

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**"OSTEOSARCOMA: CORRELACION ENTRE
CENTELLEOGRAFIA $99mTc$ -MIBI CON NECROSIS
TUMORAL DESPUES DE QUIMIOTERAPIA
PRE-OPERATORIA"**

290170

TESIS DE POSTGRADO

*QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN*

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. LETICIA ORTIZ RODRIGUEZ

TUTOR: DRA. ROSALBA GARCIA FERNANDEZ



**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

TITULO:

**“OSTEOSARCOMA: CORRELACION ENTRE CENTELLEOGRAFIA
^{99m}Tc-MIBI CON NECROSIS TUMORAL DESPUÉS DE
QUIMIOTERAPIA PRE-OPERATORIA”**

INVESTIGADOR:

NOMBRE:

DRA. LETICIA ORTIZ RODRÍGUEZ

TUTOR:

NOMBRE:

DRA. ROSALBA GARCIA FERNÁNDEZ

ASESOR:

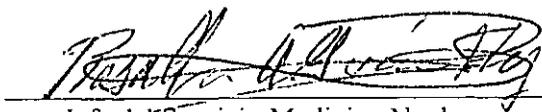
NOMBRE:

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

DRA. LAURA IWASAKI OTAKE

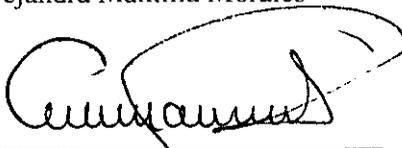
DR. VICTOR LIRA PUERTO

Dra. Rosalba García Fernández



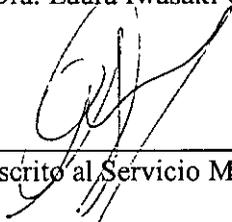
Jefa del Servicio Medicina Nuclear
Asesora de Tesis

Dra. Alejandra Mantilla Morales



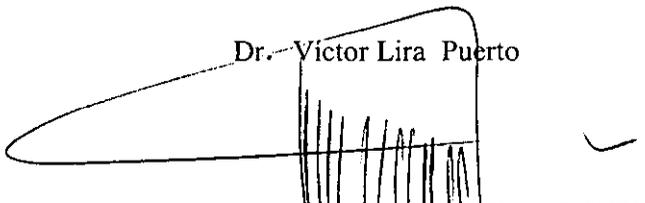
Médico Adscrito Al Servicio de Patología

Dra. Laura Iwasaki Otake



Médico Adscrito al Servicio Medicina Nuclear

Dr. Victor Lira Puerto



Profesor Titular de la Especialidad
Oncología Médica

**CON CARIÑO Y AGRADECIMIENTO
A MIS PADRE,
HERMANAS,
MAESTROS
Y AMIGOS**

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
4. JUSTIFICACIÓN.....	6
5. OBJETIVO GENERAL.....	7
6. OBJETIVO ESPECIFICO.....	7
7. TIPO DE ESTUDIO.....	8
8. MATERIAL Y METODOS.....	8
9. RESULTADOS.....	10
10.DATOS GENERALES.....	11
11.RELACION DE INDICE POR MEDICINA NUCLEAR E HISTOPATOLOGIA.....	12
12.ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	13
13.DISCUSIÓN.....	14
14.CONCLUSIÓN.....	15
15.BIBLIOGRAFÍA.....	16

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TITULO DEL PROYECTO

TITULO:

“Osteosarcoma: correlación entre centelleografía 99mTc-MIBI con necrosis tumoral después de quimioterapia pre-operatoria”

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ALUMNO:

Leticia Ortiz Rodríguez
Matricula: 8640297
Residente : VI año Oncología Médica
H.O. C.M.N. SIGLO XXI
I.M.S.S.

TUTOR:

Dra.. Rosalba García Fernández

ASESOR DE TESIS:

Dra. Alejandra Mantilla Morales
Dra. Laura Iwasaki Otake
Dr. Victor Lira Puerto

SITIO:

Servicio de Oncología Médica, Medicina Nuclear, Patología.

DIRECCIÓN:

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc 330, Col.. Doctores. México D.F.
TEL: 56276900, EXT. 4113.

INTRODUCCION:

De los tumores óseos malignos el más frecuente es el osteosarcoma, aunque si bien, es una patología poco frecuente (0.7 % de todos los tumores malignos) por lo regular afecta a individuos jóvenes (2ª década de la vida), su incidencia es mayor en el varón con una relación 1.6:1 y el mayor numero de casos se registra entre los 15 y 20 años (1).

