

КОМОРБІДНІСТЬ В ОНКОЛОГІЇ: СУЧАСНІ ВИКЛИКИ ТА ПОШУК ШЛЯХІВ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Олег В. Дроботун¹, Ніколай Н. Колотилов², Володимир Ф. Коноваленко¹, Сергій В. Коноваленко¹, Ніколай Н. Терновий¹

1 – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, м. Київ, Україна
2 – Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Стаття присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності лікування онкологічних хворих з коморбідністю. Коморбідність супроводжується вищими показниками смертності, інвалідності, побічними ефектами лікування, підвищеним використанням ресурсів організму хворого, нижчою якістю життя.

Мета. Розробити спосіб профілактики рецидивування після резекції вогнища та кістково-замісної хірургії при злоякісних первинних пухлинах кісток, який би забезпечував більш довгострокову тривалість 1-го безрецидивного періоду у хворих з коморбідністю.

Матеріали та методи. У дослідження увійшла контрольна група, що складалася з 27 хворих, яким виконано кістково-замісну пластику після видалення первинних злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок. Група дослідження включала 25 хворих, яким виконано кістково-замісну пластику біоміном після видалення злоякісних первинних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок, а також проведена нейропептидна терапія препаратом даларгін.

Результати. Отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу лікування із застосуванням даларгіну: встановлено ущільнення структури компактної та губчастої тканин та збільшення їх гетерогенності. Під впливом даларгіну реорганізується структура інтерфейсу, характерна для інтактної кісткової тканини, відповідно спостерігається відновлення міцності. Через 12 місяців після операції щільність кістки у хворих основної групи практично відновилися до значень, характерних для інтактної кінцівки ($p < 0,01$). У хворих контрольної групи таке відновлення не спостерігалось. У терміни від 11 до 23 місяців у 10 хворих контрольної групи спостерігалися рецидиви пухлини. Натомість у групі дослідження аналіз результатів виявив наступне: протягом 21 місяця лише у 1 хворого спостерігався рецидив пухлини.

Висновки. Нейропептид Даларгін сприяє збільшенню тривалості 1-го безрецидивного періоду у хворих на первинні злоякісні пухлини кісток з поліморбідністю. Запропонований спосіб лікування з інтеграцією у терапевтичний протокол нейропептиду даларгіну дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії та покращити прогноз перебігу захворювання.

Ключові слова: коморбідність, рак молочної залози, рак передміхурової залози, метастази в кістки, первинні злоякісні пухлини кісток, персоналізоване лікування, безрецидивна виживаність

ВСТУП

Медицина переходить від епохи одного хронічного захворювання в епоху поліморбідної медицини [1, 3]. Лікування у хворих на злоякісні та метастатичні пухлини кісток супутніх захворювань є не тільки значущим ресурсом покращення їх показників виживаності та якості життя, але й також важливим ком-

понентом персоналізованих терапевтичних стратегій, які зазнають у наш час інтенсивного розвитку [2].

Термін «коморбідність» (від лат. *co* – разом, *morbus* – хвороба) введений у 1970 р. А. Файнштейном (у процесі вивчення перспектив лікування раку у хворих із супутніми хронічними хворобами: ішемічною хворобою серця, церебральним артеріоскле-

розом, порушенням функції легень), який розумів під цим додаткові клінічні стани, що вже існують або виникли на тлі поточного захворювання і завжди відрізняються від нього [4]. Коморбідність – це співіснування двох та/або більше захворювань у одного пацієнта, патогенетично та генетично взаємопов'язаних між собою. Відомі 3 форми коморбідності у людини: пряма коморбідність (синтропія), зворотня коморбідність (дистропія) та коморбідність між багатофакторними (комплексними) захворюваннями [5, 6].

Мультиморбідність – поєднання в одного хворого кількох хронічних захворювань різного генезу. Поліморбідність – наявність кількох синхронно протікаючих захворювань (пов'язаних чи не пов'язаних між собою генетично чи патогенетично) в одній людини у різних стадіях та фазах свого розвитку. Розподіл поліморбідності на мультиморбідність і коморбідність часто носить лише умовний характер [7, 8]. Взаємозв'язок кількох захворювань може бути представлений такими варіантами: одне захворювання може бути причиною іншого захворювання; два захворювання можуть мати загальні фактори ризику чи загальні механізми патогенезу; два захворювання можуть не мати причинно-наслідкового зв'язку або мають лише слабку асоціацію [7, 8]; одне захворювання може бути викликане ятрогенними факторами, що виникли у зв'язку з іншим захворюванням [9, 10].

Поліморбідність супроводжується вищими показниками смертності, інвалідності, побічними ефектами лікування, підвищеним використанням ресурсів організму хворого, нижчою якістю життя [10-12]. Наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є частиною системного запального синдрому та асоціюється з раком легень, остеопорозом, прогресуванням атеросклерозу та хронічною хворобою нирок (ХХН) [11]. У роботах по коморбідності в онкоортопедії зазначено, що загальна смертність вища у хворих на первинні злоякісні новоутворення кісток з коморбідністю, ніж у хворих без коморбідності [15, 29]. Коморбідність певною мірою впливає на всю «траєкторію» пухлинного процесу, починаючи з моменту формування передиспозиції до нього аж до встановлення діагнозу, призначення лікування та подальшого моніторингу [13, 14, 16, 17, 53, 57].

Природно виникає необхідність адекватного системного аналізу всієї діагностичної інформації на конкретного пацієнта для запобігання поліпрагмазії, виявлення вразливості інших органів та систем організму [14, 16, 39]. Адже при виборі лікувальної тактики виникає необхідність призначення як мінімум декількох лікарських засобів або лікувальних методик, які слід узгоджувати в контексті терапії основного захворювання, а також між собою (рис. 1) [39].

