

ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ТА ЗЛОЯКІСНОЇ ГІГАНТОКЛІТИННОЇ ПУХЛИНИ КІСТКИ

В. В. Проценко

ДУ “Інститут травматології та ортопедії АМН України”, м. Київ

CHEMOTHERAPY AT THE COMBINED TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR AND THE MALIGNANT GIANT CELL TUMOR OF BONE

V. V. Protcenko

In the article reported about the leadthrough of chemotherapy at the combined treatment 94 patients with giant cell tumor and malignant giant cell tumor of bones. Endarterial of chemotherapy was utilized in to preoperative period at saving organs operations on an occasion malignant giant cell tumor, and also at inoperable malignant giant cell tumor and giant cell tumor of bones of pelvis and spine at the combined treatment. Intravenous of chemotherapy was used at the combined treatment of inoperable malignant giant cell tumor and giant cell tumor of bone, and also at the metastases of tumour in lights. As a helper for bone-plastic operations цитостатик which інсталировался in the cavity of bone with the purpose of the пролонгированого operating on remaining tumour cages was used. As a result of the use weed a chemotherapy the satisfactory results of treatment are got, the amount of relapses and metastases of tumour diminished, survivability of this category of patients was simultaneously increased.

Key words: giant cell tumour of bone, malignant giant cell tumour of bone, chemotherapy, combined treatment.

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

В. В. Проценко

В статье сообщается о проведении полихимиотерапии при комбинированном лечении 94 больных с гигантоклеточной опухолью (ГКО) и злокачественной гигантоклеточной опухолью (Зл.ГКО) кости. Внутривенная полихимиотерапия использовалась в предоперационном периоде при органосохраняющих операциях по поводу Зл.ГКО, а также при неоперабельных Зл.ГКО и ГКО костей таза и позвоночника при комбинированном лечении. Внутривенная полихимиотерапия применялась при комбинированном лечении неоперабельных Зл.ГКО и ГКО кости, а также при метастазах опухоли в легкие. В качестве помощника при костно-пластических операциях использовался цитостатик, который инсталлировался в полость кости с целью пролонгированого действия на оставшиеся опухолевые клетки. В результате использования полихимиотерапии получены удовлетворительные результаты лечения, уменьшилось количество рецидивов и метастазов опухоли, одновременно увеличилась выживаемость этой категории больных.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, злокачественная гигантоклеточная опухоль кости, полихимиотерапия, комбинированное лечение.

Вступ

Хіміотерапія – один з основних методів лікування, який застосовується при злоякісних пухлинах кісток [7, 11]. З літератури відомо, що хіміотерапія підрозділяється на внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, внутрішньолімфатичну, внутрішньопорожнинну, перфузійну, місцеву, регіонарну та післяопераційну [12].

Результати застосування хіміотерапії в лікуванні хворих на злоякісні пухлини кісток описані в літературі, але в оцінці її ефективності немає єдиної думки: кожний дослідник або група дослідників розробляють та апробовують свої схеми хіміотерапії, свої шляхи та

умови введення цитостатиків, дози та поєднання препаратів і методів лікування цієї категорії хворих [8].

У літературі повідомляється [13], що при операбельній остеогенній саркомі кістки проводяться, як правило, курси внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) з подальшим хірургічним лікуванням. При ВАПХТ передбачається безпосереднє введення хіміопрепарату в артеріальне русло пухлини для досягнення його максимальної концентрації, яке збільшується у 5–9 разів та обумовлює протипухлинний ефект. У більшості хворих спостерігається позитивна реакція пухлини, що полегшує виконання органозберігаючих операцій [5, 13].

На сьогодні найбільш об'єктивним критерієм оцінки ефективності методу лікування є *лікувальний патоморфоз пухлини* [1]. Вивчення його після цитостатичної терапії лікарськими препаратами в процесі лікування має важливе практичне значення для планування подальшої лікувальної тактики [3, 5]. За відсутності відповіді пухлинної тканини на цитостатики їх замінюють на інші (іншої групи), збільшують дозу, застосовують інший метод впливу на пухлину або змінюють умови терапії [5, 8, 15].

