



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR IMAGEN DE LA RESPUESTA DEL
OSTEOSARCOMA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. DANIEL ORTIZ MORALES

TUTOR:

DR. ARMANDO BERNARDO MARTÍNEZ ÁVALOS



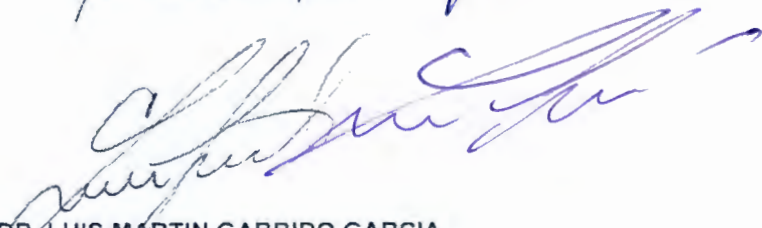
MÉXICO D.F.

2014

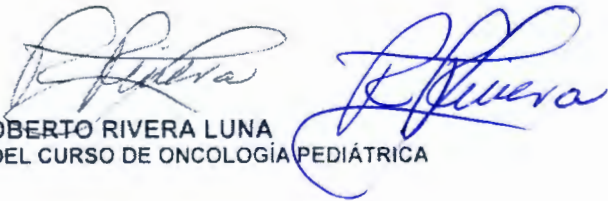
EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR IMAGEN
DE LA RESPUESTA DEL OSTEOSARCOMA
AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE



DR. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. ARMANDO BERNARDO MARTINEZ ÁVALOS
TUTOR DE TESIS



INDICE

Introducción.....	4
Clinica.....	5
Laboratorio.....	7
Radiología.....	7
Radiología simple.....	7
Tomografía Computada.....	9
Resonancia Magnética Nuclear.....	10
Angiografía por sustracción digital.....	11
Ultrasonido	14
Estudios de medicina nuclear.....	14
Tomografía por emisión de positrones.....	16
Conclusiones.....	19
Referencias bibliográficas.....	20

(LO IMPORTANTE NO ES PRESERVAR. *AMA*)

Introducción

Los criterios convencionales para monitorizar la respuesta a tratamiento citotóxico es por medio de la reducción del tamaño tumoral inducido por el tratamiento, generalmente por métodos clínicos, pero sobretodo radiológicos. En 1981, se establecieron los criterios estandarizados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los cuales se requiere la medición del tumor en dos diámetros perpendiculares, definiendo respuesta tumoral inducida por quimioterapia a la reducción de por lo menos el 50% del producto de estos dos diámetros¹. En el 2000, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) y la Asociación Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), modificó los criterios reemplazando las mediciones bidimensionales por unidimensionales, y define respuesta tumoral como una disminución del 30% en el diámetro mayor².

En el caso específico del osteosarcoma, la respuesta histológica o la tasa de necrosis tumoral debida a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a la supervivencia, así como en el tratamiento subsecuente del paciente³. Estrictamente la respuesta tumoral solo se puede determinar histológicamente solamente después de la resección. Los cambios en el tamaño tumoral tienen poca correlación con la respuesta histológica a la quimioterapia⁴.

En osteosarcoma (OS) determinar la respuesta del tumoral tratamiento en neoadyuvancia, es esencial para normar la conducta terapéutica, y así mejorar la supervivencia como objetivo principal y en segundo término la preservación de la extremidad.

La decisión quirúrgica hecha por el grupo interdisciplinario al momento del diagnóstico no será modificada si ésta fue, la cirugía radical: Amputación o desarticulación. Ya que ésta se hizo con los estudios de imagen que evaluaron el estado del primario y las posibilidades objetivas de preservación. Por el contrario la mala respuesta al tratamiento neoadyuvante, demostrada por las evaluaciones clínicas y radiológicas, son indicación absoluta de cirugía radical, a pesar de que la conducta inicial fue la preservación.

El monitoreo deberá ser periódico, metódico e interdisciplinario. Hacerlo antes de cada ciclo de quimioterapia, cada dos semanas. La evolución clínica, la modificación de los parámetros de laboratorio y las imágenes radiológicas del tumor primario son los elementos fundamentales para definir la respuesta al tratamiento. Éstos deberán correlacionarse para obtener una impresión diagnóstica objetiva y certera.