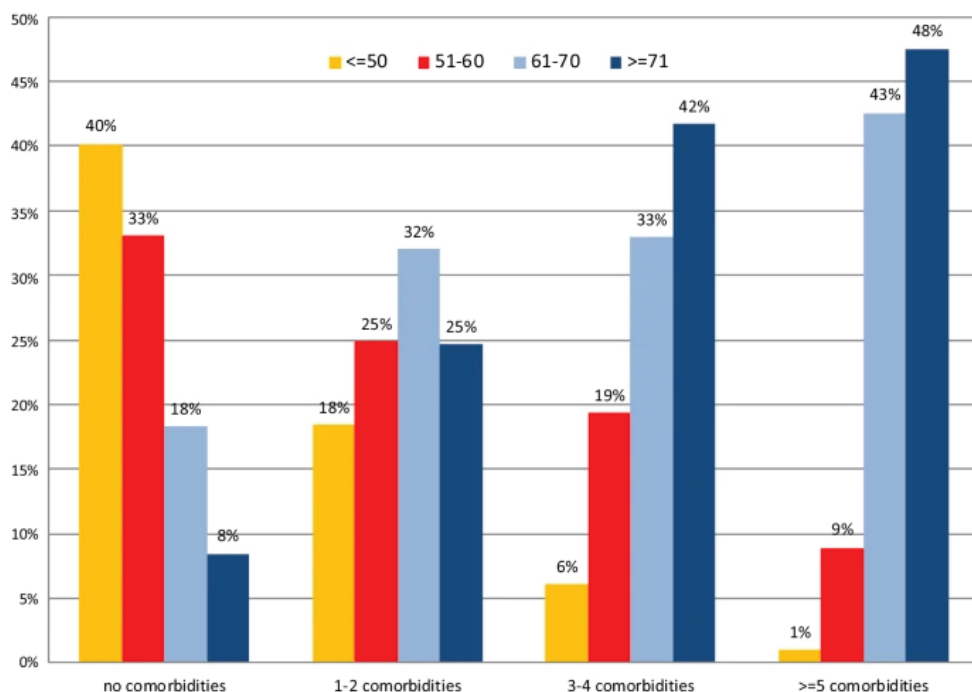


Рисунок 1. Питова вага онкологічних пацієнтів з коморбідністю різних вікових груп, у яких була різна кількість коморбідних станів [39]

Окреслимо кілька різновидів коморбідності, які відомі на сучасному етапі. Ускладнена коморбідність: результат основного захворювання та прояв через деякий час у вигляді ураження органів-мішеней. Рак

і серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найбільш поширеними захворюваннями. Ці стани взаємопов'язані через загальні чинники ризику, збігаються у старіючому населенні через загальні патофізіологічні

стани. Хронічна серцева недостатність викликає хронічне системне запалення, що може сприяти розвитку раку. Розвиток раку супроводжується хронічним системним запаленням, яке спричиняє хронічну серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, стенокардію [17]. Причинна коморбідність: паралельне ураження різних органів та систем, яке обумовлено єдиним патогенетичним механізмом. Наприклад, поєднання у однієї хворої на рак молочної залози метастазів у легені, печінку, кістки. Ятрогенна коморбідність: вимушений негативний лікувальний вплив на хворого за умови наперед відомої її небезпеки. Наприклад, остеонекроз щелепи у хворих на злоякісні пухлини кісток при тривалій системній терапії бісфосфонатами (золендронат, ібандронат).

Супутня хвороба специфічно впливає на структуру клінічної симптоматики хворого на рак. У одному з досліджень, на основі вибірки людей похилого віку ($n=2019$, ≥ 65 років на момент постановки діагнозу) перевірено зв'язок між супутніми захворюваннями (тільки рак, рак + 1 хвороба, рак + 2 або більше хвороб) та результатами визначення якості життя (біль, стомлюваність, фізична функція). Встановлено, що пацієнти які мали артрит відчували значно сильніший біль ($\beta = 4,37$, $p < 0,001$), а хворі з ССЗ повідомляли про значно більш високу стомлюваність ($\beta = 3,45$, $p < 0,001$) порівняно з тими, хто вижив без супутніх хвороб [18].

Частота коморбідності закономірно пов'язана з віком: чим старша людина, тим більше хвороб вона має. Збільшення частоти коморбідності з віком асоціюється з моделями розвитку хвороб: екологічної, генетичної, акумуляційної, онтогенетичної [18-20]. Згідно з даними [21, 37, 56], коморбідність підвищується з 10 % у віці до 19 років до 80 % у осіб 80 років і старше. Найбільш поширеними коморбідними станами у пацієнтів похилого віку, які страждають на пухлини внутрішньочеревної локалізації, є гіпертонічна хвороба (74,8 %), ішемічна хвороба серця (68,3 %), аритмії (19,3 %), цукровий діабет (17,8 %), ХОЗЛ (5,9 %). У пацієнтів похилого та старечого віку відзначається незначна кореляційна залежність (коефіцієнт кореляції 0,9) між індексом коморбідності Чарлсон та тривалістю перебування у стаціонарі [22, 37, 56].

Локалізація ракової пухлини певною мірою визначає спектр коморбідності. В свою чергу коморбідність певною мірою впливає на всю «траєкторію» ведення захворювання: від встановлення діагнозу до призначення лікування та подальшого моніторингу [24-26]. Коморбідність однозначно збільшує тяжкість стану хворого та погіршує прогноз якості життя і підвищує ризики інвалідності та смертності [26-28]. На користь цього твердження свідчать результати численних досліджень, яких ми торкнемося нижче.

Наприклад, згідно реєстру раку Нової Зеландії за дворічний період, 14096 хворих з раком молочної за-

лози, товстої кишки, прямої кишки, печінки, шлунка, яєчників, матки, сечового міхура або нирок пов'язували з даними про госпіталізацію для визначення частоти супутніх захворювань за 5 років до постановки діагнозу раку [23]. Хворі на рак печінки та шлунка, як правило, мали більшу кількість супутніх захворювань, а хворі на рак молочної залози – менше, ніж хворі на рак інших локалізацій. З 50 станів найбільш поширеними були артеріальна гіпертензія (поширеність 8,0-20,9 %), серцеві захворювання (2,1-13,5 %) та цукровий діабет із (2,3-13,3 %) та без (2,9-12,9 %) ускладнень.

