

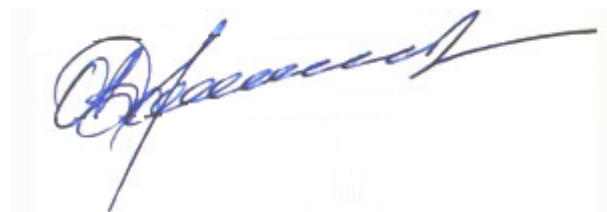
**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І
РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО**

ДРОБОТУН ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ

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

**ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ
УРАЖЕННЯ КІСТОК**

14.01.07 – онкологія

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to the author, Oleksandr Drobotun, is positioned above a faint rectangular stamp.

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Литвиненко Олександр Олександрович,

завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань Інституту клінічної радіології «ДУ Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України»;

доктор медичних наук, професор

Мясоєдов Станіслав Дмитрович,

професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика;

доктор медичних наук

Столярова Оксана Юріївна,

завідувачка відділення дистанційної променевої терапії клініки радіології ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України.

Захист відбудеться « 15 » жовтня 2025 р. о 13 годині 30 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України (03022 м. Київ, вул. Васильківська, 45) із використанням засобів відеозв'язку в режимі реального часу. З дисертацією можна ознайомитися на сайті ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України за адресою https://www.iepor.site/?page_id=179 та у бібліотеці ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Реферат розіслано « » вересня 2025 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат біологічних наук



Л.М. Шлапацька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Аналіз досвіду вітчизняних та зарубіжних ортопедичних і онкологічних клінік показує, що первинні злоякісні пухлини кісток (ПЗПК) є однією з найменш вивчених груп новоутворень людини, у діагностиці та лікуванні яких є значні труднощі та допускається велика кількість помилок (Ortgin S. et al., 2024; Klenk C. et al., 2021; Думанский Ю. та співавт., 2015; Бур'янов О. та співавт., 2020; Проценко В. та співавт., 2019).

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 («Рак в Україні», бюлетень національного канцер реєстру України, №24, Київ, 2023). Клінічні та функціональні результати лікування хворих на ПЗПК за останні 30 років дещо покращилися, але показники 5-річної безрецидивної і загальної виживаності практично не змінилися і складають за різними даними 39 – 67%. Наприклад, загальна 5-річна виживаність хворих на остеосаркому (ОС) становить близько 66 – 67 %, а при окремих умовах, зокрема при дрібноклітинних гістологічних підтипах – не перевищує 30 – 40% (Yao S., Wang X., 2025; Wessel LE., Strike SA., 2023).

Незважаючи на невелику питому вагу кісткових сарком у 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 (Bajrai J. et al., 2025; Gerke O. et al., 2025).

Для компетентної діагностики ПЗПК традиційно використовують методи медичної візуалізації, які постійно вдосконалюються: ехографію, рентгенографію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), рідше – позитронно-емісійну томографію (ПЕТ). 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, які точно відтворюють елементи сегментів скелету із пухлинами та судинами, на яких можливо проводити планування операцій та постійний передопераційний тренінг мануальних навичок (Kondo H. et al., 2025; Shimoda M. et al., 2024).

Класична лікувальна малоінвазивна концепція онкоортопедії, актуальна задача якої – збереження кістки, ураженої 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 (Panez-Toro I. et al., 2023; Takeuchi A. et al., 2023).

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 (Su F. et al., 2025; Dagı AF. et al., 2024). У 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 (Konovalenko V.F. et al., 2021; Protsenko V. et al., 2022).

Також варто зауважити, що в сучасній науково-медичній літературі відсутні роботи, присвячені розробці діагностично-лікувальних алгоритмів для хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісткової системи з урахуванням можливостей персоніфікації терапевтичних алгоритмів, що обґрунтовує актуальність обраної тематики наших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних 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 злоякісні пухлини кісток із використанням сучасних технологій медичної візуалізації, технології 3D моделювання та 3D друку індувіалізованих моделей кісток для оптимізації ендопротезування.

Задачі дослідження.

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

2. Розробити спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних і 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, 3D друку персоналізованих моделей кісток, уражених злоякісними новоутвореннями, а також остеointegraції 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 в клінічну практику новітніх цифрових технологій – 3D моделювання та 3D друку персоналізованих моделей патологічно змінених локусів з проведенням хірургічного тренінгу.

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

Об'єкт дослідження: первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток тазу і нижніх кінцівок – остеосаркома (ОС) та хондросаркома (ХС).

Предмет дослідження: ефективність та інформативність мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ) та дифузійно-зваженої магнітно-резонансної томографії (дзМРТ) 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 персоналізованих 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 та безпосередніх, найближчих і віддалених результатів лікування; біохімічні – для визначення маркерів кісткового метаболізму; 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; дзМРТ – для діагностики гістотипу пухлин; МДКТ-перфузіографія та МДКТ-ангіографія – для дослідження показників дифузії, кровотоку в пухлинах та створення даних для віртуальних 3D моделей; 3D друк – для відтворення твердотільних персоналізованих 3D моделей кісток, пухлин та судин; біоімпедансометрія – для ідентифікації компонентного складу тіла хворих; патогістологічне дослідження – для вивчення морфології пухлин; статистичні – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоналізованого

менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток із використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. Алгоритм за схемою “клінічний огляд + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТ-перфузіографія) + 3D моделювання + 3D друк + планування/тренінг операції + операція (видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (Біомін)) сприяє ефективній симультантній остеointegraції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза та перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів та метастазів пухлин. Використання біокераміки Біомін експериментально обґрунтовано його остеокондуктивністю та здатністю до остеointegraції, що обумовлює формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту кістки.

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.

Розширено клініко-лабораторні дані щодо оцінки ефективності застосування ендопротезування/кістково-замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму – тартрат-резистентної кислоти фосфатази, С-кінцевого телопептида колагена І типу, дезоксипірідіноліну, кісткової лужної фосфатази, остеокальцину.

Вперше визначено якість життя хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічного тренінгу. Встановлено, що після проведення хірургічного лікування, зокрема із застосуванням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається достовірне підвищення індексу якості життя хворих, яке у групі «Остеосаркома 3D» зросло на 109,5 %, у групі «Хондросаркома 3D» – на 54,8 %, у групі «Метастази 3D» – на 71,1 %; натомість у групах контролю ці значення стали вищі лише на 24,0 %, 33,8 % та 31,1 % відповідно.

Вперше автором розроблено інтегрований варіант опитувальників на основі Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали МоСА, який дозволяє в стислий час оцінити неврологічну складову 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 дзМРТ. З урахуванням показників МДКТ та дзМРТ злоякісної пухлини розроблено метод персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок і технологію

друку твердотільної моделі, яка дозволяє проводити планування та тренінг оперативного втручання, забезпечуючи тим само кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із встановленням спеціальних онкологічних ендопротезів.