La efectividad de la evaluación, será comprobada, mediante el estándar de oro que es el estudio histopatológico que revelará el porcentaje de tumor viable. La respuesta al tratamiento puede ser evaluada por métodos clínicos y de imagen; mientras que la evaluación histopatológica es el estándar de oro.

Clínica

El dolor es la manifestación clínica más importante en el diagnóstico de OS, se presenta en más del 90% de los pacientes y obviamente es la manifestación que lleva al paciente al clínico.

Éste se presenta por destrucción del periostio e inicialmente puede ser indolente, pero se hace constante e intenso al grado de impedir el movimiento. Al iniciar el tratamiento con quimioterapia, el dolor deberá remitir en un plazo máximo de dos semanas, para evidenciar buena respuesta al tratamiento. Correlacionamos la buena evolución con las modificaciones en las imágenes radiológicas.

Existen condiciones poco frecuentes donde el dolor no se presenta, generalmente se trata de osteosarcoma yuxtacortical. Sin embargo, la ausencia de este síntoma sugiere mal pronóstico en osteosarcoma convencional.

El aumento en el tamaño es secundario a varios factores como la inflamación, provocada por la ruptura del periostio y la corteza, y la infiltración de partes blandas. Generalmente se presenta después de que el dolor hace su debut. Sería fácil pensar que la disminución de tamaño es un parámetro exacto para determinar la respuesta. En efecto lo es, pero la medición no es clínica, ni superficial. Incluso la radiografía simple, la tomografía del primario y la angiografía no son métodos correctos para evaluar el tamaño como respuesta en osteosarcoma. Recordemos que estamos tratando un paciente en crecimiento, por lo que el volumen puede mantenerse igual, disminuir e incluso aumentar, ya que puede necrosarse, ser sustituido por fibrosis o incluso por hueso sano.

Las definiciones estándar para respuesta parcial (50% o mayor reducción del tamaño tumoral) y respuesta completa (desaparición completa del tumor) son subjetivas, con probabilidad de error y son difícil es de aplicar en lesiones que nacen de los huesos. La medición de los cambios volumétricos basados en los estudios diagnósticos de imagen son de mayor utilidad que los métodos clínicos; pero ninguno de los dos predice la respuesta histopatológica.

Laboratorio

No existen marcadores bioquímicos de respuesta; inicialmente la fosfatasa alcalina(FA) y la deshidrogenasa láctica (DHL) se proyectaban como enzimas que orientarían hacia la carga tumoral, especialmente la FA, y la DHL hacia la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la cantidad de pacientes con elevación de estas dos enzimas es tan reducida, que no se pueden considerar como parámetro de respuesta.

Radiología

Los estudios radiológicos juegan el papel primordial en el diagnóstico y durante el tratamiento de los pacientes con OS. A pesar de los avances tecnológicos en el terreno de la radiología, la radiografía simple de la extremidad en sus dos posiciones y comparativa, sigue siendo la evidencia de sospecha diagnóstica por excelencia, además de orientar el diagnóstico diferencial, y diagnosticar fracturas patológicas. Así como el instrumento ideal de valoración de respuesta al tratamiento neoadyuvante en OS: no es invasiva, menor radiación que una tomografía computada(TC) o tomografía por emisión de positrones(PET), sin necesidad de medio de contraste que generalmente es nefrotóxico, y se puede realizar con facilidad y es poco costoso. Sin embargo, no son útiles para la determinación del involucro de la médula o delimitar la afección a los tejidos blandos, a menos que éstos estén altamente calcificados.

Radiografía simple

Deberá ser evaluada cada dos semanas, previo a cada administración de quimioterapia. Después de la respuesta del dolor, es el método menos invasivo y que ofrece datos suficientes para definir la respuesta.

Los cambios radiológicos después de la quimioterapia neoadyuvante correlacionan vagamente con el grado de respuesta histológico. Los osteosarcomas sensibles a quimioterapia muestran disminución del tamaño tumoral y aumento en la osificación del tumor con formación de una coraza ósea, que puede ser evidente en la tomografía computada ^{5,6}. Hay reparación de la corteza y periostio, esclerosis de los bordes tumorales, incluso en tejidos blandos y aumento en la densidad radiográfica (Figura 1). Posterior al tratamiento, la arquitectura irregular del hueso se vuelve más organizada y de apariencia menos agresiva. Suele observarse cambios de destrucción ósea, sin embargo, en el componente intraóseo del tumor estas imágenes pueden deberse a licuefacción y necrosis más que crecimiento tumoral ⁴. Se considera que este método tiene sensibilidad del 81%, especificidad del 87% y valor predictivo positivo de 86%.