До іншого дослідження [24] увійшли 539 хворих на реєстр раку Північної Кароліни; середній вік становив 72 роки, 72 % були жінками, а 47 % страждали на рак молочної залози. Супутня патологія визначалася за шкалою коморбідності OARS, яка охоплює 13 захворювань (рак або лейкемію, артрит або ревматизм, глаукому, емфізему або хронічний бронхіт, артеріальну гіпертензію, хвороби серця, порушення кровообігу в руках або ногах, діабет, хронічні захворювання печінки або нирок, інсульт або депресію) та ступеня, в якому кожне з них погіршує діяльність хворого (зовсім, незначно чи значно). 92 % хворих повідомили про ≥ 1 супутнє захворювання, в середньому по 2,7 коморбідних станів (діапазон 0-10), з найпоширенішими з них – артритом та артеріальною гіпертензією (52 % та 50 % відповідно).

Проведено популяційне ретроспективне когортне дослідження серед 4519 243 дорослих з квітня 2007 р. по грудень 2018 р. з моніторингом серцево-судинних подій (смертність від серцево-судинних захворювань, інфаркт міокарда, інсульт). У процесі було виявлено 224 016 хворих на рак, 73 360 смертей від серцево-судинних захворювань та 470 481 не смертельних серцево-судинних подій протягом середнього періоду спостереження 11,8 років. У хворих з онкологічними захворюваннями відносний ризик (OR) становив 1,33 (95 % ДІ: 1,29-1,37) для смертності від серцево-судинних захворювань, 1,01 (95 % ДІ: 0,97-1,05) для інфаркту міокарда, 1,44 (95 % ДІ: 1,41-1,47) для інсульту, 1,62 (95 % ДІ: 1,59-1,65) для серцевої недостатності та 3,43 (95 % ДІ: 3,37-3,50) для легеневої емболії порівняно з учасниками дослідження без онкологічного діагнозу. Летальність від серцево-судинних захворювань була найвищою у хворих із злоякісними новоутвореннями сечостатевої, шлунково-кишкової, бронхолегеневої, центральної нервової систем. Супутня патологія призводила до вищої смертності від усіх причин, але її вплив залежав від локалізації та поширеності раку. Станами, найбільш закономірно пов'язаними з несприятливими наслідками при всіх локалізаціях раку, були ниркова недостатність, коагулопатія та застійна серцева недостатність [27], при чому ризик смерті збільшився на 5 % на кожну одиницю збільшення балу тягаря супутніх захворювань (OR = 1,05, 95 % довірчий інтервал: 1,01-1,10) [27].

У 329 літніх жінок віком ≥ 65 років з раком молочної залози I-III стадій, що спостерігалися після ад'ювантної хіміотерапії або курсу капецитабіну [28], коморбідність (всього 14 захворювань) була пов'язана з більш короткою загальною виживаністю. Кількість супутніх захворювань варіювала від 0 до 10 (медіана 2); оцінка тягаря супутньої патології – від 0 до 25 (медіана 3). Найбільш поширеними захворюваннями були артрит (58 %) та артеріальна гіпертензія (55 %). Ризик смерті збільшувався на 18 % для кожного супутнього захворювання (OR = 1,18, 95 % ДІ = від 1,06 до 1,33). Оцінка тягаря супутніх захворювань була аналогічним чином пов'язана з ОР (OR = 1,08; 95 % ДІ від 1,03 до 1,14).

Хворі на злоякісні новоутворення кісток у 33-52 % спостережень мають такі поліморбідні хронічні захворювання: остеопороз, артрит, артроз, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки, панкреатит, холецистит, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, гострі порушення мозкового кровообігу з мінімальними залишковими явищами, хронічну обструктивну хворобу легень, сахарний діабет II типу [15, 29, 32].

Основним методом лікування хворих на злоякісні пухлини кісток є хірургічна резекція пухлини з кістково-замісною пластикою дефекту або ендопротезування [30]. Відомий спосіб ендопротезування кульшового або колінного суглоба після резекції первинних злоякісних пухлин [31] має низку переваг, таких як елімінація опухолевого вогнища, збереження опороздатності та рухової функції нижньої кінцівки. Але існують і суттєві недоліки, а саме: рецидивування пухлини після ендопротезування у термін від 9 місяців до 3 років у 11,4 % хворих, а також виникнення нестабільності ендопротезу внаслідок остеопоротичних змін кісткової тканини, які обумовлені опухолевою хворобою та поліморбідністю [32].

МЕТА РОБОТИ

Розробити спосіб профілактики рецидивування після резекції вогнища та кістково-замісної хірургії при злоякісних первинних пухлинах кісток, який би забезпечував більш довгострокову тривалість 1-го безрецидивного періоду у хворих з коморбідністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Контрольна група складалася з 27 хворих, яким виконано кістково-замісну пластику після видалення первинних злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок. Група дослідження включала 25 хворих, яким виконано кістково-замісну пластику біоміном після видалення злоякісних первинних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок, а також проведена нейро-

пептидна терапія препаратом даларгін. Даларгін (реєстраційне посвідчення UA/5028/01/01) – синтетичний аналог ендогенного регуляторного нейропептиду лейцин-енкефаліну який має наступну структуру: тир-Д-Ала-глі-фен-Лей-Арг. Використання даларгіну визначається наступними особливостями: властивістю, характерною для всіх нейропептидів – мультифункціональністю; широким спектром позитивної фармакологічної дії; практично повною відсутністю побічної (абсолютне протипоказання – вагітність) та токсичної (після введення препарату внутрішньовенно в організмі виникає швидкий розпад його на амінокислоти) дії; відповідність спектру дії даларгіну спектру змін, викликаних в організмі злоякісною пухлиною та поліморбідністю. Даларгін має репаративний, протизапальний, антиоксидантний, ендотеліопротекторний, гепатопротекторний, імуномодулюючий, антиканцерогенний ефекти; нормалізує активність нейроендокринних підсистем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, симпатико-адреналової; збільшує швидкість клубочкової фільтрації нирок, значно знижує викид прозапальних цитокінів, перешкоджає розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [35]. Даларгін застосовували на другу добу після резекції та кістково-замісної хірургії внутрішньовенно в загальноприйнятій дозі протягом 10 днів; разова доза становить 0,001 г (1 мг), вводять у 5мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на день. Оцінку остеointegraції у хворих проведено на 12 місяці після операції.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження свідчать про більш високу ефективність запропонованого способу лікування із застосуванням даларгіну: встановлено ущільнення структури компактної та губчастої тканин та збільшення їх гетерогенності. Під впливом даларгіну реорганізується структура інтерфейсу, характерна для інтактної кісткової тканини, відповідно спостерігається відновлення міцності. У хворих основної групи області зон Груена кортикальний шар практично відновив свою фізіологічну рентгенівську щільність (табл. 1).