Доведено, що у разі проведення 3D- моделювання та хірургічного тренінгу зменшується питома вага пацієнтів із післяопераційними ускладненнями ендопротезування, фіксуються значно кращі функціональні результати у порівнянні з пацієнтами груп контролю. Зрештою, результати дослідження переконливо демонструють достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5-річної виживаності хворих на ОС, ХС та метастатичні ураження кісток із використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження.

Вперше проведено оцінку економічної ефективності впровадження технології 3D моделювання у клінічну практику в рамках протоколів лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток. Результати дослідження свідчать, що тренування щодо хірургічних доступів на основі 3D моделювання дозволяє скоротити час операції та тривалість наркозу на 1-1,5 год, зменшити травматизацію тканин за рахунок скорочення довжини хірургічного розрізу в середньому на 6-8 см, знизити крововтрату на 0,7 – 0,9 л. Розроблений алгоритм зменшує 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.

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».

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, сформульовано 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, самостійно підготовлені та опубліковані наукові праці, виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи представлені та обговорені на: XVIII з'їзді 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 зі 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. *Експериментальні дослідження* проведені на 16 білих неінбредних щурах масою 300-350 г розведення віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького НАН України для оцінки остеointегративних властивостей біоактивної кераміки Біомін - синтетичного біорезорбуючого матеріалу на основі гідроксиапатиту та трикальцій фосфату (ТУ У 33.1-00235016-001:2010, Свідоцтво про державну реєстрацію №14986/2015). Всі маніпуляції на тваринах виконували відповідно до вимог біоетики та міжнародних принципів гуманного ставлення до лабораторних тварин, а також Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тваринах від жорстокого поводження». Хірургічні втручання проводили на стегновій кістці та в ділянці метафіза великогомілкової кістки. Після висвердлювання в кістці отвору ($d=2$ мм), проводили екскохлеацію кісткового мозку, після чого порожнину в місці трепанаційного отвору заповнювали гранулами Біоміна. Морфологічні дослідження препаратів кістки щурів з імплантованим Біоміном проводили через 2, 4 та 8 тижнів після імплантації на мікроскопі Olympus BX-63 з використанням морфометричної програми CellSenceDimension 1.8.1 та на електронному мікроскопі JEM-100B (Японія).

Клінічний етап досліджень складають результати комплексного обстеження і лікування 180 хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток віком від 18 до 78 років (Рис. 1), проведені в період з 2016 по

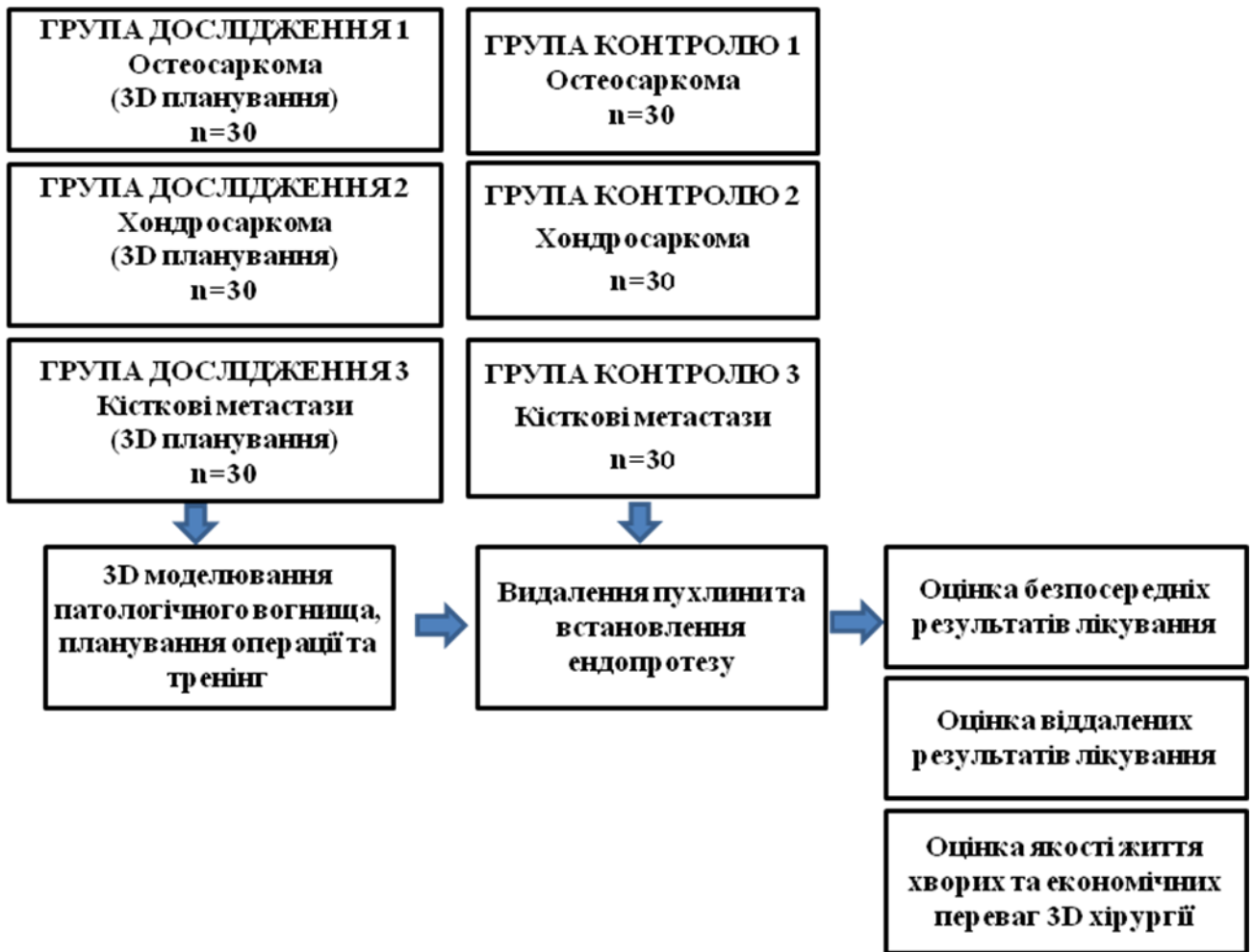


Рис. 1. Дизайн клінічного етапу дослідження

2024 роки на базі Київської міської клінічної лікарні №3. Усі хворі на первинні злоякісні пухлини кісток перебували під наглядом у терміни 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 їх проведення.

