

# OSTEOCLASTOMUL BENIGN, CONTROVERSE MEDICOBIOLOGICE, PRINCIPII DE TRATAMENT

## OSTEOCLASTOMA, MEDICOBIOLOGICAL CONTROVERSIES, PRINCIPLES OF TREATMENT

Ion Marin<sup>1</sup>, Ion Baciu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Catedra Traumatologie și Ortopedie, USMF „N. Testemițanu”

<sup>2</sup> Spitalul Clinic Traumatologie și Ortopedie, Republica Moldova

### Rezumat

În articol sunt prezentate - sinteza bibliografică, date din experiența proprie la tratamentul chirurgical a 124 de pacienți (1962-2010) afectați de osteoclastomul benign. Sunt elucidate complicațiile postoperatorii și consecințele ulterioare, rezultatele recuperării oncologice (95,1%) și eficacitatea ortopedică a osteoplastiei defectelor restante cu grefe osoase alogene (95,2%).

**Cuvinte cheie:** osteoclastomul

### Summary

The article presents a bibliographical synthesis, data from the authors' experience in surgical treatment of 124 patients (1962-2010) affected by benign osteoclastoma. There were highlighted the postoperative complications and further consequences and the oncological recovery outcomes (95,1%) and orthopedical efficacy of the remaining osteoplasty defects with allogeneous bony grafting (95,2%).

**Key words:** osteoclastoma

### Sinteză bibliografică

Tumora cu celule gigante (osteoclastomul, osteoblastoclastomul) este una din cele mai controversată formațiune oncologică benignă din sistemul osteoarticular [1,15,29,35]. Frecvent afectează persoane mature de diferită vârstă [9]: datele autorilor variază între 20-30 de ani [7], 15-40 de ani [35], 20-40 de ani [21], 19-48 de ani [26], 15-62 de ani [23]. La copii se întâlnește rar, sau chiar sporadic [6, 10, 28]. Pe parcursul multor decenii această patologie este prezentată în prioritare publicații și discutată de experți specialiști în ramură la numeroase forumuri științifice locale și internaționale [4,5,16,19,22,24,27,31]. Până-n prezent nu-i determinată originea, evoluția medic biologică și etiologia acestei tumori. Multe întrebări gnostice și de tratament rămân discutabile, părerile diferitor autori în această direcție nu coincid. Confirmare de asemenea pot servi clasificările tumorilor osteoarticulare elaborate în ultimii 60 de ani, inclusiv și sub egida OMS. Pentru a lărgi în continuare cunoștințele medicobiologice la acest capitol, astăzi sunt posibile metode moderne de investigații de ordin genetic [2,3,18], hormonal, virotic etc. cu folosire de nanotehnologii la nivelul biologiei moleculare. În literatura de specialitate, de regulă, predomină prezentări descriptive, bazate pe observații clinice și foarte rar apar investigații fundamentale.

Osteoclastomul se dezvoltă expansiv [33], cu localizare în țesutul spongios epifizar, epimetafizar, frecvent la oasele tubulare și mai rar la cele plate. Are loc un proces litic sau chistic-trabecular [2]. Evoluția clinică depinde de specificul tumorii - conform clasificărilor clinico-morfologice elaborate de W.F. Enneking (1983), M. Campanacci (1999): 1) proces patologic latent, 2) activ, 3) agresiv (primar malign). În cazul formei latente tumora crește încet, timp îndelungat, fără dureri în debut. La forma activă durerile apar treptat, preponderent noaptea [30,35], creșterea tumorii este sporită, durerile apărute în focarul patologic iradiază în articulația adiacentă [30]. Fiind benignă după conținut, poate da metastaze benigne în plămâni și în țesuturile apropiate, grație structurii tisulare, vasculare