Рентгенівська щільність компактної кістки ураженої кінцівки до операції менше, ніж у інтактної в обох групах (відмінність статистично значуща, $p < 0,01$). Через 12 місяців після операції щільність кістки у хворих основної групи практично відновилася до значень, характерних для інтактної кінцівки ($p < 0,01$). У хворих контрольної групи таке відновлення не спостерігалось.

У терміни від 11 до 23 місяців у 10 хворих контрольної групи спостерігалися рецидиви пухлини (табл. 5.2). Натомість у групі дослідження аналіз результатів дослідження виявив наступне: протягом 21 місяця лише у 1 хворого спостерігався рецидив пухлини.

Таблиця 1

Вплив Даларгіну на рентгенівську щільність (од. X) зон Груена компактної тканини після ендопротезування

| Зони | Контрольна група | | | Основна група | | |
|------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | кінцівка | | | | | |
| | інтактна | вражена | | інтактна | вражена | |
| | до операції | до операції | 12 місяців після | до операції | до операції | 12 місяців після |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 1 | 1405±72 P ₁₂ <0,01 | 901±61 P ₂₃ >0,01 | 981±75 P ₁₃ <0,01 | 1329±73 P ₄₅ <0,01 | 851±64 P ₅₆ <0,01 | 1354±68 P ₄₆ >0,01 |
| 2 | 1365±71 P ₁₂ <0,01 | 991±63 P ₂₃ >0,01 | 1069±71 P ₁₃ <0,01 | 1294±65 P ₄₅ <0,01 | 894±69 P ₅₆ <0,01 | 1358±73 P ₄₆ >0,01 |
| 3 | 1412±72 P ₁₂ <0,01 | 978±64 P ₂₃ >0,01 | 1057±74 P ₁₃ <0,01 | 1335±67 P ₄₅ <0,01 | 905±66 P ₅₆ <0,01 | 1497±71 P ₄₆ >0,01 |
| 4 | 1456±61 P ₁₂ <0,01 | 1202±67 P ₂₃ >0,01 | 1037±70 P ₁₃ <0,01 | 1394±61 P ₄₅ <0,01 | 1077±65 P ₅₆ <0,01 | 1588±75 P ₄₆ >0,01 |
| 5 | 1409±70 P ₁₂ <0,01 | 982±61 P ₂₃ >0,01 | 104<9±69 P ₁₃ <0,01 | 1318±72 P ₄₅ <0,01 | 941±66 P ₅₆ <0,01 | 1415±69 P ₄₆ >0,01 |
| 6 | 1429±69 P ₁₂ <0,01 | 904±59 P ₂₃ >0,01 | 1073±66 P ₁₃ <0,01 | 1379±70 P ₄₅ <0,01 | 854±64 P ₅₆ <0,01 | 1488±71 P ₄₆ >0,01 |
| 7 | 1501±70 P ₁₂ <0,01 | 895±64 P ₂₃ >0,01 | 1005±68 P ₁₃ <0,01 | 1401±69 P ₄₅ <0,01 | 845±77 P ₅₆ <0,01 | 1421±68 P ₄₆ >0,01 |

Таблиця 2

Кількість рецидивів після лікування за відомим (контроль) та розробленим (дослідження) способами

| Рецидивування | Групи спостереження | | | |
|---------------|---------------------|-------|----------------------|------|
| | Контроль (n = 27) | | Дослідження (n = 25) | |
| | абс | % | абс | % |
| на 1 рік | 3 | 11,11 | — | — |
| на 2 рік | 7 | 25,93 | 1 | 4,00 |

Таким чином, розроблений спосіб, у порівнянні з аналогом має суттєві переваги, зокрема, значно збільшує тривалість 1-го безрецидивного періоду у хворих з поліморбідністю.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані логічно продовжують світову тенденцію визнання коморбідності як одного з ключових факторів впливу на клінічний перебіг та прогноз онкологічного захворювання [15, 29, 30, 34]. Коморбідність природно значно збільшує витрату медичних ресурсів та ресурсів організму хворого у всіх аспектах: необхідне збільшення обсягу діагностичних обстежень, хірургічних та/або терапевтичних заходів. При лікарській терапії виникає поліпрагмазія, взаємодія лікарських засобів та збільшення ризику побічних та токсичних ефектів [30-32].

Тим не менш, на сьогоднішній день у світі існує досить обмежена кількість робіт про лікування хворих на рак з урахуванням патернів коморбідності та у переважній більшості країн відсутня достатня доказова база і клінічні рекомендації щодо лікування онкологічних хворих з коморбідністю [1, 3, 5, 13, 15, 46-49]. Відоме керівництво американського товариства ге-

ріатрів щодо ведення онкологічних хворих з коморбідними станами [33], в якому акцентована увага на незаперечному впливі супутніх захворювань на перебіг онкологічної патології та необхідності мультидисциплінарного підходу для підвищення якості та тривалості життя хворих. Коморбідність не повинна розглядатися як супутня патологія, яка має другорядне значення по відношенню до лікування раку [33]. Перспективною також визнана розробка лікарських засобів (або перепрофілювання відомих) для лікування хворих на рак тієї чи іншої локалізації з коморбідністю, націлених на кілька систем, а не лише на одне захворювання [33, 35, 53].

