

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
CURSO DE CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

**RADIOVERTEBROPLASTIA PARA TRATAMENTO DE
NEOPLASIAS MALIGNAS ÓSSEAS DA COLUNA VERTEBRAL:
AVALIAÇÃO DA PROPOSTA E DA VIABILIDADE**

Rodrigo D'Alessandro de Macedo

Belo Horizonte
2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
CURSO DE CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

Rodrigo D'Alessandro de Macedo

**RADIOVERTEBROPLASTIA PARA TRATAMENTO DE
NEOPLASIAS MALIGNAS ÓSSEAS DA COLUNA VERTEBRAL:
AVALIAÇÃO DA PROPOSTA E DA VIABILIDADE**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Orientador: Prof. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte
2005

A meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, meu orientador, por acreditar e incentivar as idéias, apresentar desafios nessa trajetória e pelo esforço em me manter no rumo, respeitando meus posicionamentos e me instigando sempre a romper limites.

Aos dirigentes, professores e funcionários pela cordial convivência.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e companheirismo, entendendo e incentivando minha luta.

À Paty, pelo amor, carinho e apoio.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta etapa de minha vida profissional.

Finalmente aos meus pais, cujo apoio e compreensão permitiram que eu concluísse essa etapa tão importante da minha vida.

*A coisa mais indispensável a um homem é
reconhecer o uso que deve fazer do seu
próprio conhecimento.*

Platão

RESUMO

Metástase para o esqueleto é uma complicação comum em pacientes com câncer, sendo que a maioria acomete a coluna vertebral. O esqueleto axial é o terceiro local mais freqüente de metástase, após pulmão e fígado. A abordagem terapêutica é complexa, a depender de uma série de condições. Os tratamentos propostos para neoplasias malignas da coluna, freqüentemente envolvem a utilização de duas ou mais terapias. A vertebroplastia e a radioterapia têm indicações definidas, com complicações, vantagens e desvantagens em relação a outras propostas terapêuticas. A braquiterapia direcionada para a coluna vertebral é um procedimento que até então não tem descrição na literatura científica, e que teoricamente poderia ser utilizada para tratamento de lesões tumorais da coluna. A abordagem terapêutica proposta consiste no acoplamento de duas técnicas, a vertebroplastia e a braquiterapia com implantes de micro-sementes emissoras betas, definindo assim uma nova modalidade radioterápica: radiovertebroplastia. A associação da braquiterapia com a vertebroplastia teria um efeito potencial para o tratamento de pacientes. Espera-se que este protocolo poderá gerar o controle local da metástase, além da redução da dor e do reforço estrutural do corpo vertebral. O objetivo do trabalho foi avaliar através de estudos preliminares a viabilidade da técnica proposta. Esses constituíram da criação de um fantoma computacional, da simulação *in vitro* da vertebroplastia na coluna de porco em que se associou a hidroxiapatita ao polimetimetacrilato e da simulação do uso de Re-188 no fantoma criado aplicado ao método de Monte Carlo. O fantoma computacional representa um modelo antropomórfico-antropométrico da coluna vertebral. Este modelo de voxel, aplicado ao MCNP.5 (*Monte Carlo N. Particle Transport Code System*), estimou a dose absorvida em quatro regiões arbitrariamente definidas: no tumor, na região a 2 mm de profundidade em relação ao tumor no corpo vertebral, na superfície da medula e a 2 mm de profundidade da superfície da medula. Para a simulação, o material de implante foi um composto radiopaco radioativo contendo emissores betas distribuídos no corpo vertebral supostamente afetado pelo câncer. O radioisótopo Rênio-188 foi considerado. A avaliação da dose obtida nos tecidos sadios adjacentes é compatível com os níveis de tolerância aceitos como seguro para cada tecido. A simulação com o radionuclídeo Re-188, apresentou uma dose absorvida por unidade de radiação beta acumulada efetiva de 53,793 Gy/mCi na

região tumoral. As doses acumuladas na superfície e no interior da medula foram respectivamente de 1,2023 Gy/mCi e 0,0244 Gy/mCi. Assim sendo, as doses absorvidas obtidas na medula são inferiores às obtidas em protocolo de radioterapia megavoltagem externa padrão. A radiovertebroplastia é uma terapia cuja dose absorvida no tumor pode ser escalonada conforme a atividade injetada sendo desta forma superior a dose prescrita no protocolo de teleterapia. Em um experimento *in vitro*, realizou-se a inoculação de substância, na forma semi-pastosa, composta pelo: polimetilmetacrilato, material radiopaco (bário) e a hidroxiapatita (HA) no corpo vertebral de um porco sendo acompanhado por fluoroscopia. O preenchimento do corpo vertebral foi semelhante ao obtido pela técnica da vertebroplastia. Os resultados obtidos suportam a viabilidade da técnica da radiovertebroplastia. Também são abordadas as indicações, riscos potenciais, vantagens e desvantagens da técnica em relação à teleterapia megavoltagem.

Palavras-chave: Coluna vertebral; cirurgia; radioterapia; metástase na coluna.

ABSTRACT

Bone metastasis is a very common complication in patients with cancer, and most of them occur in the spine. Axial skeletal is the third most common area of metastasis occurrence, after lung and liver. Therapeutics approach is complex and depends on several conditions. Vertebroplasty and radiotherapy have specific indications, with complications, advantages and disadvantages in relation to other therapeutic approaches. The treatment of malignant disease in the spine often is accomplished by the use of two or more therapies. Radiotherapy and vertebroplasty can be used together. Braquitherapy in the spine is a procedure that is not yet mentioned in the scientific literature, and theoretically could be used on the treatment of spine's malignant lesions. The therapeutic approach proposed consists in the combined use of techniques, vertebroplasty and braquitherapy, resulting therefore in a new treatment option: radiovertebroplasty. The association with vertebroplasty could have a potential effect for the treatment of these patients. The goal of this protocol is to control metastasis locally, to reduce the pain and to reinforce the structural vertebral body. The objective was: evaluate the viability of the proposed protocol using preliminary researches. We created a computational model; made an *in vitro* simulation of vertebroplasty in a vertebral body of a pig, when we associated hidroxiapatita; and made a simulation with Re-188 in the spine computational model. This model is anthropomorphic-anthropometric model of lumbar spine. This voxel's model, connected to MCNP5 (Monte Carlo N. Particle Transport Code System), estimated the dose distribution in four pre-defined areas: in the tumor, 2 mm deeper than the tumor in the vertebral body, surface of the spinal cord and 2 mm deeper than the surface of the spinal cord. In order to get the simulation, the implanted material was an irradiated and radiopaco compound, with betas particles that were distributed in the vertebral body affected by the tumor. The radioisotope Re-188 was considered. Dose's evaluation obtained in healthy adjacent tissues was compatible with the levels considered safe for these tissues. The simulation with the radionuclide Re-188 showed an absorbed beta dose of 53,793 Gy/mCi in tumor area. The absorbed doses in the surface of the spinal cord and in 2mm deeper than the surface of spinal cord were respectively 1,2023 Gy/mCi and 0,0244 Gy/mCi. In this way, the absorbed doses in spine cord were inferior to the doses obtained in the protocol treatment with external standard

megavoltage radiotherapy. Radiovertebroplasty is a therapy that the absorbed dose in the tumor can be escalated according to the injected activity, therefore superior to the recommend dose in the teletherapy. In an *in vitro* research, the injection of a mixture was performed in semi-pasty form which consisted of: polimethymethacrylate, radiopaco material (bario) and hidroxiapatita in a vertebral body of a pig. The procedure was traced by radioscopy. The vertebral body filling was similar to the result obtained with vertebroplasty technique. The obtained results support the viability of the radiovertebroplasty technique. The indications, potential risks, advantages and disadvantages of this technique in relation to the megavoltage teletherapy were also discussed.

Key words: spine; surgery; radiotherapy; spine metastasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Paciente com história progressiva de câncer de células renais. (A) Radiografia de coluna lombo-sacra em perfil, sem evidência de lesão tumoral; (B) ressonância nuclear magnética, apresentando lesão extensa da coluna com compressão iminente da medula.....	27
Figura 2 -	Coluna vertebral e suas regiões: cervical, torácica, lombar e sacro-coccígena.....	29
Figura 3 -	Característica esquemática da vértebra lombar.	30
Figura 4 -	Cortes axiais da coluna lombar: (A) peça anatômica; (B) esquemática; (C) ressonância nuclear magnética.	31
Figura 5 -	Cortes longitudinais da coluna lombar: (A) peça anatômica; (B) ressonância nuclear magnética.	31
Figura 6 -	Ilustração do posicionamento da cânula sob orientação da radioscopia (A) vista em AP; (B) vista em perfil.	34
Figura 7 -	Imagem visualizando a inoculação do PMMA.	34
Figura 8 -	Decaimento Re-188.	48
Figura 9 -	Corte de ressonância nuclear magnética no sistema SISCODES.	50
Figura 10 -	Segmento vertebral no sistema SISCODES com os tecidos em cores específicas nos eixos axial, coronal e sagital.	51
Figura 11 -	Segmento vertebral no sistema SISCODES com os tecidos em cores específicas nos eixos axial, coronal e sagital, associado à suposta lesão tumoral no corpo vertebral L2.....	51
Figura 12 -	Imagem com corte sagital na interface gráfica do MCNP.5.	52
Figura 13 -	Imagem com corte axial na interface gráfica do MCNP.5.	52
Figura 14 -	(A) Materiais utilizados no procedimento: PMMA, sulfato de bário e HA; (B) instrumentação utilizada para a vertebroplastia: cânula com o trocâter inserido, trocâter e cânula separados e seringa injetora; (C) coluna de porco <i>in vitro</i>	54

Figura 15 -	Posicionamento da peça em ambiente cirúrgico, mostrando o uso da radioscopia para auxiliar a inoculação do composto.	55
Figura 16 -	Imagens obtidas durante a inoculação, observadas pela radioscopia nas incidências em (A) ântero-posterior, (B) perfil e (C) oblíqua.	55
Figura 17 -	Imagens radiográficas após a inoculação da mistura no corpo vertebral, na incidência em (A) ântero-posterior e (B) perfil.	56
Figura 18 -	Paciente de 53 anos com diagnóstico de mieloma múltiplo apresentando lesão em L2 e queixando-se de dor lombar. (A) Incidência em AP e (B) perfil.....	58
Figura 19 -	Pós-operatório imediato do paciente acima mostrando o PMMA com bário no interior do corpo. (A) Incidência em AP e (B) perfil.	58
Figura 20 -	Mesmo paciente seis meses após o tratamento. Reaparecimento da dor, com colabamento do corpo decorrente a destruição tumoral. (A) incidência em AP e (B) incidência em perfil.	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de metástase para a coluna de acordo com câncer.	21
Tabela 2 -	Propostas de tratamento para lesões metastáticas da coluna.	28
Tabela 3 -	Descrição da composição elementar, densidade de massa, ρ (kgm^{-3}), densidade do eletrônica.....	45
Tabela 4 -	Radiação do Rênio-188.	49
Tabela 5 -	Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para emissões betas do Re-188.	53
Tabela 6 -	Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para emissões de raios-gama do Re-188.	53
Tabela 7 -	Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para as emissões de raio-X do Re-188.....	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP	ântero-posterior
C	carbono
cc	centímetros cúbicos
cGy	centigray
cm ³	centímetros cúbicos
CT	<i>Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada)
g	grama
g/cm ³	gramas por centímetros cúbicos
Gy	gray
H	hidrogênio
h	hora
HA	hidroxiapatita
ICRU	<i>International Commission Radiation Unit</i> (Comissão Internacional de Unidades e Medidas Radiológicas)
J	joule
kgm	quilogrametro
M	radionuclídeo
MBq	megabecquerel
mCi	mili Curies
MCNP.5	<i>Monte Carlo N. Particle Transport Code System</i>
MeV	milhões de elétron-volts
mm	milímetro
MRI	<i>Magnetic Resonance Image</i> (ressonância nuclear magnética)
N	nitrogênio
NRI	Núcleo de Radiações Ionizantes
O	oxigênio
PMMA	polimetilmetacrilato
Re-188	Rênio-188
RNM	ressonância nuclear magnética

s	valor fornecido no voxel
seg/h	segundos por hora
SISCODES	Sistema Computacional para Cálculo Dosimétrico baseado em Código Estocástico
t	tempo

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	13
SUMÁRIO	15
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Apresentação	16
1.2. Objetivos	18
1.3. Motivação	18
2. ESTADO DA ARTE	20
2.1. Introdução	20
2.2. Anatomia da coluna vertebral	28
2.3. Vertebroplastia	31
2.3.1 <i>Técnica Cirúrgica</i>	33
2.3.2 <i>Complicações</i>	35
2.4. Radioterapia	36
3. MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.1. Desenvolvimento do modelo computacional	42
3.1.1 <i>Introdução</i>	42
3.1.2 <i>Descrição dos Procedimentos</i>	43
3.2. Desenvolvimento do modelo anatômico <i>in vitro</i>	46
3.2.1 <i>Introdução</i>	46
3.2.2 <i>Descrição dos procedimentos</i>	46
3.3. Simulação com material radioativo	47
3.3.1 <i>Características nucleares do radionuclídeo</i>	48
4. RESULTADOS	50
4.1. Resultados do modelo computacional	50
4.2. Resultado da simulação com o Re-188	53
4.3. Resultados do modelo anatômico	54
5. DISCUSSÃO	57
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	62
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	63

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO

Metástase para o esqueleto é uma complicação comum em pacientes com câncer (WALKER *et al.*, 2003), sendo que a maioria delas acomete a coluna vertebral (STEINMETZ, MEKHAIL e BENZEL, 2001). O tecido ósseo é o terceiro local mais freqüente de metástase estando atrás das lesões no pulmão e no fígado. Estudos de autópsia revelaram que a freqüência de metástases epidurais acomete cerca de 5% a 10% de todos os pacientes com câncer (SUNDARESAN *et al.*, 1990).

Os tumores primários mais freqüentes como causa de compressão medular são os da mama, do pulmão, da próstata e do sistema hematopoiético. A freqüência de neoplasias primárias de causa desconhecida está diminuindo devido ao desenvolvimento de novas modalidades propedêuticas que permitem diagnóstico acurado e precoce dos tumores primários (STEINMETZ, MEKHAIL e BENZEL, 2001).

Dor intratável e paresia causada por compressão medular ou radicular são as manifestações clínicas mais proeminentes das metástases da coluna (SUNDARESAN *et al.*, 1990).

A abordagem terapêutica das metástases é complexa e depende de uma série de fatores como, por exemplo, a condição clínica do paciente, a expectativa de sobrevida, o quadro clínico em relação à dor, o comprometimento neurológico e a rádio e químio-sensibilidade do tumor primário. Usualmente faz-se necessário uma abordagem multiprofissional para propiciar um tratamento mais coerente com as necessidades desses pacientes (WALKER *et al.*, 2003).

A vertebroplastia percutânea é um procedimento médico intervencionista, minimamente invasivo, que consiste na injeção de biomaterial no interior do corpo vertebral das regiões cervical, torácica e lombar objetivando a redução da dor, o aumento da resistência e da estabilidade do corpo vertebral (AMAR *et al.*, 2001). Esta técnica descrita em 1984, por Deramond *et al.* (1998), na França, foi usada inicialmente para o tratamento de hemangiomas do corpo vertebral. A seguir teve sua indicação ampliada para outras lesões que acometem o corpo vertebral tais como fraturas por osteoporose, mielomas e metástases (AMAR *et al.*, 2001; KAUFMANN *et al.*, 2001; DERAMOND *et al.*, 1998).

A radioterapia é outra forma de tratamento freqüentemente utilizada nas lesões metastáticas. O mecanismo de alívio da dor após radioterapia não é bem definido. O alívio precoce com terapia de meio corpo (*half body*) é tão rápido que é improvável que esteja relacionado com a destruição de células tumorais. Já o alívio tardio é durável e está provavelmente relacionado à destruição de células tumorais. A irradiação externa produz alguma cicatrização e reossificação em 65% a 85% das lesões líticas em ossos não fraturados (MATSUBAYASHI *et al.*, 1987).

