УДК: 616-006.34-04-036.87-85.2

OSTEOSARKOMADA NEOADYUVANT KIMYOTERAPIYANING XAVF OMILLARINI BAHOLASHDA KLINIK VA RENTGENOLOGIK MEZONLAR

Salomov Murad Sunnatullayevich – Ph.D.
Bekmirzayeva Guljaxon Erkin qizi – magistrant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali (Termiz, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Osteosarkomalarning dolzarbligi - davolash natijalariga qaramasdan kasallik sezilarli darajada progressiya berishi bilan farqlanadi. Oxirgi yillarda target davolarning takomillashuvi bemorlarning besh yillik omon qolish darajasini 10% dan 70-90% gacha oshirdi. Ushbu yutuqlarga qaramay, osteosarkoma o‘z vaqtida tashxis qo‘yish, professional va keng qamrovli davolanishni, jumladan jarrohlik va kimyoterapiyani talab qiladigan jiddiy kasallik bo‘lib qolmoqda.*

Kalit so‘zlar*: osteosarkoma, neoadyuvant kimyoterapiya, metastaz, osteosarcoma*

КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Саломов Мурад Суннатуллаевич – к.м.н.
Бекмирзаева Гульжахан Эркиновна – магистрант
Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета (Термез,Узбекистан)

Аннотация. *Актуальность остеосарком - отличается тем, что болезнь дает значительное прогрессирование, независимо от результатов лечения. Улучшение таргетного лечения в последние годы увеличило пятилетнюю выживаемость пациентов с 10% до 70-90%. Несмотря на эти достижения, остеосаркома остается серьезным заболеванием, требующим своевременной диагностики, профессионального и комплексного лечения, включая хирургическое вмешательство и химиотерапию*

Ключевые слова: *остеосаркома, неоадъювантная химиотерапия, метастазы, остеосаркома*

CLINICAL AND RADIOLOGICAL CRITERIA FOR ASSESSING RISK FACTORS FOR NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN OSTEOSARCOMA

Salomov Murad Sunnatullayevich – Ph.D.
Bekmirzayeva Gulzhakhan Erkinovna – master's student
Termez Branch of Tashkent State Medical University (Termez, Uzbekistan)

Annotation. *The relevance of osteosarcomas-despite the results of treatment, the disease differs in that it gives a significant progression. In recent years, improvements in target treatments have increased the five-year survival rate of patients from 10% to 70-90%. Despite these advances, osteosarcoma remains a serious disease that requires timely diagnosis, professional and comprehensive treatment, including surgery and chemotherapy.*

Keywords: *osteosarcoma, neoadjuvant chemotherapy, metastases, osteosarcoma*

Aktualligi. Osteosarkoma-bu suyakning normal hujayralarini faol ravishda yo‘q qiladigan va atipik hujayralardan hosil bo‘lgan suyak to‘qimalarining xavfli o‘smasi. Ushbu kasallik birlamchi o‘smalar toifasiga kirib, boshqa organlardan metastaz natijasida emas, balki to‘g‘ridan-to‘g‘ri suyak tuzilishida rivojlanadi. Kasallik ko‘pincha o‘smirlar va yoshi kattalarda aniqlanadi, bu davrda suyaklardagi intensiv metabolik jarayonlar bilan izohlanadi. Osteosarkomalarning xavfliligi shundaki uning tez rivojlanishi, invazivligi va metastazlarning erta shakllanishida, ayniqsa o‘pka va tana skelet suyaklariga erta metastaz berishi bilan keskin farqlanadigan o‘smalar guruhiga kiradi. Osteosarkoma uchun kimyoterapiya kurslari odatda 2-4 kursdan iborat bo‘lib, operatsiyadan oldingi (neoadyuvant) va taxminan 6 oy davom etadigan operatsiyadan keyingi (adyuvant) davoni o‘z ichiga oladi. Kurslarning aniq soni va ularning davomiyligi o‘smaning hajmi, davolanishga o‘smaning javobi, kasallikning bosqichiga va bemorning umumiy holatiga bog‘liq. Davolash kurslari odatda 3 haftagacha bo‘lgan vaqt oralig‘i bilan bir necha kun davomida yuboriladigan yuqori dozali kimyoviy preparatlardan foydalaniladi.