Додамо, що питанням коморбідності в онкології присвячені лише деякі роботи [15, 29, 32, 34]. Особливої уваги заслуговує популяційне когортне дослідження [15], у якому проаналізовані результати лікування 453 пацієнтів з остеосаркомами. З обраної групи хворих загалом 188 померли від саркоми або метастатичного захворювання, що відповідає 5 – та 10-річній смертності: 36 % (95 % ДІ 31-40) і 40 % (95 % ДІ 36-45), відповідно. Для пацієнтів без супутніх захворювань загальна 5-річна смертність від конкретного захворювання становила 34 % (95 % ДІ 30-39), тоді як для пацієнтів із легкими, помірними та важки-

ми супутніми захворюваннями вона становила 46 % (95 % ДІ 30-62), 37 % (95 % ДІ 19-55) і 43 % (95 % ДІ 22-64) відповідно. Незалежними несприятливими прогностичними факторами були відносно більший час розвитку хвороби та розмір пухлини, метастази на момент діагностики, ураження м'яких тканин.

Також викликає інтерес ретроспективний аналіз результатів лікування 71 хворого з 2002 по 2020 рік з пухлинами сімейства Юінга [29]; середній вік становив 31 рік, розмір пухлини був ≥ 8 см у 20 пацієнтів, а 19 пацієнтів мали метастази при встановленні первинного діагнозу. Медіана загальної виживаності склала 79 місяців (95 %, ДІ; 28,5-131,4 місяці), а медіана виживаності без прогресування – 34 місяці (95 % ДІ, 21,4-45,8 місяців); найгірші результати спостерігалися у хворих похилого віку.

Не зайвим буде зазначити, що окремі дослідження показали зв'язок збільшення рівня поліморбідності зі зменшенням рентгенівської щільності та збільшенням гетерогенності губчастої та компактної кістки (закономірність достовірна, $P < 0,01$) у хворих з доброякісними пухлинами в порівнянні зі здоровими особами [35], що може вплинути на якість життя хворих, беручи до уваги можливий розвиток остеопенії та остеопорозу.

Множинні коморбідні та поліморбідні стани у геріатричній популяції є факторами каскаду небажаних побічних реакцій фармакотерапії [16, 26, 52]. Таким чином, ми приходимо до висновку, що при різних локалізаціях онкологічного процесу поліморбідність проявляється різними супутніми захворюваннями [16, 26, 55]. При раку підшлункової залози найбільше хворих мали супутню патологію у вигляді пієлонефриту, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ІХС, а при раку шлунка переважали такі захворювання, як жовчнокам'яна хвороба, перенесений інфаркт міокарда, ІХС, бронхолегеневі хвороби. Усе це несприятливим чином може вплинути на вибір стратегії лікування онкологічного хворого. Сформована поліморбідність вже носить свій власний незалежний характер і є новим патоморфологічним станом [16, 26, 55, 57].

Оскільки населення старіє, все більше людей страждають від хронічних захворювань [15, 32, 38, 39, 41]. Крім того, завдяки покращенню методів діагностики, онкотерапії і терапії раку, неодмінно зростає кількість пацієнтів які живуть з онкологічним діагнозом, про що свідчать публікації 2023-2024 рр. [2, 9, 37, 38, 43, 44, 45]. І вони, швидше за все, відчуватимуть ті чи інші наслідки лікування раку в контексті інших супутніх захворювань. Онкологи можуть очікувати, що більше половини пацієнтів старше 65 років, яких вони спостерігають, матимуть принаймні ще одне серйозне хронічне захворювання, яке може вплинути на режим лікування [40, 46, 47, 50, 51]. Ко-

морбідність невідворотно збільшує не тільки терапевтичне навантаження на пацієнта але й тягар хвороби в цілому, а також безпосередньо впливає на ефективність лікування раку [48, 49, 54].

Таким чином, визнання впливу багатьох супутніх станів на план лікування онкологічного пацієнта та розробка стратегій вирішення проблем, пов'язаних із коморбідністю, дозволить онкологам надавати більш якісну, орієнтовану на конкретного пацієнта персоналізовану допомогу. Збільшення зусиль має бути зосереджено на навчанні та заохоченні лікарів застосовувати міждисциплінарні підходи та надавати спільну, командну допомогу, яку потребують такі пацієнти. Нарешті, вкрай необхідні результати нових досліджень, щоб скеровувати онкологів та лікарів різних спеціальностей на застосування максимально ефективних рішень у відповідь на виклики впродовж лікування пацієнтів із коморбідністю.

ВИСНОВКИ

1. Коморбідність негативно впливає на клінічний перебіг захворювання, ефективність лікування, виживаність та якість життя хворих на первинні злоякісні новоутворення кісток.
2. Нейропептид Даларгін сприяє збільшенню тривалості 1-го безрецидивного періоду у хворих на первинні злоякісні пухлини кісток з поліморбідністю.
3. Запропонований спосіб лікування з інтеграцією у терапевтичний протокол нейропептиду даларгину дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії та покращити прогноз перебігу захворювання.
4. Коморбідні стани не слід розглядати лише як супутні захворювання, онкологічний пацієнт є цілісною біологічною системою, яка потребує персоналізованого терапевтичного підходу за участю команди спеціалістів.
5. Розробка стратегії лікування з урахуванням коморбідності є важливим і клінічно обґрунтованим етапом у програмі менеджменту хворих на первинні злоякісні пухлини кісткової системи.

Перспективи подальших досліджень. В перспективі інтерес представляють дослідження, присвячені новим більш довершеним моделям ендопротезів, які дозволяли б досягти покращення функціональних та клінічних результатів лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Підготовку публікації виконано за рахунок державного фінансування в рамках виконання науково-дослідної роботи відповідно до

плану науково-дослідницьких робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України і є фрагментом НДР «Персоніфікована діагностика та лікування хворих з доброякісними, злоякісними і метастатичними пухлинами кісток» (2020-2022 рр.).

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ НОРМАМ

Дослідження проводилось із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів».

