

# **МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ**

---

---

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ**

**РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ.Д-Р ХРИСТО ГЕОРГИЕВ, ДМН**

**ДИСЕРТАЦИЯ**  
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА  
И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА СИНТЕТИЧНИ  
КОСТНИ ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО  
НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ КОСТНИ ТУМОРИ  
И ТУМОРОПОДОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**д-р Кирчо Димитров Патриков**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ. Д-Р ЕВГЕНИЙ МЕДНИКАРОВ, Д.М.**

София, 2018 год.

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	7
2.1. Описание на синтетичните костни заместители.....	7
2.2. Механизъм на действие на СРС.....	10
2.3. Епидемиология и преглед на най-често срещаните заболяванията, лекувани със синтетични костни заместители...	11
2.3.1. Солитарна костна киста.....	11
2.3.2. Аневризмална костна киста .....	15
2.3.3. Фиброзна дисплазия .....	19
2.3.4. Енхондром .....	22
2.3.5. Хондробластом.....	25
2.3.6. Остеоид остеом.....	28
2.3.7. Хондромиксоиден фибром.....	31
2.3.8. Неосифициращ фибром.....	32
2.3.9. Вътрекостен ганглион.....	33
2.3.10. Еозинофилен гранулом.....	35
2.3.11. Гигантоклетъчен тумор на костта.....	37
2.4. Резултати от прилагането синтетични костни заместители.....	41
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	62
3.1. Цел.....	62
3.2. Задачи.....	62
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	63
4.1. Материали.....	63
4.2. Диагностика на лезиите.....	69
4.2.1. Клиничен преглед.....	69
4.2.2. Образна диагностика на първичните костни тумори и тумороподобни заболявания.....	70

4.2.3. Хистологично изследване.....	70
4.2.4. Индикации за хирургията и приложение на синтетични костни заместители.....	71
4.2.5. Контраиндикации за операция с прилагане на СРС.....	74
4.2.6. Хирургична техника.....	74
4.2.7. Следоперативно поведение.....	78
4.2.8. Статистически методи.....	79
5. РЕЗУЛТАТИ.....	80
6. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ.....	86
6.1. Солитарна костна киста.....	86
6.2. Аневризмална костна киста.....	91
6.3. Енхондром.....	92
6.4. Остеокластом.....	93
6.5. Хондробластом.....	96
6.6. Остеоид остеом.....	97
6.7. Еозинофилен гранулом.....	98
6.8. Доброкачествен хистиоцитом на костта.....	99
6.9. Вътрекостен ганглион.....	100
6.10. Хондромиксоиден фибром.....	100
7. УСЛОЖЕНИЯ.....	101
7.1. Патологична фрактура.....	103
7.2. Рецидиви – остеокластоми.....	104
7.3. Рецидиви – енхондром.....	108
8. ОБСЪЖДАНЕ.....	109
9. ИЗВОДИ.....	122
10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
БИБЛИОГРАФИЯ.....	125

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКК	аневризмална костна киста
СКК	солитарна костна киста
ЕХК	енхондром на костта
ГКТК	гигантоклетъчен тумор на костта, остеокластом
ОО	остеоид остеом
ХБ	хондробластом
ФД	фиброзна дисплазия
НОФ	неосифициращ фибром
ЕОГ	еозинофилен гранулом
ВКГ	вътрекостен ганглион
ДХК	доброкачествен хистиоцитом на костта
ХМФ	хондромиксиоден фибром
СКЗ	синтетични костни заместители
СРС	калциевофосфатни цименти
НА	хидроксиапатит
$\beta$ -ТСР	бета трикалциев фосфат
ТСР	трикалциев фосфат
ВСР	бифазен калциев фосфат
ДКТ	доброкачествени костни тумори
ТПЗ	тумороподобни заболявания
MSTS	Мускуло Скелетна Туморна Асоциация

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Различни лечебни методи са предложени и използвани за лечение на доброкачествените костни тумори и тумороподобни заболявания като аневризмална костна киста, солитарна костна киста, неосифициращ фибром, енхондром, хондробластом, остеокластом, еозинофилен гранулом, фиброзна дисплазия и др. Избраният начин на лечение се определя от диагнозата, локализацията на лезията, възрастта на пациента, взаимодействието с епифизарните зони и рентгенологичния стадий.

Най-честата техника, използвана при лечението на доброкачествените костни тумори и тумороподобните лезии е кюретажът, последван от костно присаждане. Три са основните типове костни заместители – автографти, алографти и синтетични костни заместители. Успешната инкорпорация на присадъка в дефекта зависи от способността на материала да произведе нова костна формация и да осигури скеле за остеогенезата (Beaman, 2006) [30]. Хирургът има избор измежду разнообразие от костни присадъци, включващо автоприсадъци, алоприсадъци или синтетични материали за запълване на широките дефекти, получени след кюретажа. Човешката кост е метаболитно активен орган, който е подложен на продължително ремоделиране през целия живот. Костният ремоделиращ цикъл включва комплекс серии от последователни стъпки (двойката костобразуване и костна резорбция). Тези процеси са също така самовъзстановяващи се механизми и продължават да контролират промяната и замяната на костта по време на растежа и при последващи наранявания като фрактури и микротравми. Костният баланс е различен между старата резобирана и новоформираната кост. Различните графт материали използват различни процеси за постигане на костна реконструкция в рамките на приемната кост. **Остеогенезата** включва трансплантация на остеогенни прекурсорни клетки в дефекта, давайки нова костна формация, процес, който е специфичен за спонгиозните, кортикалните или васкуларизираните костни присадъци (Greenwald AS, 2001, Urist MR, 1965).

**Остеоиндукцията** включва възстановяване на заобикалящите, плурипотентни клетки, които се диференцират в остеобласти, отчасти с посредничеството на растежните фактори в рамките на костния матрикс.

**Остеокондукцията** настъпва когато имплантът е постепенно резорбиран с остатъчния графт, действайки като скеле за врастване на кост и съдове в дефекта (Veaman, 2006) [30].

Въпреки, че автоложната костна присадка традиционно е считана за златен стандарт, недостатъкът ѝ е определен от Vonnell (1986) като болестен и водещ до липса на достатъчно количество качествен материал. Автогенният костен графт е първият избор при лечението на костните дефекти. Обаче т.нар. донор-сайт асоциираната морбидност и недостатъчното костно количество са ограничения в клиничното приложение. Алогографтите могат да предоставят достатъчно количество за запълване на костните дефекти, но водят до рискове от трансмисивни заболявания и други инфекции, и несигурно качество на материала. Те не могат да осигурят непосредствена постоперативна механична сила. Костните заместители, композирани от НА са алтернативен материал за избягване на този риск.

Вследствие на недостатъците на автографтите и алогографтите синтетичните костни заместители (СКЗ) все повече се употребяват в костните реконструктивни техники [144]. Керамиката и деминерализирания костен матрикс са основните съставки на синтетичния костен графт. Калцият хидроксиапатит керамика (СРС) например, е използван в областта на ортопедията през последните две десетилетия в Япония [170]. Вследствие на недостатъците на автографтите и алогографтите синтетичните биоинертни материали понастоящем се употребяват все по-често като тяхна алтернатива в костните реконструктивни техники. Калциевият хидроксиапатит (НА) и бета три-калциевият фосфат ( $\beta$ -ТСР) принадлежат към групата на калциевофосфатните керамики и са биосъвместими и остеокондуктивни. Освен това те не съдържат потентни цитокини които биха били контроиндикирани в присъствието на тумор.

В дисертацията описваме лечението на ПКТ и ПТЗ чрез рутинното въвеждане на СКЗ, за първи път в България, и то в такава голяма серия пациенти, анализираме качествата на импланта като отличен костен заместител – биосъвместим, биоактивен, остеокондуктивен, лесен за употреба, и практически в неограничено количество за приложение, безвреден, с възможности за пълно елиминиране на кухини, получени след отстраняване на доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания.

## 2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 2.1. Описание на синтетичните костни заместители

Разнообразие от костни присадки са били използвани за запълване на костни дефекти след отстраняване на костни тумори.

Материали за костна пластика

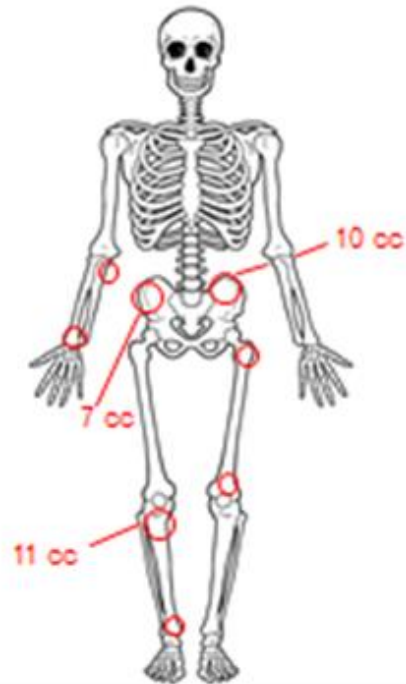
Автоложна кост

- Допълнителна операция
- Недостатъчно количество качествен материал
- Усложнения

Материали за костна пластика

Алоприсадъци

- Риск от трансмисивни заболявания
- Инфекциозни усложнения
- Несигурно качество на материала



Многобройни експериментални изследвания по отношение на използването на биоматериали за костна пластика се появяват в литературата от последните 30 години. Дългосрочните резултати от употребата на керамични импланти за лечение на костните тумори обаче, са малко. Рентгенографските наблюдения показват различния характер на тези керамики в човешката кост.

Калциев фосфат керамиката са синтетични скелета, които се използват в ортопедията от 1980 г. насам [24].

В дисертацията описваме приложението на калциев фосфат за лечение на ПКТ и ТПЗ, чрез запълване на костните кухини, получени след отстраняването на туморната тъкан. Калциев НА може да бъде получен от природни източници, както и при синтетичен процес. Натурален НА може да бъде получен от екзоскелет на морски видове *goniospora* или

може да бъде от говежди произход [27]. Хидроксиапатитът (НА) се получава чрез утаяване и последващо изпичане при температура над 1000°C (съотношение Са:Р е 1.67). Бета-трикалциев фосфат ( $\beta$ -ТСР), който притежава стехиометрия, подобна на аморфни биологични предшественици на костната минерализация, показва молно съотношение Са:Р на 1.5.

Многобройни изследвания са показали, че калциев фосфат керамиките са биосъвместими, биоактивни, и остеокондуктивни.

Първото клиничното приложение на калциев фосфат, довело до успешно възстановяване на костен дефект, е извършено от Олби през 1920 г. [24].

Впоследствие развитието на керамиката като биоматериали за костно възстановяване, имплантиране и аугментация става обект на внимателно изследване.

Въпреки докладите в литературата, описващи клиничната полза от калциеви фосфати керамика за запълване на кухини след ексцизия на костни тумори, данните за дългосрочни резултати на имплантирани керамики са ограничени.

Calcium Phosphate Cement (CPC) в различни форми като гранули, паста и различни геометрични форми се използват все повече като алтернатива за запълване на костни кухини и дефекти. Повечето от тях обаче в началото са били ниско порьозни материали. Напоследък предимствата в CPC – формулировките, във формовъчните и/или инжектабилните форми предлагат подобрена остеокондуктивност и повишена способност на СКЗ за възстановяване на истинската кост. Към днешна дата е разработен набор от самостоятелно втвърдяващ се, ковък, инжектабилен, резорбируем цимент – тип костен заместител, който интегрира минералната фаза, подобно на биологичните апатити и органичната фаза, за да се създаде инжектабилен материал с мокрота и порьозност, позволяващи прогресивно проникване на телесните флуиди през импланта. Комбинацията от тези 2 компонента в рамките на едно медицинско изделие е иновативно и допълнително подобрява привлекателността на синтетичните алтернативи на авто- и алогографтите.

Освен замяна на тези импланти, този тип медицинско изделие отваря нови клинични възможности като:

- Употреба при минимално инвазивна хирургия, което изиска нисък вискозитет, истинска инжектабилност и възможност за достъп до много малки места.
- Подобро свързващи свойства във влажната околна среда в хирургичното поле
- Подобро запълване на кухини на фона на метални импланти.

Калциевофосфатните материали са биосъвместими и с възможности за химическо свързване с костта. Те са широко използвани като възстановяващ материал в хуманната хирургия, защото техният химичен състав е подобен на този на костта. Различни композиции се използват и всяка от тях има различни свойства. Между калциевофосфатните материали са включени:

- НА – хидроксиапатит
- ТСР – трикалциев фосфат
- ВСР – бифазен калциев фосфат, смес в различни отношения от НА и ТСР. НА 60% и ТСР 40% с идея да позволи балансиран резорбция/заместване процес, достатъчно бързо да бъде заместена с кост и още достатъчно бавно да участва в истинския ремоделиращ процес.

На базата на състава си, калциев фосфат може да бъде класифициран като:

- (1) хидроксиапатит (НА)
- (2)  $\beta$ -трикалциев фосфат ( $\beta$ -ТСР)
- (3) двуфазен калциев фосфат смес на НА и  $\beta$ -ТСР
- (4) неизпечен калциев фосфат или калциев апатит  $(Ca,Na)_{10}(PO_4)_6(OH)$ .

Полезността на НА като костен заместител се определя от диаметъра на порите му, взаимосвързаността и съотношението Ca/P. Минимален размер на порите от 100 микрона (за предпочитане 150-200) е оптимален за костния растеж [27].

## 2.2. Механизъм на действие на СРС

СРС са макропорьозни биоматериали със състав, подобен на кристалната фаза на костта. Порестата им структура позволява пълна пенетрация на биологичните флуиди, включително и клетки.

$\beta$ -ТСР е частично разтворен преди преципитацията като апатитни кристали върху НА структура. Тези апатитни кристали, подобно на естествените костни кристали подпомагат клетъчната адхезия да започне естествения резорбтивен цикъл. Ниската степен на разтваряне на НА създава стабилна мрежа или скеле, необходима на клетките да формират кост и резорбция на материала (бързата разтворимост може да доведе до фиброза). Костната формация възниква през материала (импланта) и настъпва едновременно с резорбцията на импланта.

СРС са макропорьозни инжектабилни втвърдяващи се резорбируеми костни заместители. Минералната част позволява формиране на плътна връзка с естествената кост и осигурява разширени остеогенетични свойства. Материалът постепенно се резорбира от клетки, участващи в естествения костен ремоделиращ цикъл. Кондукцията и формирането на минерализирана здрава кост по този начин е осигурено.

Органичната част осигурява влажната среда и порьозността, за да се улесни проникването на телесните течности през импланта и да подобри сцеплението, еластичността, реологичните свойства и инжектабилността. Хистологично изследване е показало, че циментът е остеогенен; почти цялата площ на повърхността му е покрита с кост две седмици след инжектирането. Получената костноциментна смес претърпява постепенно ремоделиране във времето в модел, който е качествено подобен на ремоделиране на нормалната кортикална и пореста кост. Наблюдава се остеокластите да резорбират цимента и обикновено да се свързват с прилежащата формация на нова кост. С увеличаване на времето ин виво, циментът се пробива от малки кръвоносни съдове, заобиколени от периферни ламели на костите и това наподобява твърде много развиващи се Хаверсови системи. Този процес настъпва по-бързо в кората, отколкото в медулата.

Механично изпитване показва, че след осем седмици, тибията, лекувана с цимент достига почти 100% от усуквателната сила на

контралатералната, контролната тибия; тази констатация съответства на хистологичните наблюдения на костното отлагане на цимента и бързо възстановяване на кората. В нито един момент не е присъствала фиброзна тъкан между цимента и костта, и не е имало доказателства за остро възпаление [47].

## **2.3. Епидемиология и преглед на най-често срещаните заболяванията, лекувани със синтетични костни заместители**

### **2.3.1. Солитарна костна киста**

Солитарната костна киста (СКК, unicameral bone cyst, simple bone cyst,) е доброкачествена костна лезия от тумороподобните заболявания при децата и подрастващите. Тя представлява приблизително 3% от всички първични костни тумори и почти винаги възниква през първите две десетилетия от живота, най-често между 4 и 10 годишна възраст [1,109]. Има предоминиране на мъжкия пол (М:Ж = 2:1). Мнозинството от кистите възниква в проксималния хумерус (приблизително 50%) и проксималния фемур (от 18 до 27%).

Рядко повече от една киста може да се появи в един индивид, поради което е и терминът „солитарна“. Терминът еднокамерна предполага, че тя се състои от една камера. Въпреки че, обикновено се открива само една кухина, кистата може да стане многокамерна (мултилокуарна) след счупване, поради образуване на множество костни септи. СКК често са категоризирани като „активни“ и „латентни“, поради близостта им до растежната плочка [1,3,109,125,145]. Киста разположена на по-малко от 0.5 см от физата, е считана за „активна“ и притежава по-голям потенциал за растеж (фиг. 1).



Фиг. 1 ♂ 10 г.



Фиг. 2 ♂



Фиг. 3. Киста, довела до патологична фрактура

Епифизарното участие е рядко, но ако е представено, следва да се счита като агресивна форма на една „активна лезия“ [1,3,109]. Киста развиваща се далеч от растежната плочка се счита за „латентна“ и теоретически има по-малък потенциал за нарастване (фиг. 2). В действителност обаче, латентните кисти продължават да имат растежен потенциал и могат неочаквано да рецидивират във времето, след лечението на младия индивид. След настъпване на скелетната зрялост е необичайно солитарните костни кисти да рецидивират или да прогресират.

#### Етиология

Причината за СКК остава неизвестна [101,102,161]. СКК представляват доброкачествени лезии със значителен процент на рецидиви след лечение. [22,25,107,109].

#### Клинична картина

Клинично кистите протичат безсимптомно и се откриват инцидентно, например при рентгенография на белите дробове или по друг повод. Почесто обаче, причина за тяхното диагностициране е болки или опипване на подутина. Болката е слаба и се дължи на патологични микрофрактури. Друг начин за откриване на кистите е патологична фрактура, възникваща при незначителна травма [22,25,109] (фиг. 3). Тези фрактури се появяват при 90% от пациентите и се лекуват лесно, въпреки че кистите – не [107]. След тях преждевременно затваряне на епифизите се съобщава при близо 10% от пациентите [69,108,158].



Фиг. 4. Симптом на “потъналия фрагмент” – симптом на Raynolds

### Диференциална диагноза

Диагнозата обикновено може да бъде поставена на базата на наличието на характерните рентгенови данни[159]. Други увреждания, като аневризмалната костна киста, моностотичната фиброзна дисплазия и атипичния еозинофилен гранулом могат да бъдат взети пред вид при диференциалната диагноза.

### Лечение

Общо схващане в лечението на солитарните костни кисти при децата е, че щом патологичната фрактура се излекува, кистата също има отличен шанс за спонтанно оздравяване. Въпреки това повечето изследователи на този феномен са открили, че вероятността за спонтанно излекуване на кистата след патологична фрактура е много ниска – под 5 % [22,57,161]. Лечението на кистата трябва да се предприеме веднага след като фрактурата е оздравяла. Свръхлечението при скелетно зрели хора трябва да се избягва. Ако кистата е с достатъчно дебел кортикалис и е разположена най-проксимално, периодично наблюдение може да е всичко, което е необходимо.

Лечебният подход е по-агресивен за СКК при по-малки деца или при скелетно зрели индивиди, когато кистите са локализирани в подложени на натоварване кости на долните крайници. В тези случаи се планира дефинитивно лечение на кистата с цел превенция на бъдещи фрактури и възможни свързани усложнения (скъсяване, дължащо се на блокиране на растежа или деформация [73,108].

Лечебните модалности включват инжекции с кортизон в кистата[17], инжектиране на автоложен костен мозък, множествоно пробиване и дрениране на кухината[153,161], и кюретаж с последващо запълване с костни присадъци. През последните 10 години ние успешно използваме за имплантат хидроксиапатит (фиг. 5).



Фиг. 5. Киста, лекувана с хидроксиапатит, ♂ 14 г.

Успешното лечение на кистите след инжектиране на methylprednisolone acetat е докладвано от Scaglietti и колеги през 1979 г. [146]. Те съобщават благоприятни резултати в 90% от лезиите и заключават, че лечението с кюретаж е рядко необходимо. Въвеждат се от 40 до 120 мг (1 до 3 мл) стероид на всеки 2 месеца, изисквайки между 2 до 5 инжекции, като 3 е обичайният минимален брой, за да се получи излекуване. Контролни рентгенографии се правят на всеки 2 до 3 месеца за оценка на лечението. Доказателството за излекуване на лезията включва намаляване на размера ѝ, задебеляване на кортикалиса, ремоделиране на околната кост и повишена вътрешна плътност (напр. матово стъкло, осификация).

Напоследък интересът към инжектирането на други материали, стимулиращи оздравяването, доведе до успешна употреба на автоложен костен мозък [46,101,102,125]. Docquier и Delloye докладват успешна кистична регресия в 15 от 17 случаи след единично инжектиране на костен мозък с 12 % рецидиви в следващия 3 годишен период. Колаген,

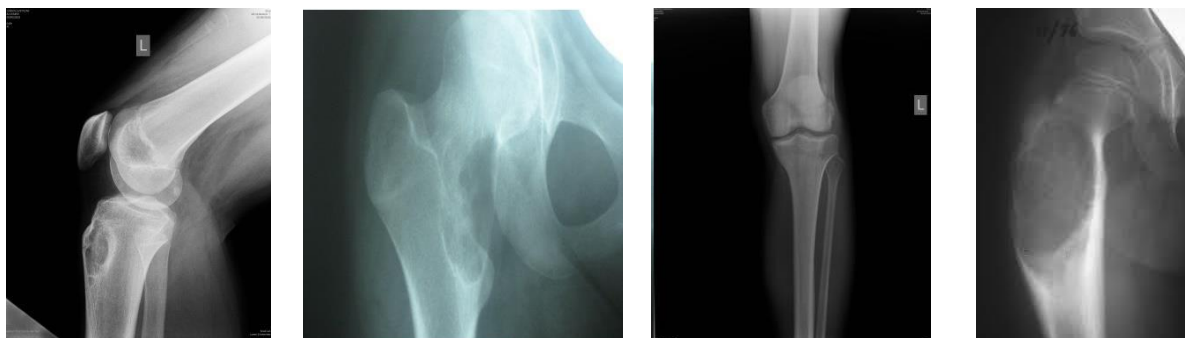
демнерализиран костен матрикс, калциев фосфат (гранули, паста) са други инжектабилни материали, които са предмет на изследване [85,94,142]. Killian и колеги представят при малка серия от 11 пациенти 9 случая с пълно оздравели кисти, след лечение с демнерализиран костен матрикс, без рецидиви в следващия 2 годишен период [85]. Rongraft и Kling докладват пълно оздравяване на 16 от 22 кисти, с 5 рецидива в следващия 4 годишен период [142].

Съобщава се и успешна перманентна декомпресия с поставяне на канюлирани винтове и еластични титанови интрамедуларни пирони за създаване на връзка между канала в няколко посоки чрез един кортикален отвор [22] Все пак при някои кисти е необходимо да се извърши кюретаж, последван от костно присаждане. Пациенти с дислоцирани патологични фрактури на бедрената кост се нуждаят от открито наместване и вътрешна фиксация. По време на фиксацията се извършва също кюретаж на кистата и костна трансплантация. С успех се използват също и други материали – кубчета високопоръзен хидроксиапатит и трикалциев фосфат керамик [23, 79]. Остеосинтезата в областта е затруднена, както поради липсата на здрава кост, така и при случаи на лезии в непосредствена близост до физата. В тези случаи метод на избор е тракцията с последващо оперативно лечение на кистата.

### **2.3.2. Аневризмална костна киста**

Аневризмалната костна киста е солитарна агресивна лезия, обикновено локализирана в метафизите на дългите кости. Принадлежи към тумороподобните заболявания. Среща се много по-рядко от солитарната костна киста, с честота 1% от всички ПКТ, като в почти 70% засяга пациенти на възраст от 5 до 20 г. Половината от всички лезии са във второто десетилетие, макар че има кисти открити и в кърмачета [52,77,95,108,126]. Полът няма значение (М:Ж=1:1).

АКК може да се развие навсякъде в скелета, а също може да се появи и в меките тъкани. Едни от най-честите локализации са в дългите кости (фиг. 6. а, б, в, г), също и таза (фиг.7, фиг. 8 и фиг. 9).



Фиг. 6. а)

б)

в)

г)



Фиг. 7.



Фиг. 8.

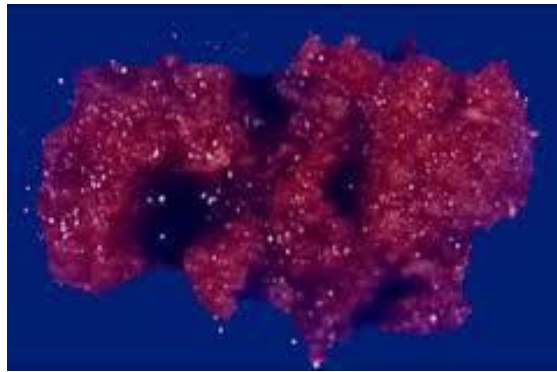


Фиг. 9.

Макар че, обикновено поражява метафизата, АКК може случайно да прекоси физата и да навлезе вътре в епифизата, или да разрастне към диафизата.

АКК представляват или първична неоплазма или вторична реакция (артериовенозна малформация) към деструктивния ефект на базов първичен тумор. Развитието им е свързано с генетични аномалии [36,149] - инсулиноподобен растежен фактор може да играе роля в патогенезата. В някои случаи състоянието може да бъде наследствено [96]. Смята се, че в 65% аневризмалната костна киста е първична, а 35% - вторична на базата на други лезии [31,32,97,149,152]. Описани са и случаи на вторично развитие на аневризмална костна киста на базата на фиброзна дисплазия в областта на проксималния фемур [50,112]

Аневризъмалните костни кисти имат потенциал за бързо нарастване и деструктиране на костта, като в областта на проксималния фемур са потенциално по-агресивни. Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез биопсия, тъй като образнодиагностично аневризъмалната костна киста може да имитира телеангиектатичен остесарком [49,161]. Макроскопски кистата се състои от мека червеникавокафява, обилно кървяща тъкан (фиг. 10).



Фиг. 10. Макроскопски изглед на ABC

#### Клинична картина

Проявява се с локализирана лека болка от няколко седмици или месеци. Рентгенова картина

Описани са 3 фази от АКК (109):

В инициалната фаза (1) е налице малка ексцентрична лезия или просто повдигане на периоста, без доказателства за интрамедуларна деструкция. В тази фаза повечето пациенти нямат оплаквания. Средната фаза (2) е период на бърз, деструктивен растеж и се характеризира с изключително лизиране на костта, фокална кортикална деструкция и оформяне на т.нар. триъгълник на Codmann (периостална осификация в ъгъла на разширената кост). През тази фаза АКК може да бъде сбъркана с агресивна малигнена лезия. В последната фаза (3) на стабилизиране кистата расте по-бавно и периостът разполага с достатъчно време да образува нова кост. Лезията се представя с ексцентрична или възможно концентрична, ясно ограничена експанзия с трабекуларна или пенестоподобна интрамедуларна изява и склероза на околната тъкан[109]. Диференциална диагноза - атипичния остесарком и телеангиектатичния остесарком.

## Лечение

Кюретаж, последван от костно присаждане е стандартно лечение на кистата в продължение на много години [49,132,161,173]. За съжаление това заболяване е с висока честота на локални рецидиви (14% до 59%) след кюретаж [109,110]. Честотата на рецидивите е в пряка зависимост от възрастта (под 15 години), централно разположена лезия и непълен кюретаж. Рецидивите се лекуват със същия подход, както първичната лезия[49]. Като цяло обаче, допълнителната терапия като циментация, криотерапия или емболизация трябва да се обмисли заедно с кюретажа (фиг.11).



Фиг. 11.

Циментация с полиметилметакрилат, последвано 4 до 6 месеца след отстраняване на костни присадъци, се докладва като по-ефективно от кюретаж и костно присаждане [127,128]. Криотерапията като допълнение на кюретажа и костната трансплантация също увеличава вероятността за оздравяване. Емболизацията се използва като единствено лечение за АКК и много по-често преди хирургията, с цел прекъсване васкуларизацията на лезията. Rossi и съавт. (2010) представят случай на 5-годишно момиче с аневризмална костна киста в областта на проксималния фемур с последващо патологично счупване, като лечението включва две селективни транскатетърни артериални емболизации [143].

При кюретажа винаги трябва внимателно да се предпазва растежната плочка. Рискът от злокачествена трансформация е много нисък, с изключение на случаите с предшестващо лъчелечение [112].

Лъчелечение се използва при някои аневризмални кисти, особено тези, при които емболизацията не е успяла, които са рецидивирали, неоперабилни, труднодостъпни [44,45,132,161]. За лечение на труднодостъпните кисти напоследък приложение намира и Denusomab, самостоятелно или като адювантна терапия на третираните хирургично.

### **2.3.3. Фиброзна дисплазия**

Терминът фиброзна диспазия първоначално е предложен от Listenstein през 1938 г. Той, заедно с Jaffe, McCune и Albright, описват това заболяване на костта, както и други извънскелетни аномалии, с които понякога е свързано. Тяхната дефиниция остава сред най-точните за фиброзната дисплазия – доброкачествено, нефамилно заболяване, характеризиращо се с интрамедуларно разрастване на костнофиброзна тъкан в една или повече кости. Принадлежи към тумороподобните заболявания на костите. Среща по-често при момичета, особено полистоточните форми.

#### Класификация

Общо взето фиброзната дисплазия може да бъде класифицирана в една от трите категории. Моностотична фиброзна дисплазия, полистотичната форма – много по-честа и се развива в повече кости[98]. Понякога една част на тялото (в частност една от дългите кости на тялото) може да е по-тежко засегната, водейки до деформитет и разлика в дължините на крайниците [109,161]. Третата категория-полистотична форма с ендокринни нарушения, е най-рядката.

Триадата от ранен пубертет, кожа тип café au lait и полистотична фиброзна дисплазия е известна като синдром на McCune-Albright (или само Albright)[1,2,98,109,145].

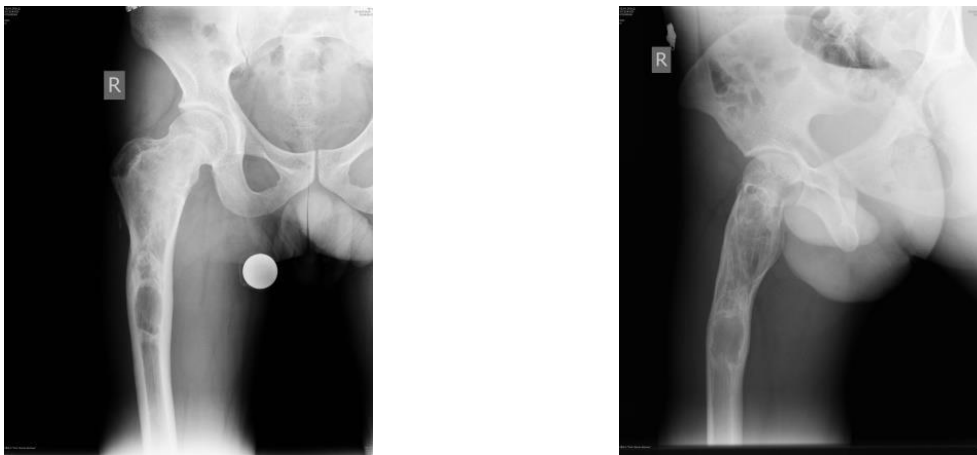
#### Етиология

Точната причина за развитието на заболяването е неизвестна[1,109].