Klinik holatdagi o‘zgarishlar, o‘simta hajmi, rentgen tasviri, qon zardobidagi ishqoriy fosfataza darajasi osteosarkoma uchun induksion kimyoterapiyani kuzatishning eng keng tarqalgan usullaridandir. Hozirgacha operatsiyadan oldingi davolanish fonida kuzatilgan o‘simtaning qaysi xususiyatlari ka-

sallikning rivojlanish xavfini aks ettirishi va davolash samaradorligining dastlabki mezonlari sifatida ishlatilishi mumkinligi haqida aniq tasavvur yo‘q.

Maqsad. Ushbu tadqiqotning maqsadi shundan iboratki to‘plangan materiallar asosida osteosarcoma bemorlarda neoadyuvant kimyoterapiya fonida klinik va rentgenologik belgilar asosida kasallik simptomlarining o‘zgarishlari va kasallikning prognozi o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganish.

Materiallar va tekshiruv usullari. Tadqiqotga Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Surxondaryo filialida davolangan II a,b bosqichdagi 78 bemor kuzatilgan. Operatsiyadan oldingi kimyoterapiya ikkita protokolga muvofiq amalga oshirildi [1]. 2010-yildan 2020- yilgacha bemorlar antratsiklinlar (doksorubitsin 80 mg/m2) yoki (sisplatin 120 mg/m2) bilan monorejimda 4 kursdan 6 kursgacha intravenoz kimyoterapiya kursini 3 haftalik oraliq bilan olishdi. 2020-yildan boshlab bemorlarni o‘zgartirilgan kimyoterapiya rejimi asosida, unda 96 soatlik vena ichiga infuziya shaklida 90 mg/m^2 doksorubitsin va 5 soatlik intraarterial yoki ikki soatlik tomir ichiga infuziya shaklida 120 mg/m^2 sisplatin bilan 4 kurs o‘tkazish nazarda tutilgan. Davolash fonida o‘simtaning klinik holati va rentgenologik xususiyatlarini baholash ikki kurs kimyoterapiyadan so‘ng va davolanishdan oldin amalga oshirildi. Mililitrdagi mutlaq hajm quyidagi formula bo‘yicha hisoblab chiqilgan: **0,52*A*B*C**, bu yerda A, B va C, rentgenografiyada, angiogrammada, KT yoki MRTda o‘smaning maksimal hajmidir. Silindrsimon o‘smalarda ham xuddi shu formuladan foydalanilgan, ammo **0.78** koeffitsiyenti bilan. Dastlabki qiymatlarga nisbatan nisbiy pasayish ham hisobga olindi va quyidagi formuladan foydalanildi: **100 * (davolanishdan oldingi hajm –davolanishdan keyingi hajm)/davolanishdan oldingi hajm.** Davolash bosqichlarida bir vaqtning o‘zida pasayish darajasi va o‘smaning mutlaq hajmini tavsiflovchi ko‘rsatkich shartli ravishda kombinatsiyalangan javob deb nomlandi. Davolash paytida o‘smaning strukturaviy xususiyatlarining o‘zgarishini baholash umumiy bemorlarga bajarilgan ikkita proyeksiyada: standart rentgenografiya, kompyuter tomografiyasi (40% kuzatuvlar) va magnit - rezonans tomografiya (20% kuzatuvlar) yordamida o‘rganildi.

Statistik tahlil SPSS 8.0 statistik to‘plamlar yordamida amalga oshirilib, doimiy o‘zgaruvchanlik chegaralari ishlab chiqilgan va optimallashtirish algoritmi yordamida hisoblab chiqilgan. Bu tahlilda Kaplan-Meier usuli ishlatilgan va uning yordamida kasallif retsedivsiz (metastazsiz va mahalliy retsedivsiz) yashovchanlik holati hisoblab chiqilgan. Ko‘p faktorlarga asoslangan tahlil Koksning regressiya tahlili va statistik og‘irlikdagi sindromlar usuli yordamida amalga oshirildi.

