



Atualização na avaliação por imagens dos sarcomas ósseos e das partes moles

Update in Imaging Evaluation of Bone and Soft Tissue Sarcomas

Alex Guedes¹ Marcelo Bragança dos Reis Oliveira² Adelina Sanches de Melo³
Clarissa Canella Moraes do Carmo⁴

¹ Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, BA, Brasil

² Serviço de Traumatologia-ortopedia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³ Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, BA, Brasil

⁴ Departamento de Radiologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

Endereço para correspondência Alex Guedes, PhD, Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Rua Marechal Floriano, 212, apto. 203, Canela, Salvador, BA, 40110-010, Brasil
(e-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br).

Rev Bras Ortop 2023;58(2):179–190.

Resumo

Palavras-chave

- ▶ diagnóstico por imagem
- ▶ imagem multimodal
- ▶ neoplasias de tecido conjuntivo
- ▶ neoplasias de tecido ósseo
- ▶ radiologia
- ▶ sarcoma

A evolução na avaliação por imagens dos sarcomas musculoesqueléticos contribuiu para melhora significativa no prognóstico e na sobrevida dos portadores destas neoplasias. A caracterização precisa destas lesões, mediante utilização das modalidades de imagem mais adequadas a cada condição clínica apresentada, é de suma importância no delineamento da abordagem terapêutica a ser instituída, com impacto direto sobre os desfechos clínicos. O presente artigo busca atualizar o leitor a propósito das metodologias de imagem no contexto da avaliação local e sistêmica dos sarcomas ósseos e das partes moles.

* Trabalho desenvolvido no Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, BA, Brasil e no Serviço de Traumatologia-ortopedia do Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

recebido
16 de Setembro de 2020
aceito
08 de Julho de 2021
article Publicado on-line
Novembro 11, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736569>.
ISSN 0102-3616.

© 2021. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract**Keywords**

- ▶ diagnostic imaging
- ▶ multimodal imaging
- ▶ neoplasms, connective tissue
- ▶ neoplasms, bone tissue
- ▶ radiology

The evolution in imaging evaluation of musculoskeletal sarcomas contributed to a significant improvement in the prognosis and survival of patients with these neoplasms. The precise characterization of these lesions, using the most appropriate imaging modalities to each clinical condition presented, is of paramount importance in the design of the therapeutic approach to be instituted, with a direct impact on clinical outcomes. The present article seeks to update the reader regarding imaging methodologies in the context of local and systemic evaluation of bone sarcomas and soft tissues.

Introdução

Desde o início do século XX, a abordagem diagnóstica dos sarcomas musculoesqueléticos (SMEs) vem evoluindo, contribuindo para uma melhora progressiva e substancial nos desfechos clínicos, no prognóstico e na sobrevida.^{1,2} Nas últimas décadas, observamos significativa mudança na condução destas neoplasias, como resultado do progresso obtido nas diversas etapas do seu manejo,¹ sobretudo na imagiologia.

Ao avaliarmos SMEs, a precisão diagnóstica depende da correlação entre clínica, bioimagem e patologia – a revisão multidisciplinar destes aspectos definirá o planejamento adequado do tratamento instituído.³⁻⁶

Sarcomas ósseos (SOs) são dolorosos e sarcomas de partes moles (SPMs) não – mas há exceções a esta regra geral. Os pacientes frequentemente apresentam um tumor que cresce progressivamente. No início, sintomas constitucionais são raros, porém febre, mal-estar e perda ponderal podem ser observados, especialmente no sarcoma de Ewing. Retardo diagnóstico é comum, sobretudo se o tumor é paucissintomático – geralmente, não há procura por atenção médica até que a lesão se torne evidente.⁴

Após a avaliação clínica inicial, radiografias são solicitadas para confirmar a presença de neoplasia ou proporcionar explicação alternativa aos sintomas apresentados pelo paciente.^{3,7}

Na sequência da investigação, diante da suspeita de SME, outras metodologias de imagem são demandadas para caracterização das lesões, informando sobre tamanho, margens, realce e homogeneidade *versus* heterogeneidade da matriz, estabelecendo seu comportamento biológico. Esta avaliação, anatômica e morfológica, foi recentemente aprimorada, incluindo a caracterização metabólica e funcional^{1,3,8} e ampliando a capacidade para detecção destas neoplasias,⁹ permitindo avaliá-las no contexto do seguimento e da resposta terapêutica.^{2,9}

Por outro lado, estudos recentes^{10,11} identificaram alto percentual de indicações inapropriadas de exames de imagem solicitados para avaliar neoplasias musculoesqueléticas, justificando a necessidade de difundir o conhecimento neste âmbito.

O objetivo do presente trabalho é atualizar o leitor sobre as metodologias de imagem utilizadas no contexto da avaliação local e sistêmica dos SOs e SPMs.

Avaliação por Imagens dos Sarcomas Musculoesqueléticos

A avaliação por imagens é fundamental na abordagem dos SMEs.³ Recentes avanços provêm informação acurada sobre composição tissular, relações anatômicas e perfis metabólico e funcional destas lesões.^{1,3} Entretanto, metodologias consagradas não perderam valor com o tempo, não devendo ser colocadas de lado nesta tarefa.

Esta avaliação deve preceder à biópsia,⁶ por: (a) permitir planejamento preciso da coleta, na topografia do acesso cirúrgico definitivo e área mais representativa da lesão; (b) facilitar o diagnóstico diferencial, permitindo correlação histopatológica; (c) evitar manipulação prévia que afeta as imagens, gerando edema e artefatos, principalmente na ressonância magnética (RM).¹²

Avaliação Local (–Tabela 1)**Exame Radiográfico**

O exame radiográfico do segmento acometido, em pelo menos duas incidências ortogonais, estabelece a base da avaliação por imagens,^{1-3,5-7,9,13-17} método de escolha na avaliação inicial dos tumores ósseos primários segundo os Critérios de Adequação (Appropriateness Criteria) do American College of Radiology (ACR, na sigla em inglês).^{7,13,18} A falha em obter radiografias tem sido associada ao retardo significativo no diagnóstico de SOs.¹⁹

Diretrizes da Musculoskeletal Tumor Society (MSTS, na sigla em inglês)²⁰ e da American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS, na sigla em inglês)²¹ indicam que, na avaliação inicial de suspeita de tumor ósseo, o uso das radiografias é sustentado por evidência moderada.

A radiografia é o exame de imagem mais frequentemente realizado,²² apresentando vantagens como rapidez, baixo custo^{4,5,13} e grande disponibilidade. Características específicas provêm informações que permitem estreitar o diagnóstico diferencial.²³ Ela apresenta resolução espacial superior do trabeculado ósseo,^{13,16} independentemente da idade,¹⁴ possibilitando o diagnóstico definitivo para a maioria dos tumores ósseos benignos e lesões pseudotumorais, mediante determinação da topografia^{1,2,4-6,13-17} e atividade

Tabela 1 Metodologias de imagem utilizadas na avaliação local dos sarcomas musculoesqueléticos. Vantagens e desvantagens