REFERENCES

1. Abbad-Gomez D., Domingo L., Comas M., Santiá P., Jansana A., Poblador B., Sanz T., Del Cura I., Ibañez B., Padilla M., Redondo M., Castells X., Sala M. (2024). Effect of comorbidity and multimorbidity on adherence to follow-up recommendations among long-term breast cancer survivors. *Maturitas*. Jan 20,182,107918. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107918.
2. Chekhun V., Martynyuk O., Lukianova Y., Mushii O., Zadvornyi T., Lukianova N. (2023). Features of breast cancer in patients of young age: search for diagnosis optimization and personalized treatment. *Experimental Oncology*, 45(2), 139-150. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.02.139>
3. George M., Smith A., Sabesan S., Ranmuthugala G. (2021). Physical Comorbidities and Their Relationship with Cancer Treatment and Its Outcomes in Older Adult Populations: Systematic Review. *JMIR Cancer*, Oct 13,7(4), e26425. doi: 10.2196/26425. PMID: 34643534; PMCID: PMC8552093.
4. Feinstein A.R. (1970). Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*, 23, 455-468.
5. Jiang C., Deng L., Karr M. A., Wen Y., Wang Q., Perimbeti S., Shapiro C. L., Han X. (2022). Chronic comorbid conditions among adult cancer survivors in the United States: Results from the National Health Interview Survey, 2002-2018. *Cancer*, Feb 15,128(4),828-838. doi: 10.1002/cncr.33981. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706057; PMCID: PMC8792209.
6. Loeppenthin K., Dalton S. O., Johansen C., Andersen E., Christensen M. B., Pappot H., Petersen L. N., Thisted L. B., Frølich A., Mortensen C. E., Lassen U., Ørsted J., Bidstrup P. E. (2020). Total burden of disease in cancer patients at diagnosis—a Danish nationwide study of multimorbidity and redeemed medication. *Br J Cancer*, Sep,123(6),1033-1040. doi: 10.1038/s41416-020-0950-3. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32632149; PMCID: PMC7493878.
7. Ritchie C.S., Kvale E., Fisch M. J.(2011). Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract*, Nov,7(6),371-4. doi: 10.1200/JOP.2011.000460. PMID: 22379419; PMCID: PMC3219463.
8. Ritchie C.S., Zhao F., Patel K., Manola J., Kvale E. A., Snyder C. F., Fisch M. J. (2017). Association between patients' perception of the comorbidity burden and symptoms in outpatients with common solid tumors. *Cancer*, Oct 1,123(19), 3835-3842. doi: 10.1002/cncr.30801. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28608952; PMCID: PMC5610613.
9. Conroy M.C., Reeves G. K., Allen N. E. (2023). Multi-morbidity and its association with common cancer diagnoses: a UK Biobank prospective study. *BMC Public Health*. Jul 6,23(1),1300. doi: 10.1186/s12889-023-16202-9. PMID: 37415095; PMCID: PMC10326925.
10. Rana M.S., Alam M. B., Khanam S. J., Kabir M. I., Khandaker G., Khan M. N. (2024). Prevalence and patterns of comorbidities in people with disabilities and their associated socio-demographic factors. *Sci Rep*. Jan 16,14(1),1425. doi: 10.1038/s41598-024-51678-4. PMID: 38228776; PMCID: PMC10791601.
11. Joffe M., Ayeni O. A., Mapanga W., Ruff P., Murugan N., Cubasch H., Norris S. A. (2023). Perspectives on common chronic diseases in adult cancer patients in South Africa. *Glob Health Action*, Dec 31,16(1), 2228567. doi: 10.1080/16549716.2023.2228567. PMID: 37431748; PMCID: PMC10337486.
12. Song D., Liu D., Ning W., Chen Y., Yang J., Zhao C., Zhang H. (2023). Incidence, prevalence and characteristics of multimorbidity in different age groups among urban hospitalized patients in China. *Sci Rep*, Nov 1,13(1),18798. doi: 10.1038/s41598-023-46227-4. PMID: 37914899; PMCID: PMC10620234.
13. Haase K.R., Hall S., Sattar S., Ahmed S. (2021). Living with cancer and multimorbidity: a qualitative study of self-management experiences of older adults with cancer. *Eur J Oncol Nurs.*,53,101982.
14. Nimptsch U. (2016). Disease-specific trends of comorbidity coding and implications for risk adjustment in hospital administrative data. *Health Serv Res*, 51, 981-1001.
15. Aggerholm-Pedersen N. (2014). Comorbidity in adult bone sarcoma patients: a population-based cohort study. *Sarcoma*. 690316. doi:10.1155/2014/690316.
16. Koroukian S.M., Xu F., Bakaki P. M., Diaz-Insua M., Towe T. P., Owusu C. (2010). Comorbidities, functional limitations, and geriatric syndromes in relation to