Natijalar. 78 bemorning 36 nafari (46,1%) kasallikning rivojlanishidan, 2 nafari (2,5%) kimyoterapiya asoratlaridan vafot etdi. Oxirgi tekshiruv vaqtida 40 bemor tirik edi, ulardan 22 nafari kasallik belgilarisiz, 11 nafari uzoq metastazlar bilan va 12 nafari uzoq metastazlarni davolashdan keyingi remissiyada edi. Omon qolgan bemorlarni kuzatishning minimal muddati 2 oy, maksimal 162 va o‘rtacha 36 oy.

Bitta faktorga asoslangan tahlil

1-jadvalda osteosarkoma bemorlarning klinik simptomlar dinamikasining davolashdan so‘ng uzoq muddatli natijalari bilan bog‘liqligini o‘rganish natijalari keltirilgan. Og‘riq simptomi va o‘sma hajmining kichrayishi hamda oyoq-qo‘llarda harakatlarning tiklanishiga qisman klinik javob sifatida qaraldi. Og‘riq sindromining qisman yoki doimiy yo‘qolishi, funksiyaning to‘liq yoki deyarli to‘liq tiklanishi va o‘sma hajmini o‘zgarmasdan saqlanib qolinishi bilan tasniflangan. To‘liq klinik javob og‘riq sindromining yo‘q bo‘lib ketishini, aniq seziladigan o‘smani va oyoq-qo‘l funksiyasining to‘liq tiklanishini ko‘rsatdi. Osteosarkomaga xos bo‘lgan alomatlar triadasining to‘liq yo‘qolishi bilan ijobiy natija olishning eng yuqori ehtimolini baholash mumkin bo‘ldi: og‘riq sindromi, paypaslanadigan o‘sma va bo‘g‘imning funksional holati. Ushbu kuzatuvlar, kimyoterapiyaning ikkinchi kursidan keyin o‘zini namoyon qilib, operatsiyadan oldingi davolanish oxirida aniqroq bo‘ldi.

Jadval 1.

Neoadyuvant (operatsiadan oldingi kurs kimyoterapiya) kimyoterapiya fonida klinik ko‘rsatkichlarning o‘zgarishini hisobga olgan holda osteosarkoma II a va b bosqichida retsedivsiz besh yillik yashovchanlik

Belgilar	2 kurs davodan so‘ng			Belgilar	Kimyoterapiyadan so‘ng		
	n	Yashovchanlik	Long rank		n	Yashovchanlik	Long rank
Klinik effekt				Klinik effekt			
Yo‘q\ qisman sezilarli\ to‘liq	12 45	12 ±2% 42,3±4%	12.4 0.0004	noto‘liq to‘liq	09 84	15±4% 46±5%	24.7 0.0005
Suyakdan tashqari to‘qima regressiyasi				Suyakdan tashqari to‘qima regressiyasi			

noto‘liq to‘liq	8 15	14±3% 52±12%	8 00.006	To‘liq	37 29	15±3% 57±10%	15.4 .0.001
O‘sma hajmi ml da				O‘sma hajmi ml da			
300 <300	131 5	13± 3% 35±5%	26.7 0.0000	?300 <300	19 16	12 ±3% 18± 5%	5.3 .0000
Qisman kichrayish				Qisman kichrayish			
?0% >0%	717 19	14, 3% 30, 5%	4.4 0.0001	?20% >20%	15 911	16, 3% 38, 6%	7.7 0.0000
Kombinatsiya-langan javob (hajmi <300ml; ka-mayish)				Kombinatsiya-langan javob (hajmi <300ml; kamayish)			
bor yo‘q	181 75	18± 3% 40 ±8%	25.2 0.0000	Bor Yo‘q	220 73	17± 3% 48 ±7%	29.3 0.0000