și de circulație sanguină, de asemenea aspectului genetic al formațiunii [2] - anomalii cromozomiale sporadice la nivelul cromozomilor 6 și 14. Recidivele postoperatorii la acești pacienți sunt frecvente, cu toate că la prima vedere radicalismul extirpării focarului patologic pare a fi perfect. Forma primară malignă a osteoclastomului se manifestă ca sarcom gigantocelular, ocupând circa 10% din structura acestei nozologii. În prezentul articol elucidăm materiale din literatura de specialitate și date din experiența noastră - despre osteoclastomul benign. Afectarea predomină la genul feminin [25, 30], ocupând până la 20% din structura tumorilor benigne osteoarticulare în general [21]. În fond, forma activă a osteoclastomului benign este considerată ca o tumoră agresivă local și cu potențial de recidivare, malignizare în circa 15% din cazuri și metastazare - în 3,4% [1,1,3,14,23]. Pe parcursul evoluției tumorii, paralel cu intensificarea durerilor locale, pot apărea fracturi patologice pe osul afectat. Sediul „preferat” al tumorii date este regiunea genunchiului (femurul distal, tibia proximală) [7,8]; urmează afectarea radiusului distal și a humerusului proximal, adică zonele încadrate la exagerat în efortul fizic cotidian [14]. Însă conform statisticii, patologia în cauză afectează în diferite proporții orice os al scheletului. Tumora este acoperită de o capsulă care în stadiul avansat are imaginea unei coji de ou cu elemente de osificare reactivă [30, 34]. În cazul distrugerii stratului spongios, cartilajul epifizar prolabează în articulație [33], rămânând intact față de țesutul tumoral. Însă conținutul tumorii poate pătrunde în articulația respectivă pe traiectul ligamentelor și capsulei articulare [30].

Radiologic în focar se depistează zonă osteolitică, localizată excentric, fără margine sclerozantă [2], fără reacții periostale [33]. În rezultatul creșterii expansive a procesului patologic osul devine bombat, stratul cortical subțiat [34, 35]. Septuri intracavitare, despre care spun unii autori, în tumoră lipsesc; țesutul tumoral prezintă o destrucție omogenă [30]. În situații avansate a bolii are loc întreruperea corticalei osului afectat, iar progresarea proliferării tumorose spre diafiză este lipsită de

demarcație [14]. Macroscopic – culoarea naturală a țesutului tumoral este albicioasă cu focare de culoare cafeniu închis, gălbuie; există chisturi mărunte și cavități mai mari în volum cu conținut sanguin ori seros. De regulă, predomină culoarea brun-închisă și roșietică, ca rezultat al distrugerii eritrocitelor și depunerea hemosiderinei. Consistența tumorii este cărnoasă, fărâmicioasă, pe alocuri sunt elemente granulante. În unele cazuri seamănă cu țesutul hepatic, în altele cu țesutul cerebral. Se depistează zone de necroză [2,7,14,25,30,33]. Microscopic se determină celule gigante polinucleate care conțin fosfatază acidă și până la 10-100 și chiar până la 200 de nuclei, în care pot fi și nucleoli. Stroma tumorii este împânzită de celule mononucleate care conțin fosfatază alcalină, rotunde sau ovale după formă, cu nucleu mare în centru și puțină protoplasmă [14,30,33,34], fără nucleoli [2]. Celulele gigante seamănă cu cele osteoclaste, însă se deosebesc prin mărimea dimensională și numărul mare de nuclei; în citoplasma lor se deosebesc eritrocite [30]. Stroma tumorii este bogat vascularizată, se întâlnesc arii de celule fusiforme, celule xantomatoase, elemente de os reactiv, trabecule osoase primitive [34] - ce demonstrează originea osteogenă a osteoclastomului. Mitoze pot fi întâlnite în celule mononucleate și nicidecum în cele polinucleate [2]. Circulația sanguină la periferia tumorii este asigurată prin neocapilare, iar în centrul tumorii există fisuri prin care sângele circulă intertisular foarte încet. Are loc stază a sângelui și „înmlăștinarea” țesutului tumoral în aceste zone. Prin urmare, există o irigare sanguină similară circulației de tip embrionar, unde sângele circulă liber printre elementele tisulare ale tumorii. În stromă există fibre fine colagene [2, 14]. Ca rezultat, că celulele tumorii sunt „spălate” în aceste zone direct de sângele care circulă intertisular, unele dintre ele nimeresc în circulația vasculară arterială și venoasă extratumorală și pot fi transportate la distanță, chiar și sub formă de trombi de țesut tumoral. Acest fenomen este considerat ca dovadă a apariției recidivelor locale, de asemenea și a metastazelor benigne în plămâni [30,34]. Metamorfoza osteoclastomului benign în diferite perioade de dezvoltare evoluțională este multivariată, prezintă manifestări controversate medicobiologice și clinice. Un rol decisiv în stabilirea diagnosticului corect îl are biopsia chirurgicală care permite colectarea și investigarea țesuturilor din toate zonele tumorii.