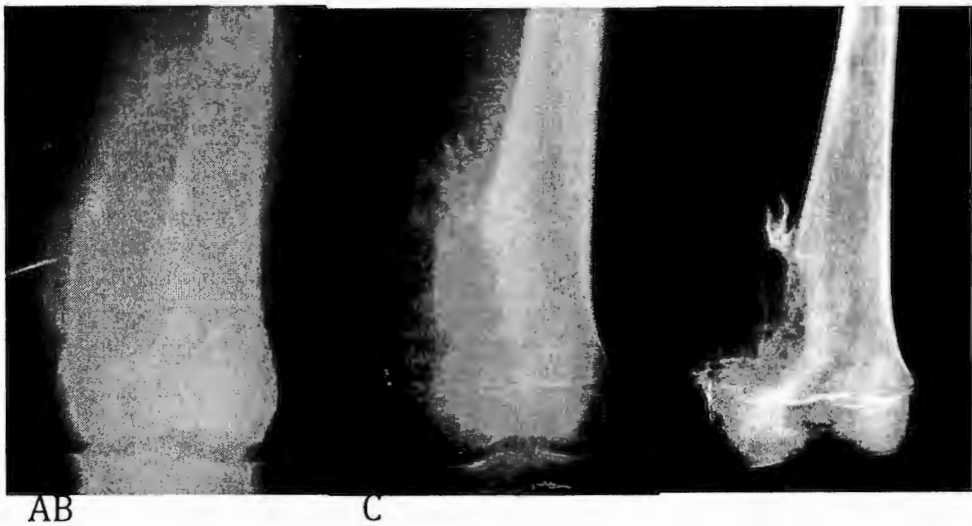


Figura 1. Radiografías simples de un paciente con OS de fémur distal. A. Al momento del diagnóstico. B. Después de recibir 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. C. Radiografía del fémur posterior a la resección quirúrgica.

Tomografía computada (TC)

La tomografía computada provee una visión por secciones de los sarcomas que se originan de los huesos; y al utilizar medio de contraste, su resolución permite mejor visualización del componente extraóseo que afecta a los tejidos blandos, así como la médula ósea. También se hacen evidentes las calcificaciones tumorales.

En la TC, se restablece la continuidad del periostio, los bordes se hacen escleróticos, hay evidencia franca de necrosis, aumento en la densidad tumoral, disminución en la captación del medio de contraste, y puede haber disminución de tamaño o incluso aumentar (Figura 2). Puede haber aumento de las calcificaciones intratumorales, y formación de un borde calcificado periférico. Sin embargo, en los tumores con buena respuesta no se puede determinar cambios significativos en la extensión o atenuación de la médula ósea y tampoco es posible diferenciar el tumor activo con la necrosis intramedular^{7,8}.