Хворі на ОС, ХС та метастатичні ураження кісток були згруповані у групи контролю та дослідження. Хворим групи дослідження перед оперативним втручанням на персоналізованих 3D моделях пухлинного ураження кісток здійснювали вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу, топографо-анатомічного розташування новоутворення та зручності виконання інтраопераційних завдань, тоді як хворим групи контролю не проводили 3D моделювання та передопераційний хірургічний тренінг.

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

ПЗПК були використані класифікація пухлин кісток за походженням (BOO3) та класифікація за стадіями (AJCC).

Клінічна характеристика хворих на ОС, ХС та метастатичні ураження кісток представлена в табл. 1 – 3. Всім 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.

У доопераційний період хворим на пухлинні ураження кісток тазу та нижніх кінцівок 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 – цефутоксим, цефтріаксон та ін.). Профілактику тромбоемболічних ускладнень здійснювали шляхом введення 1 дози клексану або фраксипарину за 30 хвилин до операції.

Усі хворі на ОС в залежності від нозологічної форми пухлини проходили курси ад'ювантної та неoad'ювантної ПХТ. Пацієнтам проводили системну протипухлинну терапію згідно за загальноприйнятими європейськими та світовими схемами лікування первинних злоякісних пухлин кісток – за протоколами EURAMOS-1, COSS, NCCN, ESMO-EUROCAN.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на остеосаркому

Остеосаркома	Клінічні форми 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)	

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих на хондросаркому

Хондросаркома	Клінічні форми пухлини	Стадія захворювання				
		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 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)	

Таблиця 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)

Побудова 3D моделі кісткової тканини за даними МРТ для визначення меж видалення ділянки ураженої пухлиною кістки складалась з наступних етапів:

- КТ обстеження обсягу інтересу у хворого з кроком сканування <1 мм, отримання томограм (цифрові 2D-зображення) з ізотропними вокселями виключно в аксіальній проекції у форматі DICOM;
- обробка 2D-зображень в DICOM-форматі для поліпшення їх якості: підвищення контрастності, чіткості, фільтрації шумів, усунення артефактів;
- реєстрація оброблених 2D-зображень, приведення до єдиної системи координат, виконання сегментації для формування точної анатомічної комп'ютерної 3D-моделі, перетворення DICOM-файлів у STL-формат;
- редагування 3D-моделі хірургом (спільно з радіологом і медичним фізиком) для детального огляду зони зацікавленості, аналізу її геометричних розмірів, сіноптої, виявлення аномалій і відхилень у будові, формування діагнозу;
- імпортування моделі в CAD-систему CreatBot для проектування ідеально персоніфікованої 3D-моделі;
- передавання персоніфікованої 3D-моделі на 3D-принтер, який за технологією швидкого прототипування створює фізичну 3D-модель;
- друк 3D-моделі методом пошарового наплавлення (Fused Deposition Modeling – FDM) на 3D принтері Creatbot D600 (Китай).

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 було застосовано полілактид (ПЛА) – біорозкладаний, біосумісний (сировина для виробництва – кукурудза і цукровий очерет), термопластичний, аліфатичний поліефір, мономером якого є молочна кислота. Створені 3D-моделі із ПЛА дуже швидко тверднуть і мінімально деформуються при зміні температури, у тому числі при охолодженні після друку, що забезпечує стабільність розмірів.

Для оцінки функціонального стану кінцівок до та після хірургічного втручання використовували міжнародну шкалу MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score), яка враховує наступні параметри: больовий синдром, функцію кінцівки, емоційну оцінку пацієнтом; необхідність використання ортезу та/або додаткових засобів опори, довжину прогулянки та ходу.

Оцінку якості життя хворих до та через 3 тижні після хірургічного лікування вимірювали за арифметичною сумою балів спрощеної версії опитувальника QLQ-C30, в якому пацієнти оцінювали сон, апетит, увагу, пам'ять та працездатність у балах від «0» до «3», де 0 – «погано», 1 – «задовільно», 2 – «добре», 3 – «відмінно». З метою порівняння неврологічної складової якості життя хворих у групах дослідження та контролю нами було розроблено інтегрований варіант двох шкал – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), який застосовують для оцінки станів тривожності та депресії

пацієнтів стаціонарних відділень, та Монреальської когнітивної шкали (МоСА) – для скринінгу когнітивних порушень. У розробленому нами опитувальнику на запитання «чи турбує Вас безсоння», «чи відчуваєте Ви пригніченість або депресію», «чи виникає у Вас відчуття тривоги», «чи помічаєте Ви погіршення пам'яті» та «чи помічаєте Ви погіршення концентрації уваги» відповіді пацієнтів було оцінено у балах: 0-балів – у разі відповіді «ні», 1 бал – «іноді» та 2 бали – «так/завжди».

У ході виконання роботи проведено моніторинг вмісту ряду **біохімічних маркерів кісткового метаболізму**: до проведення хірургічного лікування та на 10 добу, через 1, 3, 6, 9, 12 та 18 місяців після операції. Серед таких – маркери кісткової резорбції – С-кінцевий телопептид колагену 1 типу (СТХ), деоксипіридинолін (ДПД), тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ-5b), та маркери остеосинтезу – кісткова лужна фосфатаза (КЛФ) і Остеокальцин (ОК).

Статистичні методи дослідження. Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою програм Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США) та GraphPad Prism 6 for Windows, v. 6.1 (GraphPad Software inc., США). Для підтвердження достовірності даних використовували t-критерій Ст'юдента; тести Манна-Уїтні і Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена (r), критерія χ^2 Пірсона. Вживаність хворих оцінювали за методом Каплана-Мейєра, достовірність відмінностей між кривими – за log-rank test. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментального етапу дослідження

Метою експериментального етапу дослідження було з'ясування остеокондуктивних властивостей біокераміки Біомін та його здатності до остеointegraції. На підставі комплексу морфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень препаратів великогомілкової та стегнової кістки щурів з імплантованим Біоміном було показано, що матеріал Біомін є біоактивним, що проявляється формуванням на його поверхні остеобластів і кісткової тканини. Навколо частинок Біоміну були відсутні запальні прояви і алергічна реакція, матеріал був сумісний із кістковою тканиною і кістковим мозком. Деструктивних порушень кісткового мозку навколо частинок Біоміну не зафіксовано. Матеріал, як і кісткова тканина, частково піддавались резорбції остеокластами, що також вказує на остеointegrativні якості Біоміну. Композитний матеріал Біомін зумовлював формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту, що сприяло більш динамічному неускладненому перебігу репаративного остеогенезу.

Отже, в експериментальній системі *in vivo* доведено доцільність використання Біоміну, як імплантаційного матеріалу, що володіє остеointegrativними якостями і стимулює репаративний остеогенез у зоні дефекту кісткової тканини.

