 4:30-32.

391. Chu JH., Zhang Y., Jiang Y., Wu HF., Wang WY., Wang M., Zhang JH., Yan K., Yao XM. Research trends of bone tumor treatment with 3D printing technology from 2013 to 2022: a bibliometric analysis. *Discov Oncol*. 2024; 15(1):359. doi: 10.1007/s12672-024-01207-6.

392. Chao B., Jiao J., Yang L., Wang Y, Jiang W, Yu T., Wang L., Liu H., Zhang H., Wang Z., Wu M. Application of advanced biomaterials in photothermal therapy for malignant bone tumors. *Biomater Res*. 2023; 27(1):116. doi: 10.1186/s40824-023-00453-z.

393. Zhang H., Wang Y., Qiang H., Leng D., Yang L., Hu X, Chen F, Zhang T., Gao J., Yu Z. Exploring the frontiers: The potential and challenges of bioactive scaffolds in osteosarcoma treatment and bone regeneration. *Mater Today Bio*. 2024; 29:101276. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101276.

394. Qu Y., Lu K., Zheng Y., Huang C., Wang G., Zhang Y., Yu Q. Photothermal scaffolds/surfaces for regulation of cell behaviors. *Bioact Mater*. 2021; 8:449-477. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.052.

395. Huang B., Yin Z., Zhou F, Su J. Functional anti-bone tumor biomaterial scaffold: construction and application. *J Mater Chem B*. 2023; 11(36):8565-8585. doi: 10.1039/d3tb00925d.

396. De Lama-Odría MdC, del Valle LJ, Puiggali J. Hydroxyapatite biobased materials for treatment and diagnosis of cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(19):11352. <https://doi.org/10.3390/ijms231911352>

397. Tang G., Liu Z., Liu Y, Yu J., Wang X., Tan Z., Ye X. Recent Trends in the Development of Bone Regenerative Biomaterials. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:665813. doi: 10.3389/fcell.2021.665813.

398. Chung H., Kim S., Chung SH. Clinical outcome of beta-tricalcium phosphate use for bone defects after operative treatment of benign tumors. *Clin Orthop Surg*. 2019; 11(2):233-236. doi: 10.4055/cios.2019.11.2.233.

399. Wei S., Ma JX., Xu L., Gu XS., Ma XL. Biodegradable materials for bone defect repair. *Mil Med Res*. 2020; 7(1):54. doi: 10.1186/s40779-020-00280-6.

400. Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., Verma V., Rashid H., Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials (Basel)*. 2015; 8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273.

401. Willeumier JJ., van der Linden YM., van de Sande MAJ., Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev*. 2017;1:136–145. doi: 10.1302/2058-5241.1.000008.

402. Xing Y., Qiu L., Liu D., Dai S., Sheu CL. The role of smart polymeric biomaterials in bone regeneration: a review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11:1240861. doi: 10.3389/fbioe.2023.1240861.

403. Codazza S., Ferrara PE., Arovitola A., Ariani M., La Cagnina F., Coraci D., Ferriero G, Ronconi G. Functional and rehabilitative outcomes of patients affected by bone cancer of the upper limb treated with MUTARS prosthesis: a narrative review. *J Clin Med*. 2024; 13(6):1651. doi: 10.3390/jcm13061651.

404. Wei S., Ma JX., Xu L., Gu XS., Ma XL. Biodegradable materials for bone defect repair. *Mil Med Res*. 2020; 7(1):54. doi: 10.1186/s40779-020-00280-6.

405. Liao J., Han R., Wu Y., Qian Z. Review of a new bone tumor therapy strategy based on bifunctional biomaterials. *Bone Res*. 2021; 9(1):18. doi: 10.1038/s41413-021-00139-z.

406. Kumar H., Mittemari KN., Nimmagadda VC., Abraham AT., Nadagouda S., Choudry D. The functional outcome of limb salvage of proximal femur tumors with modular endoprosthesis: a prospective study. *Cureus*. 2023; 15(12):e50375.

407. Percival KM., Paul V., Hussein GA. Recent advancements in bone tissue engineering: integrating smart scaffold technologies and bio-responsive systems for enhanced regeneration. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(11):6012.

408. Agustina H., Asyifa I., Aziz A., Hernowo BS. The role of osteocalcin and alkaline phosphatase immunohistochemistry in osteosarcoma diagnosis. *Patholog Res Int*. 2018 May 3;2018:6346409. doi: 10.1155/2018/6346409.

409. Henderson E.R., John S., Groundland J.S., Pala E., Cheong D., Windhager R., Kotz RI., Mercuri M., Funovics PT, Hornicek FJ., Temple HT, Ruggieri P., Letson GD. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J. Bone Joint. Surg. Am*. 2011; 93:418 429.

410. Kathiresan N., Selvaraj C., Pandian S., Subbaraj GK., Alothaim AS, Safi SZ., Kulathaivel L. Proteomics and genomics insights on malignant osteosarcoma. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2024; 138:275-300. doi: 10.1016/bs.apcsb.2023.06.001.