- treatment and survival patterns among elders with colorectal cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, Mar 16,65(3),322-9.
17. Paterson D.I., Wiebe N., Cheung W. Y., Mackey J. R., Pituskin E., Reiman A., Tonelli M. (2022). Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JACC CardioOncol.*, Mar 15,4(1),85-94. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.100.
 18. Sarsenbayeva G.I., Tursynbekova A. E. (2019). Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics*, 10 (1), 19-23. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.180073
 19. Charlson M.E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J ChronicDis.*,40(5), 373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 20. Dilman V. M. Four models of medicine. Leningrad: Medicine; 1987. 288 p.
 21. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F., Roos S., Knottnerus J. A. (1998). Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J ClinEpidemiol.*, May,51(5),367-75. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00306-5.
 22. Lyadov V.K., Kochatkov A. V., Negardinov A. Z., Bogdanov A. A. (2017). Results of radical laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly and senile patients. *P. A. Herzen Journal of Oncology*,6(3),17-20.
 23. Gurney J., Sarfati D., Stanley J. (2015). The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer*, Nov 3,113(9),1375-80. doi: 10.1038/bjc.2015.355.
 24. Williams G.R., Deal A. M., Lund J. L., Chang Y., Muss H. B., Pergolotti M., Guerard E. J., Shachar S. S., Wang Y., Kenzik K., Sanoff H. K. (2018). Patient-Reported Comorbidity and Survival in Older Adults with Cancer. *Oncologist*. Apr, 23(4), 433-439. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0404.
 25. Ankudinova S.A., Bogdanov A. V. (2013). Polymorbid patients in oncology. *Vestnik KRSU*. 13(11), 35-38.
 26. Geraci J.M., Escalante C. P., Freeman J. L., Goodwin J. S. (2005). Comorbid disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research. *J ClinOncol*. Oct 20,23(30),7399-404. doi: 10.1200/JCO.2004.00.9753.
 27. Siembida E.J., Smith A. W., Potosky A.L, Graves K. D., Jensen R. E. (2021). Examination of individual and multiple comorbid conditions and health-related quality of life in older cancer survivors. *Qual Life Res*. Apr, 30(4), 1119-1129. doi: 10.1007/s11136-020-02713-0.
 28. Klepin H.D., Pitcher B. N., Ballman K. V., Kornblith A. B., Hurria A., Winer E. P., Hudis C., Cohen H. J., Muss H. B., Kimmick G. G. (2014). Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *J OncolPract*. Sep,10(5), e285-92. doi: 10.1200/JOP.2014.001388.
 29. Striefler J.K., Schmiester M., Brandes F., Dörr A., Pahl S., Kaul D., Rau D., Dobrindt E. M., Koulaxouzidis G., Bullinger L., Märdian S., Flörcken A. (2022). Comorbidities rather than older age define outcome in adult patients with tumors of the Ewing sarcoma family. *Cancer Med*. Sep,11(17), 3213-3225. doi: 10.1002/cam4.4688.
 30. Ternovoy N.K. (2019). Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone tumors. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, (3) 25-29. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-3>
 31. Konovalenko V.F., Ternovyi N. K., Tuz E. V., Protsenko V. V., Solonitsyn E. O., Audai A., Drobotun O. V., Ulianchych N. V. (2021). Experimental substantiation of the use of hydroxyapatite – tricalcium phosphate bioceramics for replacing bone defects after tumor removal. *Exp Oncol.*, 43(3), 237-241. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16584
 32. Safonov N.K., Drobotun O. V., Kolotilov N. N. (2020). Prophylactics of the recurrence of malignancies in the bones of the lower extremities after total joint replacement and bone augmentation in polymorbid patients. *Journal of contemporary medical problems*, (3), 5-10.
 33. Shi C., de Wit S., Učambarlić E., Markousis-Mavrogenis G., Screever E. M., Meijers W. C., de Boer R. A., Aboumsallem J. P. (2023). Multifactorial Diseases of the Heart, Kidneys, Lungs, and Liver and Incident Cancer: Epidemiology and Shared Mechanisms. *Cancers (Basel)*. Jan 25,15(3),729. doi: 10.3390/cancers15030729.
 34. Wang Y., Xu C., Liu P., He Q., Zhang S., Liu Z., Ni C., Chen L., Zhi T., Xu L., Cheng L., Lin X., Yao M., Ni H. (2024). LncRNA 51325 Alleviates Bone Cancer Induced Hyperalgesia Through Inhibition of Pum2. *J Pain Res.*, Jan 16,17,265-284. doi: 10.2147/JPR.S446635. PMID: 38249568; PMCID: PMC10799577.
 35. Ternovoi N.K., Kolotilov N. N., Drobotun O. V., Tuz E. V. (2019). Textural analysis of computer tomographic images of bone tissues: heterogeneity as an indicator of osseointegration (preliminary message). *Radiation diagnostics, radiation therapy.*, (1),43-50. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2019_1_7
 36. Rittberg R., Decker K., Lambert P., Bravo J., St John P., Turner D., Czaykowski P., Dawe D. E. (2024). Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on receipt of systemic therapy in advanced cancers: A retrospective population-based study. *J Geriatr Oncol*. Jan 13,15(2),101689. doi: 10.1016/j.

- jgo.2023.101689. Epub ahead of print. PMID: 38219331.
37. Onur İ.D., Mutlu E., Serteser E., Önder T., Duran A. O., İnanç M. (2024). Evaluating the effectiveness of the Charlson Comorbidity Index in predicting immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *Immunotherapy*. Mar,16(5),295-303. doi: 10.2217/imt-2023-0270. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38288692.
38. Seghieri C., Tortù C., Tricò D., Leonetti S. (2024). Learning prevalent patterns of co-morbidities in multichronic patients using population-based healthcare data. *Sci Rep.*, Jan 25,14(1),2186. doi: 10.1038/s41598-024-51249-7. PMID: 38272953; PMCID: PMC10810806.
39. Balic, M., Hilbe, W., Gusel, S. et al. (2019). Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria. *memo.*, 12, 290-296.
40. Guo J., Gao B., Huang Y., Song S. (2024). Trajectory of multimorbidity before dementia: A 24-year follow-up study. *Alzheimers Dement (Amst)*. Jan 10,16(1), e12523. doi: 10.1002/dad2.12523. PMID: 38213950; PMCID: PMC10781649.
41. Kunnath A.J., Sack D. E., Wilkins C. H. (2024). Relative predictive value of sociodemographic factors for chronic diseases among All of Us participants: a descriptive analysis. *BMC Public Health.*, Feb 8, 24(1), 405. doi: 10.1186/s12889-024-17834-1. PMID: 38326799; PMCID: PMC10851469.
42. Devasia T.P., Howlader N., Dewar R. A., Stevens J. L., Mittu K., Mariotto A. B. (2024). Increase in the Life Expectancy of Patients with Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Feb 6,33(2),196-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-23-1006. PMID: 38015774.
43. Kästner A., Kron A., van den Berg N., Moon K., Scheffler M., Schillinger G., Pelusi N., Hartmann N., Rieke D. T., Stephan-Falkenau S., Schuler M., Wermke M., Weichert W., Klauschen F., Haller F., Hummel H. D., Sebastian M., Gattenlöhner S., Bokemeyer C., Esposito I., Jakobs F., von Kalle C., Büttner R., Wolf J., Hoffmann W. (2023). Evaluation of the effectiveness of a nationwide precision medicine program for patients with advanced non-small cell lung cancer in Germany: a historical cohort analysis. *Lancet Reg Health Eur*. Nov 22, 36, 100788. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100788. PMID: 38034041; PMCID: PMC10687333.
44. Gard G., Oakley J., Serena K., Gough K., Harold M., Gray K., Anderson H., Byrne J., Cockwill J., Down G., Kiossoglou G., Gibbs P. (2024). Co-designing a personalised care plan for patients with rectal cancer: reflections and practical learnings. *Res Involv Engagem.*, Feb 8,10(1),20. doi: 10.1186/s40900-024-00553-7. PMID: 38331826; PMCID: PMC10851461.
45. Richard G., Ruggiero N., Steinberg G. D., Martin W. D., De Groot A. S. (2024). Neoadjuvant personalized cancer vaccines: the final frontier? *Expert Rev Vaccines*, Jan-Dec, 23(1), 205-212. doi: 10.1080/14760584.2024.2303015. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38189107.
46. Chang W.H., Lai A. G. (2024). Pan-cancer analyses of the associations between 109 pre-existing conditions and cancer treatment patterns across 19 adult cancers. *Sci Rep.*, Jan 3,14(1),464. doi: 10.1038/s41598-024-51161-0. PMID: 38172343; PMCID: PMC10764847.
47. Westerberg M., Irenaeus S., Garmo H., Stattin P., Gedeberg R. (2024). Development and validation of a multi-dimensional diagnosis-based comorbidity index that improves prediction of death in men with prostate cancer: Nationwide, population-based register study. *PLoS One*. Jan 18,19(1), e0296804. doi: 10.1371/journal.pone.0296804. PMID: 38236934; PMCID: PMC10796041.
48. de Hond A., van Buchem M., Fanconi C., Roy M., Blayney D., Kant I., Steyerberg E., Hernandez-Boussard T. (2024). Predicting Depression Risk in Patients With Cancer Using Multimodal Data: Algorithm Development Study. *JMIR Med Inform.*, Jan 18,12, e51925. doi: 10.2196/51925. PMID: 38236635; PMCID: PMC10835583.
49. Sarfati, D., Koczwara, B. and Jackson, C. (2016), The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66, 337-350.
50. Juul-Larsen H.G., Christensen L. D., Bandholm T., Andersen O., Kallemose T., Jorgensen L. M., Petersen J. (2020). Patterns of multimorbidity and differences in healthcare utilization and complexity among acutely hospitalized medical patients (>/=65 Years) – a latent class approach. *Clin Epidemiol.*,12,245-259.
51. Jacob M.E., Ni P., Driver J., Leritz E., Leveille S. G., Jette A. M., Bean J. F. (2020). Burden and patterns of multimorbidity: impact on disablement in older adults. *Am J Phys Med Rehabil.*,99(5),359-365.
52. Rizzo A., Jing B., Boscardin W. J., Shah S. J., Steinman M. A. (2023). Can markers of disease severity improve the predictive power of claims based multimorbidity indices? *Journal of the American Geriatrics Society.*,71(3),845-57.
53. Guller M., Cooper D. J., Alkhatib H., Suru A., Blancaflor A., Maroun C. A., Tham T., Allen H., Mazzara E., Thomas J., Amin N., Wu E., Eisele D. W., Fakhry C., Pardoll D., Seiwert T. Y., Zhu G., Mandal R. (2023). Impact of comorbidities on outcomes in patients with advanced head and neck cancer undergoing immunotherapy. *Head Neck*. Nov,45(11),2789-2797. doi: 10.1002/hed.27502. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682116; PMCID: PMC10634321.