Clarifică situația efectuarea diagnosticului diferențial cu multe patologii osteoarticulare oncoortopedice: fibromul neosificant, condroblastomul, displazia fibroasă, fibromul condromixoid, chistul anevrismal, chistul osos esențial, angiomul osos, echinococoză, metastaza unică de hipernefroză, metastaze a tumorilor somatice maligne în os, diferite tipuri de osteosarcom, histiocitomul fibros malign, plasmocitomul, tumorile brune din hiperparatiroidism, la care elementele macro- și microscopice sunt identice cu cele ale osteoclastomului benign, însă clinic manifestările sunt diametral opuse [2,14,30,34].

Tratamentul acestei patologii este chirurgical, radioterapia se folosește excepțional – numai în cazuri când accesul chirurgical este imposibil sau contraindicat: cauza principală – pericolul de malignizare a tumorii. Din intervențiile chirurgicale se folosesc diferite tipuri de rezecție [6, 12] a tumorii (marginală, segmentară, a extremității articulare; extirparea segmentului osos în caz de afectare totală), inclusiv rezecția tumorii din interior – parietală intracavitară în asociere cu crioterapia sau electrocoagularea cavității restante. Defectele apărute după

înlăturarea focarului patologic, la necesitate, se substituie cu auto- sau alogrefe osoase corticale, cortico-spongioase [25], cu materiale sintetice, iar a extremităților articulare - cu alogrefe similare [11,32], cu diferite tipuri de endoproteze [31]. Amputații sau dezarticulații se admit numai în caz de malignizare a procesului patologic [14, 34]. După înlăturarea radiusului distal, a humerusului proximal se efectuează reconstrucție cu folosirea fibulei proximale vascularizată [17], sau nevascularizată [26], colectată de la pacient în timpul intervenției chirurgicale. Operații reconstrucitive cu folosire de grefe auto- sau alogene și artrodezare se folosesc în regiunea genunchiului [20]. Din complicațiile postoperatorii mai frecvent au loc recidiva procesului patologic și infecția plăgii. După chiuretaj recidivele ajung până la 50-60% [12, 25]. Din această cauză majoritatea autorilor au exclus operația dată din arsenalul oncoortopedic. Însă recidivele apar și după diferite tipuri de rezecție a tumorii: după cea marginală – în 29,2%, iar după cea segmentară - în 6,6% [34]. Recidivele în cazul fracturilor patologice se dezvoltă din cauza implantării celulelor tumorale în țesuturile adiacente. Dispensarizarea pacienților operați se asigură pe parcursul întregii vieți [34].