Метою передопераційної (передпроменевої) *ВАПХТ* місцевопоширених пухлин є зменшення їх розмірів для поліпшення умов проведення наступних хірургічних втручань або променевої терапії [5, 7]. У літературі повідомляється про результати лікування злоякісної гігантоклітинної пухлини (Зл.ГКП) кістки із застосуванням *ВАПХТ* у передопераційному періоді й наступним ендопротезуванням суглоба [10]. При гігантоклітинній пухлині (ГКП) кістки внутрішньовенна поліхіміотерапія (*ВВПХТ*) застосовується в основному при метастазах пухлини в легені та інші органи в схемах комбінованого та комплексного лікування, а при Зл.ГКП кістки вона є одним з основних методів лікування [9]. Комбіноване лікування хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки із застосуванням хірургічного втручання в комбінації з поліхіміотерапією (*ПХТ*) або променевої та хіміотерапії дозволило окремим дослідникам одержати обнадійливі результати лікування, що призводить до значного зниження відсотка метастазування пухлин і подовження безметастатичного періоду [4, 9, 12].

У літературі також повідомляється, що *ВАПХТ* та *ВВПХТ* разом з променевою терапією застосовується в схемах комбінованого лікування хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки з неоперабельними та важкодоступними пухлинами кісток таза та хребта, оскільки хірургічний метод через обмежені можливості не забезпечує задовільних віддалених результатів лікування [9]. У літературі дискутується питання про можливість застосування імплантаційних матеріалів насичених антибіотиками з метою попередження запальних ускладнень або цитостатиками з метою впливу на залишкові пухлинні клітини при кістково-пластичних операціях [6]. Деякі автори [14] повідомляють про можливість додавання до цементу метотрексату з метою пролонгованої дії метотрексату на залишкові клітини злоякісних пухлин (дослідження в експериментальних умовах). *С. Т. Зацетин* з посиланням на закордонні повідомлення наводить приклад позитивного досвіду використання кісткового цементу при органозберігаючих операціях по заміщенню порожнини кістки, після резекції з приводу метастазів рака в кістки і ліпосаркоми "Palacos-пломб" з додаванням метотрексату [2]. Дослідники виявили некроз пухлинних клітин вглибину до 15 мм під дією цементу та метотрексату і вважає доцільним застосування кісткового цементу з метотрексатом у наступних випадках: діагностичні біопсії злоякісних пухлин, крайові резекції при первинних злоякісних пухлинах кісток, паліативних стабілізуючих операціях.

Мета роботи – показати, як впливає *ПХТ* на результати лікування хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки.

Матеріали і методи

У відділі пухлин опорно-рухового апарату ДУ "Інститут онкології АМН України" та відділі патології стопи ДУ "Інституту травматології та ортопедії" були використані різні методики хіміотерапії при лікуванні 94 хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки, середній вік яких становив 32,5 роки. Усі хворі розподілені на три дослідні групи:

- до *I дослідної групи* увійшли 30 хворих на Зл.ГКП кістки, яким проведено *ВАПХТ* та ендопротезування суглоба;

- до *II дослідної групи* увійшли 33 хворих на неоперабельні ГКП та Зл.ГКП кістки, яким проведено курси *ВАПХТ*, *ВВПХТ* та променевої терапії;

- до *III дослідної групи* увійшли 31 хворий на ГКП та Зл.ГКП кістки, яким при кістково-пластичних операціях як помічник застосований цитостатик шляхом внутрішньопорожнинного внесення разом з імплантаційним матеріалом. Застосування цієї методики лікування було обумовлене як власними експериментальними морфологічними дослідженнями так і даними літератури.

За даними архівного матеріалу ДУ "Інститут онкології АМН України" для порівняльного аналізу ми виділили також три контрольні групи хворих.

На основі світового досвіду використання хіміотерапії в лікуванні хворих на злоякісні новоутворення і власних досліджень нами розроблені методики проведення *ПХТ* хворим на ГКП та Зл.ГКП кістки з урахуванням гістологічної форми пухлини, її локалізації та поширеності, які сприяють ефективності лікування цієї категорії хворих та відрізняються від загальноприйнятих міжнародних протоколів лікування хворих на пухлини кісток тим, що в схемах *ПХТ* застосовується декілька хіміопрепаратів.