#### Клинична картина

Моноосалната фиброзна дисплазия може да е напълно асимптоматична и често се открива като случайна рентгенова находка при травма. Може да се прояви с болка и подутина в областта на поражението.

Деформацията е характерен белег на заболяването, като зависи от локализацията и давността на протичането. Скелетните промени са обикновено по-тежки при полистотичната форма (фиг. 14) и могат да се дължат на болка, подутина, деформация, несъответствия в дължините на крайниците. Класически пример за това е бедрената кост, която се изкривява във варус при лезия в проксималната метафиза (тип „овчарска гега“- shepherd’s crook) (фиг. 12. а, б), в резултат на повтарящи се микрофрактури и се съпровожда с болка и видимо скъсяване на крайника [62].



Фиг. 12. а, б. Фиброзна дисплазия в бедрената кост, довела до деформация тип “овчарска гега“

Нерядко първият симптом при фиброзната дисплазия е патологичната фрактура (фиг. 13), по-често при полистотичната форма (фиг. 14. а), с пикова честота през първото десетилетие от живота, последвана от спад след това [50,98].



Фиг. 13.

Злокачествената трансформация на фиброзната дисплазия е рядка, но се наблюдава.

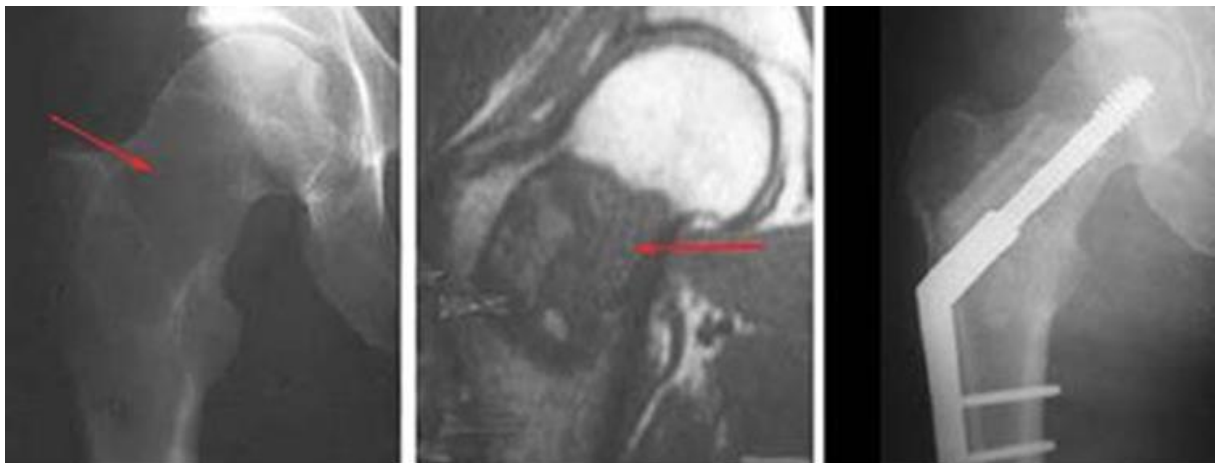
Рентгеновата картина е разнообразна. Заболяването се проявява като добре ограничена лезия в метафизата или диафизата на костта, с вид на „матирано стъкло” (фиг. 14. б). Кортексът е изтънен, леко раздут, но непрекъснат. Липсва периостална реакция[1,71,108,145].



а) Полистотична форма на фиброзна дисплазия

б) тип „матово стъкло“

Фиг. 14.



Фиг. 15.

Диференциална диагноза се прави със солитарна костна киста, хондромиксоиден фибром, болест на Paget, хиперпаратиреоидизъм,

хистиоцитоза или енхондром[1,71,109,145]. При полистотичната фиброзна дисплазия рентгенографията е достатъчна за поставяне на точна диагноза.

### Лечение

Биопсията понякога е необходима за потвърждаване на диагнозата. При асимптоматичните форми хирургично лечение не се налага. То намира място при повтарящи се патологични фрактури, при значителна или прогресивна деформация, причинена от лезията, при персистираща болка. Фрактурите, както и заплашващи такива, се препоръчва да бъдат лекувани с интрамедуларна фиксация, когато е възможно[98]. Деформациите най-често се коригират чрез остеотомии с вътрешна фиксация. Поражения в натоварените зони се кюретират и запълват с присадъци. При полистотичните форми оперативното лечение е етапно. Внимателна оценка изискват лезиите в проксималната бедрена метафиза, водещи до увреди и дестабилизация на тазобедрената става. Някои автори препоръчват опити да се увеличи здравината на костта като допълнение на мястото на вътрешната фиксация (фиг. 15). Enneking и сътрудници препоръчват кортикален присадък при укрепване на проксималната бедрена кост [50]. Приложение намира и лечението с бифосфонати (Fosamax – 35мг седмично при деца).

### 2.3.4. Енхондром

Интрамедуларните солитарни енхондроми са относително чести и съставляват около  $\frac{1}{4}$  от всички доброкачествени тумори. За разлика от множествената енхондроматоза, която се диагностицира с голяма честота през детството, солитарният енхондром се среща обикновено през второто десетилетие на живота [1,3,45,109], а възрастовият пик е около 35 години.

Това е един от най-честите ПКТ и ТПЗ с честота 10.4 % от тях. Развива се главно вътрекостно в метафизите и метадиафизите на тръбестите кости и затова се означава като енхондром (фиг. 16).



Фиг.16. Енхондром ♀ 9 г.

В таза почти не се среща, а честотата му във фемура е 4.1%.

Енхондромът се среща във възрастта между 10 и 50 г. и може да се появи във всяка кост с хрущялен произход. Най-чест е обаче в късите тръбести кости на ръката – единичен и множествен (болест на Ollier, фиг. 17. а, б).



а)



б)

Фиг. 17. Болест на Ollier ♂ 18 г.

Двата пола са засегнати еднакво[1,2,44,71,109,145].

### Клинична картина

Енхондромите се протичат с бедна симптоматика. Когато солитарният енхондром е в проксималния фемур, по подобие на локализациите му и в другите дълги тръбести кости, той обикновено е в латентно състояние, без рядко води до болки и костна подутина. Често се открива случайно при травма или патологична фрактура.

### Рентгенова картина

Лезията е локализирана в метафизите или метадиафизите на тръбестите кости и се проявява като централно разположено просветляване. Повечето поражения са с размери от 3 до 4 см, в диапазон от 1 до 8 см [1,44,71,109]. Калцификатите в тумора са важен отличителен белег – точковидни или на групи. В дългите тръбести кости калцификацията може да е по-силно изразена, което да направи трудна диференцията между енхондрома и костния инфаркт. При последния калцификатите са периферно разположени и отделят здравата от некротичната кост, докато тези в енхондрома са централни [38,109,145].

Диференциална диагноза – хондромиксоиден фибром, солитарна и аневризмална костна киста, фиброзна дисплазия, хондросарком.

### Лечение и прогноза

Ако при проследяване на пациент със солитарен енхондром посредством серийни рентгенографии лезията остава рентгенологично стабилна, не е необходима оперативна интервенция [113]. Ако обаче, нараства и стане симптоматична, се препоръчва операция – щателно кюретиране на туморната тъкан и последваща костна трансплантация, което обикновено води до излекуване. Широка ексцизия en bloc не е оправдана, поради риска от развитие на следоперативен функционален дефицит. Въпреки това могат да се появят рецидиви много години след операцията (фиг. 18 а, б, в, г), като техният процент в дългите тръбести кости остава нисък.

Рискът от злокачествена дегенерация на солитарния енхондром е рядък в детската възраст [161].



♀ 18 г.      3 мес. постоп.      12 мес. постоп.      3 г. 4 мес. постоп.-рецидив

Фиг. 18. а), б), в), г) ♀ 18 г.

Енхондромите в таза, лопатките, гръдната кост, прешлените, както и в проксималните части на дългите тръбести кости са с по-голяма вероятност за злокачествена трансформация в зряла възраст, ако такава настъпи поведението е както при хондросарком[44,45,49].

### 2.3.5. Хондробластом

Описан е от Codman през 1931 г. като епифизарен хондробластен гигантоклетъчен тумор, а се отделя от голямата група на гигантоклетъчните тумори като самостоятелна единица от Н. Jaffe и L. Lichtenstein в 1942 г[1,2,44,45,109,145].

Рядък бластом с честота на разпространение 0.5-2 % от всички първични костни тумори и тумороподобни заболявания. Пиковата възраст, в която се появява, е второто десетилетие. Мъжете боледуват два пъти по-често от жените. Туморът се локализира в епифизата на фемура и тибията, раменната кост, тазовите кости, разположен е ексцентрично. Възможно е наличие на малки острови от синкав до бял хондроид (фиг. 19).



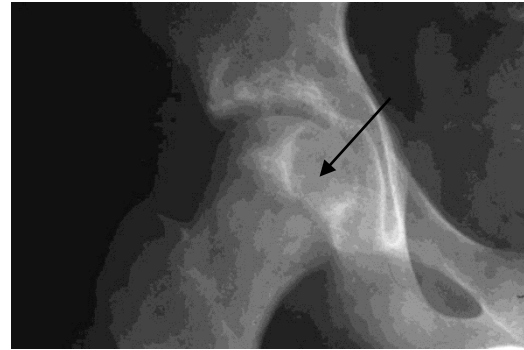
Фиг. 19. Хондробластом – макроскопски изглед.

## Клинична картина

Най-честите локализации на хондробластома са проксималния хумерус, дисталния фемур, проксималната тибия. Описани са и мултифокални форми на тумора, както и неепифизарни локализации (фиг.20) в дългите кости. Симптомите обикновено се изразяват в слаби болки. Поради епифизарната локализация на лезията, съседната става може да е с оток и с ограничен обем на движение.



Фиг. 20.



Фиг. 21.

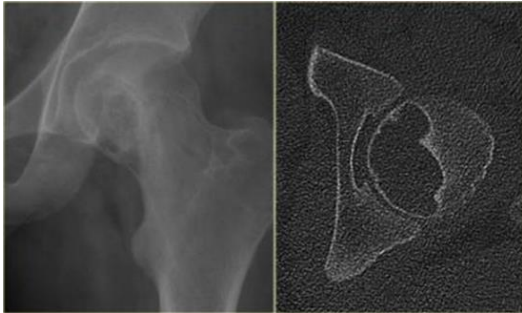


Фиг. 22.

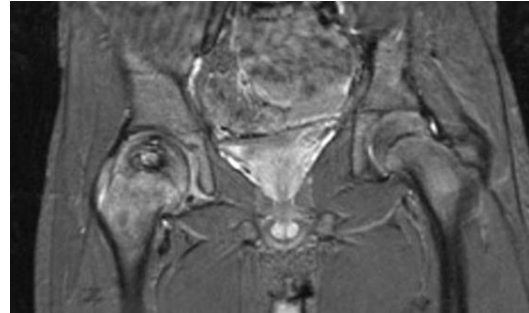
## Рентгенова картина

Хондробластомът обикновено се локализира в епифизата (фиг. 21, 22), но може да се разшири и в метафизата. Лезията е ексцентрична, включваща по-малко от половината от цялата епифиза и рядко я раздува [1,14,165]. Ограничена е от фина склеротична зона, с малки точковидни калцификати в тумора, като съседната физа е ясно представена при поставяне на диагнозата. Ако всички тези белези са налични, то рентгенографията е патогномонична за хондробластома [1,3].

КТ ясно показва степента на увредената епифиза, близостта на тумора с физата и субартикуларната повърхност (фиг. 23).



Фиг. 23.



Фиг. 24.

ЯМР [145,174] е от полза с описание на често срещания оток на съседните меки тъкани и костния мозък (фиг. 24). Това позволява да се постави по-точна диагноза и да се избегне объркване с инфекция или агресивни неоплазми.

#### Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза-гигантоклетъчен тумор, енхондром, синовиални лезии (пигментен вилонодуларен синовит, ревматоиден артрит) и атипично локализиран еозинофилен гранулом.

#### Лечение

Обикновено хирургичното лечение чрез кюретаж до пълно отстраняване на тумора често пъти е успешно [1,49,68,138]. Хирургът трябва да е особено внимателен да не увреди ставната повърхност или физата при незрял скелет. Дефектът се запълва с автогенна или алогенна кост [14]. Ако туморът е непосредствено под ставния хрущял, адекватната ексцизия понякога изисква отстраняване и на части от ставния хрущял. В този случай артроскопията може да се използва като спомагателен метод при изрязване на лезии в проксималния фемур [164].

Въпреки, че съществува риск от рецидив след интракапсуларен кюретаж, има докладвана 80% успеваемост след хирургичната процедура [165].

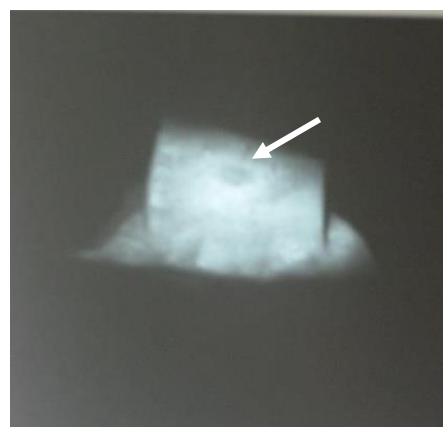
Някои хондробластоми могат да дадат далечни белодробни или мекотъканни метастази [74,76,121].

### 2.3.6. Остеоид остеом

Остеоид остеомът е описан като отделна нозологична единица от Jaffe през 1935 г. По-ранни съобщения са го определяли като склерозиращ несупуративен остеомиелит, остеомиелит на Garre, локализиран или кортикален костен абсцес. Остеоид остеомът е солитарна, доброкачествена, болезнена лезия на костта. Отнася се към туморите с костообразуване. Характеризира се с наличие на „нидус“ (гнездо) (фиг. 25 и фиг. 26) с размери 1.5 до 2 см, състоящ се от остеоид, остеоласти и фиброваскуларна строма [1,3,44,109,145]. Заобиколен е от плътна реактивна кост. Остеоид остеомът е относително честа, бенигна костна лезия, превишавана по честота само от остеохондрома и неосифициращия хондром [53]. Представлява приблизително от 10% до 11% от доброкачествените костни тумори и от 2% до 3 % всички първични костни неоплазми, доказани хистологично. Среща се в детската и юношеската възраст. Мъжете боледуват два пъти по-често.



Фиг. 25. „Нидус“ в големия трохантер на бедрената кост



Фиг. 26. „Нидус“ след блок резекция

Етиологията на тумора остава неизвестна, но са докладвани случаи в братя и сестри [86].

#### Клинична картина

Пациентът с остеоид остеомът обикновено съобщава за анамнеза с тъпа, локална над региона на засегнатата кост болка. Тя може да се явява в продължение на няколко месеца, дори и година, като първоначално е периодична и сравнително слаба, но постепенно придобива постоянен характер. Има тенденция да се усилва през нощта!/ и се повлиява добре

след приемане на салицилати (Аспирин) или нестероидни противовъзпалителни лекарства[1,2,111]. Най-често засегнат е долният крайник, особено метафизатата или диафизата на фемура или тибията (50% от случаите). Мултицентрични лезии също са наблюдавани [65,175]. Понякога туморът е разположен периартикуларно или даже има интраартикуларна локализация [15,54,160]. Въртежната локализация на лезията (напр. шийката на бедрената кост) (фиг. 27) често води до синовит на ставата и ставен излив, проявяващи се с контрактури, щадяща походка, мускулни хипотрофии при продължителна генеза [15,70].

### Рентгенова картина

Рентгеновият образ зависи от местоположението на остеоид остеома в костта. В повечето случаи лезията е интракортикална и се проявява като окръглено просветляване, което рядко надвишава 1 см в диаметър. Порядко локализацията е интрамедуларна, субпериостална, периартикуларна и интраартикуларна [1,3,84,109,145,160] (фиг. 28). В тези случаи не възниква реактивно образуване на кост около огнището. В неговата централна част понякога се наблюдават калцификати. Ако при локализация в бедрената шийка диагнозата се забави с няколко месеца, вторични промени в областта, като например, разширяване на шийката и намалена височина на бедрената епифиза, също могат да бъдат наблюдавани [65,175]. Ако обикновената рентгенография не е достатъчна да се постави правилна диагноза, лезията е с атипична локализация, липсва реактивната склероза на костта, са необходими други образни изследвания. Подозира ли се остеоид остеома, но рентгенографията не го демонстрира ясно, е полезна костната сцинтиграфия с Technetium 99 m, която почти винаги отчита повишено натрупване на радиоизотопа в нидуса. От полза за диагнозата е и КАТ с тънки срезове (1 до 2 мм), но значението ѝ намалява при локализация на огнището в спонгиозата на костта, поради липса на реактивна остеосклероза [33].

Локализацията на остеоид остеома в областта на таза е извънредно рядка [33](фиг. 29).

ЯМР също е от полза, особено при периартикуларни и интраартикуларни локализации) (фиг. 30, 31).



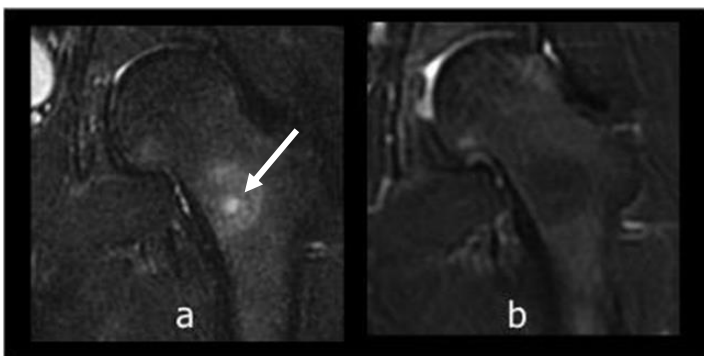
Фиг. 27. ♀ 12 г. вътреставно разположен „нидус“



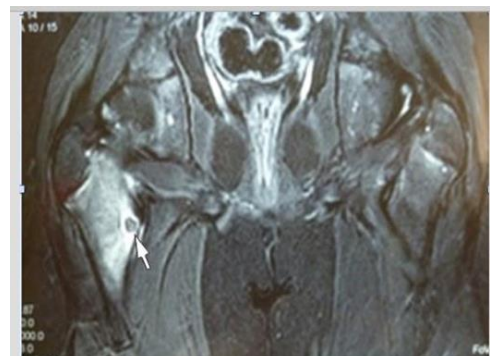
Фиг. 28. ♀ 10 г.



Фиг. 29.



Фиг. 30.



Фиг. 31.

Оперативното лечение включва перкутанна радиочестотна термокоагулация, перкутанна интерстициална лазерна фотокоагулация, перкутанна ексцизия след трепанация на костта, или отворени хирургични процедури[80]. При деца и подрастващи се препоръчва криоаблация под КТ контрол[175]. При всички случаи лечението е насочено към отстраняване на нидуса. Това може да бъде постигнато чрез кюретаж или блок резекция. Резултатът от операцията е налице още на следващия следоперативен ден и се проявява с пълно изчезване на болката[1,44,49,161]. При необходимост дефектът може да се запълни с костни присадъци или хидроксиапатит, или да се приложи вътрешна фиксация с цел предотвратяване на фрактури. Не са наблюдавани случаи на малигнена трансформация.

### **2.3.7. Хондромиксоиден фибром**

Значението на този рядък представител на костните тумори се състои в това, че той лесно бива смесван с хондросарком, което е изключително важно за болните. Среца се с честота 1% от всички ПКТ и ТПЗ, наблюдава се до 30-годишна възраст. Засяга обикновено метафизата в съседство с епифизата на фемура, тибията (най-често) и фибулата и рядко костите на ръката, стъпалото и таза и се отличава с плътна консистенция[1,2,44,109,145,161].

#### Клинична картина

Проявява се с непостоянни болки, дискретна подутина, болезнена при натиск.

#### Рентгенова картина.

Тя е много характерна – налице е овален или закръглен дефект в метафизата или метадиафизата с диаметър 3-4 см, ограничен с реактивна склероза от съседната кост (фиг. 32). Кортексът е отчасти или напълно лизиран и костта изглежда като „отхапана” (фиг. 33). Калцификатите, характерни за другите хрущялни тумори, тук липсват.

Диференциална диагноза – хондром, хондросарком, неосифициращ фибром.

#### Лечение

Преди то да се започне е необходимо да се извърши биопсия. Операцията е метод на избор и се състои в прецизно кюретиране на лезията и запълване на кухината с трансплантати. Хондромиоксидният фибром притежава значителен потенциал за рецидиви[1,2,161]. Те могат да достигнат до  $\frac{1}{4}$  от оперираните случаи. Има описани и малигнени дегенерации[1,109,145].



Фиг. 32. Фина склероза около лезията



Фиг. 33. Костта е като „отхапана“

### 2.3.8. Неосифициращ фибром (метафизарен костен дефект, fibroma non osteogenes)

Неосифициращият фибром е сравнително често срещано костно поражение в ДТК при деца и юноши[1,3,44,71]. Лезията е добре ограничена единична фиброза пролиферация. Предпочитана локализация е фемурът, на второ място – тибията. Поражението се среща в 75% във втората декада от живота, отношението мъже:жени е 2:1. Открива се в цели 35% от всички деца. Патогенезата на заболяването е неизвестна.

#### Клинична картина

Тя е оскъдна, обикновено асимптоматична. Неосифициращият фибром се открива като случайна находка на рентгенограма, извършена главно по повод на травма или патологична фрактура[1,3,16,109,. Рядко заболяването предизвиква болка, дори при обширни дефекти, заемащи целия напречник на костта. Понякога може да доведе до патологична фрактура.

#### Рентгенов образ

Той е толкова характерен, че когато се познава, диагнозата е лесна.

Поражението е винаги в ДТК (бедро, тибия, фибула, по-рядко – раменната кост), разположено е ексцентрично в метафизата, на разстояние от растежната плочка. Има облаковиден изглед, с фина полициклична склеротична граница откъм костномозъчния канал. По правило периостална реакция липсва [1,3,16,44,145](фиг. 34, 35, 36).



Фиг. 34.



Фиг. 35.



Фиг. 36.

Диференциална диагноза – хондромиксоиден фибром, солитарна костна киста, фиброзна дисплазия, остеокластом, циркумскриптен остеомиелит.

#### Лечение и прогноза

Метафизарният костен дефект нормално регресира спонтанно в продължение на месеци или няколко години, в зависимост от големината му. Поради това обикновено не изисква лечение. Дефинитивна индикация за лечение е болка, заплашваща или вече настъпила патологична фрактура на засегнатата кост. То се изразява в щателно кюретиране на фиброзната тъкан и запълване на дефекта с костни присадъци – алогенни (от костна банка), автогенни или синтетични костни заместители[1,3,49,161].

#### **2.3.9. Вътрекостен ганглион (юкстаартикуларна костна киста)**

Съгласно дефиницията на СЗО вътрекостният ганглион е нетуморна, остеолитична епифизарна лезия. Развива се в близост до някоя става, най-често глезенната и то в медиалния малеол, около коляното, в илиачната кост, над ацетабулума. Съседната на огнището става рентгенографски остава непроменена. Кистата обикновено е единична, характерна е за средната възраст (75% от пациентите са на възраст 20-59 г.) и няма

предпочитания към пола.

Хистогенезата е неизвестна.

Клинична картина

Тя е бедна и се проявява с болки в обалстта на поражението и при натоварване. При натиск има лека болезненост[1,9,26,145].

Рентгенова картина

Вътрекостният ганглион има типичен рентгенов образ, който се проявява с добре дефинирано овално или циркулярно остеолитично огнище, обикновено разположено ексцентрично в края на дългите кости, близо до изтънен и понякога раздут кортекс. Предилекция е тибиялният малеол. Дефектът е ограничен със склеротична кост (фиг. 37. а, б).



Фиг. 37. а)



Фиг. 37. б)



Фиг. 38.

Диференциална диагноза – хондром, аневризмална костна киста, хондробластом, неосифициран фибром, хондромиксоиден фибром[1,2,26].

Лечение

То е оперативно – изстъргване на огнището и запълване с костни трансплантати (фиг. 38, фиг. 39. а, б). Рецидиви настъпват по изключение[1,26].



а)

б)

Фиг. 39.

### 2.3.10. Еозинофилен гранулом (*granuloma eosinophyle*)

Това е най-често срещата форма (60-80%) на хистоцитозата Х. Според Jaffe (1972) еозинофилният гранулом е най-лекият вариант на хистиоцитозата, болестта на Hand-Schuller-Christian – хронично дисеминирана, а на Letterer-Sive – остро дисеминирана и най-тежка форма.

Етиологията е неизвестна

Солитарният еозинофилен гранулом представлява 2.2% от всички ПКТ и ТПЗ[1,109,145]. Среща се главно в детската и юношеската възраст (5-10 г.) и изключително рядко в черната раса. Отношението мъже:жени е 2:1. С изключение на костите на ръцете и ходилата, всяка кост може да бъде засегната. Срещат се единична и множествени форми. Най-често се засягат костите на черепа (50%), мандибулата, ребрата, прешлените, дългите кости (раменна и бедрена) - 15%.

Клинична картина

Основни симптоми са локална болка, подутина без затопляне.

Лабораторни данни. Рядко се наблюдават левкоцитоза, еозинофилия, ускорена СУЕ.

Рентгенова картина

Тя е разнообразна и неспецифична. В дългите кости лезията се открива в метафизите и диафизите като централно разположено огнище с резки граници или по-рядко като „проядено от молци”. Може да причини

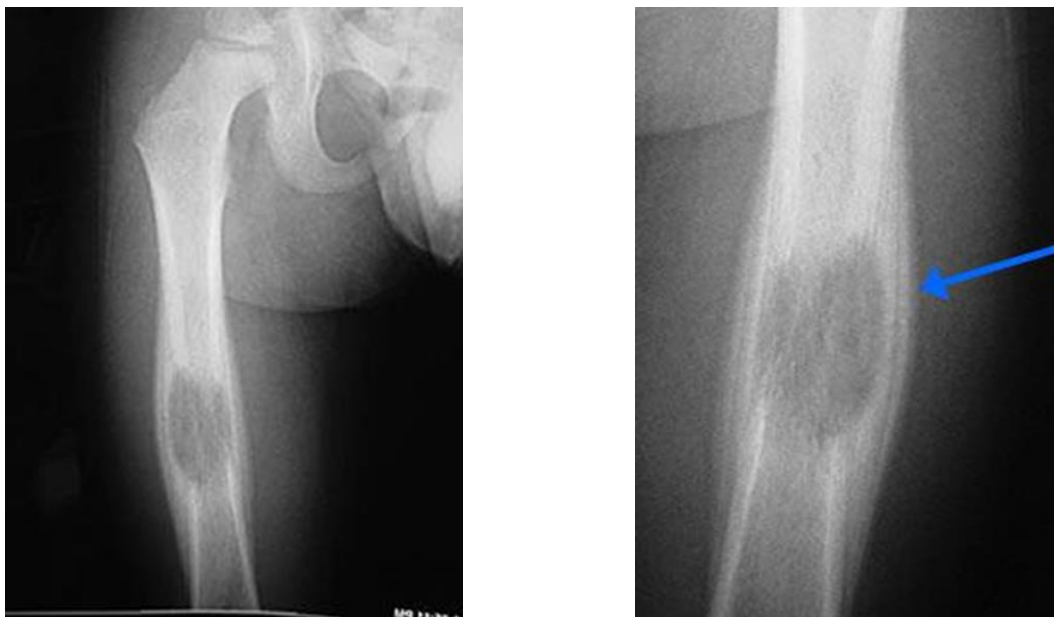
ендостално фестонизиране до пълно разрушаване на кортекса и ламеларна периостална реакция – едно- или многослойна (фиг. 40). Не са редки и патологичните фрактури[43]. (фиг.41)

Диференциална диагноза.

Трябва да се имат пред вид остеомиелит, туберкулоза, сарком на Ewing, остеогенен сарком, ювенилна костна киста.

Лечение

То зависи от формите на заболяването. Еозинофилният гранулом понякога показва склонност към самоизлекуване и биопсията е достатъчна да стимулира това. Оперативното лечение са състои в кюретаж и запълване с присадъци. Използват се също кортикостероиди и лъчелечение с малки дози, особено при труднодостъпни хирургично локализации и при множествени лезии[49,134].



Фиг. 40. Еозинофилен гранулом в бедрената диафиза с многослойна ламеларна периостална реакция.



♀ 9 г. ЕОГ в радиуса



♀ 42 г. Еозинофилен гранулом –  
патологична фрактура

Фиг. 41.

### 2.3.11. Гигантоклетъчен тумор на костта

Гигантоклетъчният тумор на костта (ГКТК) е един от най-дискутираните костни тумори на съвременното с множество термини: миелоиден сарком, миелоплаксен тумор, остеобластокластом и остеокластом. Лечението на ГКТК остава предизвикателство, тъй като няма клинични, рентгенови или хистологични аспекти, които да оценят агресивността и тежестта на лезията, както и да осигурят надеждна прогностична стойност по отношение на рецидивите. ГКТК представлява около 5% от всички първични костни тумори и в повечето случаи е наблюдаван при жени. В редки случаи може да дава "доброкачествени" белодробни метастази[13] или да претърпи малигнена трансформация. Въпреки, че метастатичните лезии имат доброкачествена хистология, са описани случаи на летален изход.

ГКТК се описва като локално инвазивен тумор, който възниква в близост до ставата след завършване на растежа и обикновено засяга метаепифизарните зони на дългите кости. Най-честата локализация на ГКТК е дисталният край на бедрената кост (23-30%) (фиг. 42), следвана от проксималната тибия (15-25%) (фиг. 43) и дисталният радиус (4,2-12%) (фиг. 44). (Андреев, 1981[1]; Андреев и Райчев, 1993[2]; Valke и

съавт., 2008)[29]. В областта на тазовия пръстен честотата му е между 2-9.4%, а в областта на прксималния фемур (3-4%) от всички на ГКТК. (Kulkarni и съавт., 1996)[90].



Фиг. 42.



Фиг. 43.



Фиг. 44.



Фиг. 45.

Рентгенографски ГКТК се представя като рентгено-негативна лезия, локализирана най-често ексцентрично в мета-епифизарните зони на костта, обикновено след завършване на растежа (Хаджидеков и съавт.,1970; Balke и съавт., 2008; Georgiev and Stokov, 2012; Georgiev, 2014). В областта на костите на ръката, улната, фибулата (фиг. 45), както и в юношеска

възраст той се развива централно, като ангажира и диафизарната част на костта (Андреев, 1981; Андреев и Райчев, 1993), а епифизарната плочка е бариера за разпространението на тумора (Андреев и Райчев, 1993; Georgiev, 2014). При ГКТК не се наблюдават рентгенологично калцификати, като обикновено липсва и периостална реакция. В случаи на образуване на реактивни костни трабекули при тази лезия се наблюдава характерна рентгенологична картина, наподобяваща „сапунени мехури” (Campanacci и съавт., 1987[40]; Georgiev Hr, 2011[10]; Matev, 2012[12]). Обикновено при статичните форми на ГКТК границите на тумора са добре отграничени, без наличие на склероза. При по-агресивните случаи границите са недобре отграничени, като кортекса на костта е изтънен, раздут или унищожен с разрастване на тумора в меките тъкани (Campanacci и съавт., 1987)[40]. При част от случаите се установява и патологична фрактура при диагностицирането на ГКТК (Szendrői, 2004).