#### **Materiale și metode**

Pe parcursul a 48 de ani (1962-2010) în clinica noastră au fost operați peste 2700 de bolnavi afectați de tumori benigne și procese pseudotumorale, din care la 124 (4,59%) clinico-radiologic și morfopatologic s-a stabilit maladia cu denumirea de osteoclastom. De sex masculin – 61, feminin – 63. În vârstă de până la 18 ani – 13 pacienți, 19-30 de ani – 79, 31-50 de ani – 30 și peste 50 de ani – 2. La 34 din ei au avut loc fracturi patologice la nivelul focarului de destrucție. Trei pacienți au fost internați cu recidivă a tumorii, preventiv fiind operați în alte instituții medicale: la humerusul proximal – 1, la femurul proximal – 2. Forma latentă a tumorii s-a constatat la 90 de bolnavi, forma activă – la 34, la 9 din care procesul patologic era în stare avansată – cu manifestări de malignizare (la femurul distal – la 1, tibia proximală – la 7, tibia distală – la 1). Cauza: diagnosticul întârziat din motivul lipsei la timp a controlului medical, neadresarea timpurie a pacienților la medic, erori de diagnostic, efectuarea tratamentului incipient inadecvat, inclusiv folosirea procedurilor fizioterapice în instituții medicale de profil general. La toți cei 124 de pacienți focarul patologic era localizat în zone de structură spongioasă – pe dreapta la 56, pe stânga la 68. Au fost afectate: clavicula în regiunea acromială – 1, humerusul – 17 (proximal – 13, distal - 4), radiusul distal – 6, ulna – 4 (proximală – 2, distală -2), falange a degetelor mâinii – 2, coaste – 2, corpul vertebral – 1, osul pubian – 1, femurul – 37 (proximal – 20, distal - 17), tibia – 45 (proximală – 39, distală - 6), fibula - 4 (proximală – 2, distală - 2), calcaneul – 2, osul cuboid – 1, osul metatarsian I – 1.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat ținând cont de localizarea tumorii, gradul de destrucție a osului afectat, evoluția clinică, vârsta și profesia pacientului. Chiuretajul tumorii necompletat cu rezecția parietală nu s-a folosit. Au fost efectuate următoarele tipuri de intervenții chirurgicale: rezecție parietală intracavitară – la 50 de bolnavi, rezecție marginală – la 45, rezecție segmentară - la 6, rezecția extremității articulare – la 19, extirparea segmentului osos falangian – la 1, amputația pe fond de malignizare a procesului recidivant al tumorii – la 3. Toate piesele de rezecție au fost studiate la laboratorul morfopatologic al SCTO și consultate, la necesitate, la Institutul Oncologic Republican. Defectele restante după înlăturarea

focarului patologic, de regulă, au fost substituite cu grefe osoase alogene. Complicații postoperatorii au avut loc la 36 de pacienți: eliminări seroase de scurtă durată în plagă – la 7, proces purulent în regiunea aloplastiei – la 5, periartrită – la 1, fractura alogrefei – la 4, recidiva tumorii – la 19 (15,32%). Din ei reoperați – 24, inclusiv toți cei cu recidiva procesului patologic (la o fetiță dublu s-a reintervenit chirurgical pe fond de recidivă repetată în regiunea radiusului distal – rezultat pozitiv). Este necesar de subliniat, că tratamentul pacienților afectați de osteoclastomul benign rămâne cel mai dificil și nu rar controversat, comparativ cu ale celorlalte nozologii tumorale benigne osteoarticulare. În acest aspect prezentăm unele exemple clinice. În cazul malignizării tumorii la femurul distal, extremitatea articulară a fost înlăturată, iar defectul restant substituit cu alogrefă similară. Peste 8 luni de la operație s-a depistat recidiva tumorii – ce a dictat amputația extremității. Peste un an pacienta a decedat pe fond de metastaze în plămâni. La un pacient cu malignizarea tumorii în regiunea tibiei proximale peste 1 an de la rezecția focarului patologic și aloplastie, a apărut recidivă – s-a efectuat amputația extremității (examenul histopatologic repetat – osteoclastom benign; confirmare la Institutul Oncologic). Au apărut metastaze în ambii plămâni, s-a prelungit tratamentul chimioterapic, a decedat peste 16 ani de la amputație – toți acești ani și-a îndeplinit funcția de medic stomatolog. La 11 pacienți după înlăturarea osteoclastomului benign (nemalignizat) s-a efectuat substituirea defectului restant cu extremități alogene similare: humerusul proximal la 2 pacienți (la una din ele – rezultat bun, capacitatea de muncă restabilită; peste 40 de ani de la operație a fost demonstrată la ședința ATORM. La cealaltă pacientă s-a dezvoltat proces de rezorbție a alogrefei, ea a fost trimisă la CIITO, unde s-a înlăturat alogrefa, iar defectul apărut s-a endoprotezat prin metoda profesorului S. T. Zațepin, peste 11 ani proteza a fost scoasă din cauza instabilității – la distanță de 37 de ani rezultatul ortopedic este satisfăcător. Femurul distal alogen transplantat unei paciente (cu artrodezarea genunchiului) a evoluat pozitiv, peste 35 de ani - rezultat stabil.