Os dois procedimentos acima citados têm indicações definidas com complicações, vantagens e desvantagens em relação às outras propostas terapêuticas.

Os tratamentos propostos para neoplasias malignas da coluna vertebral freqüentemente envolvem a utilização de duas ou mais terapias. A vertebroplastia e a radioterapia são procedimentos que podem ser utilizados de forma conjunta. Alguns centros utilizam como protocolo a associação dessas técnicas obtendo resultado satisfatório com relação à analgesia e ao controle local da doença (MURRAY, BRUELS e LINDBERG, 1974).

A associação da braquiterapia com a vertebroplastia teria efeito potencial no tratamento das metástases. No entanto a segurança e eficácia dos métodos devem ser avaliadas antes de se propor esta modalidade terapêutica.

1.2. **OBJETIVOS**

- 1 Estudar a viabilidade de associação da técnica de vertebroplastia com a braquiterapia a ser aplicada em pacientes com metástases na coluna vertebral.
- 2 Desenvolver um modelo de voxel da coluna vertebral com características antropométricas e antropomórficas para fins de dosimetria das radiações.
- 3 Avaliar a viabilidade do instrumental de vertebroplastia para a inoculação da substância composta por: polimetilmetacrilato (PMMA) na forma semipastosa, hidroxapatita (HA) e material radiopaco (bário) por meio de técnica percutânea. Utilizando-se a coluna vertebral de porco como modelo de fantoma *in vitro*, em ambiente cirúrgico e com monitoração fluoroscópica.
- 4 Realizar uma simulação dosimétrica com o Rênio-188 e obter as doses acumuladas em pontos relevantes na região da coluna.
- 5 Comparar os resultados obtidos com a teleterapia convencional.
- 6 Discutir a viabilidade da braquiterapia na coluna para tratamento de neoplasias malignas que acometem o corpo vertebral.

1.3. **MOTIVAÇÃO**

A metástase na coluna é uma enfermidade que causa grande sofrimento para o paciente devido à dor, ao risco de danos neurológicos e às complicações que podem advir desse quadro. O cuidado com esse paciente deve ser multidisciplinar, pois diversas condições devem ser abordadas. A cura permanente da neoplasia primária é uma meta pouco provável de ser atingida. Assim sendo o objetivo principal do tratamento é a melhora da qualidade de vida ao paciente, propiciando alívio da dor e prevenindo dano neurológico e assim possibilitando uma maior sobrevida.

Milhares de pacientes são acometidos por essa afecção. Como o controle da doença primária tem propiciado mais tempo de vida aos portadores

de tumores ósseos metastáticos, a perspectiva é a de que mais pacientes necessitem de um controle local da doença.

Os métodos terapêuticos disponíveis são: a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia. As indicações dependem de várias condições e muitas vezes não existe unanimidade quanto ao tratamento proposto.

A vertebroplastia é uma técnica utilizada há alguns anos com resultados satisfatórios. Ela propicia melhora da dor em cerca de 80% dos pacientes. O procedimento tem indicações apropriadas e apresenta como vantagem ser uma técnica percutânea, rápida e de baixa morbidade e mortalidade.

Freqüentemente após a vertebroplastia o paciente é submetido à radioterapia. Os procedimentos não são exclusivos e podem potencializar os resultados quando usados conjuntamente.

De frente a tal situação, a utilização da braquiterapia em conjunto com a vertebroplastia pode trazer benefícios aos pacientes com metástases na coluna vertebral.

2. ESTADO DA ARTE

2.1. INTRODUÇÃO

Quarenta por cento dos pacientes com câncer avançado desenvolvem metástases visceral ou óssea durante o curso de sua doença. Pacientes com mais de quarenta anos são especialmente vulneráveis, pois essa faixa etária corresponde ao pico de incidência de carcinomas, mielomas e linfomas (ADSOURIAN, 1997). Entre os pacientes adultos nos Estados Unidos, os tumores de pulmão, próstata, mama, tireóide, renal e gastrointestinal respondem pela vasta maioria de metástases para a coluna (CONSTANS *et al.*, 1983).

Metástases ósseas são complicações freqüentes em pacientes portadores de câncer. Nos adultos elas ocorrem em especial nos ossos constituídos de medula vermelha, sendo as vértebras, os locais de freqüente acometimento. Outros sítios de metástases no tecido ósseo são a pelve, as costelas, o fêmur proximal, o úmero, a escápula, o esterno e o crânio (HOSONO *et al.*, 1995).

Em geral, 5 a 10% dos pacientes com câncer desenvolvem metástase para a coluna durante o curso da doença. Aproximadamente 18 000 pacientes nos Estados Unidos são diagnosticados anualmente com metástases vertebrais; homens são afetados mais freqüentemente que as mulheres (3:2) (CONSTANS *et al.*, 1983). Taxas de metástases disseminadas para a coluna variam de acordo com o tumor primário de origem. A tabela 1 demonstra a distribuição de acordo com a neoplasia primária. Entre as mulheres, câncer de mama responde por aproximadamente 54% de todas as metástases para a coluna (GILBERT *et al.*, 1978). As localizações mais freqüentes do tumor na coluna vertebral, em ordem decrescente, são: vértebra (85%), espaço

paravertebral (10-15%), intradural/intramedular (8%) e espaço epidural (<5%). Metástases são detectadas em locais múltiplos e não contíguos na coluna em 10 a 38% dos pacientes. Entre pacientes com tumores primários outros que o câncer de mama, o prognóstico piora se mais de uma lesão epidural é encontrada (GILBERT *et al.*, 1978).

Tabela 1 - Distribuição de metástase para a coluna de acordo com câncer.

Tumor primário	% do total de metástases vertebrais (2748 casos)	Prevalência óssea na doença avançada (%)	Prevalência para a coluna na doença avançada (%)	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida em 5 anos (%)
Mama	21.0	65-75	16.5-37.0	24	20
Próstata	7.5	65-90	9.2-15.0	40	25
Pulmão	14.0	30-45	12-15	<6	<5
Rim	5.5	20-30	3.0-6.5	6	10
Gastrointestinal	5.0	—	4.7	—	—
Tireóide	2.5	60	4	48	40
Melanoma	—	14-55	1-2	<6	<5

Fonte: Drury, 1964.

A biologia do câncer primário dita a apresentação, tratamento e prognóstico. Paraplegia pode ocorrer agudamente (dentro de 48 horas) decorrente ao carcinoma broncogênico metastático, linfoma e tumores renais. Câncer de mama, ao contrário tende a desenvolver com um curso mais lento e indolente. O prognóstico em geral para os pacientes com metástases de pulmão e gastrointestinal é sombrio, mesmo quando comparado com pacientes com câncer de mama ou próstata em estágio avançado. Esta disparidade é particularmente relevante para considerações cirúrgicas, nas quais três a seis meses de expectativa de vida é geralmente aceito como indicação importante para intervenção cirúrgica (HECHT *et al.*, 2003).

Câncer de pulmão é responsável por 150000 mortes por ano nos Estados Unidos e um terço de todas as mortes por câncer. Aproximadamente 65% dos pacientes com tumor de pulmão desenvolvem metástases ósseas (JEMAL *et al.*, 2002).

Nos Estados Unidos, 198 000 homens são diagnosticados como portadores de câncer de próstata a cada ano. Apesar da disponibilidade de métodos diagnósticos, o câncer de próstata permanece a segunda causa mais freqüente de óbito relacionada a câncer no mundo ocidental. Apesar de mais de 30% dos homens acima de 50 anos apresentar câncer de próstata, apenas 9% desenvolve a doença clínica (BUBENDORF, 2000). O prognóstico é principalmente determinado pelas metástases. Câncer de próstata é o segundo, após câncer de pulmão como causa de compressão medular por metástase em homem (JEMAL *et al.*, 2002).

Câncer de mama é o câncer mais freqüente entre mulheres e foi responsável por 40 000 óbitos nos Estados Unidos em 2002. Cinquenta a 70% das pacientes desenvolve metástases ósseas no curso de sua doença, com a coluna sendo o local preferencial. Em 20 a 25% dos casos, as lesões na coluna são o primeiro e o único local de doença metastática. A coluna lombar é o local mais freqüente, seguido da região torácica, cervical e segmentos sacrais. Lesões líticas ocorrem em cerca de 50%, blásticas em 13% e mistas em 38% dos pacientes. Em pacientes com lesões metastáticas confinadas aos ossos, a progressão da doença ou novas lesões desenvolvem nos locais ósseos em 60% dos pacientes. Lesões tumorais podem causar dor, fratura, hipercalcemia, falência da medula óssea e comprometimento neurológico (JEMAL *et al.*, 2002).

Tumor de tireóide é responsável por aproximadamente 1,5% de novos tumores nos Estados Unidos. Apesar do adenocarcinoma de tireóide apresentar uma taxa de mortalidade de 57 a 75% (aproximadamente 1 000 mortes por ano nos Estados Unidos), é um dos tumores com a mais elevada taxa de cura se detectado em fase precoce. Metástase de adenocarcinoma de tireóide é raro (0,6% tumores em homens e 1,6% tumores em mulheres). Metástase óssea foi detectada em aproximadamente 9% dos pacientes, sendo a coluna o primeiro local em 54% dos pacientes. A taxa de dez anos de sobrevida é de 35% do diagnóstico inicial e de 13 a 27% quando metástases são detectadas (JEMAL *et al.*, 2002).

Cerca 33 000 novos casos de tumores renais foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2002. Metástases de tumores renais têm sido detectadas 20 anos ou mais após a primeira apresentação. Apesar dos tumores renais corresponderem apenas a 2,5% de todos os novos casos de câncer diagnosticados, é o quarto tipo mais prevalente de metástase para a coluna (10% do total). Aproximadamente 50% das metástases ósseas se desenvolvem na coluna. A maioria das lesões ocorre no segmento torácico ou lombar. Metástases para a coluna são causas mais prováveis de causarem déficit neurológico que as metástases vertebrais dos tumores de mama, pulmão ou próstata. Tumor renal é o câncer primário mais freqüente em pacientes que se apresentam com déficit neurológico secundário a metástase de localização primária desconhecida. Sobrevida média depende do grau do tumor, tipo celular e estadiamento. A detecção de metástases ósseas implica uma sobrevida média de 2 a 12 meses, dependendo da saúde em geral, do número de metástases e do período desde a nefrectomia (JEMAL *et al.*, 2002).

Tumores gastrointestinais responderam por 132 000 óbitos nos Estados Unidos em 2002. Metástases ósseas tendem a desenvolver tardiamente no curso da doença. Como as metástases pulmonares, os tumores metastáticos gastrointestinais apresentam um prognóstico sombrio (JEMAL *et al.*, 2002).

A Sociedade Americana de Câncer estima que em 2003, foram 14 600 novos casos de tumor de células plasmáticas (1% de todos os tumores e 10 900 mortes (CANCER SOCIETY, 2004). A incidência de tumores de células plasmáticas aumenta com a idade, com o pico de incidência na sexta e sétima década (KYLE, 2001).

O mieloma múltiplo é atualmente um câncer incurável. Com a terapia convencional, somente 5% obtém resposta completa. Resultados mínimos na sobrevida têm sido observados nos últimos 20 a 30 anos. A média de duração da resposta inicial é de 18 meses, com a sobrevida média de 36 meses (KYLE, 2001). As manifestações mais comuns são: dor óssea (68%), infecções (12%) e fadigabilidade fácil. O exame de sangue usualmente revela anemia,

trombocitopenia ou granulocitopenia. Hipercalcemia ocorre em 50% dos pacientes (WASSEREN, 2004).

Plasmocitomas solitários ou lesões ósseas ou de partes moles localizadas respondem por 2 a 10% do total de tumores de células plasmáticas. Acometem mais freqüentemente corpos vertebrais ou ossos da pelve. O mieloma por fim se desenvolve na maioria dos pacientes com plasmocitoma solitário do osso (DIMOPOULOS *et al.*, 2000; FRASSICA *et al.*, 1989), mesmo que a longa sobrevida garanta tratamento primário agressivo.

A ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna deve fazer parte da propedêutica de plasmocitoma para ajudar a afastar mieloma oculto. RNM da coluna em mieloma pode mostrar maior extensão da doença que não é evidente em radiografias convencionais e ser particularmente útil em áreas de dor persistente e na detecção de compressão eminente da medula (LUDWIG *et al.*, 1987).

A prevalência de metástases na coluna provavelmente aumentará substancialmente, refletindo a melhora nos métodos de detecção, maior sobrevida e o envelhecimento da população (GERSZTEN e WELCH, 2000).

A região torácica é a mais freqüentemente acometida (70%), seguida da lombar (20%) e da cervical (10%). Oitenta por cento das metástases vertebrais acometem o corpo (GOKASLAN *et al.*, 1998). A metade posterior do corpo vertebral é geralmente a primeira a ser acometida, enquanto a metade anterior, os pedículos e as massas laterais são acometidos em fases mais avançadas do processo da doença à medida que o processo de destruição cortical avança.

As mínimas necessidades biológicas requeridas para as metástases são: células competentes, uma via de disseminação anatômica e um microambiente receptivo. Células cancerosas devem se destacar do tumor primário, migrar em vasos sangüíneos ou linfáticos, evadir o mecanismo imune de defesa, extravasar para o local alvo, reimplantar no novo ambiente e reassumir a proliferação (MOLLABASHY e SCARBOROUGH, 2000; MUNDY e YONEDA, 1995; WOODHOUSE, CHUAQUI e LIOTTA, 1997). A capacidade de metastizar parece ocorrer espontaneamente entre as células tumorais e a base

genética permanece desconhecida. Mundy e Yoneda (1995) mostraram que menos de 1% das células tumorais circulantes sobrevive para proliferar em locais distantes.

Os tumores podem disseminar por extensão direta, via canais linfáticos ou através de rotas hematogênicas. Apesar de linfangiografia óssea detectar canais linfáticos na vértebra, a maioria das metástases vertebrais ocorre por disseminação hematogênica. As trabéculas ósseas da vértebra são especialmente atrativas para o alojamento e desenvolvimento do êmbolo metastático (SPJUT *et al.*, 1971).

Uma vez que o tumor tenha metastizado para a vértebra, ele pode localmente disseminar para vértebras adjacentes. A dura-máter, a qual se torna espessada na presença do tumor, parece ser uma barreira efetiva para a disseminação do tumor (HARRINGTON, 1986).

Os portadores de metástase na coluna usualmente necessitam de tratamento para aliviar a dor intratável e o comprometimento medular resultado de compressão direta do tumor, da retropulsão de fragmentos vertebrais ou de cifose grave (GOKASLAN *et al.*, 1998).

As neoplasias não são invadidas e, dessa forma, não são diretamente dolorosas. Nas metástases vertebrais, com exceção da dor radiculomedular, a dor localizada é devida, pelo menos parcialmente, à fratura óssea e à reação das estruturas nervosas do tecido ósseo remanescente ao efeito de massa do tecido neoplásico (WEILL *et al.*, 1996).

Crítérios de risco para fraturas da coluna não foram desenvolvidos apesar de as fraturas da coluna vertebral, por lesões neoplásicas, ocorrerem mais freqüentemente que as fraturas dos ossos longos. A queixa mais comum em pacientes com metástase vertebral é a dor, sendo o comprometimento neurológico encontrado em apenas alguns pacientes (GILBERT *et al.*, 1978).

Três tipos de dor são encontrados em pacientes com metástase vertebral: a dor local, a dor axial e a dor radicular. A dor local é constante e geralmente não melhora com o decúbito ou piora com o movimento. Estudos de imagem em pacientes com dor local revelam aumento do corpo vertebral sem evidência de colapso da vértebra ou deformidade da coluna. A causa da

dor é atribuída ao estiramento periosteal do corpo vertebral pela massa tumoral. A dor axial na coluna é causa significativa de morbidade. Trata-se de uma dor mecânica resultante de anormalidades estruturais na coluna. Este tipo de dor piora com o movimento e é aliviado com o decúbito. Estudos de imagem em pacientes com dor axial revelam colapso do corpo vertebral e/ou deformidade na coluna. Estabilização da coluna é geralmente efetiva no alívio da dor. Radioterapia não traz alívio da dor desses pacientes. Dor radicular é relacionada à compressão de raiz nervosa. Esta dor é usualmente constante, mas pode ser melhorada ou piorada com o movimento. A distribuição da dor ocorre de acordo com o dermatomo e é associada com disestesia. Dependendo da causa da compressão, a raiz nervosa pode necessitar de descompressão cirúrgica, de químico e/ou radioterapia, nos casos de tumores químico ou rádio-sensíveis. Algumas metástases, como as de pulmão, linfoma e câncer renal, podem apresentar com déficit neurológico indolor (GOKASLAN *et al.*, 1998).