Suyakdan tashqari komponentning to‘liq rentgen regressiyasi standart rentgenografiya, KT va MRI ma'lumotlariga ko‘ra kortikal qatlamdan tashqaridagi o‘sma massalarining yo‘qolishini nazarda tutgan. Bunda suyak yaxshi minerallashgan periosteumning suyak yuzasiga nisbatan siljish yoki hujayra-trabekulyar tuzilishning ingichkalashuvi suyak parda qatlamida mavjudligiga ko‘ra baholandi. Bu kabi o‘zgarishlarni mavjudligiga qarab ijobiy prognoz bilan bog‘liqligi baholandi. To‘liq regressiyada uzoq metastazlarsiz besh yillik yashovchanlik ehtimoli 65% dan oshdi, muqobil guruhda esa atigi 14% va bu farqlar statistik jihatdan ishonchli. Biz davolanish fonida o‘smaning mutlaq hajmi va prognoz o‘rtasidagi munosabatlarning qanday darajada bog‘liqligini ta’kidladik. Eng yuqori imkoniyatlar agar kimyoterapiyaning oraliq bosqichida o‘simta hajmi 300 ml dan oshmasa, ijobiy natijaga erishish mumkin. O‘z tahlillari shuni ko‘rsatdiki, ikkita kimyoterapiya kursidan so‘ng, hajmning har qanday pasayishi yaxshi prognoz bilan bog‘liq. Shu bilan birga, davolanish oxirida faqat 20% dan yuqori nisbiy pasayish eng yuqori imkoniyatni berdi.

Faqat o‘sma hajmining regressiyasi darajasi bilan o‘smaning absolyut regressiyasini baholab bo‘lmaydi. Bizning fikrimizcha, bu xususiyatga qarab o‘sma boshlang‘ich va yakuniy hajmlari yetarlicha baholanmaydi. Hajmi ikki litrdan ortiq bo‘lgan o‘sma, hatto sezilarli regressiyadan keyin ham, kamdan-kam hollarda kichik o‘lchamlarga yetadi va prognostik jihatdan juda noqulay bo‘lib qoladi. Shu munosabat bilan biz o‘smaning mutlaq hajmi va regressiya darajasini aks ettiradigan va yuqorida aytib o‘tilganidek, kombinatsiyalangan javob deb nomlangan indikatorning informatsion tarkibini o‘rganish maqsadga muvofiq deb hisobladik. Bunday javobga ega bo‘lgan 34 bemordan iborat guruhda retsedivsiz yashovchanlik darajasi 43,5% ni tashkil etdi, bu qolgan bemorlarga qaraganda ancha yuqori. Shuni ta’kidlash kerakki, kombinatsiyalangan javobning kasallik prognozi bilan aniq aloqasi davolashning dastlabki bosqichlarida allaqachon kuzatilgan. Umuman olganda, o‘simtaning intrakostal qismidagi komponent hajmining o‘zgarishi uzoq natijalar bilan deyarli bog‘liq emas edi. (Jadval- 2)

Jadval 2.

Neoadyuvant kimyoterapiya fonida 15oentgen belgilarining o‘zgarishini hisobga olgan holda IIB bosqich osteosarkomasida besh yillik retsedivsiz yashovchanlik

Belgi	**2 kurs davodan so‘ng**			**Kimyoterapiyadan so‘ng**		
	n	Yashovchanlik	Log rank	n	Yashovchanlik	Long rank
Interkostal qism						
Plastik component qism						
O‘sma hajmi kattalashmagan dinamik kuzatuvda	20 68	23± 3% 25± 7%	1.8 0.2	9 66	24 ±3% 30± 8%	.04
Struktura						
Dinamik kuzatuvsiz Qisman\to‘liq reparatsiya	23 79	18± 3% 33 ±6%	13.1 0.0003	26 812	19± 3% 41± 7%	7.1 0.0000
Po‘stloq qismida						
Dinamik kuzatuvsiz Qisman\to‘liq reparatsiya	118 63	13 ±3% 31± 7%	6,9 0.0066	183 82	19 ±3% 33± 6%	0.4 0.0013
Suyakdan tashqari komponentlar						
Plastik qismi komponenti*						
Dinamik kuzatuvsiz Qattiqlashib borish	73 115	19 ±7% 25± 5%	1.4 0.3	22 60	17 ±3% 21 ±6%	0.06

Struktura						
Dinamik kuzatuvsiz Qisman\sezilarli Suyak tiklanishi	122 43	19± 3% 28±7%	2 0.15	29 62	17± 3% 29± 7%	0.005
Periostal reaksiya						
Dinamik kuzatuvda yo‘q \qisman assimilayatsiya Sezilarli \to‘liq assimilayatsiya	221 23	18 ±3% 58 ±13%	13.2 0.0004	08 51	17± 3% 53 ±8%	20.4 .0000
Отграничение						
Dinamikada yo‘q\qisman chega-ralangan To‘liq chegaralangan	221 33	19 ±3% 58± 15%	17.6 0.0001	211 45	19± 3% 56± 8%	20.9 0.0000