Prezentare de caz clinic. Pacienta S., 35 de ani, a fost internată în clinică la 27.12.1971 pe fond de osteoclastom la radiusul distal pe stânga, fractură patologică (Fig. 1). Intervenția chirurgicală (I. Marin) – s-a înlăturat focarul patologic, iar defectul restant a fost înlocuit cu alogrefă similară (Fig. 2). Evoluție pozitivă. Până la pensionare, conform profesiei, a muncit învățătoare la școala medie. Peste 41 de ani de la operație a fost prezentată la ședința republicană a Asociației Traumatologilor-Ortopezi (Fig. 3) – rezultat bun.



Fig. 1 Osteoclastom la radiusul distal pe stânga, fractură patologică

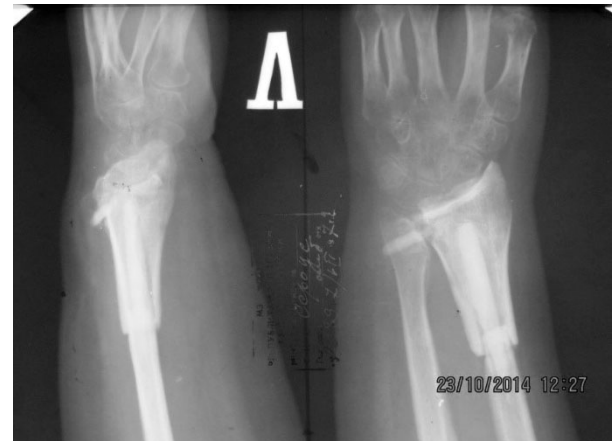


Fig. 2 Înlocuirea defectului restant cu alogrefă similară



Fig. 3 Rezultatul peste 41 de ani de la operație

### Rezultate și discuții

Pe parcursul perioadei postoperatorii și la distanță din cei 124 de pacienți operați – oncologic au fost recuperați 117 (95,1%). La 30 din ei s-au înregistrat diferite consecințe: 7 pacienți au murit pe motiv de malignizare a procesului patologic; 5 – după amputații s-au ales cu bonturi la membrul inferior (4 la femur, 1 la gambă); anchiloză la genunchi – 1; rigiditate în articulațiile la care s-au transplantat extremități articulare – la 8 (la scapulo-humerală – 1, la cot – 2, la radiocarpiană – 2, la genunchi – 3); scurtarea extremității supuse intervenției chirurgicale până la 2-4 cm – la 9 (la humerus – 4, antebrăț – 1, la femur – 2, la tibie – 2).

Această patologie tumorală benignă numită osteoclastom, cu conținut celular specific și parțial cu structuri tisulare și circulație sanguină de tip embrionar, local agresivă; cu tendințe de a da metastaze morfologic benigne în plămâni și de a se maligniza – cu toate consecințele ulterioare – rămâne problemă rezolvată insuficient – atât din punct de vedere oncologic, cât și ortopedic. Nu ocazional în multiplele clasificări internaționale a tumorilor osoase, elaborate în ultimile decenii (în diferite interpretări), acestei tumori nu i s-a definitivat numirea adecvată [30], permanent este prezentată în rubrică aparte, nefiind inclusă în nicio grupare de nozologii osteogenice.