Apesar de menos de 1% de tumores da coluna apresentarem compressão medular aguda, cerca de 5% dos pacientes com câncer desenvolveram sintomas de metástases epidurais, caracterizadas por dor nas costas (90%) e fraqueza muscular (80%). Estudos de autópsia revelam evidência de compressão medular epidural em 10% dos pacientes com câncer avançado (BRIHAYE *et al.*, 1988). Sessenta por cento dos pacientes com câncer, apresentando-se com queixa de dor localizada nas costas associada à lesão do corpo vertebral, demonstram evidência mielográfica de compressão medular. Esse percentual aumenta para 90% se radiculopatia também estiver presente. Dez por cento dos casos de compressão medular não originam diretamente do tumor ósseo vertebral, mas estão relacionados à penetração do forâmen intervertebral pela massa tumoral para-vertebral (BRIHAYE *et al.*, 1988).

Fraqueza, usualmente nos membros inferiores, pode tornar aparente meses ou mesmo anos após o início da dor e raramente é o primeiro sintoma. Cerca de 70% dos pacientes manifestam fraqueza clínica quando o diagnóstico correto é realizado. Disfunção sensorial assim como queixas esfínterianas são queixas raras (KAGAN, 2004).

A sensibilidade da radiografia tradicional é limitada pelo requerimento físico de destruição de 30 a 50% do trabecular ósseo antes da lesão ser detectada (EDELSTYN, GILLESPIE e GREBBEL, 1967). Em até 60% dos pacientes, com compressão medular por neoplasia, a radiografia é normal. O primeiro achado de comprometimento vertebral é geralmente visto na radiografia em ântero-posterior: “piscadela da coruja”, que representa a perda unilateral do anel do pedículo corresponde à destruição do córtex do pedículo, usualmente pelo tumor invadindo o corpo vertebral propriamente. A figura 1 ilustra o exame radiográfico e de ressonância de um mesmo paciente, sendo que na radiografia não se evidencia lesão tumoral, enquanto a ressonância apresenta lesão extensa com compressão da coluna.

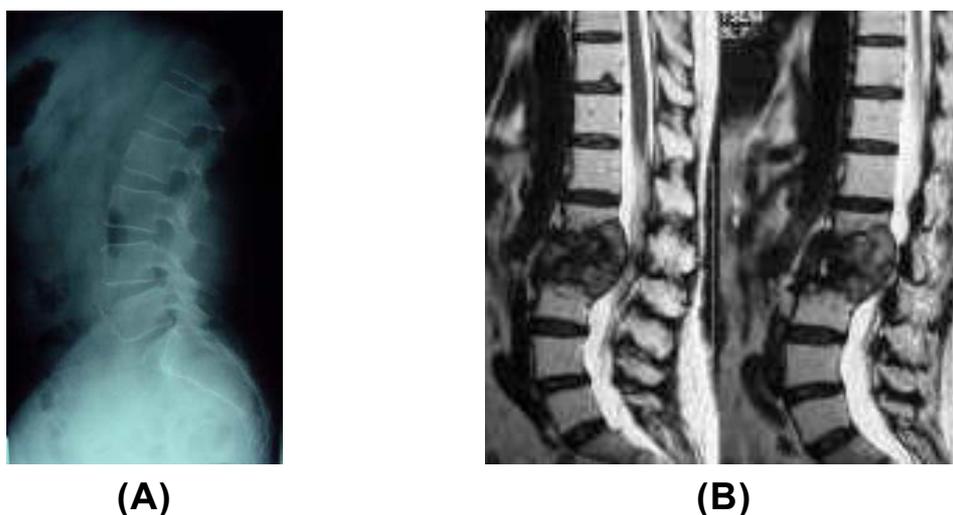


Figura 1 - (A) Radiografia de coluna lombo-sacra em perfil; (B) ressonância nuclear magnética.

Fonte: Acervo do autor.

Poucos estudos publicados comparam diretamente o tratamento de pacientes com doenças metastáticas na coluna. Entretanto, princípios gerais foram desenvolvidos, como mostra a tabela 2. Cirurgia, como no caso de uma lesão metastática isolada, raramente pode ser curativa, mas na maioria dos casos, o tratamento pode ser adequado para minimizar a morbidade. Existem poucas indicações cirúrgicas absolutas para o tratamento de pacientes terminais. Radioterapia e quimioterapia ainda são consideradas tratamentos

“conservadores”, mas essa tendência tem se modificado gradualmente à medida que as técnicas e os resultados cirúrgicos melhoram (BYRNE, 1992).

Tabela 2 - Propostas de tratamento para lesões metastáticas da coluna.

Modalidade de tratamento	Indicações Relativas
Radioterapia	Rádio-sensibilidade, sem instabilidade ou compressão medular;
Cirurgia seguida de radioterapia	Fratura patológica com instabilidade óssea e/ou compressão medular; Tumores rádio-resistentes com déficit neurológico; Tecido tumoral desconhecido após não detecção em biópsia;
Cirurgia	Compressão medular inicial ou recorrente em local irradiado; Não resposta a rádio ou quimioterapia ou tumores rádio-resistentes;
Quimioterapia	Tumores químio-responsivos em pacientes pediátricos; Tratamento adjuvante em adultos; Compressão inicial/recorrente por tumores sensíveis em local de irradiação ou cirurgia previa.

Fonte: FULLER, HEISS, OLDFIELD, 1997.

2.2. ANATOMIA DA COLUNA VERTEBRAL

A coluna vertebral consiste de sete vértebras cervicais, doze torácicas, cinco lombares, cinco vértebras sacrais fundidas e três a cinco segmentos vertebrais coccígenos fundidos, os quais juntos servem para suportar o corpo e proteger a medula vertebral (VACCARO, 1997). A figura 2 ilustra, de forma esquemática, essa distribuição.

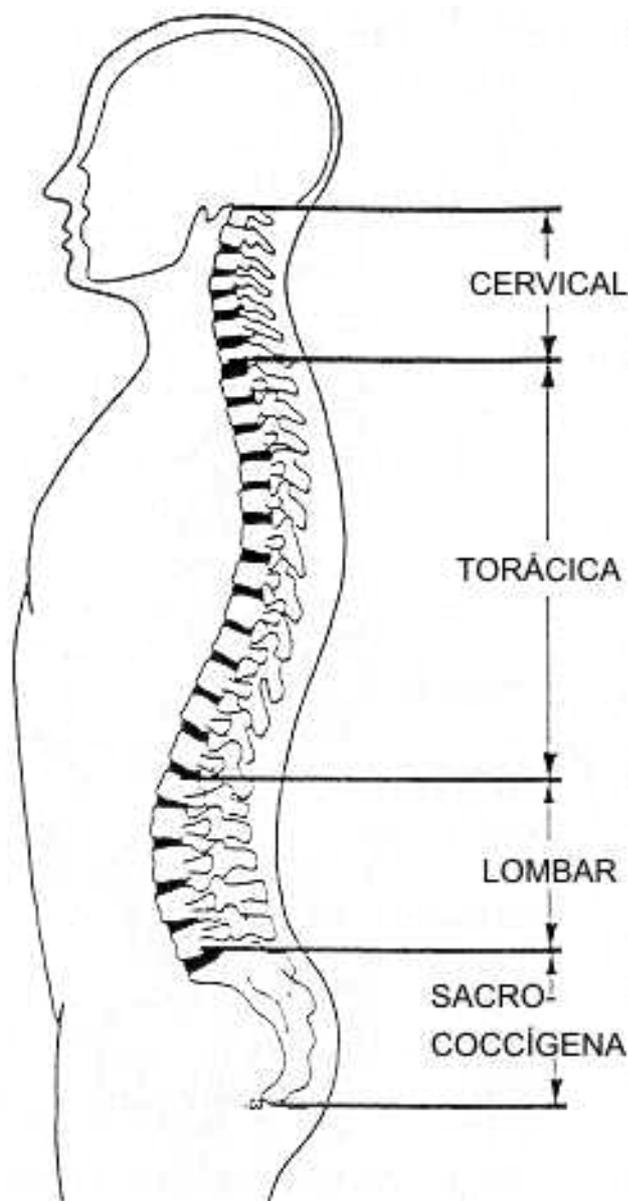


Figura 2 - Coluna vertebral e suas regiões: cervical, torácica, lombar e sacro-coccígena.

Fonte: Adaptado de VACCARO, 1997.

As vértebras lombares apresentam uma configuração larga e pesada. Os corpos são maiores transversalmente do que no sentido ântero-posterior. As três últimas vértebras lombares tendem a ter menor altura anteriormente do que posteriormente e desta forma, levemente achatadas, como vista de perfil. Os pedículos são maciços e exibem um sulco vertebral superior raso e um sulco vertebral inferior profundo. Os processos transversos são longos e

delicados, sendo achatados na direção ântero-posterior. As lâminas estão direcionadas caudalmente às suas conexões com os pedículos. Os processos espinhosos são largos e maciços com um aumento de espessura na ponta. Os processos articulares superiores iniciam na junção da lâmina e do pedículo e têm nas suas bordas posteriores um processo mamilar. A superfície articular do processo articular superior localiza medialmente e para trás. Na vértebra adjacente, eles tendem a ser mais posteriormente e menos medialmente. O processo articular inferior é essencialmente a imagem em espelho do processo articular superior em relação a sua orientação conforme mostrado nas figuras 3, 4 e 5 (DE PALMA e ROTHMAN, 1970).

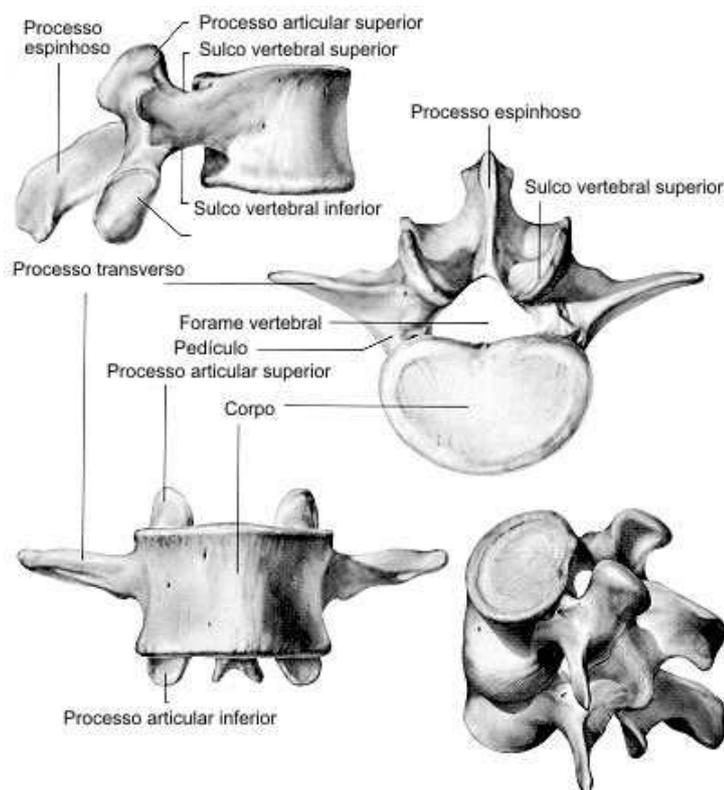


Figura 3 - Característica esquemática da vértebra lombar.

Fonte: Adaptado de DE PALMA e ROTHMAN, 1970.

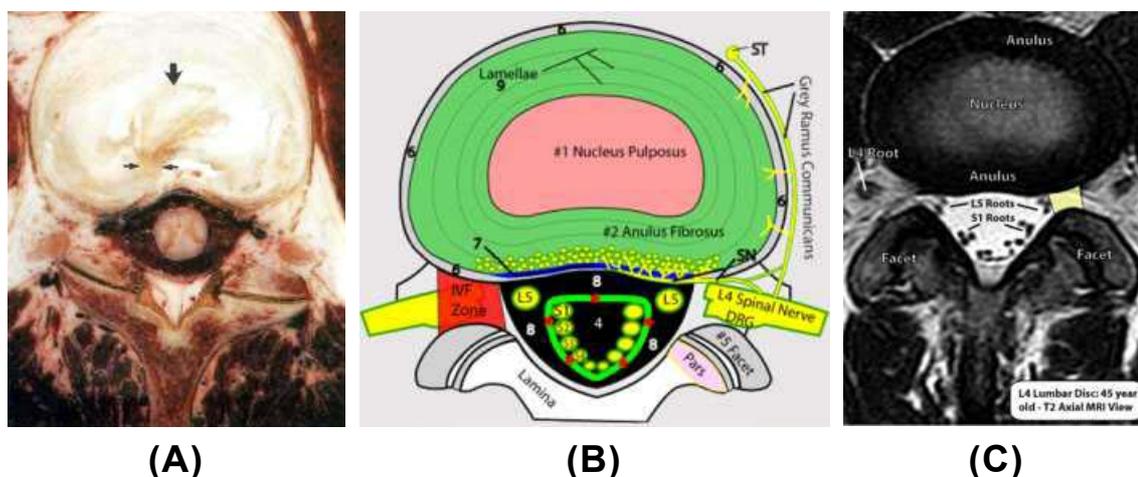


Figura 4 - Cortes axiais da coluna lombar: (A) peça anatômica; (B) esquemática; (C) ressonância nuclear magnética.

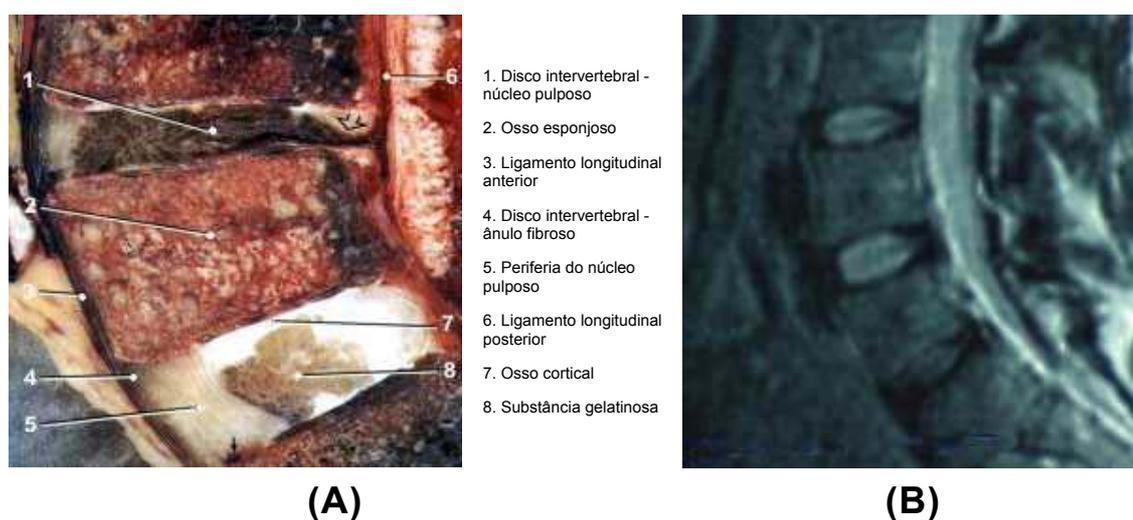


Figura 5 - Cortes longitudinais da coluna lombar: (A) peça anatômica; (B) ressonância nuclear magnética.

2.3. VERTEBROPLASTIA

A vertebroplastia percutânea é um procedimento radiográfico intervencionista, minimamente invasivo, que consiste na injeção de biomaterial no interior do corpo vertebral objetivando a redução da dor e o aumento da resistência do corpo vertebral (AMAR *et al.*, 2001).