*n-bemorlar soni, * - kimyoterapiya oxirida – suyak zichligi tiklanishi (suyak zichligiga yaqinroq) Suyak intrakostal qismining tuzilishini baholashda bir nechta faktorlarga qarab ajratilgan.*

Kimyoterapiyadan so‘ng retsedivsiz yashovchanlik bashoratlash modeli
Parametrlar: 78 ta bemor osteosarkoma mahalliy tarqalgan formasi p=0.0000

Kombinir javob	Rentgen javob	5 yillik yashovchanlik
P=0.0002	P=0.0005	
Xa	Xa	65 %
Yo‘q	Xa	46 %
Xa	Yo‘q	33 %
Yo‘q	Yo‘q	11 %

Xulosa. Suyak plastik komponentining qisman rezorbsiyasi va shimgich yoki trabekulyar ko‘rinish shaklida normal suyak tuzilishini tiklash sodir bo‘ldi. Dastlabki bosqichlarda osteoklaziya o‘choqlarini ajratish davolash oxirida qo‘pol trabekulalar, to‘g‘ri konturli, tasvirlar yoki yumaloq shaklga ega bo‘lgan ko‘p o‘lchovli bitta yoki ko‘p kistalar shakllanishi bilan yakunlandi. Ushbu turdagi o‘zgarishlar osteoklaziya maydonining sezilarli darajada oshishini ko‘rsatmadi. Ba’zi hollarda lizis o‘choqlari atrofida osteoskleroz zonalari hosil bo‘lgan. Tahlil ikki davolash kursidan keyin yuqoridagi o‘zgarishlar turlari va omon qolish darajasi o‘rtasidagi munosabatlarning yuqori darajasini ko‘rsatdi. Kortikal qatlamning yaxlitligini qisman yoki to‘liq tiklash belgilari mavjud bo‘lganda, kimyoterapiyaning oraliq bosqichida yaxshiroq metastatik omon qolish tendensiyasi paydo bo‘ladi.

Qisman ijobiy klinik va rentgenologik reaksiyaga ega bo‘lgan bemorlarda kasallik rivojlanishi yuqori bo‘ldi. Kimyoterapiya tugagandan so‘ng, prognozning eng muhim mustaqil omili o‘smaning 20% dan ko‘prog‘iga kamayishi va o‘sma o‘lchamining 300 ml dan oshmaydigan o‘lchamlariga ega bo‘lishi bo‘ldi. Kombinatsiyalangan javob (p 0.0002).

Kimyoterapiyadan so‘ng rentgenologik javobga ega bo‘lgan 14 bemorda prognoz qilingan besh yillik retsedivsiz yashovchanlik darajasi 41,1±8% ni tashkil etdi. Kimyoterapiya oxirida xavfni individual baholash uchun ikkita xususiyatni o‘z ichiga olgan model yaratildi: kombinatsiyalangan va rentgenologik javob. Besh yillik davrni kasallik belgilarisiz yashashning eng yuqori ehtimoli (65%).