54. de Hond A., van Buchem M., Fanconi C., Roy M., Blayney D., Kant I., Steyerberg E., Hernandez-Boussard T. (2024). Predicting Depression Risk in Patients With Cancer Using Multimodal Data: Algorithm Development Study. *JMIR Med Inform.* Jan 18,12, e51925. doi: 10.2196/51925. PMID: 38236635; PMCID: PMC10835583.
55. Siembida, E.J., Smith, A.W., Potosky, A.L. et al. (2021). Examination of individual and multiple comorbid conditions and health-related quality of life in older cancer survivors. *Qual Life Res*, 30, 1119-1129.
56. Sundararajan V., Henderson T., Perry C., Muggivan A., Quan H., Ghali W. A. (2004). New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of clinical epidemiology*, 57(12), 1288-94.
57. Tas F., Ozturk A., Erturk K. (2024). Comorbidity in Small Cell Lung Cancer: Prognostic Impacts of Hypertension/Coronary Artery Disease, Diabetes Mellitus, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cancer Invest.*, Feb 1, 1-13.

Summary

COMORBIDITY IN ONCOLOGY: MODERN CHALLENGES AND THE SEARCH FOR WAYS TO SOLVE THE PROBLEM Oleg V. Drobotun¹, Nikolai N. Kolotilov², Volodymyr F. Konovalenko¹, Sergii V. Konovalenko¹, Nikolai N. Ternovyy¹

1 – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2 – Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Introduction. The article is devoted to the current problem of modern oncology – increasing the treatment effectiveness of cancer patients with comorbidities. Comorbidity is accompanied by higher rates of mortality, disability, side effects of treatment, increased use of the patient's body resources, and lower quality of life.

The aim of the study. To develop a method of recurrence prevention after bone lesions resection and bone replacement surgery for malignant primary bone tumors, which would ensure a longer duration of the 1st recurrence-free period in patients with comorbidities.

Materials and methods. The study included a control group consisting of 27 patients who underwent bone replacement surgery after removal of primary malignant tumors of the pelvis and lower extremities. The study group included 25 patients who underwent biomin bone replacement surgery after removal of malignant primary tumors of the pelvic bones and lower limbs, as well as neuropeptide therapy with the drug dalargin.

Results. The obtained data testify to the effectiveness of the proposed method of treatment with the use of dalargin: compaction of the structure of compact and spongy tissues and an increase in their heterogeneity have been established. Under the influence of dalargin, the structure of the interface, characteristic of intact bone tissue, is reorganized, accordingly, the restoration of strength is observed. 12 months after the operation, the bone density in the patients of the main group practically recovered to the values typical for the intact limb ($p < 0.01$). No such recovery was observed in patients of the control group. Within 11 to 23 months, 10 patients of the control group had tumor recurrences. Instead, in the study group, the analysis of the results revealed the following: within 21 months, only 1 patient had a recurrence of the tumor.

Conclusions. Neuropeptide Dalargin helps to increase the duration of the 1st relapse-free period in patients with primary malignant bone tumors with polymorbidity. The proposed treatment method with integration into the therapeutic protocol of the neuropeptide dalargin allows to increase the complex therapy effectiveness and improve the prognosis of the course of the disease.

Keywords: comorbidity, breast cancer, prostate cancer, bone metastases, primary bone tumors, personalized treatment, relapse-free survival