O procedimento foi descrito em 1984, por Deramond *et al.* (1998) na França, inicialmente para o tratamento de hemangiomas do corpo vertebral.

Teve a seguir sua indicação ampliada para outras lesões que acometem as vértebras, tais como as fraturas por osteoporose, os mielomas e as lesões metastáticas (AMAR *et al.*, 2001; KAUFMANN *et al.*, 2001; DERAMOND *et al.*, 1998).

O mecanismo do efeito paliativo da dor na vertebroplastia não é bem elucidado. A injeção de PMMA mecanicamente reforça o corpo vertebral e pode reduzir a dor por meio da diminuição da compressão, da deformidade ou dos micromovimentos subseqüentes (DERAMOND *et al.*, 1998).

Outros pesquisadores têm proposto que o calor gerado pela polimerização exotérmica do PMMA lese as terminações nervosas dentro da vértebra e nos tecidos circunvizinhos (HOSONO *et al.*, 1995; DEAN, ISON e GISHEN, 2000). Concordando com essa teoria, estudos *pos-mortem* sugerem que a temperatura dentro do corpo vertebral após a injeção do PMMA é suficiente, em magnitude e duração, para causar lesão térmica do tecido neural intraósseo, mas não para lesar à medula espinhal e as raízes nervosas (HOSONO *et al.*, 1995). Outros autores acreditam que o potencial mecanismo de lesão é a liberação de monômeros que podem ser tóxicos ao tecido nervoso (HOSONO *et al.*, 1995; DERAMOND *et al.*, 1999). Necrose térmica e efeitos tóxicos do monômero podem responder pelo efeito antitumoral. PMMA é tóxico às células quando não está completamente polimerizado. Desta forma, o PMMA é provavelmente uma substância anticancerígena, com efeito relativamente semelhante ao álcool. Isto pode explicar a raridade de recorrência local após vertebroplastia e a diminuição na secreção de metanefrina em pacientes com metástases de feocromocitoma (WEILL *et al.*, 1996).

São considerados candidatos a vertebroplastia, os pacientes com lesão osteolítica de corpo vertebral resultante de metástase, mieloma, hemangioma vertebral e de lesão por osteoporose, de acordo com os seguintes critérios:

- O corpo vertebral não pode estar totalmente destruído, devendo possuir no mínimo 1/3 de sua altura original (WEILL *et al.*, 1996).
- Hemangioma de comportamento clínico e/ou radiológico agressivo.
- Dor grave e incapacitante, resistente ao uso de analgésicos.

- Progressão da deformidade e aumento da dor por lesões osteolíticas de corpo vertebral.

O procedimento está contra indicado na presença de infecção e nos distúrbios de coagulação não compensados. Ressalva deve ser feita nas lesões que apresentam destruição da parede posterior devido ao risco aumentado de complicações (WEILL *et al.*, 1996).

Tendo sido a vertebroplastia percutânea a opção de tratamento escolhida, exames neuro-radiológicos são obrigatórios para avaliação da extensão da lesão, da localização correta do processo osteolítico, do grau de envolvimento do pedículo, do diâmetro do canal e dos forâmens de conjugação.

Tratamentos complementares tais como a descompressão cirúrgica, a radioterapia, a estabilização dentre outros devem ser considerados em associação com a vertebroplastia de acordo com a condição física do paciente, a expectativa de vida do paciente e a evolução da doença de base.

2.3.1 Técnica Cirúrgica

De acordo com a preferência do cirurgião e das condições clínicas do paciente, o procedimento pode ser feito com anestesia geral ou anestesia local e sedação.

Realiza-se pequena incisão cutânea para facilitar a entrada do fio guia que é posicionado obrigatoriamente sob controle radioscópico, após correta localização do corpo vertebral. A figura 6 apresenta o posicionamento da cânula e do trocâter no corpo vertebral, com o auxílio da radioscopia.

O acesso pode ser por via transpedicular, ântero-lateral, intercostal ou pósterio-lateral, dependendo do nível de lesão, da presença de fusão posterior da vértebra, do grau de destruição do pedículo e da preferência do cirurgião.

Venografia intra-óssea pode ser realizada previamente para determinação das características de fluxo do corpo vertebral e identificação de anomalias vasculares no espaço epidural, vertebral ou das veias paravertebrais.

Aproximadamente 2,5 a 8 centímetros cúbicos (cc) de material são injetados no corpo vertebral sob cuidadoso controle radioscópico o que permite identificar a indesejável injeção do material no espaço epidural ou na veia cava inferior. A figura 7 apresenta a inoculação do PMMA associado ao material radiopaco (bário) no corpo vertebral. Na imagem em perfil, cuidado em especial deve ser tomado para o eventual extravasamento do material para fora do corpo (AMAR *et al.*, 2001).



Figura 6 - Ilustração do posicionamento da cânula sob orientação da radioscopia (A) vista em perfil; (B) vista em antero-posterior.

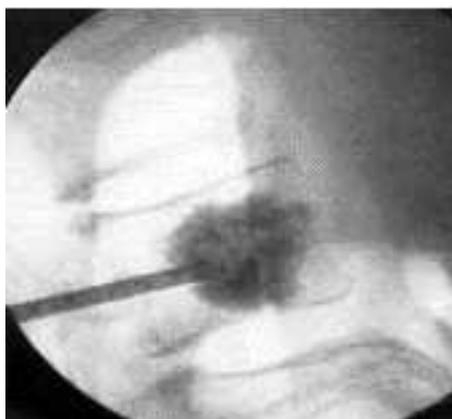


Figura 7 - Imagem visualizando a inoculação do PMMA.

Caso o preenchimento do corpo vertebral tenha sido insuficiente, nova injeção de material pode ser realizada, por punção contralateral. Neste caso, deve-se aguardar 90 minutos entre uma injeção e outra. O procedimento deve ser interrompido caso seja detectado extravasamento do biomaterial para o canal, o forâmen ou para as veias paravertebrais (KAUFMANN *et al.*, 2001).

Após o procedimento o paciente deve permanecer em repouso por um período de três horas podendo a seguir ter alta hospitalar.

O uso de analgésicos e antiinflamatórios, assim como cobertura antibiótica e repouso relativo nas 48 horas após o procedimento são medidas utilizadas em vários serviços (AMAR *et al.*, 2001).

2.3.2 Complicações

Apesar do baixo nível de complicações da vertebroplastia percutânea, deve-se ficar atento aos seguintes riscos potenciais:

- sangramento no local da punção (geralmente solucionado com simples compressão do local);
- piora temporária da dor e febre como reação da temperatura gerada pela polimerização do biomaterial;
- infecção;
- lesão de raízes nervosas ou da medula por extravasamento inadequado de contraste, com potencial risco de paralisia e/ou radiculopatia;
- fístula líquórica;
- passagem do biomaterial para o sistema venoso com embolia pulmonar.

Tais complicações podem ser facilmente evitadas com a correta seleção de pacientes, cuidados prévios, controle da injeção por radioscopia e adequado treinamento do operador (KAUFMANN *et al.*, 2001).

A vertebroplastia percutânea é tradicionalmente realizada com PMMA, com diferentes características de volume, de radiopacidade e diferentes viscosidades. Novos biomateriais, que promovam melhor biointegração com componentes ósseos, que permitam estímulo de osteoindução, que apresentem menos produção de calor nas reações de polimerização e que sejam mais fluídos para facilitar a injeção de material no corpo vertebral estão sendo desenvolvidos por vários pesquisadores objetivando resultados mais

fisiológicos, biocompatíveis e com maior potencial osteogênico (MATHIS *et al.*, 2001).

Recentemente a hidroxiapatita (HA), um cimento biocompatível e osteocondutivo, tem sido usada como alternativa ao PMMA. Estudos demonstraram que a HA apresenta a mesma rigidez angular que o PMMA (COTTEN *et al.*, 1998; HITCHON *et al.*, 2000).

A vertebroplastia percutânea no tratamento de lesões osteolíticas tem apresentado resultados promissores com baixo nível de complicações e com resposta positiva em torno de 80% dos casos (Weill *et al.*, 1996). Apesar de sua recente introdução no arsenal terapêutico ela deve ser considerada alternativa razoável de tratamento pelo baixo nível de complicações. Pelo fato de poder ser utilizada em associação com outros procedimentos como a quimioterapia, a radioterapia e a laminectomia posterior, a vertebroplastia pode evitar a necessidade de uma abordagem cirúrgica radical e de maior morbidade para os pacientes já debilitados pela doença de base.

2.4. RADIOTERAPIA

Radioterapia paliativa é aplicada na coluna em 19% dos tratamentos realizados no programa de radiação oncológica paliativa (*Oncology Program - Palliative Radiation*) do Hospital Princesa Margaret, em Toronto. Existe grande interesse em pesquisas direcionadas à questão do fracionamento na analgesia das metástases ósseas. A maioria dos estudos concluiu que não há diferença significativa em termos de alívio da dor entre cursos curtos de radioterapia com frações de doses relativamente grandes e os longos cursos usando dose acumulada maior em pequenas frações (BARTON *et al.*, 2002). Estudos randomizados têm mostrado que doses variando de 8Gy (Gy é a unidade de dose absorvida, que representa energia depositada por unidade de massa, em valor numérico-Joules/kg) em dose única e 30Gy em dose fracionada em 10 aplicações são igualmente efetivas no alívio da dor. Entretanto, uma dose única de 4Gy é menos efetiva que de 8Gy em um mês de seguimento, sugerindo uma relação dose-resposta para frações únicas abaixo de 8Gy. O mecanismo

envolvido no alívio da dor óssea pela radiação não é claro, e a dose precisa recebida pela metástase vertebral pode não ser importante em termos de analgesia. Grande parte das radiações paliativas é prescrita em campo único posterior direto (HOSKIN *et al.*, 1992).

Em um estudo de 15 pacientes na Universidade da Florida, Mendenhall, Thar e Million, (1980) fizeram uma revisão retrospectiva da literatura e sugeriram que a dose de radiação de 40Gy foi suficiente para o controle local de lesões ósseas em pacientes com tumores de células plasmáticas.

A maioria dos estudos randomizados de radioterapia para tratamento de dor óssea define a profundidade do campo para a coluna, mas poucos definem a energia dos fótons. Há muita variação entre os estudos em dose de radiação empregada fazendo com que a comparação dos resultados seja difícil. De forma não surpreendente, na prática clínica, há grande variação na dose, número de frações, energia de fótons e profundidade da prescrição na radiação paliativa na coluna (HOSKIN *et al.*, 1992).

Um estudo recente no Reino Unido relata que a prática da prescrição na radioterapia paliativa depende do treinamento. As prescrições mais comuns foram 8Gy em fração única ou 20Gy em cinco frações, usando Co 60, 4 ou 6MV (CRELLIN, MARKS e MAHER, 1989).

Muitas relações dose-tempo têm sido utilizadas: 30Gy em dez frações em duas semanas, 15Gy em três frações em três dias seguidas por quatro dias de repouso e adicional 15Gy em cinco frações em cinco dias, 8Gy em fração única e 20Gy em cinco frações (KAGAN, 1996). Pacientes são mantidos em uso de esteróides e realiza-se a diminuição da dose dos mesmos em duas semanas após o término da radioterapia.

Irradiação de campo localizado fornece taxa de alívio da dor de 80% a 90%, mas os pacientes freqüentemente necessitam de retratamento para lesões aparentemente novas ou para sintomas recorrentes no mesmo local. O objetivo da radioterapia para metástases ósseas é prevenir ou aliviar os sintomas ou disfunção para o restante de tempo de vida do paciente. Com o tratamento atual cerca de 1/3 dos pacientes com metástase óssea

assintomática desenvolverão fratura ou compressão de raiz nervosa ou medular. Para a maioria dos pacientes que obtém melhora ou alívio da dor após radioterapia, o alívio dura cerca de 2/3 do tempo de vida. No entanto, de 10% a 30% dos pacientes nunca obtém alívio (MARANZANO e LATINI, 1995). Em artigos publicados de séries observacionais ou testes clínicos, a ausência de sintomas até o óbito é relatada para poucos sobreviventes de longo prazo (cerca de 10%) e a maioria dos pacientes sobrevive para desenvolver dor recorrente (MARANZANO e LATINI, 1995).

Deambulação é o fator pré-tratamento mais importante para a resposta e o fator pós-tratamento mais importante para sobrevida. Maranzano e Latini (1995) avaliaram 275 pacientes, 125 dos quais receberam somente irradiação. A média de sobrevida após tratamento, para pacientes deambulantes, foi de quase 12 meses, ao passo que para os não deambulantes girou em torno de um mês.

São efeitos colaterais específicos da radioterapia para as lesões da coluna (KAGAN, 1996):

- Mielopatia raquitínica transitória – é um quadro reversível e pode manifestar-se dentro de dois a seis meses após a radioterapia. Um achado clássico é o sinal de Lhermitte – é a sensação de choque irradiado para mãos e pés quando o pescoço é flexionado. Acredita-se que esse fenômeno é relacionado com a desmielinização transitória do segmento medular tratado. Esta síndrome geralmente dura poucas semanas, não necessita de tratamento e não é relacionada com a mielite crônica progressiva.
- Mielopatia crônica progressiva ou tardia – pode ocorrer meses ou anos após a radioterapia. A mielopatia é permanente e caracteriza-se por sinais e sintomas neurológicos progressivos. Pacientes desenvolvem por fim perda total do controle esfinteriano, motor e sensorial. A latência é bimodal com picos de 13 meses e 29 meses.

Estima-se que a tolerância da medula, historicamente, seja de 45Gy (em frações de 1,8Gy a 2Gy) ou 30Gy (em frações de 3Gy). A incidência de mielopatia com dose fracionada (1,8 a 3Gy) é inferior a 0,2%, com dose de

50Gy é de 0,5% e com dose acima de 60Gy de 1% a 5%. A dose necessária para causar 50% de mielopatia é de 68Gy a 73Gy (KAGAN, 1996).

Gainor e Buchert (1983) relataram que doses maiores que 30Gy são prejudiciais à cicatrização óssea em ossos longos. Já Matsubayashi *et al.* (1987) observaram que pacientes com sobrevivência maior que 6 meses obtiveram cicatrização óssea depois de receberem doses maiores que 40Gy. Nesse estudo identificaram também que 85% dos pacientes com compressão epidural medular têm metástase vertebral, mas que somente 5% dos pacientes com metástase vertebral desenvolvem compressão medular ou de raiz neurológica. A maioria das ocorrências de compressão medular é resultado de uma fratura ou crescimento da massa tumoral. A radioterapia pode reduzir a massa tumoral, porém o problema mecânico permanece e usualmente requer tratamento cirúrgico (KAGAN, 1996).

Com o uso da radioterapia convencional (20Gy a 25Gy) em oito a dez frações, Garmatis e Chu (1978) observaram melhora em 75% dos pacientes com uma duração média de nove meses. Salazar *et al.* (1986) observaram melhora em 73% dos pacientes com o uso de dose não fracionada de radioterapia de 6Gy a 8Gy. Com a vertebroplastia Weill *et al.* (1996) obtiveram 74% de melhora evidente, 22% de melhora moderada e 4% não tiveram melhora. Os resultados da vertebroplastia quanto ao alívio da dor são comparáveis aos da radioterapia. Dois a dez dias são necessários para a melhora com a radioterapia não fracionada e, uma a duas semanas, para a radioterapia fracionada. Oitenta por cento dos pacientes tratados com vertebroplastia apresentaram melhora em 24 horas e foram capazes de levantar no dia seguinte ao procedimento. Alguns autores consideraram que a recorrência de dor está mais relacionada com a formação de novas lesões do que com a falta de sucesso da técnica.

Um procedimento cirúrgico deve ser considerado para fratura-luxação, paraplegia de início agudo, lesões rádio-resistentes e ausência de resposta a esteróide. Pacientes com instabilidade da coluna, fragmentos ósseos retropulsados ou colapso completo do corpo vertebral com mielopatia não se beneficiam de radiação apenas (KAGAN, 1996).

