

**ESTUDO DINÂMICO CONTRASTADO
DE METÁSTASES ÓSSEAS
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

ANDRÉA MARIA BARBOSA E SILVA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Andréa Maria Barbosa

Estudo dinâmico contrastado de metástases ósseas por ressonância magnética / Andréa Maria Barbosa e Silva – São Paulo, 2009.
69p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. METÁSTASE. 2. MEDULA ÓSSEA. 3. COLUNA VERTEBRAL. 4. IMAGEM POR RESSONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL. 5. GADOLINIO.

“Não tratar o caso como um desafio científico, mas sim como uma paixão. Unir o esforço técnico e o compromisso afetivo, associar a inteligência da pesquisa biológica ao desejo apaixonado de defender a vida dos outros, sentir como um ato de fé que o valor de cada uma dessas vidas é infinito, eis a tarefa.”

Jean Bernard 1998

DEDICATÓRIA

*A meus pais,
Paulo Sérgio e Káthia,
pelo amor e cuidado infinitos.*

AGRADECIMENTOS

A realização desse trabalho só foi possível graças à colaboração direta e indireta de muitas pessoas. Manifesto minha estima e gratidão a todas elas.

Ao Dr. Rubens Chojniak, pela orientação e paciência, pelas palavras de estímulo e atitudes de apoio, em todos os momentos.

Em especial, aos pacientes que, apesar da dor e sofrimento, se dispuseram a participar desta pesquisa, na intenção de ajudar no futuro, quem sabe, outros doentes.

À Maria Cecília Carmen Zotta dos Santos e a José Tadeu Zanchetta Júnior, pela realização dos exames, apesar das dificuldades do dia a dia.

À Patrícia Viana de Andrade e ao Dr. Marcony Queiroz Andrade, pela orientação estatística cuidadosa.

Aos funcionários do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, especialmente a Enfermagem, pela colaboração inestimável.

A todos os funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo, pela disponibilidade, pelas palavras de incentivo e por contribuir enormemente para a minha formação estudantil.

Aos amigos, familiares e colegas de trabalho que nunca me permitiram fraquejar diante das dificuldades.

À Profª M. Aparecida F. Marcondes Bussolotti, pela valorosa revisão da língua portuguesa.

RESUMO

Silva AMB. **Estudo dinâmico contrastado de metástases ósseas por ressonância magnética**. São Paulo; 2009 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivo: Verificação dos padrões de curva de intensidade de sinal *versus* tempo e parâmetros semiquantitativos, obtidos com a técnica de DCE-MRI, para vértebras normais e com comprometimento metastático, ao exame de Ressonância Magnética convencional. **Materiais e Método:** Foram incluídos 24 pacientes com antecedentes oncológicos, portadores de metástases ósseas no esqueleto axial, submetidos a exames de Ressonância Magnética no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo de São Paulo utilizando o Magnetom Symphony, 1,5 T, SIEMENS. **Resultados, Discussão e Conclusão:** A técnica de DCE-MRI permitiu a construção de curvas de Intensidade de Sinal *versus* Tempo e a verificação de parâmetros semiquantitativos de vértebras normais e com comprometimento metastático à Ressonância Nuclear Magnética convencional. Houve diferença significativa no que diz respeito às variáveis ΔE Slope, ΔE Curva e “Slope”, entre as vértebras radiologicamente sem alterações e as vértebras com comprometimento secundário. Não houve diferença nos parâmetros semiquantitativos entre metástases tratadas e não tratadas.

SUMMARY

Silva AMB. [Dynamic contrast-enhanced study of bone metastases using magnetic resonance]. São Paulo; 2009 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Objective: study patterns of signal intensity versus time curve and semiquantitative parameters, obtained through DCE-MRI technique, for normal vertebrae and those that present with metastasis when observed through conventional MRI. **Materials and Methods:** Twenty-four oncologic patients presenting with bone metastasis in axial skeleton underwent MRI exams at the Imaging Department at Hospital A. C. Camargo in São Paulo, Brazil, using Magnetom Symphony 1,5 T Siemens. **Results, Discussion and Conclusion:** DCE-MRI allowed for the construction of Signal Intensity versus Time curves and the investigation of semiquantitative parameters of normal vertebrae and those presenting with metastatic impairment when examined through conventional Magnetic Resonance. The variables ΔE Slope, ΔE Curve and Slope were significantly different when comparing uncompromised vertebrae and those with secondary impairment. There were no differences regarding semiquantitative parameters between treated and untreated metastases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	DCE-MRI e angiogênese.....	21
Figura 2	Padrões de curva.....	24
Figura 3	Gráfico da curva tipo III.....	35
Figura 4	Gráfico da curva tipo II.....	40
Figura 5	Avaliação morfológica e funcional com ressonância magnética.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição anatômica dos tumores primários.....	29
Tabela 2	Intensidade da dor avaliada pelos pacientes através da escala visual numérica.....	31
Tabela 3	Frequência de utilização de medicações analgésicas pelos pacientes.....	30
Tabela 4	Tipos de curva encontrados nas vértebras comprometidas por metástases, à Ressonância Magnética.....	32
Tabela 5	Tipos de curvas encontrados nas vértebras de aspecto radiológico normal à Ressonância Magnética.....	33
Tabela 6	Análise comparativa entre vértebras acometidas e não acometidas por lesões metastáticas (Teste Pareado).....	34
Tabela 7	Análise da influência do tratamento.....	35
Tabela 8	Análise da influência da quimioterapia.....	36
Tabela 9	Análise da influência do tratamento hormonal.....	37
Tabela 10	Análise da influência do tratamento com bifosfonados.....	38
Tabela 11	Análise da influência da faixa etária em pacientes com vértebras de aspecto radiológico normal.....	39
Tabela 12	Análise da influência da faixa etária nos pacientes com vértebras acometidas por lesões secundárias.....	40