Диференциална диагноза, въз основа на рентгенографския образ: аневризмална или солитарна костни кисти, хондробластом, хондромиксоиден фибром, гигантоклетъчен репаративен гранулом, неосифициращ фибром, еозинофилен гранулом, остеолитичен остеосарком (Андреев и Райчев, 1993; Szendrői, 2004). Както и при другите мускуло-скелетни неоплазми КТ и ЯМР са от съществено значение при оценката на ГКТК (Szendrői, 2004). При повечето случаи на ГКТК костната сцинтиграфия показва повишено натрупване на радионуклиди в областта на лезията. (Levine и съавт., 1984)[99] Ангиографията, която представя добре кръвоснабдена лезия, има само историческо значение в наши дни (Swan и съавт., 1993)[156].

Една от най-популярните класификации на ГКТК е рентгенологичната класификация на Campanacci и съавт (1975), които класифицират ГКТК в три степени – латентна, активна и агресивна. Enneking (1983)[49] разделя лезията на три стадия – латентен, активен и агресивен. В България Андреев и Райчев (1993)[2] предлагат класификация на ГКТК въз основа на рентгеновата картина и биологичното му поведение, като разделят тази лезия на „спокоен тип”, „килийчест тип” и „остеолитичен тип”. Широко използваната в миналото класификация на Jaffe и съавт. (1940) е отдавна отречена.

Основните клинични симптоми са неспецифични - слаба до умерена болка в засегнатия участък, локален оток, ограничен обем на движение на разположената в близост до лезията става, както и хипотрофия на мускулатурата в областта с продължителност 2-6 месеца. Първият симптом на това заболяване може да бъде и патологично счупване (Андреев, 1981; Szendrői, 2004). При злокачествен растеж тези признаци бързо прогресират. При натиск може да се усети или чуе “хрущене” в резултат на начупване на ограничаващата го фина черупка от новообразувана периостална кост (Андреев, 1981; Андреев и Райчев, 1993). При лезии на гръбначния стълб може да се наблюдават неврологични симптоми (Murphey и съавт., 2001).

В повечето случаи лечението на ГКТК се състои в кюретаж и последваща.

обработка на дефекта с различни адювантни средства, с цел понижаване честотата на рецидивите – криотерапия, хипертермия, пулсативен лаваж с високо налягане, обработка с високоскоростена зъболекарска фреза; коагулация с аргон, фенол,  $H_2O_2$ , алкохол, метотрексат. Някои автори смятат, че агресивният кюретаж е най-важният фактор, определящ изхода от лечението, независимо от допълнителната адювантна терапия. En-bloc резекция е метод на избор при трети стадий лезии със значителна мекотъканна компонента, силно разместени патологични фрактури. Въпреки доброкачествения хистологичен характер на ГКТК в някои случаи метод на избор е ампутацията[1,49,51,74].

При локализация в областта на проксималния фемур, както и при наличие

на патологична фрактура на шииката или пертрохантерна фрактура, метод на избор е кюретаж на лезията и DHS синтеза или резекция на участъка и имплантация на индивидуална протеза с добри ортопедични и онкологични резултати (Khan, 2009; Wijsbek, 2014; Sim, 1997; Nakano2009)[18,88,90,131,176]. При локализации в областта на таза, метод на избор е интралезионален кюретаж. При локализации в областта на илиачната кост, може да се извърши и резекция на участъка. При лезии в областта на ацетабулума, следоперативния резултат, често е свързан с нарушения на функцията на крайника. Предоперативната емболизация се препоръчва с оглед намаляване на кръвозагубата, както и намаляване на риска от локален рецидив (Balke, 2009)[31].

Честотата на локалните рецидиви на ГКТК след кюретаж е висока (без адювант до 65%; с адювант до 27%), като е различна при отделните изследователи.

Пациентите с ГКТК изискват дългосрочно проследяване. Най-често този тумор рецидивира в рамките на първите 12 до 36 месеца и по-рядко след петата или шестата година (Szendrői, 2004; Balke и съавт., 2008.)[157,29]. Около 70% от рецидивите настъпват през първите 2 години след операцията (Balke и съавт., 2008)[29]. Обещаващи резултати са постигнати от неoadювантна терапия с Denosumab, който инхибира RANKL (Kostenuik и съавт., 2009; Thomas и съавт., 2010; Thomas, 2012). С тази терапия настъпва калцификация на засегнатите меки тъкани, което позволява разширяване на индикациите за кюретаж и допълнителни адюванти (van der Heijden и съавт., 2013). Denosumab също така намалява и наличието на пролиферативни, гъсто разположени стромални клетки, като ги заменя с непролиферативна, добре диференцирана нова кост.

#### **2.4. Резултати от прилагането синтетични костни заместители**

A Uchida и съавт. (1990) представят 60 доброкачествени тумори на костите, лекувани с резекция и кюретаж, последвани от имплантиране на калциев хидроксиапатит керамика (НА). След проследяване от 6 до 60 месеца (средно 36), нито един пациент не е имал локален рецидив на тумора или каквито и да било неблагоприятни последици от имплантите. В почти всички случаи рентгенографията е показала, че НА е добре включен в костта домакин, с формирането на нова кост във и около НА. Хистологичното изследване на седем пациенти е показало костно вращаване в порестата структура на НА в централната зона на някои от дефектите една година след имплантирането. НА показва, че е полезен заместител на костни импланти при лечението на някои доброкачествени тумори [171] Croci AT и съавт. [41] през 1994 г. изследват 31 пациенти с доброкачествени неагресивни костни лезии, лекувани с интралезионална резекция, последвана от запълване с хидроксиапатит. Проследяването е било в продължение на 2 г. и 1 мес., като отчитат 94% добри резултати и описват 3 усложнения – 2 локални инфекции и стерилна фистула в един случай. В заключение също считат, че употребата на хидроксиапатит е добър избор като заместител на автоложния костен графт.

Gouin F и съавт. през 1995 г. докладват 23 случая (22 пациенти), при които е използван бифазен макропорест калциев фосфат керамик за запълване на патологични костни дефекти. Керамиката се е състояла от 60% хидроксиапатит и 40%  $\beta$ -ТСР – гранули (2 до 3 мм), пръчици (20 x 5 x 5 или 10 x 5 x 5 мм) или направени по поръчка блокчета. В 6 случая керамиката е била използвана самостоятелно, в 12 – с автоложен костен мозък и при 5 – с автоложен костен графт. Постоперативната оценка е била извършена по клинични, радиографични и хистологични белези. Проследяването е било 20 мес. (6 до 62 мес.) без локални, регионални и общи усложнения. Радиографично свързването кост керамика е зарастнало при всички случаи, с изключение на 2, в рамките на 3 месеца. При тези 2 случая оздравяването е изисквало 6 до 7 мес. Не е наблюдавана линия на просветляване около керамиката, не са настъпили спрес фрактури в импланта. Хистологично 3 биопсии са показали нова костна формация навсякъде в керамиката с апозиция на добре диференцирана ламеларна кост, директно поставена на керамиката. Експериментите върху животни доказват: макропорьозността усилва костното възстановяване и бифазните характеристики асоциират предимствата на бавна резорбция на НА и по-лесната резорбция на  $\beta$ -ТСР [63]. Липсата на вредни радиографски, клинични и хистологични ефекти потвърждава биосъвместимостта на имплантите. Въпреки лошите механични качества на макропорестата керамика преди имплантацията, добрите клинични и радиографични резултати предполагат подобрение на тези качества в композита новоформирана кост – керамика след имплантацията. Авторите вярват, че макропорестите бифазни керамики са добри заместители при употреба в костни дефекти, когато е представена добра първична механична стабилност и контакт с приемната кост.

Ishida и съавт. (1995) заострят вниманието в друга насока, а именно, че при повечето случаи на отлагане на калций, видими радиологично, са причинени от калциев хидроксиапатит и възниква като усложнение на травма, свързани с некрози, генерализирани заболявания на съединителната тъкан (склеродермия), метаболитни смущения (хиперпаратиреодизъм, фамилна хиперфосфатемия), саркоидоза, миелом, метастази. Хидроксиапатитни отлагания са видяни на много места в меките тъкани, включващи ставни капсули, лигаменти, кръвоносни съдове, дерма. Някои от хондроидните полета показват клетъчен атипизъм, сочещ

към малигнен хрущялен тумор. Те трябва да се познават добре, с оглед избягването на грешни диагнози като доброкачествени или злокачествени хрущялни лезии [81].

Crawford K, Verrey и съавт. през 1998 г. са сравнили ефектите на хидроксиапатит цимента и полиметилметакрилата във възстановяването на субхондралната плочка при дефект в кози фемур – 12 мм дефект в диаметър в медиалния бедрен кондил при 10 съвпадащи си двойки. Всеки дефект е бил аугментиран с полиметилметакрилат или НА и след 12 часа е извършено тестване чрез компресия с цел определяне субхондралната якост след аугментацията. Аугментацията с РММК или НА цемент е възстановила якостта с 81 и 71% респективно от стойностите на фемур образца. НА цементът е възстановил якостта повече от тази на неаугментирания дефект, сравнен с РММК. В това изследване НА е бил съпоставим с РММК във възстановяването на субхондралната якост. За разлика обаче, от РММК, НА цементът има понататъшни предимства – той е остеокондуктивен, замества се от собствена кост, избягва се потенциалът от термална некроза [42]. Следователно НА цементът може да бъде приложима алтернатива на РММК за аугментиране на юкстакортикални и други костни дефекти.

Elizabeth P. Frakenburg и съавт. извършват през 1998 г. биомеханична и хистологична оценка на СРС. Хистологично изследване е показало, че цементът е остеогенен; почти цялата площ на повърхността му е покрита с кост 2 седмици след инжектирането. Получената костноциментна смес претърпява постепенно ремоделиране във времето в модел, който е качествено подобен на ремоделиране на нормалната кортикална и пореста кост. Наблюдава се остеокластна резорбция на цимента и последващото им свързване с прилежащата формация на нова кост. С увеличаване на времето ин vivo, цементът е пробит от малките кръвоносни съдове, заобиколени от периферни ламели на костите и това наподобява твърде много развиващи се Хаверсови системи. Този процес настъпва по-бързо в кората, отколкото в медулата. Механично изпитване показва, че от осем седмици тибията, лекувана с цемент достига почти 100% от усуквателната сила на контралатералната, контролната тибия; тази констатация съответства на хистологичните наблюдения на костното отлагане на цимента и бързо възстановяване на кората. В нито един момент не е присъствала фиброзна тъкан между цимента и костта, и не е имало

доказателства за остро възпаление. Малки частици от цимент присъстват в случайни макрофаги по време на процеса на резорбция на цимента, но те изчезват във времето. Резултатът от настоящото изследване показва, че инжектиране на калциев фосфат цимент, който се поставя на място, може да бъде привлекателен, структурно компетентен уголемяващ материал за поправяне на нарушена метафизеална кост [47].

Protzenko VV и съавт. през 1999 г. представят 60 пациенти с доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания, лекувани с HA пореста керамика. Отделно от хирургията, пациентите са били подложени на комплекс от рехабилитационни мероприятия като коригираща гимнастика и масаж, предназначени за възстановяване на локомоторната функция на крайниците. Времевият период на медицинска рехабилитация на пациентите е намалял с 1 до 2 месеца от средния за мултимодално лечение, с приложените коригираща гимнастика и масаж [136]. Две години по-късно същите автори [137] са анализирани резултатите при 120 пациенти с остеокластоми и тумороподобни заболявания, лекувани с HA и TCP, като са установили, че употребата на тези синтетични костни заместители в сравнение с алотрансплантатите е довело до: 1. Спад на процента на усложнения (1.86 срещу 27.2), 2. Скъсено време на медицинската рехабилитация на пациентите с 2 до 3 месеца, в сравнение с алотрансплантатите, както и 3. Намалена продължителност на болничния престой с 10 до 12 дни. На базата на експериментални и клинични проучвания те потвърждават, че HA и TCP – базирани керамични материали са способни, поради спецификата на химичната им структура и остеоиндуктивни действия, на симулиране на репаративната остеогенезата и е придружено от ангиогенеза. Не са отбелязани болестни ефекти при употребата им в пластичната костна хирургия.

Друга голяма серия пациенти обследват и докладват Yamamoto T и съавт. през 2000 г. [178], която включва 75 доброкачествени костни тумори, лекувани чрез кюретаж и запълване на дефекта с калциев хидроксиапатит (HA) – 28 жени и 47 мъже на средна възраст 27.7 години (от 3 до 80), със средно проследяване 41.3 месеца. Постоперативната радиологична оценка е показала, че имплантираният HA е добре инкорпориран в заобикалящата кост при всички пациенти. Двама пациенти са получили фрактури в постоперативния период. Други двама пациенти

са се оплаквали от болки, свързани с НА в меките тъкани, но те са намалели през следващите 6 месеца. При финалното проследяване не е имало пациенти с болки. В три случая е наблюдаван рецидив на тумора. Хистопатологичното проучване на имплантираните участъци е показало отстраняване на НА от хистиоцити и мултинуклеарни гигантски клетки и образуване на много костна апозиция. Авторите потвърждават качествата на НА като отличен костен заместител в хирургията на доброкачествените костни тумори.

През 2004 г. Matsumine A и съавт. [117] представят една студия с дългосрочни резултати при 51 пациенти с доброкачествени костни тумори, лекувани с кюретаж и имплантиране на калциев хидроксиапатит керамик (НА), със средно проследяване от 11.4 години (10 – 15.5). Постоперативни фрактури са настъпили при 2 пациенти, а трима са били с локални рецидиви. Не са наблюдавани алергични или неопластични усложнения. При всички случаи радиографиите са показали добро инкорпориране на НА в приемната кост. Статистическият анализ е показал, че абсорбцията на имплантирания НА е била по-голяма при мъже и по-млади пациенти и нараства във възрастта над 10 години. При някои пациенти НА не е бил напълно абсорбиран. Независимо от това те считат, че НА е полезен и безопасен заместител в лечението на доброкачествените костни тумори.

Renuka Reddy през 2005 г. също наблюдава добро костообразуване и оздравяване на лезиите при 12 пациенти, оперирани с доброкачествени костни тумори. При една малка лезия на ръката НА се е инкорпорирал за 3 месеца., докато при големи лезии на дългите кости инкорпорацията на импланта НА е частична даже след 18-24 мес, без да е наблюдаван колапс на графта в зоните на натоварване и усложнения като дезинтеграция на графта, рецидиви на туморите и реакция „чуждо тяло“ към НА. В заключение авторът потвърждава, че НА е отличен костен заместител в ортопедичната хирургия. Той благоприятства костообразуването и е биосъвместим, бавно ремоделиращ се материал [140].

Jerry Speight Grimes и съавт. през 2006 г. също описват механизма на действие на синтетичните костни заместители и собствените резултати от приложението му.

Двата най-често описани в литературата костни импланти са алографтите и полиметилметакрилата. Синтетичните костни заместители, сред които е калциев фосфат създават остеокондуктивно скеле, което имитира основната съставка на костта. Керамичната компонента е 65% хидроксиапатит и 35% бета-трикалциев фосфат. Последният е абсорбиран, оставяйки порьозни хидроксиапатитни зърна, които могат да бъдат реконструирани от тялото в нов костен минерал. Порьозната им структура позволява костта да инкорпорира относително неразтворим хидроксиапатит. НА, използван като графт материал е наблюдаван да се резорбира по 5% на година. Изследвали са пациентите с доброкачествени тумори, нискостепенен хондросарком и тумороподобни заболявания. Авторите извършват интралезionalна ексцизия през кортикален прозорец. Туморната ексцизия рутинно се постига с кюретаж, допълнен понякога с високоскоростен брус (трепан). След прецизно отстраняване на туморната тъкан, стените на костната кухина се опресняват, като се премахват всички неравности, гребени, крипти и склеротични зони. Накрая кухината се промива с физиологичен разтвор, след което се запълва със синтетичния костен заместител. Вътрешна фиксация е използвана само при определени случаи - когато хирургът счита, че има риск от фрактура. Авторите са прегледали радиографиите на всеки пациент в проучването. Най-последните са сравнени в постоперативните. Те считат, че графт материалите са се променили много малко при повечето пациенти. Развили са се просветлявания в пространството между графта и костта, считани първоначално за субклинична инфекция. Но при липсата на клинични белези на инфекция при проследяването на пациентите, просветляването е било интерпретирано като инкорпорация на графт материалите. Просветляването и било фактор за пристъпване към натоварване (обременяване). При средно проследяване от 23 месеца (2-40) само 20% от пациентите са имали дългосрочни усложнения – дълбока венозна тромбоза, невропраксия, суперфициален целулит, втвърдяване на съседната става. Никое от усложненията не се е дължало на имплантите(!). 28 (93%) пациенти са се върнали към пълна активност по време на проучването. Радиографиите показват минимална резорбция (след 14 месеца), което е доказателство, че хидроксиапатитните кристали остават на мястото на имплантацията. На границата между костта и графта може да се види просветляването, което може би е индикация за бавна абсорбция на материала, първоначално по периферията. Това просветляване беше

отбелязано при пациенти с дългосрочно проследяване. Само един пациент с малка лезия не е имал остатъчен графт материал след 1 год. В дискусията авторите отбелязват, че бифазният калциев фосфат е доказано ефективен в лечението на костните дефекти и чрез отхвърлянето на автогенните костни присадъци, може да бъдат редуцирани морбидността и оперативното време. Този материал е удобен за работа и лесно приложим в хирургична обстановка. Тези атрибути го правят привлекателен графт заместител за ортопеда онкохирург. Наблюдавали са само 1 фрактура в близост до лезията, поради вторично нарушаване на субхондралната повърхност на ставата при агресивен кюретаж.

Радиологичните изследвания, извършени при проследяването на пациентите са демонстрирали минимална абсорбция на хидроксиапатита. Вместо да бъде изолиран монолитен блок от материала в рамките на тялото синтетичният имплант показва интеграция в околните тъкани. Изследванията показват, че керамичните хидроксиапатити се резорбират със скорост 5% на година. Накрая в студията авторите заключват, че бифазният калциев фосфат като синтетичен костен имплант е ефективен заместител на автогенния костен графт в интрамедуларните кухини, получени след ексцизията на туморите и тумороподобните заболявания. Степента на усложненията е приемлива, особено когато е сравнена с тази при автогенните импланти. Налице е адекватна опора от ремоделираната кост и остатъчния калциевофосфатния синтетичен костен заместител. Макар че описаната техника е ефективно решение за кухини, получени при туморна хирургия, тя не е идеална. Резидуалният калциев фосфат има потенциал на радиографии да крие рецидивите. Идеалният графт в костното пространство би бил структурно опорен, да съответства на кухината и бързо ремоделируем в естествените тъкани [78].

През 2007 г. Lui YJ, Wang Y и съавт. също докладват липса на рецидиви при приложение на HA цимент при 20 пациенти, лекувани с артроскопска миниинвазивна хирургия, поради доброкачествени костни тумори и проследени средно 25 месеца (7 месеца - 4.6 години). Функцията на ставата е била добра [103].

Liang X и съавт (2007) са наблюдавали са клиничния ефект и безопасността на нано-хидроксиапатитполиамид 66 (n-HA/PA66) композит при възстановяване на костни дефекти, дължащи се на доброкачествени костни тумори, чрез анализ на 38 пациенти с различни тумори – фиброзна

дисплазия-11, костна киста-14, остеокластом-10, енхондром-2 ( 21 мъже и 16 жени на средна възраст 38.5 год.), лекувани със зърна n-НА/РА 66.

Всички доброкачествени костни тумори са били подложени на кюретаж и запълване на туморната кухина с n-НА/РА 66, а пациентите са били проследени от 5-23 месеца. Всички са оздравели, с изключение на един, развил инфекция. Тя е била средно тежка, без отхвърляне или общи токсични прояви. За 3 до 5.5 мес. (средно 4 ) след операцията остеогенезата е била налице с пространството, запълнено със зърната n- НА/РА 66. Осем месеца постоперативно пациентите с операции на долните крайници са били в състояние да натоварват, а 5 месеца постоперативно тези с тумори в горните крайници са извършвали напълно ежедневните си дейности [100].

Aitasalo KM и съавт. (2007) споделят резултатите от приложението на НА в лицево-челюстната хирургия при ретроспективен анализ на серия от 150 пациенти, подложени на реконструкция на фронталния синус, 23 от тях са били след фронто-орбитална туморна резекция. За реконструкция е бил употребен биоактивен НА. Всички 12 пациенти с доброкачествени тумори и 6 от единадесетте със злокачествени са преживели при проследяване 3 год. При 2 от 23 (9%) се е наложила реоперация, поради локално мукоцеле.

В заключение – биоактивните материали са подходяща алтернатива на конвенционалните методи. Те изглеждат стабилни и надеждни при клинично проследяване. Реконструкцията с НА е свързана с добри функционални и естетични резултати, без донор сайт морбидност [20].

Akira Ogose и съавт. (2004) докладват дългосрочните резултати при 23 пациенти и краткосрочните при 30 пациенти с костни тумори, лекувани с кюретаж или резекция, последвана от имплантиране на хидроксиапатит (НА) или високо пречистен бета-трикалциев фосфат ( $\beta$ -ТСР), съответно. Средно проследяване е 97 и 26 месеца в случаите, свързани НА имплантация и  $\beta$ -ТСР имплантация, съответно. Рентгенографии са разкрили враждане НА в костта домакин при всички, но при два от случаите не се наблюдава очевидно доказателство за НА биоразграждане. Всички импланти  $\beta$ -ТСР са абсорбирани и заменени с новообразувана кост. Времето, необходимо за изчезването на радиопрозрачни зони между керамиката и костта домакин беше 17 седмици среден период за НА и 9,7 седмици за  $\beta$ -ТСР. Високо пречистен  $\beta$ -ТСР изглежда по-благоприятен по

отношение на НА за хирургическа намеса в костни тумори и следователно за естеството на ремоделиране и високата остеокондуктивност. Туморите са се намирали в бедрената кост - 11 пациенти, раменна (3), илиума (3), тибия (3), и на други места (3). Средният период на проследяване е 97 месеца (35-130 месеца).

$\beta$ -ТСП е бил използван при 30 пациенти със среден период на проследяване е 26 месеца (10-50 месеца) като са били изследвани на всеки 2-6 месеца. Рентгенографиите са оценени за определяне на промените в радиопрозрачни зоната около имплантираните материали. Следоперативен магнитен резонанс (ЯМР) се провежда, за да се разкрие локален рецидив в седем и шест пациенти, получаващи НА и присадки на  $\beta$ -ТСП, съответно.

**РЕЗУЛТАТИ:** група НА – не са наблюдавани нито постоперативна инфекция, нито токсични усложнения. Следоперативни рентгенографии са разкрили радиопрозрачни зони между имплантирани НА и околната кост веднага след операцията. С течение на времето, радиопрозрачните зони са изчезнали и се е образувала нова кост в 21 от 23 пациенти. Два случая показват непрекъснати радиопрозрачни зони. При тези 21 случая, необходими за изчезването на зоните са били 16 седмици среден период (от 8-24 седмици). Периодичната рентгенографски оценка е показала видимо увеличение в рентгенографската плътност при НА имплантите и намаляване на разграничението между НА блокове или гранули. Въпреки това, авторите не са открили доказателства за биоразграждане на НА дори при 130 месеца проследяване.

Двама пациенти с остеокластоми на бедрото и илиума са развили локален рецидив; 35 и 39 месеца, съответно след първоначалното операция. Следоперативни фрактури са настъпили при двама пациенти в рамките на четири седмици след операцията при травма, като и двете в резултат на консервативно лечение завършват с консолидация. Нито един пациент не се е оплакал от локална болка при окончателното проследяване.

Група  $\beta$ -ТСП - не са наблюдавани нито постоперативна инфекция, нито токсични усложнения. Следоперативните рентгенографии са показали радиопрозрачни зони между имплантирания  $\beta$ -ТСП и околната кост веднага след операцията, която е подобно на тези от случаите с НА. С течение на времето, радиопрозрачните зони изчезнали и във всички 30

пациенти се е развила нова кост. Времето, необходимата за изчезването на зоните е 9 седмици (4 - 16 седмици).

Периодичната рентгенографска оценка разкрива намаляла рентгенова плътност на  $\beta$ -ТСР и подмяната му от новосформираната кост. Тези процеси започнат в периферията и напредват централно. 12 месеца след имплантацията, почти всички  $\beta$ -ТСР е заменен от новосформирана кост в 13 случая. Въпреки това, авторите считат, че точна оценка на съотношението на остатъчния  $\beta$ -ТСР и новосформираната кост е невъзможна чрез радиография.

Нито един пациент не се е оплакал от локална болка при окончателното проследяване.

**ДИСКУСИЯ.** Докато не се откриват очевидни доказателства за НА биоразграждане, всички  $\beta$ -ТСР се абсорбират и се заменят с нормални костни трабекули. Резултатите на авторите показват липса на доказателства за НА биоразграждане, дори и след 130 месеца след имплантация. Ozawa и съав. докладват 167 пациенти, лекувани с  $\beta$ -ТСР, идентична на използвания в настоящото разследване, като при никой от тях не е настъпила фрактура или костна деформация. Хирата и съавт. съобщават, че  $\beta$ -ТСР показва по-рано вграждане в костите, отколкото НА. Галоа и съавт. също така отбелязват, че  $\beta$ -ТСР е ценен заместител при запълването на дефекти в случаи на доброкачествена костен тумор. В техния доклад, имплант фрагментация, миграция, и лоши резултати не са наблюдавани в 110 случая.

Чистотата на керамика също влияе на формирането на костите и биосъвместимостта. В това изследване е използван високо пречистен  $\beta$ -ТСР, притежаващ макропори средно 200 - 400 микрона в диаметър и микропори на 1 микрон. Хистологичните образци на  $\beta$ -ТСР разкриват изобилие от нова костна апозиция и пролиферация на остеокластните клетки. Тези наблюдения подчертават превъзходството на високо пречистения  $\beta$ -ТСР относно неговата остеокондуктивност и биодегенеративния му характер. В заключение, въпреки че НА обикновено е включен в човешката кост, не се откриват очевидни доказателства за неговото биоразграждане дори след дълъг период след имплантацията. Високо пречистеният  $\beta$ -ТСР, поне частично, се абсорбира и се заменя с новообразувана кост при клинична употреба. Той изглежда по-

благоприятен в сравнение с НА за хирургия, включваща костни тумори, поради естеството на ремоделиране и високата му остеокондуктивност[24].

Saikia KC и съавт. (2008) анализират резултатите при 24 пациенти във възрастова граница от 3.5 до 55 год. (средна 14.3 год.), имащи доброкачествени костни тумори, лекувани с интралезионален кюретаж и последващо запълване на костния дефект с костен заместител. При 20 за запълване са използвани блок/гранули НА, при 4 – бета-ТСР. Те са проследени средно 18 месеца (средно 12 - 36 мес.) Резултати: Функционалният статус на проследените пациенти е бил оценен като съпоставим като предоперативния им статус. Ранна инкорпорация на костните заместители е станала очевидна радиологично между 6 и 10 седмица (стадий I). Пълна инкорпорация (стадий III) е наблюдавана средно 9 месеца (6 - 18 мес.). Клинично оздравяване е наблюдавано преди радиологичното. Средното време за възстановяване на предоперативната функция беше 14 мес. Авторите не са наблюдавали рецидиви или забавяне на растежа [144].

Fu K, Meng ZB и съавт. (2008) докладват за възстановяване на дефекти от доброкачествени костни тумори с коралин НА (СНАР). СНАР е имплантиран в костни лезии след кюретиране на доброкачествени костни тумори при 25 пациенти. Размерите на костните дефекти са били в диапазон от 0.8 см x 0.5 см x 0.5 см до 10 см x 3.5 см x 2 см. При нито един пациент не е настъпила абнормна локална или системна реакция. Рентгенографията е показала , че има остеогенеза в кортикалната кост 1 месец постоперативно. Плътноста на СНАР постепенно е редуцирана за 3 месеца. Времето за клинично излекуване е било 4 мес. СНАР е почти напълно абсорбиран 18 мес. постоперативно. СНАР има благоприятна тъканна съвместимост и остеопроводимост *in vivo*. СНАР е отличен материал за възстановяване на костни дефекти е заключението на авторите [55]. През 2008 г. Muouï A. и Yoshikawa стартират клинично проучване върху костна пенетрация на взаимосвързани порозни керамични костни заместители, за да се оцени тяхната безопасност и ефективност, използвайки дериват на мезенхимални стем клетки от аспири на автогенен костен мозък и порозен хидроксиапатит керамик като мрежа (скеле). След остеобластна диференциация на културата в продължение на няколко седмици, клетките, интегрирани с порестата керамика, са трансплантирани в дефекта след отстраняване на обширен доброкачествен костен тумор [115].

OS Schindler и съавт. през 2008 г. представят употребата на композит керамик костен заместител, съдържащ калциев сулфат и НА при лечението на локално агресивни доброкачествени костни тумори. Лекувани са 4 жени и 9 мъже на възраст от 8 до 49 години (средна 22) с АВС (п=6) и остеокластом (п=7) в метаепифизите на долните крайници чрез кюретаж, фенолизация и запълване с костен графт заместител - калциев сулфат (КС) и НА. Средният размер на тумора е бил 38.5 (от 18 до 65) мл. Пациентите са проследени средно 41 (33 - 52) месеца. Измерени били: обем на движение, Musculoskeletal Tumor Society Rating Score (MSTS), хематологични и кръвни биохимични параметри. Резултатите са били: двама пациенти са получили рецидиви на 7-я и 9-я месец с остеокластоми, преминали в III степен. Единият е бил ревизиран с присадък от илиачното крило, докато другият е ендопротезиран, след ексцизия на рецидива. Останалите 11 са показали клинични и радиологични белези на консолидация средно след 4.6 (3 - 7) мес. Ограничение на движенията не е наблюдавано, с изключение на ендопротезирания пациент. Средно MSTS е било 96% (83 - 100) от очакваната функция. По време на периода на проследяване промени в хематологичните и кръвните биохимични показатели не са наблюдавани. Туморните рецидиви остават главна грижа, особено при млади пациенти, като ревизията при тях неизменно изисква отстраняване на допълнителната кост, потенциално компрометираща съвместния интегритет [131].

Приложение на калциев фосфат при друг агресивен тумор – остеобластом с рядка локализация в проксималната диафизата на раменната кост на 9 годишно момче докладват пред 2009 г. Khin Y T и съавт. Лечението е било интралезионален кюретаж и запълване с паста калциев фосфат. Това се е наложило пред вид младата възраст на пациента, изискваща биологично решение и потенциалният риск от рецидив. Проследяването в продължение на 2 години е показало продължаващо ремоделиране на импланта в естествена тъкан и липса на белези на локален рецидив [91].