Dacă morfologic tabloul macro- și microscopic al osteoclastomului este identic cu cel care are loc în cazul tumorilor brune în paratiroidism, provocate de patologie endocrino-hormonală (adenom la una din paratiroide), apoi

manifestările clinice și evoluția bolii în ambele situații sunt diferite; aici clarifică diagnoticul tabloul clinic [35]; asemenea confirmare demonstrează și experiența noastră. Nu este exclus, că la dezvoltarea osteoclastomului participă factori de origine hormonală și genetică – încă neidentificați. Tendința de subapreciere a importanței grefelor alogene, promovată în ultimii ani, poartă aspect comercial. De facto, eficacitatea prioritară în însănătoșirea ortopedică a pacienților afectați de osteoclastom (biologic și economic) aparține aloplastiei osteoarticulare. Folosirea de endoproteze, componenți de ordin sintetic, mineral, etc. pot completa, însă nu pot concura în această direcție cu osul alogen ca material plastic. În ansamblu, aloplastia osoasă a defectelor restante contribuie la ameliorarea procesului recuperării ortopedice și menținerea extremităților

afectate la mulți pacienți, conform datelor noastre – în 95,2%.

#### Concluzii

1. Osteoclastomul benign prezintă o formațiune oncologică osteogenă cu particularități controversate de proveniență, diagnostic și tratament.

2. Patologia dată necesită continuarea de noi investigații fundamentale la nivel polidisciplinar clinic și medicobiologic.

3. Tratamentul pacienților afectați de osteoclastom este chirurgical – rezecția focarului patologic și substituirea defectului restant cu alogrefe osoase scindate, cu extremități articulare alogene sau endoproteze cu destinație oncologică

4. Dispensarizarea pacienților supuși intervențiilor chirurgicale pe fond de osteoclastom este de lungă durată – pe tot parcursul vieții.