411. Smolle M. A., Andreou D., Tunn P., Leithner A. Advances in tumour endoprostheses: a systematic review. *EFORT Open Reviews*. 2019; 4(7): 445-459.

412. Firdaus Hussin MS, Abdullah HZ, Idris MI, Abdul Wahap MA. Extraction of natural hydroxyapatite for biomedical applications-A review. *Heliyon*. 2022; 8(8):e10356. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10356.

413. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasburg. 1986. 52p.

414. Dyke JP., Synan M., Ezell P., Ballon D, Racine J, Aaron RK. Characterization of bone perfusion by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the Dunkin-Hartley

guinea pig model of advanced osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2015; 33(3):366-72. doi: 10.1002/jor.22768.

415. Компендиум 2018 — лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2018. — 1664 с.

416. Habermann B., Eberhardt C., Feld M, Zichner L, Kurth AA. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) as a marker of osteoclast activity in the early phase after cementless total hip replacement. *Acta Orthop.* 2007; 78(2):221-5. doi: 10.1080/17453670710013717.

417. Shidara K., Inaba M., Okuno S., Yamada S., Kumeda Y., Imanishi Y., Yamakawa T., Ishimura E., Nishizawa Y. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82(4):278-87. doi: 10.1007/s00223-008-9127-4.

418. Gao L., Gong FZ., Ma LY, Yang JH. Uncarboxylated osteocalcin promotes osteogenesis and inhibits adipogenesis of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells via the PKA-AMPK-SIRT1 axis. *Exp Ther Med.* 2021; 22(2):880. doi: 10.3892/etm.2021.10312.

419. Moser SC., van der Eerden BCJ. Osteocalcin-A versatile bone-derived hormone. *front endocrinol (Lausanne).* 2019; 9:794. doi: 10.3389/fendo.2018.00794.

420. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone.* 2016; 82:42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.

421. El-Dorry G, Ashry H, Ibrahim T, Elias T, Alzaree F. Bone density, osteocalcin and deoxypyridinoline for early detection of osteoporosis in obese children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015; 3(3):413-9. doi: 10.3889/oamjms.2015.092.

422. Flórez-Moreno GA, Marín-Restrepo LM, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Screening for salivary levels of deoxypyridinoline and bone-specific alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: a pilot study. *Eur J Orthod.* 2013; 35(3):361-8. doi: 10.1093/ejo/cjr138.

423. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem.* 2012; 45(12):928-35. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.035.

424. Evenhuis RE, Bus MPA, van Nes J, Walter SG, Cabroler J., Fiocco M, van der Wal RJP, Broekhuis D., Sellevold S., van de Sande MAJ. Evaluating polyethylene, polyether-ether-ketone, and metal-on-metal locking mechanism survival in Modular Universal Tumour and Revision System knee reconstructions for oncological indications : insights from the MUTARS Orthopedic Registry Europe. *Bone Joint J.* 2025; 107-B(2):239-245. doi: 10.1302/0301-620X.107B2.BJJ-2024-0623.

425. Abdulhadi Alagha M., Cobb J., Liddle AD., Malchau H, Rolfson O, Mohaddes M. Prediction of implant failure risk due to periprosthetic femoral fracture after primary elective total hip arthroplasty: a simplified and validated model based on 154,519 total hip arthroplasties from the Swedish Arthroplasty Register. *Bone Joint Res.* 2025; 14(1):46-57. doi: 10.1302/2046-3758.141.

426. Lang NW, Hobusch GM, Funovics PT, Windhager R., Hofstaetter JG. What sports activity levels are achieved in patients with modular tumor endoprostheses of osteosarcoma about the knee? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:847–854.

427. Goulding KA, Schwartz A., Hattrup SJ, andall RL, Lee D, Rispoli DM, Lerman DM, Beauchamp C. Use of compressive osseointegration endoprostheses for massive bone loss from tumor and failed arthroplasty: a viable option in the upper extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:1702–1711.

428. Cipriano CA, Gruzinova IS, Frank RM, Gitelis S., Virkus WW. Frequent complications and severe bone loss associated with the repiphysis expandable distal femoral prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:831–838.

429. Schinhan M., Tiefenboeck T., Funovics P, Sevelde F, Kotz R., Windhager R. Extendible prostheses for children after resection of primary malignant bone tumor: twenty-seven years of experience. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:1585–1591.

430. Torner F, Segur JM, Ullot R., Soldado F., Domenech P., DeSena L, Knorr J. Non-invasive expandable prosthesis in musculoskeletal oncology paediatric patients for the distal and proximal femur: first results. *Int Orthop* 2016; 40:1683–1688.

431. Capanna R., Scoccianti G., Frenos F., Vilardi A, Beltrami G, Campanacci DA. What was the survival of megaprotheses in lower limb reconstructions after tumor resections? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:820–830.