En México las neoplasias malignas de hueso, articulaciones y cartilago ocupan el 4º lugar de todos los casos nuevos de neoplasias malignas detectadas, los sitios de localización en orden de frecuencia del tumor primario son: tercio distal de fémur, tibia, humero, peroné y también llega a presentarse a columna vertebral y cráneo (2).

En los últimos 10 años se han visto cambios en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes, debido a cambios importantes en el tratamiento y metodología diagnóstica. Así sabemos, que la quimioterapia tiene un papel preponderante en el tratamiento de estos tumores, unido a los procedimientos quirúrgicos de conservación del miembro afectado (3,4).

De acuerdo a múltiples estudios vigilar la respuesta a la terapia prequirúrgica y valorar el grado de regresión tumoral, es importante antes de la cirugía sobre todo si se desea salvar el miembro afectado. Igualmente se ha observado que la respuesta a la quimioterapia es un indicador pronóstico (5, 6).

Es importante identificar a los pacientes que no responden a la quimioterapia, ya que el tratamiento prolongado puede disminuir la eficacia del tratamiento quirúrgico. El grado de necrosis tumoral después de la quimioterapia es un fuerte indicador pronostico de sobrevida en pacientes con osteosarcoma (3,7).

Entre los métodos de diagnóstico se encuentra la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (IRM), centelleografía ósea convencional, 201 Tl, Gallium-67. En cuanto a los resultados con los estudios anteriores podemos concluir que la TAC delimita bien la tumoración tanto ósea como extraósea pero no puede valorar exactamente el grado de necrosis. La IRM muestra una buena definición y delimitación del tumor pero tampoco es un método sensible para valorar el grado de necrosis (8). La centelleografía ósea convencional es muy sensible para la detección de tumores primarios de hueso, sin embargo no es específica para lesiones malignas y por su mecanismo de captación no valora la respuesta al tratamiento (9).

El 99 mTc-MIBI ha mostrado incremento de la captación en lesiones malignas, se cree que se une al citosol de las células tumorales por ser un compuesto lipofílico con carga catiónica, es atrapado por la membrana plasmática y mitocondrial de la célula tumoral (9).

En diversas patologías malignas se ha visto mayor sensibilidad de este radio fármaco, en comparación con el ^{201}Tl , (10), su disponibilidad y porcentaje de concentración en la lesión tumoral es mejor, según los estudios realizados por Maublant en 1993 (11). Además el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI permite detectar no solo la lesión primaria sino también sus metástasis. Por lo que decidimos conocer la utilidad de la centelleografía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI para valorar la respuesta a la quimioterapia en el osteosarcoma (12,13,14, 15).

MARCO TEORICO

El Osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común, constituye aproximadamente el 35% del total de los sarcomas primarios de hueso. El pico de frecuencia es en la segunda década de la vida con un ligera predominancia en el sexo masculino y con afección de las metáfisis en los huesos largos, siendo su sitio de predilección en la región de la rodilla (16, 17).

Comparado con la situación hace 25 años, se ha tenido un importante progreso en el manejo del osteosarcoma debido a los avances en los diagnósticos de imagen, procedimientos de biopsia, diagnósticos histológicos, procedimientos de estadificación, estrategias quirúrgicas, y quimioterapia adyuvante, con resultados que impactan en la sobrevida de los pacientes .

El termino de osteosarcoma fue introducido por Alexis Boyer (1757- 1833) (17). La primera gran correlación clínica-patológica de un gran numero de sarcomas de hueso fue hecha por Samuel Weissel Gross (1837-1889) (8), observando la tendencia de estos tumores a diseminarse por via hematogena al pulmón, baja incidencia de afección linfática. En 1940 Albert Ferguson publica 258 casos con sarcoma osteogenico tratados con amputación encontrando un aumento de porcentaje de respuesta a 6 meses (8-28%). Se tuvieron resultados diferentes en otros estudios y se llegó a la conclusión que existían diferentes extirpes patológicas que evolucionaban de manera diferente (18,19,20).

En 1955 Cade publicó la pobre sobrevida en pacientes tratados con cirugía únicamente y se introdujo el tratamiento de radioterapia a altas dosis (70-90 Gy) al tumor primario seguido de 6 meses de observación, pero l mayoría de los pacientes presentaron metástasis óseas y recurrencia local, posteriormente apareció la metastasectomía (pulmonar) en el Reino Unido y Holanda.