Modalidade	Vantagens	Desvantagens
Radiografias convencionais	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível e disponível; • Base da avaliação por imagens – triagem para as demais metodologias; • Fornece toda a imagem anatômica da região de interesse; • Resolução espacial superior do trabeculado ósseo; • Sarcomas ósseos: tamanho, formato e comportamento biológico; • Sarcomas de partes moles: mineralização, densidade e envolvimento ósseo; • Diagnóstico definitivo em 80% dos tumores ósseos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação limitada dos tumores de partes moles, sobretudo os pequenos e superficiais; • Fraca resolução de contraste; • Baixa sensibilidade nas lesões osteolíticas; • Radiação ionizante variável.
Tomografia computadorizada	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível e disponível; • Avaliação multiplanar - imageamento de extensas regiões anatômicas; • Detecta diferenças muito pequenas na densidade tissular; • Aquisição rápida, tempo de escaneamento curto, resolução temporal superior à RM; • Resolução espacial, definição da mineralização da matriz e envolvimento da cortical superiores à RM; • Papel bem estabelecido como guia de biópsias ósseas; • Planejamento de amputações – customização de próteses; • Simulação e planejamento de tratamentos radioterápicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor resolução de contraste comparada à RM; • Lesões pequenas podem não ser incorporadas aos cortes; • Radiação ionizante variável; • Reações alérgicas ao contraste iodado, que podem ser leves (pouco frequentes) ou graves (raras). Contra-indicado o uso de contraste em pacientes alérgicos a iodo;
Ressonância magnética	<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Imageamento multiplanar direto; • Desprovida de radiação ionizante; • Resolução superior de contraste das partes moles, maior do que na TC; • Mais sensível na determinação da extensão dos sarcomas musculoesqueléticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Custo; • Pequeno espaço confinado (claustrofobia, dificuldades nos exames de pacientes obesos); • Contra-indicações da RM relacionadas ao campo magnético gerado; • Tempo para aquisição de imagens pode demandar sedação; • Reações alérgicas ao gadolínio (raríssimas).
Ultrassom	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível e disponível; • Imagem em tempo real; • Desprovida de radiação ionizante; • Diferencia tumores sólidos de císticos e determina sua vascularização (Doppler); • Melhor na avaliação de tumores de partes moles pequenos e superficiais. • Guia biópsias de partes moles, prevenindo lesões neurovasculares e evitando porções necróticas dos tumores; • Uso nas condições em que a RM e/ou TC estejam contra-indicadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metodologia examinador-dependente; • A aparência dos tumores sólidos é usualmente inespecífica; • Resolução e contraste inferior à TC e RM; • Tumores ósseos não podem ser avaliados; • Tumores de partes moles maiores e mais profundos não permitem avaliação adequada por esta modalidade.

Abreviações: RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

biológica,^{3,5-7,9,13,14,16,17} definida pela aparência (matriz, padrão de destruição e reação periosteal), tamanho, extensão (intra- e extraóssea) e interface com o osso afetado.^{1,3-7,13-17,24}

Em geral, SOs caracterizam-se por rápido crescimento, apresentando ampla área de transição com o osso hospedeiro, limites imprecisos, aspecto permeativo, destruição cortical e/ou reação periosteal interrompida, em raios-desol, lamelar ou amorfa.^{1,3,5,14,16,17,25}

As radiografias são menos valiosas na avaliação dos SPMs,^{1-5,13,16,17} particularmente quando pequenos e superfi-

ciais,³ pela fraca resolução de contraste comparada à tomografia computadorizada (TC) e RM.³ Na ausência de evidências confiáveis,^{20,21} o exame radiográfico constitui método razoável na avaliação inicial, permitindo detectar e definir o padrão de mineralização, auxiliar no diagnóstico específico e no diferencial (miosite ossificante, calcinose tumoral, malformações vasculares, gota, condrossarcoma mesenquimal extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, lipossarcoma e sarcoma sinovial) e informar sobre densidade (radiolúcência nas lesões ricas em gordura) e envolvimento ósseo (deformação, erosão, destruição).^{1-6,9,16,17,25,26}

Esta metodologia possui baixa sensibilidade na avaliação de lesões osteolíticas, detectáveis apenas após perda de entre 30 e 50% da massa óssea.^{5,13,27,28} Diante de elevada suspeição, deve-se prosseguir na investigação, mesmo quando a aparência é normal.^{7,13,26}

História clínica, exame físico e radiografias permitem estabelecer o diagnóstico de um tumor ósseo em > 80% dos casos.¹⁷ Quando lidamos com SMEs, as imagens costumam sugerir agressividade local ou os achados são normais/indefinidos apesar da sintomatologia, demandando modalidades adicionais para auxiliar na avaliação.^{6,7,13}

Ultrassonografia

A ultrassonografia constitui uma metodologia de avaliação inicial dos tumores de partes moles superficiais,²⁵ identificados mediante impedância acústica e distorção da anatomia local.

Apesar de segura,^{1,2,25} disponível,^{1,25} proporcionar excelente relação custo-efetividade^{1,25} e imagens em tempo real,² a ultrassonografia é examinador-dependente,²⁵ diferentemente das metodologias de imageamento transversal (TC e RM),^{1,2} as quais são superiores na avaliação dos SMEs.

O efeito Doppler é útil no acesso à vascularização dos tumores^{2,25} e na diferenciação entre lesões císticas e sólidas com áreas císticas,²⁵ de importância no diagnóstico e no planejamento pré-operatório.²

Os SPMs costumam ser hipocóicos e hipervasculares e a aparência dos tumores sólidos é usualmente inespecífica.¹ Os SOs não podem ser avaliados pela incapacidade de penetração cortical pelas ondas sônicas.^{2,7} Evidência moderada sustenta que este método auxilia na distinção entre tumores benignos e malignos de tecidos moles.^{20,21} Existe consenso quanto à indicação na avaliação de tumores pequenos (< 5 cm) e superficiais, distinguindo lipomas, malformações vasculares, estruturas císticas e tumores sólidos.^{20,21,25} Lesões maiores e profundas não permitem avaliação adequada por esta modalidade.^{20,21,25}

Suas indicações: (a) diferenciação entre tumores císticos e sólidos^{1,2}; (b) guiar biópsias, evitando lesões neurovasculares e porções necróticas dos tumores^{1,2} (a TC geralmente é utilizada para isto, sobretudo em sítios anatômicos complexos)²; (c) detectar recidivas onde há implantes metálicos que impeçam a utilização de outras metodologias,² por gerarem artefatos de imagem; (d) diagnosticar coleções no pós-operatório¹; (e) condições em que RM e/ou TC estejam contraindicadas.

Técnicas de Imageamento Transversal

O imageamento transversal constitui a base para o diagnóstico, o planejamento terapêutico e o acompanhamento dos SMEs. Os exames solicitados a partir dos achados radiográficos^{20,21} são RM (pela avaliação multiplanar e contraste tecidual superior) ou TC, se a RM for indisponível,^{1,6,16,20,21} contraindicada,^{1,2,5,6,13,16} ou quando o paciente é claustrofóbico.¹

A opção entre RM ou TC depende da questão clínica a ser respondida.^{3,5} Alguns casos são beneficiados por informações distintas, porém complementares, proporcionadas por ambas.^{3,5-7} A TC propicia melhor resolução espacial, defini-

ção da mineralização da matriz e envolvimento cortical.^{1,3,5-7,13} O maior contraste proporcionado pela RM permite distinguir elementos intrínsecos, possibilitando diagnóstico diferencial mais específico.^{3,5-7,13}

Tomografia Computadorizada

ATC oferece resolução espacial melhor que a RM,¹⁶ detectando diferenças muito pequenas na densidade tissular. Possui maior sensibilidade do que as radiografias, identificando lesões que afetam < 40% do estoque ósseo.⁵ É superior na avaliação do esqueleto axial, das cinturas e dos ossos curtos da mão ou do pé.⁷ Propicia informação detalhada sobre o tumor (extensão, tamanho, localização, envolvimento articular, lesões descontínuas e relação com estruturas neurovasculares), facilitando o planejamento terapêutico.^{1,6,16}