A técnica de radioterapia usualmente é realizada da seguinte maneira: a dose em termos de profundidade é calculada de 5 a 6 cm na região cervico-torácica e 8 a 10 cm na área lombo-sacra. Simulação radiológica em perfil demonstrou que vértebras lombares baixas (cauda eqüínea) podem ser mais profundas: 8 a 10 cm e que em crianças é mais superficial. O volume do tumor deve incluir a vértebra afetada. Nem o volume alvo, nem a dose é padrão de centro para centro. A técnica mais comum é aplicar um campo posterior. Entretanto, campos opostos podem ser preferidos. Campos laterais têm sido indicados para a coluna cervical para proteção da orofaringe. Se há massa paraespinal associada, o tamanho do portal deve ser aumentado para mais de 8 cm do tamanho usual. Também, se a massa principal se estende anteriormente a profundidade deve ser maior que a superfície do corpo vertebral (RATANATHARATORN, POWERS e TEMPLE, 2004).

Fótons são mais disponíveis para irradiação do canal vertebral e da vértebra. A escolha de elétrons deve ser feita de forma muito cuidadosa. Por exemplo, se 20-MeV elétrons são usados no pescoço com um diâmetro ântero-posterior de 9 cm após uma laminectomia, a medula irá receber 95% e a dose de tumor mínima para a vértebra será de 80%, entretanto se o processo espinhoso estiver intacto, a dose mínima do tumor será de 50% e se o diâmetro ântero-posterior do pescoço for maior que 9 cm a dose será de 0%. Cobalto ou radioterapia megavoltagem com 6MV fótons irá fornecer aproximadamente 85% da dose para o canal medular e uma dose vertebral de 70%. Com fótons, a atenção ao pulmão é importante, especialmente com portal posterior amplo ou dois portais oblíquos (KAGAN, 1996).

Devido a grande prevalência de portadores de neoplasias na coluna vertebral, há necessidade urgente de reavaliar as estratégias de abordagem neste grupo de pacientes pelas seguintes razões:

- Dor secundária a metástases é a síndrome dolorosa que mais comumente necessita de tratamento em pacientes com câncer.
- Pacientes com metástase óssea predominantemente têm sobrevida mais longa que pacientes com metástase visceral.

- Pacientes com metástase óssea tem sintomas mais graves e tornam-se sintomáticos mais precocemente no curso clínico que pacientes com metástases para o pulmão e o fígado.
- Complicações de metástase óssea são comuns (ocorrendo em até 1/3 dos pacientes que desenvolvem metástase óssea inicial) e produz alta morbidade.
- Há elevação na incidência de metástases ósseas porque a sobrevivência dos pacientes é maior como resultado do tratamento efetivo dos tumores primários e de outras metástases.
- O cuidado desse grupo de pacientes é pouco integrado.
- Há necessidade de redução dos gastos do tratamento tanto em termo de esforço do paciente quanto do custo econômico.
- Há necessidade de tratamento efetivo da dor com menor número de recidivas do quadro algico.

Vertebroplastia e radioterapia não são tratamentos exclusivos. Ao contrário eles devem ser considerados procedimentos complementares (WEILL *et al.*, 1996). Murray, Bruels e Lindberg (1974) e Salazar *et al.* (1986) demonstraram que o sucesso da radioterapia em células cancerosas não é afetado pela presença de cimento acrílico e que a qualidade mecânica do cimento não é modificada pela irradiação.

A combinação de vertebroplastia e radioterapia é benéfica uma vez que se obtêm efeitos aditivos em relação a quadro algico do paciente. As terapias conjuntamente não comprometem as qualidades isoladas dos procedimentos e fornecem aumento da estabilidade vertebral e diminuição da chance de crescimento tumoral (MURRAY, BRUELS e LINDBERG, 1974).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. *DESENVOLVIMENTO DO MODELO COMPUTACIONAL*

3.1.1 Introdução

Um dos objetivos deste trabalho foi desenvolver um modelo computacional, com base na anatomia da RNM da coluna lombar de um indivíduo arbitrário a fim de se identificar a dosimetria para a técnica proposta (radiovertebroplastia). Utilizou-se o código SISCODES (Sistema Computacional para Cálculo Dosimétrico baseado em Código Estocástico), um programa em desenvolvimento no grupo de pesquisa Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI), do Departamento de Engenharia Nuclear (DEN).

O sistema SISCODES é um sistema computacional para cálculo de dose e simulação de radioterapias, de fácil utilização, que deve auxiliar no planejamento do tratamento radioterápico. O SISCODES usa o modelo de planejamento computacional 3D tal qual definido no International Commission Radiation Unit - ICRU-50 (ICRU-50, 1993). O SISCODES utiliza o código Método de Monte Carlo - MCNP para o cálculo do plano de tratamento. O sistema tem arquitetura cliente/servidor, utilizando a Internet como canal de comunicação para que os processos computacionalmente de alto desempenho, principalmente o cálculo estocástico - MCNP.5 (Monte Carlo N. *Particle Transport Code System*), possam ser executados em computadores mais rápidos, melhorando consideravelmente o tempo de resposta do sistema e minimizando os custos de implantação e manutenção do mesmo (TRINDADE, 2004).

3.1.2 Descrição dos Procedimentos

Procedimento 1

Foram obtidas imagens de RNM ponderadas em T2 com cortes axiais com espessura de 5 mm, de três níveis consecutivos da coluna lombar (L1, L2 e L3), todos com características imaginológicas normais.

Procedimento 2

Estas imagens foram escaneadas corte a corte e desta maneira transferidas para o sistema computacional (código SISCODES) que está sendo desenvolvido no Departamento de Engenharia Nuclear.

Após tal procedimento, todas as imagens foram centralizadas e colocadas em um mesmo enquadramento, de modo tal que as distâncias das figuras até as margens laterais, superiores e inferiores fossem as mesmas. O enquadramento das imagens teve como objetivo garantir que o ponto central fosse o mesmo para todas as imagens. O propósito desse procedimento foi criar um programa que agrupasse as imagens da RNM e construir uma estrutura volumétrica tridimensional, capaz de reproduzir três segmentos da coluna lombar (respectivamente L1; L2 e L3) de aspecto o mais realístico possível usando um programa somatório de imagens. Nesta reconstrução volumétrica, os segmentos da coluna foram estudados em sua totalidade.

Procedimento 3

Utilizando o programa SISCODES e a barra escalonada, identificada à direita dos cortes de RNM, cada tecido foi relacionado a um tom da escala de cinza.

À luz dos conhecimentos de anatomia de RNM, específica da coluna, cada estrutura foi identificada de tal forma que cada pixel selecionado de um determinado tecido foi relacionado a um grau de cinza em uma escala já existente no NRI. A partir daí, foi dado a cada tecido ou estrutura, de forma aleatória, uma determinada cor, criada no programa Photoshop®, gerando dessa maneira uma imagem de RNM colorida, onde cada corte de RNM retrata as estruturas anatômicas por cores e não por graus de cinza. O modelo passou, assim a ser em cores e não preto-e-branco.

Nessa etapa, o importante foi identificar cada estrutura tecidual, separá-las uma das outras, por atribuição a cada uma delas de uma cor definida, sem deixar nenhum pixel sem definição. Além disso, para garantir um destaque suficiente entre duas estruturas teciduais contíguas, foram utilizadas cores contrastantes.

Após o processo descrito acima, foram obtidas as seções coloridas do modelo, onde cada tecido apresenta-se com sua cor específica. Novamente, as imagens então coloridas foram tratadas pelo programa SISCODE, sendo alinhadas uma a uma, centralizadas e corrigidas individualmente, afim de que nenhum pixel ficasse fora de seu lugar anatomicamente correto.

Como cada cinco cortes axiais da RNM formavam uma vértebra consideramos arbitrariamente que o tamanho médio da vértebra fosse de 25 mm. Portanto a imagem foi copiada no SISCODES 25 vezes para obtermos intervalos de 1 mm. No caso dos discos intervertebrais, utilizamos o mesmo processo e consideramos o tamanho médio como 10 mm.

Construímos, portanto um modelo composto por três vértebras, denominado L1, L2 e L3 e dois discos intervertebrais D1 e D2. O programa SISCODES permite uma visualização do modelo nos três planos (axial, sagital e coronal).

Procedimento 4

Foi avaliada a composição química de cada tecido, devidamente identificados e individualizados pelo método computacional descrito. Foram consideradas as estruturas que compõem o segmento estudado: osso vertebral cortical, osso vertebral esponjoso, medula vertebral, músculo para-vertebral e psoas, artéria aorta, veia cava, tecido gorduroso, pele e ar. Utilizando-se a tabela de composição química dos diversos tecidos do corpo humano, foi dada a densidade e a composição química percentual em peso de cada tecido, referendado por sua cor específica. Para esse estudo, utilizou-se a tabela da ICRU-44 (*International Commission Radiation Unit- Body Tissue Compositions*), avaliando-se, dessa maneira, a quantidade relativa dos principais elementos químicos, presentes em cada tecido estudado. Segue-se abaixo a referida tabela 3.

Tabela 3 - Descrição da composição elementar, densidade de massa, ρ (kgm^{-3}), densidade do eletrônica.

Elemento de composição (porcentagem por massa)							
Tecido	H	C	N	O	Outros	ρ (kgm^{-3})	n_o ($\text{m}^{-3} \times 10^{26}$)
Tecido Adiposo Adulto # 2	11,4	59,8	0,7	27,8	0,1 Na; 0,1 S; 0,1 Cl	950	3180
Média de tecido Adulto ICRU-44 (feminino)	10,6	31,5	2,4	54,7	0,1 Na; 0,2 P; 0,2 S; 0,1 Cl 02 K	1020	3390
Sangue (aorta, v. ilíaca) Adulto # 2	10,2	11,0	3,3	74,5	0,1 Na, 0,1 P; 0,2 S; 0,3 Cl	1060	3510
Esqueleto-osso cortical Adulto	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1 Na; 0,2 Mg; 10,3 P; 0,3 S, 22,5 Ca	1920	5950
Esqueleto-osso esponjoso	8,5	40,4	2,8	36,7	0,1 Na, 0,1 Mg, 3,4 P; 0,2S; 0,2 Cl; 0,1 K; 7,4 Ca	1180	3840
Cérebro-Medula vertebral Adulto	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2 Na; 0,4 P; 0,2 S; 0,3 Cl; 0,3 K	1040	3460
Músculo (Esquelético) Adulto	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1 Na; 0,2 P; 0,3 S; 0,1 Cl; 0,4 K	1050	3480
Esterno (Adulto)	10,5	41,4	3,4	43,9	0,1 P; 0,2 S; 02 Cl; 0,2 K; 0,1 Fe	1030	3420
Costelas (Adulto)	6,4	26,3	3,9	43,6	0,1 Na; 0,1 Mg; 0,6 P, 0,3 S; 0,1 Cl; 0,2 K; 13,1 Ca	1410	4500
Pele Adulto	10,0	20,4	4,2	64,5	0,2 Na; 0,1 P; 0,2 S; 0,3 Cl; 0,1 K	1090	3600
Água	11,2	-	-	88,8		1000	3340

Fonte: GRIFFITH *et al.*, 1978.

Procedimento 5

Foi estabelecido de forma arbitrária uma região tumoral no corpo vertebral de L2 e definido a sua cor em azul.

Procedimento 6

O modelo obtido foi transferido para o código MCNP.5, onde será realizado o estudo dosimétrico.

3.2. DESENVOLVIMENTO DO MODELO ANATÔMICO IN VITRO

3.2.1 Introdução

Com a criação de um modelo anatômico, *in vitro*, cria-se a possibilidade de realização simulada da técnica proposta em ambiente cirúrgico, os quais já são utilizados na vertebroplastia.

A formação de macroagregados com a hidroxiapatita (HA) foi demonstrada em tese anterior (LIMA, 2002). Com o modelo anatômico avaliamos se a adição da HA ao PMMA altera o aspecto radiográfico e a técnica da vertebroplastia.

3.2.2 Descrição dos procedimentos

Procedimento 1

Obtivemos a coluna vertebral de um porco. Foi retirada a pele, o tecido subcutâneo, a musculatura que envolve o tecido ósseo. Ficando, portanto apenas a estrutura óssea, ligamentar e os discos. A coluna do porco foi escolhida pela sua relativa semelhança com a humana e pela facilidade de obtenção.

Procedimento 2

Foram obtidos os materiais usualmente utilizados na vertebroplastia (kit de vertebroplastia): cânula, trocâter, martelo, PMMA e bário. Associamos a hidroxiapatita pela possibilidade de formação de macroagregados com sementes radioativas.

A hidroxiapatita é uma biocerâmica que não tem ausência de toxicidade local ou sistêmica e ausência de resposta tipo corpo estranho ou de infecções. Estas características podem ser explicadas pela natureza química deste material que é formado basicamente por íons de cálcio e fosfato que participam do equilíbrio iônico entre o fluido biológico.

Procedimento 3

Em ambiente cirúrgico e com a utilização de fluoroscopia, realizamos a técnica de vertebroplastia acrescida da associação da hidroxiapatita ao PMMA e ao bário. O procedimento foi documentado com fotografias digitais. A técnica descrita foi semelhante à descrita anteriormente para vertebroplastia.

3.3. SIMULAÇÃO COM MATERIAL RADIOATIVO

Utilizou-se o Re-188 para simulação do modelo computacional, para avaliar a dosimetria em quatro pontos arbitrariamente escolhidos no modelo computacional (tumor, superfície da medula, vértebra esponjosa a 2 mm do tumor e medula com 2 mm de profundidade). Serão obtidos valores de doses absorvidas geradas pelas emissões de partículas betas. Entretanto, tais valores são gerados pelo MCNPem MeV/t, onde t representa transformação ou emissão. O mesmo será feito para as emissões de raios gama e raios-X. Foi avaliada a massa do voxel escolhido para cada ponto de referência e de acordo com a densidade do tecido previamente conhecida foi possível converter a energia absorvida MeV/t em taxa de dose cGy/s - mCi e avaliada a dose acumulada Gy/mCi no período de 10 meias vidas. Utilizou-se das seguintes expressões para fazer esta conversão:

$$\text{Taxa de dose (cGys/s-mCi)} = s (\text{MeV/g-t}) \times 0,592$$

onde s representa o valor gerado pelo MCNP5 para cada voxel MeV/t dividido pela massa do voxel, logo MeV/g-t. Este valor representa a energia depositada por unidade de massa por unidade de emissão na fonte.

A dose acumulada é obtida integrando no tempo a taxa de dose. Esta decai pelo fator $\exp((- \ln 2 / \text{meia-vida}) \times \text{tempo})$. Isso significa que estaremos operando a seguinte expressão:

$$\text{Dose acumulada} = \text{somatório (Taxa de dose} \times \exp((- \ln 2 / \text{meia-vida}) \times \text{tempo})).$$

O somatório acima é avaliado no tempo inicial (zero) até um valor muito grande, por exemplo 10 vezes a meia vida, 170hrs. Assim, a dose acumulada pode ser expressa através da seguinte fórmula:

$$\text{Dose acumulada} = s \text{ (MeV/g-t)} \times 0,592 \times 1,44 \times 17\text{h} \times 3600 \text{ seg/h}$$

onde 0,592 auxilia na conversão de MeV/g-t através de $3,7 \cdot 10^7 \text{ t/s-mCi} \times 1,6 \times 10^{-10} \text{ (J/kg)/t}$ vezes 100, convertendo a unidade MeV/g-t para cGy/seg-mCi. Assim, o valor 0,592 é utilizado para a mudança de unidades. O valor $1,44 \times$ meia-vida, isto é 17 horas, representa o resultado do cálculo da taxa de dose integrada no tempo de zero a infinito. Este cálculo é conhecido da literatura. O fator 3600 seg/h é utilizado para converter de unidades de segundos para hora.

3.3.1 Características nucleares do radionuclídeo

A figura 8 e a tabela 4 demonstram as emissões de partícula betas, raios-gama e raios-x, do decaimento do Re-188, seus respectivos percentuais de emissão e energia.