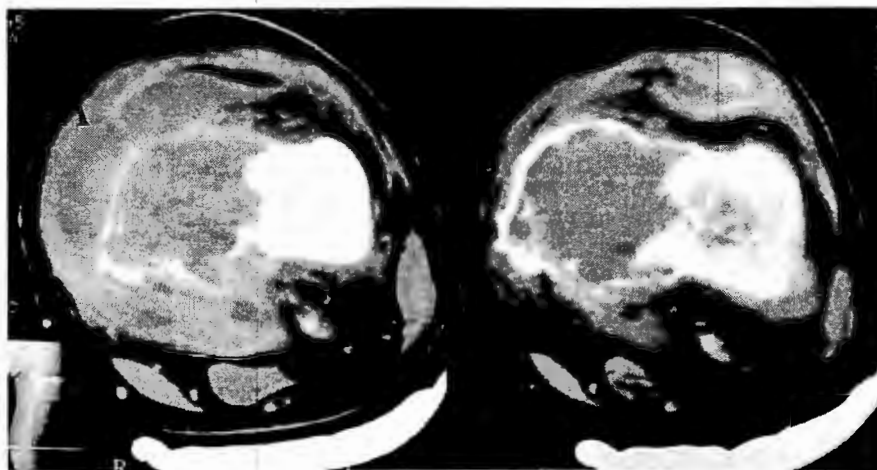


Figura 2. TC de un paciente con OS. A. Imagen al diagnóstico. B. Imagen después de recibir 4 ciclos de quimioterapia; es evidente el borde calcificado en la periferia del tumor.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En las imágenes por RMN, la intensidad de un tejido dado está en función del estado biofísico de las moléculas de agua en el tejido. Muchos estudios han demostrado la superioridad de la RMN sobre la tomografía, en cuanto a su capacidad para evaluar los componentes medulares y de tejidos blandos de los sarcomas óseos, así como su relación con las estructuras neurovasculares⁹. La intensidad de señal en la RMN depende de la densidad celular más que el tipo de tumor. En T-2, las señales de baja intensidad correlacionan con lesiones acelulares con abundante colágeno, mientras que las imágenes con altas intensidad de señal representan porciones celulares del tumor. Las áreas de necrosis se observan como imágenes con alta intensidad en T-2 y pueden superponerse a las imágenes correspondientes a tumor, edema y hemorragia¹⁰.

La RMN con o sin contraste no tiene ningún papel importante en el diagnóstico de OS, pero es el estudio más específico para la estadificación local, evidenciando la extensión intra y extra ósea del tumor.

Se han hecho algunos intentos para relacionar los cambios en la resonancia magnética con la quimioterapia recibida, sin embargo los resultados han sido controversiales¹¹. Pan y colaboradores, observaron cuatro patrones radiológicos de imágenes en T1 y T2 de RMN obtenidos después de quimioterapia preoperatoria, estos patrones se describen como quístico, homogéneo, moteado y oscuro¹². Otros autores han relacionado la disminución de la intensidad de señal en T2 en los tejidos blandos con respuesta histológica favorable después de quimioterapia. También se ha observado una disminución en el área peritumoral o paratumoral que se observa como una imagen hiperintensa en T2, relacionada con la respuesta a quimioterapia^{9,10}.

La RMN con medio de contraste mejorado (DCE-MRI por sus siglas en inglés) diferencia tumor viable, así como tumor no viable e inflamación, además es capaz de cuantificar la necrosis necrosis¹³. Este es el estudio esencial para identificar respondedores tempranos y poder predecir supervivencia¹⁴(Figura 3).

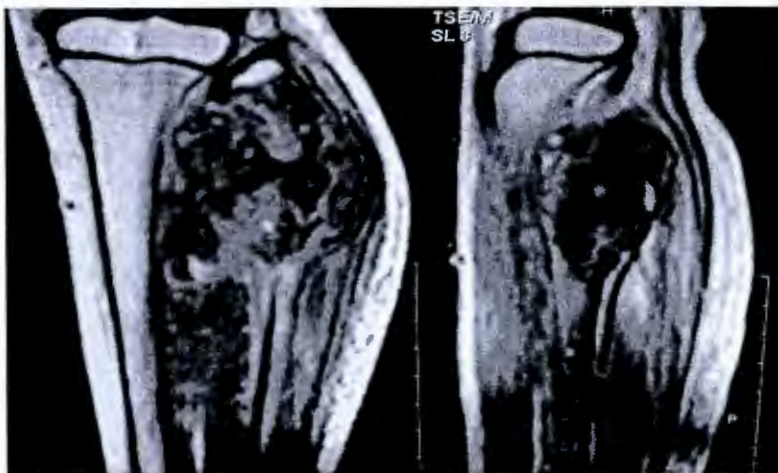


Figura3. A. Imagen por RMN de un paciente con OS al diagnóstico. B. Imagen del mismo paciente posterior a haber recibido 4 ciclos de quimioterapia, donde se observa reducción en el volumen tumoral.

Angiografía por sustracción digital

La angiografía es una vía de acceso para la aplicación de quimioterapia intra-arterial. aunque es un método controvertido, es eficaz en el tratamiento del OS. Es indicación absoluta

cuando hay afección del tercio proximal de peroné y distal de tibia y peroné, para planeación de preservación de extremidad.

Es útil como auxiliar diagnóstico, en OS se distinguen los siguientes hallazgos positivos: vasos de neoformación, aumento en la tinción tisular y retorno venoso temprano (Figura 4).