R. Rayan през 2010 г. [141] анализира съдбата на кристалите НА в костните лезии, представяйки проучване върху 12 доброкачествени костни лезии - 5 случая с остеокластом, 5 с костна киста и 2 с аневризмална костна киста, представени с литични огнища в дългите кости и лекувани единствено чрез кюретаж и апликация на хидроксиапатитни кристали.

Проследени са в продължение на 36 месеца. Не е открито отхвърляне на кристалите НА. Максимално за 13 месеца всички случаи показаха инкорпориране на кристалите НА в приемната кост. Абсорбцията на кристалите НА е много бавен процес, даже и при 3 г. проследяване много малко кристали са абсорбирани. Срастването и ремоделирането на костта при патологична фрактура е нормално. Не е имало колапс на присадъците в зоните на натоварване. По време на периода на проследяване хематологичните и кръвните биохимични показатели останаха в нормални граници. В дългосрочен план усложнения не са наблюдавани с кристалите НА, с изключение на рецидив на туморите в 2 случая. Кристалите НА са бавно абсорбирани от тялото, като костното врастване и костообразуването около НА кристали е отлично. Кристалите НА са с голяма биологична безопасност, добра биосъвместимост и добра костна проводимост (кондуктивност).

През 2000 г. Noriyuki Tamai и съавт. разработват взаимосвързан порьозен калциев хидроксиапатит керамик, (IP-СНА NEOBONE) и го използват като костен заместител. Той има фино устроена, тридимензионална взаимосвързана порьозна структура. Широките взаимосвързани канали (среден диаметър 40 микрона) позволяват лесна пенетрация на тъканите в дълбоките пори, така че IP-СНА сам по себе си може да индуцира локални костни възстановителни процеси. Резултатите докладват през 2010 г. Импланта са приложили при 71 пациенти с доброкачествени костни тумори, лекувани с кюретаж, последван от имплантиране на IP-СНА между 2000 и 2006 - 29 жени и 42 мъже на средна възраст 28 г. Оценяването е било базирано с радиографии периодично при проследяването. Радиографските белези класифицирали в 5 стадия:

Стадий 0 – без промени

Стадий 1 – незначително костообразуване

Стадий 2 – умерено костообразуване

Стадий 3 – консолидация

Стадий 4 – абсорбция

В резултат при 70 от оперираните 74 лезии радиографиите са показали, че имплантираният заместител напредва в стадий 2 или по-напред средно 8 месеца след хирургията. В добавка, 17 лезии са напреднали към стадий 4 в рамките на 35 месеца след операцията, средно. Наблюдавани били 17 рецидива, подобно на процентите рецидивирали тумори, лекувани със или без имплантация на IP-СНА и това отразява биологичното поведение на всеки тумор. В заключение те посочват, че IP-СНА демонстрира полезността си като костен заместител след кюретаж на доброкачествени костни тумори в клинични условия, като показва отлично костообразуване в ранен стадий, макар че проблемът с рецидивирането на тумора остава. Смятат този имплант за полезен костен заместител при лечението на доброкачествените костни тумори [124].

Tsai WC и съавт. (2010). Автогенният костен графт е първият избор при лечението на костните дефекти. Обаче т.нар. донор-сайт асоциираната морбидност и недостатъчното костно количество са ограничения в клиничното приложение. Алографтите могат да предоставят достатъчно количество за костните дефекти, но създават риск от инфекции. Костните заместители, композирани от HA са алтернативен материал за избягване на този риск.

Анализират 33 пациенти оперирани, при които за имплант е използван

HA. Костното оздравяване е било мониторирано чрез радиографии и костната микроструктура е проверена с електронна микроскопия. В 81.8% значителна синтезирана формирана маса е наблюдавана чрез радиографии след 8-12 мес. В заключение: HA е подходящ като костен заместител да осигури костен растеж и да подпомогне костното оздравяване [169].

Nikhil A. Kotnis и съавт. (2011) споделят опита си с PRO-DENSE - композитен костен заместител, съставен от калциев сулфат/калциев фосфат матрикс, смесен с гранули бета-трикалциев фосфат ( $\beta$ -TCP). Калциевият фосфат в този композит осигурява скелето за остеогенезата, докато относително бързата резорбция на калциевия сулфат предоставя порьозност, позволявайки врастване на костта. Комбинацията от КС и КФ допринася за значително повече костна формация, сравнено както с автографтите, така и също с  $\beta$ -TCP в проучвания при кучета. Запознаването с нормалната радиографска еволюция на този костен

заместител, отразявайки процесите на резорбция и формиране на нова кост е съществено в серийната оценка на успешната инкорпорация на присадъка. С познаването на нормалния модел на свързаните с времето радиологични промени в присадъка може да се избегнат усложнения като туморни рецидиви, инфекции и фрактури.

Серията включва 12 пациенти, при които е извършена реконструкция на костни дефекти с КФ/КС композит, последвала резекция при костни тумори, но всъщност групата за изследване включва 11 – 6 мъже и 5 жени със средна възраст във времето на операцията 28 г. (14 – 64 г.).

Гигантоклетъчният тумор на костта (ГКТК) и аневризъмалната костна киста (АКК) са били най-честите тумори в изследваната група, всеки с честота 33% (3 от 11) от случаите. Тибията и фибулата пък бяха най-честите локализации с 55% (5 от 11) от случаите. Най-късият период на проследяване беше 2 месеца след хирургията, най-дългият – 26 месеца след хирургията.

Радиографиите са оценявани по: (1) частична резорбция на имплантирания материал с обграждащо частично костно вращаване по графта и (2) пълна резорбция на имплантирания материал с пълна инкорпорация на нова кост в дефекта. Моделът на резорбция е документиран като периферен, централен и смесен. Пълната инкорпорация на нова кост е дефинирана като заместване на плътния радиологично имплантиран графт с нова кост, запълваща предварително съществуващия дефект. Парциална резорбция на имплантирания материал е видяна радиографски при 9 пациенти. **Най-ранното радиологично доказателство за парциална костна резорбция беше видяно в рамките на 1 месец от хирургията, най-късното – 3 месеца, със среден интервал от 1.4 месеца.** Резорбцията на импланта първоначално е била периферна с постепенна прогресия към центъра в 100% от случаите. При 2 пациенти пълна резорбция на имплантирания материал с пълна инкорпорация на нова кост в дефекта се е видяла на първата постоперативна радиография.

Пълна резорбция на графта с пълна инкорпорация на нова кост в импланта е видяна в 89% (8 от 9), проследено повече от 5 месеца от хирургията. При друг пациент се е развил рецидив 14 мес. преди пълната инкорпорация на новата кост да е демонстрирана. Най-ранното радиографско доказателство за пълна инкорпорация на нова кост и било на

2-я месец от операцията, а най-късното – на 9-я месец, със среден интервал от 5 месеца.

На радиографии, изпълнени 1-3 месеца постоперативно 77% (10 от 13) е показано доказателство от частична резорбция на имплантирания материал с парциално врастване на кост и 23 % (3 от 13) с пълна инкорпорация на новата кост. Между 6 и 12 месеца 88% (7 от 8) радиографиите са показали пълна инкорпорация на новата кост, докато 12% (1 от 8) – парциална резорбция на имплантна и само частично вграждане на кост. Почти всички радиографии (10 от 11), извършени повече от 1 година от операцията, изключвайки рецидивирания тумор, са демонстрирали пълна инкорпорация на нова кост.

В един случай с остеокластом е настъпил рецидив централно в полето на новата костна формация в проксималния хумерус 14 мес. след хирургията, като е потвърден хистологично. Накрая пациентът е подложен на резекция и ендопротезиране. Не са наблюдавани случаи с постоперативни инфекции или фрактури. Рентгеновите образи на имплантирания материал, обаче, са променливи и могат да доведат до объркване с рецидив или резидуално заболяване. PRO-DENSE инжектабилният синтетичен композит, използван от авторите, използва и остеоиндукцията, и остеокондукцията за индуциране формирането на нова кост. Композита се състои от КС и КФ матрикс, който е скрепен с бета-TCP гранули. КС се използва като костен филтър от много години, но бързата му резорбция го прави неефективен, защото тя е значително по-бърза от костния растеж, получен в отсъствието на подходяща матрица в дефекта. КФ циментите имат по-бавна резорбция от костта и са обикновено по-плътни да позволят костната тъкан да се развие в дефекта в ограничен период от време. КФ матрица също има остеокондуктивни свойства. Локалните растежни фактори стимулират ангиогенезата и възстановяване на остеобластите, водещи до нова костна формация.

В проучването частична резорбция на композитния матрикс първо е наблюдавана средно 1.4 мес. след хирургията. Всички радиографии, направени 1-3 месеца след хирургията са демонстрирали доказателства на резорбция на импланта. В студията резорбцията винаги е видяна в периферията на графта, постепенно прогресирайки навътре центростремително. Моделът на периферна резорбция се дължи на

начално разпръскване на КС, разтваряне на КС на повърхността на импланта с постепенно резорбция навътре на КС/КФ матрикс.

Пълна резорбция на имплантирания материал с пълна инкорпорация на нова кост в дефекта е наблюдавана при всички пациенти, проследени над 5 мес. постоп., които не са развили рецидив. При всички случаи пълна инкорпорация на нова кост се е появила с рамките на 1 год. малки кости – патела, метатарзални кости, фаланги, което предполага, че където е необходим по-малък обем на импланта, резорбцията и инкорпорацията на нова кост настъпват по-бързо, въпреки че по-голям брой пациенти е необходимо да потвърди тази теория [123].

Kwang Kim и съавт. докладват през 2012 г. опита си с приложението на СРС (калциев фосфат цимент) при лечението на енхондроми на ръката. СРС се използва за лечение и на енхондроми на ръката, като Joosten и съавт. първи докладват за употребата на СРС инжекционен при лечението на 8 пациенти с енхондроми на ръката, впоследствие има студия и от Yasuda и съавт. В проучването са включени пациенти с енхондроми на проксималните, средните и дисталните фаланги на пръстите на ръката, а пациенти с енхондроми на метакарпалните кости и такива със свързани заболявания като болестта на Ollier и синдром на Maffucci, са изключени.

От март 2006 до март 2008 г. 10 пациенти (5 мъже и 5 жени) с енхондроми са били лекувани последователно. Всички са били лекувани с кюретаж и инжектиране с СРС. Енхондромите са били 1 в проксималната фаланга, 8 – в средната и 1 в дисталната фаланга. Средна възраст на пациентите е била 39 г. (26-54), със среден срок на проследяване 18 месеца (12-31). Двама пациенти са били с патологични фрактури преди хирургията, като са били оперирани 3 седмици след консервативно лечение.

СРС пудрата е съдържала 61% алфа трикалциев фосфат (алфа-ТСП), 26% калциев водороден фосфат, 10% калциев карбонат и 3% преципитиран хидроксиапатит.

Всички пациенти са се върнали на работа в рамките на 4 седмици след хирургията и всичките са показали костна СРС инкорпорация радиографски 3 месеца постоперативно, и 2 пациенти с проследяване

повече от 2 години са показали частична СРС абсорбция. Не са наблюдавани ранни усложнения, свързани с раневи проблеми, нито късни като късни инфекции, патологични фрактури или рецидиви при средно проследяване повече от 19 месеца. СРС има няколко предимства като запълващ материал за ортопедична реконструкция: биосъвместимост, остеокондуктивност, висока якост на натиск (даже по-голяма от тази на спонгиозната кост), кратко време за конфигурация, инжектабилна консистенция, доказана съвместимост с флуороскопия и радиография и *in vivo* абсорбция и възстановяване на костната структура[92].

Високата цена на СРС се явява като недостатък. Макар че, предишни изследвания показват, че СРС не индуцира възпалителни реакции в меките тъкани. Matsumine et al. (2004) са докладвали неинфектирана пролонгирана серозна секреция, появила се след СРС, използван за лечение на обширен костен дефект, след отстраняване на костен тумор [117].

Yale A. и съавт. (2012) докладват резултатите от приложението на инжектабилен КС и КФ композит графт материал с високо компресивна здравина и с междинно разлагане. Предклиничните проучвания върху кучета са показали, че този композит превъзхожда КС относно количеството и качеството на костното формиране при дефект. Той инкорпорира матрикс от КС и дикалциев фосфат дихидрат (ДКФДХ), в който са разпределени гранулите на бета-трикалциев фосфат (ВТКФ). Резорбтивният профил е трифазен. КС първо се резорбира чрез просто разтваряне, оставяйки след себе си отворени порьозни структури, които позволяват васкуларна инфилтрация и депозит на нова кост върху оставащата калциевофосфатна мрежа. ДКФДХ има междинен профил, резорбирайки се чрез остеокластна резорбция и просто разтваряне. Накрая ВТКФ претърпява само остеокластна резорбция и по този начин се запазва най-дълго. Представена е серия от 56 пациенти с доброкачествени костни тумори и кисти, подложени на открит кюретаж и дебридман, и запълване с инжектабилен bone graft заместител. Индикациите за хирургията са били доброкачествени костни тумори, нуждаещи от операция, поради самата лезия или риск от патологична фрактура. По нозология лезии са били: УВС (13), АВС (10), неосифициращ фибром (8), фиброзна дисплазия (5), енхондром (4), хондробластом (4), други (12), 29 мъже и 27 жени със средна възраст 17.6 г. (4-63), с минималното проследяване беше 26 месеца.

На 2-я постоперативен месец радиографията показва керамична деградация и костообразуване. Една година постоперативно радиографията показва деградация на керамиката и костно ремоделиране. Използвана е MSTS функционалната система за оценяване, с максимален брой точки 30.

Получени били следните резултати: средният MSTS функционален резултат е оценен с 29 точки (20-30). Резултатът при пациенти с лезии в долните крайници е 29 точки, а при пациенти с лезии в горните крайници – малко по-малко от 28 точки. Двама пациенти (4%) са получили постоперативни фрактури. Всички фрактура са лекуване неоперативно. Двама (4%) пациенти са имали постоперативни раневи усложнения, които са лекувани с антибиотик за 5-7 дни и са оздравели напълно. Трима (7%) пациенти са развили локални рецидиви – хондробластом 1 година постоперативно, който е бил повторно кюретиран и запълнен с графт, друг – остеокластом 6 месеца след първата операция, отново е реопериран и изпозван графт за запълване. Трети – с СКК в проксималния хумерус, 1.5 година постоперативно – повторна операция, върнал се към пълна активност. Пациентите в това проучване са достигнали средно 97% от считаната за нормална функция, базирано на средната наблюдавана MSTS функционална оценка от 29 точки. С тези нови материали авторите откриват високи функционални резултати и редки усложнения, сравними с литературата. Базирайки се на тези наблюдения те вярват, че това е разулна алтернатива на автогенния костен имплант [179].

Nathan Evaniew и съавт. през 2013 г. анализират резултатите при пациенти с доброкачествените първични костни тумори, лекувани с интралезионален кюретаж и последваща реконструкция със СКЗ. Всички пациенти са проследени с клиничен преглед и обикновена радиография на 2-та и 4-та постоперативна седмица и през 3 месечен интервал до 2 година, и последващо проследяване на всеки 6 месеца. 24 пациенти са били подложени на интралезионален кюретаж, последван от запълване на костната кухина с СКЗ. Най-честите патологични диагнози са били гигантоклетъчен тумор на костта, следван от АКК и енхондром. Също така лезии като СКК, хондробластом, нискозлокачествен хондросарком. В горния крайник са локализирани 6 тумора, 18 – в долния. Клиничното проследяване е от 2 мес. до 4.5 години (средно 23 мес.). Резултати: При пациенти с тумори в горния крайник средното време за парциално натоварване (диапазон на движения упражнения) е 3.2 седм., а за пълно

(подновяване на всички дейности в ежедневието и понасянето им без ограничения) – 8.3 седмици. За пациенти с лезии на долния крайник средното време за парциално натоварване (поне 50% натоварване) е 3-4 седмици, за пълно (амбиция за без помощни средства) – 6.9 седмици. Ограничение в дейностите са били отменяни при рентгенографски данни за наличие на периферна частична резорбция на импланта и частично костно врастване в заобикалящата кост. Настъпили са 2 рецидива – при остеокластом в проксималния хумерус, 14 месеца постоперативно. Последвала е en bloc ексцизия и реконструкция с ендопротеза, понастоящем е без рецидив след 2 годишно проследяване. АКК в дисталния радиус е редивирала 9 месеца постоперативно, което е наложило интралезионална резекция и реконструкция с алографт. Един пациент е бил с дълбока инфекция при остеокластом на тибията 13 седмици постоперативно. Проведено е пълно отстраняване на импланта, обширна иригация и дебридман и натоварен с антибиотик РММА. Три месеца по-късно пациентът е имал пълно натоварване, а инфекцията е излекувана. Не са настъпили фрактури постоперативно, нито усложнения, свързани с употребата на СКЗ. Парциална резорбция на импланта е настъпила още 2 седмици постоперативно. Тя е била визуализирана като периферно рентгеново просветляване, заобиколено от периферна обвивка от радиоинтензивна костна интеграция, която прогресира навътре центростремително. Това е било използвано като критерий за увеличаване на натоварването. Пълна резорбция и инкорпорация на нова кост обикновено е настъпила 1 год. постоперативно за по-големи дефекти (над 10 куб. см) и 3 до 6 месеца за по-малки (под 10 куб. см). В заключение СКЗ са приложима опция за реконструкция на кухинни костни дефекти след интралезионален кюретаж на първични доброкачествени костни тумори. Употребата им е свързана с бърза биологична интеграция и ранно функционално връщане към дейностите от ежедневието, без усложнения, произтичащи от приложението на тези синтетични костни импланти. Бъдещи изследвания биха проспективно сравнили онкологичните и функционалните резултати, свързани с други реконструктивни техники [118].

Evaniw N и съавт. (2013) разглеждат клиничните резултати на 24 пациенти с доброкачествени първични костни тумори, претърпели интралезионален кюретаж, последван от реконструкция с калциев сулфат/калциев фосфат композитен костен заместител. Средното

проследяване е било 23 месеца, като най-честата диагноза е била гигантоклетъчен тумор на костта. Шест пациенти са имали тумор в горния крайник, 18 – в долния. Средният период за пълно натоварване за всички пациенти е бил 7,3 седмици. При двама пациенти е настъпил рецидив, но следоперативни фрактури и инфекциозни усложнения, свързани с използването на композита калциев сулфат/калциев фосфат не са наблюдавани. Авторите също споделят мнението, че използването на композита калциев сулфат/калциев фосфат води до бърза биологична интеграция и бързо връщане към ежедневните дейности, без усложнения, свързани с композита. Тази техника е жизнеспособна опция в реконструкцията на кухинни костни дефекти след интралезионален кюретаж на първични доброкачествени костни тумори [48].

S.Ichihara и съавт. (2015) [148] докладват далечни резултати при двама пациенти с костни тумори, лекувани с инжектабилен калциево-фосфатен цимент. Той осигурява значителна механична здравина. Има също и благоприятна тъканна съвместимост и остеоиндуктивност *in vivo*. 8 г. след ексцизия на фиброзна дисплазия на основна фаланга на ръка и запълване с калциев фосфат, липсва рецидив и формата на костта не се различава от тази в контралатералната ръка. При друг пациент 5 г. след ексцизия на остеокластом в главата на метакарпална кост и последващо запълване с инжектабилен калциев фосфат, формата на костта е близка до нормалната, без белези на рецидив. Биомеханично, костното запълване с калциев фосфат цимент е едно от най-добрите решения. Използвайки инжектабилна форма, на блок или пудра калциевият фосфат цимент се прилепва равномерно към костния кортекс (Pasquier G, 1998).

## **3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **3.1. Цел**

**Представяне и анализ на резултатите от рутинно въведеното от нас лечение на доброкачествени костни лезии със синтетични костни заместители**

За изпълнение на целта на настоящото проучване си поставихме следните основни задачи:

### **3.2. Задачи**

3.2.1. Проучване и критичен анализ на костните заместители в съвременната ортопедия.

3.2.2. Прилагане на хирургично лечение при достатъчен брой пациенти с бенигнени костни лезии, като се внедрят нови за страната оперативни техники.

3.2.3. Анализ на получените резултати при прилагане на синтетични костни заместители.

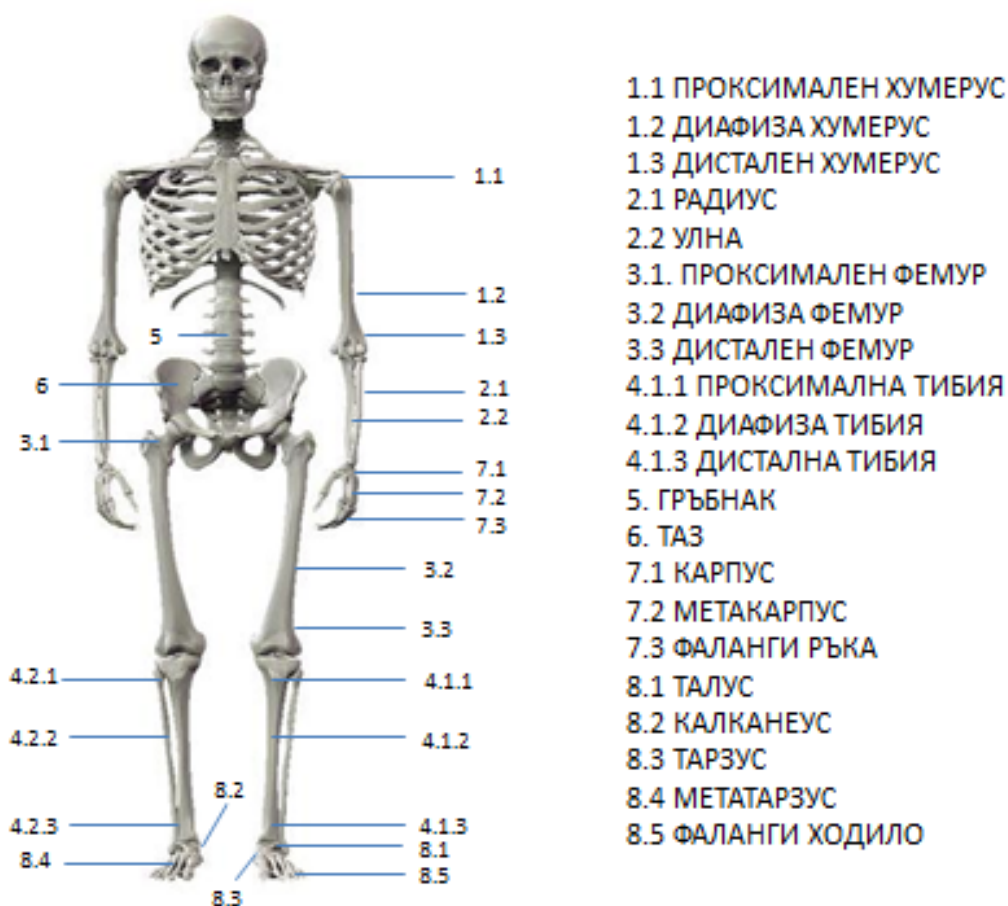
3.2.4. Критичен анализ на усложненията при прилагане на синтетични костни заместители.

## 4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 4.1. Материали

В периода от март 2010 до октомври 2016 в Клиниката по костна патология и обща ортопедия при УСБАЛО „Проф. Бойчо Бойчев“ сме оперирали 98 пациенти с доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания, при които сме извършили 100 операции. При един пациент с болестта на Ollier са извършени 3 хирургични процедури.

За локализацията на лезиите използваме модифицирана класификацията на АО.



С оглед проследяване на еволюцията на импланта в различните по големина лезии, ние ги разделихме в 4 групи, в зависимост от обема им в кубически сантиметри:

- Малки – до 5 cc
- Средни – 5 – до 20 cc
- Големи – 20 – до 100 cc
- Много големи – над 100 cc

Най-младият пациент е на възраст 4 години, а най-възрастният – на 65 (средна възраст 23.4 години).

Мъжете са 60 (60.2 %), жените – 38 (39.8%)



Фиг. 46.

По нозология заболяванията са: СКК – 30, АКК – 7, енхондроми – 18, ГКТК – 11, фиброза дисплазия – 4, доброкачествен хистиоцитом на костта – 3, хондробластоми – 6, остеоид остеоми – 5, неосифициращ фибром – 2, еозинофилин гранулом – 5, вътрекостен ганглион – 3, ксантом – 1, гломангиом – 1, болест на Ollier – 1 (фиг. 47. а,б, фиг. 48 - 54).

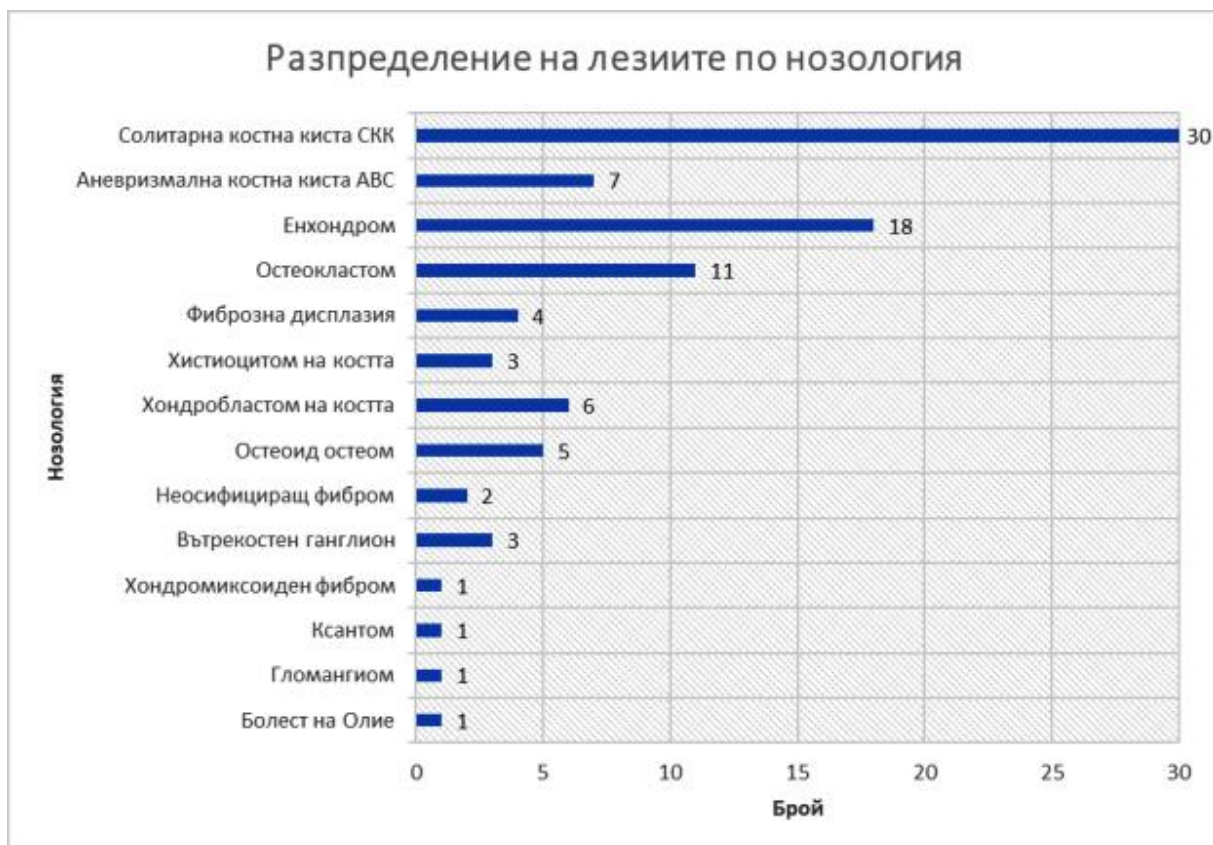
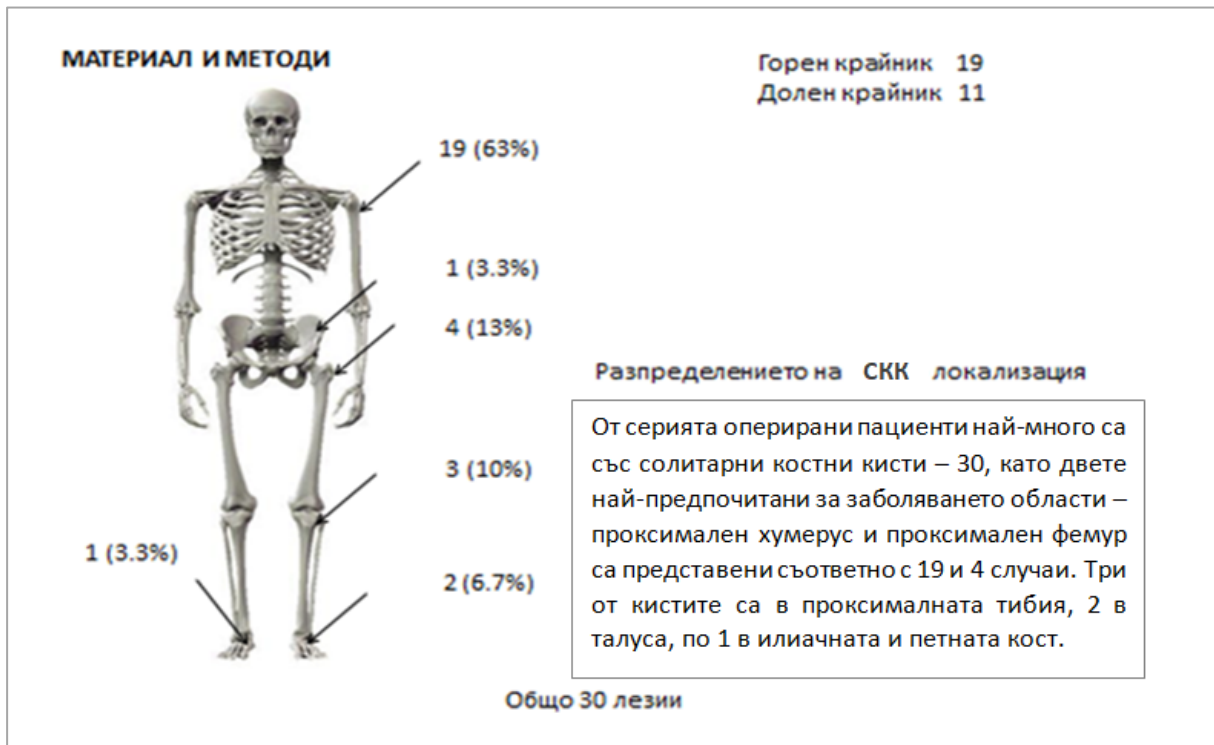


Таблица 1.