Результати клінічного етапу дослідження

Головним фрагментом проведеної дисертаційної роботи стала розробка і впровадження технології створення 3D-моделей кісток, уражених злоякісними пухлинами – ОС, ХС і метастазами раку інших органів. У створених 3D-моделях було забезпечено анатомічні відповідності з реальними прототипами за всіма кількісними показниками (довжиною артеріального сегмента, калібром і товщиною стінки судини), а також ідентичністю 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, 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 із дотриманням онкологічних принципів радикальності та абластичності, а також розрахунок оптимальної кількості необхідного пластичного матеріалу Біоміну.

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, а також будові та синтопії прилеглих органів.

Зіставлення впливу варіантів планування та тренувань у групах дослідження та контрольних групах на показники якості ендопротезування представлено у табл.4.

Представлені в таблиці дані свідчать, що доопераційне планування та тренування хірургічного втручання дозволило у хворих всіх груп досліджень 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 (табл. 5).

На користь інтеграції у алгоритм лікування хворих на пухлинні ураження кісток 3D-технології та передопераційного тренінгу свідчать і наведені у роботі конкретні клінічні випадки. Так, наприклад, 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: «Сг. простати рТ3N1M1 – IV стадія, клін.група IV (недиференційована (G4) ацинарна аденокарцинома передміхурової залози, Gleason score 5+5=10, прогностична група V)». Супутні захворювання: анемія легкого ступеня, ішемічна хвороба

серця, дифузний кардіосклероз, серцева недостатність 1 стадії, еритематозна гастропатія.

Таблиця 4

Показники якості лікування хворих на злоякісні ураження кісток у групах дослідження та контролю

Критерії	Остеосаркома		Хондросаркома		Метастатичні ураження кісток	
	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)	Дослідження (n=30)	Контроль (n=30)
Довжина хірургічного розрізу (см)	13,3±1,3	17,9±1,9	12,8±1,3	18,5±1,7	14,1±1,4	18,2±1,8
Крововтрата (л)	0,3-0,5	1,0-1,4	0,3-0,4	1,0-1,3	0,3-0,5	1,0-1,3
Повне відновлення функцій кінцівки (тижні)	4-5	8-9	4-5	8-9	4-5	8-9
Час операції (год)	2,0-2,5	3,0-3,5	2,0-2,5	3,0-3,5	2,0-2,5	3,0-3,5
Перебування в стаціонарі після операції (діб)	8	12	9	13	8	12

Таблиця 5

Інтенсивність больового синдрому у хворих на остеосаркому (ОС), хондросаркому (ХС) та метастатичні ураження кісток (М) групи дослідження (ЗД) та контролю (К) (ВАШ, бали)

Період	Групи спостереження					
	ОС ЗД	ОС К	ХС ЗД	ХС К	М ЗД	М К
До операції	9	9	9	8	10	8
3-й день після операції	5	6	4	5	7	6
7-й день після операції	3+0,5	5*	2+0,5	4*	3+0,5	5+0,5*

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

Проведено клінічне обстеження, яке виявило значне порушення функції правої нижньої кінцівки, її вимушене положення у 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 у 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, рівень С-реактивного білка – 14,4 мг/мл, швидкість осідання еритроцитів була в межах норми.

Рентгенографія верхньої третини правого стегна засвідчила черезвертлюговий перелом з уламками та деструктивні зміни з боку кісткової тканини стегна подібні метастатичному ураженню (Рис. 2А).



А



Б

Рис. 2. Рентгенограма (А) та 3D-модель (Б) 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. 2Б) 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.

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, опрацьовано хірургічні доступи до пухлини.

Хірургічне втручання: пацієнта укладено на операційний стіл в положенні на здоровому боці, використана безперервна спинномозкова дуральна анестезія. Виконано 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. 3А), та прилеглі тканини – навколишні уражені м'язи – були ретельно видалені до візуально-здорової тканини. Рана промита розчинами антисептиків та висушена.

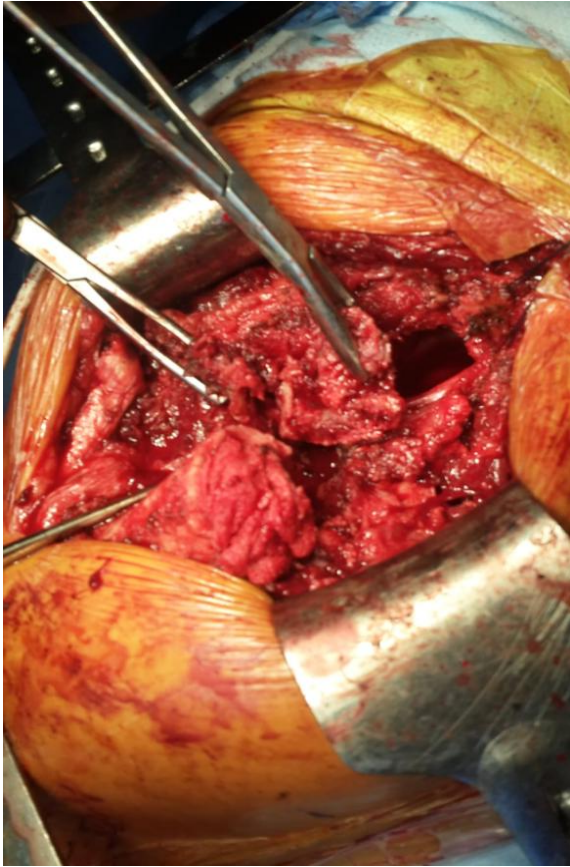
Проведено тотальне ендопротезування правого кульшового суглоба немодульним протезом – ревізійним індивідуальним імплантом цементного типу фіксації (EVOLUTIS), призначеним для використання при значних пухлинних ураженнях (Рис. 3Б). Протез імпантували в медулярний канал стегнової кістки і фіксували кістковим 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.

Відновлений кульшовий суглоб перевірили на повноту та задовільність рухів. Рану багаторазово промили перекисом водню та фізіологічним розчином. Під м'язевий шар рани встановили дренажі трубки, та пошарово ушили наглухо.