Figura 4. Imagen de una angiografía por sustracción digital de un paciente con OS donde se observan vasos de neoformación, aumento en la tinción tisular y retorno venoso temprano.

Los criterios de respuesta son la disminución de los vasos de neoformación, la tinción de la fase tisular y regularización del retorno venoso. El tamaño del tumor, no es parámetro de respuesta por este método (Figuras 5-6). La persistencia de vascularidad tumoral, sugiere pobre respuesta al tratamiento. Hace algunos años se realizaron algunos trabajos que comparaban el OS, antes y después de quimioterapia, tanto angiográficamente como por patología, con correspondencia

entre buenos y malos respondedores¹⁵. En otros estudios realizados, la angiografía es capaz de reconocer a los pacientes no-respondedores, pero muchos de los tumores respondedores eran erróneamente considerados como no-respondedores por este método¹⁶.



Figura 5. Imagen de angiografía de un paciente con OS donde se observa la vasculatura tumoral.



Figura 6. Imágenes de angiografías por sustracción digital de pacientes con OS, realizadas al término de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para valoración de respuesta. A. Paciente femenino de 8 años con OS de peroné proximal izquierdo, donde se observa una respuesta del 100% por este método al concluir 3 ciclos de quimioterapia. B. Paciente femenino de 15 años de edad, con OS de fémur distal

derecho, con respuesta angiográfica del 75%. C. Paciente masculino de 8 años de edad, con OS de húmero proximal derecho con respuesta del 50% por angiografía. D. Masculino de 18 años con OS femoral distal izquierdo sin respuesta posterior al tercer ciclo de quimioterapia intra-arterial.

Ultrasonido

El ultrasonido con doppler color proporciona información acerca de la neovascularidad del tumor, pero hasta el momento no ha tenido mucha relevancia en la evaluación de los pacientes con OS; se piensa que el efecto que tiene la carga tumoral en las arterias periféricas proximales de los miembros puede indicar respuesta al tratamiento con quimioterapia. Se ha propuesto que la resistencia vascular de las arterias periféricas proximales de los miembros puede disminuir debido a disminución en la carga tumoral secundario a la neovascularización y difiere significativamente con la contralateral. En teoría, posterior a la quimioterapia neoadyuvante la resistencia de las arterias debe disminuir, así como la neovascularización. Sin embargo, este método requiere de más estudios para poder obtener criterios confiables¹⁷.

Estudios de medicina nuclear

Hay una variedad de radiofármacos que están disponibles para el estudio de tumores óseos. A pesar de que los estudios con radionucleótidos no proveen detalles anatómicos, los análisis semicuantitativos de la actividad tumoral, se pueden llevar a cabo debido a que el componente marcado interactúa con la fisiología celular.

La centillografía con Tecnecio99, ^{99m}Tc, unido a moléculas fosfatadas, como el difosfato de metileno (MDP), es útil para la detección de metástasis al momento del diagnóstico y durante el

seguimiento de los pacientes con tumores óseos¹⁸. Los gamagramas óseos son de poca utilidad en la evaluación de los tumores primarios ya que tienen resolución espacial limitada y comúnmente exageran la extensión del tumor. Se han descrito algunos estudios evaluando la respuesta al tratamiento utilizando una combinación de estudios radiográficos y centillografías óseas, sin embargo hasta los estudios de tres fases no predicen de forma certera la respuesta histológica¹⁹.

Algunos estudios dinámicos con ^{99m}Tc-MDP se han utilizado para distinguir entre buenos y malos respondedores a la quimioterapia²⁰. Las centillografías seriales se utilizan para medir la actividad tumoral, comparada con la actividad normal en el hueso contralateral.

El citrato de Galio-67, ⁶⁷Ga, se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina, y normalmente se distribuye en el hueso, hígado y tejidos blandos en las primeras 24 a 72 horas después de su administración. El OS, sarcoma de Ewing y otros tumores malignos óseos captan el ⁶⁷Ga con avidéz; es por eso que es utilizado para determinar el volumen tumoral con mayor precisión que los rastreos con ^{99m}Tc. La tasa de captación de galio en los tumores óseos con respecto a la captación en tejido sano disminuye en respuesta al tratamiento en OS²¹.