432. Stevenson JD, Wigley C., Burton H., Ghezelayagh S., Morris G., Evans S, Parry M., Jeys L. Minimising aseptic loosening in extreme bone resections: custom-made tumour endoprotheses with short medullary stems and extra-cortical plates. *Bone Joint J* 2017; 99-B:1689–1695.

433. Bernthal NM, Greenberg M, Heberer K, Eckardt JJ, Fowler EG. What are the functional outcomes of endoprosthetic reconstructions after tumor resection? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:812–819.

434. Issa SP, Biau D., Babinet A., Dumaine V., Le Hanneur M., Anract P. Pelvic reconstructions following peri-acetabular bone tumour resections using a cementless ice-cream cone prosthesis with dual mobility cup. *Int Orthop* 2018; 42:1987–1997.

435. Gilg MM, Gaston CL, Parry MC, Jeys L., Abudu A., Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. What is the morbidity of a non-invasive growing prosthesis? *Bone Joint J* 2016; 98-B:1697–1703.

436. Arteau A., Lewis VO, Moon BS, Satcher RL, Bird JE, Lin PP. Tibial growth disturbance following distal femoral resection and expandable endoprosthetic reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:e72.

437. Kim TK, Park JH. More about the basic assumptions of t-test: normality and sample size. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72(4):331-335. doi: 10.4097/kja.d.18.00292.

438. Lim SJ, Park YS. Plain Radiography of the Hip: A Review of Radiographic Techniques and Image Features. *Hip Pelvis.* 2015; 27(3):125-34. doi: 10.5371/hp.2015.27.3.125.

439. Xu J., Li Q., Gao Z., Ji P., Ji Q., Song M., Chen Y, Sun H., Wang X., Zhang L., Guo L. Impact of cancer-related fatigue on quality of life in patients with cancer: multiple mediating roles of psychological coherence and stigma. *BMC Cancer*. 2025; 25(1):64. doi: 10.1186/s12885-025-13468-7.

440. Amat-Fernandez C, Garin O et al. EUonQoL Working Group. Systematic review of the needs and health-related quality of life domains relevant to people surviving cancer in Europe. *Qual Life Res*. 2025 J. doi: 10.1007/s11136-024-03884-w.

441. Faguet GB. Quality end-of-life cancer care: an unfulfilled but achievable imperative. *Curr Oncol Rep*. 2025. doi: 10.1007/s11912-024-01618-2.

442. Shimoda M., Sato Y., Abe K Masunaga N, Tsukabe M, Yoshinami T, Sota Y, Miyake T, Tanei T, Shimazu K. *Oncol Lett*. 2024; 27(6):250. doi: 10.3892/ol.2024.14383

443. Wang Z., Kregel M., Meijers JL., Franch J., Cuijpers VMJI, Ahlers D., Karst U., Slootweg P., van der Geest IC, Leeuwenburgh SC, van den Beucken JJ. Cisplatin-functionalized dual-functional bone substitute granules for bone defect treatment after bone tumor resection. *Acta Biomater*. 2025; 191:158-176. doi: 10.1016/j.actbio.2024.11.020.

444. Gueiderikh A., Faivre JC., Golfier C., Escande A., Thureau S. Efficacy of innovative systemic treatments in combination with radiotherapy for bone metastases: a GEMO (the European Study Group of Bone Metastases) state of the art. *Cancer Metastasis Rev*. 2025; 44(1):28. doi: 10.1007/s10555-024-10236-0.

445. Kondo H., Ogura K., Morizane C, Satake T, Iwata S, Toda Y, Muramatsu S., Takemori T., Kobayashi E, Higashi T, Kawai A. Chondrosarcoma in Japan: an analytic study using population-based National Cancer Registry. *Jpn J Clin Oncol*. 2025:hyaf024. doi: 10.1093/jjco/hyaf024.

446. Дроботун О.В. Діагностика, лікування та моніторинг хворих із первинними злоякісними пухлинами кісток таза і нижніх кінцівок: перспективні технології. *Травма*. 2023; 24(2): 52-57. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.24.2023.945>.

447. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Tuz E.V., Drobotun O.V., Ulyanchich N.V. Quantifiable tumor diffusion coefficient (overview and own data). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 3: 70 – 76.

448. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N., Konovalenko V.F., Voyeykova I.M., Vasilieva S.I. 3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 4: 36 – 40.

449. Терновой Н.К., Колотиллов Н.Н., Дроботун О.В., Туз Е.В., Ульянич Н.В., Терницкая Ю.П. Текстурированный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеointеграции (предварительное сообщение). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 1: 43-50.

450. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Drobotun O.V. Body component composition in patients with malignant and metastatic bone tumors. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 2: 19 – 25.

451. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N. Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone tumors. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2019; 3: 33-37. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-3>

452. Сафонов Н.К., Стефанов Н.К., Дроботун О.В., Колотиллов Н.Н., Ульянич Н.В. Профилактика на рецидивирането на злокачествените новообразования на костите на долния крайник след ендопротезиране и костнозаместителна пластика при полиморбидни пациенти. Съвременни медицински проблеми. 2020; 3: 5 – 10.

453. Забудская Л.Р., Дроботун О.В. Возможность и информативность постобработки кт-изображений при определении скелетно-мышечного индекса как критерия саркопении у пациентов с раком поджелудочной железы, костей таза и позвоночника. Евразийский онкол. журнал. 2020; 8(4): 325-333.

454. Drobotun O., Safonov N., Kolotilov N. Relationship of the content of vitamin D and melatonin in blood serum and pineal gland calcifications in patients with malignant bone tumors. French-Ukrainian Journal of Chemistry. 2021; 9(1): 63 – 69. [https:// doi.org/10.17721/fujcV9I1P63-69](https://doi.org/10.17721/fujcV9I1P63-69)

455. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Колотилов Н.Н., Зазирный И.М. Гетерогенность ткани головного мозга у больных злокачественными опухолями как предиктор летального исхода. Georgian medical news. 2021; 6 (315): 20 – 25.

456. Konovalenko V.F., Ternovyi N.K., Tuz E.V., Protsenko V.V., Solonitsyn E.O., Audai A., Drobotun O.V., Ulianchych N.V. Experimental substantiation of the use of hydroxyapatite — tricalcium phosphate bioceramics for replacing bone defects after tumor removal. Exp Oncol. 2021; 43(3): 237–241. <https://doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584>

457. Терновой Н., Дроботун О., Колотилов Н., Туз Е., Вовк В. Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио). Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2021; 38(3): 55-77. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2021-3-6>

458. Дроботун О.В., Терновой Н.К., Колотилов М.М. Кортексин: використання при ендопротезуванні у хворих з первинними злоякісними пухлинами кісток нижніх кінцівок та цереброваскулярною поліморбідністю. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2023; 14(2):15-21. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2023-2-2>

459. Дроботун О.В., Терновий М.К., Колотилов М.М. Показники вітаміну D в сироватці крові пацієнтів із доброякісними та первинними злоякісними пухлинами й метастатичними ураженнями кісток. Ортопедія, травматологія та протезування. 2023; 2:50-55. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720232>.

460. Дроботун О. В., Колотилов Н. Н., Коноваленко В. Ф., Коноваленко С. В., Терновий Н. К. Коморбідність в онкології: сучасні виклики та пошук

шляхів вирішення проблеми. Клінічна та профілактична медицина. 2024; 3: 132-141. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.16>

461. Drobotun O., Konovalenko S., Ternovyi N. The use of a training 3D-model in the treatment of a patient with a pathological fracture of the proximal part of the femur (case from practice). Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2024; 1: 53–58. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024153-58>

462. Drobotun O., Kolotilov N., Konovalenko V., Ternovyy N.. Assessment of the dalargin effect on the level of vitamin D and melatonin in blood serum in patients with malignant bone tumors and polymorbidity. Pain, joints, spine. 2024; 14(1): 36–41. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.1.2024.411>

463. Drobotun O., Protsenko V., Ternovyy N. Improving patients' quality of life after surgical treatment of primary malignant bone tumors using a training 3D model. Exp Oncol. 2024; 46(4): 341–344. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.04.341>

464. Сафонов Н.К., Колотилов Н.Н., Туз Е.В., Дроботун О.В. Идентификация метастазирования в кости скелета у больных раком молочной железы и предстательной железы: маркеры костного метаболизма, остеогенеза и МРТ локализация. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. – 2020; 3: 19 – 25. doi: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-2>

465. Патент №143403 України на корисну модель, МПК: А61В 17/88 (2006.01), А61К 31/00, А61Р 43/00. Спосіб профілактики рецидивування злоякісних пухлин кісток таза та нижніх кінцівок після кістково-замісної хірургії у хворих з поліморбідністю / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Ульянович Н.В; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. u202001293, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.

466. Патент №145081 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61N 2/00. Спосіб діагностики доброякісних та злоякісних пухлин кісток / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В.; заявник

і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. у 202001292, заявл. 26.02.2020; опубл. 26.11.2020. Бюл. № 22.

467. Патент №143404 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61N 2/00. Спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних і метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок / Терновий М.К., Дроботун О.В., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Воєйкова І.М., Василькова С.І.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. у 202001531, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.

468. Патент №144691 України на корисну модель, МПК: А61В 8/08 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики ракових пухлин підшлункової залози / Колотілов М.М., Забудська Л.Р., Дроботун О.В.; заявник і власник Державна установа "Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України // у 2019 10587, заявл. 25.10.2019; опубл. 27.10.2020. Бюл. № 20.

469. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб визначення меж пухлин стегнової кістки шляхом застосування мультidetекторної комп'ютерної томографії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 67 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

470. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб профілактики післяопераційних ускладнень та рецидивування злоякісних пухлин стегнової кістки після кістково-замісної хірургії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №68 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

471. Терновой Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Дроботун О.В. Лікування та моніторинг хворих на пухлинні ураження

стегнової кістки. Методичні рекомендації. МОЗ України, НАН України, НАО України. Київ, 2021. 20 с.

472. Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М. Технологія 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей артерій і кісток ділянки нижньої кінцівки для планування і репетиції онкоортопедичних операцій. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019). – Івано-Франківськ, 2019. – С.204.

473. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов Н.Н. Персоніфікація лікування хворих на пухлинні ураження кісток тазу, нижніх кінцівок та поліморбідністю // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ, - С.173 – 174.

474. Коноваленко В.Ф., Терновий Н.К., Туз Є.В., Вовк В.В., Проценко В.В., Солоніцин Є.О., Дроботун О.В. Експериментальне обґрунтування застосування металокераміки Біомін для пластики дефектів кісток // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ С.383 – 384.

475. Дроботун О.В. Можливості 3D моделювання в лікуванні пухлин стегнової кістки //Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», Запоріжжя-Приморськ, 2021 р. - С.37-38.

476. Білінський П.І., Дроботун О.В. До питання остеосинтезу перипротезних переломів стегнової кістки // Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя-Приморськ, 2021. - С.15-16.

477. Ahlawat S., Fayad LM. Revisiting the WHO classification system of bone tumours: emphasis on advanced magnetic resonance imaging sequences. Part 2. Pol J Radiol. 2020; 85:e409-e419.

478. Guedes A, Oliveira MBDR, Costa FM, de Melo AS. Updating on Bone and Soft Tissue Sarcomas Staging. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 2021; 56(4):411-418.

479. Sherling N, Yilmaz M, Holm CE, Petersen MM, Fernandes L. Validity of the Musculoskeletal Tumor Society Score for lower extremity in patients with bone sarcoma or giant cell tumour of bone undergoing bone resection and reconstruction surgery in hip and knee. *BMC Cancer*. 2024; 24(1):1019.

480. Holm CE, Soerensen MS, Yilmaz M, Petersen MM. Evaluation of tumor-prostheses over time: Complications, functional outcome, and comparative statistical analysis after resection and reconstruction in orthopedic oncologic conditions in the lower extremities. *SAGE Open Med*. 2022; 10:20503121221094190.

481. Thornley P, Vicente M, MacDonald A, Evaniew N, Ghert M, Velez R. Causes and Frequencies of Reoperations After Endoprosthetic Reconstructions for Extremity Tumor Surgery: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*. 2019; 477(4):894-902.

482. Theil C, Röder J, Gosheger G, Deventer N, Dieckmann R, Schorn D, Hardes J, Andreou D. What is the Likelihood That Tumor Endoprostheses Will Experience a Second Complication After First Revision in Patients With Primary Malignant Bone Tumors And What Are Potential Risk Factors? *Clin Orthop Relat Res*. 2019; 477(12):2705-2714.

ДОДАТОК А

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
„КМКЛ №12”
м. Києва
Т. Лобода
25680639
2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики доброякісних та первинних злоякісних пухлин кісток
- 2. Ким та коли запропоновано:** В.В. Вовк, Є.В. Туз, М.М. Колотілов (Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України); М.М. Колотілов (Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України)
- 3. Джерело інформації:** Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио) / Н. К. Терновой, О. В. Дроботун, Н. Н. Колотилова, Е. В. Туз, В.В. Вовк // Radiation diagnostics, radiation therapy. - 2021. - Vol. 12, № 3. - С. 55-77. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2021_12_3_8.
- 4. Де та коли впроваджено:** КМКЛ №12, відділення ортопедії (15.11.2021 - 30.11.2022 рр.). Загальна кількість досліджень – 42 хворий. З них істинно позитивні - 36, істинно негативні – 4, хибно позитивні – 1, хибно негативні – 1.
- 5. Результати застосування методу:** обстежено та діагностовано на МРС 42 хворих.
- 6. Ефективність впровадження:** застосування способу забезпечило значне підвищення чутливості та специфічності диференційної діагностики доброякісних та первинних злоякісних пухлин кісток, зокрема, досягнуто чутливості 97,3% та специфічності 80%.
- 7. Зауваження, пропозиції.** Широке впровадження в практику відділень ортопедичного та онкологічного профілю.

14. 12 .2022 р.

Відповідальний за впровадження
Завідуючий відділенням ортопедії
КНП „КМКЛ №12”,
к. м. н.



О. Косяков

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар ДУ “Інститут ядерної медицини
та променевої діагностики НАМН України”

к. мед. н. _____ Гордієнко К.П.