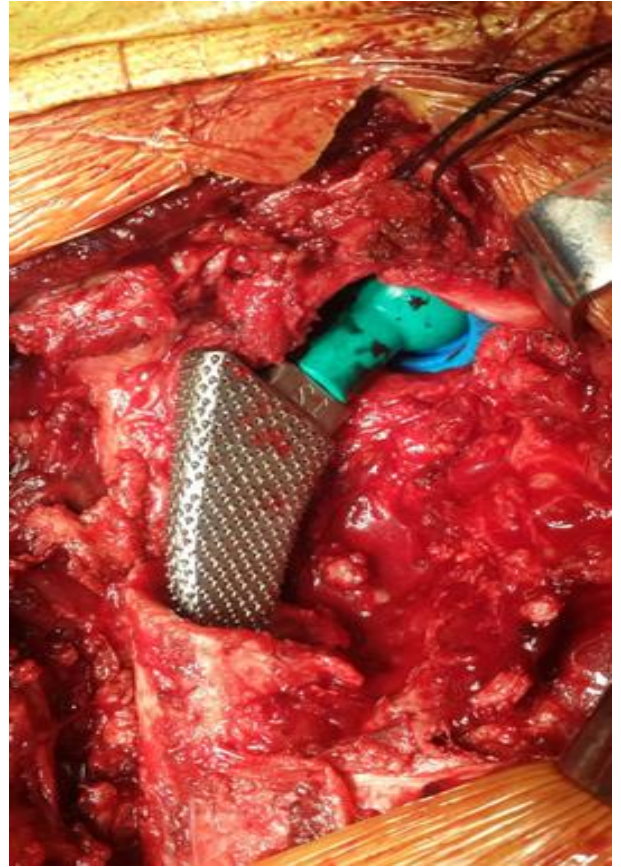
Застосування 3D моделі для передопераційного тренінгу хірургів дозволило раціонально обмежити травматизацію здорових тканин під час видалення пухлини, запобігти можливим ускладненням та оптимізувати час хірургічного втручання і таким чином мінімізувати крововтрату.

Після хірургічного втручання 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 (від 9 балів до операції до 3 балів на 7-й день після операції), відбулася нормалізація сну, хворий відчув повернення бадьорості, повністю відновилася працездатність.

Після операції контрольна рентгенограма показала задовільне анатомічне співвідношення імпланта та відсутність ускладнень зі сторони кісткової тканини (Рис. 4). На 7-й день після операції хворий переведений



А



Б

Рис. 3. Видалення метастатичної пухлини проксимальної ділянки стегнової кістки (А) та подальше встановлення онкологічного ендопротезу кульшового суглоба (Б)



Рис. 4. Рентгенограма ділянки кульшового суглоба після протезування з встановленим спеціальним онкологічним ендопротезом

для проведення лікування основного захворювання у Київський міський клінічний онкологічний центр.

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

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

Таблиця 6

Показники функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на остеосаркому до та після хірургічного втручання (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 функціональний стан кінцівок у хворих обох груп значно покращився порівняно з вихідними даними. Не дивлячись на те, що в цей період різниця медіани показників функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS серед хворих на ОС групи дослідження та групи контролю була недостовірною і складала лише 1,2 бал, проте у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS зріс на 69,6%, а в групі контролю на 85,0% у порівнянні з таким до хірургічного втручання (p < 0,05).

Показник функціонального стану кінцівки до лікування у хворих на ХС склав 11,0 балів у групі дослідження (n=27) та 9,5 у групі контролю (n=29), через 6 тижнів після операції – 16,5 та 12,5 балів, відповідно; через 12 тижнів після хірургічного втручання медіана у балах зросла до 21,0 та 14,5 балів відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що у групі дослідження показник функціонального стану кінцівки на 12 тижні спостереження був на 90,9% вищим, тоді як у групі контролю лише на 52,6% за відповідні показники до хірургічного лікування (табл.7).

Таблиця 7

Динаміка оновлення функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на хондросаркому після хірургічного втручання (шкала MSTS)

Групи спостереження	До лікування	Через 6 тижнів	Через 12 тижнів
Хондросаркома 3D	11,0 ± 1,4	16,5 ± 1,8	21,0 ± 2,0***
Хондросаркома К	9,5 ± 1,2	12,5 ± 1,6	14,5 ± 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 складала 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.8). 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 таким до хірургічного втручання.

Таблиця 8

Показники функціонального стану кінцівки за шкалою MSTS у хворих на метастатичні ураження кісток до та після хірургічного втручання

Групи спостереження	До лікування	Через 6 тижнів	Через 12 тижнів
Метастази 3D	9,5 ± 1,6	13,5 ± 1,8	21,5 ± 2,4***
Метастази К	10,5 ± 1,4	14,5 ± 1,4	16,0 ± 1,2*

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

Враховуючи 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 ХС 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.

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%. 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. Отримані нами дані показали, що у групах хворих, в яких було проведено 3D моделювання та хірургічний тренінг, була значно менша питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування (табл. 9).

Таблиця 9

Питома вага ускладнень ендопротезування у хворих на остеосаркому (ОС), хондросаркому (ХС) та метастатичні ураження кісток (М) у групах дослідження (3D) та контролю (К) (абс(%))

Післяопераційні ускладнення	Групи спостереження					
	ОС 3D	ОС К	ХС 3D	ХС К	М 3D	М К
Перипротезні інфекції	3(37,5)	6(46,1)	3(30)	5(38,4)	3(42,8)	5(41,6)
Асептична нестабільність ніжки ендопротеза	1(12,5)	1(7,7)	3(30)	3(23,1)	1(14,3)	3(25,0)
Перипротезні переломи	2(25,0)	2(15,4)	1(10)	2(15,4)	1(14,3)	2(16,7)
Руйнування конструкції ендопротеза	1(12,5)	1(7,7)	1(10)	1(7,7)	2(28,6)	2(16,7)
Рецидив пухлини	1(12,5)	3(23,1)	2(20)	2(15,4)	-	-
РАЗОМ	8 (100)	13(100)	10(100)	13(100)	7(100)	12(100)

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. 10).

Питома вага ускладнень у хворих після 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 ($p < 0,05$)

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.

Віддалені результати лікування хворих та моніторинг клінічного перебігу захворювання

Одним із головних підсумків проведеного дослідження є оцінка віддалених результатів лікування за показниками трирічної та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих.

Відомо, що показники 5-річної загальної виживаності у хворих на первинні злоякісні пухлини кісток коливаються від 50% до 80% (Eichler M., et al., 2020; Mthethwa PG et al., 2024). Однак вони залежать від багатьох прогностичних факторів, які включають стадію захворювання на момент встановлення діагнозу, наявність патологічного перелому, гістопатологічний ступінь (G1-G3), використання відповідного мультидисциплінарного лікування, включаючи можливість радикального втручання, вік пацієнта тощо. 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% (Smolle M.A. et al., 2019; Bartelstein MK., et al., 2022).

Результати проведених нами досліджень свідчать, що показники 3- та 5-річної загальної виживаності хворих на ОС та ХС в групах дослідження були достовірно вищі за такі в групах контролю ($p=0,04$) (табл. 11). Зауважимо, що отримані дані 5-річної загальної виживаності хворих на остеосаркоми на 10 – 12% перевищують результати інших сучасних досліджень в рамках цієї тематики.