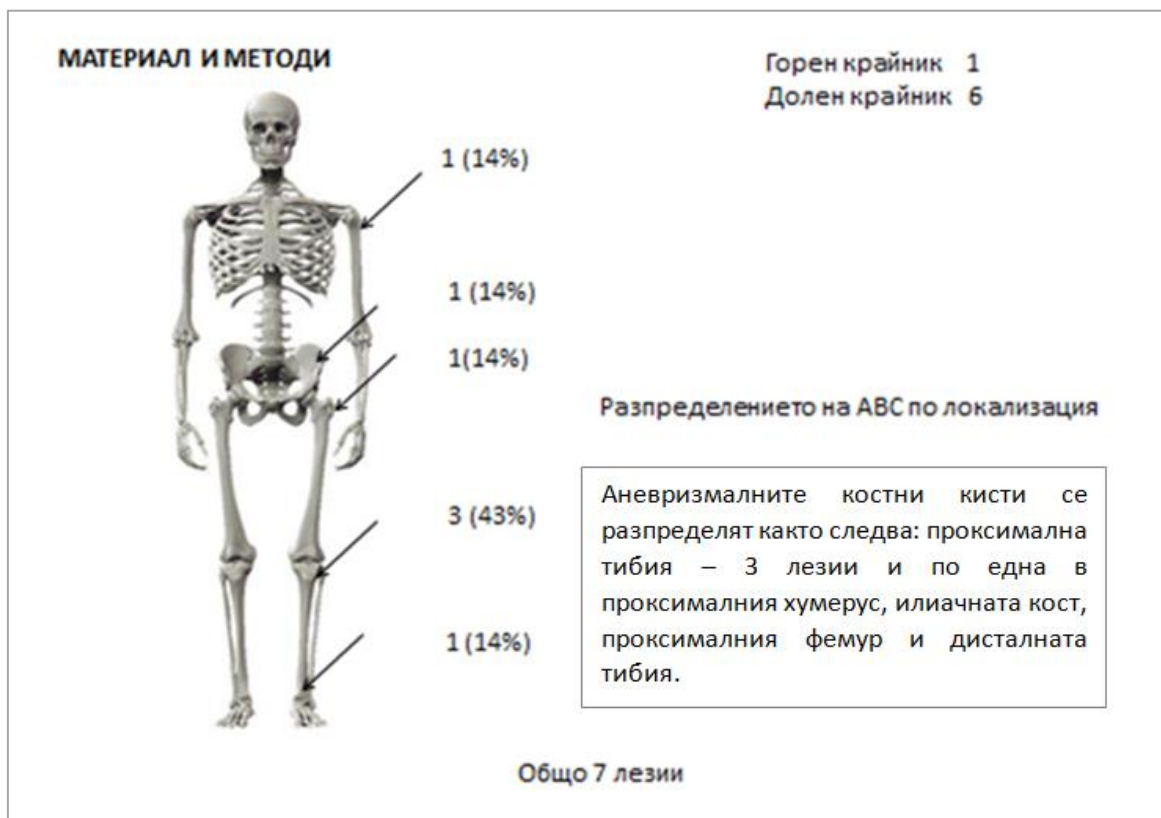
Солитарна костна киста	30	30.60%
Аневризмална костна киста	7	7.10%
Енхондром	18	18.30%
Остеокластом	11	11.20%
Фиброзна дисплазия	4	4.08%
Хистиоцитом на костта	3	3.06%
Хондробластом	6	6.10%
Остеоид остеом	5	5.10%
Неосифициращ фибром	2	2.04%
Еозинофилен гранулом	5	5.10%
Вътрекостен ганглион	3	3.06%
Хондромиксоиден фибром	1	1.02%
Ксантом	1	1.02%
Гломангиом	1	1.02%
М Олие	1 (3 оп)	1.02%
Общо	100	100.00%

Таблица 2.

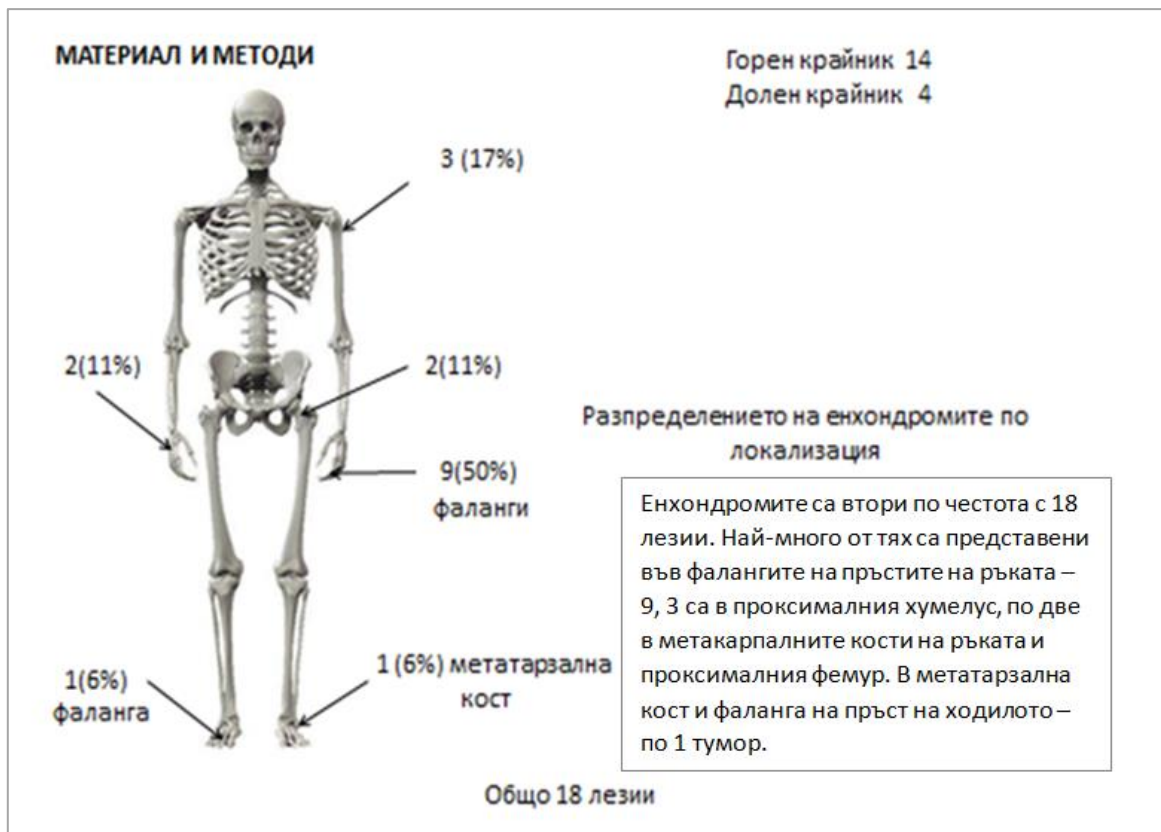
Разпределение на лезиите по локализация (фиг. 47-52, табл. 3)



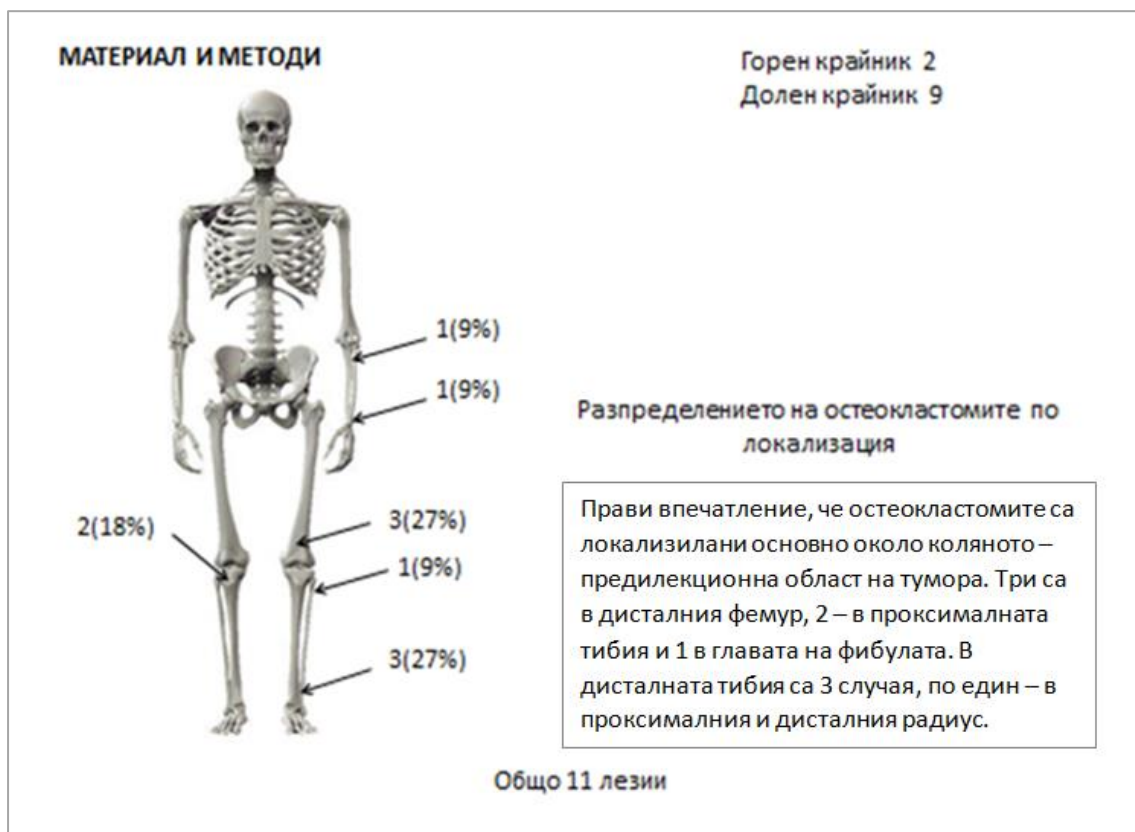
Фиг. 47.



Фиг. 48.



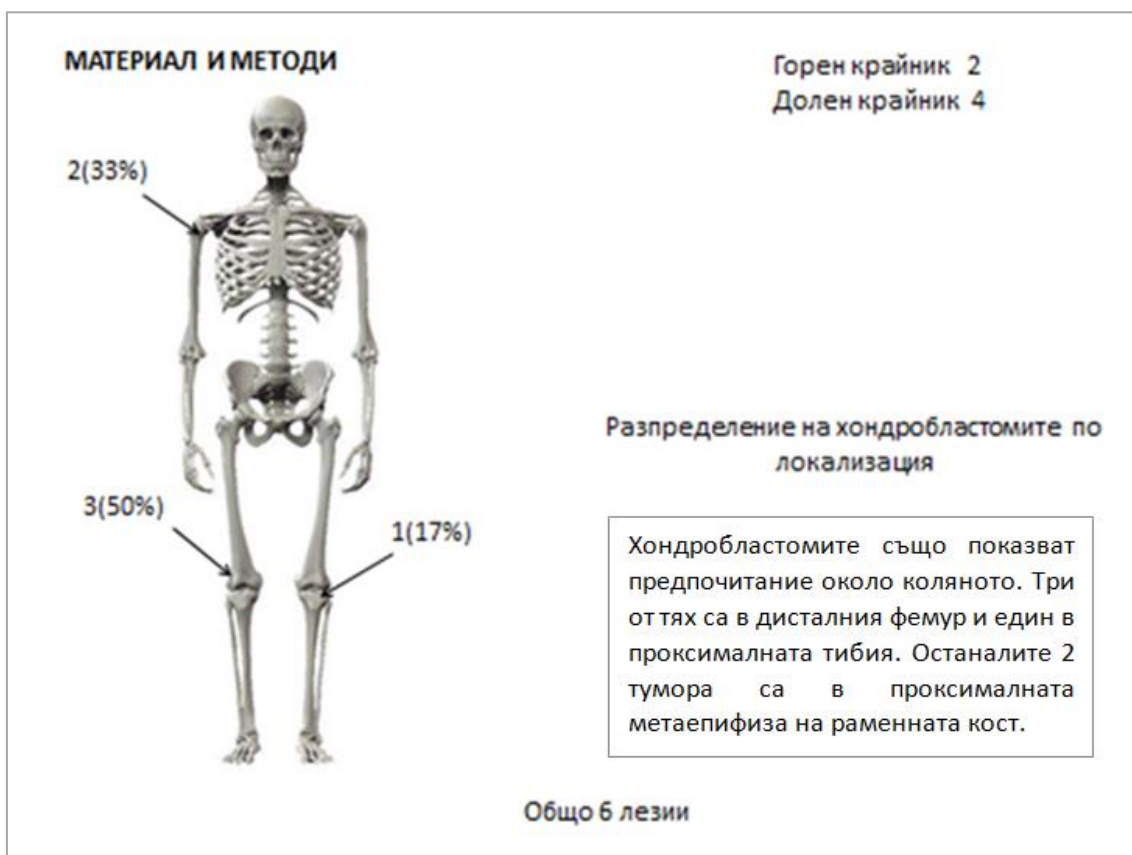
Фиг. 49.



Фиг. 50.



Фиг. 51.



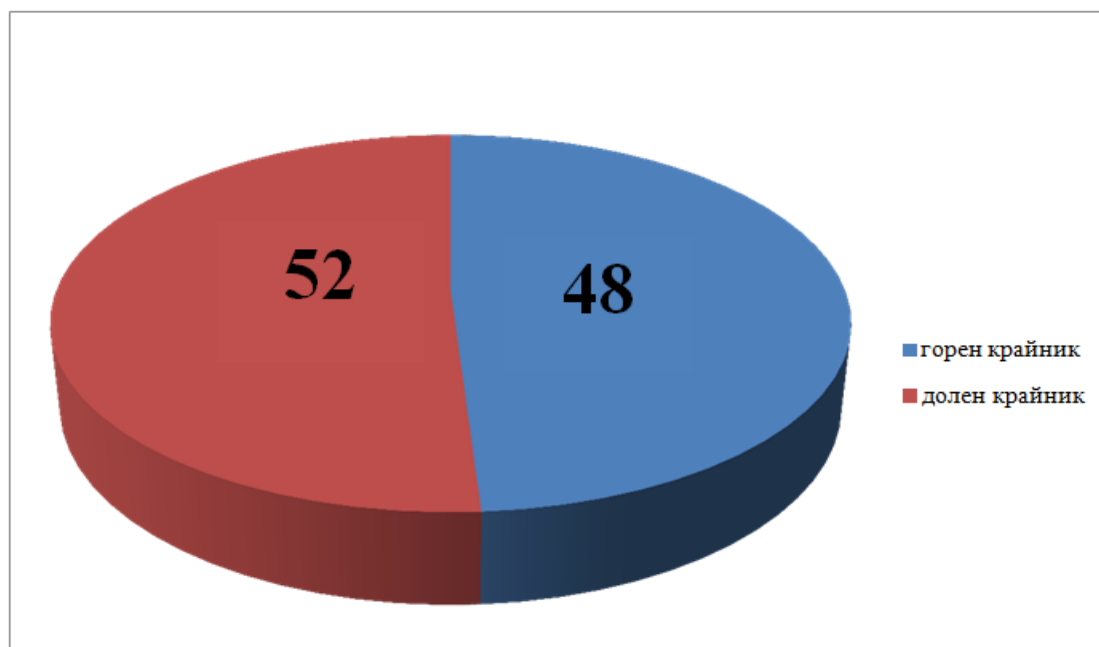
Фиг. 52.

Фиброзна дисплазия	фемур - 2	тибия - 2	
Неосифициращ фибром	тибия - 2		
Еозинофилен гранулом	радиус - 1	хумерус - 2	тибия - 2
Вътрекостен ганглион	хумерус - 1	улна - 1	фибула - 1
Хондромиксоид. фибром	тибия - 1		
Ксантом	радиус - 1		
Гломангиом	фаланга на ръка - 1		

Таблица 3.

48 от лезиите бяха локализирани в костите на горния крайник, останалите 52 заемаха костите на долния крайник (фиг. 53).

Разпределение на лезиите в крайниците



Фиг. 53.

## 4.2. Диагностика на лезиите

### 4.2.1. Клиничен преглед

- анамнеза
- физикален преглед за диагностициране на патологична формация или болезненост
- оценка на обема на движение в съседно разположената става

#### 4.2.2. Образна диагностика на първичните костни тумори и тумороподобни заболявания

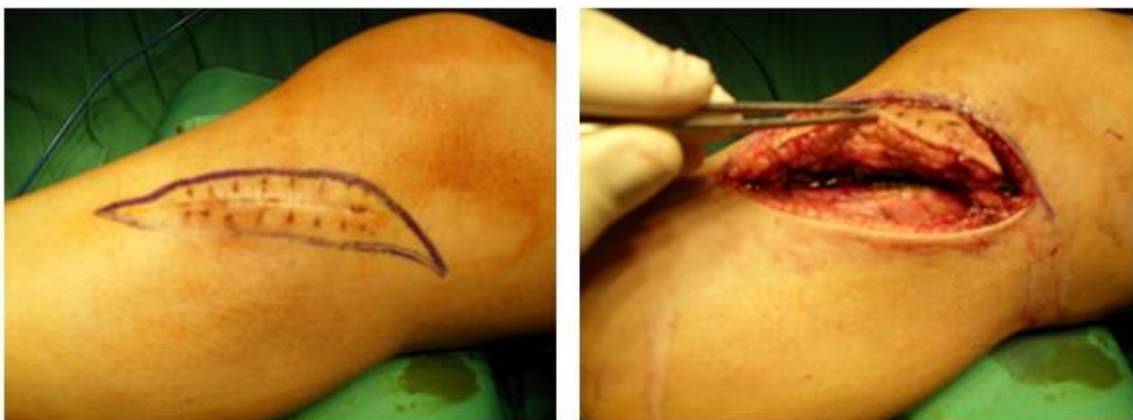
Предоперативната оценка на лезиите се извършва обикновено чрез рентгенографии в две проекции. При някои от случаите използваме КАТ и ЯМР за прецизиране на мекотъканната компонента (главно при остеокластомите) и лезията в костта, както и за определяне на размерите ѝ. В нашата серия ЯМР използваме при 16 пациенти – с остеокластоми – 10, остеоид остеоми – 3, хондробластоми – 2 и в един случай с енхондром. Костната сцинтиграфия също намира приложение, основно при пациентите с остеоид остеоми, като показва натрупване на радиоизотопа в огнището.

#### 4.2.3. Хистологично изследване

При по-агресивните доброкачествени костни лезии – аневризмална костна киста, остеокластом, в някои случаи и хондробластом, първоначално извършваме биопсия, а лечението се провежда след хистологичната диагноза.

25 (25% от всички лезии) ПКТ и ТПЗ диагностицирахме хистологично предоперативно: АКК – 4, ГКТК – 11 (лечението на всички остеокластоми започваме след предварително поставена хистологична диагноза), хондробластоми – 4, еозинофилен гранулом – 2, хистиоцитом – 3 и при един хондромиксоиден фибром.

При предоперативното планиране достъпът за биопсията винаги се съобразява с дефинитивната оперативна интервенция.



Фиг. 54.

Кожната инцизия за биопсията е извършена с оглед достъпа за окончателната операция (фиг54).

Хистологично изследване обикновено не се налага при солитарните костни кисти, за диагностицирането на които е достатъчно радиологичното изследване, опиращо се на типичните за лезията локализации и характерните рентгенови белези (фиг. 55).



Фиг. 55.

#### **4.2.4. Индикации за хирургията и приложение на синтетични костни заместители са:**

Доброкачествените костни тумори и тумороподобните заболявания, както и високодиференицираните хондросаркоми, без деструкция на кортекса и инфилтрация на съседните меки тъкани, изискващи операция, поради самата лезия или риск от патологична фрактура.

В нашето проучване не сме провеждали лечение на хондросаркоми, използвайки синтетични костни заместители.

Латентните (стадий 1) доброкачествени костни тумори не са оперирани и се оставят под наблюдение, но активните (стадий 2) и агресивните (стадий 3) доброкачествени костни тумори са рутинно лекувани хирургически.

Всички пациенти са третирани посредством интралезионални хирургични процедури – кюретаж и последващо запълване на костната

кухина с имплант – синтетичен костен заместител, в случая използваме СРС (калциевофосфатни цименти).

Нискоактивните лезии (СКК, неосифициращ фибром, еозинофилен гранулом) са лекувани с обикновен кюретаж, а по-агресивните (АКК, хондробластом, остеокластом) – с разширен кюретаж.

При пациенти с настъпила патологична фрактура на костта или при заплашваща такава, особено при тумори, локализирани в опорни кости, прилагаме допълнително и аугментация (по преценка на оператора) – обикновено плаки (LCP) (фиг. 56).



♀ 12 г. СКК в проксималния фемур



♀ 12 г. СКК Следоперативна рентгенография (инжектируем имплант)



СКК ♂ 13г., претърпял 4 патологични фрактури предоперативно (инжектируем имплант)



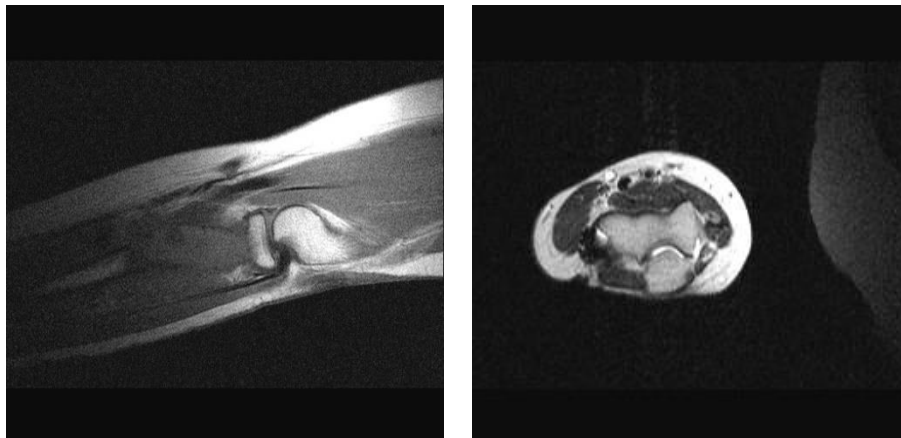
Фиг. 56.

Последната техника е приложена в 6 случая (6 %) със следните лезии:

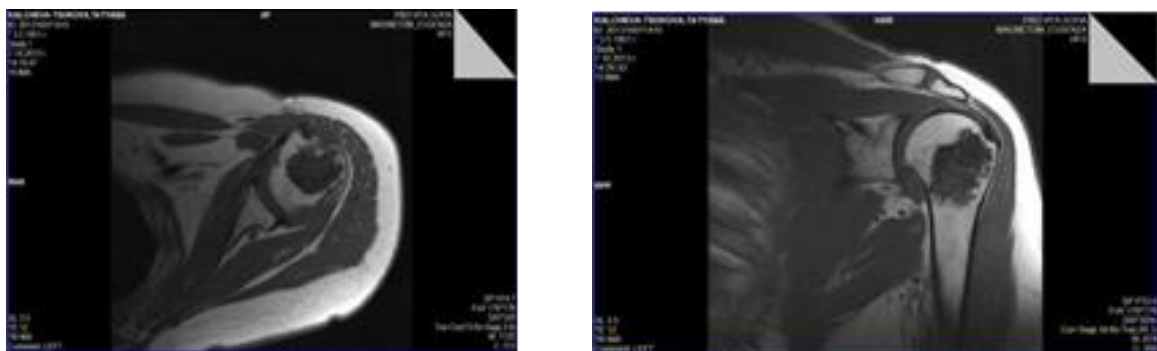
- Солитарна костна киста (проксимален фемур и диафиза на тибия) – 2
- Аневризмална костна киста (дистален фемур) – 1
- Фиброзна дисплазия (проксимален фемур) – 1
- Остеокластом (дистален фемур) – 1
- Енхондром (проксимална фаланга на ръка) - 1

Ако при първоначалния преглед пациентът е с патологична фрактура, породена от лезията, и засегнатата кост няма опорни функции, провеждаме консервативно лечение до пълна консолидация на счупването. На втория етап пристъпваме към лечение на лезията.

Размерът на лезиите предоперативно е определян рентгенографски и в някои случаи с ЯМР(фиг.57).



Остеокластом на проксималния радиус ♀ 59 г.



Енхондром на проксималния хумерус ♀ 62 г.

Фиг. 57.

#### **4.2.5. Контраиндикации за операция с прилагане на СРС**

- Тежки васкуларни или неврологични заболявания
- Бременност
- Некооперативни пациенти
- Пациенти с хиперкалциемия
- Пациенти с ренални проблеми
- Пациенти със злокачествени костни тумори
- Сегментни дефекти на дългите кости
- Инфекции

#### **4.2.6. Хирургична техника**

Разширеният кюретаж се осъществява през широк кортикален прозорец (фиг. 58) с дължина равна или по-голяма от тази на огнището, така че проксималният и дисталният полюс на лезията да бъдат под зрителен контрол. Патологичната тъкан се отстранява прецизно с кюрета (фиг. 59), при необходимост се използва и високоскоростен (брус) трепан (фиг. 60) за премахване на всички вътрекостни прегради, гребени, крипти и остеоосклеротични участъци, както и за достигане на труднодостъпни за кюретата зони. Обработката на кухината продължава до пълно отстраняване на туморната (патологичната) тъкан (фиг. 61), мембраните съпътстващи СКК, и освежаване на костните стени. Отваря се костномозъчния канал в дистална, респективно проксимална посока. При всички случаи кухината, резултат от кюретажа и обработена допълнително с водороден пероксид или кислородна вода, и накрая обилно иригирана с физиологичен разтвор, се запълва с гранули калциев хидроксиапатит, в част от случаите – с инжектируем имплант (фиг. 62 а, б). Има лезии, при което сме използвали и от двете форми. Преди имплантиране към гранулитите се прибавят 5-10 мл кръв от пациента (фиг. 63), те се смесват до получаване на коагулоподобен материал, след което се имплантират в костната кухина. При използване на инжектируем СРС, пудрата от едната спринцовка в комплекта се смесва с органичния разтвор от другата, те се размесват в продължение на 2 минути, след което получения композит под формата на паста се инжектира в лезията чрез крайник. Достатъчността на запълването проверяваме с обикновена рентгенография в две проекции постреконтруктивно, преди завършване на операцията. Хирургичната процедура завършва с поставяне на дренаж и възстановяване на тъканите.



Фиг. 58. Оформяне на широк кортикален прозорец за достъп до лезията.

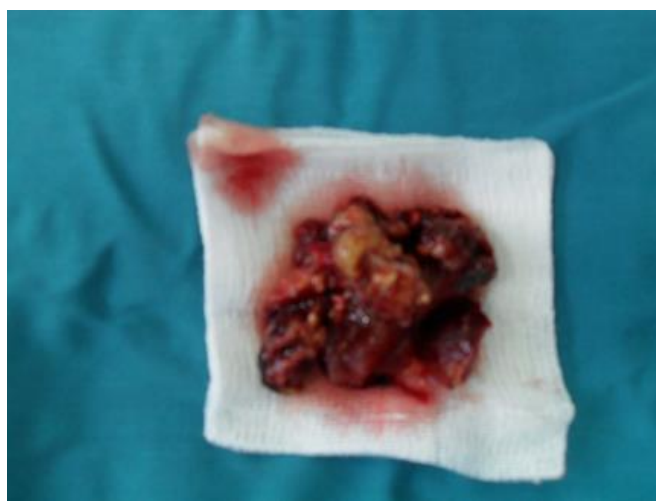
Обработка на костната кухина с кюрета и високоскоростен брус.



Фиг. 59.



Фиг. 60.



Фиг. 61. Отстранена е туморната тъкан (в случая - остеокластом)

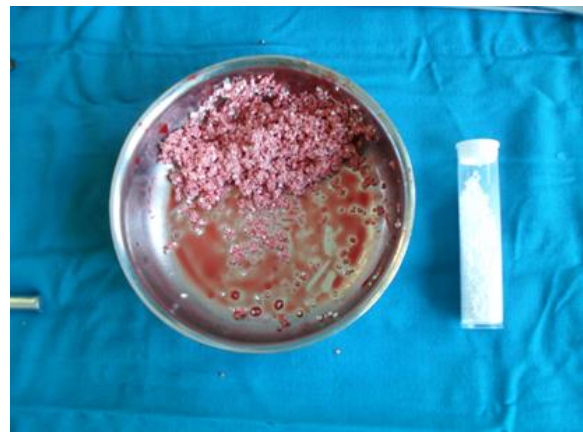


а) гранулите СКЗ са подготвени



б) инжектируем СРС (пудра).

Фиг. 62.



Фиг. 63. Гранулите СКЗ се смесват с кръв от пациента до получаване на коагулоподобен материал.



Фиг. 64. Кухината, получена след отстраняване на костния тумор, е плътно запълнена със синтетичния костен заместител.

При 68% от пациентите сме използвали само гранули СРС (фиг. 64), при 25% - гранули в комбинация с инжектируем СРС, а при останалите 6% - само инжектируем имплант.



Фиг. 65.

В случай на тумор, довел до патологична фрактура и завършила с неправилно срастване, преди лечението на лезията, едновременно с отстраняване на тумора, осъществяваме корекция на деформацията, запълване на кухината със синтетичен костен заместител и фиксиране на постигната правилна позиция чрез вътрешна синтеза (фиг. 66).



Енхондром с патологична фрактура, довела до деформация на проксималната фаланга

Корекция на деформацията, запълване с инжектируем графт и остеосинтеза с LCP

Фиг. 66. ♀43 г.

#### 4.2.7. Следоперативно поведение

Когато лезията не е в опорна кост (горен крайник), но е налице силно изтъняване на кортикалиса и риск от заплашваща фрактура, следоперативно поставяме външна ортеза (брейс).

При всички пациенти, с имплантиран СРС, веднага в следоперативния период се провеждат рехабилитационни мероприятия. Когато лезиите са локализирани в горните крайници усилията са насочени към възстановяване на обема на движение в съседната става и тонизиране на мускулите. При локализации в долните крайници към тези мероприятия се добавят обучение в ходене с помощни средства и указания за степента на натоварване, съобразени с тези на оператора. Ограниченията на активността бяха отменени при наличие на радиографски данни за периферна частична резорбция на импланта и частично костно вращаване около него. Препоръки за пълно обременяване се дават в зависимост от вида на тумора, локализацията му в зона на натоварване или не, наличие на остеоинтеграция на импланта и костообразуване в костната кухня, предмет на лечението. Обикновено срокът е от 2 до 5 месеца, средно 2,5 месеца.

Функционалната оценка извършваме чрез Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS) (табл. 4 и 5)

Таблица 4. Горен крайник

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Положение на ръката	Сръчност	Възможност за физическо натоварване
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Без ограничение	Без ограничение
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена, без ограничение на активността	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Без абдукция на рамото или проносупинация	Загуба на фините движения	Ограничено
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Невъзможност за движение над талията (активна абдукция под 30°)	Невъзможност за върхов захват	Възможност за хранене
0	Тежка, инвалидираща	Без функция	Недоволство	Без движение	Невъзможен захват (пълна анестезия на ръката)	Невъзможност за хранене

Таблица 5. Долен крайник

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Помощни средства и ортези	Ограничения в ходенето	Нарушение в походката
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Неограничено	Без
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена (без ограничение на активността)	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Носене на брейс	Ограничено	Минимално (естетично)
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Едно помощно средство	Ограничение на движението в дома	Видимо (с леко функционално ограничение)
0	Тежка, инвалидираща	Без функция	Недоволство	Две помощни средства	Движение с асистент или инвалидна количка	Тежко (със значително функционално ограничение)

#### 4.2.8. Статистически методи

Използвани са следните методи за описание, представяне и анализ на данните.

##### 1. Описателни методи

а) За параметрите, измервани по неметрични скали са дадени: абсолютна (брой) и относителна (%) честота.

б) За параметрите, измервани по метрични скали са дадени: брой на

случаите, средна аритметична, стандартно отклонение, минимална, максимална стойности и медиана.