Після морфологічного підтвердження діагнозу – Зл.ГКП кістки та при локалізації пухлини на кінцівці в передопераційному періоді виконувалась ангиографія за Сальдінгером і катетер підводився до судинного русла пухлини з наступним установленням його в одну з судин, що забезпечувало кровообіг у пухлині, або залишався в магістральній артерії проксимальніше локалізації новоутворення.

Хворим I дослідної групи проводилась *передопераційна ВАПХТ*:

- протягом 3 днів *цисплатином* по 70 мг/м² або *циклофосфаном* по 800 мг/м²;

- протягом 2 днів – системна хіміотерапія *адриобластином* чи *доксорубіцином* по 40 мг/м² внутрішньовенно крапельно.

Таких циклів проводилось від 2 до 4 кожні 3–4 тижні залежно від того, як хворий переносив маніпуляції, від клінічного перебігу захворювання та лікувального ефекту. При *ПХТ* хворим призначалася дезінтоксикаційна та гіпергідратаційна терапія і форсований діурез.

За цією методикою проліковано 30 хворих, жінок – 12, чоловіків – 18, середній вік хворих становив 30,5 років.

Розподіл хворих за локалізацією Зл.ГКП у кістках представлений у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за локалізацією злоякісної гігантоклітинної пухлини у кістках

Локалізація	Число хворих
Стегнова кістка н/з	17
Великогомілкова кістка в/з	6
Стегнова кістка в/з	4
Плечова кістка в/з	2
Ліктьова кістка в/з	1
Усього:	30

Після отримання позитивних клінічних та рентгенологічних результатів ВАПХТ (зменшення болю, м'якотканинного компонента пухлини, склеротичних змін у кістці тощо), хворим виконували ендопротезування суглобів імплантатами фірми "Інмед" м. Київ. Ендопротезування колінного суглоба виконано 23 хворим, кульшового – 4, плечового – 2, ліктьового – 1.

Після видалення кістки з пухлиною вивчався лікувальний патоморфоз пухлини, якщо лікувальний патоморфоз був нижчим за 99% то в післяопераційному періоді проводились курси ВВПХТ з метою попередження віддалених метастазів. В усіх хворих на Зл.ГКП кістки I дослідної групи спостереження (n=30) були присутні спонтанні некрози, які при остеолітичному варіанті займали певну частину новоутворення. У 2 хворих – обсяг залишкової життєздатної пухлинної паренхіми (ОЗЖПП) становив 0,3%, у інших 28 хворих – від 32 до 1%, тому цим 28 хворим у післяопераційному періоді застосовані курси ВВПХТ.

При проведенні післяопераційної ВВПХТ застосовувались дводенні цикли (цисплатин по 75 мг/м² поверхні тіла хворого або доксорубіцин по 45 мг/м²). Таких циклів проводили до 4 з інтервалом у 2–3 тижні.

Хворим II дослідної групи з неоперабельними ГКП та Зл.ГКП кісток таза і хребта, а також у разі відмови хворого від операції, що калічить проводились курси ВАПХТ (до 6 курсів) з наступними курсами променевої терапії до сумарної осередкової дози (СОД) 55–60 Гр (разова осередкова доза (РОД) 2,2–3 Гр щоденно) на уражену ділянку кістки. При виявленні метастазів пухлини в легені призначали курси ВВПХТ. За цією методикою проліковано 33 хворих: жінок – 17, чоловіків – 16, середній вік – 33 роки.

За морфологічною будовою пухлини хворі розподілились так:

- 1) ГКП кістки була у 8 хворих;
- 2) Зл.ГКП кістки – у 25.

Розподіл хворих за локалізацією пухлини в кістках представлений у табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих за локалізацією пухлини в кістці

Локалізація	Кількість хворих	
	ГКП	Зл.ГКП
Стегнова кістка н/з	–	7
Криж	4	2
Здихвинна кістка	1	3
Великогомілкова кістка н/з	–	3
Плечова кістка в/з	1	1
Стегнова кістка с/з	–	2
Великогомілкова кістка в/з	1	1
Лобкова та сіднична кістки	–	2
Здихвинна, лобкова та сіднична кістки	1	1
Лопатка	–	1
Променева кістка н/з	–	1
Ребро	–	1
Усього:	8	25

Хворим II дослідної групи було проведено таке лікування:

- ВАПХТ – 13 хворим;
- ВАПХТ та променева терапія – 7;
- ВВПХТ – 6;
- Променева терапія та ВВПХТ – 2;
- ВАПХТ та ВВПХТ та променева терапія – 2;
- ВВПХТ та променева терапія – 2;
- ВАПХТ та ВВПХТ – 1.