Таблиця 11

Загальна виживаність хворих на пухлинні ураження кісток

Групи спостереження	3-річна загальна виживаність, М ± m, %	p	5-річна загальна виживаність, М ± m, %	p
Остеосаркома				
Дослідження 1	90,1 ± 3,8	0,04	79,2 ± 5,0	0,04
Контроль 1	75,3 ± 4,9		58,3 ± 10,5	
Хондросаркома				
Дослідження 2	84,2 ± 6,6	0,04	72,2 ± 5,0	0,04
Контроль 2	68,9 ± 4,9		56,3 ± 5,5	
Метастатичні ураження кісток				
Дослідження 3	46,6 ± 4,8	-	11,2 ± 3,9	-
Контроль 3	-		-	

Показники безрецидивної 3- та 5-річної виживаності у хворих на ОС в групах дослідження та контролю достовірно не відрізнялись – $75,5 \pm 5,8$ & $70,2 \pm 5,9$ міс. та $70,6 \pm 7,4$ & $63,3 \pm 7,2$ міс., відповідно, тоді як у хворих на ХС різниця у показниках загальної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю складала 15 % ($p = 0,04$), а загальної 5-річної виживаності – 32 % ($p = 0,03$) (табл. 12).

Таблиця 12

Безрецидивна виживаність хворих на пухлинні ураження кісток

Групи спостереження	3-річна безрецидивна виживаність, $M \pm m$, %	p	5-річна безрецидивна виживаність, $M \pm m$, %	p
Остеосаркома				
Дослідження 1	$75,5 \pm 5,8$	>0,05	$70,6 \pm 7,4$	>0,05
Контроль 1	$70,2 \pm 5,9$		$63,3 \pm 7,2$	
Хондросаркома				
Дослідження 2	$83,4 \pm 6,7$	0,04	$72,6 \pm 9,0$	0,03
Контроль 2	$68,5 \pm 8,4$		$40,7 \pm 9,5$	

Нажаль, доводиться констатувати, що через прогресування онкологічної хвороби із групи контролю-3 (Метастази К) жоден із пацієнтів не дожив до 30 місяців із 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 – $11,2 \pm 3,9\%$.

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

Аналіз біохімічних маркерів кісткового метаболізму виявив тенденцію до нормалізації маркерів кісткової резорбції - ДПД і СТХ, в обох групах дослідження та контролю хворих на ОС та ХС в період ремісії після видалення злоякісної пухлини та ендопротезування, тоді як менш вираженою і поступовою була динаміка зниження показника ТРКФ-б в сироватці крові хворих досліджуваної групи 1 (Остеосаркома 3D) – від $5,62 \pm 0,19$ Од/л перед операцією до $2,20 \pm 0,32$ Од/л через 9 місяців після хірургічного лікування. Показник остеосинтезу КЛФ у хворих досліджуваної групи 1 (Остеосаркома 3D) мав тенденцію до зниження, яка найбільш виражено проявлялася через місяць та через 3 місяці після хірургічного втручання: якщо до операції рівень КЛФ був $46,60 \pm 4,70$ Од/л, то надалі досягав значень $28,46 \pm 5,05$ та $15,04 \pm 3,24$ Од/л. В свою чергу, стабілізація рівня ОК у більшості хворих досліджуваної групи 1 (Остеосаркома 3D) відбувалась по типу плато впродовж всього періоду післяопераційного спостереження. У контрольній групі 1 (Остеосаркома К) поступове зниження досліджуваних показників було здебільшого аналогічним таким досліджуваної групи 1 (Остеосаркома 3D) з різницею в тому, що на 1 та 3 місяць спостереження не було зафіксовано значущого зменшення концентрації КЛФ у сироватці крові хворих, натомість це відбулося вже на 6 місяці моніторингу і продовжилось ще впродовж року.

Однак слід зазначити, що у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) ми відмітили епізодичне підвищення показників маркерів остеосинтезу КЛФ та ОК через місяць після видалення пухлини та ендопротезування, що могло свідчити про модуляцію процесів остеогенезу біокерамічним матеріалом Біоміном, яка відбувалась 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 хворих на ХС.

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, проте

показники СТХ у крові пацієнтів із кістковими метастазами були вищі порівняно до таких пацієнтів із первинними злоякісними пухлинами кістки ($p = 0,001$). Медіани показників ДПД та TRAP-5b у пацієнтів із вторинними пухлинними ураженнями кісткової системи (група Метастази 3D) були впродовж 3 місяців після операції в 1,5 рази вищими порівняно з такими пацієнтів контрольної групи 3 (Метастази К) ($p = 0,002$ та $p = 0,01$, відповідно)

Отже, моніторинг вмісту 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 хворих на ОС та ХС.

Оцінка якості життя хворих та економічна складова лікування.

Лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок прогнозовано супроводжується підвищенням якості життя. Результати нашої роботи свідчать, що у хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) індекс якості життя зріс на 109,5 % (з $6,3 \pm 0,11$ балів перед хірургічним лікуванням до $13,2 \pm 1,4$ балів через 3 тижні після операції), у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) – на 54,8 % (з $6,5 \pm 1,1$ до $8,7 \pm 0,9$ балів) та групі дослідження 3 (Метастази 3D) – на 71,1 % (з $6,7 \pm 0,1$ до $11,4 \pm 1,2$ балів). Натомість у хворих відповідних груп контролю ці значення зросли лише на 24,0%, 33,8% та 31,1%. Отже, після проведення хірургічного лікування, зокрема і з встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення індексу якості життя хворих, що також є свідченням переваг розробленого діагностично-лікувального алгоритму.

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.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих груп досліджень встановлено, що після проведення хірургічного лікування частка хворих із порушенням сну, депресією, тривожністю та погіршенням пам'яті у групі дослідження 1 (Остеосаркома 3D) знизилась на 20 – 30 %, а у групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) – на 13 – 27 % (табл. 13) Натомість серед хворих даних когорт було зафіксовано ріст частки таких, що скаржились на погіршення уваги, особливо поміж хворих групи дослідження 2 (Хондросаркома 3D). У цій групі хворих кількість хворих із розладами уваги після лікування склала 87% проти 73% до операції.