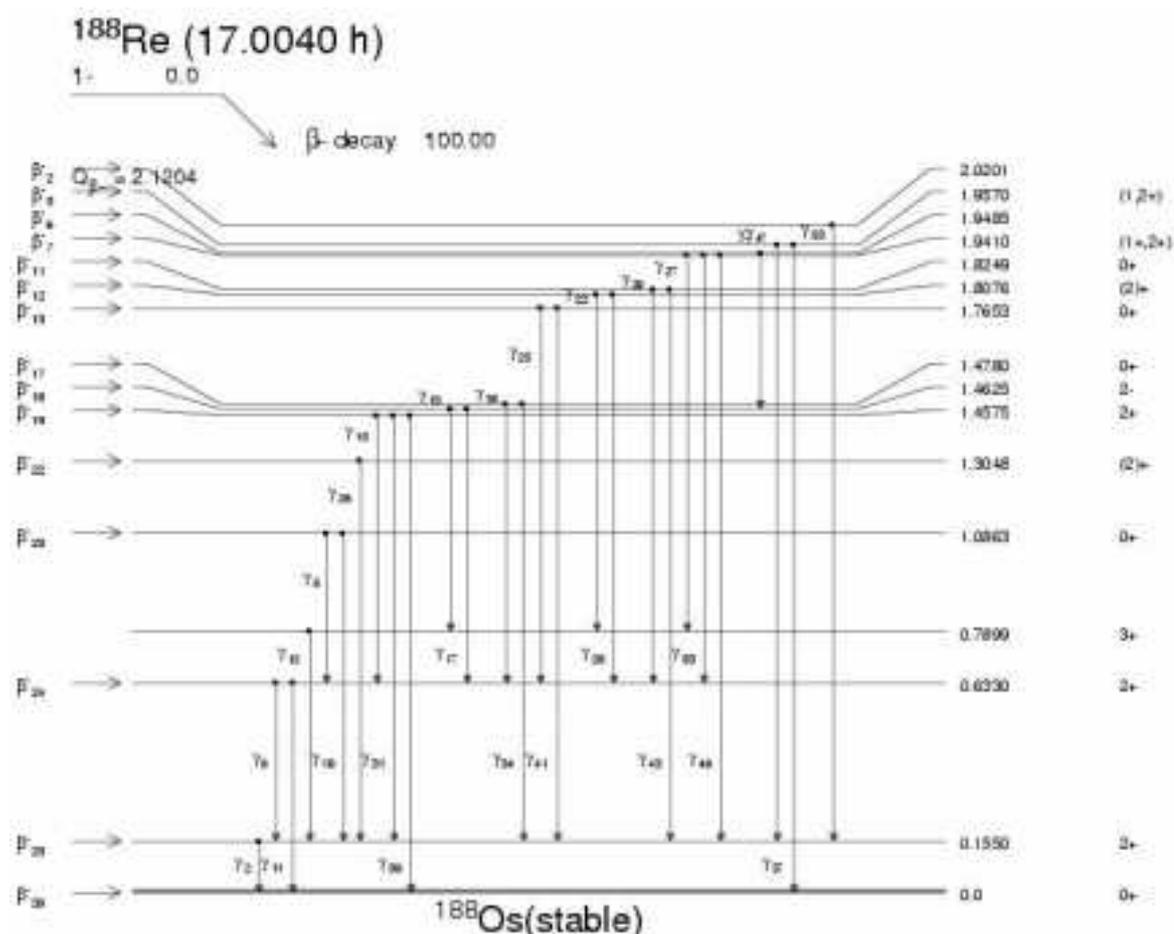


Figura 8 - Decaimento Re-188.

A meia-vida do Re-188 é de 17,005 horas e o modo de decaimento é por emissão beta.

Tabela 4 - Radiação do Rênio-188.

	% percentual	E(MeV)
beta-16	$4,4 \times 10^{-03}$	$2,043 \times 10^{-01} (*)$
beta-21	$6,30 \times 10^{-03}$	$3,453 \times 10^{-01} (*)$
beta-22	$1,65 \times 10^{-02}$	$5,277 \times 10^{-01} (*)$
beta-23	$2,56 \times 10^{-01}$	$7,287 \times 10^{-01} (*)$
beta-24	$7,11 \times 10^{-01}$	$7,952 \times 10^{-01} (*)$
gama 2	$1,51 \times 10^{-01}$	$1,550 \times 10^{-01}$
gama 2, ce-K	$4,89 \times 10^{-02}$	$8,117 \times 10^{-02}$
gama 2, ce-L	$5,68 \times 10^{-02}$	$1,421 \times 10^{-01}$
gama 2, ce-M	$1,44 \times 10^{-02}$	$1,520 \times 10^{-01a}$
gama 5	$7,33 \times 10^{-04}$	$4,533 \times 10^{-01}$
gama 6	$1,02 \times 10^{-02}$	$4,780 \times 10^{-01}$
gama 7	$7,87 \times 10^{-04}$	$4,861 \times 10^{-01}$
gama 11	$1,27 \times 10^{-02}$	$6,330 \times 10^{-01}$
gama 12	$1,47 \times 10^{-03}$	$6,350 \times 10^{-01}$
gama 13	$1,11 \times 10^{-03}$	$6,725 \times 10^{-01}$
gama 15	$1,75 \times 10^{-04}$	$8,252 \times 10^{-01}$
gama 16	$4,10 \times 10^{-03}$	$8,295 \times 10^{-01}$
gama 18	$5,53 \times 10^{-03}$	$9,313 \times 10^{-01}$
gama 20	$1,46 \times 10^{-04}$	1,018
gama 23	$8,32 \times 10^{-04}$	1,132
gama 24	$1,58 \times 10^{-04}$	1,150
gama 25	$1,54 \times 10^{-04}$	1,151
gama 26	$1,87 \times 10^{-04}$	1,175
gama 27	$1,33 \times 10^{-04}$	1,192
gama 29	$5,71 \times 10^{-05}$	1,302
gama 31	$6,50 \times 10^{-04}$	1,308
gama 32	$1,12 \times 10^{-04}$	1,323
gama 34	$1,85 \times 10^{-04}$	1,458
gama 39	$9,75 \times 10^{-04}$	1,610
gama 40	$3,492 \times 10^{-05}$	1,652
gama 41	$1,03 \times 10^{-04}$	1,670
gama 44	$1,94 \times 10^{-04}$	1,786
gama 45	$3,63 \times 10^{-04}$	1,802
gama 49	$5,00 \times 10^{-05}$	1,865
gama 53	$1,50 \times 10^{-04}$	1,950
raio-X alfa 1	$2,25 \times 10^{-02}$	$6,300 \times 10^{-02}$
raio-X alfa 2	$1,36 \times 10^{-02}$	$6,149 \times 10^{-02}$
raio-X Kbeta	$1,01 \times 10^{-02}$	$7,140 \times 10^{-02} (*)$
raio-X L	$3,00 \times 10^{-02}$	$8,910 \times 10^{-03*}$

Nota: (*) energia média (MeV).

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DO MODELO COMPUTACIONAL

A figura 9 ilustra uma imagem de um corte axial correspondente da RNM, inserida no programa SISCODES.

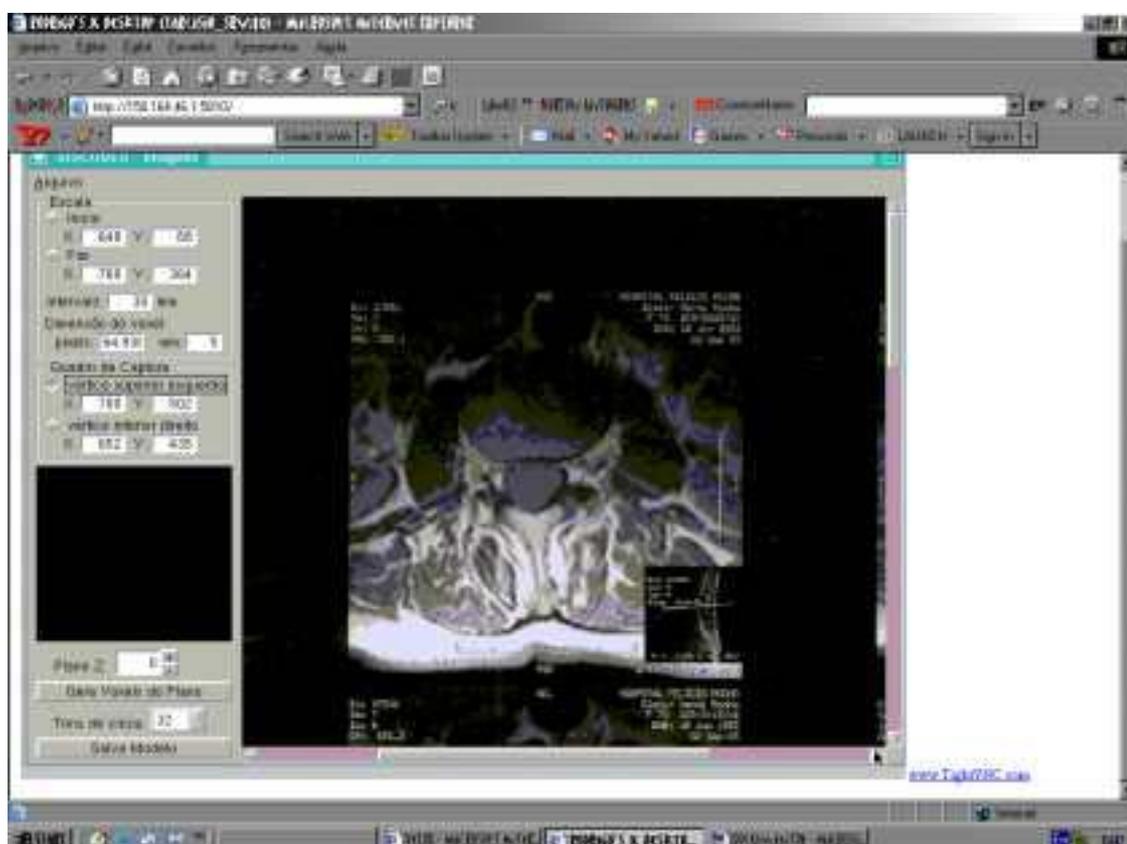


Figura 9 - Corte de ressonância nuclear magnética no sistema SISCODES.

Fonte: Acervo do autor.

Após a obtenção do modelo em graus de cinza, os tecidos foram coloridos de acordo com padrões pré-estabelecidos definidos pelo grupo da pesquisa. A figura 10 ilustra uma imagem da seqüência de imagens concatenadas nos planos axial, longitudinal e coronal.

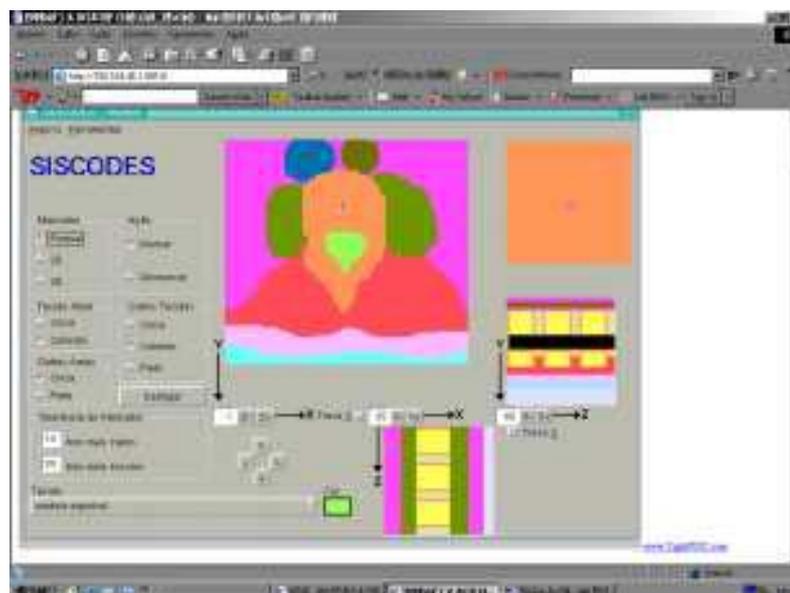


Figura 10 - Segmento vertebral no sistema SISCODES com os tecidos em cores específicas nos eixos axial, coronal e sagital.

Fonte: Acervo do autor.

Na figura 11 foi representada a região tumoral (em azul) dentro do corpo vertebral de forma arbitrária.



Figura 11 - Segmento vertebral no sistema SISCODES com os tecidos em cores específicas nos eixos axial, coronal e sagital, associado à suposta lesão tumoral no corpo vertebral L2.

Fonte: Acervo do autor.

O modelo de voxel foi transferido para o código MCNP.5. A figura 12 ilustra um corte longitudinal retirado da interface gráfica do MCNP.5, onde será realizado o estudo dosimétrico. A figura 13 ilustra o corte axial.

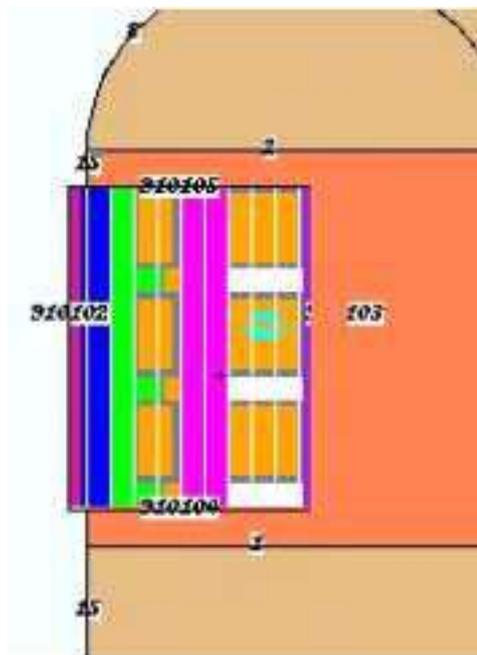


Figura 12 - Imagem com corte sagital na interface gráfica do MCNP.5.

Fonte: Acervo do autor.

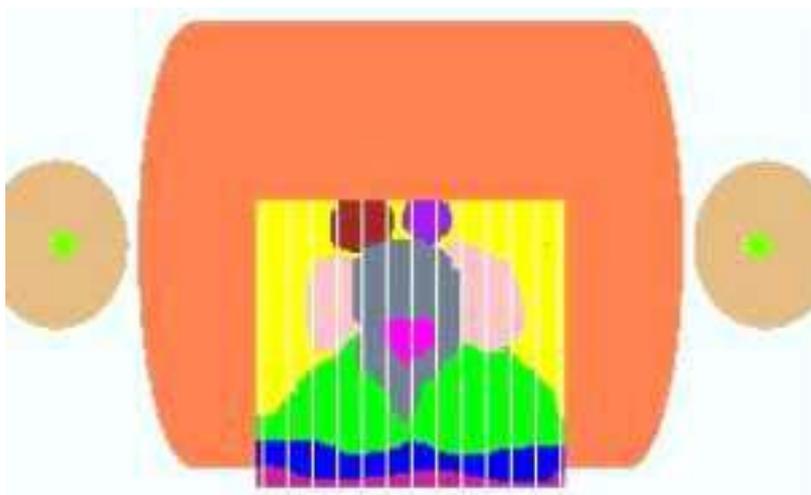


Figura 13 - Imagem com corte axial na interface gráfica do MCNP.5.

Fonte: Acervo do autor.

4.2. **RESULTADO DA SIMULAÇÃO COM O RE-188**

Após resultados obtidos do Monte Carlo foi possível avaliar a dosimetria do Re-188 em pontos previamente definidos na coluna: tumor, superfície da medula, vértebra esponjosa a 2 mm do tumor e medula a 2 mm de profundidade. Foram obtidos as doses absorvidas oriundas da radiação beta, gama e raio-X, emitidas pelo Re-188. Foi possível construir três tabelas, sendo cada uma referindo à radiação emitida. As tabelas fornecem: valores de doses absorvidas pelas emissões de partículas betas em Mev/t; massa do voxel; densidade (g/cm^3); taxa de dose ($\text{cGy}/\text{s-mCi}$); dose acumulada (Gy/mCi) com referência ao local da coluna.