O papel da TC para guiar biópsias ósseas está bem estabelecido – rendimento, acurácia e baixas taxas de resultados falso-negativos corroboram esta afirmação. Ela é indicada também no planejamento de amputações, orientando a customização de próteses, e é essencial na simulação e no planejamento da radioterapia.¹

A introdução da TC espiral/helicoidal e, depois, da multi-detectora, permitiu um aumento na velocidade de escaneamento (diminuindo problemas relacionados aos movimentos durante o exame),^{1,2,16} além de possibilitar reconstrução tridimensional e gerar imagens multiplanares de qualidade, utilizando menor dose de radiação.^{1,16} A TC multislice, introduzida em seguida, proporcionou resolução e velocidade de escaneamento ainda mais altas, além de mapeamento de segmentos anatômicos maiores.¹

A disponibilidade aumentada da RM e a preocupação quanto à radiação limitaram o uso da TC na prática clínica. Avanços tecnológicos resultaram em um “retorno” pelo declínio da exposição, mediante orientações claras e limites de dose para uso clínico. Atualmente, os exames são frequentemente realizados e duram poucos segundos, sendo pouco mais irradiantes que radiografias.²⁹

Ressonância Magnética

A RM é mais sensível na determinação da extensão dos SMEs. Imagens de alta resolução e multiplanares permitem caracterização adicional (padrão de realce, localização e potencial do sinal).^{1-3,5-9,13,24} Avalia melhor os elementos contidos nos sarcomas (ou seja, lipomatosos, mixomatosos, ou fibrosos),³ discriminando entre água, gordura e sangue, revelando informações fisiológicas sobre um processo dinâmico da mesma forma que a cintilografia óssea (CO).⁵ A RM deve incluir todo o segmento afetado,^{3,6} buscando identificar tumores ósseos descontínuos (skip metastasis).

O contraste é essencial na avaliação dos tumores musculoesqueléticos,³⁰ permitindo o estudo perfusional de alguns deles. O gadolínio, cujas propriedades paramagnéticas alteram o sinal dos tecidos, propicia realce que determina o potencial biológico das lesões.^{20,21,25} Além disso, evita perda desnecessária de tempo pela reconvocação do paciente para complementação do exame e apresenta excelente perfil de segurança, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes.^{30,31} Contrastes à base de gadolínio devem ser utilizados

com cautela em portadores de doença renal crônica, pelo risco de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS) – entretanto, estudos recentes^{30,31} demonstraram que, quando seguidas diretrizes atualizadas relacionadas ao uso destes agentes,³⁰ o seu emprego é seguro. Em revisão sistemática recente³¹ que avaliou 4.931 portadores de doença renal crônica avançada (clearance < 30, estágios 4, 5 e 5D) observou-se risco de FNS igual a zero com o uso de gadolínio. Como para qualquer outro procedimento, deve-se sempre atentar ao risco-benefício para a realização do exame.

A RM permite inferir características que auxiliam no diagnóstico diferencial dos tumores de partes moles. Lesões benignas costumam ser pequenas, homogêneas e superficiais, enquanto SPMs são maiores (> 4 cm), heterogêneos e profundamente enraizados. Lesões malignas frequentemente demonstram realce, apresentando áreas de necrose e hemorragia que determinam um padrão heterogêneo. Pseudocápsula hipointensa ou edema peritumoral hiperintenso nas imagens de recuperação ponderadas em T2 ou nas imagens de recuperação da inversão com tempo curto (STIR) são frequentemente observados nos SPMs.³

A RM é rotineiramente utilizada na avaliação da resposta terapêutica. Resultados adequados são traduzidos por diminuição do volume tumoral ou, quando há envolvimento ou contiguidade de estruturas neurovasculares, pela liberação do feixe, facilitando a abordagem cirúrgica. Pode haver aumento no volume tumoral devido à necrose e hemorragia, enquanto a neoplasia viável decresce, em resposta ao tratamento.³

As desvantagens da RM incluem espaço restrito, afetando pacientes obesos e claustrofóbicos, tempo elevado para aquisição de imagens (podendo demandar sedação), além das contra-indicações relacionadas ao campo magnético gerado (implantes metálicos).¹⁶

Técnicas Avançadas de RM

Técnicas avançadas de RM, quando contextualizadas pela história, pelo exame físico e por radiografias, constituem importantes ferramentas no diagnóstico e no acompanhamento de portadores de neoplasias musculoesqueléticas, evitando biópsias desnecessárias, aumentando a acurácia diagnóstica e a eficácia do tratamento, melhorando o prognóstico e a sobrevida.^{9,12,32} O estudo dinâmico do contraste (DCE) e as sequências de difusão (DWI) e suscetibilidade magnética (SWI) constituem exemplos destas técnicas.

O estudo dinâmico do contraste (DCE) informa sobre vascularização, perfusão tecidual, permeabilidade capilar e volume do espaço intersticial tecidual.^{9,12,32} É realizado com sequências volumétricas ponderadas em T1 gradiente-eco, adquiridas consecutivamente por 5 minutos, após a administração do gadolínio. Após a aquisição, são obtidas avaliações qualitativas e quantitativas. A análise qualitativa traduz a curva de intensidade de sinal x tempo (time intensity curve; TIC, na sigla em inglês), avaliando a velocidade do realce pelo gadolínio ao longo do tempo, e a análise quantitativa utiliza o valor numérico como parâmetro. Esta técnica possibilita maior precisão na identificação de áreas de tecido neoplásico viável, guiando biópsias e evitando resultados

inconclusivos, além de aumentar a sensibilidade na diferenciação entre lesão residual/recidiva tumoral e fibrose (lesões que apresentam realce precoce e intenso costumam ter natureza neoplásica). Na avaliação da resposta à quimioterapia, lesões que apresentam aumento no padrão da curva TIC, curvas inalteradas ou com leve redução, são indicativas de pouca necrose tumoral, sugerindo pior prognóstico, enquanto lesões com pelo menos 60% de queda no valor quantitativo da curva de perfusão indicam > 90% de necrose tumoral e melhor prognóstico (►Figura 1).^{33,34}

O estudo de difusão (DWI) é extremamente útil na prática clínica, proporcionando informações funcionais dos tumores e auxiliando na sua detecção e caracterização, incluindo estadiamento e acompanhamento.^{9,12,35,36} A técnica traduz o movimento incoerente intravoxel das moléculas de água nos espaços intra- e extracelular (difusão) e na microcirculação (perfusão). Pode ser analisada qualitativa e quantitativamente, mensurando o coeficiente de difusão aparente (ADC, na sigla em inglês), que reflete a densidade das células tumorais e a integridade da membrana celular. A maioria dos tumores malignos apresenta valores baixos de ADC, devido à alta celularidade.³⁷ Alguns autores relataram sobreposição nos valores de ADC nos tumores benignos e malignos das partes moles, dificultando sua diferenciação^{12,37,38}; esta sobreposição provavelmente ocorre pelo fato destes valores serem afetados não só pela celularidade, mas também pela característica da matriz extracelular. Tumores de partes moles com matriz mixoide apresentam amplo espaço intersticial e maior movimento das moléculas de água, influenciando nos valores de ADC. Como resultado, tumores mixoides têm valores de ADC mais altos que não-mixoides, independentemente de serem benignos ou malignos. Outra aplicabilidade da DWI é o monitoramento da resposta terapêutica. Com tratamento eficaz, ocorre necrose tecidual com alterações no microambiente tumoral, resultando no aumento na difusão de moléculas de água e valor de ADC (►Figura 2).^{12,33}

As imagens ponderadas por suscetibilidade magnética (SWI) são utilizadas para identificar tecidos com tais características (hemossiderina, melanina e calcificação), auxiliando na caracterização de algumas neoplasias (►Figura 3).³⁸

Avaliação Sistêmica (►Tabela 2)

A via de difusão preferencial dos SMEs é a hematogênica, o que torna os pulmões e o esqueleto os sítios mais comuns de disseminação metastática.