Таблиця 13

Оцінка неврологічної складової якості життя хворих

Групи спостереження	Період хірургічного лікування	НЕВРОЛОГІЧНА СИМПТОМАТИКА														
		Порушення сну			Депресивний стан			Тривожність			Погіршення пам'яті			Погіршення уваги		
		Так/завжди	Іноді	Ні	Так/завжди	Іноді	Ні	Так/завжди	Іноді	Ні	Так/завжди	Іноді	Ні	Так/завжди	Іноді	Ні
ОСТЕОСАРКОМА																
Дослідження 1	До	40	40	20	70	13	17	23	57	20	17	37	46	63	27	10
	Після	27	27	46	40	23	37	13	37	50	7	23	70	43	50	7
Контроль 1	До	43	34	23	54	23	23	37	43	20	30	30	40	13	73	14
	Після	37	30	33	23	43	34	33	54	13	13	50	37	13	67	20
ХОНДРОСАРКОМА																
Дослідження 2	До	27	43	30	23	60	17	40	40	20	17	47	36	43	30	27
	Після	27	30	43	23	33	44	13	40	47	7	30	63	40	47	13
Контроль 2	До	33	37	30	13	73	14	33	50	17	10	53	37	20	50	30
	Після	27	43	30	13	64	23	37	43	20	10	60	30	13	57	30
МЕТАСТАТИЧНІ УРАЖЕННЯ КІСТОК																
Дослідження 3	До	43	37	20	64	13	23	33	47	20	13	33	54	50	37	13
	Після	27	43	30	40	37	23	13	60	27	7	47	46	30	63	7
Контроль 3	До	33	44	23	50	23	27	30	43	27	37	27	36	13	40	47
	Після	27	40	33	17	60	23	20	50	30	13	37	50	20	43	37

Звертає на себе увагу оцінка неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження 3 (Метастази 3D) із метастатичними ураженнями кісток. Встановлено, що після проведення операції та відновлення функціональної спроможності кінцівок при одночасному зменшенні інтенсивності больового синдрому значно знизився лише відсоток хворих із безсонням, яке загалом було відмічено у 70 % пацієнтів (проти 80% хворих до хірургічного лікування), серед яких 43 % пацієнтів свідчили про прояви інсомнії «час від часу». Також на 7% зменшилась кількість хворих зі скаргами на тривожність. Поряд з цим, після хірургічного втручання поменшало число хворих, яких би не турбувало погіршення пам'яті, уваги, та не виявлено змін питомої ваги пацієнтів у стані депресії.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих груп контролю встановлено превалювання тривожності, частота виникнення якої у більшості пацієнтів не зменшилася після проведеного лікування і залишилася незмінною або навіть зросла, що очевидно є результатом впливу хронічного стресу (табл.13). Також не виявлено змін у покращенні сну та уваги після проведення операції у хворих групи контролю 2 (Хондросаркома К), в яких, окрім того, відмічено зростання показників погіршення пам'яті проти таких у хворих інших груп контролю. Загалом же у групах контролю після хірургічного лікування показники депресії знизилися незначно, а у групі контролю 3 (Метастази К) навіть зросли; збільшилась питома вага випадків погіршення пам'яті та уваги.

Отже, результати дослідження показали, що в цілому регрес різних неврологічних порушень спостерігався у всіх групах хворих після проведення хірургічного лікування, однак більш виражена позитивна динаміка зафісована у групах дослідження, що свідчить на користь впровадження 3D сценарію у хірургічні протоколи лікування хворих на пухлинні ураження кісток, які призводять до зменшення ролі неврологічної складової у впливі на якість життя хворих.

Як було зазначено раніше, тренування хірургічних доступів та прийомів скорочує час операції та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин та крововтрату. Такі результати невідворотно призводять до скорочення терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі, вартість якого наразі на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн. Скорочення ж 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.

Результати дисертаційної роботи органічно доповнюють концепцію із скорочення наднормативних неефективно працюючих потужностей цілодобових стаціонарів у рамках реорганізації і перепрофілювання лікарняних закладів із подальшим розвитком високоспеціалізованої медичної допомоги, адже пріоритетним напрямом реформування стаціонарного сектору охорони здоров'я в Україні залишається подальший розвиток високоспеціалізованої медичної допомоги, впровадження модернізованих

клінічних протоколів та стандартів лікування, що дозволяє скоротити середні терміни лікування та лікарняну летальність.

Отже, в процесі виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоналізованого 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 остеоінтеграції 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. 5.

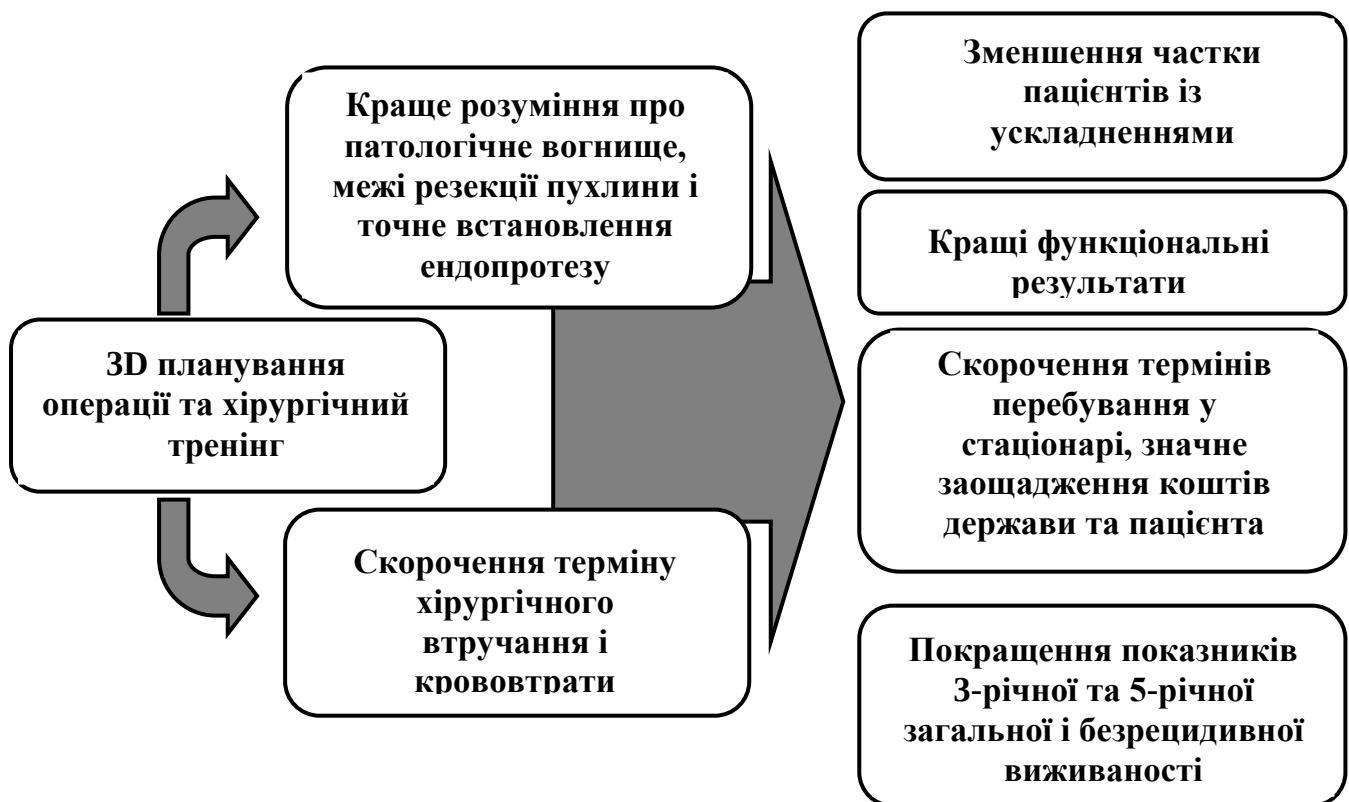


Рис. 5. Переваги розробленого алгоритму персоналізованого лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок

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 персоніфікованого 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 нагальність 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 утворення 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, уражених злоякісними пухлинами, мають анатомічну ідентичність реальним прототипам за всіма кількісними показниками (довжині артеріального сегменту, калібру та товщині стінки судин), ідентичні будові та сінтопії прилеглих органів.

