

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© А. А. Геворкян, Б. Ю. Бохян, 1994
УДК 616.74-006.04-085.2/3

А. А. Геворкян, Б. Ю. Бохян

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

Саркомы мягких тканей по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к числу наиболее злокачественных опухолей человека. Они представляют большую группу злокачественных новообразований разнообразного гистогенеза, отличающихся пестрой клинической картиной, относительной резистентностью к химиолучевой терапии, частым рецидивированием, ранним появлением отдаленных гематогенных метастазов и, в связи с этим, неблагоприятным прогнозом.

Саркомы мягких тканей составляют, по данным литературы, 0,5—2% всех злокачественных опухолей человека и до настоящего времени остаются одним из наименее изученных разделов клинической онкологии. Согласно сведениям о злокачественных новообразованиях в СССР, саркомы мягких тканей в 1989—90 гг. составили 0,7% среди всех злокачественных опухолей человека [15, 26, 27, 29].

Чисто хирургическое лечение сарком мягких тканей малоэффективно. По данным разных авторов, рецидивы после хирургического метода лечения (органосохраняющие операции) возникают у 10—30% больных [14, 24] до 40—90% [9, 19, 20, 25, 44, 62]. Следует отметить, что рецидивы наблюдаются даже после ампутаций и экзартикуляций конечности в 18% случаев [8, 13, 50]. После чисто хирургического лечения мягкотканых сарком 5-летняя выживаемость составляет от 27 до 62%, в среднем 50% [9, 10, 14]. Эффективность лучевой терапии, широко применяемой при лечении сарком мягких тканей, также оставляет желать лучшего. При местно-распространенных саркомах эффективность общепринятых вариантов лучевой терапии порой оказывается ограниченной в связи с радиорезистентностью больших по размеру опухолей, содержащих значительную долю аноксических и гипоксических клеток [5, 10, 12, 15, 18, 24, 31, 49, 55, 57, 59]. Согласно данным литературы [11, 14, 22, 27, 31, 49], при комбинированном лечении (операция + лучевая терапия) 5-летняя выживаемость составляет 55—65%, частота местных рецидивов 19—22%, средние сроки возникновения местных рецидивов 16,8 мес. Органосохраняющие операции при вышеуказанном методе выполнены в 85% случаев.

Исходя из вышесказанного, не трудно убедиться в актуальности проблемы разработки комбинированных и комплексных методов воздействия на саркомы мягких тканей с применением противоопухолевой лекарственной терапии.

Химиотерапия злокачественных опухолей является самой молодой отраслью онкологии. За пятидесятилетний период своего существования она достигла известных успехов в лечении ряда новообразований.

Историю химиотерапии сарком мягких тканей условно можно разделить на этапы: I — до появления в арсенале адриамицина, II — после его внедрения в широкую практику.

Начало использования химиотерапии в лечении сарком мягких тканей заметно продвинуло исследователей в поисках средств борьбы с этой злокачественной опухолью. Сарколизин, циклофосфан, винкристин, винбластин, DTIC, карминомицин, метотрексат и другие химиопрепараты или лечения диссеминированных форм сарком мягких тканей не привели к сколько-нибудь заметному успеху. В дальнейшем, после появления более сильных и эффективных препаратов, применение противоопухолевых агентов стало более успешным. Применение адриамицина, эпирубицина, высоких доз ифосфамида дало возможность получить объективный эффект у 20—48% больных. Наиболее активными оказались антрациклины и препараты из группы комплексных соединений платины. При системном применении адриамицина в лечении сарком мягких тканей объективный эффект выявляется в 52% случаев, в 23% эффект бывает выраженным. При применении платидиама эффект наблюдается в 56%, а полные и частичные регрессии опухоли в 39% случаев [30, 52, 61].

В современной химиотерапии злокачественных опухолей утвердился ряд принципиальных положений, к числу которых относятся увеличение времени экспозиции цитостатика на клеточную популяцию и его избирательное воздействие, подразумевающее создание максимально высокой и постоянной концентрации препарата в опухоли и снижение его концентрации в окружающих тканях [1, 2, 3, 6, 7].