Embora incomum, a disseminação linfática mediante linfadenopatia regional, metástases abdominais e pélvicas, pode ocorrer no sarcoma sinovial, no lipossarcoma mixoide, no sarcoma epiteloide, no sarcoma de células claras, no leiomiossarcoma e no angiossarcoma.^{3,6,39-41}

Radiografias (Tórax) e Tomografia Computadorizada (Tórax, Abdome e Pelve)

Diretrizes^{20,21} apontam que, na ausência de evidência confiável, não é necessário radiografar o tórax ao estadiar

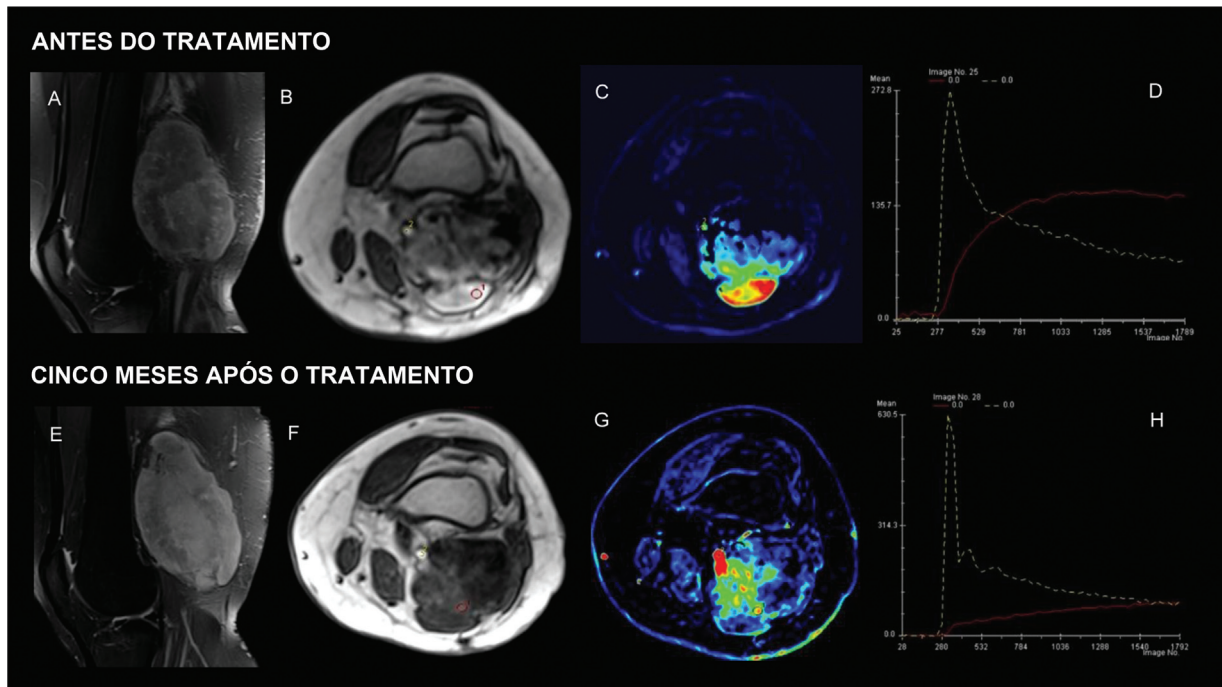


Fig. 1 Sexo masculino, 29 anos, sarcoma de alto grau no Joelho direito. Sequências em densidade protônica com supressão de gordura no plano sagital antes do tratamento (A) demonstrando lesão heterogênea no compartimento posterior. Estudo dinâmico axial (B) e mapa colorido (C) demonstrando realce precoce na porção posterior e superficial da lesão com TIC tipo III (linha vermelha em D). Cinco meses após o tratamento, a ressonância convencional não evidencia mudança significativa na intensidade de sinal da lesão (E). Entretanto, o estudo dinâmico axial (F) e mapa colorido (G) evidenciam mudança no padrão do realce, com TIC tipo V (linha vermelha em H), indicando boa resposta ao tratamento. Análise histológica evidenciou > 90% de necrose tumoral.

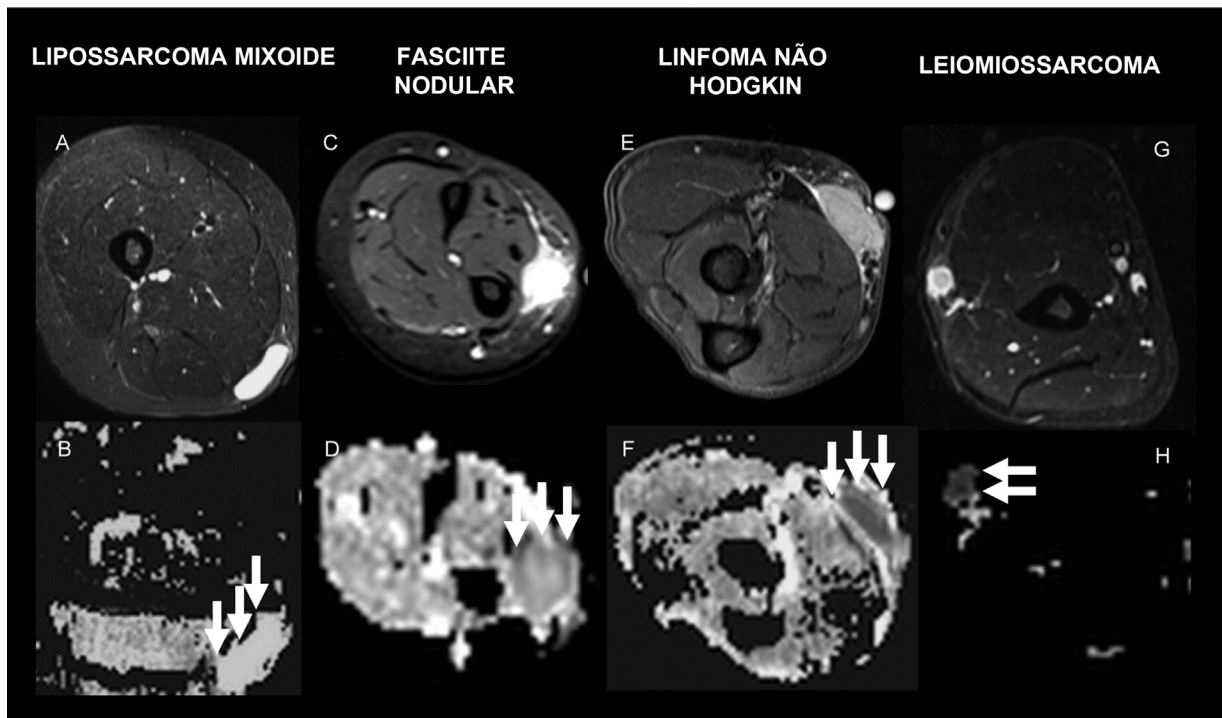


Fig. 2 Caracterização tecidual de lesões de partes moles. Lipossarcoma mixoide na coxa em T1 com supressão de contraste após administração de gadolínio (A) e mapa de ADC (B) demonstrando $ADC = 2.6 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$. Fasciíte nodular do antebraço em T1 com supressão de contraste após administração de gadolínio (C) e mapa de ADC (D) demonstrando $ADC = 1.4 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$. Linfoma não-Hodgkin do antebraço em T1 com supressão de contraste após administração de gadolínio (E) e mapa de ADC (F) demonstrando $ADC = 0.6 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$. Leiomiossarcoma do braço em T1 com supressão de contraste após administração de gadolínio (G) e mapa de ADC (H) demonstrando $ADC = 0.97 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$.