## 2. Проверка на хипотези.

а) Коефициентът на корелация на Пирсън беше използван за установяване на силата на връзката между две метрични характеристика

б) Точният Хи-квадрат критерий беше използван за проверка на хипотезите за връзка между неметричните характеристики.

## 3. Методи за моделиране.

Модел на логистичната регресия беше използван, за да се изчислят очакваните вероятности за благоприятен изход на интервенцията.

Навсякъде резултатът се приемаше за статистически значим, ако емпиричното ниво (р-стойността) беше по-малко от 0.05[11].

## 5. РЕЗУЛТАТИ

След напускане на болницата, пациентите обикновено се проследяват през 3 и 6 месеца. Интервалите се определят по преценка на хирурга, поради промени по време на оздравителния процес и/или възникващи усложнения.

№	пол	Възраст	Диаг ноза	локализация	обем (сс)	г-на на кухината	настъп. инкорп. /мес./	настъп. резорб. /мес./	срок прослед. /мес./	Усложнение
1	Ж	8	СКК	1.1	60	голяма	12	60	60	-
2	М	11	СКК	1.1	36	голяма	9	9	9	-
3	М	25	СКК	8.2	42	голяма	12	60 (липсва пъл. рез.)	60	-
4	М	11	СКК	1.1	48	голяма	6	12	36	-
5	М	9	СКК	1.1	45	голяма	6	6	6	-
6	М	10	СКК	1.1	36	голяма	6	18	18	-
7	М	15	СКК	1.1	122	мн.голяма	9	60	60	фрактура
8	М	8	СКК	6	462	мн.голяма	12	24	51	-
9	Ж	9	СКК	1.1	53	голяма	12	24	60	-
10	М	10	СКК	1.1	60	голяма	9	12	18	-
11	М	11	СКК	1.1	188	мн.голяча	12	6	12	-
12	Ж	11	СКК	4.1	29	средна	3	-	3	-
13	М	18	СКК	4.1	48	голяма	6	9	6	-
14	М	22	СКК	3.1	60	голяма	6	12	12	-
15	М	8	СКК	3.1	140	мн.голяма	4	-	4	-
16	М	13	СКК	1.2	40	голяма	6	12	48	-
17	М	10	СКК	1.1	102	мн.голяма	3	-	3	-
18	М	13	СКК	1.1	90	голяма	5	-	5	-
19	М	11	СКК	1.1	90	голяма	5	-	5	-

20	М	13	СКК	3.1	72	голяма	5	12	27	-
21	Ж	23	СКК	4.1	40	голяма	4	12	12	-
22	Ж	18	СКК	1.1	120	мн.голяма	9	30	30	-
23	М	14	СКК	1.1	408	мн.голяма	12	-	48	-
24	Ж	9	СКК	1.1	30	средна	9	-	9	-
25	М	24	СКК	8.1	34	голяма	2	8	8	-
26	М	10	СКК	1.1	80	голяма	9	24	24	-
27	М	28	СКК	8.1	20	средна	6	24	24	-
28	Ж	12	СКК	1.1	60	голяма	6	18	18	-
29	М	15	СКК	1.1	54	голяма	6	15	15	-
30	М	4	СКК	1.1	64	голяма	непросл			-
31	М	11	АКК	4.1.1	33	голяма	12	6	60	-
32	М	23	АКК	4.1.1	30	средна	18	9	60	-
33	М	5	АКК	1.1	85	голяма	12	6	60	-
34	М	20	АКК	4.1.3	18	средна	6	6	6	-
35	Ж	6	АКК	3.1	110	мн.голяма	4	-	8	-
36	М	15	АКК	4.1.1	123	мн.голяма	6	54	60	-
37	Ж	16	АКК	6	60	голяма	6	12	24	-
38	М	23	ЕХК	7.3	2.6	малка	1	1	6	-
39	Ж	34	ЕХК	8.4	3	малка	3	6	6	-
40	Ж	32	ЕХК	7.2	4.7	малка	3	-	3	-
41	М	34	ЕХК	7.2	4.5	малка	3	-	3	-
42	Ж	26	ЕХК	7.3	3.8	малка	3	6	6	-
43	М	4	ЕХК	8.5	1	малка	3	-	3	-
44	Ж	36	ЕХК	7.3	2	малка	3	36	60	-
45	Ж	8	ЕХК	7.3	1	малка	непросл			-
46	М	17	ЕХК	1.1	60	голяма	6	24	36	-
47	Ж	62	ЕХК	1.1	36	голяма	3	42	48	-
48	М	17	ЕХК	7.3	2	малка	3	18	18	-
49	Ж	50	ЕХК	7.3	2	малка	3	-	3	-
50	Ж	10	ЕХК	3.1	40	голяма	6	36	36	рецидив
51	Ж	24	ЕХК	7.3	6	средна	3	-	3	-
52	Ж	57	ЕХК	1.1	50	голяма	6	12	12	-
53	Ж	8	ЕХК	3.1	84	голяма	4	11	60	-
54	Ж	43	ЕХК	7.3	2	малка	3	12	18	-
55	Ж	43	ЕХК	7.3	1.5	малка	непросл			-
56	М	40	ГКТК	4.1.1	145	мн.голяма	-	3	3	-
57	М	51	ГКТК	4.2.1	72	голяма	10	4	60	-
58	Ж	58	ГКТК	2.1	17	средна	-	-	60	фрактура рецидив
59	Ж	17	ГКТК	4.1.3	80	голяма	18	24	24	-
60	М	51	ГКТК	4.1.1	150	мн.голяма	9	12	12	-
61	М	39	ГКТК	4.1.3	120	мн.голяма	-	-	24	рецидив
62	Ж	29	ГКТК	3.3	115	мн.голяма	8	8	18	-
63	Ж	60	ГКТК	3.3	202	мн.голяма	6	18	27	-
64	Ж	59	ГКТК	4.1.3	150	мн.голяма	-	5	30	рецидив
65	Ж	61	ГКТК	2.1	64	голяма	12	12	18	-
66	Ж	65	ГКТК	3.2	112	мн.голяма			30	рецидив
67	М	9	ОО	3.1	2	малка	6	12	12	-
68	М	5	ОО	3.1	2	малка	6	27	27	-
69	Ж	8	ОО	3.1	2	малка	8	36	36	-
70	М	19	ОО	3.1	2	малка	3	5	5	-
71	М	15	ОО	1.1	2	малка	6	6	15	-
72	М	14	ХБ	3.3	22	средна	3	12	27	-
73	Ж	36	ХБ	1.1	18	средна	6	12	12	-
74	М	15	ХБ	4.1	12	средна	12	9	12	-
75	Ж	61	ХБ	1.1	24	средна	непросл.			-
76	М	13	ХБ	3.3	28	средна	3	9	15	-

77	Ж	42	ХБ	3.3	18	средна	3	9	24	-
78	М	13	ФД	4.1.2	149	мн.голяма	непросл.			-
79	М	25	ФД	3.1	548	мн.голяма	12	48	48	-
80	М	40	ФД	4.1.3	14	средна	непросл.			-
81	М	44	ФД	3.1	82	голяма	3	6	6	-
82	Ж	9	НОФ	4.1.3	18	средна	12	3	60	-
83	М	14	НОФ	4.1.3	28	средна	непросл.			-
84	Ж	9	ЕОГ	2.1	2	малка	3	-	3	-
85	Ж	38	ЕОГ	3.1	12	средна	3	-	18	-
86	М	9	ЕОГ	4.1.2	42	голяма	9	12	24	-
87	Ж	42	ЕОГ	1.2	16	средна	6	-	15	-
88	М	16	ЕОГ	4.1.2	10	средна	непросл.			-
89	М	59	ВКГ	1.3	5	малка	1	12	12	-
90	Ж	55	ВКГ	2.2	4	малка	12	12	24	-
91	М	54	ВКГ	4.2.3	6	средна	6	9	18	-
92	М	22	ДХК	1.1	190	мн.голяма	12	52	52	-
93	М	49	ДХК	3.3	12	средна	12	30	30	-
94	М	62	ДХК	4.1.2	96	голяма	6	12	12	-
95	Ж	22	ХМФ	4.1.1	180	мн.голяма	6	6	6	-
96	М	59	Ксантом	2.1	12	средна	непросл.			-
97	М	36	Гломангиом	7.3	1	малка	непросл.			-
98	М	17	Ollier	1.1	63	голяма	9	12	24	-
				7.2	4	малка	3	6	24	-
				7.3	3	малка	3	6	24	-

Табл. 6.

Проследяването на пациентите е от 3 месеца до 60 месеца (средно 36) (табл. 6). От групата за наблюдение, поради неявяване на контролни прегледи и/или непълна документация, отпаднаха 11 пациенти със следните лезии: СКК – 1, АКК – 1, хондробластом – 1, енхондром – 2, фиброзна дисплазия – 2, еозинофилен гранулом – 1, неосифициращ фибром – 1, гломангиом – 1, сантом – 1 (табл. 7).

СКК	1
АКК	1
Хондробластом	1
Енхондром	2
Фиброзна дисплазия	2
Еозинофилен гранулом	1
Неосифициращ фибром	1
Гломангиом	1
Ксантом	1

Табл. 7.

Оценяването извършваме чрез клиничен преглед и рентгенографии.

При всички останали пациенти (81) отчитаме, че е настъпило

елиминирани на костната кухина чрез добро костообразуване и остеоинтеграция на импланта, довели до излекуване на заболяването.

Абсорбцията на кристалите НА е много бавен процес, даже и след 3 годишно проследяване много малко кристали са абсорбирани. Костното врастване и костообразуването около кристалите НА, обаче е отлично. Обикновено отчитаме периферна резорбция на графта с постепенна прогресия към центъра.

Използваме класификацията на Renuka et al. (2005) [140], при която отчитаме следните рентгенологични етапи при инкорпорация на присадката:

Етап I: наличие на очевидни граници

Етап II: наличие на неясни граници

Етап III: очевидна инкорпорация

При малките лезии инкорпорацията е по-бърза (до 3 месеца), докато при по-големи лезии в дългите кости инкорпорацията тя е непълна и след 24-30 месеца.

Обикновено наблюдаваме настъпване на клиничното оздравяване преди рентгенологичното, подобно на Saikia et al. (2008) [144]. Средното време за възстановяване на предоперативната функция при лезии, локализиращи в горните крайници е 2 месеца, докато при локализации в костите на долните крайници – 3-4 месеца (Табл. 8 и 9).

Проведохме също така и светлинномикроскопско изследване на синтетичния костен графт, в условията на рецидив на остеокластом. В повечето области на препаратите от светлинната микроскопия наблюдавахме, че гранулите на синтетичният костен графт са заобиколенни от компактна кост с добре предствени остеоци, както и кръвоносни съдове и фиброзна тъкан, врастващи в порите на присадката. Наред с тях се наблюдава и патологична тъкан, предствена от рецидив на гигантоклетъчният тумор на костта. На базата на нашите наблюдения смятаме, че използването на костен заместител при кюретаж на доброкачествените костни тумори е една добра и безопасна алтернатива. Трябва да се отбележи обаче, че синтетичният алографт въпреки, че е

добре включен в околната компактна костна тъкан, не е абсорбиран напълно в конкретните случаи (фиг.70). Може би след по-дълъг от наблюдаваният период би настъпила пълната му трансформация в жизнеспособна костна тъкан, което е предмет на бъдещи изследвания в тази насока.

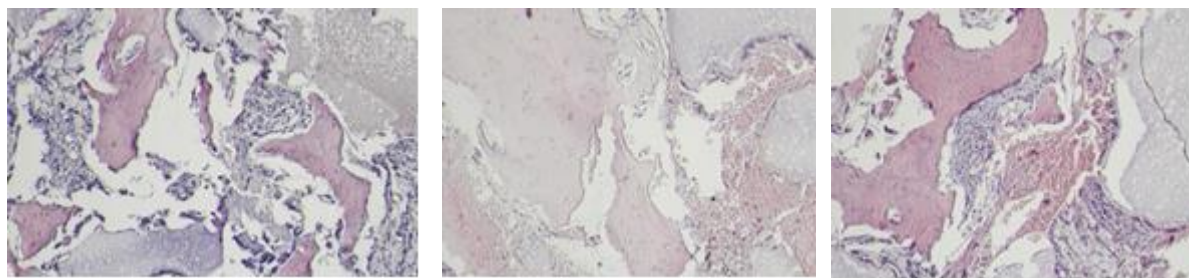
		Брой	%
Пол	жена	39	39,8
	мъж	59	60,2
	Общо	98	100,0
Диагноза	Ollier	1	1,0
	АКК	7	7,1
	ВКГ	3	3,1
	ГКТК	11	11,2
	Гломангиом	1	1,0
	ДХК	3	3,1
	ЕОГ	5	5,1
	ЕХК	18	18,4
	Ксантом	1	1,0
	НОФ	2	2,0
	ОО	5	5,1
	СКК	30	30,6
	ФД	4	4,1
	ХБ	6	6,1
	ХМФ	1	1,0
	Общо	98	100,0
	Локализация	1.1	28
1.2		2	2,0
1.3		1	1,0
2.1		4	4,0
2.2		1	1,0
3.1		13	13,0
3.2		1	1,0
3.3		6	6,0
4.1		4	4,0
4.1.1		6	6,0
4.1.2		4	4,0
4.1.3		7	7,0
4.2.1		1	1,0
4.2.3		1	1,0
6		2	2,0
7.2		3	3,0
7.3		11	11,0

	8.1	2	2,0
	8.2	1	1,0
	8.4	1	1,0
	8.5	1	1,0
	Общо	100	100,0
Големина на кухината	малка	23	23,0
	средна	22	22,0
	голяма	35	35,0
	мн.голяма	20	20,0
	Общо	100	100,0
Усложнения	не	94	94,0
	рецидив	6	6,0
	Общо	100	100,0

Табл. 8.

	Средна	Мин.	Макс.	Медиана	Ст.откл.
Възраст (год.)	25,4	4,0	65,0	17,5	18,0
Обем (куб.мм)	63,2	1,0	548,0	38,0	88,4
Настъп. инкорп. (мес.)	6,7	1,0	18,0	6,0	3,7
Настъп. резорб. (мес.)	17,1	1,0	60,0	12,0	14,7

Табл. 9.



Фиг. 67.

Оценката по MSTS беше 99% (98-100) от очакваната функция. Нито един пациент не се е оплакал от локална болка при окончателното проследяване.

Инфекциозни усложнения не сме наблюдавали. Не открихме отхвърляне на кристалите НА.

Липсваха алергични усложнения, както и усложнения, свързани с импланта.

## 6. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

### 6.1. Солитарна костна киста



диагностична



постоп.



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.



12 мес. постоп.



30 мес. постоп.



36 мес. постоп.



48 мес. постоп.



60 мес. постоп.

Фиг. 68. ♀ 8 г.



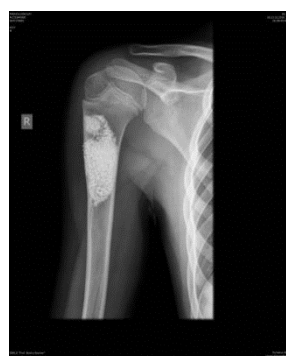
ДИАГНОСТИЧНА



ПОСТОП.



3 мес.постоп.



9 мес.постоп.

Фиг. 69. ♂ 11 г.



диagnostична



3 мес.



9 мес.



24 мес.постоп.

Фиг. 70. ♂ 10 г.



диагностична



3 мес.постоп.



6 мес.постоп.



12 мес.постоп.



60 мес.постоп.

Фиг. 71. ♂ 25 г.



диагностична



30 мес. след лечение с кортизон



рецидив след 18 мес.



36 мес. постоп.

Фиг. 72. ♂ 11 г.



солитарна костна киста след патологична фрактура



3 мес.постоп.



6 мес.постоп.

Фиг. 73. ♂ 9 г.



??



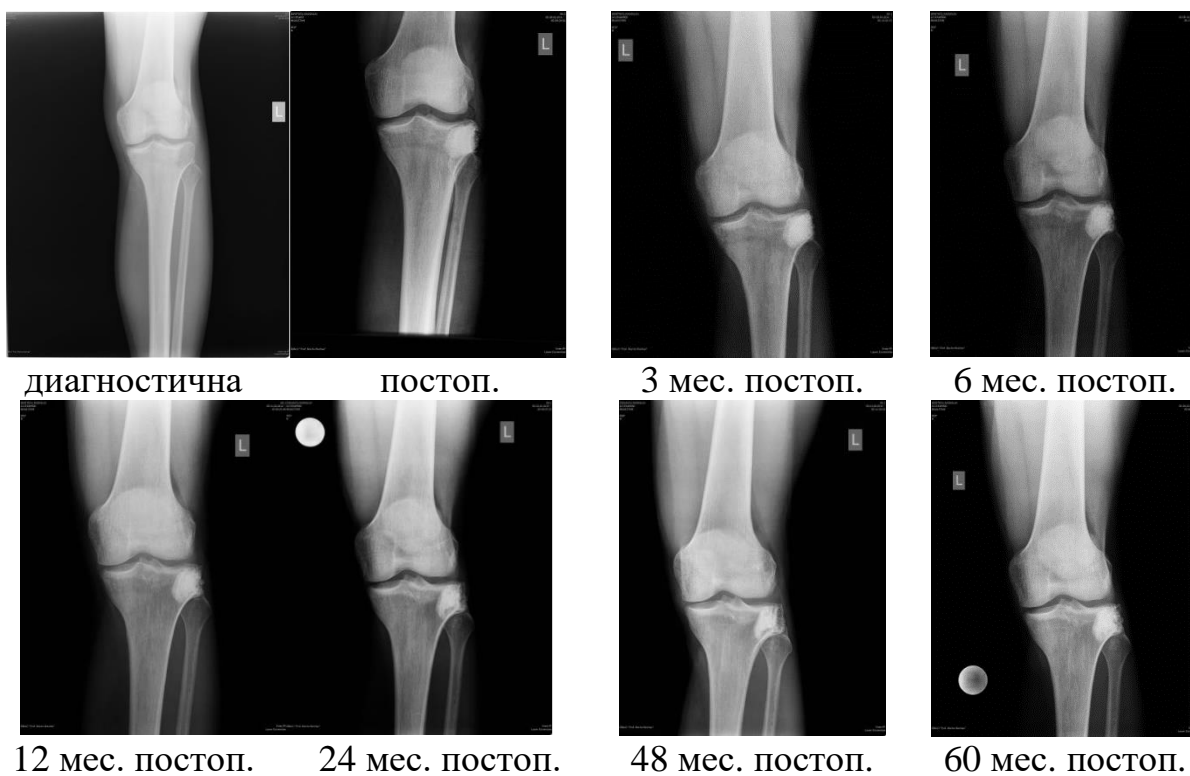
6 м. ПОСТОП.



18 мес. ПОСТОП – ПЪЛНА ИНКОРПОРАЦИЯ НА ИМПЛАНТА С ПЕРИФЕРНА РЕЗОРБАЦИЯ

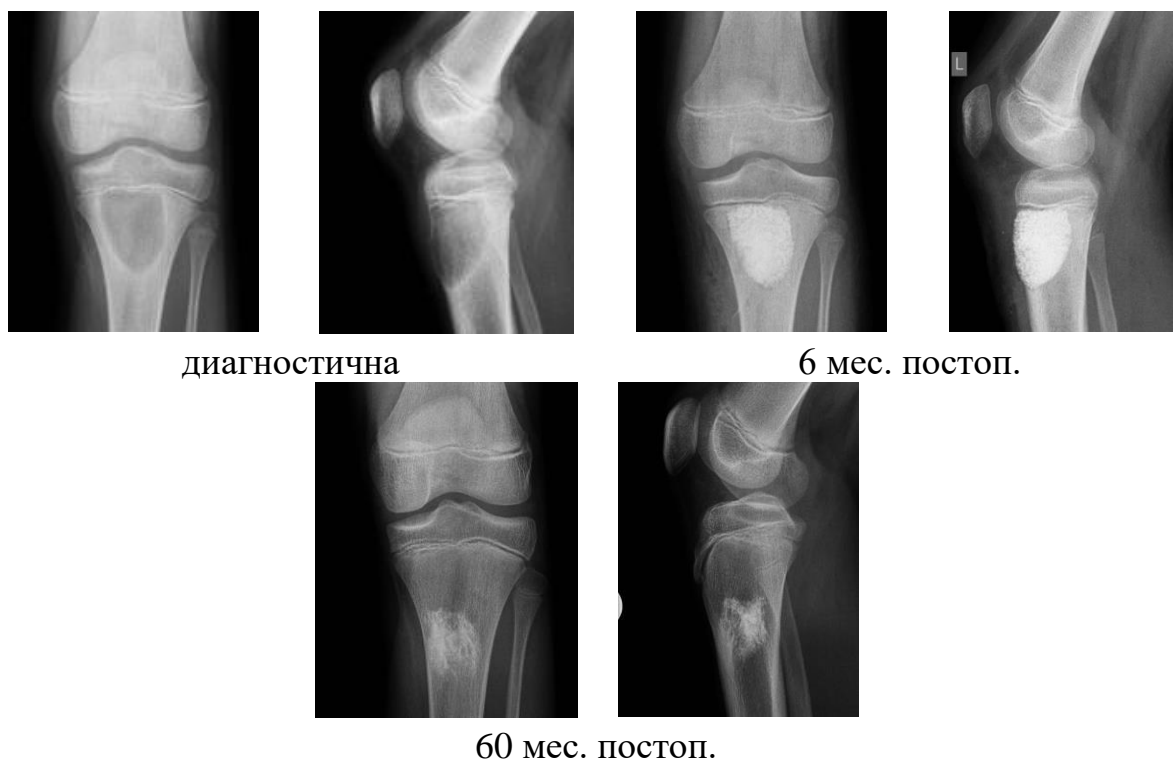
Фиг. 74. ♂ 10 г.

## 6.2. Аневризмална костна киста



Фиг. 75. ♂ 25 г.

Излекувана АКК с пълна инкорпорация, но без резорбация на графта



Фиг. 76. ♂ 11 г.

### 6.3. Енхондром



диагностична



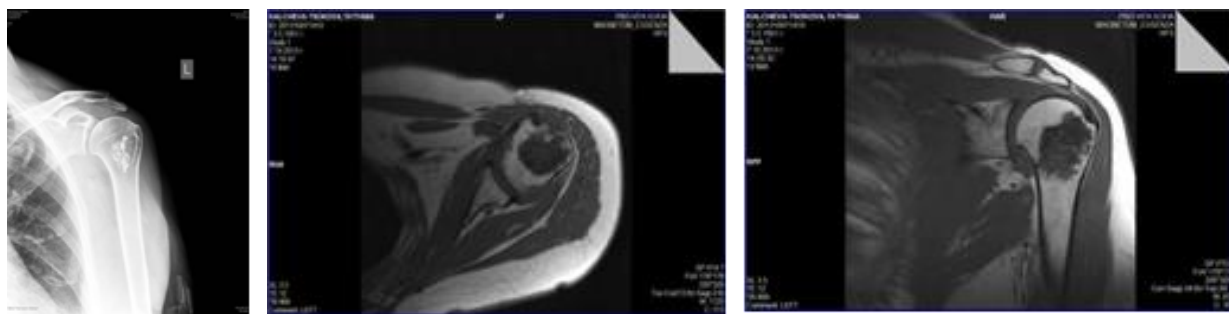
постоп.



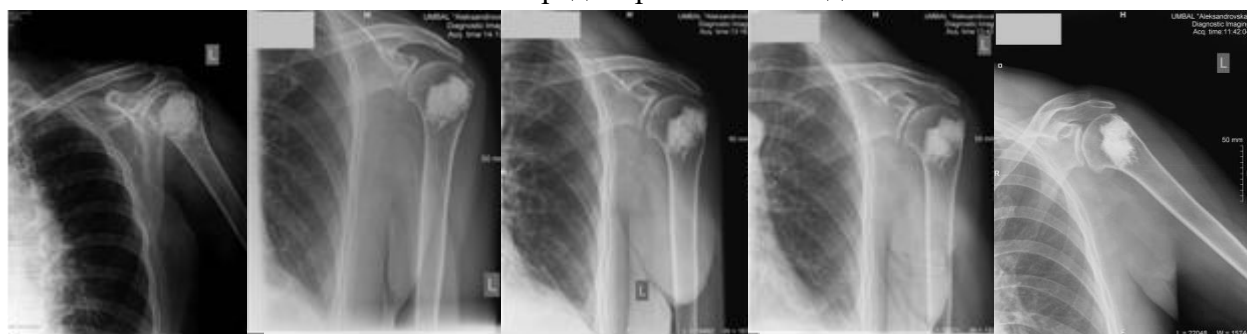
48 мес. постоп.

Фиг. 77. ♀ 9 г.

Налице е резорбция на графта и пълно заличаване на костната кухина, с оформяне и на костни гредички, довели до напълно излекуване на тумора.



Предоперативно изследване с ЯМР



постоп.

12 мес. постоп.

18 мес. постоп.

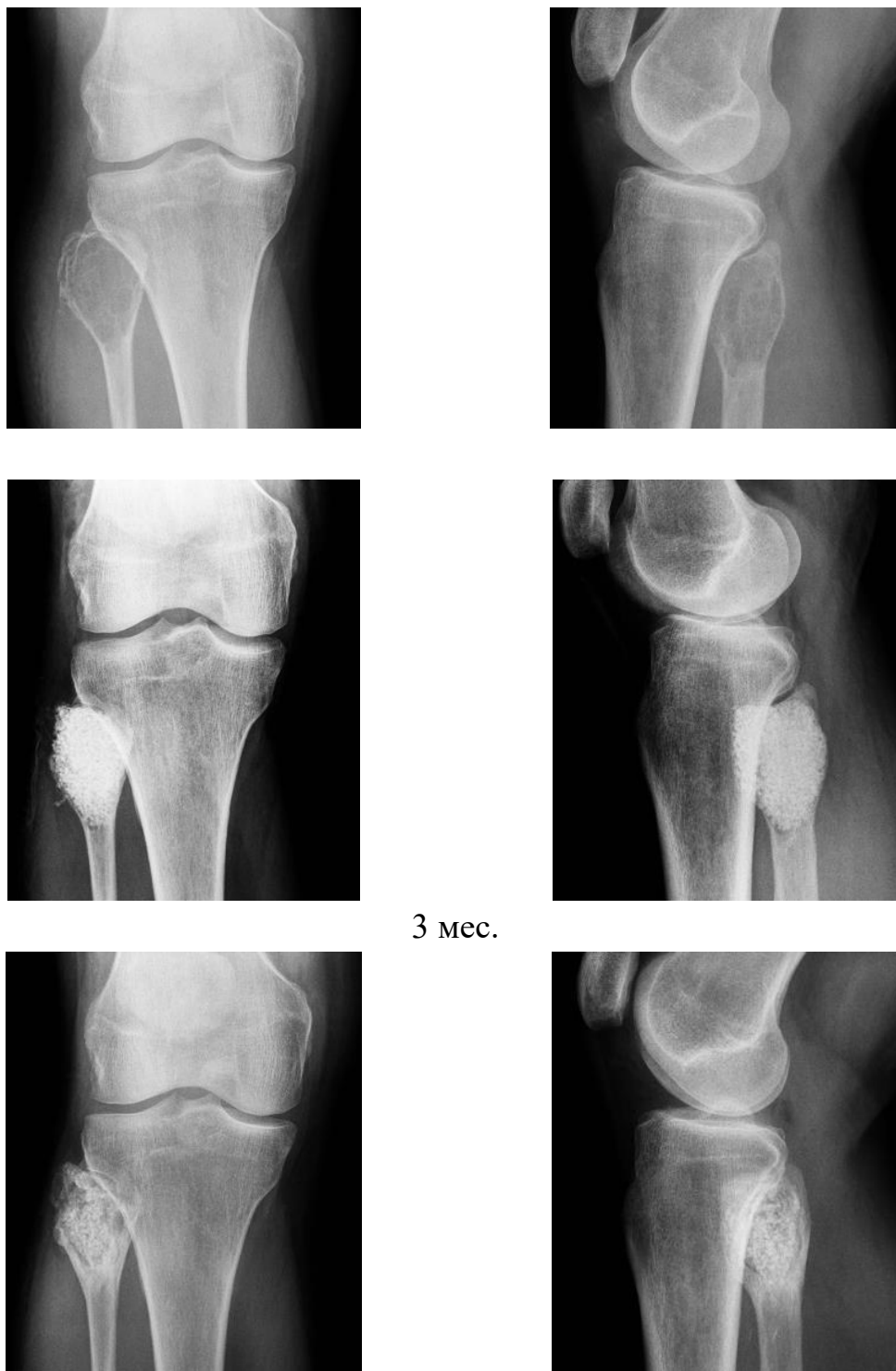
30 мес. постоп.

42 мес. постоп.

Фиг. 78. ♀ 62 г.

На това проследяване ясно проличава прогрессиращата от периферията към центъра резорбция на графта. На последната рентгенография се вижда новообразуваната кост.

#### 6.4. Остеокластом



3 мес.

60 мес.постоп. пълна инкорпорация с елиминиране на костната кухина

Фиг. 79. ♂ 49 г. Остеокластом в главата на фибулата.



ОСТЕОКЛАСТОМ



ПОСТОП.



3 мес. постоп.

Фиг. 80. ♀ 30 г.



ОСТЕОКЛАСТОМ



ПОСТОП.



3 мес. ПОСТОП.



6 мес. ПОСТОП.



18 мес. ПОСТОП



27 мес. ПОСТОП.



Фиг. 81. ♀ 60 г.

## 6.5. Хондробластом



3 мес. постоп.

9 мес. постоп.

Фиг. 82. ♂ 12 г. Хондробластом в дисталната епифиза на фемур.

## 6.6. Остеоид остеома



постоп.

1 мес. постоп.



6 мес. постоп.

12 мес. постоп.

18 мес. постоп.

Фиг. 83. ♀ 8 г.



постоп.



9 мес. постоп.

24 мес. постоп.

42 мес. постоп.

Фиг. 84. ♂ 5 г.

## 6.7. Еозинофилен гранулом



постоп.(инжектируем графт)



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.

Фиг. 85. ♀ 42 г. Еозинофилен гранулом на хумерус, усложнен с патологична фрактура в диафизата



еозинофилен  
гранулом



постоп.



3 мес. постоп. пълна инкорпорация



Фиг. 86. ♀ 30 г.

## 6.8. Доброкачествен хистиоцитом на костта



ХИСТИОЦИТОМ



ПОСТОП.



6 мес. постоп.



12 мес. постоп.



18 мес. постоп.



24 мес. постоп.

Фиг. 87. ♂ 22 г.

### 6.9. Вътрекостен ганглион (юкстаартикуларна костна киста)



3 мес. постоп.

12 мес. постоп.

Фиг. 88. ♀ 55 г.

### 6.10. Хондромиксоиден фибром



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.

Фиг. 89. ♀ 22 г.

## 7. УСЛОЖЕНИЯ

### Усложнения (6.9%) - 1 фрактура при СКК и 5 рецидива на тумори

1. Една патологична фрактура при СКК (1.1%), при пациент на 15 г. настъпи 30 месеца постоперативно. Тя бе третирана консервативно чрез имобилизация, което доведе до консолидация на счупването и излекуване на кистата с постигане на пълна функция в раменната става. Рентгенографски наблюдавахме пълна резорбция на импланта, което всъщност е единственият случай (1.1%) с такава еволюция на присадъка (фиг.90).