A pesar de lo anterior la sobrevida a 5 años era de 15 a 20%. Esta pobre sobrevida sugirió que el 80% de los pacientes con osteosarcoma tenían enfermedad microscópica diseminada al tiempo de la cirugía. Asi la cirugía radical temprana fue esencial en el control local, aunque la sobrevida global era pobre.

A principios de los años 70 se introduce la quimioterapia, Cortes en 1972 reporta regresión de las metástasis pulmonares por osteosarcoma en el 41% de los pacientes tratados con adriamicina. En ese mismo año Jaffe reportó respuestas del 40% en niños con metástasis de sarcoma osteogenico tratados con altas dosis de metotrexate. Rosen y colaboradores observaron respuesta clínica en el 54% de pacientes pediátricos con metástasis de Osteosarcoma usando altas dosis de metotrexate seguidas por adriamicina. En general se observó que el régimen de drogas incrementaba el porcentaje de respuesta y la duración de la misma en pacientes con metástasis. La quimioterapia fue posteriormente administrada en

pacientes sin metástasis detectables después de la amputación primaria, el primer estudio fue reportado en 1972 usando CONPADRI (ciclofosfamida, vincristina, penicilamina, y adriamicina), con una sobrevida a 2 años de 50% . En 1974 dos reportes simultáneos usando adriamicina o metotrexate a dosis altas como agentes únicos tuvieron a 5 años una sobrevida libre de enfermedad de el 39 y 44% respectivamente, posteriormente el Grupo Pediátrico Oncológico Multi-institucional (POG) documentó sobrevida libre de enfermedad superior en pacientes que recibieron terapia adyuvante con el régimen T10 MSKCC, 2 años en la sobrevida libre de enfermedad de 66% de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante en comparación al 17% para los pacientes tratados con cirugía únicamente. A mitad de los años 70 se dio quimioterapia preoperatoria con posterior cirugía conservadora. Un estudio piloto realizado por Rosen y colaboradores mostraron que la mayoría de los pacientes fueron tratados satisfactoriamente con una reducción del tamaño del tumor y facilidad para la cirugía conservadora, usando dosis altas de metotrexate y adriamicina. La respuesta clínica a la quimioterapia fue confirmada histológicamente en el momento de la cirugía.

La ifosfamida fue incluida para quimioterapia de salvamento en el régimen COSS-82 con buenos resultados en estudios de fase II (56-87%). En el estudio COSS-86 la respuesta neoadyuvante demostró ser superior a la experiencia a otros tratamientos.

Recientemente un estudio aleatorizado conducido por el intergrupo europeo de osteosarcoma (EOI) mostró sobrevida similar con 2 drogas, doxorubicina-cisplatino, comparado con el régimen multidrogas.

El uso de factor estimulante de colonias permitió el incremento en la intensidad de la dosis de cisplatino y doxorubicina en un estudio piloto de la EOI, que reportó incremento en la sobrevida global.

Kleinermann y colaboradores publicaron una serie de estudios con modificadores de la respuesta biológica (L-MTP-PE) demostrando actividad de los macrófagos pulmonares que destruyen células de tumor residuales posterior a la quimioterapia o cirugía, pero se encuentran aun en estudio, finalmente la vía de administración de la quimioterapia ha sido sujeta a investigación, la administración intra-arterial teóricamente tiene ventajas sobre la administración intravenosa pero al momento no se han podido registrar clínicamente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del manejo multidisciplinario del osteosarcoma, la quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria juega un papel esencial ya que intenta disminuir el volumen tumoral, actúa a nivel de micrometástasis sistémicas y es un factor pronostico, es conveniente tener un método con la mayor sensibilidad y especificidad posible para poder conocer la respuesta posterior a cada ciclo de quimioterapia y así no prolongar el tratamiento con un esquema al que no responda, poder cambiar de tratamiento quimioterapico e incluso obviar tiempo para la cirugía.

JUSTIFICACION

Debido a que el manejo del osteosarcoma es multidisciplinario, la quimioterapia preoperatoria juega un rol importante en cuanto a la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, es necesario conocer un método no invasivo, sensible, específico para conocer la respuesta de necrosis tumoral posterior a cada ciclo de quimioterapia y así dar la pauta a elegir el mejor tratamiento, ya sea continuar con mismo esquema de quimioterapia, cambiar a otros fármacos, envío temprano a un procedimiento quirúrgico específico.

OBJETIVO:

GENERAL

Correlacionar por histopatológica la necrosis tumoral y centelleografía ^{99m}Tc -MIBI posterior a la quimioterapia preoperatoria.