«07» грудня _____ 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики доброякісних та первинних злоякісних пухлин кісток
- 2. Ким та коли запропоновано:** Н.К. Терновий, В.В. Вовк, Є.В. Туз, (Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України); М.М. Колотілов (Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України)
- 3. Джерело інформації:** Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио) / Н. К. Терновой, О. В. Дроботун, Н. Н. Колотилова, Е. В. Туз, В.В. Вовк // Radiation diagnostics, radiation therapy. - 2021. - Vol. 12, № 3. - С. 55-77. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2021_12_3_8.
- 4. Де та коли впроваджено:** відокремлений структурний підрозділ “Відділення магнітно-резонансної томографії” (15.11.2021 - 30.11.2022 рр.). Загальна кількість досліджень – 42 хворий. З них істинно позитивні - 36, істинно негативні – 4, хибно позитивні – 1, хибно негативні – 1.
- 5. Результати застосування методу:** обстежено та діагностовано на МРС 42 хворих.
- 6. Ефективність впровадження:** застосування способу забезпечило значне підвищення чутливості та специфічності диференційної діагностики доброякісних та первинних злоякісних пухлин кісток, зокрема, досягнуто чутливості 97,3% та специфічності 80%.
- 7. Зауваження, пропозиції.** Широке впровадження в практику відділень ортопедичного та онкологічного профілю.

«07» грудня _____ 2022 р.

Завідуюча відокремленого структурного підрозділу
“Відділення магнітно-резонансної томографії”
к. мед. н., ст. н. сп.

Л.А. Мироняк

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ДУ
«Інститут травматології
та ортопедії НАМН України»
Поліченко Ю.В.
« 17 » 2022 р.

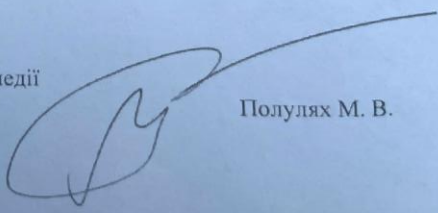


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: «Персоніфікована діагностика доброякісних та злоякісних пухлинних уражень кісток».
2. Установа-розробник: Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, 03022, вул. Васильківська, 45.
3. Автори розробки: Н.К. Терновий, В.Ф. Коноваленко, Ю.В. Думанський, Є.В. Туз.
4. Джерело інформації: Методичні рекомендації «Лікування та моніторинг хворих на пухлинні ураження стегнової кістки», Київ – 2021.
5. Місце впровадження: ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».
6. Термін впровадження: з 10.2021 по 09.2022 р.
7. Загальна кількість спостережень: 32 хворих на пухлинні ураження кісток.
8. Ефективність впровадження: Підвищено ефективність діагностики та визначення меж пухлинного ураження кісток з метою покращення комплексного лікування хворих та оптимізації термінів реабілітації.
9. Зауваження та впровадження: Зауважень немає, доцільно подальше впровадження у практику лікувально-профілактичних закладів України.
10. Відповідальний за впровадження:

Головний науковий співробітник
ДУ «Інститута травматології та ортопедії
НАМН України», д.мед.н., проф.

Полулях М. В.



Додаток Б

Список публікацій здобувача

1. Дроботун О.В. Перспективные тренды в онкоортопедии. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2019; 3-4: 51-57.
[https://doi.org/10.33247/2312-1025.3\(3-4\).2019.07](https://doi.org/10.33247/2312-1025.3(3-4).2019.07)
2. Дроботун О.В. До питання 3D-моделювання в плануванні лікування пухлин стегнової кістки. Травма. 2021; 3: 38-42. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.22.2021.236322>
3. Дроботун О.В. Діагностика, лікування та моніторинг хворих із первинними злоякісними пухлинами кісток таза і нижніх кінцівок: перспективні технології. Травма. 2023; 24(2): 52-57.
<https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.24.2023.945>.
4. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Tuz E.V., Drobotun O.V., Ulyanchich N.V. Quantifiable tumor diffusion coefficient (overview and own data). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 3: 70 – 76 (*Дисертантом проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, сформульовано мету та створено дизайн дослідження, відредаговано текст статті та висновки*)
5. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N., Konovalenko V.F., Voyeykova I.M., Vasilieva S.I. 3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 4: 36 – 40. (*Дисертантом проведено огляд сучасних літературних джерел щодо розробки підходів по 3D моделюванню*)
6. Терновой Н.К., Колотилов Н.Н., Дроботун О.В., Туз Е.В., Ульянич Н.В., Терницкая Ю.П. Текстуальный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеointegrации (предварительное сообщение). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 1: 43-50. (*Дисертантом зроблено аналіз історій хвороб та діагностичних зображень хворих*)

7. Ternovoy N.K., Kolotilov N.N., Drobotun O.V. Body component composition in patients with malignant and metastatic bone tumors. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 2: 19 – 25. *(Дисертантом сформульовано мету та створено дизайн дослідження, написано і відредаговано текст статті та висновків)*