Представления о гетерогенности популяции клеток в опухоли имеют решающее значение для рациональных подходов в химиотерапии и являются обоснованием метода длительных непрерывных инфузий цитостатиков, позволяющих осуществлять воздействие на все субпопуляции опухолевых клеток, тем самым создавая предпосылки к повышению эффективности противоопухолевой терапии, а за счет создания постоянных и невысоких концентраций и к снижению ряда токсических проявлений [4, 17, 47].

Длительные непрерывные инфузии противоопухолевых препаратов в артериальную систему позволяют создать постоянную концентрацию последнего в опухолевой ткани, обеспечить его контакт с опухолевой клеткой на всех стадиях клеточного цикла, уменьшить побочные проявления цитостатической терапии за счет снижения пиковых концентраций лекарства в крови [4, 6, 17].

Одним из путей повышения эффективности противоопухолевых препаратов является их внутриартериальное регионарное применение — введение препарата в кровоснабжающую область расположения опухоли. Этот метод позволяет подвести препарат к опухоли практически любой локализации и обеспечивает его

равномерное распределение в капиллярной сети как области расположения опухоли, так и ближайших зон регионарного метастазирования. Основанием для внутриартериального введения противоопухолевых препаратов явились наблюдения Н. R. Bierman и соавт. [28]. Авторы обнаружили интенсивное свечение опухоли при введении флуоресцина в кровоснабжающую зону расположения опухоли. R. F. Ryan и соавт. и O. J. Greesch и соавт. [32, 53] предложили метод изолированной регионарной перфузии с целью подведения массивных доз препарата в капиллярное русло опухоли. В 1959 г. появилось сообщение R. D. Sullivan и соавт. [58] о разработанном ими методе длительной внутриартериальной инфузии противоопухолевых препаратов с помощью катетеризации регионарных сосудов.

Работы перечисленных авторов определили два основных направления в развитии методов внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей:

— максимальная изоляция области расположения опухоли и кратковременное воздействие на нее массивными дозами противоопухолевых препаратов;

— длительное воздействие на опухоль малыми дозами цитостатических препаратов без нарушения кровотока.

Обобщая опыт применения регионарной химиотерапии в России, в 1970 г. Н. Н. Трапезников, С. А. Гаспарян и Г. Е. Островерхов предложили классификацию методов внутриартериальной лекарственной терапии злокачественных опухолей, которая не потеряла свою актуальность до настоящего времени.

I. Кратковременная внутриартериальная химиотерапия

- однократное введение
- изолированная перфузия.

II. Длительная внутриартериальная химиотерапия

- кратковременная внутриартериальная инфузия
- длительная внутриартериальная инфузия.

Как видно из приведенной выше схемы, все методы внутриартериальной химиотерапии можно разделить на 4 основных вида.

1. Однократное внутриартериальное введение цитостатических препаратов (при помощи пункции, изоляции или временной катетеризации соответствующей артерии); имеет ряд недостатков:

- кратковременность воздействия;
- необходимость введения больших доз препарата, приводящего к попаданию последнего в общий круг кровообращения в большом количестве;
- отсутствие возможности определения максимально возможной дозы для конкретного больного.

Эта методика не нашла широкого применения, и в настоящее время практически не используется. Сведений о ней мы не нашли и в доступной иностранной литературе.

2. Изолированная перфузия, предполагающая временную хирургическую изоляцию той или иной анатомической области с осуществлением искусственного кровообращения в ней и введением в перфузат массивных доз химиопрепаратов.

Техника перфузии разрабатывалась разными авторами в течение 35 лет [9, 32, 33, 40, 64].

О высокой эффективности этой методики говорится во многих публикациях зарубежных авторов. Наиболее часто для перфузии применяются платидиам, адриамицин, мелфалан. В большинстве случаев авторы указывают на достаточно высокую эффективность методики. Особенно интересными можно считать сообщения о применении гипертермической перфузии конечности с использованием платидиама [33, 45, 51].

Использование дорогостоящей, технически сложной аппаратуры, необходимость высококвалифицированных специалистов для проведения искусственного изолированного кровообращения ограничивают широкое применение данной методики.