El Talio-201 tiene mucha afinidad a una gran variedad de neoplasias, y su captación se relaciona con la actividad de la bomba sodio-potasio, y por su rápida eliminación del torrente sanguíneo y la escasa acumulación en el hueso sin neoplasia, ha hecho de este estudio un método adecuado para determinar el tamaño tumoral, incluso mejor que con los estudios realizados con ^{99m}Tc-MDP o ⁶⁷Ga. Algunos estudios han demostrado que hay una correlación positiva entre el porcentaje de cambio en la captación de Tl-201 antes y después de la quimioterapia pre operatoria y el porcentaje de necrosis tumoral documentada al momento de la resección tumoral²²⁻²⁶. Especialmente en estudios dinámicos, hay datos que apoyan que la fase tardía de la gammagrafía con Tl-201 puede utilizarse para evaluar la respuesta a tratamiento^{25,27}.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Durante los últimos 20 años, la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxyglucosa (FDG PET), un análogo marcado de la glucosa, ha evolucionado desde una herramienta de investigación hasta convertirse en un estudio clínico que se utiliza con fines diagnósticos y de estadificación de algunos tumores malignos. El PET utiliza éste análogo de glucosa que es absorbido por las células malignas reflejando el metabolismo de la glucosa en estas células. Recientemente, el FDG-PET se está utilizando para monitorizar la respuesta al tratamiento; la mayoría de estos estudios han utilizado la tomografía por emisión de positrones al término del tratamiento para diferenciar entre tumor viable y fibrosis residual inducida por el tratamiento, por ejemplo en linfoma, cáncer de esófago y cáncer de pulmón en adultos; sin embargo la tendencia en algunos tumores malignos, como el cáncer de mama, estómago y osteosarcoma, este estudio se utiliza para predecir la respuesta tumoral durante el tratamiento²⁸.

La interpretación de los FDG PET de los tumores malignos es visual, donde una captación focalmente incrementada de FDG que no es explicada por la biodistribución normal de FDG, se considera sospechoso de malignidad. Una vez terminado el tratamiento, la captación de FDG debe haberse normalizado y la presencia focalizada de captación de FDG se considera tumor residual viable, y en estos casos no se requiere de determinación cuantitativa de la captación del radiofármaco. Sin embargo, en la evaluación de respuesta al tratamiento es importante determinar cuantitativamente el metabolismo del tejido, para predecir de manera más objetiva la respuesta tumoral. En el momento de evaluación del tratamiento neoadyuvante, la actividad metabólica del tejido tumoral ha disminuido en aquellos pacientes respondedores, pero generalmente aún persiste captación residual de FDG. Para la medición de la captación de glucosa marcada se utiliza las unidades SUV, del inglés *standardized uptake value* (valor de captación estándar), que puede

expresarse ya sea como SUVmax donde se considera el valor máximo tumoral, o como SUV promedio.

En la mayoría de los estudios en pacientes con osteosarcoma se prefiere como medida de evaluación el SUVmax. En estos estudios, se define como SUV1, al SUVmax obtenido antes del tratamiento neoadyuvante; el SUV2 se define como el SUVmax obtenido después de la quimioterapia neoadyuvante, y generalmente antes del tratamiento quirúrgico definitivo; el SUV2:SUV1 se define como la relación entre SUV2 y SUV1³⁰. En varios estudios se concluye que el valor de corte de SUV 2 es de 2.5 y el valor de SUV2:1 de 0.5, para discriminar adecuadamente la respuesta histológica; y entre los dos valores, el SUV2 es preferible al SUV2:1, para discriminar una porcentaje de necrosis mayor a 90 después del tratamiento²⁹⁻³³.

Hawkins estudió pacientes pediátricos con tumores óseos, donde se incluyeron 18 pacientes con osteosarcoma, evaluados con FDG-PET al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento neoadyuvante encontrando que tanto el valor de SUV2 y la relación SUV2:SUV1 correlacionaban con respuesta histológica evaluada con las piezas quirúrgicas de los tumores primarios. En los pacientes con OS y Sarcoma de Ewing óseo, se reportó un valor predictivo positivo para respuesta favorable (>90% de necrosis), utilizando un SUV2 menor a 2, de 93%; y un valor predictivo negativo para respuesta no favorable (<90% necrosis) de 75%. El valor predictivo positivo y negativo para respuesta favorable y no favorable utilizando la relación SUV2:SUV1 de 0.5 o menos y mayor de 0.5, fue de 78% y 63%, respectivamente³⁴.