2. Пет рецидива на тумори (5.7%) – при четирима пациенти с остеокластоми и един с енхондром. Те са диагностицирани с рентгенографии и КАТ, и потвърдени с биопсия.

Пациентка (Г.А.) на 59 г. с остеокластом в проксималния край на дясната лъчева кост. Оперирана чрез интралезионален кюретаж и запълване на костния дефект с инжектируем СРС. Шест месеца постоперативно настъпи рецидив, поради което извършихме реоперация – резекция на костта ведно с рецидива. 48 месеца следоперативно липсват рецидив и болка, движенията в лакътната става са запазени (фиг. 91).

Мъж (Т.К.) на 39 г. с остеокластом в дисталната тибия, лекуван с кюретаж и имплантиране на СРС гранули. 6 мес. постоперативно настъпи рецидив, диагностициран рентгенографски и чрез КАТ. Проведохме също реоперация – отстраняване на импланта и запълване с РММА. Следоперативно е проведена терапия с Denosumab. На контролен преглед 6 мес. постоперативно липсват болки, походката е самостоятелна и без накуцване, движенията в съседната глезенна става са в пълен обем (фиг.92).

Пациентка (С.А.) на 59 г. с остеокластом отново в дисталната тибия, лечението при който бе чрез широк интралезионален кюретаж и запълване с гранули СРС. Рецидивът бе диагностициран 12 месеца постоперативно с рентгенография и КАТ. При реоперацията имплантът бе отстранен и костната кухина се запълни с РММА. Прави впечатление рентгенографски и интраоперативно добрата инкорпорация на гранулитите с областта на медиалния малеол, поради което те не се остригнаха. Проведено бе лечение с Denosumab по схема. Девет месеца следоперативно липсват

рецидив и болка, походката е без помощни средства, няма ограничение в обема на движение на глезенната става (фиг.93).

Жена (Д. И.) на 65 г. с остеокластом в лявата бедрена кост, разположен диафизарно и опериран чрез кюретаж и запълване на костната кухина с СРС гранули. Поради заплашваща фрактура костта бе укрепена с права LCP. 8 месеца постоперативно настъпи рецидив, потвърден чрез биопсия. Проведено беше неадювантно лечение с Denosumab по схема, довело до фиброзиране на тумора. Пациентката се придвижва самостоятелно, липсват болки, движенията в колянната става са в пълен обем (фиг.94).

Понастоящем и четиримата пациенти са без рецидив на тумора, без болки, със самостоятелна походка и пълна функция на съседната става (оценка по MSTS – 30 точки или 100%).

Пациентка на 10г. с енхондром, локализиран в шийката на лявата бедрена кост. Рецидивът настъпи 40 месеца след интралезионален кюретаж и запълване с гранули хидроксиапатит. Реоперацията се осъществи чрез широк интралезионален кюретаж и имплантиране отново на СРС гранули. По време на последния контролен преглед 12 месеца постоперативно пациентката е без рецидив и болки, с ограничени вътрешната ротация и аддукция в тазобедрената става (оценка по MSTS – 29 точки или 97%)(фиг.95).

При една пациентка на 62 години с киста в петната кост, лекувана с кюретаж и имплантиране на гранули СРС, настъпи постоперативна ръбцова некроза, дължаща се на трофични промени в околните меки тъкани, резултат от постфлебитен синдром. След ексцизия на некротичните тъкани и вторичен шев, раната зарастна без усложнения.

**7.1. Патологична фрактура (1.1%) – при солитарна костна киста**



3 мес. постоп.

9 мес. постоп.

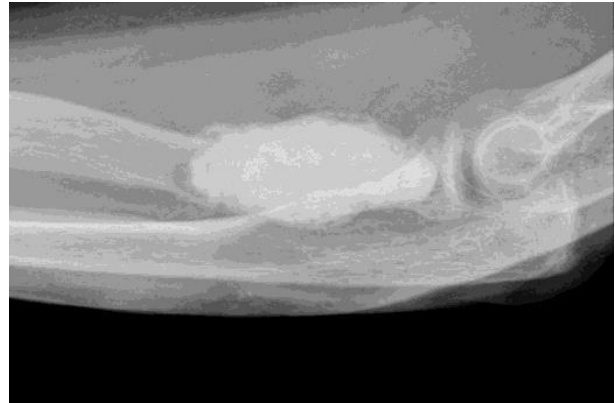


30 мес. постоп.

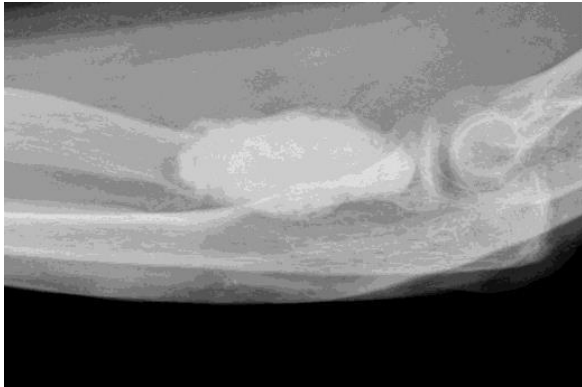
18 мес. след фрактурата

Фиг. 90. ♂ 15 г.

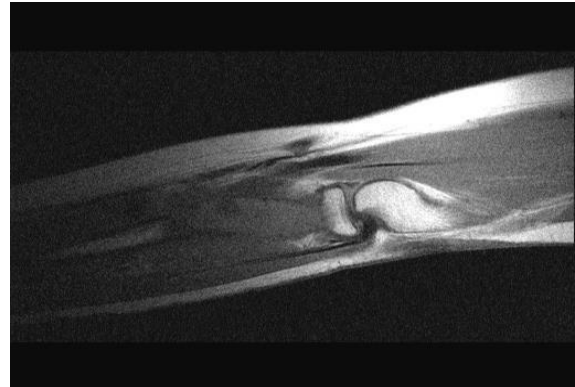
## 7.2. Рецидивы – остеокластоми



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.



ЯМР

резекция на проксималния радиус



48 мес. постоп.

Фиг. 91. ♀ 59 г.



ОСТЕОКЛАСТОМ



2 мес. постоп.



6 мес. постоп. (рецидив)



6 мес. постоп. (РММА)

Фиг. 92. ♂ 39 г.



постоп

3 мес. постоп.



5 мес. постоп.

8 мес. постоп

12 мес. постоп.  
(рецидив)



постоп. (PMMA)

9 мес. постоп – без рецидив

Фиг. 93. ♀ 59 г.



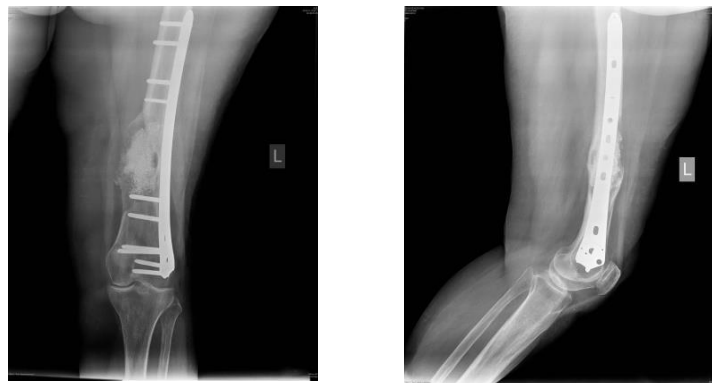
остеокластом

2 мес. постоп.



5 мес. постоп.

8 мес. постоп.(биопсия)



6 мес.пост. провежда ле чение с Denosumab

Фиг. 94. ♀ 65 г.

### 7.3. Рецидивы – энхондром



3 мес.



9 мес.



12 мес.



40 мес. постоп.

MSTS 97% (29г.)

Фиг. 95. ♀ 10 г.

## ОБСЪЖДАНЕ

### Обсъждане на качествата на синтетичните костни заместители

Прилагането на синтетичните костни заместители за запълване на костните кухини, получени при лечението на доброкачествените първични костни тумори и тумороподобните заболявания, е иновативен метод в съвременната ортопедия. Независимо, че калциевофосфатните керамики са известни от началото на миналия век [24], широкото им приложение започва след 1980 година [24], поради което данните с дългосрочни резултати с имплантирани керамики са ограничени. Използването им в хирургичните реконструктивни техники все повече се налага с цел да се избягнат недостатъците на автографтите и алографтите и неблагоприятните ефекти от използването им [141,144].

Първите изискват провеждане на допълнителна операция с възможен последващ козметичен дефект и крият риск за т.нар. донор сайт морбидност [20]. Независимо от доказаните безспорни остеогенетични качества на графта („златен стандарт“ в костната имплантология), количеството обикновено е недостатъчно. Например от хълбочното крило е възможно да бъдат доставени до 10 cc автоложна кост, а проксималната метафиза на тибията може да осигури не повече от 11 cc.

Използването на алографтите – замразени, деминерализирани, лиофилизирани е свързано с риск от инфекции и трансмисивни заболявания. Имплантът е с несигурно качество, без възможности за добра постоперативна механична сила[104,105,106].

Костните заместители, композирани от НА са алтернатива за избягване на тези усложнения. Към тях принадлежат калциевият хидроксиапатит (НА) и бета трикалциевият фосфат ( $\beta$ -ТСР) и могат да бъдат получени от природни източници – различни морски видове, говежди произход [27] и синтезирани.

Хидроксиапатитът е калциев фосфат, подобен на човешката костна тъкан в морфологията и състав, с хексагонална структура и стехиометрично отношение Са/Р, идентично на костния апатит.

Важна характеристика на НА е неговата стабилност в сравнение с други калциеви фосфати. Термодинамично хидроксиапатитът е най-

стабилното калциевофосфатно съединение при физиологични условия като температура, рН и състав на телесните течности.

Идеалният графт в костното пространство би бил структурно опорен, да съответства на кухината и бързо ремоделируем в естествените тъкани [78].

СРС са макропорьозни материали със състав, подобен на кристалната фаза на костта, като се използват в различни форми за запълване на костни кухини и дефекти – гранули, паста, разнообразни геометрични форми. Тяхната пореста структура позволява пълна пенетрация на биологични течности и клетки.

Притежават остеокондуктивно действие, при което частично резорбираният графт действа като скеле за прорастване на кост и кръвоносни съдове в костната кухина [117]. Формирането на кост настъпва през импланта и възниква едновременно с неговата резорбция. Хистологично е доказано, че СРС е остеогенен, като две седмици след инжектирането му почти цялата повърхност е покрита с кост. Полученият костноциментен композит претърпява ремоделиране във времето в модел, качествено подобен на ремоделиране на нормалната кортикална и спонгиозна кост. Механични тестове доказват, че след 8 седмици тибия, лекувана с цимент, постига 100% от усуквателната сила на контролатералната, контролната тибия, без да е прораствнала фиброзна тъкан между костта и цимента и без да е имало данни за остро възпаление. (47,63)

Полезността на НА се определя от диаметъра на порите му, както и от отношението Са/Р. Минимален размер на порите от 100 микрона е оптимален за растежа на костта (за предпочитане – 150-200 микрона [27]. При НА отношението Са/Р е 1.67, при  $\beta$ -ТСР – 1.5.

Макропорьозността усилва костното възстановяване, доказана е бавната резорбция на НА и по-лесната резорбция на  $\beta$ -ТСР [63]. Въпреки лошите механични качества на макропорестата керамика преди имплантацията, добрите клинични и радиографични резултати предполагат подобрене на тези качества в композита новоформирана кост – керамика след имплантацията [63].

Според Evaniew N et al. (2013) [48] времето за регенерация зависи от няколко фактора:

- възраст на пациента
- хигиена на пациента
- консумация на алкохол
- мястото на имплантиране
- васкуларизация на костта домакин
- първичната стабилност на обекта
- размерът на дефекта, който трябва да се запълни
- използваната хирургична техника

Пак според същия автор пълна рентгенографска резорбция и нова костна инкорпорация се наблюдават до 5 месеца след операция с калциев фосфат.

За сравнение, инкорпорацията на микрочастица костен алографт може да отнеме повече от 1 година [163].

Докладвана е и възможност за добавяне на противоракови лекарства като метотрексат, цисплатина и доксорубицин към хидроксиапатит цимент за лечение на костни тумори или костни метастази [31,151,171,177]. През 1990 г. Wu et al. [177] за първи път докладва за продължителното освобождаване на цисплатина и доксорубицин от хидроксиапатит и показва супресия на туморния растеж при използване на костен цимент, импрегниран с доксорубицин в модел на сарком на плъх. След това са публикувани още няколко доклада относно системите за доставяне на противоракови лекарства, заредени в хидроксиапатит.

Itokazu et al. през 1996 г. [82,83] съобщава за продължително освобождаване на доксорубицин от блокове на хидроксиапатит, натоварен с този медикамент, като се използват методи на центрофугиране.

Takayuki et al.(2006) [162] проучват възможността за използване на зареден с доксорубицин СРС (цилиндри) като нов материал, който може да

освободи медикамента, както и да запълни постоперативен костен дефект. Описва също така и характеристиките му : 1) гелната форма на СРС може да се използва за запълване на костни дефекти чрез инжектиране през малък разрез, 2) костните разраствания постепенно проникват в СРС и след това го заместват, 3) СРС е химически стабилен при стайна температура. Данните на автора показват, че силата на натиск върху цилиндрите на СРС не намалява, когато се натоварва с доксорубицин, и че СРС, зареден с него може да е полезен като пълнеж материал. Но е важно да се отбележи, че образуването на кост около СРС, натоварен с доксорубицин, е протичало по-бавно от това около чистия СРС. По подобен начин костните образувания, проникващи в калциевофосфатни цименти, могат да се появят на по-късен етап в зареден с доксорубицин СРС.

Sohial et al. (2008) докладват за значително по-малка болка при пациенти с фрактури, при лечението на които е приложен калциев фосфат, в сравнение с такива, с лекувани без имплант (155).

В нашето проучване сме използвали Graftys ВСР гранули (НА 60% и 40%  $\beta$ -ТСР) и Graftys Quickset. Последният е калциев фосфат цимент с висок вискозитет, с механични свойства, сходни с тези на костта, доставен в двойна спринцовка (прах калциеви соли и хидроксипропилметилцелулоза - НРМС) и воден разтвор на основата на фосфат( $\text{Na}_2\text{PO}_4$ ). Смесването на тези 2 компонента води до инжектируема паста, която се втвърдява *in vivo*. Крайният продукт, образуван по време на реакцията на насяне е калциев апатит, който много прилича на минералната фаза на естествената кост.

Graftys Quickset е иновативен, безвреден и напълно синтетичен заместител на костните импланти, който предотвратява риска от предаване на инфекциозните заболявания.

Graftys Quickset е инжектируем, самоустойчив, макропорест калциевофосфатен костен графт (синтезиран през 2008 г.).

Graftys Quickset достига окончателното си втвърдяване след 24 ч при 37 гр. С.

Не е установена промяна на безопасността и ефикасността на Graftys Quickset в комбинация с други устройства.

## **Дискусия относно индикациите за лечение, избора на оперативната техника и резултатите**

Хирургичната техника, която приложихме при всички наши пациенти в проучването е интралезионален кюретаж, прилаган рутинно при лечението на доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания, както и при low grade хондросаркоми, последван от запълване на костната кухина със синтетичен костен заместител – достатъчна и доказана хирургична процедура за постигане на отлични крайни резултати и пълно излекуване на заболяванията. Не сме прилагали композитни импланти, съставени от СРС и костен мозък, алографт, автоприсадъци.

При повечето тумороподобни заболявания и нискоактивните ПКТ – енхондром, ксантом, остеоид остеома извършваме обикновен кюретаж, докато при локално агресивните като АКК, остеокластом, хондробластом – широк кюретаж.

Вътрешна фиксация сме извършвали само при риск от фрактура.

В нашето проучване с тази хирургична техника не сме лекували low grade хондросаркоми.

От статистическите данни става видно, че най-много операции са извършени в проксималния край на раменната кост и това е обяснимо с големия брой солитарни костни кисти в изследването, тъй като тази кост е едно от предилекционните места на лезията (50 % срещу 18 – 27 % за проксималния фемур). Следват бедрената кост (20 лезии), където са локализирани също костни кисти, остеоид остеоми и част от остеокластомите, и костите на подбедрицата - с общо за тибията и фибулата 23 тумора (главно остеокластоми, аневризмални костни кисти и неосифициращи фиброми).

Средно инкорпорацията на графта е настъпила за 6.7 месеца (съпоставима с данните на Evaniew N et al. [48], най-рано – 1 месец при малките костни лезии (енхондроми на костите на ръката), а най-късно – 18 месеца при големите и много големите костни кухини.

Ние считаме, че инкорпорацията и преустройството на синтетичните костни заместители, които използваме в това проучване, не се влияят от

вида на тумора и тумороподобното заболяване. Значение за това има главно обемът на костната кухина.

Nikhil et al. през 2011 г. [123] в своята студия съобщават, че при по-малък обем на импланта – патела, метакарпални кости и фаланги, резорбцията и инкорпорацията на нова кост настъпват по-бързо. Това те отчитат в рамките на 1 година.

Настъпилата резорбция и заместването на присадката с кост е сигурен белег за липсата на рецидив и произтичащото от това пълно излекуване на заболяването. Понякога обаче, резорбцията е непълна в продължение на месеци [24,78,123,141,144], но очевидната инкорпорация на графта, костообразуването, липсата на оплаквания(обикновено болка), и връщането на пациента към предоперативните дейности, са показател за елиминирането на лезията. Нашето проучване също го потвърждава.

Ние не отчетохме нито един рецидив при малките литични огнища, които са главно енхондромите на костите на ръката, но по един е настъпил при средните и големите костни кухини.

Изхождайки от таблицата (табл. 10) приемаме, както по-горе споменахме, че има пряка връзка между големината на кухината и рецидивите[11].

#### Големина на кухината \* Усложнения Crosstabulation

Count		Усложнения		Total
		Не	Рецидив	
Големина на кухината	малка	23	0	23
	средна	21	1	22
	голяма	34	1	35
	мн.голяма	16	4	20
Total		94	6	100

Табл. 10.

При много големите кухини рецидивите са 4 - това са костите, в които са се развили остеокластоми – туморите с подчертана локална агресивност. От 11 оперирани с интралезионален кюретаж и последваща остеопластика със СКЗ остеокластоми, процентът на нашите рецидиви е 36. Тези резултати са напълно сравними и сходни с рецидивите при този тумор,

съобщени в литературата (без адювант до 65%; с адювант до 27%), като са различни при отделните изследователи (Szendrői, 2004; Balke и съавт., 2008 г.) [160,29]. Този анализ подкрепя и нашите изводи, че видът на импланта не влияе върху биологичното поведение на тумора.

Почти сигурно е, че няма връзка между възрастта на пациентите и усложненията, които ние наблюдаваме (табл. 11).

Връзката между възрастта на пациентите и усложненията, макар и статистически значима ( $r=0.225$ ,  $p=0.024$ ) е много ниска, за да бъде приета като детерминанта за изхода.

		Възраст (год.)	Обем (куб.мм)
Усложнения	Pearson Correlation	0,225	0,087
	Sig. (2-tailed)	0,024	0,390
	N	100	100

Табл. 11.

Много е важно да се отбележи, че при настъпването на рецидив винаги забелязваме едни и същи характерни рентгенови белези, независимо от вида на тумора или тумороподобното заболяване. От страната на здравата кост се появява нарастващо просветляване, съпътствано от интензивна периферна резобция на гранулите графт. Към всичко това като се добави появилият се болков синдром, КАТ или ЯМР, приемаме, че със сигурност се касае за рецидив. В нашето изследване при нито един случай не сме отчели объркване на настъпващ рецидив или резидуално заболяване с интерпретацията на графта по време на рентгенологично проследяване на процеса на инкарпорацията му, както за това заострят вниманието Nikhil et al. през 2011г. [123]. В нито един момент не сме срещали затруднения при диагностициране на рецидивите.

Проследявайки рентгенографските трансформации на графта ние наблюдаваме по-лесна разорбция на  $\beta$ -ТСР и по-бавна на НА.

Данните в нашето проучване показват връзка между появата на усложнения и големината на кухината ( $\chi^2$ -квадрат = 6.47,  $p = 0.030$ ). Не се откриха други изходни параметри, които да оказват влияние върху крайния резултат.

Извън обследвания период ние наблюдавахме още 2 усложнения – фрактури в проксималния хумерус при двама пациенти, лекувани за доброкачествени костни лезии. Първият е мъж на 22 г. с доброкачествен хистиоцитом в дясната раменна кост, лекуван с интралезионална ексцизия и имплантиране в костната кухня на гранули ВСР. Фрактурата настъпва 15 мес. постоперативно. Във вторият случай се касае за младеж на 14 г. със солитарна костна киста отново в десния хумерус и използване на същата хирургична техника и графт. Фрактурата настъпва 30 мес. постоперативно, като и двете са причинени от директна енергийна травма. Фрактурите бяха лекувани консервативно чрез имобилизация с ортеза, в резултат на което настъпи пълна консолидация – в първия случай след 3 месеца, във втория – след 2 месеца с последващо пълно възстановяване на движенията в раменната става. Функционалната оценка по MSTS и в двата случая беше 30 точки (100%).

Анализирайки тези казуси, ние заключаваме, че в зоната на имплантация на синтетичния графт е настъпило нормално костообразуване с наличие на качествена кост, довела до остеогенеза, завършила с пълна консолидация на двете счупвания. Това е пряко и категорично клинично доказателство за остеокондуктивните качества на синтетичния костен заместител, в случая ВСР.

### **Дискусия относно усложненията**

Най-неприятният факт в хода на лечението на едно заболяване са настъпилите усложнения. Това се отнася не само за пациента, но и за лекарския екип, провеждащ терапията.

При окончателното проследяване в края на нашето проучване нито един пациент не се е оплакал от локална болка. Изключение правят рецидивите, при които болковият синдром е водещ.

Инфекциозни усложнения не сме наблюдавали. Не открихме отхвърляне на кристалите синтетичен графт.

Липсваха алергични усложнения, както и усложнения, свързани с импланта.

При една пациентка на 62 години с киста в петната кост, лекувана с интралезионална ексцизия и запълване на костната кухня с гранули СРС,

настъпи рѣбцова некроза в ранния постоперативен период, дължаща се на трофични промени в околните меки тъкани, резултат от постфлебитен синдром. След ексцизия на некротичните тъкани и налагане на вторичен шев, раната зарастна без компликации.

Усложненията в нашата серия са в пряка зависимост и резултат главно на биологичното поведение и хода на основното заболяване.

Те съставляват 6.9 % от серията, като включват 1 фрактура и 5 рецидива.

Фрактурата (1.1 %) настъпи при младеж на 15 г. със солитарна костна киста в проксималния край на лявата раменна кост, 30 месеца след проведеното хирургично лечение (фиг.90). Понякога, в периода на проследяване, ние наблюдаваме израстване на костта, изпреварващо костообразуването, като по този начин под импланта се образува костна кухня, често пъти много малка, но с достатъчно изтънен кортикалис, предпоставка за патологична фрактура, какъвто е този случай. Проведохме консервативно лечение чрез имобилизация с ортеза, довело до консолидация на счупването и пълно възстановяване на функцията на раменната става. Функционалното оценяване по MSTS е 30 точки (100 %). Рентгенографията по време на инцидента показва пълна резорбция на импланта и това е единственият такъв случай в серията.

Друго усложнение, което наблюдавахме са 5 рецидива, съставляващи 5.7 % от проследените пациенти - в 4 случая с остеокластом и 1 с енхондром. Те са диагностицирани рентгенографски, с КАТ и ЯМР при един от остеокластомите, и всички са потвърдени чрез хистологично изследване.

Първият рецидив е при жена на 59 г. с ГКТК в проксималния радиус, лекуван с интралезионален кюретаж и запълване с инжектируем графт (Graftys Quiskset) (фиг.91). Шест месеца постоперативно е диагностицирана фрактура и подозрителни данни за рецидив (вижда се ивица на просветляване около графта). ЯМР и биопсията потвърждават наличието на рецидив на заболяването. Проведената реоперация – резекция на костта ведно с рецидива, е причина 48 месеца постоперативно пациентката да е без болка, без данни за рецидив и със запазени движения в съседната лакътна става. Оценката на функцията по MSTS е (100% -30 т).

Вторият и третият рецидив също са настъпили при ГКТК и са сравнително идентични помежду си - с локализация в дисталната метаепифиза на тибията. Първият от тях е при пациент на 39 години с хирургия , включваща широка интралезионална ексцизия и запълване на кухината с гранули калциев фосфат (фиг.92). Шест месеца постоперативно настъпи рецидив с болков синдром и е диагностициран с рентгенография и КАТ. При проведената реоперация бяха отстранени гранулите СКЗ и се имплантира РММА. По този начин разчитаме и на допълнителната термонекроза, настъпваща при полимеризацията на цимента. Постоперативно лечението се допълни с Denosumab – по схема. Понастоящем, вече 24 мес. постоперативно, липсват болка и локален рецидив, походката е самостоятелна и без накуцване, движенията в глезенната става са в пълен обем. Функционалното изследване по MSTS е 30 т (100 %).

Третият пациент с рецидивирал остеокластом е жена на 59 г. с използвани за имплантация гранули СРС и настъпил рецидив 12 месеца постоперативно (фиг. 93). Диагнозата бе поставена чрез рентгенографично изследване и КАТ, потвърдена и хистологично. По време на реоперацията за отстраняване на графта, интраоперативно направи впечатление отличната инкорпорация на гранулите с областта на медиалния малеол и тяхното отстраняването се оказа невъзможно, пък и ненужно. Допълнително при пациентката се проведе терапия с Denosumab – по схема. 24 месеца след операцията тя е без рецидив, без болков синдром и оценка по MSTS – 100%.

Последният рецидивирал ГКТК е при жена на 65 г., с нетипична локализация – диафизата на бедрената кост и опериран с широк интралезионален кюретаж и имплантиране на гранули СРС (фиг. 94). Поради риск от фрактура костта се укрепи с LCP. 8 месеца постоперативно е диагностициран рецидив, проявяващ се с познатото на рентгенография просветляване около графта и периферна резорбция на гранулите, потвърден и хистологично. При пациентката се проведе адювантна терапия с Denosumab, която продължава и понастоящем с рентгенови данни за костообразуване в зоната на рецидива, без болка, с пълна функция в съседната колянна става (MSTS 100%).

В проучването наблюдавахме и един рецидив при енхондром, локализиран в шийката на бедрената кост на 10 годишно момиче (фиг.95).

Той настъпи 40 месеца след интралезионален кюретаж и използване на гранули СРС за графт, и рентгенологичната се прояви отново с наблюдаваното от нас просветляване от страна на здравата кост и периферна резорбция на гранулите имплант. Проведохме реоперация с пълно отстраняване на присадката, прецизен кюретаж на костната кухина и запълване отново с гранули ВСР. Понастоящем, 24 месеца постоперативно, пациентката е без рецидив и болки, но с накуцване, с ограничени вътрешна ротация и аддукция в тазобедрената става (оценка по MSTS – 29 точки или 97 %).

При оперативното лечение на първичните костни тумори и тумороподобните заболявания с употребата на синтетичните костни заместители за импланти ние смятаме, че постоперативното проследяване трябва да продължи и след пълната инкорпорация на графта, поради риска от рецидив и след това. Необходимо е да се убедим чрез рентгенографии в пълното костно преустройство на графта, с оформяне на костни гредички, допълнени от възстановена функция в съседната става и липсата на оплаквания. Това наше заключение важи с особена сила за локално агресивните бенигнни лезии (остеокластоми, аневризмални костни кисти, хондробластоми).

### **Сравнение на собствените резултати с тези от други проучвания**

През 1994 г. Aho et al. [21] анализират резултатите си от проучване на 24 пациенти с доброкачествени костни тумори, лекувани с приложение на алографт, като проследяването е било 72 месеца. Авторите отчитат 4 % инфекциозни усложнения, сравнително висок процент на патологични фрактури – 29 и нито един настъпил рецидив в серията. Функционалната оценка по MSTS е 83 %.

През 2001 г. Gitelis et al. [59] докладват собствените си резултати от приложението на калциев сулфат след кюретаж, извършен също на доброкачествени костни тумори при 23 пациенти. При проследяване от 21 месеца те отчитат 4 % рецидиви, без нито едно инфекциозно усложнение, и нито една патологична фрактура. Оценка по MSTS – 98%.

Друго проучване – Hirata et al. 2006 г. [67] обхваща 53 пациенти също с ДКТ и лекувани с трикалциев фосфат. Не е съобщен периодът на

проследяване, но авторите докладват 4% рецидиви, 0 % инфекции и 0% патологични фрактури, с функционална оценка по MSTS – 100%.

През 2004 г. Kelly и Wilkins [87] анализират една скромна серия от 15, с доброкачествени костни лезии, проследени само в продължение на 6 месеца. За имплант е използван калциев фосфат. Техните резултати са : 7% инфекциозни усложнения, 7% следоперативни фрактури и 4% рецидиви. Оценката по MSTS е 83%.

В своята студия от 2008 г. Schindler et al. [150] анализират резултатите от приложението на калциев сулфат и хидроксиапатит композит при 13 пациенти с ДКТ със срок на проследяване 41 месеца. Те не докладват за инфекции, но имат 8% постоперативни фрактури, 15% рецидиви и функционална оценка 98%.

Yale et al. през 2012 [179] проследяват и анализират резултатите от приложението на калциев сулфат и калциев фосфат композит след кюретаж на бенигнени лезии – ПКТ и ТПЗ при 46 пациенти и срок на проследяване от 42 месеца. Настъпилите инфекции са 4%, постоперативните фрактури – 4%, рецидиви – 7%, MSTS – 97%.

Сравнение на резултатите след костно имплантиране(табл.12)

Проучване	Вид имплант	Бр. пациенти	Срок на проследяване	Оценка на MSTS	Инфекции	Постоп. фрактури	Локални рецидиви
Aho et al (1994)	алографт	24	72 месеца	83%	4%	29%	0%
Gitelis et al (2001)	калциев сулфат	23	21 месеца	98%	0%	4%	0%
Hitrata et al (2006)	трикалциев сулфат	53	Не е докладван	100%	0%	0%	4%
Kelly&Wilkins (2004)	калциев сулфат	15	6 месеца	83%	7%	7%	не са докладвани
Schindler et al (2008)	калциев сулфат и HA	13	41 месеца	96%	не са докладвани	8%	15%
Yale et al (2012)	PRO-DENSE	46	42 месеца	97%	4%	4%	7%
Patrikov (2016)	BCP и HA	87	36 месеца	99%	0%	1.1%	5.7%

Таблица 12.

Анализирайки нашия собствен опит и на базата на статистическата достоверност, ние докладваме една значителна серия от 87 пациенти, със

среден срок на проследяване 36 месеца. Както и при дискутираните по-горе автори дялът и на нашите рецидиви (5.7 %) не е малък и е съпоставим с техните. Видно е, че той не зависи от типа на използвания костен заместител, не може да бъде променен, респ. намален от него, и се дължи главно и единствено на биологичния вид и поведението на тумора или тумороподобното заболяване. Липсата на инфекциозни усложнения при използваните от нас ВСР и НА ни убеждава в тяхната пълна безопасност. На това акцентират и Protzenko et al. през 2001 [137], отчитайки спад на инфекциите при употреба на синтетични костни заместители, в случая – НА, на 1.86 % срещу 27.2 % след използване на алотрансплантати.