Tabela 5 - Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para emissões betas do Re-188.

MeV/t	Massa do voxel	Densidade (g/cm^3)	Taxa de dose $\text{cGy}/\text{s-mCi}$	Dose acumulada Gy/mCi	Local
$7,695 \cdot 10^{-1} \pm 0,05\%$	7,4650	1,05	$6,104 \cdot 10^{-2}$	53,793	Tumor
$3,2606 \cdot 10^{-5} \pm 12,17\%$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$1,365 \cdot 10^{-3}$	1,2023	Superfície medula
$4,8516 \cdot 10^{-7} \pm 75,56\%$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,18	$2,0316 \cdot 10^{-5}$	0,0179	Vértebra esponjosa ao lado do tumor 2 mm
$6,6332 \cdot 10^{-8} \pm 75,86\%$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$2,7776 \cdot 10^{-6}$	0,0244	Medula a 2 mm de profundidade

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Tabela 6 - Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para emissões de raios-gama do Re-188.

MeV/g - t	Massa do voxel	Densidade (g/cm^3)	Taxa de dose $\text{cGy}/\text{s-mCi}$	Dose acumulada Gy/mCi	Local
$7,83 \cdot 10^{-4} \pm 0,14\%$	7,4650	1,05	$4,654 \cdot 10^{-4}$	0,41014	Tumor
$2,793 \cdot 10^{-4} \pm 2,78\%$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$1,653 \cdot 10^{-4}$	0,14576	Superfície medula
$1,825 \cdot 10^{-4} \pm 3,23$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,18	$1,080 \cdot 10^{-4}$	0,09517	Vértebra esponjosa ao lado do tumor 2 mm
$1,108 \cdot 10^{-4} \pm 4,33$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$0,656 \cdot 10^{-4}$	0,05784	Medula a 2 mm de profundidade

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Tabela 7 - Valores de dose e taxa de dose em pontos de referência tomados junto ao corpo da vértebra e medula, para as emissões de raio-X do Re-188.

MeV/g-t	Massa do voxel	Densidade (g/cm ³)	Taxa de dose cGy/s-mCi	Dose acumulada Gy/mCi	Local
$5,5208 \cdot 10^{-4} \pm 0,14$	7,4650	1,05	$3,2683 \cdot 10^{-4}$	0,2880	Tumor
$6,2120 \cdot 10^{-5} \pm 2,31$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$3,6775 \cdot 10^{-5}$	0,0324	Superfície medula
$8,0809 \cdot 10^{-5} \pm 2,96$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,18	$4,7838 \cdot 10^{-5}$	0,0421	Vértebra esponjosa ao lado do tumor 2 mm
$2,5685 \cdot 10^{-5} \pm 3,51$	$1,41372 \cdot 10^{-2}$	1,05	$1,5205 \cdot 10^{-5}$	0,0134	Medula a 2 mm de profundidade

Fonte: Dados compilados pelo autor.

4.3. RESULTADOS DO MODELO ANATÔMICO

Para realização do procedimento são usados os materiais apresentados na figura 14. Os materiais são os mesmos da vertebroplastia acrescidos da HA. A coluna de porco após a retirada das estruturas superficiais é apresentada.

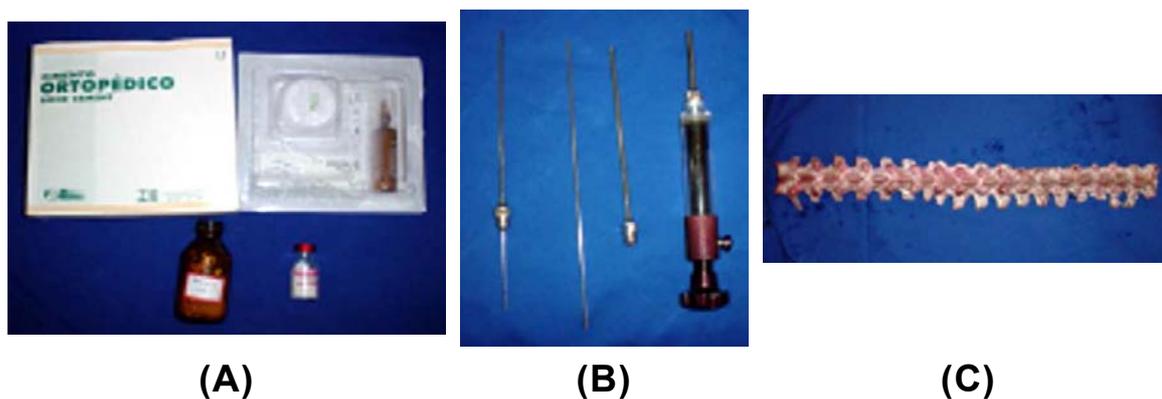


Figura 14 - (A) Materiais utilizados no procedimento: PMMA, sulfato de bário e HA; (B) instrumentação utilizada para a vertebroplastia: cânula com o trocâter inserido, trocâter e cânula separados e seringa injetora; (C) coluna de porco *in vitro*.

Fonte: Acervo do autor.

Os materiais são levados ao bloco cirúrgico e posicionados. O intensificador de imagens é posicionado a fim de obter imagens radiográficas em perfil e coronal. O trocâter e a cânula são posicionados no pedículo. A figura 15 ilustra este procedimento.



Figura 15 - Posicionamento da peça em ambiente cirúrgico, mostrando o uso da radioscopia para auxiliar a inoculação do composto.

Fonte: Acervo do autor.

Durante o procedimento, o posicionamento do trocâter e da cânula são checados pela radioscopia, assim como a inoculação do composto (PMMA, HA e bário) a fim de evitar extravasamento para o canal e/ou para os vasos peri-vertebrais. Na figura 16 observa-se a inoculação do composto dentro do corpo vertebral.

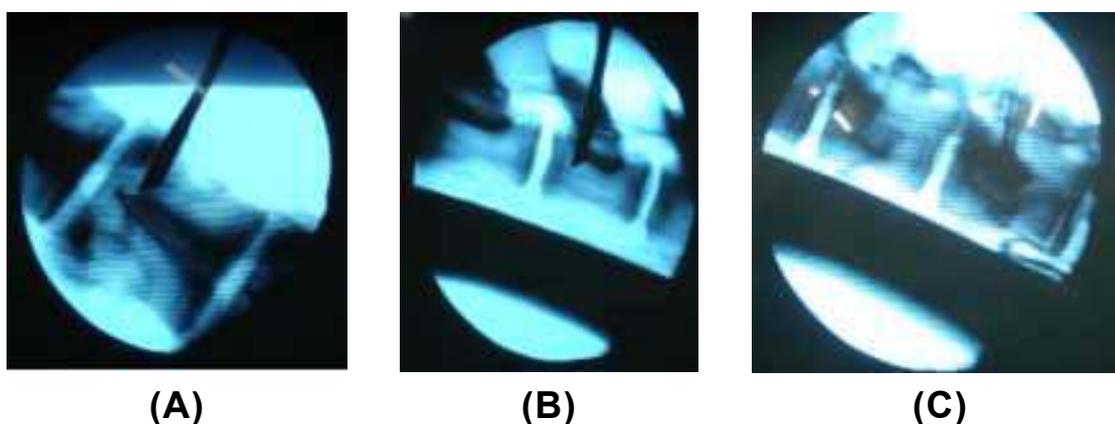


Figura 16 - Imagens obtidas durante a inoculação, observadas pela radioscopia nas incidências em (A) ântero-posterior, (B) perfil e (C) oblíqua.

Fonte: Acervo do autor.

O resultado radiográfico final é apresentado na figura 17. Observa-se o composto radiopaco no interior do corpo vertebral.

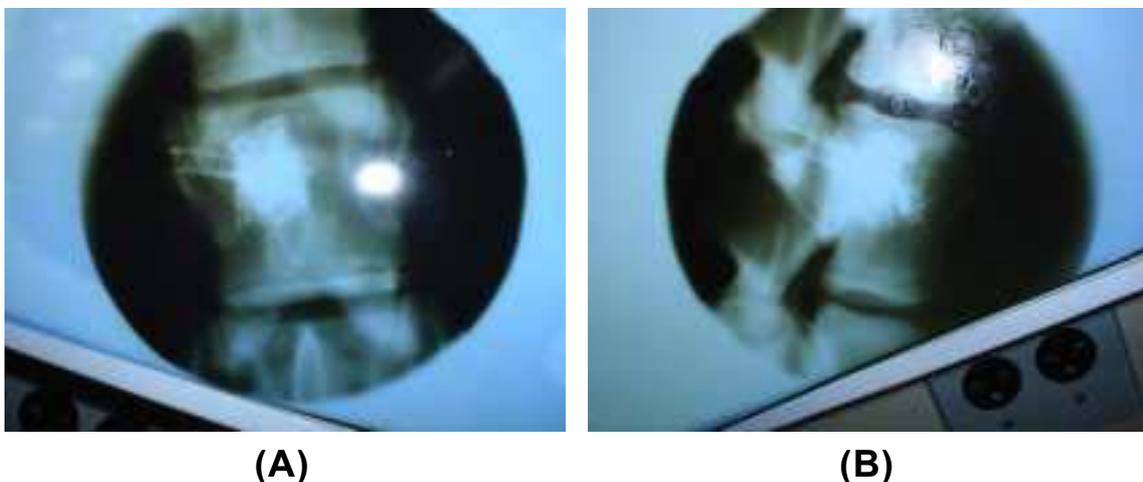


Figura 17 - Imagens radiográficas após a inoculação da mistura no corpo vertebral, nas incidências em (A) ântero-posterior e (B) perfil.

Fonte: Acervo do autor.

Com a relação a técnica, a HA associada ao PMMA não alterou a viscosidade do PMMA isolado não alterou a técnica de vertebroplastia usualmente realizada em pacientes. O aspecto radiográfico também foi semelhante ao da vertebroplastia, assim o PMMA não altera do ponto de vista da técnica de vertebroplastia e do há diferença em termos de radiopacidade.

5. DISCUSSÃO

A vertebroplastia e a radioterapia têm indicações definidas, com complicações, vantagens e desvantagens em relação a outras propostas terapêuticas. Os tratamentos propostos para neoplasias malignas da coluna freqüentemente envolvem a utilização de duas ou mais terapias. Ambos os procedimentos podem ser utilizados de forma conjunta. Alguns centros utilizam como protocolo a associação dessas técnicas, obtendo resultados satisfatórios com relação à analgesia e controle local da doença.

A braquiterapia direcionada para a coluna vertebral é um procedimento que até então não tem descrição na literatura científica, e que teoricamente poderia ser utilizada para tratamento de lesões tumorais da coluna. A associação desse procedimento com a vertebroplastia teria um efeito potencial para o tratamento de pacientes. O PMMA, teoricamente, aumentaria a estabilidade do corpo vertebral e a semente radioativa atuaria para destruição do tumor e favoreceria a reossificação. Com a utilização da braquiterapia, poderíamos obter doses maiores no tecido tumoral, tornando desnecessário o fracionamento das doses. A segurança e eficácia devem ser avaliadas antes de se propor como modalidade terapêutica.

A criação de um fantoma computacional permite que se realizem estudos dosimétricos para aferição das doses obtidas ao redor do corpo vertebral, com preocupação em especial para a medula e a região tumoral. Torna possível a proposta de testes com outros radionuclídeos. O fantoma computacional apresenta como vantagem a facilidade de realização de estudos precisos pelo método de Monte Carlo.

A simulação *in vitro* com a coluna de porco mostrou que é possível a combinação das técnicas com a utilização do instrumental já utilizado para a vertebroplastia. As imagens obtidas no estudo radiográfico da simulação se assemelham em muito com o resultado obtido em procedimento clínico de

paciente com lesão metastática na coluna conforme pode se observar na seqüência radiográfica desse paciente.

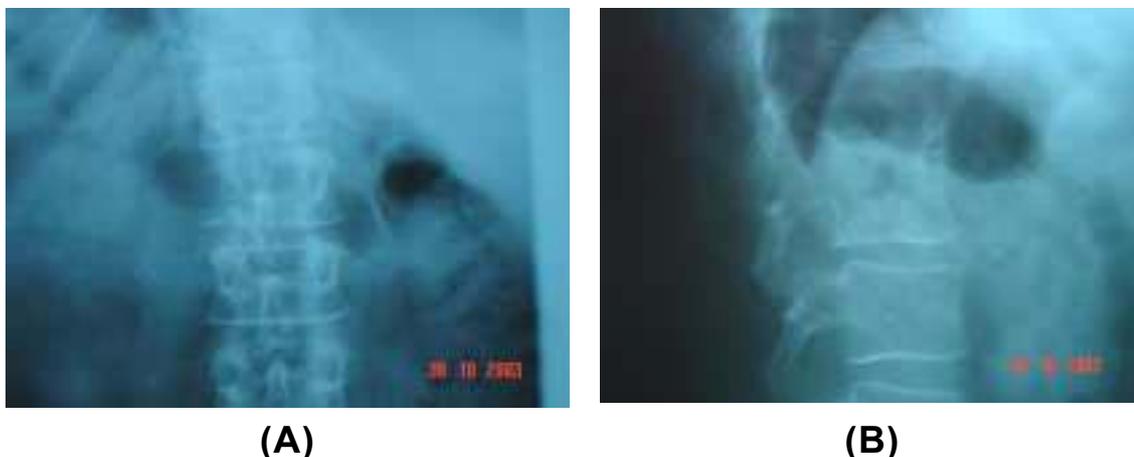


Figura 18 - Paciente de 53 anos com diagnóstico de mieloma múltiplo apresentando lesão em L2 e queixando-se de dor lombar. (A) Incidência em AP e (B) perfil.

Fonte: Acervo do autor.



Figura 19 - Pós-operatório imediato do paciente acima mostrando o PMMA com bário no interior do corpo. A altura do corpo vertebral foi refeita e houve melhora do sintoma em 24 horas. No 14º dia de pós-operatório, foi realizado 30 Gy em 10 frações. (A) Incidência em AP e (B) perfil.

Fonte: Acervo do autor.



Figura 20 - Mesmo paciente seis meses após o tratamento. Reaparecimento da dor, com colapso do corpo decorrente a destruição tumoral. (A) incidência em AP e (B) incidência em perfil.

Fonte: Acervo do autor.

Considerando os dados conhecidos na literatura, na teleterapia megavoltagem tradicional unidirecional com janela de 10 x 10, a irradiação que acomete a medula atinge 85% da dose máxima enquanto o valor de 70% atinge a região do corpo vertebral que é a região alvo (onde usualmente se encontra o tumor).

A simulação com o radionuclídeo Re-188 apresentou uma dose absorvida de radiação beta acumulada de 53,793 Gy/mCi (1mCi = 37MBq) na região tumoral. As doses acumuladas na superfície e no interior da medula foram respectivamente de 1,2023 Gy/mCi e 0,0244 Gy/mCi.

Em um protocolo radioterápico de dose única espera-se que o corpo vertebral da coluna receba 8 Gy, desta forma a medula receberá 9,7 Gy. Considerando um protocolo de teleterapia megavoltagem de dose fracionada, referente a 40 Gy no corpo da vértebra, a dose na coluna será 48,6Gy. Em ambas as situações, as doses obtidas na medula, de 48,6 Gy fracionada ou 9,7 Gy aguda, representam valores dezenas de vezes superiores a 1,2 Gy obtidos na superfície da coluna no protocolo empregado na simulação com Re-188. Dessa forma, empregando a atividade de 1 mCi obtém-se uma dose acumulada superior na região tumoral e inferior no interior da medula,

diminuindo o risco de mielite raquítica. As doses acumuladas devido a raios gama e raios-X obtidos na simulação são basicamente desprezíveis, demonstrando que a radiação beta é responsável pelos efeitos obtidos.

A radiação beta obtida no interior da medula corresponde a 0,0453% da dose acumulada na região tumoral. Enquanto na teleterapia megavoltagem a dose na medula é de 85% da dose máxima, posicionada próximo à pele, e a dose no corpo da vértebra é de 70%. Pode-se demonstrar assim a possibilidade de obter doses no tumor superiores a 120 Gy no corpo da vértebra com a braquiterapia com uma dose projetada na medula de 2,7 Gy.