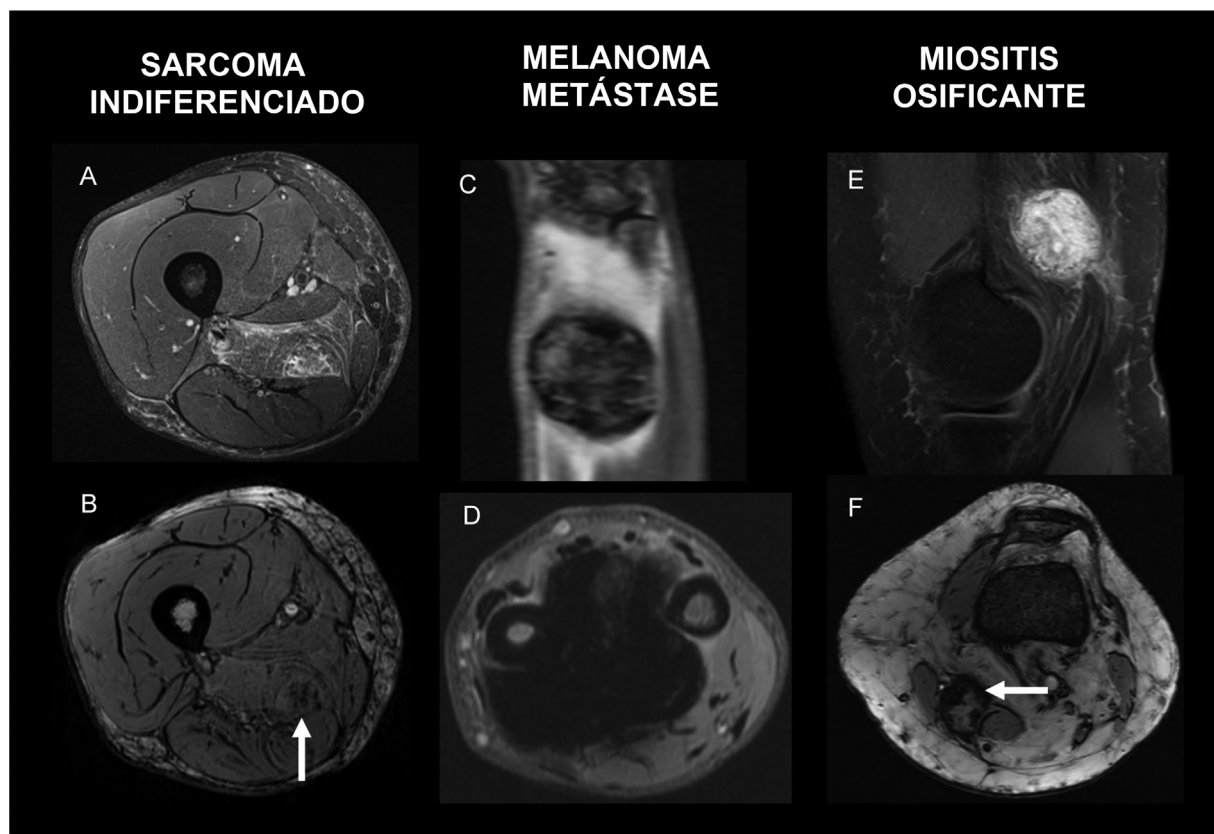


Fig. 3 Diferentes aplicabilidades das sequências de susceptibilidade magnética (SWI). Sarcoma indiferenciado da coxa esquerda em densidade protônica com supressão de gordura no plano axial (A) e axial SWI (B) demonstrando focos hemorrágicos no interior da lesão. Metástase de melanoma no antebraço direito em densidade protônica com supressão de gordura no plano coronal (C) e axial SWI (D) demonstrando áreas de melanina no interior do tumor. Miosite ossificante do joelho esquerdo em densidade protônica com supressão de gordura no plano sagital (E) e axial SWI (F) demonstrando calcificação periférica.

suspeitas de SME. Nesta condição,⁴² utiliza-se TC de alta resolução, a qual é mais sensível na detecção de metástases.^{2,3,6,13,19,43,44}

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN, na sigla em inglês) recomenda TC do abdome e da pelve na avaliação dos SPMs propensos à disseminação para estes sítios.^{3,6,39,40,44}

Cintilografia Óssea

A CO constitui exame sensível, barato, disponível, com baixa exposição à radiação, desprovido de contraindicações ou efeitos colaterais e possibilita avaliação de todo o esqueleto em um mesmo tempo de imagem.⁴⁵ Ela utiliza marcadores radioativos com meia-vida curta e alta afinidade por atividade osteoblástica,⁵ refletindo eventos fisiológicos mais que os anatômicos.

O radiofármaco mais utilizado é o metileno-difosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-99mTc), que se liga à matriz óssea inorgânica onde há atividade proliferativa.⁴⁶ Outros radiofármacos empregados para ganho de especificidade^{45,46} são metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo-123 ou iodo-131 nas metástases de neuroblastoma⁴⁶; gálio-67, que se liga à transferrina, acumulando em tecidos ricos em receptores desta proteína,⁴⁶ no estadiamento de linfoma; e coloides radioativos, na avaliação da medula óssea.⁴⁵

A CO utiliza duas metodologias: (a) trifásica - imagens precoces avaliam o perfil de vascularização de determinado segmento (etapas de fluxo e pool), seguidas por imagens tardias do corpo inteiro, entre 3 e 4 horas após a injeção do radiofármaco; e (b) imagens tardias do corpo inteiro, buscando identificar alterações osteoblásticas no esqueleto. A CO identifica alterações metabólicas como resultado de eventos locais - a atividade celular ocorre rapidamente; porém, alterações estruturais ocorrem lentamente. A CO pode detectar infecção ou necrose avascular 24 horas após o seu início; no hiperparatireoidismo ou doença óssea metastática, as lesões são detectadas muito antes de serem visualizáveis nas radiografias.⁵

A CO é utilizada no estadiamento dos SOs, identificando lesões similares ou metástases ósseas (MOs), pois a maioria induz proliferação de matriz óssea, possibilitando sua captação.^{4,19,42} Ela possui menor acurácia no estadiamento dos SPMs, captados apenas nas fases precoces (fluxo e equilíbrio).⁴² A CO constitui um pilar no diagnóstico e na avaliação das MOs.^{45,47} É útil no seguimento de neoplasias com alta taxa de recidiva ou potencial metastático⁴⁵ e permite diagnóstico precoce de skip metastasis.⁴⁷ A CO possui sensibilidade entre 79 e 85%, com especificidade errática.^{45,48}

Patologias associadas ao aumento do metabolismo ósseo alteram o exame - isto, além da limitada resolução espacial, tornam controverso o seu papel no diagnóstico de SO. Os

Tabela 2 Metodologias de imagem utilizadas na avaliação sistêmica dos sarcomas musculoesqueléticos. Vantagens e desvantagens