3. Кратковременная инфузионная внутриартериальная химиотерапия, заключающаяся в кратковременной инфузии химиопрепаратов в регионарную артерию. При этой методике используются адриамицин, DTIC, цисплатин, другие препараты и их различные комбинации в виде 20—60-минутной гипер- или нормотермической инфузии [18, 41, 63]. Довольно обнадеживающие результаты применения кратковременной внутриартериальной инфузии содержатся в сообщении С. З. Фрадкина и соавт. [18], по поводу комплексного лечения местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей с применением термохимиорадиотерапии в предоперационном периоде. Лечение включало в себя внутриартериальную кратковременную инфузию (60 мин) платидиама в 1-й день и адриамицина 60 мг/м² в 4-й день на фоне проводимой лучевой терапии СОД 50 Гр. Химиорадиотерапия сопровождалась локальной электромагнитной гипертермией опухоли. Сохранные операции удалось выполнить в 95% случаев, клинический эффект наблюдался у 60%, морфологический у 63% пациентов; 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 69,2 и 64,7%, местный повтор болезни в течение 14 мес возник у 7,5% больных.

4. Длительная внутриартериальная инфузия, т. е. постоянное длительное (в течение нескольких дней или недель) введение цитостатических препаратов в регионарную артерию путем ее постоянной катетеризации.

Регионарная химиотерапия в виде длительной внутриартериальной инфузии цитостатиков дает довольно обнадеживающие результаты. Доставляя прямо в опухолевую ткань большие дозы цитостатика, внутриартериальная инфузионная химиотерапия наиболее удачно решает главную задачу химиотерапевтического воздействия — максимальное повреждение опухолевой ткани с минимальными осложнениями со стороны макроорганизма. Экспериментальными исследованиями показано, что при внутриартериальном введении химиопрепарата его концентрация в опухоли бывает в 4—20 раз выше, чем при внутривенном введении [46]. При этом доказано снижение системной токсичности химиотерапевтических агентов [17, 42].

В настоящее время длительная внутриартериальная инфузия химиопрепаратов является одним из эффективных методов лечения сарком мягких тканей, имеет наибольшее число сторонников, а арсенал используемых средств включает препараты различных групп (адриа-

мицин, платидиам, DTIC, мелфалан), модуляторы, вспомогательные средства (турникетный метод, баллонная окклюзивная катетеризация, селективная катетеризация, химиоэмболизация, локальная электромагнитная гипертермия для усиления противоопухолевого эффекта) [18, 38, 41].

Из большого количества препаратов широкое применение в регионарной химиотерапии нашли адриамицин и цисплатин, так как экспериментальными и клиническими исследованиями была доказана чувствительность к ним сарком мягких тканей. Возник интерес к этой области химиотерапии и увеличилось число исследований [41, 63].

Предлагаются самые разные схемы их внутриартериального инфузионного введения: доксорубицин $100\text{--}120\text{ мг/м}^2$ на курс в течение 192 ч [21, 22], адриамицин 90 мг/м^2 на курс, 72 ч [50], адриамицин 60 мг/м^2 на курс, 72 ч, платидиам 150 мг/м^2 в течении 6 [39] и 4 [48] ч. Внутриартериальная инфузия химиопрепаратов может выступать как этап комбинированного (химиотерапия + операция) или комплексного (химиотерапия + лучевая терапия + операция) лечения.

Проведение предоперационной внутриартериальной химиотерапии больным саркомами мягких тканей преследует следующие цели:

1. Воздействие на первичную опухоль и на субклинические метастазы. Подавление роста наиболее злокачественных, быстрорастущих клеток.

2. Уменьшение размеров опухоли для выполнения сохранной операции.

3. Предупреждение рецидивов опухоли у больных, которым выполнена сохранная или калечащая операция.

4. Возможность выбора адекватного вспомогательного лечения на основании изучения морфологических изменений в опухоли после предоперационной внутриартериальной химиотерапии [34, 39, 41, 50].

После лечения сарком мягких тканей с применением внутриартериальной инфузионной химиотерапии возникает проблема непосредственной оценки эффективности лечения. Объективным критерием является терапевтический патоморфоз, который можно выявить только после оперативного этапа лечения, так как пункционная и трепанобиопсия не всегда дают достаточно материала для ответа, а прибегать к повторной открытой биопсии после каждого курса химиотерапии не всегда целесообразно. В связи с этим становится актуальной выработка дополнительных критериев для оценки эффективности внутриартериальной инфузионной химиотерапии. Известны работы, в которых применялись рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная компьютерная томография для выявления некроза или повреждения клеток опухоли после внутриартериальной инфузионной химиотерапии, однако все это оказалось безуспешным [54, 65].