Хворим III дослідної групи з ГКП та Зл.ГКП кістки застосовувалось хірургічне лікування, яке полягало у внутрішньокістковій резекції кістки з пухлиною та пластики дефекту кістки керамічним матеріалом на основі гідроксилпатиту (ГА) та трикальційфосфату (ТКФ) чи біокомпозитом, уже насиченого цитостатиком, або керамічний матеріал, якому притаманні сорбційні можливості, інтраопераційно оброблявся цитостатиком безпосередньо в порожнині кістки. Усе це обумовлювало пролонговану дію цитостатика в порожнині кістки на пухлинні клітини. З цитостатиків застосовувався цисплатин у дозі 25 мг або метотрексат у дозі 25 мг. За цією методикою було проліковано 31 хворого: жінок – 11, чоловіків – 20, середній вік – 33,87 років.

За морфологічною будовою пухлини хворі розподілились так:

- 1) ГКП кістки була у 23 хворих;
- 2) Зл.ГКП кістки – у 8 хворих.

Розподіл хворих за локалізацією пухлини в кістках представлений у табл. 3.

Результати та їх обговорення

У хворих I дослідної групи після проведення передопераційної ВАПХТ ускладнень не виявлено.

Таблиця 3

Розподіл хворих за локалізацією пухлини в кістках

Локалізація	Кількість хворих	
	ГКП	Зл.ГКП
Стегнова кістка н/з	12	4
Великогомілкова кістка в/з	4	1
Плечова кістка в/з	2	–
Плечова кістка н/з	2	–
Стегнова кістка в/з	1	–
П'яткова кістка	–	1
Надступакова кістка	–	1
Здухвинна кістка	1	–
Великогомілкова кістка н/з	1	–
Криж	–	1
Усього:	23	8

Після ендопротезування суглобів виявлені ускладнення у 3 (10±5,6%) хворих:

1) нагноєння післяопераційної рани – у 1 хворого, йому видалено ендопротез, встановлено спейсер, протягом 6 місяців проводили курси антибіотикотерапії. Після трьох контрольних негативних посівів на мікрофлору видалено спейсер та виконано реендопротезування суглоба;

2) перелом тібіальної ніжки ендопротеза колінного суглоба (дефект конструкції) виявлено у 2 хворих, виконано реендопротезування колінного суглоба.

У процесі спостереження за хворими рецидиви пухлини виявлено у 2 (6,6±4,6%), одному – виконано ампутацію кінцівки, другому – видалення рецидиву пухлини.

Метастази Зл.ГКП кістки в легені спостерігали у 2 (6,6±4,6%) хворих, незважаючи на проведення ВВПХТ та променевої терапії, обидва померли внаслідок прогресування захворювання.

Трирічний термін виживання в цій групі хворих становив 92±6,8% (p<0,05), п'ятирічний – 81,6±12,9% (p<0,05).

У I контрольну групу увійшли 33 хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки, яким виконано резекцію та алопластику суглобового сегмента кістки.

Післяопераційні ускладнення виявлено у 7 (21,2±7,2%), рецидиви пухлини – у 12 (36,4±8,5%), метастази пухлини – у 5 (15,5±6,3%), померло 4 (12,5%) хворих.

Трирічний термін виживання у цій групі хворих становив 88,6±6,7% (p<0,05), п'ятирічний – 75,5±9,6% (p<0,05).

На рис. 1 представлені рентгенограми хворої С.: Зл.ГКП проксимального відділу плечової кістки до лікування (а) та після проведення курсів ВАПХТ, резекції проксимального відділу плечової кістки з пухлиною й ендопротезування плечового суглоба (б).