ESPECIFICO

Identificar la actividad tumoral maligna en pacientes con osteosarcoma primario y valorar la respuesta a la quimioterapia.

Comparar el porcentaje de necrosis obtenido con ^{99m}Tc -MIBI con el porcentaje de necrosis obtenido por histopatológica como estándar de oro.

Conocer la sensibilidad de la centelleografía ósea con ^{99m}Tc -MIBI para determinar el porcentaje de necrosis mediante estudios pre y post-quimioterapia.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo, longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

31 Pacientes, 11 mujeres y 20 hombres, con rango de edad entre 14 – 68 años, tuvieron diagnóstico comprobado con biopsia de osteosarcoma, de distintas variedades histológicas.

Nuestro estudio fue realizado en el Centro Medico Nacional Siglo XXI de Agosto 1996 a Febrero 1999.

Se incluyeron a pacientes con diagnostico por biopsia de osteosarcoma y que tuvieran antecedente de estudio de medicina nuclear $^{99m}\text{TcMIBI}$ previo a cualquier tratamiento.

A todos se les suministró una dosis de 20 mCi de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, por vena periférica del antebrazo. En tiempo convencional se obtuvieron imágenes en gammacamara con Sopha Medical de doble cabezal, provista de 96 tubos fotomultiplicadores equipada con un colimador de baja energía-alta resolución y detector de campo amplio.

Se obtuvo la fase dinámica con imágenes cada 2 seg. durante 1 min. e inmediatamente después imágenes planas con una matriz de 128 X 128 word y 800,000 cuentas por min. (cpm) abarcando la zona de la lesión y la contralateral, al igual que los 20 min. posteriormente se procesan áreas de interés de la región afectada y de la contralateral para obtener las cuentas por min. de cada una y mediante estas últimas el porcentaje de necrosis. Al final se realizó un rastreo de cuerpo completo con el fin de detectar otras zonas de lesión. Estos estudios se realizaron antes y después de la quimioterapia, (3,4, ciclos). Se obtuvo el indice cuya relación normal es 1:1 y el porcentaje de necrosis.

Para el análisis de datos se obtienen 2 áreas de interés y las cpm de cada una de ellas tanto del área afectada como del área contralateral. En base a esto, se calculan los índices de captación dividiendo las cuentas por minutos máximas de la región

afectada entre, las cuentas por minuto máximo de la región sana; estos estudios previos y posteriores a la quimioterapia.

Para obtener el porcentaje de necrosis se toman en cuenta las cpm, del área de lesión pretratamiento menos, las cpm postratamiento de la misma área, entre, las cpm del área pretratamiento por 100 y se expresa en la siguiente formula:

$$\frac{\text{cpm pretratamiento} - \text{cpm postratamiento}}{\text{cm pretratamiento}} \times 100 = \% \text{ de necrosis}$$

El porcentaje de necrosis así obtenido se comparó con el porcentaje de necrosis histopatológico (como estándar de oro).

Los esquemas prequirúrgicos de quimioterapia utilizados fueron varios entre ellos (en la mayoría de los casos) el esquema del Dr. Benjamín (ciclofosfamida, 4 epirubicina, cisplatino), metotrexate a dosis altas, 4 epirubicina-cisplatino- ifosfasmida, otro esquema fue 4 epirubicina-cisplatino. El numero de ciclos que se utilizó fueron 3 ó 4, aplicados cada 21 días y en el caso del metotrexate semanal.

En algunos de los pacientes hubo la necesidad de utilizar factor estimulante de colonias. Los estadios fueron II b y III b.

En ninguno de ellos se utilizó radioterapia y el tratamiento quirúrgico postquimioterapia se eligió de acuerdo a la respuesta clínica y radiológica.

El estudio histopatológico se realizó en base a los siguiente; la pieza quirúrgica se dividió en tercios (axial) en porciones iguales encontrándose el centro tumoral por lo regular en el centro de la pieza quirúrgica. El estudio histopatológico se realizó con mas de 50 laminillas, y de estas aproximadamente el 50% fueron tomadas del tercio medio dela pieza quirúrgica.

Se realizó estadística descriptiva para la población de estudio, se calcularon medidas de tendencia central, y promedio para edad. Además se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y prevalencia mediante formulas convencionales mediante con centelleografía con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

RESULTADOS

De los 31 pacientes iniciales únicamente 12 pudieron ser evaluados, debido a que se intervinieron quirúrgicamente en otros hospitales y el material histopatológico no fue adecuado (muestras insuficientes).