Ниският процент на нашите постоперативни фрактури (1.1) отдаваме на ефективността на СРС - бързата им инкорпорация и получената здравина на костта, за разлика от високия дял на фрактурите при употребата на алогенни трансплантати.

Добрите функционални резултати също правят впечатление. При използване на синтетичните алтернативи на алогографтите и автоприсадъците, оценката по MSTS в почти всички случаи е близка до 100 % (30 точки). Отново Protzenko et al. [136,137] подкрепят ефективността от прилагането на СКЗ, използването на които е допринесло за скъсяване на времеви период за медицинска рехабилитация с 1 до 2 месеца и на болничния престой с 10 до 12 дни. Изобщо в литературата може да се открие ограничен брой студии, които изследват MSTS функционалната оценка.

В обобщение изнесените данни и анализът на резултатите от нашата серия показват съпоставимост с тези на повечето автори.

## 9. ИЗВОДИ

Проведеното изследване и резултатите в него показват, че приложението на синтетичните костни заместители, в случая ВСР и НА, имат основно място като средство на избор на импланти за запълване на костните кухини при лечението на доброкачествените костни тумори и тумороподобните заболявания.

1. Синтетичните костни заместители (СКЗ) са полезен и безопасен костен заместител, остеокондуктивен, биоактивен, биосъвместим, бавно ремоделиращ се, но същевременно – достигащ ранна якост и устойчивост имплант.
2. СКЗ са привлекателни с приемливата степен на постоперативни усложнения, като нито едно не се е дължало на импланта.
3. СКЗ са удобни за работа и лесно приложими в хирургичната практика, могат да се използват практически в неограничено количество. Възможно е да се зареждат с цитостатици и да бъдат техни преносители при хирургия на low grade хондросаркоми и метастази.
4. При употребата на синтетичните костни заместители може да бъдат редуцирани морбидността и оперативното време. Използването им е в състояние да скъси също и времето за рехабилитация и да подобри функционалните резултати.
5. СКЗ не променят биологичното поведение на туморите, но е необходимо следоперативното наблюдение да продължи и след пълната инкорпорация на имплантите, поради риск от рецидив и след това, особено при локално агресивните бенигни лезии.

## **10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Синтетичните калциевофосфатни костни заместители, използвани в съвременната ортопедия при лечение на доброкачествени костни лезии, са добра и безопасна алтернатива на алогенните и автогенните костни импланти. Необходимо е обаче, дългосрочно проследяване , за да се оцени по-адекватно включването на импланта и ремоделирането на костите.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Андреев Ив. Диференциална диагноза на костните тумори. Докт. дис. 1981
2. Андреев Ив., Райчев Р. Тумори на костите. Мед.и физк.1993
3. Андреев Ив. Съвременни аспекти на диагностиката, прогнозата и лечението на някои първични костни тумори.,Ортоп. и травм. 1/1996, 8 6 1987 1.103-1099.
4. Георгиев ГП (2014) Клинико-морфологично изследване гигантоклетъчния тумор на костта. Дисертация. МУ, София
5. Георгиев ГП и съавт (2012) Ултраструктурно изследване на гигантоклетъчния тумор на костта. Рр./Ортопедия и ревматология 2-3:13-15
6. Георгиев ГП, Стоков Л (2012) Гигантоклетъчен тумор на костта. Ортопедия и Травматология 49(1):34-39
7. Georgiev GP et al (2012) Localization of matrix metalloproteinase-2 in giant cell tumor of bone. Compt rend Acad bulg Sci 65(9):1285-1288
8. Georgiev GP, Landzhov B (2012) Transmission electron microscopy study of benign giant cell tumor of bone. Acta Morphol Anthropol 19:58-60
9. Georgiev GP, Slavchev SA (2013) Giant cell tumor of the distal tibia: report of a rare case. J Clin Exp Invest 4(4):512-516
10. Georgiev H et al (2011) Osteoclastoma of metacarpal bones. Acta Med Bulg 38:3-7
11. Калинов Кр. Статистически методи в поведенческите и социалните науки,3-то преработено и допълн.изд. НБУ,София,2013,616 стр.
12. Matev B et al (2012) Giant cell tumor of the fourth metacarpal: case report and literature review. J Radiother Med Oncol 18(2):73-77
13. Сираков В (2008) Рядък случай на белодробни метастази от остеокластом на дясна бедрена кост. Рентгенология и радиология, XLVII: 219-221
14. Соколов Т., Патриков К. Доброкачествен хондробластом на костта. Ортопедия и травматология,1996,32(3):179-184

15. Соколов, Т. Патриков, К. Остеоид остеома около големите стави. Ортопедия и Травматология, XXVIII, 2, 1991, 7-11
16. Соколов Т. Върху фиброзна метафизарен дефект или неосифициращ фибром. Ортоп.и травм., 2/1982, 91
17. Соколов Т. Наш опит лечения солитарной кисти кости минералкортикоидными препаратами., Отроп.травм.прот.р 3/1986, 48
18. Соколов Т, Михова А (1998) Гиганто-клетъчен тумор на костта. Кюретаж и реконструкция с метилметакрилат. Ортопедия и Травматология, 34(2):56-60
19. Хаджидеков Г и съавт (1970) Върху някои рентгенологични особености на остеолитичните варианти на остеокластомите на дългите тръбести кости. Онкология, 7(3):117-121
20. Aitasalo KM, Peltola MJ Bioactiv glass hydroxyapatite in fronto-orbital reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec; 120(7): 1963-72
21. Aho AJ, Ekfors T, Dean PB, Aro HT, Ahonen A, Nikkanen V. Incorporation and clinical results of Aho large allografts of the extremities and pelvis. Clin Orthop Relat Res. 1994;307:200–213.
22. Ahn JJ, Park JS: Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. Int Orthop 1994; 18:20.
23. Altermatt S, Schwobel M, Pochon JP: Operative treatment of solitary bone cysts with tricalcium phosphate ceramic: A 1 to 7 year follow-up. Eur J Pediatr Surg 1992; 2:180.
24. Akira Ogose, Tetsuo Hotta, Hiroyuki Kawashima, Naoki Kondo, Wenguang Gu, Takeshi Kamura, Naoto Endo Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors J. Biomed Mat Research: Jan; 2004; 94-101
25. AJ Kaelin et al., Unicameral bone cyst. Natural history and the risk of fracture., Internat. Orthop. 1989 13: 275-283
26. Ann Stein et al., Intraosseous ganglion of the distal ulna, J. Hand Surg. 12A 6/1987, 1101 – 103

27. Anil Kumar Gupta, Praganesh Kumar, Kumar Keshav, Anant Singh. Hydroxyapatite crystals as a bone graft substitute in benign lytic lesions of bone Indian J of Orthop 2015;49(6):649-655
28. Bacchini P, Bertoni F (2010) Giant cell tumor of bone. In: Folpe AL, Inwards CY. 1st ed. Bone and soft tissue pathology, Philadelphia, Elsevier Health Sciences, pp. 401-407
29. Balke M et al (2008) Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. J Cancer Res Clin Oncol 134(9):969-978
30. Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ. Bone graft materials and synthetic substitutes. Radiol Clin North Am. 2006;44(3):451-61.
31. Balke M et al (2009) Treatment and outcome of giant cell tumors of the pelvis. Acta Orthop 80(5):590-596
32. Barroug A, Kuhn LT, Gerstenfeld LC and Glimcher MJ: Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: in vitro controlled adsorption and release. J Orthop Res 22: 703-708, 2004.
33. Bettelli G, Capanna R, van Horn JR, Ruggieri P, Biagini R, Campanacci M. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the pelvis. Clin Orthop Relat Res. 1989; 247:261-71.
34. Branstetter DG et al (2012) Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. Clin Cancer Res 18(16):4415-4424
35. Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E: Primary and secondary aneurysmal bone cyst: A radiological study of 75 cases. Radiology 1978; 126:75.
36. Baruffi MR, Neto JB, Barbieri CH, et al: Aneurysmal bone cyst with chromosomal changes involving 7q and 16p. Cancer Genet Cytogenet 2001; 129:177.
37. Bollini G, Jouve JL, Cottalorda J, et al: Aneurysmal bone cyst in children: Analysis of twenty-seven patients. J Pediatr Orthop B 1998; 7:274.

38. Bullough P: Orthopaedic Pathology, London, Mosby-Wolfe, 1997.  
Ojeda-Thies C, Bonsfills N, Albiñana J. Solitary epiphyseal enchondroma of the proximal femur in a 23-month-old girl. *J Pediatr Orthop*. 2008 Jul-Aug;28(5):565-8.
39. Волков, М.В. Болезни костей у детей. М.Медицина, 1973
40. Campanacci M et al (1987) Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 69(1):106-114
41. Croci AT, Camargo OP, Olivera NR, Okame SY, Campos Filho R. The use of hydroxyapatite in the surgical treatment of benign non aggressive bone lesions . *Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1994 May-Jun;49(3):116-9
42. Crawford K, Berrey BH, Pierce WA, Welch RD In vitro strength comparison of hydroxyapatite and polymethylmethacrylate in subchondral defects in caprine femora. *J Orthop Res* 1998 Nov;16(6):715-9
43. Campanacci M: Bone and Soft Tissue Tumors, Vienna, Springer-Verlag,1990.
44. Dahlin DC, Unni KK: Bone Tumors: General Aspects and Data on 8542 Cases, 4th ed. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1986.
45. Dahlin,D.C. Bone Tumors: General Aspects and Data on 6, 221 Cases.3rded., Springfield, Ch.C.Thomas.1978.
46. Docquier PL, Delloye C: Treatment of simple bone cysts with aspiration and a single bone marrow injection. *J Pediatr Orthop* 2003; 23:766.
47. Elizabeth P. Frakenburg, M.S.†; Steven A. Goldstein, Ph.D.†, Ann Arbor; Thomas W. Bauer, M.D., Ph.D., Cleveland, Ohio; Scott A. Harres, M.P.H.†, Ann Arbor, Michigan; Robert D. Poser, D.V.M.§, Cupertino, California Biomechanical and Histological Evaluation of a Calcium Phosphate Cement.*J Bone Joint Surg Am*, 1998 Aug; 80 (8): 1112-24.
48. Evaniew N; Tan V; Parasu N; Jurriaans E; Finlay K; Deheshi B; Ghert M. Use of a calcium sulfate-calcium phosphate synthetic bone graft composite in the surgical management of primary bone tumors. *Orthopedics*. 36(2):e216-22, 2013 Feb.

49. Enneking WF (1983) Musculoskeletal tumor surgery. Vol. 1, New York: Churchill Livingstone, pp. 1436-1476
50. Enneking WF, Gearen PF: Fibrous dysplasia of the femoral neck: Treatment by cortical bone- grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:1415.
51. Errani C et al (2010) Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 36(1):1-7
52. Freiberg AA, Loder RT, Heidelberger KP, et al: Aneurysmal bone cysts in young children. *J Pediatr Orthop* 1994; 14:86.
53. Frassica FJ, Waltrip RL, Sponseller PD, et al: Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteoblastoma in children and adolescents. *Orthop Clin North Am* 1996; 27:559.
54. Francesco B, Andrea LA, Vincenzo S: Intra-articular osteoid osteoma of the lower extremity: Diagnostic problems. *Foot Ankle Int* 2002; 23:264.
55. Fu K, Meng ZB, Li J, Li HC (Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2008 May 33(5):421-4)- Article of Chinese)
56. Friesenbichler J; Maurer-Ertl W; Sadoghi P; Pirker-Fruehauf U; Bodo K; Leithner A. Adverse reactions of artificial bone graft substitutes: lessons learned from using tricalcium phosphate geneX. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 472(3):976-82, 2014 Mar.
57. Galasko CS: The fate of simple bone cysts which fracture [letter]. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 101:302.
58. Gerges M, Glard Y, Launay F, Jouve JL, Bollini G, Cottalorda J. Small bone islands: unusual clinical symptomatology. *Orthopedics*. 2014 Jan;37(1):e79-82.
59. Gitelis S, Piasecki P, Turner T, Haggard W, Charters J, Urban R. Use of a calcium sulfate bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics*. 2001;24:162-166.
60. Greenspan A, Klein MJ. Giant bone island. *Skeletal Radiol*. 1996 Jan;25(1):67-9.
61. Gupta AK, Crawford AH: Solitary bone cyst with epiphyseal involvement: Confirmation with magnetic resonance imaging. *A*

- case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:911.
62. Guille JT, Kumar SJ, MacEwen GD: Fibrous dysplasia of the proximal part of the femur: Long-term results of curettage and bone-grafting and mechanical realignment. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:648.
  63. Gouin F, Delecrin J, Passuti N, Touchais S, Poirier P, Bainvel JV Filling of bone defects using biphasic macroporous ceramic. Apropos of 23 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1995. 81(1):59-65
  64. Haims AH, Desai P, Present D, et al: Epiphyseal extension of a unicameral bone cyst. *Skeletal Radiol* 1997; 26:51.
  65. Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. *J Bone Oncol.* 2015 Mar 2;4(2):37-41.
  66. Heck Jr RK (2008) Benign/Aggressive tumors of bone. In: Canale ST and Beaty JH, 11th ed. *Campbell's Operative Orthopaedics*, Philadelphia, Mosby, pp. 883-886
  67. Hirata M, Murata H, Takeshita H, Sakabe T, Tsuji Y, Kubo T. Use of purified beta-tricalcium phosphate for filling defects after curettage of benign bone tumours. *Int Orthop.* 2006;30:510–513.
  68. Hsu CC, Wang JW, Chen CE, et al: Results of curettage and high-speed burring for chondroblastoma of the bone. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2003; 26:761.
  69. Haims AH, Desai P, Present D, et al: Epiphyseal extension of a unicameral bone cyst. *Skeletal Radiol* 1997; 26:51.
  70. Hsich GE, Davis RG, Darras BT: Osteoid osteoma presenting with focal neurologic signs. *Pediatr Neurol* 2002; 26:148.
  71. Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. *J Bone Oncol.* 2015 Mar 2;4(2):37-41.
  72. Hsu CC, Wang JW, Chen CE, et al: Results of curettage and high-speed burring for chondroblastoma of the bone. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2003; 26:761.
  73. H. Sturz et al., Total subperiosteal resection treatment of solitary bone cysts of the humerus, *Arch.orthop.Unfall-Chir.*, 93, 3/1979, 231

74. Heck Jr RK (2008) Benign/Aggressive tumors of bone. In: Canale ST and Beaty JH, 11th ed. Campbell's Operative Orthopaedics, Philadelphia, Mosby, pp. 883-886
75. Jaffe JL et al (1940) Giant-cell tumor of bone: its pathological appearance, grading supposed variants, and treatment. Arch. Pathol 30:993
76. Jambhekar NA, Desai PB, Chitale DA, et al: Benign metastasizing chondroblastoma: A case report. Cancer 1998; 82:675.
77. J. Chalmers, Aneurysmal bone cysts of the phalanges. A report of three cases, The hand, 13,3/1981.296
78. Jerry Speight Grimes, MD, Theres J. Booklage, MD, John David Pitcher, MD February art.2006, volume 29, number2
79. Inoue O, Ibaraki K, Shimabukuro H, et al: Packing with high-porosity hydroxyapatite cubes alone for the treatment of simple bone cyst. Clin Orthop Relat Res 1993; 293:287.
80. Ilyas I, Younge DA: Medical management of osteoid osteoma. Can J Surg 2002; 45:435.
81. Ishida T, Dorfman HD, Bultough PG Tophaceous pseudogout tumoral calcium pyrophosphate dehydrate crystal desposition disease Hum Pathol 1995 Jun26(6) 587-93
82. Itokazu M, Matsunaga T, Kumazawa S and Yang W: A novel drug delivery system for osteomyelitis using porous hydroxyapatite blocks loaded by centrifugation. J Appl Biomater 6: 167-160, 1995.
83. Itokazu M, Kumazawa S, Wada E and Yang W: Sustained release of adriamycin from implanted hydroxyapatite blocks for the treatment of experimental osteogenic sarcoma in mice. Cancer Lett 107: 11-18, 1996.
84. Kayser F, Resnick D, Haghghi P, et al: Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: Analysis by CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:609.
85. Killian JT, Wilkinson L, White S, et al: Treatment of unicameral bone cyst with demineralized bone matrix. J Pediatr Orthop 1998; 18:621.
86. Kalil RK, Antunes JS: Familial occurrence of osteoid osteoma. Skeletal Radiol 2003; 32:416.

87. Kelly CM, Wilkins RM. Treatment of benign bone lesions with an injectable calcium sulfate-based bone graft substitute. *Orthopedics*. 2004;27(1 suppl):s131–s135.
88. Khan SA et al (2009) Endoprosthetic replacement for giant cell tumour of the proximal femur. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 17(3):280-283
89. Kostenuik PJ et al (2009) Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 24(2):182-195
90. Kulkarni SS et al (1996) Total hip arthroplasty for giant cell tumour. *J Postgrad Med* 42(3):82-4
91. Khin Y T, Peh W C G, Lee V K M, Teo H E L, Ng S B, Nathan S S , Aggressive osteoblastoma of the proximal humerus *Singapore Med J* 2009; 50(1)
92. Kwang Kim, Nan Ki Kim Curettage and calcium phosphate bone cement injection for the treatment of enchondroma of the finger *Hand surgery*, Vol. 17, 1 (2012)
93. Kirkpatrick JS, Cdrnell CN et al. Bone void fillers. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18(9): 576 -579
94. Lee DD, Tofighi A, Aiolova M, et al: alpha-BSM: A biomimetic bone substitute and drug delivery vehicle. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367:S396
95. Leithner A, Windhager R, Lang S, et al: Aneurysmal bone cyst: A population based epidemiologic study and literature review. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 63:176.
96. Leithner A, Machacek F, Haas OA, et al: Aneurysmal bone cyst: A hereditary disease?. *J Pediatr Orthop B* 2004; 13:214123.
97. Levy WM, Miller AS, Bonakdarpour A, et al: Aneurysmal bone cyst secondary to other osseous lesions: Report of 57 cases. *Am J Clin Pathol* 1975; 63:1.
98. Leet AI, Chebli C, Kushner H, et al: Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 2004; 19:571

99. Levine E et al (1984) Role of radiologic imaging in management planning of giant cell tumor of bone. *Skeletal Radiol* 12:79–89
100. Liang X, Jiang D, Ni M Clinical observation on nano-hydroxyapatite and polyamide 66 composite in repairing bone defects due to benign bone tumors. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007Aug;21(8):785-8
101. Lokiec F, Ezra E, Khermosh O, et al: Simple bone cysts treated by percutaneous autologous marrow grafting: A preliminary report [see comments]. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78:934.
102. Lokiec F, Wientroub S: Simple bone cyst: Etiology, classification, pathology, and treatment modalities. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7:262
103. Lui YJ, Wang Y, Li ZL, Wang ZG The value of arthroscopic minimally invasive surgery in diagnosis and treatment of benign bone and joint tumors. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007 Mar;20;87(11):751-3
104. Mankin HY, Gebhardt MC Long term results of allograft replacement in management of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res*, 1996;(324): 86 – 97
105. Mankin HY, Hornicek FJ Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30 - years study. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(439): 144 – 150
106. Mankin HY, Hornicek FJ Infection in massive bone allografts. . *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(432): 210 – 216
107. Margau R, Babyn P, Cole W, et al: MR imaging of simple bone cysts in children: Not so simple. *Pediatr Radiol* 2000; 30:551.
108. Madhavan P, Ogilvie C: Premature closure of upper humeral physis after fracture through simple bone cyst. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7:83.
109. Mirra JM: *Bone Tumors: Diagnosis and Treatment*, Philadelphia, JB Lippincott, 1980.
110. Marcove RC, Sheth DS, Takemoto S, et al: The treatment of aneurysmal bone cyst. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 311:157.
111. McGrath BE, Bush CH, Nelson TE, et al: Evaluation of suspected osteoid osteoma. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 327:247.

112. Montalti M, Alberghini M, Ruggieri P. Secondary aneurysmal bone cyst in fibrous dysplasia of the proximal femur. *Orthopedics*. 2009;32(5):363.
113. Muller PE, Durr HR, Wegener B, et al: Solitary enchondromas: Is radiographic follow-up sufficient in patients with asymptomatic lesions?. *Acta Orthop Belg* 2003; 69:112.
114. Murphey MD et al (2001) Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic- pathologic correlation. *Radiographics* 21:1283-1309
115. Myoui A, Yoshikawa H. Regenerative medicine in bone tumor surgery *Clin.Calcium* 2008 Dec.18(12)1767-73
116. Mladenov K; Deimling Uv. Bone substitution materials in therapy of cystic tumors of the immature skeleton. *Orthopade*. 42(12):1048-53, 2013 Dec.
117. Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, Araki N, Seto M, Yoshikawa H, Uchida A (J Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery. Long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul; 86 (5):719-25
118. Nathan Evaniew и съавт. Use of a Calcium Sulfate-Ca Phosphate Syntetic Bone Graft Composite in the Surgical Management of Primary Bone Tumors *Healio.com Orthopedics*.2013:122-24
119. Nawata K, Teshima R, Minamizaki T, et al: Knee deformities in multiple hereditary exostoses: A longitudinal radiographic study. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 313:194.
120. Nakano S et al (2009) Arthroplasty using a custom-made cemented total hip prosthesis for an extensive giant cell tumor of the proximal femur: report of a patient followed up for over 30 years. *Arch Orthop Trauma Surg* 129(9):1171-1175
121. Naspinsky S, Siegel A: Chondroblastoma metastasis to lung visualized on bone scan. *Clin Nucl Med* 2005; 30:110.
122. N Araki, Y Shinto, H Yoshikawa, E Kurisaki, K Ono The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery, *JBJS(Br)*, 1 march 1990
123. Nikhil A. Kotnis, N. Parasa, K. Finlay, E Jurriaans, M. Ghert Skeletal *Radiol*(2011) 40:563-570. Chronology of the radiographic appearances

of the calcium sulfate – calcium phosphate syntetic bone graft composite following resection of bone tumours – a preliminary study of the normal post – operative appearances.

124. Noriyuki Tamai, Akira Myoui, Ikuo Kudavara, Tatafumi Ueda, Hideki Yoshikam Journal of Orthopedic Science, July 2010, Volume 15, Issue 4, pp 560-568
125. Ovadia D, Ezra E, Segev E, et al: Epiphyseal involvement of simple bone cysts. J Pediatr Orthop 2003; 23:222.
126. Ozaki T, Hillmann A, Lindner N, et al: Aneurysmal bone cysts in children. J Cancer Res Clin Oncol 1996; 122:767.
127. Ozaki T, Hillmann A, Lindner N, et al: Aneurysmal bone cysts in children. J Cancer Res Clin Oncol 1996; 122:767.
128. Ozaki T, Hillmann A, Lindner N, et al: Cementation of primary aneurysmal bone cysts. Clin Orthop Relat Res 1997; 337:240.
129. Onitsuka H. Roentgenologic aspects of bone islands. Radiology 1977; 123:607-612. Ngan H. Growing bone islands. Clin Radiol. 1972; 23:199-20.
130. Oxtoby JW, Davies AM: MRI characteristics of chondroblastoma. Clin Radiol 1996; 51:22.
131. OS Schindler, SR Cannon, TWR Briggs, GW Blunn, Journal of Orthopedic Surgery 2008;16(1):66-74
132. Papagelopoulos PJ, Choudhury SN, Frassica FJ, et al: Treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis and sacrum. J Bone Joint Surg Am 2001; 83:1674.
133. Park HS, Kim JR, Lee SY, Jang KY. Symptomatic giant (10-cm) bone island of the tibia. Skeletal Radiol. 2005 Jun;34(6):347-50.
134. Puertas EB, Milani C, Chagas JC, et al: Surgical treatment of eosinophilic granuloma in the thoracic spine in patients with neurological lesions. J Pediatr Orthop B 2003; 12:303.
135. Prosser GH et al (2005) Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? Clin Orthop Relat Res 435:211-118

136. Protzenko VV, Tolstopiatov BA. Patient medical rehabilitation following osteoplastic operations using hydroxyapatite-based porous ceramic *Lik Sprava* 1999 Jul (5)71-3
137. Protzenko VV, Tolstopiatov BA, Diedkov AG, Konovalenko VF. Long-term results of treatment of patients with bone tumors using hydroxyapatite and calcium phosphate ceramic implants. *Lik Sprava* 2001 Jul-Aug(4)7-38
138. Ramappa AJ, Lee FY, Tang P, et al: Chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:1140.
139. Ra Dimentherg et al, Diagnostic evaluation of patients with histiocytosis X, *J Pediatr. Orthop.* 1990 10: 733-742
140. Renuka Reddy, MKS Swamy, *Miscellaneous* 2005: Volume:39 Issue:1 Page:52-54
141. R. Rayan *The internet journal of Orthopedic Surgery.* 2010 Volume 18, Number 2
142. Rougraff BT, Kling TJ: Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84:921.
143. Rossi G, Angelini A, Mavrogenis AF, Rimondi E, Ruggieri P. Successful treatment of aneurysmal bone cyst of the hip in a child by selective transcatheter arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(10):1591-5.
144. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P *Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects.* *Indian J Orthip.* 2008 Apr; 42(2):169-72
145. Schajowicz F: *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone and Joints*, New York, Springer Verlag, 1981.
146. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P: The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts: Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1979; 61:200.
147. Seto S; Muramatsu K; Hashimoto T; Tominaga Y; Taguchi T *A new beta-tricalcium phosphate with uniform triple superporous structure as a filling material after curettage of bone tumor.* *Anticancer Research.* 33 (11):5075-81, 2013 Nov.

148. S.Ichihara, L. Vaiss, A.L. Acciaro, S. Facca, P. Liverneaux External bone remodeling after injectable calcium phosphate cement in benign bone tumor: two cases in the hand. *Orthopedics & Traumatology: Surgery&Resaerch*101 (2015)983-986
149. Sciot R, Dorfman H, Brys P, et al: Cytogenetic-morphologic correlations in aneurysmal bone cyst, giant cell tumor of bone and combined lesions: A report from the CHAMP study group. *Mod*
150. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW. Composite ceramic bone graft substitute in the treatment of locally aggressive benign bone tumours. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16: 66–74.
151. Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, Araki N and Ono K: Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics. *J Bone Joint Surg 74-B*: 600-604, 1992.
152. S.Fuhs et al., Aneurysmal bone cyst involving the hand: a review and report of two cases.,*J.Hand surg.*, 2/1979, 152
153. Stesuro Komiya et al., Simple bone cyst: Treatment by trepanation and studies on bone resorptive factors in cyst fluid with a theory of its pathogenesis., *Clin.Orthop. Rel.Res* 1993 287: 204 – 212
154. Sim E, Lang S (1997) Joint salvaging surgery for an extensive giant cell tumor of the proximal femur complicated by a transcervical fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 116(6-7):431-434
155. Sohail S. Baymmal, Michael Zlowodzki, Ami Lelwica, Paul Tometta, Thomas A. Einhorn, Richard Buckley, Ross Leighton, Thomas A Russell, Sune Larson and Mohit Bhandari. The Use of Calcium Phosphate Bone Cement in Fracture Treatment. A Meta – Analysis of Randomized Trials. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:1186-1196,doi 2106 JBJSG 00241
156. Swan JS et al (1993) Preoperative evaluation of giant cell tumors of the radius with magnetic resonance angiography. *J Hand Surg Am* 18(3):499-503
157. Szendrői M (2004) Giant-cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg Br* 86(1):5-12
158. Stanton RP, Abdel-Mota'al MM: Growth arrest resulting from unicameral bone cyst. *J Pediatr Orthop* 1998; 18:198.

159. Struhl S, Edelson C, Pritzker H, et al: Solitary (unicameral) bone cyst: The fallen fragment sign revisited. *Skeletal Radiol* 1989; 18:261.
160. Szendroi M, Kollo K, Antal I, et al: Intraarticular osteoid osteoma: Clinical features, imaging results, and comparison with extraarticular localization. *J Rheumatol* 2004; 31:957.
161. Tachdjian M: *Pediatric Orthopedics*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
162. Takayuki Tani, Kyoji Okada, Shu Takahashi, Norio Suzuki, Yoichi Shimada and Eiji Itoi: Doxorubicin – loaded Calcium Phosphate Cement in the Management of bone and Soft Tissue tumors. *In vivo* 20: 55-60 2006
163. Temple HT, Malinin TI. Microparticulate cortical allograft: an alternative to autograft in the treatment of osseous defects. *Open Orthop J.* 2008; 2:91-96.
164. Thompson MS, Woodward Jr JS: The use of the arthroscope as an adjunct in the resection of a chondroblastoma of the femoral head. *Arthroscopy* 1995; 11:106.
165. Turcotte RE, Kurt AM, Sim FH, et al: Chondroblastoma. *Hum Pathol* 1993; 24:944.
166. Trombetti A, Noël E. Giant bone islands: a case with 31 years of follow-up. *Joint Bone Spine.* 2002 Jan;69(1):81-4.
167. Thomas D et al (2010) Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 11(3):275-280
168. Thomas DM (2012) RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol* 24(4):397-403
169. Tsai WC, Liao CJ, Wu CT, Liu CY al. *J Orthop Sci.* 2010 Mar;15(2)223-32
170. Tomoki Nakamura, Akihiko Matsumine, Kunihiro Asanuma, Takao Matsubara, and Akihiro Sudo. Treatment of the benign bone tumors including femoral neck lesion using compression hip screw and synthetic bone graft. *SICOT J* 2015, 1, 15
171. Uchida A, Shinto Y, Araki N and Ono K: Slow release of anticancer drugs from porous calcium hydroxyapatite ceramic. *J Orthop Res* 10: 440-445, 1992.

172. Van der Heijden L et al. (2013) Giant Cell Tumor With Pathologic Fracture: Should We Curette or Resect? Clin Orthop Relat Res 471(3):820-829
173. Va Papavasiliou et al, Aneurysmal bone cyst:a preliminary report on a new surgical approach., J Pediatr.Orthop. 1990 10: 362-63
174. Weatherall PT, Maale GE, Mendelsohn DB, et al: Chondroblastoma: Classic and confusing appearance at MR imaging. Radiology 1994; 190:467.
175. Whitmore MJ, Hawkins CM, Prologo JD, Marshall KW, Fabregas JA, Yim DB, Monson D, Oskouei SV, Fletcher ND, Williams RS. Cryoablation of Osteoid Osteoma in the Pediatric and Adolescent Population. J Vasc Interv Radiol. 2015, in press.
176. Wijsbek AE et al (2014) Giant cell tumour of the proximal femur: Is joint-sparing management ever successful? Bone Joint J 96-B(1):127-131
177. Wu YG, Wang TY, Ma YZ and Sun SZ: Experimental research on the use of antineoplastic drug with a bone implant. Int Orthop 14: 387-391, 1990.
178. Yamamoto T,Onga T,Marui T,Mizuno K (J Bone Joint Surg Br. 2000 Nov, 82(8):1117-20
179. Yale A. Fillingham BA, Bret A. Lenart MD,Steven Gitelis MD, Function after injection of benign bone lesions with a bioceramic Clin Orthop Relat Res(2012) 470:2014-2020