У II дослідній групі в результаті комбінованого лікування 33 хворих на неоперабельні ГКП та Зл.ГКП кіст-

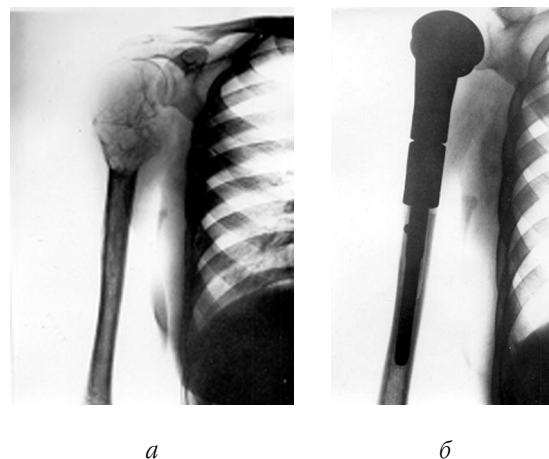


Рис. 1. Рентгенограми хв-ї С., Зл.ГКП проксимального відділу плечової кістки: а – до лікування; б – після ВАПХТ, резекції плечової кістки з пухлиною і ендопротезування плечового суглоба

ки ускладнення спостерігалися в 1 (3,03±3,03%, p>0,05) хворого у вигляді післяпроменевої виразки.

Рецидиви пухлини виявлено у 3 (9,03±5,08%, p>0,05) хворих; метастази – у 6 (18,18±6,8%, p>0,05); померло 4 хворих унаслідок прогресування захворювання.

Трирічний термін виживання в цій групі хворих становив 93,62±4,37% (p<0,05), п'ятирічний – 89,97±5,52% (p<0,05).

У II контрольну групу увійшли 43 хворих на неоперабельні ГКП та Зл.ГКП кістки, яким було проведено тільки променевої терапії без хіміотерапевтичного лікування.

У процесі лікування хворих ускладнень не спостерігалось.

Рецидиви пухлини виявлено у 5 (12,3±4,5%, p>0,05) хворих; метастази – у 8 (19,3±4,5%, p>0,05); померло 9 хворих через метастази та прогресування основного захворювання.

Трирічний термін виживання в цій групі хворих становив 67,12±7,5% (p>0,05), п'ятирічний – 64,19±7,7% (p>0,05).

У III дослідній групі в результаті лікування 31 хворого на ГКП та Зл.ГКП кістки із застосуванням внутрішньокісткової резекції кістки з пухлиною та пластики дефекту керамічним матеріалом на основі ГА та ТКФ чи біокомпозитом, насичених при виготовленні або інтраопераційно цитостатиком, отримані такі результати: післяопераційні ускладнення спостерігалися в 1 (3,2±3,2%) хворого у вигляді нагноєння післяопераційної рани, імплантаційний матеріал видалено, рану сановано, а порожнину в кістці заміщено поліметилметакрилатом.

Рецидиви пухлини виявлено у 4 (12,9±6,1%) хворих: з ГКП – у 1; зі Зл.ГКП кістки – у 3.

У зв'язку з рецидивом ГКП кістки, хворому виконано: видалення рецидиву пухлини та повторну пластику керамічним матеріалом на основі ГА та ТКФ насиченого цитостатиком, а в післяопераційному періоді

проведено променеву терапію до СОД 30 Гр на сегмент кістки.

У зв'язку з рецидивом Зл.ГКП кістки виконано ампутацію кінцівки 1 хворому; видалено рецидив пухлини в післяопераційному рубці 1 хворому; резекцію суглобового відділу кістки та ендопротезування суглоба – 1 хворому.

Метастази пухлини в легені на фоні рецидиву Зл.ГКП виявлено у 1 (3,2±3,2%) хворого; внаслідок прогресування захворювання, незважаючи на проведенне лікування хворий помер.

Трирічний термін виживання в цій групі хворих становив 87,8±7,6% ($p>0,05$), п'ятирічний – 71±14,1% ($p>0,05$).

У III контрольну групу ввійшли 32 хворих на ГКП кістки, яким було виконано видалення пухлини та алопластику дефекту кістки. Післяопераційні ускладнення спостерігали у 2 (6,25±4,34%) хворих; рецидиви пухлини виявлено у 6 (18,75±7,01%), метастази – у 2 (6,25±4,34%) хворих.

Трирічний термін виживання в цій групі хворих становив 83,2±12,0% ($p>0,05$), п'ятирічний – 68,7±16,6% ($p>0,05$).

Таким чином, застосування ПХТ при комбінованому лікуванні хворих на ГКП та Зл.ГКП кістки потребує індивідуального підходу до кожного випадку, а віддалений результат лікування залежить від тактики лікування.