Modalidade	Vantagens	Desvantagens
Tomografia computadorizada (tórax, abdome e pelve)	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível e disponível; • TC de tórax: maior sensibilidade na detecção de metástases pulmonares; • TC de abdome e pelve: estadiamento de sarcoma sinovial, epitelióide, de células claras, leiomiiossarcoma, angiossarcoma e lipossarcoma mixóide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiação ionizante ☸☸☸^a
Mapeamento Ósseo	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível e disponível; • Avaliação ao sistema esquelético inteiro em um único exame; • Sensível; detecta alterações fisiológicas antes de alterações estruturais; • Pilar no diagnóstico e avaliação das metástases ósseas; • Seguimento de lesões com alta taxa de recidiva ou potencial metastático; • Diagnóstico precoce de skip metastasis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiação ionizante ☸☸☸^a; • Lesões não envolvidas por osso reativo ou muito anaplásicas podem não captar (por exemplo, mieloma múltiplo, metástase de CA de tireóide ou rim); • Inadequada na avaliação da resposta terapêutica – fenômeno flare; • Pouco específico.
Ressonância magnética de corpo inteiro	<ul style="list-style-type: none"> • Diferenciação entre resposta terapêutica e avanço da doença; • Resolução superior de contraste nas partes moles, boa resolução espacial; • Aquisição de imagens mais rápida que a PET/CT; • Desprovida de radiação ionizante ou necessidade de uso de contraste; • Diagnóstico precoce de metástases ósseas; • Predição de risco iminente de fratura. • Elevada acurácia no estudo da medula óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Custo; • Acessibilidade e disponibilidade; • Tempo para aquisição de imagens pode demandar sedação; • Contraindicações da RM.
PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico mais precoce; • Estadiamento mais preciso de metástases ósseas que a cintilografia; • Avalia viabilidade do tumor/tecido, acesso à atividade metabólica; • Distingue doença residual de lesões cicatríciais; • Facilita a avaliação da resposta terapêutica; • Detecta pequenos nódulos pulmonares; • Permite guiar biópsias para áreas metabolicamente ativas do tumor. • Exames realizados em 30 minutos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto custo; • Baixa disponibilidade; • Radiação ionizante ☸☸☸☸^b; • Limitado contraste nas partes moles; • Sobreposição na atividade metabólica de lesões benignas e malignas; • Infecções e processos granulomatosos possuem alto consumo de glicose; • Tempo de aquisição da TC impossibilita tempo extra para aquisição PET.
PET/RM	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico mais precoce; • Estadiamento mais preciso de metástases ósseas do que a cintilografia; • Avalia viabilidade do tumor/tecido, acesso à atividade metabólica; • Permite distinguir doença residual de lesões cicatríciais; • Facilita a avaliação da resposta terapêutica; • Permite guiar biópsias para áreas metabolicamente ativas do tumor. • Melhor localização anatômica das lesões; • Superior a PET/CT no SNC, fígado e medula espinhal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto custo; • Muito baixa disponibilidade; • Radiação ionizante ☸☸☸☸^a; • Protocolos, indicações e acurácia quantitativa ainda em avaliação; • Tempo para aquisição de imagens pode superar 1 hora; • Avaliação limitada do parênquima pulmonar.

Abreviações: PET, tomografia por emissão de pósitrons; PET/CT, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; PET/RM, ressonância magnética por emissão de pósitrons; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central; TC, tomografia computadorizada.

^a☸☸☸☸ Dose efetiva estimada para adultos 1–10 mSv; dose efetiva estimada para crianças 0.3–3 mSv.

^b☸☸☸☸☸☸ Dose efetiva estimada para adultos 10–30 mSv; dose efetiva estimada para crianças 3–10 mSv.

(Fonte: Jordan DW, Becker M, Brady S, Feng JC, Jafari ME, Johnson LM et al. American College of Radiology ACR. Appropriateness Criteria®. Radiation Dose Assessment Introduction (revised 2020). Reston, VA: American College of Radiology. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Appropriateness-Criteria/RadiationDoseAssessmentIntro.pdf>).

achados mais frequentes são aumento no fluxo e *pool* sanguíneos e captação nas imagens tardias, proporcional ao comportamento biológico da lesão.⁴⁶ Lesões puramente lítico-destrutivas, sem esclerose reativa, como mieloma múltiplo (MM) e MO de carcinoma renal ou de tireoide não costumam demonstrar hipercaptação.⁵ É imprescindível correlacionar dados clínicos com os obtidos mediante outras metodologias para aproximar-se do diagnóstico.^{45,46} A associação da CO à TC com fusão das imagens (SPECT/CT) tem dirimido estas limitações, trazendo ganhos expressivos na acurácia diagnóstica.

Lesões metastáticas osteoblásticas são hipercaptantes, devendo-se levar em consideração sua prevalência frente à patologia avaliada.^{45,48} A presença de MO ao diagnóstico é mais frequente no tumor de Ewing do que no osteossarcoma (10 *versus* 2%), tornando fundamental a CO no estadiamento do primeiro.⁴⁷

Suspeitas de MO (sobretudo lesões únicas) devem ser confirmadas antes de rotular pacientes como tendo doença avançada, privando-os de tratamento com intenção curativa.⁴⁷ Quando a lesão suspeita é solitária, assintomática ou situada em local não favorável à biópsia, a CO é indicada para detectar lesões mais acessíveis ao procedimento.⁴⁵

Este método permite ainda avaliar desdiferenciação de lesões benignas, como o osteossarcoma secundário à doença de Paget, onde área hipocaptante surge em meio ao osso hipercaptante, achado característico desta condição.⁴⁶

Apesar do papel comprovado da CO na detecção de MOs ocultas, evidências robustas sustentam a superioridade da RM de corpo inteiro (RMCI), independentemente do tumor primário.⁴⁹ A CO permanece como uma opção no estadiamento, sobretudo nas contra-indicações da RM e quando considerados os custos e a baixa disponibilidade da RMCI.⁷

A CO é inadequada na avaliação da resposta terapêutica, por conta do fenômeno flare (maior indução ao reparo ósseo pelo tratamento instituído, causando aumento na captação e falsa impressão de piora); megapróteses podem induzir proliferação óssea até 2 anos após seu implante.⁴⁶

Ressonância Magnética de Corpo Inteiro, Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons e Ressonância Magnética por Emissão de Pósitrons

A indicação rotineira de RMCI,^{19,49} tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT)^{19,42,49} ou ressonância magnética por emissão de pósitrons (PET/MRI)^{19,49} ainda está sob avaliação no estadiamento dos SMEs. Sua utilização se justifica na avaliação de sítios suspeitos conforme a demanda – o estadiamento preciso possui impacto no tratamento e no desfecho clínico.²¹

Ressonância Magnética de Corpo Inteiro

A RMCI possui excelente resolução espacial e contraste nos tecidos moles, sendo desprovida de radiação ionizante.⁵⁰ Estas características, aliadas à elevada acurácia no estudo da medula óssea,⁵¹ permitiram maior aplicabilidade na avaliação de MOs, MMs, linfomas e resposta ao tratamento

instituído.^{52,53} Mais recentemente, passou a ser utilizada na triagem de portadores de mutações genéticas (por exemplo, mutação germinal TP53), que predispõem ao desenvolvimento de tumores de forma mais frequente e em idade mais precoce do que a população geral.²⁵ A RMCI também pode ser útil no acompanhamento de SPMs que metastatizam para ossos, como o lipossarcoma mixoide.²⁵

Apesar da CO e da TC estarem sedimentadas em diretrizes internacionais, elas são limitadas no estadiamento e no seguimento de MOs (principalmente de mama e de próstata) e pouco eficazes no direcionamento terapêutico nesta era da medicina de precisão. A medula óssea é formada por componente mineralizado e componente celular – apenas a RM pode avaliar o último, que apresenta alterações extremamente dinâmicas. Este método permite detectar lesões puramente líticas, em estágio precoce, pouco vascularizadas, sendo superior no acompanhamento pós-tratamento. A RMCI possui maior eficácia na detecção e avaliação da resposta terapêutica (por exemplo, MMs, MOs),^{49,50,53} permitindo melhor diferenciação entre a última e avanço da doença, de difícil caracterização pela CO, devido ao fenômeno flare. Sua sensibilidade é semelhante à da PET/CT na avaliação medular e na caracterização de alterações focais, diferenciando lesões inativas tratadas daquelas em atividade.⁵⁴

Por constituir metodologia muito sensível, a RMCI pode induzir à realização desnecessária de exames subsidiários e biópsias. É importante mencionar que resultados atribuídos à metodologia estão diretamente relacionados à utilização do protocolo adequado, à realização das seqüências corretas e à experiência de quem interpreta os exames.