En histopatología se obtuvo porcentaje de necrosis con lectura de por lo menos 50 laminillas por cada pieza de la resección en bloque o bien resección segmentaria, considerando un buen porcentaje de necrosis del 85 al 100 %, poca respuesta cuando la necrosis fue del 50 al 84 % y sin respuesta cuando el porcentaje fue menor de 50%. Las variedades histológicas fueron las siguientes: osteoblástico en 3 pacientes, telangiectásico 2, condroblástico 2, células grandes 1, intramedular 1, anaplásico 1, fibroblástico 1 y otro correspondió a un pleomórfico.

Por medio de medicina nuclear la respuesta, se midió al comparar las cpm del estudio inicial y los estudios posteriores al tratamiento (ultimo ciclo de tratamiento) 3 o 4 ciclos según el criterio medico. Así se consideró buena respuesta al tratamiento cuando el porcentaje fue del 85% o mayor, poca respuesta cuando se cuantificó de 48 a 84 %, y sin respuesta al tratamiento cuando los valores fueron menores de 48%.

Clínicamente no tenemos una escala de respuesta, únicamente se puede describir disminución del dolor, disminución del volumen tumoral o sin modificaciones de los mismos.

DATOS GENERALES

PACIENTES	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN
1er pac.	50 a.	masculino	Fémur izquierdo
2o pac.	31 a.	masculino	humero derecho
3er pac.	19 a.	masculino	tibia izquierda
4o pac.	22 a.	masculino	humero izquierdo
5o pac.	19 a.	masculino	Fémur derecho
6o pac.	23 a.	masculino	humero izquierdo
7o pac.	21 a.	masculino	Fémur izquierdo
8o pac.	19 a.	masculino	tibia izquierda
9o pac.	16 a.	masculino	tibia izquierda
10o pac.	16 a.	masculino	humero derecho
11o pac.	15 a.	femenino	peroné izquierdo
12o pac.	43 a.	femenino	Fémur derecho

RELACION DE INDICE POR MEDICINA NUCLEAR Y RESPUESTA HISTOPATOLOGICA

PACIENTES	MIBI pretx	MIBI postx	% necrosis histopatológico
1er pac.	2.75	2.5	30
2o.pac.	1.55	0.4	100
3er pac.	3.7	2.5	15
4o pac.	1.77	1.54	50
5o pac.	5.95	5.75	10
6o pac.	1.8	1.1	95
7o pac.	7.4	6.4	40
8o pac.	3.4	2	90
9o pac.	5.9	2.8	75
10o pac	1.29	1.1	50
11o pac.	1.25	1.2	25
12o pac.	1.48	1.44	50

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

PARAMETROS	99 mTc-MIBI	Histopatología
Sensibilidad	71%	100%
Especificidad	100%	100%
Valor P. Positivo	100%	100%
Valor P.Negativo	71%	100%
Exactitud	83%	100%

Los resultados de centelleografía e histopatología se analizaron según el grado de necrosis; por centelleografía tuvieron buena respuesta al tratamiento 3 pacientes, poca respuesta 3 pacientes y sin respuesta 6 pacientes. Por histopatología se consideraron con buena respuesta 3 pacientes, con poca respuesta 5 pacientes y sin respuesta 4 pacientes.

Los verdaderos positivos fueron por centelleografía 5, verdaderos negativos 5, falsos positivos 0 y falsos negativos 2. De los estudios que resultaron falsos negativos por centelleografía uno mostró 15% de necrosis y por histopatología 50 % y el otro no mostró necrosis ya que la cpm de ambos estudios fueron similares, y por histopatología también correspondió al 50 %.

DISCUSION

En los últimos 15 años la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma se han incrementado de un 20 al 75 % debido a progresos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento; así, la quimioterapia tiene en la actualidad un lugar importante en el tratamiento de estos tumores. Los procedimientos quirúrgicos, de conservación del miembro afectado han mostrado un avance de tal manera, que $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes son candidatos de resección en bloque y colocación de una endoprótesis. Esta decisión quirúrgica depende en gran medida de la respuesta a la quimioterapia previo a la cirugía, la extensión del tumor a partes blandas, extensión a la cavidad medular y estructuras vasculares (1,3,17).

De los 12 pacientes estudiados tuvieron respuesta al tratamiento 8, lo que constituye dos terceras partes.