#### Bibliografie:

1. Amanatullah D., Clark T., Lopez M., Borys D., Tamurian R. Giant cell tumor of bone In: Orthopedics, 2014;37 (2): 112-20.
2. Antonescu D. M., Pop D. M. Tumora cu celule gigante (osteoclastomul). Elemente de patologie osteo-articulară. București, Teora, 2000:106-108.
3. Chen S., Li C., Wu B., Zhang C., Liu X., Lin X., Wu X., Sun L., Liu C., Chen B., Zhong Z., Xu L., Li E. Identification of differentially expressed genes and their subpathways in recurrent versus primary bone giant cell tumors. In: Int. J. Oncol., 2014; 45 (3): 1133-42.
4. Dahlin D., Unni K. Bone Tumors. Data on 8542 cases, 4th edition. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1986.
5. Dominok G. W., Knoch H.-G. Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen. Verlag Gustav Fischer Verlag Jena, 1971, p.137-151.
6. Federman N., Brien E., Narasimhan V., Dry S., Sodhi M., Chawla S. Giant cell tumor of bone in childhood: Clinical aspects and novel therapeutic targets. In: Paediatr. Drugs., 2014; 16 (1): 21-8.
7. Hantjissalatas S. G. Investigații anatomo-patologice în tumorile osoase. București: Editura Medicală, 1995, p. 83-85.
8. Heijden L., Mastboom M., Dijkstra P., Sande M. Functional outcome and quality of life after the surgical treatment for diffuse-type giant cell tumour around the knee. A retrospective analysis of 30 patients. In: Bone Joint J., 2014; 96(8): 1111-8.
9. Hing R., Yang J., Kong Q., Tu C., Zhou J., Duan H. Giant cell tumour of bone in the appendicular skeleton: an analysis of 276 cases. In: Acta Orthop. Belg. 2013; 79(6): 731-7.
10. Xu L.H., Zhang Q., Ding, Y., Niu XH. Diagnosis and treatment of giant cell tumor of bone in skeletal immature patients. In: Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2013; 51 (9): 827-30.
11. Lv C., Tu C., Min L., Duan H. Allografts arthrodesis of the knee for giant cell tumors. In: Orthopedics, 2012; 35 (3): 397-402.
12. Moon M., Kim. S., Moon J., Moon H. Treating giant cell tumours with curettage, electrocautery, burring, phenol irrigation and cementation. In: J. Orthop. Surg. (Hong Kong), 2013; 21 (2): 209-12.
13. Niu X., Zhang Q., Hao L., Ding Y., Li Y., Xu H., Liu W. Giant cell tumor of the extremity: retrospectiv analysis of 621 chinese patients from one institution. In: J. Bone Joint Surg. Am., 2012; 94 (5): 461-7.
14. Pană I., Voinea A., Roventă N., Filipescu G., Gorun N., Vladăreanu M. Tumorile osului. București: Editura Academiei Române, 1984, p. 89-102.
15. Ran XY. Huang J., Zhang HZ, Jiang ZM, Chen J. Factors related to biologic behavior in giant cell tumor of bone. In: Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2013; 42 (10): 669-74.
16. Jaffe H. L. Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints. Philadelphia, 1965.
17. Jaminet P., Rahmanian-Schwarz A., Pfau M., Nusche A., Schaller H., Lotter O. Fibulo-scapo-lunate arthrodesis after resection of the distal radius for giant cell tumor of the bone. In: Microsurgery, 2012; 32 (6): 458-62.
18. Lehner B., Kunz P., Saehr H., Fellenberg J. Epigenetic silencing of genes and microRNAs within the imprinted DLK-1-Dio3 region at human chromosome 14.32 in giant cell tumor of bone. In: BMC cancer, 2014; 14: 495.
19. Lichtenstein L. Bone Tumors. St. Louis, 1972.
20. Li X., Guo W., Yang Y., Wei R., Du ZY. Surgical treatment for long bone giant cell tumor of extremity with pathologic fracture. In: Beijing Da Xue Bao, 2013; 45 (5): 745-51.
21. Rico-Martinez G., Linares-González L., Delgado-Cedillo E., Espejo-Sánchez G., Cerrada-Moreno L., Clara-Altamirano M. Long-term results of the treatment of a giant cell tumor with en bloc resection and unconventional hip arthroplasty with ipsilateral knee arthrodesis. Clinical case report and literature review. In: Acta Ortop. Mex., 2013; 27 (4): 250-5.
22. Shajovic F., Sissons H. A., Sobin L.H. The WHO Histological Classification of Bone Tumors. A commentary of the Second Edition. In: cancer, 1995; 75 (5): p.1208-1214.
23. Sun S., Zhang Q., Zhao C., Cai J. Long-term outcomes of ultrasonic scalpel treatment in giant cell tumor of long bones. In: Oncol. Lett., 2014; 8(1): 145-150.
24. Siddiqui M., Seng C., Tan M. Risk factors for recurrence of giant cell tumours of bone. In: J. Orthop. Surg (Hong Kong), 2014; 22 (1): 108-10.
25. Stănculescu D., Orban H. Tumorile aparatului locomotor (concepții actuale). București: Editura Tehnică, 1997, p.80-91.
26. Taraz-Jamshidi M., Gharadaghi M., Mazloumi S., Hallaj-Moghaddam M., Ebrahimzadeh M. Clinical outcome of en-block resection and reconstruction with nonvascularized fibular autograft for the treatment of giant cell tumor of distal radius. In: Res. Med. Sci., 2014; 19(2): 117-21.
27. Unni K., Inwards C. Dahlin's Bone Tumors. Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
28. Xu LH, Zhang Q., Hao L., Ding Y., Niu XH. Diagnosis and treatment of giant cell tumor of bone in skeletal immature patients. In: Zhonghua Wai Ke Za Zhi., 2013; 51(9): 827-30.
29. Yoshida Y., Kojima T., Taniguchi M., Osaka S., Tokuhashi Y. Giant cell tumor of the patella. In: Acta Med. Okayama, 2012; 66(1): 73-6.
30. Виноградова Т. П. Опухоли костей. Москва: Медицина, 1973, с. 76-100.
31. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых, Москва: Медицина, 2001, с. 266-272.
32. Корж А.А., Талышинский Р.Р. Гомопластика в лечении опухолей костей. Киев: Здоров'я, 1973, 168 с.
33. Куслик М.И. Хирургическое лечение гигантоклеточных опухолей. Ленинград: Медицина, 1964, 280 с.
34. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Синюков П.А. Опухоли костей, Москва: Медицина, 1986, с. 172-198.
35. Чаплин В. Д. Опухоли костей и суставов. Москва: Медицина, 1974, с. 55-58.