8. Ternovoy N.K., Drobotun O.V., Kolotilov N.N. Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone tumors. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2019; 3: 33-37 <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-3> *(Дисертантом проведено підбір тематичних хворих, проанализовано результати клінічного обстеження пацієнтів).*

9. Сафонов Н.К., Стефанов Н.К., Дроботун О.В., Колотилов Н.Н., Улянчич Н.В. Профилактика на рецидивирането на злокачествените новообразования на костите на долния крайник след ендопротезиране и костнозаместителна пластика при полиморбидни пациенти. Съвременни медицински проблеми. 2020; 3: 5 – 10. *(Дисертантом приймав участь в розробці підходів до оперативних втручань, проводив хірургічне лікування пацієнтів).*

10. Забудская Л.Р., Дроботун О.В. Возможность и информативность постобработки кт-изображений при определении скелетно-мышечного индекса как критерия саркопении у пациентов с раком поджелудочной железы, костей таза и позвоночника. Евразийский онкол. журнал. 2020; 8(4): 325-333.

11. Drobotun O., Safonov N., Kolotilov N. Relationship of the content of vitamin D and melatonin in blood serum and pineal gland calcifications in patients with malignant bone tumors. French-Ukrainian Journal of Chemistry. 2021; 9(1): 63 – 69. <https://doi.org/10.17721/fujcV9I1P63-69> *(Дисертант аналізував та проводив статистичну обробку результатів біохімічних досліджень, приймав участь у написанні статті).*

12. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Колотилов Н.Н., Зафирный И.М. Гетерогенность ткани головного мозга у больных злокачественными опухолями как предиктор летального исхода. Georgian medical news. 2021; 6 (315): 20 – 25. *(Дисертант приймав участь в аналізі анамнезу хворих, підготовки статті до друку)*

13. Konovalenko V.F., Ternovyi N.K., Tuz E.V., Protsenko V.V., Solonitsyn E.O., Audai A., Drobotun O.V., Ulianchych N.V. Experimental substantiation of the use of hydroxyapatite — tricalcium phosphate bioceramics for replacing bone defects after tumor removal. Exp Oncol. 2021; 43(3): 237–241. [https://doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584) *(Дисертантом проведено огляд сучасних літературних джерел, відредаговано текст статті та висновків)*

14. Konovalenko V., Drobotun O., Ternovyi N., Konovalenko S., Garashchenko O. Monitoring and personalization in treatment of breast cancer patients with metastatic bone lesions. Eureka: Health Sciences. 2022; 1: 37-8. [https://doi:10.21303/2504-5679.2022.002270](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002270) *(Дисертант брав участь у лікуванні хворих, написанні статті, формулюванні висновків)*

15. Терновой Н., Дроботун О., Колотилов Н., Туз Е., Вовк В. Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио). Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2021; 38(3): 55-77. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2021-3-6> *(Дисертант підбирав сучасні літературні джерела щодо тематики дослідження і приймав участь у обговоренні результатів обстеження хворих).*

16. Дроботун О.В., Терновой Н.К., Колотилов М.М. Кортексин: використання при ендопротезуванні у хворих з первинними злоякісними пухлинами кісток нижніх кінцівок та цереброваскулярною поліморбідністю. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2023; 14(2):15-21. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2023-2-2> *(Дисертант приймав участь в*

обстеженні хворих, підборі літературних джерел для написання статті та сформулював висновки)

17. Дроботун О.В., Терновий М.К., Колотилов М.М. Показники вітаміну D в сироватці крові пацієнтів із доброякісними та первинними злоякісними пухлинами й метастатичними ураженнями кісток. Ортопедія, травматологія та протезування. 2023; 2:50-55. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720232> *(Дисертантом проведено аналіз показників крові хворих на пухлинні ураження кісток, сформульовано висновки роботи)*

18. Дроботун О. В., Колотилов Н. Н., Коноваленко В. Ф., Коноваленко С. В., Терновий Н. К. Коморбідність в онкології: сучасні виклики та пошук шляхів вирішення проблеми. Клінічна та профілактична медицина. 2024; 3: 132-141. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.16> *(Дисертант приймав участь у написанні статті, підготовці до друку)*

19. Drobotun O., Konovalenko S., Ternovyi N. The use of a training 3D-model in the treatment of a patient with a pathological fracture of the proximal part of the femur (case from practice). Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2024; 1: 53–58. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024153-58> *(Дисертант проводив оперативні втручання по видаленню пухлин та ендопротезуванні хворих)*

20. Drobotun O., Kolotilov N., Konovalenko V., Ternovyy N.. Assessment of the dalargin effect on the level of vitamin D and melatonin in blood serum in patients with malignant bone tumors and polymorbidity. Pain, joints, spine. 2024; 14(1): 36–41. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.1.2024.411> *(Дисертантом сформульовано мету та створено дизайн дослідження, написано і відредаговано текст статті та висновків)*