3. Показано, що у хворих на первинні злоякісні та метастатичні ураження кісток, які були прооперовані після 3D моделювання патологічних вогнищ і проведення хірургічних тренінгів, спостерігаються значно кращі результати функціональної активності кінцівок у порівнянні з пацієнтами груп контролю за міжнародною шкалою MSTs.

4. Доведена краща ефективність і безпечність здійснення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із встановленням спеціальних онкологічних ендопротезів, якщо перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг. У групах контролю питома вага пацієнтів із 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 3- і 5-річної безрецидивної та загальної 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 у хворих на ОС групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) та контролю 1 (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 ОС 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 недостовірною ($p > 0.05$).

6. Віддалені результати лікування хворих на ХС свідчать, що показники загальної 3-річної виживаності в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) та контролю 2 (Хондросаркома К) становили $84,2 \pm 6,6 \%$ та $68,9 \pm 4,9 \%$, відповідно; 5-річної виживаності – $72,2 \pm 5,0 \%$ та $56,3 \pm 5,5 \%$, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15 % та 16 % ($p = 0,04$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю даної категорії хворих 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 є статистично достовірною і складає 15 % та 32 % ($p = 0,03$).

7. Показано, що серед всієї когорти 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 $46,6 \pm 4,8 \%$ та $11,2 \pm 3,9 \%$, відповідно. Враховуючи, що серед хворих на метастатичні ураження кісток групи контролю (Метастази К) жоден із пацієнтів не дожив до 30 місяців із моменту проведення хірургічного втручання, впровадження 3D-технології в алгоритм лікування пацієнтів на метастатичні ураження кісток є необхідним.

8. Планування операцій на персоніфікованих 3D-моделях та постійний тренінг зменшує час операції до 2,0-2,5 годин (проти 3,0-3,5 годин у пацієнтів групи контролю) та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин/довжину хірургічного розрізу до $13,4 \pm 1,3$ см (проти $18,5 \pm 1,9$ см у контролі) і крововтрату ($0,3-0,4$ л & $1,0-1,3$ л у контролі), 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 хворих всіх груп: 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 показники виявилися набагато меншими – 24,0%, 33,8% та 31,1% відповідно.

10. Встановлено спад різних неврологічних порушень у всіх групах хворих після проведення хірургічного лікування. Найбільша позитивна динаміка зафіксована у хворих групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) та дослідження 2 (Хондросаркома 3D), менш виражена у хворих групи дослідження 3 (Метастази 3D), що свідчить на користь впровадження 3D технології у хірургічні протоколи лікування хворих на пухлинні ураження кісток, які призводять до зменшення впливу неврологічної складової на якість життя хворих.

11. Доведено економічний ефект застосування в онкоортопедичній хірургії сучасної цифрової технології. 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.

12. 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 клінічну практику ортопедичних та онкологічних відділень.

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, дзМРТ з визначенням вимірювального коефіцієнта дифузії, який забезпечує високу специфічність та точність діагностики.

3. Перед операцією доцільно застосовувати спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок для виготовлення твердотільної 3D-моделі кісток, яку слід використовувати при плануванні операційного втручання, тренінгу мануальних навичок та для підвищення кваліфікаційного рівня фахівців. 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 показники маркерів кісткової резорбції та остеогенезу, особливо у пацієнтів

із метастатичними пухлинами кісток через те, що їх підвищення 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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., Колотиллов Н.Н., Дроботун О.В., Туз Е.В., Ульянич Н.В., Терницкая Ю.П. Текстуриный 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, проаналізовано результати клінічного обстеження пацієнтів).*

9. Сафонов Н.К., Стефанов Н.К., Дроботун О.В., Колотилів Н.Н., Улянчич Н.В. Профилактика на рецидивирането на злокачествените новообразувания на костите на долния крайник след ендопротезиране и костнозаместителна пластика при полиморбидни пациенти. Съвременни медицински проблеми. 2020; 3: 5 – 10. *(Дисертант брав 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, брав участь у написанні статті).*

12. Дроботун О.В., Сафонов Н.К., Колотилів 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. *(Дисертант брав 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> *(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> *(Дисертант брав участь у лікуванні хворих, написанні статті, формулюванні висновків)*

15. Терновой Н., Дроботун О., Колотилів 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 брав 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 брав 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 ендопротезуванню 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 брав 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. u 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., Воейкова 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. *(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 // 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 мультидетекторної 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.

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.

Вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоніфікованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток із 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 остеоінтеграції 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.

Тренування хірургічних доступів на основі 3D моделювання дозволяє скоротити час операції і тривалість наркозу, зменшити травматизацію тканин і крововтрату. Окрім цього, запропонований алгоритм лікування призводить до зменшення питомої ваги пацієнтів з післяопераційними ускладненнями ендопротезування, достовірному підвищенню показників 3- і 5-річної безрецидивної та загальної виживаності, у порівнянні з референтними групами спостереження. 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.

Вперше проведена оцінка економічної складової впровадження технології 3D моделювання у клінічну практику в рамках протоколів лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток, яка свідчить про скороченню терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі до 4 діб, вартість якого на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн.

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.

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.

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.

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+3.8% and 75.3+4.9%, respectively; 5-year survival rates were 79.2+5.0% and 58.3+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+5.8% and 70.2+5.9%, respectively; 5-year recurrence-free survival rates - 70.6+7.4% and 63.3+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 $11.2 \pm 3.9\%$.

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.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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
 дзМРТ - дифузійно-зважена магнітно-резонансна томографія
 ДПІД – дезоксипірідінолін
 ДРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
 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 - мультidetекторна комп'ютерна томографія
 МРТ - магнітно-резонансна томографія
 МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
 ОК – остеокальцин
 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 I типу
 Т – точність
 ТКФ – трикальційфосфат
 ТРКФ-5b – тартрат-резистентна 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