Исходя из вышесказанного, предложено понятие клинико-морфологического эффекта [21, 22, 23]. Клинический эффект, наблюдаемый непосредственно после завершения инфузии, проявляется в виде изменения размеров, подвижности опухоли, ослабления болевого син-

дрома, изменения окраски (гиперемия или бледность) кожи над опухолью, частичного или полного восстановления нарушенной функции конечности. Морфологический эффект, выявляемый после хирургического этапа лечения, подразумевает посттерапевтическое повреждение опухолевой ткани. Хорошим морфологическим эффектом считается получение некроза более 60—70% опухолевых клеток [22, 23, 35], 3-летняя выживаемость при достижении у больного клинико-морфологического эффекта составляет 80—91%. Однако учитывая резистентность большинства сарком мягких тканей, клинико-морфологический эффект после внутриартериальной инфузионной химиотерапии выявляется далеко не во всех случаях. По данным разных авторов, после применения адриамицина клинический эффект наблюдается в 14—46%, морфологический в 30—86%, а клинико-морфологический в 38—40% случаев. При применении комплексных соединений платины морфологический эффект выявляется в 20—30% случаев. Относительно небольшой регистрируемый клинический эффект авторы объясняют коротким промежутком между внутриартериальной инфузионной химиотерапией и операцией. Вместе с этим высказывается мнение о том, что получение клинического эффекта является прогностически более благоприятным результатом, чем морфологического [22, 23, 39].

Важное значение имеет объем оперативного вмешательства после внутриартериальной инфузионной химиотерапии, так как одной из ее задач является перевод опухоли в резектабельное состояние, позволяющее выполнять органосохраняющие операции [29, 36, 43]. Сохранные операции после внутриартериальной химиотерапии удается выполнять в 78—90% [37, 54] случаев.

Несомненно, самым важным критерием оценки лечения являются ближайшие и отдаленные результаты. Однако в литературе этот вопрос освещается достаточно скудно, ввиду малого количества наблюдений. А. Е. Giuliano и соавт. [34] не наблюдали рецидивов в течение 5 лет после комплексной терапии (предоперационная внутриартериальная химиотерапия адриамицином, лучевая терапия + радикальная операция). Выживаемость составила при этом 76%. По данным других авторов [37, 50, 56], после внутриартериальной инфузии адриамицина 90 мг/м^2 рецидивы не наблюдались в течении 15—30 мес. По данным А. Azzarelli и соавт. [23], 3-летняя выживаемость у больных с клинико-морфологическим ответом на внутриартериальную химиотерапию составляет 91%, только с клиническим эффектом — 61%, только с морфологическим — 45%. У больных, нечувствительных к внутриартериальной химиотерапии, данный показатель был равен 35%. Автор отмечает отсутствие связи между эффективностью внутриартериальной химиотерапии и последующим рецидивированием: частота рецидивов во всех группах составляла 12—16%. Что касается развития легочных метастазов, то у больных с выявленным морфологическим эффектом они появились только у 16% пациентов и 3-летняя выживаемость в этой группе составила 83%. У больных, морфологически резистентных к лечению, в 50% случаев выявлены метастазы в легкие (3-летняя выживаемость 37%) [22, 23].