El ^{99m}Tc -MIBI tiene propiedades biológicas para valorar la viabilidad tumoral y también la respuesta del tumor a la quimioterapia pues los tumores malignos mantienen altos potenciales en la membrana plasmática y mitocondrial secundarios a su incremento metabólico, lo cual promueve un incremento en la acumulación de MIBI en los tumores malignos y al ser marcado con ^{99m}Tc hace visible esta acumulación por medio de un detector de centelleo como la gammacámara. Así el MIBI detecta no solo el tumor primario sino también sus metástasis (9,10,16,17).

CONCLUSION

Consideramos que la centelleografía con ^{99m}Tc -MIBI mostró la respuesta al tratamiento con quimioterapia, lo cual es importante ya que marca el pronóstico del paciente en cuanto a la sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

1. González M. Oncología clínica. Sarcomas. 1998; 362-64
2. Registro histopatológico de Neoplasias en México, DGE-SSA. Rev. 1996; 23-30.
3. Rosen G, Forscher Ch. Medical Oncology Sarcomas 1993; 49: 976-94.
4. Schulte M, Becnht-Krausse D, Warner M, et al. Evaluation of neodyuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG-PET. Journal Nucl Med. 1999; 40: 1637- 43.
5. Bielack S, Kempf- Bielack B, Schwenzen D, Birkfellner T, Delling G. et al. Neoadyuvante therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the cooperative osteosarcoma study group COOS. Klinich padiatrie 1999; 211 (4):260-70.
6. Imbriaco M, Yeh S, Yeung H, Zhang J, heakeyj, Meyers P, et al. Thallium-201 scintigraphy for the evaluation of tumor response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma. Cancer 1997; 80: 1507-12.
7. Hockstra Hj. Ham S, Schraffordtk K, et al. Historical, Current and future aspects of osteosarcoma treatment. Education seccion oncology.
8. Cambi T, Freire J, Garcia A, Pajares M, La gamagrafia osea en el diagnostico de los tumors oseos malignos. Rev. Esp. Med. Nuclear 1991; 10 SUPL III : 41 – 5.
9. Caner B, Kitapci M, Unlu M, E,B, T, Kalikaoglu T, Gogus T. Technetium-99m-MIBI Uptake In Bening and malignant bonone lesions: A Comparative study with technetium- 99m-MDP. J Nucel Med. 1992; 33 : 319-24.
10. Yamamoto Y, Mishiyama Y, satoh K, Takashima H, ohkawa M, et al. Comparative study of technetiqm-99m-sestamibi and Tallium -201 Spect in predicting chemoterapeutic response in small cel lung cancer. J. Nucl. Med. 1998; 39 (9) : 1626 – 29.
11. Maubland J, Zhang Z, Ppm et al. Invitro uptake of technetium-99m-teboroxime in carcinoma cel. Lines and normal cel: comparison with technetion 99m-sistamibi and tallium 201, J. Nucl. Med. 1993; 34 : 1949 –52.
12. Voutle P, Suohami R, Nooug Mm, R, Cortes H, Bander E, et al. A phase II study of platin, ifosfamide and doxyrrubicine in operable primary axial esqueletic and metastasic osteosarcoma . European osteosarcoma intergroup and Ann oncology 1999; 10 :1211- 8.
13. Aktolun C, Baygan H, Kirk M, Clinical experience with Tc-99MIBI image in patients with malignan tumor preliminary resoult and comparision Tl201. clin. Nucl, Med. 1992; 17 : 171 – 6.

14. Chiu M, Kronauge J, Piwuinica D,. effect of mitrocondrial and plasma membrane potential on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutilisonitrilly) technetiumin culture mouse fibroblasts. J- Nucl. Med. 1993, 31 : 1646- 53 .
15. Kanner B, Kitapsi M, aras T, Erberg G, Ugur O, Bekdik C. Increased accumulation of heyakis (2 methoxihoyisobutilisonitrilly) technetium in osteosarcoma and its metastasic lymph nodes. J.Nucl. Med. 1998, 1977-8.
16. Taki J, sumilla, T, Shushita, H, domita, K, Nonomura A, Tonami N, Evaluation bening and malignant bone and soft tissue with technetium scintigraphy. J. Nucl. Med. 1997 ; 38 : 501-6.
17. Raimont A, Shawla S,P, Ayala A, Faning, Beberly G, et al, osteosarcoma Chimiotherapy effect. A pronogtic factor. Semin diag. Patol. 1987 ; 4 (3) : 212 –36.
18. Biray C, Mehmet K, Mustapha U, Gunaydin E, Tammer C, et al. J Nucl Med. 1992; 33 : 319- 324.