Sin embargo, se deben de realizar más estudios con mayor número de pacientes para mejorar el poder estadístico y disminuir la heterogeneidad clínica que se presentan en estos estudios. Se deben buscar estrategias para determinar un sistema pronóstico en base a la

combinación de otros factores asociados para mejorar el tratamiento y supervivencia de los pacientes.

Con el PET/CT podemos detectar metástasis a otros huesos, guiar la biopsia al sitio más adecuado, por la mayor actividad biológica, diferenciar edema y cambios post quirúrgicos, monitorear la respuesta al tratamiento y la imagen corporal, nos permite detectar lesiones metastás

Es importante conocer los factores que tienen influencia en la medición cuantitativa de la captación de radio marcador, por ejemplo la utilización tumoral de glucosa, el volumen del tumor, el tiempo de lectura y los niveles séricos de glucosa (Figura 7)



Figura 7. Paciente con diagnóstico de OS en fémur distal izquierdo. A. imágenes de PET al diagnóstico con SUV mas de 10. B. Imagen de PET del mismo paciente posterior a la quimioterapia neoadyuvante con SUV max de 1.5, con relación SUV2:SUV1 de 0.15, por lo que se consdiera buena respuesta.

Conclusiones

La respuesta a la quimioterapia es producida por alteraciones sutiles en la biología tumoral y finalmente es valorada por estimación de la necrosis celular en el tumor por métodos histológicos estandarizados. Se ha buscado evaluar la respuesta tumoral por métodos no invasivos; sin embargo los métodos clínicos no son suficientemente efectivos para predecir la respuesta histológica a quimioterapia. Los métodos tradicionales de imagen como la radiografía simple, la tomografía computada y el rastreo óseo con medicina nuclear son importantes al inicio para diagnóstico y estadificación, pero los cambios posteriores por estos métodos son difíciles de cuantificar y no siempre reflejan la actividad tumoral.

Como imágenes diagnósticas, son superiores la radiografía simple y la TC, para estadificación local es mejor la RM, para definir pronóstico y malignidad el PET y la RM tienen el mismo valor predictivo y definitivamente para detectar metástasis a pulmón la TC supera todos los estudios radiológicos incluyendo el PET/CT.

Las imágenes por resonancia magnética y PET-CT son fuertemente recomendadas para la evaluación del seguimiento de los pacientes con osteosarcoma. Sin embargo, se requieren de más estudios para determinar con exactitud las características de imagen de los pacientes con buena y mala respuesta al tratamiento adyuvante, especialmente en la población pediátrica.

Referencias bibliográficas

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 205–216.
3. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:423e31.
4. Smith J, Heelan RT, Huvos AG, *et al.* Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology*. 1982;143:355–360.
5. Riebel T, Lassrich MA, Kumpan W. Roentgenologic follow-up in primarily conservatively treated osteogenic sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106[suppl]:38-42
6. Den Heeten GJ, Thijn CJP, Kamps WA, Kcops HS, Oosterhuis JW, Oldhoff J. The effect of chemotherapy on osteosarcoma of the extremities as apparent from conventional roentgenograms. *Pediatr Radiol* 1986;16: 407-411
7. Mail JT, Cohen MD, Mirkin LD, Provisor AJ. Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy: CT evaluation. *AJR* 1985: 144 : 89-93

8. Shirkhoda A, Jaffe N, Wallace S, Ayala A, Lindell MM, Zomoza J. Computed tomography of osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. *AJR* 1985;144:95-99
9. Amit P, Patro DK, Basu D, Elangovan S, Parathasarathy V. Role of Dynamic MRI and Clinical Assessment in Predicting Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bone Sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2013;00:000–000
10. Sanchez RB, Quinn SF, Walling A, Estrada J, Greenberg H. Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation with pathologic specimens. *Radiology* 1990;174:237-240
11. Dyke JP, Panicek DM, Healey JH, et al. Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;228:271-278.
12. PanG, Raymond AK, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma: after preoperative chemotherapy. *Radiology* 1990;174:517-526
13. Uhl M, Saueressig U, van Buijen M, Kontny U, Niemeyer C, Köhler G, Ilyasov K, Langer M. Osteosarcoma. Preliminary Results of In vivo Assessment of Tumor necrosis After Chemotherapy With Diffusion- and Perfusion- Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 2006;41: 618–623.
14. Hanna SL, Parham DM, Fairclough DL, Meyer WH, Le AH, Fletcher BD. Assessment of Osteosarcoma Response to Preoperative Chemotherapy Using Dynamic FLASH Gadolinium-DTPA-Enhanced Magnetic Resonance mapping. *Invest Radiol* 1992; 27:367-373.