Demonstrou-se pela simulação computacional a exposição da medula. A dose obtida é menor do que a adotada pela radioterapia convencional. Sabe-se que a medula vertebral tolera doses elevadas de radiação sem que ocorra lesão da mesma. Observa-se também que a dose na lesão tumoral pode ser amplificada com a atividade aplicada a uma magnitude suficiente para tratamento da lesão.

Alguns tumores considerados rádio-resistentes na teleterapia convencional podem ser tratados com as altas doses absorvidas, obtidas com Re-188, sem que induza efeitos indesejáveis na medula vertebral, aumentando assim o número de pacientes que podem se beneficiar do uso da radiação.

Outros radionuclídeos emissores betas, com características radioativas semelhantes ao Re-188, podem ser sugeridos como Sm-153, Dy-165, Ho-166, Y-90, P-32, entre outros.

A possibilidade de formação de macroagregados de hidroxiapatita marcada com metais radioativos viabiliza o composto: M-HA associado ao PMMA. Este composto pode ser utilizado na técnica de vertebroplastia (conforme demonstrado no resultado da simulação *in vitro*). Assim, permite-se sugerir que o procedimento proposto é viável.

Assim sugerimos como principais vantagens do procedimento:

- Duplo efeito potencial de analgesia na vertebroplastia acoplada com a radioterapia, em que ocorreria inicialmente (24 - 48 horas) analgesia favorecida pela vertebroplastia e tardiamente adicionada ao efeito da radioterapia (cerca de sete dias).

- Estabilização do corpo vertebral com o PMMA, evitando o desabamento do corpo vertebral e as conseqüências do desabamento como compressão medular e cifose localizada. A braquiterapia, com efeito semelhante à radioterapia, favoreceria a cicatrização e reossificação da lesão numa fase tardia, o que manteria a estabilidade da coluna.
- A dose elevada obtida na lesão tumoral e a dose segura obtida na medula permitiriam que se fizesse o procedimento de forma única e não fracionada, o que torna o custo econômico mais vantajoso.

Apesar dos fatos expostos, consideramos que o presente estudo necessita de comprovação experimental, bem como a realização de ensaios clínicos para que se confirme como uma proposta terapêutica para o tratamento de lesões tumorais na coluna.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- A criação de um fantoma computacional permitiu estudos dosimétricos, como a simulação com Re-188. Outros radionuclídeos podem ser avaliados no futuro com auxílio deste modelo.
- A simulação com Re-188 forneceu uma dose no interior da região tumoral superior à dose da radioterapia convencional, o que permite estimar que a resposta radiobiológica em termos de controle local da doença apresente melhor resultado.
- A simulação com Re-188 forneceu uma dose na medula dezenas de vezes inferior à radioterapia minimizando os riscos de mielite raquitínica.
- A associação da HA nos materiais que estão incluídos no kit de vertebroplastia não alterou a técnica e nem resultado radiográfico.

Com base nestes achados podemos aferir a viabilidade da técnica proposta.

Outros estudos devem ser direcionados para avaliar melhor o macroagregado com a hidroxiapatita, avaliar os instrumentais no que tange a radioproteção, e iniciar os estudos *in vivo* em animais para avaliação da radiobiologia envolvida.

7. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ADSOURIAN, P. L. Metastatic disease of spine. In: BRIDWELL, K. H.; DeWALD R. L. (eds.) **The textbook of spinal surgery**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, v. 2, 1997, p. 2007-2050.

AMAR, A. P.; LARSEN, D. W.; ESNAASHARI, N.; ALBUQUERQUE, F. C.; LAVINE, S. D.; TEITELBAUM, G. P. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. **Neurosurgery**, v. 49, n. 5, Nov. 2001, p. 1105-1114.

AMERICAN Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: **American Cancer Society**, 2004.

BARTON, R.; ROBINSON, G.; GUTIERREZ, E.; KIRKBRIDE, P.; MCLEAN, M. Palliative radiation for vertebral metastases: the effect of variation in prescription parameters on the dose received at depth. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 52, n. 4, Mar. 2002, p. 1083-1091.

BRIHAYE, J.; ECTORS, P.; LEMORT, M.; VAN HOUTTE, P. The management of spinal epidural metastases. **Adv Tech Stand Neurosurg**, v. 16, 1988, p. 121-176.

BUBENDORF, L.; SCHOPFER, A.; WAGNER, U.; SAUTER, G.; MOCH, H.; WILLI, N.; GASSER, T. C.; MIHATSCH, M. J. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. **Hum Pathol**, v. 31, n. 5, May 2000, p. 578-583.

BYRNE, T. N. Spinal cord compression from epidural metastases. **N Engl J Med**, v. 327, n. 9, Aug. 1992, p. 614-619.

CONSTANS, J. P.; DE DIVITIIS, E.; DONZELLI, R.; SPAZIANTE, R.; MEDER, J. F.; HAYE, C. Spinal metastases with neurological manifestations: review of 600 cases. **J Neurosurg**, v. 59, n. 1, Jul. 1983, p. 1111-11844.

COTTEN, A.; BOUTRY, N.; CORTET, B.; ASSAKER, R.; DEMONDION, X.; LEBLOND, D.; CHASTANET, P.; DUQUESNOY, B.; DERAMOND, H. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. **Radiographics**, v. 18, n. 2, Mar.-Apr. 1998, p. 311-323.

CRELLIN, A. M.; MARKS, A.; MAHER, E. J. Why don't British radiotherapist give single fractions of radiotherapy for bone metastases? **Clin Oncol**, (R Coll Radiol), v. 1, n. 2, Nov. 1989, p. 63-66.

DE PALMA, A. F.; ROTHMAN, R. H. Anatomy. In: DE PALMA, A. F.; ROTHMAN, R. H. (eds.) **The intervertebral disc**. 1 ed. Philadelphia, London. Ontario: Saunders, 1970, p. 1-30.

DEAN, J. R.; ISON, K. T.; GISHEN, P. The strengthening effect of percutaneous vertebroplasty. **Clin Radiol**, v. 55, n. 6, Jun. 2000, p. 471-476.

DERAMOND, H.; DEPRIESTER, C.; GALIBERT, P.; LE GARS, D. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. technique, indications, and results. **Radiol Clin North Am**, v. 36, n. 3, May. 1998, p. 533-546.

DERAMOND, H.; WRIGHT, N, T.; BELKOFF, S. M. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. **Bone**, v. 25 [suppl 2], Aug. 1999, p. 17S-21S.

DIMOPOULOS, M. A.; MOULOPOULOS, L. A.; MANIATIS, A. ALEXANIAN, R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. **Blood**, v. 96, n. 6, Sep. 2000, p. 2037-2044.

DRURY, A. B.; PALMER, P. H.; HIGHMAN, W. J. Carcinomatous metastasis to the vertebral bodies. **J Clin Pathol**, v. 17, Jul. 1964, p. 448-457.

EDELSTYN, G. A.; GILLESPIE, P. J.; GREBBELL, F. S. The radiological demonstration of osseous matastases: experimental observations. **Clin radiol**, v. 18, n. 2, Apr. 1967, p. 158-162.

FRASSICA, D. A.; FRASSICA, F. J.; SCHRAY, M. F.; SIM, F. H.; KYLE, R. A. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 16, n. 1, Jan. 1989, p. 43-48.

FULLER, G.; HEISS, J.; OLDFIELD, E. H. Spinal cord compression. In: DE VITA, V. T.; HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A. (eds) **Cancer: principles and practice of oncology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 2476-2486.

GAINOR, B. J.; BUCHERT, P. Fracture healing in metastatic bone disease. **Clin orthop**, v. 178, Sep. 1983, p. 297-302

GARMATIS, C. J.; CHU, F. C. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. **Radiology**, v. 126, n. 1, Jan. 1978, p. 235-237.

GERSZTEN, P. C.; WELCH, W. C. Current surgical management of metastatic spinal disease. **Oncology** (Williston Park), v. 14, n. 17, Jul. 2000, p. 1013-1024.

GILBERT, H.; APUZZO, M.; MARSHALL, L.; KAGAN, AR.; CRUE, B.; WAGNER, J.; FUCHS, K.; RUSH, J.; RAO, A.; NUSSBAUM, H.; CHAN, P. Neoplastic epidural spinal cord compression: a current perspective. **JAMA**, v. 240, n. 25, Dec. 1978, p. 2771-2773.

GOKASLAN, Z. L.; YORK, J. E.; WALSH, G. L.; MCCUTCHEON, I. E.; LANG, F. F.; PUTNAM, J. B. JR.; WILDRICK, D. M.; SWISHER, S. G.; ABI-SAID, D.; SAWAYA, R. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. **J Neurosurg**, v. 89, n, 4, Oct. 1998, p. 599- 609.

GRIFFITH, R. V.; DEAN, P. N.; ANDERSON, A. L.; FISCHER, J. C. Tissue equivalent torso phantom for intercalibration for in vivo transuranic nuclide counting facilities. In: *Advances in Radiation Monitoring, Proceedings of International Atomic Energy Agency Conference IAEA-SM 226/56*. Viena: IAEA, 1978, p. 4493-4504.

HARRINGTON, K. D. Metastatic disease of spine. **J Bone Joint Surg Am.**, v. 68, n. 7, Sep. 1986, p. 1110-1115.

HECHT, A. C.; SCOTT, D. L.; CRICHLAW, R. *et al.* Tumors-Metastatic disease. In: FRYMOYER, J. W.; WIESEL, S. W. **The adult and pediatric spine**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, v. 1, 2003, p. 247-288.

HITCHON, P. W.; GOEL, V.; DRAKE, J.; TAGGARD, D.; BRENTON, M.; ROGGE, T.; TORNER, J. C. Comparison of the biomechanics of hydroxyapatite and polymethylmethacrylate vertebroplasty in a cadaveric spinal compression fracture model. **J Neurosurg**, v. 95 (2 Suppl), Oct. 2001, p. 215-220.

HOSKIN, P. J.; PRICE, P.; EASTON, D.; REGAN, J.; AUSTIN, D.; PALMER, S.; YARNOLD, JR. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. **Radiother Oncol**, v. 23, n. 2, Feb. 1992, p. 74-78.

HOSONO, N.; YONENOBU, K.; FUJI, T.; EBARA, S.; YAMASHITA, K.; ONO, K. Orthopaedic management of spinal metastases. **Clin Orthop Relat Res**, v. 312, Mar. 1995, p. 148-159.

JEMAL, A.; THOMAS, A.; MURRAY, T. *et al.* Cancer Statistics 2002. **Cancer J Clin**, v. 52, 2002, p. 23-47.

KAGAN, A. R. **Radiation therapy for metastases and myeloma**. Spine: state of the art reviews, v. 10, n.1, Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996, p. 183-190.

KAGAN, A. Robert. Palliation of brain and spinal-cord metastases. In: PEREZ, C. A.; BRADY, L. W.; HALPERIN, E. C.; SCHMIDT-ULLRICH, R. K. **Principles and practice of radiation oncology**. 4. ed. New York: Lippincott-Raven, 2004, p. 2373-2384.

KAUFMANN, T. J.; JENSEN, M. E.; SCHWEICKERT, P. A.; MARX, W. F.; KALLMES, D. F. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 22, n. 10, Nov.-Dec. 2001, p. 1860-1863.

KYLE, R. A. Update on the treatment of multiple myeloma. **Oncologist**, v. 6, n. 2, 2001, p. 119-124.

LIMA, C. F. **Avaliação dosimétrica e preparo de amostras de macro-agregados para o uso na sinovectomia radioisotópica no tratamento da artrite crônica**. 2002. Dissertação (Mestrado em Ciências das Radiações). Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

LUDWIG, H.; FRUHWALD, F.; TSCHOLAKOFF, D.; RASOUL, S.; NEUHOLD, A.; FRITZ, E. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. **Lancet**, v. 2, n. 8555, Aug. 1987, p. 364-366.

MARANZANO, E.; LATINI, P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 32, n. 4, Jul. 1995, p. 959-967.

MATHIS, J. M.; BARR, J. D.; BELKOFF, S. M.; BARR, M. S.; JENSEN, M. E.; DERAMOND, H. Percutaneous vertebroplasty: A developing standard of care for vertebral compression fracture: **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 22, n. 2, Feb. 2001, p. 373-381.

MATSUBAYASHI, T.; KOGA, H.; NISHYAMA, Y. *et al.* The reparative process of metastatic bone lesions after radiotherapy. **Jpn J Clin Oncol**, v. 11, 1987, p. 253-264.

MENDENHALL, C. M.; THAR, T. L.; MILLION, R. R. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 6, n. 11, Nov. 1980, p. 1497-1501.

MOLLABASHY, A.; SCARBOROUGH, M. The mechanism of metastasis. **Orthop Clin North Am**, v. 31, n. 4, Oct. 2000, p. 529-535.

MUNDY, G. R.; YONEDA, T. Facilitation and suppression of bone metastasis. **Clin Orthop Relat Res**, v. 312, Mar. 1995, p. 34-44.

MURRAY, J. A.; BRUELS, M. C.; LINDBERG, R. D. Irradiation of polymethylmethacrylate: in vitro gamma radiation effect. **J. Bone Joint Surg Am**, v. 56, n. 2, Mar. 1974, p. 311-312.

RATANATHARATHORN, V.; POWERS, W. E.; TEMPLE, H. T. Palliation of bone metastases. In: PEREZ, C. A.; BRADY, L. W.; HALPERIN, E. C.; SCHMIDT-ULLRICH, R. K. **Principles and practice of radiation oncology**. 4. ed. New York: Lippincott-Raven, 2004, p. 2385-2404.

SALAZAR, O. M.; RUBIN, P.; HENDRICKSON, F. R.; KOMAKI, R.; POULTER, C.; NEWALL, J.; ASBELL, S. O.; MOHIUDDIN, M.; VAN ESS, J. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. **Cancer**, v. 58, n. 1, Jul. 1986, p. 29-36.

SPJUT, H. J.; DORFMAN, H. D.; FECHNER, R. E.; ACKERMAN, L. V. Tumors of bone and cartilage. In: SPJUT, H. J.; DORFMAN, H. D.; FECHNER, R. E.; ACKERMAN, L. V. **Atlas of tumor pathology**. Washington/DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2^a série, fascículo 5, 1971.

STEINMETZ, M. P.; MEKHAIL, A.; BENZEL, E. C. Management of metastatic tumors of the spine: strategies and operative indication. **Neurosurg Focus**, v. 11, n. 6, 2001, p. 11-16.

SUNDARESAN, N.; SCHMIDDEK, H. H.; SCHILLER, A. L.; ROSENTHAL, D. I. **Tumors of the spine**: diagnosis and clinical management. 1 ed. Philadelphia: Saunders, 1990, p. 305-318.

TRINDADE, B. M. **Desenvolvimento de Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico - SISCODES**. 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências das Radiações). Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

VACCARO, A. R. Spine Anatomy. In: GARFIN, S. R.; VACCARO, A. R. (eds.) **Orthopaedic knowledge update**: spine. Rosemont/IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997, p. 3-18.

WALKER, M. P.; YASZEMSKI, M. J.; KIM, C. W.; CURRIER, B. L. Metastatic disease of spine: evaluation and treatment. **Clin Orthop Relat Res**, suppl 415, Oct. 2003, p. S165-175.

WASSEREN, T. H. Myeloma and plasmacytomas. In: PEREZ, C. A.; BRADY, L. W.; HALPERIN, E. C.; SCHMIDT-ULLRICH, R. K. **Principles and practice of radiation oncology**. 4 ed. New York: Lippincott-Raven, 2004, p. 2157-2167.

WEILL, A.; CHIRAS, J.; SIMON, J. M.; ROSE, M.; SOLA-MARTINEZ, T.; ENKAOUA, E. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. **Radiology**, v. 199, n. 1, Apr. 1996, p. 241-247.

WOODHOUSE, E. C.; CHUAQUI, R. F.; LIOTTA, L. A. General mechanism of metastasis. **Cancer**, v. 80 (8 Suppl), Oct. 1997, p. 1529-1537.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)