Таким образом, внутриаартериальное введение противоопухолевых препаратов с целью получения высокого цитостатического эффекта занимает достойное место в лечении сарком мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батов С. В. Интенсивные режимы применения платидиама в комбинированной химиотерапии некоторых злокачественных опухолей / Дисс. канд. — М., 1988.
2. Белоусова А. К. // Вопр. онкол. — 1988. — № 3. — С. 348—356.
3. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М.: Медицина — 1984.
4. Борисов В. И., Русаков И. Г., Богданова Н. В. // Сов. медицина. — 1986. — № 6. — С. 53—59.
5. Волченко Н. Н., Дарьялова С. Л., Лавникова Г. А. // Мед. радиол. — 1982. — № 7. С. 36—39.
6. Гарин А. М., Алиев Д. А. Лечение диссеминированных злокачественных новообразований. — Баку: АГИ. — 1983.
7. Гершанович Л. М. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М.: Медицина. — 1982.
8. Истомин Ю. П. Метод сочетанного использования гипертермии и СВЧ-гипертермии в комплексном лечении злокачественных новообразований / Дисс. канд. — М., 1982.
9. Кшменков А. А. // Опухоли опорно-двигательного аппарата. — М. — 1971. — № 3. — С. 43—50.
10. Кныш И. Т., Кострыба И. М. // Вопр. онкол. — 1981. — № 8. — С. 18—22.
11. Пономарев Е. М., Ененко Ю. А., Аболмасов Е. М. // Опухоли мягких тканей. — СПб., 1992. — С. 47—48.
12. Рахманин Ю. А. // Хирургия — 1987. — № 9. — С. 37—41.
13. Столяров В. И., Колосов А. Е., Кастильянос Х. Э. Сберегательные операции при саркомах мягких тканей и костей. — Л.: Медицина., 1991.
14. Тришкин В. А. Пути улучшения результатов лечения больных саркомами мягких тканей / Дисс. докт. — СПб, 1993.
15. Трапезников Н. Н., Алиев Б. М., Юрьева Т. В. // Вопр. онкол. — 1982. — № 11. — С. 20—24.
16. Трапезников Н. Н., Яворский В. В. Регионарная химиотерапия опухоли человека. — М.: ВНИИМИ., 1964.
17. Тюляндин С. А. Длительные внутривенные инфузии противоопухолевых препаратов / Дисс. канд. — М., 1985.
18. Фрадкин С. З., Живард Э. А., Исмаил-заде Р. С., Фурманчук А. В. // Вопр. онкол. — 191. — № 4. — С. 475—479.
19. Abbattucci J. S. // Eur. J. Cancer. — 1981. — Vol. 17, N 4. — P. 455—464.
20. Arnold C., Mouridsen H. T., Johanson H. // Acta oncol. radiat. phys. biol. — 1984. — Vol. 24, N 2. — P. 169—175.
21. Azzarelli A., Quagliuolo V. // Cancer. — 1986. — N 16. — P. 127—134.
22. Azzarelli A., Quagliuolo V., Colella G. et al. // ECCO-4. Forth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Nov. 1—4, 1987. — Madrid, Federation of European Cancer Societies. — 1987. — P. 235.
23. Azzarelli A., Quagliuolo V., Colella G., Giori A. // 4-Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 62.
24. Azzarelli A. // Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 393—398.
25. Barkley H. T., Romsdahl M. M., Martin R. G. et al. // J. radiat. oncol. biol.-phys. — 1988. — Vol. 14, N 4. — P. 693—699.
26. Baselga J. // Med. Clin. — 1991. — Vol. 96, N 1. — P. 16—17.
27. Bell R. S., O'Sullivan B., Langer F. et al. // Can. J. Surg. — 1989. — Vol. 32, N 11. — P. 69—73.
28. Bierman H. R., Byron R. L., Miller E. R. // Am. J. Med. — 1950. — N 84. — P. 535—541.
29. Bul N. B., Coindre J. M., Chauvergne J. et al. // J. Chir. — 1986. — Vol. 123, N 1. — P. 53—58.
30. Casali P., Zucchinelli P., Pastorino U. et al. // Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 431—435.
31. Collin C., Hajdu S. I., Godbold J. et al. // Arh. Surg. — 1986. — Vol. 121, N 12. — P. 1325—1433.
32. Creech O. J., Ryan R. F., Kremenz E. T. et al. // Ann. Surg. — 1959.
33. Ejlippo D., Giannarelli D., Citro C. et al. // 4 Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 47.