21. Drobotun O., Ternovyy N., Konovalenko S., Khmel A. Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine. Pain, joints. 2024; 14(4): 179-185. <https://doi.org/10.22141/pjs.14.4.2024.436> *(Дисертантом*

проведено оцінку якості життя хворих, написано і відредаговано текст статті та висновків)

22. Drobotun, O., Protsenko V., Ternovyy, N. Improving patients' quality of life after surgical treatment of primary malignant bone tumors using a training 3D model. Exp Oncol. 2024; 46(4): 341–344. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.04.341> *(Дисертант приймав участь у розробці підходів по оцінці показників неврологічної складової якості життя хворих з урахуванням методів підготовки до хірургічного лікування).*

23. Сафонов Н.К., Колотілов Н.Н., Туз Е.В., Дроботун О.В. Идентификация метастазирования в кости скелета у больных раком молочной железы и предстательной железы: маркеры костного метаболизма, остеогенеза и МРТ локализация. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. – 2020; 3: 19–25. doi: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-2> *(Дисертантом проведено аналіз показників кісткового метаболізму з урахуванням груп хворих на пухлинні ураження кісток, відредаговано текст статті та оформлено висновки).*

24. Патент №143403 України на корисну модель, МПК: А61В 17/88 (2006.01), А61К 31/00, А61Р 43/00. Спосіб профілактики рецидивування злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок після кістково-замісної хірургії у хворих з поліморбідністю / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Ульянович Н.В.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. u202001293, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14. *(Дисертантом проведено патентний пошук та сформульовані унікальні характеристики запропонованого способу)*

25. Патент №145081 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61N 2/00. Спосіб діагностики доброякісних та злоякісних пухлин кісток / Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.

Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. у 202001292, заявл. 26.02.2020; опубл. 26.11.2020. Бюл. № 22. *(Дисертантом сформульовані унікальні характеристики запропонованого способу)*

26. Патент №143404 України на корисну модель, МПК: А61В 5/00, А61N 2/00. Спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних і метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок / Терновий М.К., Дроботун О.В., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Воєйкова І.М., Василькова С.І.; заявник і власник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України. у 202001531, заявл. 26.02.2020; опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14. *(Дисертантом проведено патентний пошук та сформульовані унікальні характеристики запропонованого способу)*

27. Патент №144691 України на корисну модель, МПК: А61В 8/08 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики ракових пухлин підшлункової залози / Колотілов М.М., Забудська Л.Р., Дроботун О.В.; заявник і власник Державна установа "Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України // у 2019 10587, заявл. 25.10.2019; опубл. 27.10.2020. Бюл. № 20.

28. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб визначення меж пухлин стегнової кістки шляхом застосування мультidetекторної комп'ютерної томографії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 67 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

29. Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Туз Є.В., Вовк В.В., Колотілов М.М., Дроботун О.В. Спосіб профілактики післяопераційних ускладнень та рецидивування злоякісних пухлин стегнової кістки після кістково-замісної хірургії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №68 -2021. Київ: МОЗ України, Укрмедпатент-інформ 2021.

30. Терновой Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов М.М., Туз Є.В., Вовк В.В., Дроботун О.В. Лікування та моніторинг хворих на пухлинні ураження

стегнової кістки. Методичні рекомендації. МОЗ України, НАН України, НАО України. Київ, 2021. 20 с.

31. Терновий М.К., Дроботун О.В., Колотілов М.М. Технологія 3D моделювання та 3D друку персоніфікованих моделей артерій і кісток ділянки нижньої кінцівки для планування і репетиції онкоортопедичних операцій. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019). – Івано-Франківськ, 2019. – С.204.

32. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Коноваленко В.Ф., Колотілов Н.Н. Персоніфікація лікування хворих на пухлинні ураження кісток тазу, нижніх кінцівок та поліморбідністю // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ, - С.173 – 174.

33. Коноваленко В.Ф., Терновий Н.К., Туз Є.В., Вовк В.В., Проценко В.В., Солоніцин Є.О., Дроботун О.В. Експериментальне обґрунтування застосування металокераміки Біомін для пластики дефектів кісток // XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 р., Київ С.383 – 384.

34. Дроботун О.В. Можливості 3D моделювання в лікуванні пухлин стегнової кістки //Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», Запоріжжя-Приморськ, 2021 р. - С.37-38.

35. Білінський П.І., Дроботун О.В. До питання остеосинтезу перипротезних переломів стегнової кістки // Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя-Приморськ, 2021. - С.15-16.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. XVIII з'їзд ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019) – усна доповідь.
2. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.) - усна доповідь.
3. П'ята всеукраїнська науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя-Приморськ, 2021 р.) – усна доповідь, тези.
4. Науково-практична конференція «Вимір якості життя хворих на шпальтах видань експериментальної і клінічної онкології: виклики і можливості» (Київ 03-04 жовтня 2024 р.) – усна доповідь.