Висновки

1. При застосуванні ВАПХТ та ендопротезування суглоба при Зл.ГКП кістки вдалося зменшити кількість післяопераційних ускладнень на 11,2%, рецидивів пухлини на 30%, метастазів пухлини – на 8,9% порівняно з алотрансплантацією.

2. У результаті застосування ВАПХТ, ВВПХТ та променевої терапії при неоперабельних ГКП та Зл.ГКП кістки вдалося збільшити трирічний термін виживання хворих з 67,12% до 93,62% та п'ятирічний – з 64,19% до 89,97% порівняно з хворими, яким застосовувалася тільки променева терапія.

3. Застосування керамічного матеріалу на основі ПА та ТКФ або біокомпозиту, насиченого цитостатиком, при кістково-пластичних операціях сприяло зменшенню кількості післяопераційних ускладнень на 3,05%, рецидивів пухлини – на 5,85%, метастазів пухлини – на 3,05% порівняно з алотрансплантацією.

Література

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990 – 383 с.

2. Костная патология взрослых : Рук-во для врачей / С. Т. Зацепин – М. : Медицина, – 2001. – 640 с.
3. Критерии эффективности лечебного патоморфоза злокачественных опухолей / Галахин К. А., Скорода Л. В., Троицкая И. Н. [и др.] : материалы VI конгрессу патологов Украины. – Вінниця, 1998. – С. 127–130.
4. Непомнящая Е. М. Клинико-морфологические изменения злокачественных опухолей костей под действием неoadьювантной химиотерапии / Непомнящая Е. М., Салатов Р. Н., Аушева Т. В. // Вестн. учеб. заведений, Северо-Кавказский регион. Серия : Естественные науки. – 2006. – № 5. – С. 64–68.
5. Непосредственные результаты неoadьювантной терапии у больных с остеогенной саркомой и злокачественной гигантоклеточной опухолью кости / Коноваленко В. Ф., Толстопятко Б. А., Проценко В. В. [и др.] // Онкология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 299–302.
6. Новое поколение биоактивных керамик – особенности, свойства и клинические результаты / Дубок В. А., Проценко В. В., Шинкарук А. В. [и др.] // Ортопед., травматол. и протезир. – 2008. – № 3. – С. 91–95.
7. Органосохраняющие операции при костных саркомах / Амирасланов А. Т., Ибрагимов Э. Э., Касумов Н. В. [и др.] : Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ч. 1. – Минск, 2004. – С. 97–98.
8. Пивенштейн Я. В. Результаты медикаментозного лечения больных костными и мягкотканевыми саркомами за период 1991–1994 гг. / Я. В. Пивенштейн // Вопр. онкол. помощи на этапе реформирования здравоохранения : материалы конф. – Екатеринбург : Урал. гос. мед. акад., 1996. – С. 161–164.
9. Проценко В. В. Методы лечения при поражении костей таза пояса гигантоклеточной опухолью / В. В. Проценко // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 342–344.
10. Проценко В. В. Тактика лечения больных злокачественной гигантоклеточной опухолью кости / В. В. Проценко // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. – 2004. – № 1. – С. 42–45.
11. Роль адьювантной и неoadьювантной химиотерапии в лечении больных остеогенной саркомой / Трапезников Н. Н., Синюков П. А., Алиев М. Д. [и др.] : тезисы докл. научн.-практ. конф. – Элиста, 1996. – С. 128–129.
12. Шугабейкер П. Х. Хирургия сарком мягких тканей и костей / П. Х. Шугабейкер, М. М. Малауэр. – М. : Медицина, 1996. – 440 с.
13. Bacci G. Primary chemotherapy and detained surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma extremes / Bacci G., Picci H., Ruggieri P. [et al.] // Cancer. – 1990. – Vol. 65, № 11 – P. 2539–2553.
14. Kirchen M. E. Methotrexate eluted from bone cement: effect on giant cell tumor of bone in vitro / Kirchen M. E., Menendez L. R., Lee J. H. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1996. – P. 294–303. [Действие метотрексата в цементе на опухолевые клетки].
15. Pathak A. B. Adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma of the extremity with sequential adriamycin / Patbak A. B., Advani S. H., Iyer R. S. [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 52, № 3. – P. 181–184.