34. Giuliano A. E., Eliber F. R., Morton D. L. // Ann. Surg. — 1982. — N 7. — P. 87—91.
35. Goodnigh J. E., Bargar W. L., Voegeli T. et al. // Am. J. Surg. — 1985. — Vol. 150, N 1. — P. 109—113.
36. Hatae Y., Takeda T., Nakadate H. et al. // Gan. To. Kagaku. Ryoho. — 1986. — Vol. 13, N 11. — P. 3271—75.
37. Hoekstra H. J., Schraffordt K. H., Metha D. M. et al. // ECCO-4. Fourth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Nov. 1—4, 1987. — Madrid. — Federation of European Cancer Societies. — 1987. — P. 235.
38. Karakousis C. P. // Diss. Abstr. Int. (Sci). — 1986. — Vol. 47, N 2. — P. 475.
39. Kempf R. A., Irwin L. E., Menendez L. et al. // Cancer. — 1991. — Vol. 68, N 4. — P. 738—743.
40. Klasse J. M., Kroon B. R., Benckhuijsen C. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64, N 3. — P. 616—621.
41. Konya A., Vigvary Z., Mako E., Rahoty P. // 4. Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 71.
42. Kremenz E. T., Muchmore J. H., Carter R. D. et al. // Fundamentals of Surgical Oncology / McKenna R. J., Murphy G. P. eds. — Ney York, Macmillan Publishing Company, 1986. — P. 894—906.
43. Lackman R., Berman J., Gunn W. et al. // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1987. — N 6. — P. 502, 1987.
44. Li Guo-Hui, Cai Yong-Hui, Li-Jin-Qing et al. // Sem. surg. oncol. — 1988. — Vol. 4, N 1. — P. 82—85.
45. Lienard D., Eggermont A. M., Schrafford H. K. et al. // Ann. oncology. — 1992. — Vol. 3, N 5. — P. 168.
46. Logan S. E., Morton D. L. // Biomed. Sci. Instrum., — N 25. — P. 239—246.
47. Lokish J. J. Cancer chemotherapy by infusion. — Chicago, Precept Press. — 1987.
48. Lovenbraun S., Santana L. // Oncol. Nurs. Forum. — 1990. — Vol. 17, N 2. — P. 144.
49. Paoli A., Boz J., Bertola J. // Argomenti Oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 415—418.
50. Pongraz N., Windhager R., Ritschl P. et al. // Acta Chir. Austr. — 1988. — Vol. 20, N 3. — P. 93—94.
51. Rossi C. R., Cagol P. P., Pian P. P. et al. // Acta chir. ital. — 1991. — Vol. 47, N 5. — P. 981—987.
52. Rouesse J., Tubiana-Hulin M. // Bull. Cancer. — 1988. — Vol. 75, N 5. — P. 483—492.
53. Ryan R. F., Kremenz E. T., Greech O. et al. // Forum. — 1957. — N 8. — P. 158—161.
54. Sanchez R. B., Quinn S. F., Walling A. et al. // Radiology. — 1990. — Vol. 174, N 1. — P. 237—240.
55. Santoro A., Bonadonna G. // Cancer. Chemother and Biol. Response Modif. Annu. — 1990. — Vol. 11. — P. 544—554.
56. Stephens F. O., Stevens M. M., McCarthy S. W. et al. // Aust. N. Z. J. Surg. — 1987. — Vol. 57, N 7. — P. 435—440.
57. Suat H. D., Proppe K. H., Mankin H. J. et al. // Cancer. — 1981. — Vol. 47, N 9. — P. 2269—2274.
58. Sullivan R. D. // Surg. Clin. N. Amer. — 1962. — N 42, — P. 365—388.
59. Stotter A. T., A'Hern R. P., Fischer C. et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65, N 5. — P. 1119—1129.
60. Temple W. J., Russell J. A., Arthur K. et al. // Can. J. Surg. — 1989. — Vol. 32, N 5. — P. 361—365.
61. Toma S., Palumbo R., Canavese G. et al. // Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 437—440.
62. Treuner J., Keim M. et al. // Recent concepts in sarcoma treatment. — 1988. — P. 164—167.
63. Valther H., Muller H., Aigner K. R. // 4. Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 73.
64. Wanebo H. J., Letle V. R., Muchmore J. H. // Cancer chemotherapy by infusion. Second edition. Lokich J. J., ed. Chicago, II, Precept press. — 1990. — P. 599—618.
65. Vanel D., Treut A. // Bull. cancer. — 1988. — Vol. 75, N 5. — P. 453—458.