Comparada à PET/CT, a RMCI apresenta maiores sensibilidade (68 *versus* 59%), especificidade (83 *versus* 75%) e valor preditivo positivo (88 *versus* 75%), sendo superior na detecção de lesões pequenas e de doença difusa.⁵⁰

A RMCI é rápida, desprovida de radiação ionizante ou necessidade de contraste, além de ser econômica e bem tolerada.^{43,47,53,54} Soma-se o seu valor prognóstico, pela predição do risco de fratura, possibilitando tratamento profilático, com impacto na sobrevida.^{45,55,56}

Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons

A introdução da metodologia de imagem por emissão de pósitrons^{16,45,55,56} proporcionou um estadiamento muito mais preciso, demonstrando a atividade metabólica tumoral e facilitando a avaliação da resposta terapêutica.^{7,46}

A PET/CT utiliza radioisótopos submetidos à decomposição de emissões de pósitrons; um sofisticado anel detector identifica os fótons coincidentes, registrando a interação através de imagens. O radiofármaco mais empregado é a fluorodeoxiglicose marcada com Fluor-18 (FDG-F18), análoga à glicose. Seu metabólito não constitui substrato para enzimas glicolíticas, possibilitando quantificar seu metabolismo, similar ao da glicose nos tecidos, que apresenta alto consumo em inúmeras neoplasias. O Fluoreto-F18 possibilita o mapeamento de proliferações de matriz óssea, assim como o MDP-99mTc na CO – o íon fluoreto é incorporado à hidroxiapatita,

formando fluoroapatita. Este método permite detectar lesões primárias e secundárias em linfonodos, vísceras e/ou órgãos sólidos (exceto no sistema nervoso central, que apresenta consumo de glicose elevado). Tumores mais anaplásicos costumam apresentar taxas aumentadas de glicólise e de captação de FDG-F18 na comparação com neoplasias benignas ou malignas de baixo grau – existe forte correlação entre captação de FDG-F18 e grau histológico, com implicações prognósticas.⁹

O método é mais sensível na detecção de lesões líticas do que blásticas. A sensibilidade é de 91%,⁴⁸ com variabilidade significativa: 100% no osteossarcoma, 85,7% nas recidivas e 95% nas MOs.⁵⁵⁻⁵⁷ O FDG-PET é 95% sensível e 75% específico no diagnóstico de SPMs.⁹ Entretanto, alguns tumores benignos (lesões histiocíticas ou ricas em células gigantes) podem apresentar maior acúmulo de FDG.⁹

A sensibilidade é superior à da CO, possibilitando um diagnóstico mais precoce e preciso de MOs, principalmente pela resolução espacial (0,4 cm no PET e entre 1 e 1,5 cm na CO),^{9,55,58} com excelente desempenho na avaliação de envolvimento linfonodal e de lesões nas partes moles.^{55,58}

A PET/CT pode ser utilizada no estadiamento, no reestadiamento e no monitoramento da resposta terapêutica (queda expressiva na captação em bons respondedores, fortemente correlacionada às respostas histológicas).^{55,56,58} Ela permite ainda distinguir doença residual de lesões cicatríciais, impactando no manejo clínico.

Apesar da PET/CT ou PET/MRI com FDG-F18 captarem SMEs proporcionalmente à atividade biológica, elas possuem especificidade limitada – processos infecciosos e granulomatosos também apresentam alto consumo de glicose. Além disso, a PET/CT possui limitado contraste nas partes moles.⁵⁹

Uma metanálise⁵⁷ avaliou a performance da PET ou PET/CT no estadiamento de neoplasias musculoesqueléticas, demonstrando sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo de 96, 77, 88, 86 e 90%, respectivamente. Resultados falso-positivos ocorreram na sinovite vilonodular, no tumor de células gigantes tenossinovial, no hibernoma, na sarcoidose, na miosite ossificante, nos abscessos e processos inflamatórios; resultados falso-negativos ocorreram nos lipossarcomas mixoides, nos sarcomas fibromixoides, nos lipossarcomas bem diferenciados e nos tumores fusocelulares.

A PET/CT permite guiar biópsias para áreas metabolicamente ativas dos tumores, garantindo diagnóstico preciso^{9,16} e definindo uma terapêutica mais assertiva, particularmente nas lesões heterogêneas (condrossarcomas ou lesões com maior metabolismo glicolítico), que apresentam rápida mudança no padrão de imagem em resposta ao tratamento.

Como a PET/CT é cara e menos disponível, ela deve ser selecionada em cenários de exceção, confirmando lesões de maneira não invasiva, particularmente quando possa modificar a conduta terapêutica.

Ressonância Magnética por Emissão de Pósitrons

A PET/RM associa a emissão de pósitrons (PET) à RM, geralmente utilizando o FDG-F18. Ela é restrita, pelo custo e disponibilidade. No componente PET, ela apresenta as

características descritas associadas aos achados da RM, com exposição reduzida à radiação.⁶⁰ Ela permite melhor avaliação local e sistêmica do que outras metodologias, sendo superior à PET/CT na avaliação do sistema nervoso central, do fígado e da medula espinhal, sendo, porém, limitada no estudo do parênquima pulmonar.⁵⁹

O papel da PET/MRI no osteossarcoma não foi totalmente definido.^{55,59} Um estudo⁶⁰ demonstrou melhor definição da localização das lesões através deste método. Como o sarcoma de Ewing acomete mais frequentemente crianças, a PET/MRI é preferível à PET/CT na avaliação.

A PET/MRI parece bastante promissora, agregando informações sobre o perfil metabólico (PET) à excelente resolução (RM). São necessários mais estudos de custo-efetividade e alteração de desfechos para defini-la na rotina de investigação dos SMEs.⁵⁹

Considerações Finais

O conhecimento sobre as indicações das metodologias de imagem disponíveis para avaliação dos SMEs é fundamental para evitar a prescrição desnecessária de exames e definir o planejamento terapêutico mais adequado para cada situação clínica apresentada.