15. Kumpan W, Lechner G, Wittich GR, et al. The angiographic response of osteosarcoma following pre-operative chemotherapy. *Skeletal Radiol* 1986;15:96-102
16. Carrasco CH, Chamsangavej C, Raymond AK, et al. Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989;170:839-842
17. Lin YH, Chiou HJ, Chen WM, Yen CC, Chou YH, Hung GY, Chang CY. Color Doppler Ultrasonography Evaluation for Chemotherapy Treatment Response of Osteogenic Sarcoma. *Ultrasound in Med & Biol* 2012;38: 202-208.
18. McKillop JH, Etcubanas E, Goris ML. The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients. *Cancer* 1981;48:1133-1138
19. Erlemann A, Sciuk J, Bosse A, et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal 1990: 175(3): 791 -796
20. Knop J, Delling G, Heise U, Winkler K. Scintigraphic evaluation of tumor regression during preoperative chemotherapy of osteosarcoma: correlation of ^{99m}Tc-methylene diphosphonate parametric imaging with surgical histopathology. *Skeletal Radiol* 1990;19:165-172
21. Ramanna L, Waxman A, Binney G, Waxman S, Mirra J, Rosen G. Thallium-osteogenic sarcoma: selection of post operative adjuvant chemotherapy based on

- the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221-1230
22. Rosen G, Loren GJ, Brien EW, et al. Serial thallium-201 scintigraphy in osteosarcoma. Correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(293):302-306.
23. Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, Sugihara S, Taguchi K, Inoue H. Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer.* 1999;86: 949-956.
24. Lin J, Leung WT, Ho SK, et al. Quantitative evaluation of thallium-201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. *Eur J Nucl Med.* 1995;22:553-555.
25. Ilhan IE, Vural G, Berberoglu S, Kapucuoglu N, Cila A, Eke S. Quantitative thallium-201 scintigraphy in childhood osteosarcoma: comparison with technetium-99m MDP and magnetic resonance imaging in the evaluation of chemotherapeutic response. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22:153-162.
26. Magnan H, Chou A, Chou J, Yeung H, Healey J, Meyers P. Non invasive imaging With Thallium-201 Scintigraphy May Not Correlate With Survival in Patients With Osteosarcoma. *Cancer* 2010;116:4147–51.
27. Inaki A, Taki J, Wakabayashi H, Sumiya H, Zen Y, Tsuchiya H, Kinuya S. Thallium-201 scintigraphy for the assessment of long-term prognosis in patients

- with osteosarcoma. *Ann Nucl Med* (2012) 26:545–550.
28. Shields AF, Pirce P. *In Vivo Imaging of Cancer Therapy*. Humana Press Inc., Totowa, NJ. 2007. 103-120
29. Schulte M, Brecht KD, Werner M, Hartwig E, Sarkar M, Keppler P, et.al. Evaluation of Neoadjuvant Therapy Response of Osteogenic Sarcoma Using FDG PET *J Nucl Med* 1999;40:1637-1643 .
30. Nair N, Ali A, Green AA, etal. Response of osteosarcoma to chemotherapy: evaluation with F-18 FDG-PET scans. *Clin Positron Imaging*. 2000;3:79 – 83.
31. Brenner W, Bohuslavski KH, Eary JF. PET Imaging of osteosarcoma *J Nucl Med* 2003; 44:930–942
32. Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S, et al. Prediction of Chemotherapy Response by PET-CT in Osteosarcoma: Correlation with Histologic Necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e271–e278
33. Caldarella C, Salsano M, Isgrò MA, Treglia G. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Assessing the Response to Neoadjuvant Treatment in Patients with Osteosarcoma. *International Journal of Molecular Imaging* 2012: 1-9
34. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer*. 2002;94:3277–3284.

35. Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, Xiaojin W, Zhiyu W, AinaH, *et.al*, 18F-FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: A meta-analysis. *Surgical Oncology* (2012) 21; 165-170