Bashoratli model quyidagi xususiyatlarni o‘z ichiga oladi, chunki ularning statistik ahamiyati pasayadi: kimyoterapiyaning ikki kursidan so‘ng – o‘simta hajmi; periosteal reaksiya; kombinatsiyalangan javob; ekstrakostal komponentni chegaralash; kimyoterapiya oxirida-o‘simta hajmi; periosteal reaktsiya; o‘simtaning intrakostal qismini tarkibiy qayta qurish; kombinatsiyalangan javob; ekstrakostal komponentni chegaralash, ekstrakostal komponentni tarkibiy qayta qurish; ekstrakostal komponentning regressiyasi. Kimyoterapiyaning ikki kursidan so‘ng algoritmning aniqligi ijobiy natijaga ega bemorlar uchun 65% va metastazli bemorlar uchun 64% ni tashkil etdi. Kimyoterapiya tugagandan so‘ng, bashorat qilish aniqligi mos ravishda 65% va 69% ni tashkil etdi. Shunday qilib, o‘tkazilgan tahlil shuni ko‘rsatdiki, osteosarkomaning operatsiyadan oldingi kimyoterapiyasi fonida klinik, rentgenologik va MRI simptomlarini kuzatish olib tashlangan o‘simtadagi terapevtik patomorfoz darajasini o‘rganishdan oldin ham kasallikning rivojlanish xavfini baholashga imkon beradi. Yaratilgan bashoratli modellar xavfni individual baholash va agar kerak bo‘lsa, davolash dasturiga o‘zgartirishlar kiritish uchun ishlatilishi mumkin. Kasalliksiz omon qolish darajasi yuqori bo‘lgan taqdirda, boshlangan kimyoterapiya rejimini davom ettirish tavsiya etilishi mumkin. Muqobil vaziyatda-davolash taktikasini o‘zgartirish, xususan, yangi rejimni ko‘rib chiqish tavsiya etiladi, dori-darmonlarni davolash yoki o‘smani olib tashlash, so‘ngra rivojlanish xavfi yuqori bo‘lgan bemorlar uchun dastur bo‘yicha yordamchi kimyoviy terapiya haqida fikrlash imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Trapeznikov N. N., Aliyev M. D., Machak G. N. va boshqalar. Asrlar boshida osteosarkomasini davolash (yarim asrlik tadqiqot tajribasi) // Rossiya tibbiyot fanlari akademiyasining xabarnomasi. – 2001. – №9. 46-49 betlar.dabiyotlar ro'yxati:

2. Trapeznikov N. N., Aliyev M. D., Machak G. N. va boshqalar. Asrlar boshida ekstremitalarning osteosarkomasini davolash (yarim asrlik tadqiqot tajribasi) // Rossiya tibbiyot fanlari akademiyasining xabarnomasi. – 2001. – №9. 46-49 betlar.

3. Chuang VP, Benjamin R, Jaffe N va boshq.// Intraarterial kimyoterapiyadan so'ng osteosarkomada radiografik va angiografik o'zgarishlar. - AJR. – 1982. - P. 1039-1065.

4. Delepine N, Delepine G, Laval-Jeantet B et al. Comparaison differentes methodes d`imageries medicales dansle bilan d`extension locale des sarcomes

5. osteogenes // Revue du Rhumatisme. – 1985. – 52 (7-9). – P. 463-471.

6. Delepine N, Debois JC, Delepine G et al. Interet de l`imagerie medicale informatisee dans la surveillance de la chimiotherapie neo-adjuvante de l`ostesarcome osteogeniques de l`enfant et de l`adolescent// Ann Med Intern. – 1987. – 138(4). – P.275-277.

7. Holscher HC, Hermans J, Nooy MA va boshq. Osteogen sarkoma bilan og'rigan bemorlarda neoadjuvan kimyoterapiya ta'sirini kuzatish uchun an'anaviy rentgenografiyadan foydalanish mumkinmi?// Skelet Radiol. – 1996. - Jan 25(1). - P. 19-24.

8. Kuznetsov VA, Ivshina AV, Senko OV, Kuznetsova AV sindromi loyqa sustemlarni kompyuterda tanib olish va uni immunologik diagnostika va inson saratoni prognoziga qo'llash uchun yondashuv / / Mathl. Kompyuter Modellashtirish. – 1996. – 25(6). - P. 95-119.

9. Matsumoto S, Kavaguchi N, Amino k va boshq. Birlamchi xavfli o'smalarni operatsiyadan oldin davolashni baholashda elektroradiografiyaning roli. Kuznetsov VA, Ivshina AV Senko OV, Kuznetsova AV sindromi loyqa sustemlarni kompyuterda tanib olish va uni immunologik diagnostika va inson saratoni prognoziga qo'llash uchun yondashuv / / Mathl. Kompyuter Modellashtirish. – 1996. – 25(6). - P. 95-119.

10. - Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. – 1991. - P. 765-768. Smit J, Heelan RT, Huvos AG va boshq. Intensiv kimyoterapiyadan so'ng birlamchi osteogen sarkomadagi rentgenologik o'zgarishlar. Yoq-qo'llarni qutqarish-onkologik va Nontumoral sharoitlarda katta rekonstruksiya. - Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. – 1991. - P. 765-768.

11. Smit J, Heelan RT, Huvos AG va boshq. Intensiv kimyoterapiyadan so'ng birlamchi osteogen sarkomadagi rentgenologik o'zgarishlar p45-47