Suporte Financeiro

Não houve suporte financeiro de fontes públicas, comerciais, ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- Hwang S, Panicek DM. The evolution of musculoskeletal tumor imaging. *Radiol Clin North Am* 2009;47(03):435-453
- Ilaslan H, Sundaram M. Advances in musculoskeletal tumor imaging. *Orthop Clin North Am* 2006;37(03):375-391
- Caracciolo JT, Letson GD. Radiologic approach to bone and soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am* 2016;96(05):963-976
- Blay JY, Sleijfer S, Schöffski P, et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2014;50(04):679-689
- Klein MJ. Radiographic correlation in orthopedic pathology. *Adv Anat Pathol* 2005;12(04):155-179
- Guedes A, Oliveira MBR, Costa FM, Melo AS. Updating on Bone and Soft Tissue Sarcomas Staging. [Published online: 2020-09-30] *Rev Bras Ortop*. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710331?articleLanguage=pt>
- Bestic JM, Wessell DE, Beaman FD, et al. American College of Radiology ACR. Appropriateness Criteria®. Primary Bone Tumors (revised 2019). Reston, VA: American College of Radiology. Available from: arch.acr.org/docs/69421/Narrative/
- Pennington Z, Ahmed AK, Cottrill E, Westbroek EM, Goodwin ML, Sciubba DM. Systematic review on the utility of magnetic resonance imaging for operative management and follow-up for primary sarcoma-lessons from extremity sarcomas. *Ann Transl Med* 2019;7(10):225
- Kransdorf MJ, Bridges MD. Current developments and recent advances in musculoskeletal tumor imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17(02):145-155

- 10 Miller BJ, Avedian RS, Rajani R, et al. Musculoskeletal Oncology Research Initiative. What is the use of imaging before referral to an orthopaedic oncologist? A prospective, multicenter investigation. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(03):868–874
- 11 Nystrom LM, Reimer NB, Dean CW, Bush CH, Scarborough MT, Gibbs CP Jr. Evaluation of imaging utilization prior to referral of musculoskeletal tumors: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(01):10–15
- 12 Costa FM, Martins PH, Canella C, Lopes FPPL. Multiparametric MR imaging of soft tissue tumors and pseudotumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26(04):543–558
- 13 Stacy GS, Mahal RS, Peabody TD. Staging of bone tumors: a review with illustrative examples. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(04):967–976
- 14 Errani C, Kreshak J, Ruggieri P, Alberghini M, Picci P, Vanel D. Imaging of bone tumors for the musculoskeletal oncologic surgeon. *Eur J Radiol* 2013;82(12):2083–2091
- 15 Greenspan A, Jundt G, Remagen W. Differential diagnosis in orthopaedic oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
- 16 Fadul D, Fayad LM. Advanced modalities for the imaging of sarcoma. *Surg Clin North Am* 2008;88(03):521–537, vi
- 17 Sherman CE, O'Connor MI. Musculoskeletal tumor imaging: an orthopedic oncologist perspective. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17(02):221–226
- 18 Jordan DW, Becker M, Brady S, et al. American College of Radiology ACR. Appropriateness Criteria®. Radiation Dose Assessment Introduction (revised 2020). Reston, VA: American College of Radiology. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Appropriateness-Criteria/RadiationDoseAssessmentIntro.pdf>
- 19 Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, et al. State-of-the-art approach for bone sarcomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(01):5–15
- 20 Musculoskeletal Tumor Society. Systematic literature review on the use of imaging prior to referral to a musculoskeletal oncologist. Rosemont: Musculoskeletal Tumor Society; 2018
- 21 Miller BJ. Use of imaging prior to referral to a musculoskeletal oncologist. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(22):e1001–e1008
- 22 Mothiram U, Brennan PC, Lewis SJ, Moran B, Robinson J. Digital radiography exposure indices: A review. *J Med Radiat Sci* 2014;61(02):112–118
- 23 Nichols RE, Dixon LB. Radiographic analysis of solitary bone lesions. *Radiol Clin North Am* 2011;49(06):1095–1114, v
- 24 Guedes A, Baptista PPR, Santili C, Yonamine ES, Garcia HRP, Martinez EC. Wide resection and fibular transposition in the treatment of GCT on radius distal end. *Acta Ortop Bras* 2009;17(03):171–181
- 25 Patel DB, Matcuk GR Jr. Imaging of soft tissue sarcomas. *Linchuang Zhongliuxue Zazhi* 2018;7(04):35
- 26 Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(08):1204–1218
- 27 Oliveira MB, Mello FC, Paschoal ME. The relationship between lung cancer histology and the clinicopathological characteristics of bone metastases. *Lung Cancer* 2016;96(01):19–24
- 28 van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, et al; Dutch Bone Metastasis Study Group. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 2003;69(01):21–31
- 29 Colleran G, Madewell J, Foran P, Shelly M, O'Sullivan PJ. Imaging of soft tissue and osseous sarcomas of the extremities. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32(05):442–455
- 30 Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's primer. *Radiographics* 2020;40(01):153–162
- 31 Shankar PR, Davenport MS. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in stage 4 and 5 chronic kidney disease following group II gadolinium-based contrast agent administration: Subanalysis by chronic kidney disease stage. *Radiology* 2020;297(02):447–448
- 32 Costa FM, Canella C, Gasparetto E. Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 2011;49(06):1325–1358, vii–viii
- 33 Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol* 2010;11(01):92–102
- 34 Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010;256(02):348–364
- 35 Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4104–4109
- 36 Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(06):1622–1635
- 37 Gasparotti R, Pinelli L, Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. *Insights Imaging* 2011;2(03):335–347
- 38 Miwa S, Otsuka T. Practical use of imaging technique for management of bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci* 2017;22(03):391–400
- 39 Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3377–3383
- 40 Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(05):671–680
- 41 Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of soft tissue and bone. *Prog Tumor Res* 2016;43:128–141
- 42 Kneisl JS, Rosenberg AE, Anderson PM, et al. Part VIII Bone. In: Amin MB, Edge S, Greene Fet al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:469–486
- 43 Steffner RJ, Jang ES. Staging of bone and soft-tissue sarcomas. *J Am Acad Orthop Surg* 2018;26(13):e269–e278
- 44 Cates JM. Comparison of the AJCC, MSTs, and modified Spanier systems for clinical and pathologic staging of osteosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(03):405–413
- 45 Chang CY, Gill CM, Joseph Simeone F, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of 99 m-Tc-MDP bone scintigraphy and 18 F-FDG PET/CT for the detection of skeletal metastases. *Acta Radiol* 2016;57(01):58–65
- 46 Ell PJ, Gambhir S. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004
- 47 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(05):1133–1138
- 48 Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503–1513
- 49 Pasoglou V, Michoux N, Tombal B, Jamar F, Lecouvet FE. WbMRI to detect bone metastases: Critical review on diagnostic accuracy and comparison to other imaging modalities. *Clin Transl Imaging* 2015;3:141–157
- 50 Morone M, Bali MA, Tunariu N, et al. Whole-Body MRI: Current applications in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(06):W336–W349
- 51 Hochegger B. Whole-body magnetic resonance imaging: an effective and underutilized technique. *Radiol Bras* 2015;48(03):IX–X
- 52 Wilhelm T, Stieltjes B, Schlemmer HP. Whole-body-MR-diffusion weighted imaging in oncology. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 2013;184(10):950–958
- 53 Jacobs MA, Macura KJ, Zaheer A, et al. Multiparametric whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and ADC mapping for the identification of visceral and osseous metastases from solid tumors. *Acad Radiol* 2018;25(11):1405–1414

- 54 Barchetti F, Stagnitti A, Megna V, et al. Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(18):3770–3776
- 55 Behzadi AH, Raza SI, Carrino JA, et al. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in primary bone malignancies. *PET Clin* 2018;13(04):623–634
- 56 Eiber M, Takei T, Souvatzoglou M, et al. Performance of whole-body integrated 18F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions. *J Nucl Med* 2014;55(02):191–197
- 57 Etchebehere EC, Hobbs BP, Milton DR, et al. Assessing the role of 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of soft tissue musculoskeletal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(05):860–870
- 58 London K, Stege C, Cross S, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol* 2012;42(04):418–430
- 59 Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging* 2017;46(05):1247–1262
- 60 Martin O, Schaarschmidt BM, Kirchner J, et al. PET/MRI versus PET/CT for whole-body staging: results from a single-center observational study on 1,003 sequential examinations. *J Nucl Med* 2020;61(08):1131–1136