Tabela 13	Análise da influência da presença de acometimento secundário extra-ósseo.....	41
Tabela 14	Correlação entre os dados obtidos com o DCE-MRI e a escala de dor visual numérica.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

DCE-MRI	Estudo Dinâmico Contrastado com Ressonância Magnética
DCE-T	Estudo Dinâmico Contrastado com Tomografia Computadorizada
DCE-US	Estudo Dinâmico Contrastado com Ultrassonografia
DP	DESVIO PADRÃO
FDG-PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Flúor-Deoxi-Glicose
II	INTERVALO INTERQUARTÍLICO
MMCM	Meios de Contraste Macromoleculares
LMCM	Meios de Contraste de Baixo Peso Molecular
E Max	Sinal Máximo da Curva
E mín	Sinal Mínimo na Curva
ΔE Curva	Variação do Sinal na Curva
$\Delta\%E$	Variação Percentual de Sinal
T E máx	Tempo do Sinal Máximo
“Slope”	Aumento percentual de sinal por unidade de tempo/do E máx.
E máx Slope	Sinal Máximo do <i>Slope</i>
E mín Slope	Sinal Mínimo do <i>Slope</i>
ΔE Slope	Variação de Sinal do <i>Slope</i> .
Tend Slope	Tempo Final <i>Slope</i>
Tprev Slope	Tempo Inicial do <i>Slope</i>
ΔT Slope	Variação do Tempo no <i>Slope</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Angiogênese.....	2
1.2	Novas modalidades de imagem na avaliação de resposta ao tratamento anti-neoplásico.....	4
1.3	DCE-MRI.....	6
1.4	Dificuldades na avaliação de resposta ao tratamento das metástases ósseas..	10
2	OBJETIVO.....	14
2.1	Primários.....	15
2.2	Secundários.....	15
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1	Tipo de Estudo.....	17
3.2	Pacientes.....	17
3.3	CrITÉRIOS de inclusão/exclusão.....	18
3.4	Recrutamento.....	18
3.5	Aspectos técnicos.....	19
3.5.1	Protocolo Utilizado.....	19
3.6	DCE-MRI.....	20
3.7	Análise semiquantitativa.....	21
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
5	RESULTADOS.....	28
5.1	Variáveis clínicas populacionais.....	29
5.2	Variáveis relacionadas aos aspectos técnicos do exame.....	31
5.3	Tipos de curvas encontradas nos exames.....	32
5.4	Análise comparativa entre dados encontrados nas vértebras com lesões metastáticas e vértebras radiologicamente normais.....	33

5.5	Análise da influência do tratamento.....	34
5.6	Análise da influência do tratamento quimioterápico.....	36
5.7	Análise da influência do tratamento hormonal.....	36
5.8	Análise da influência do tratamento com bifosfonados.....	37
5.9	Análise da influência da faixa etária.....	38
5.10	Análise da influência da presença de metástases extraósseas.....	41
5.11	Correlação dos dados obtidos com o DCE-MRI e a escala da dor.....	44
6	DISCUSSÃO.....	45
6.1	Tipos de curva.....	50
6.2	Influência do tratamento.....	52
6.3	Tratamento quimioterápico.....	52
6.4	Hormonioterapia e bifosfonados.....	53
6.5	Faixa Etária.....	54
6.6	Vértebras radiologicamente comprometidas <i>versus</i> vértebras radiologicamente normais.....	55
6.7	Metástases extraósseas.....	57
6.8	Intensidade da dor.....	57
7	CONCLUSÃO.....	60
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Questionário

Anexo 3 Dados do Prontuário (Preenchido pelo Pesquisador)

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 ANGIOGÊNESE

Define-se *angiogênese* como a formação de novos vasos sanguíneos, a partir de vasos pré-existentes, em um processo necessário para a manutenção tissular em estados fisiológicos e patológicos (KARAMYSHEVA 2008; HSU e CHEN 2008; BROWN et al. 2008). Tanto os tumores como os tecidos normais precisam de suprimento sanguíneo para oxigenação, nutrição e remoção de detritos celulares (SHCHORS e EVAN 2007; KARAMYSHEVA 2008). Esse processo vem sendo intensamente estudado desde que em 1971, Judah Folkman segundo LIU et al. 2006, p.6941; BROWN et al. 2008, p.415; SI e LIU 2008, p.844) defendeu a idéia de que o desequilíbrio do suprimento parece correlacionar-se com o crescimento tumoral, invasão e metástase (SUGAWARA et al. 2006; BROWN et al. 2008; SHIH et al. 2009). Sem a angiogênese, um tumor sólido, dificilmente, cresce mais que 2 ou 3 mm (LIU et al. 2006; KARAMYSHEVA 2008). Se os tumores crescem, eles passam a induzir os vasos adjacentes a criarem novos vasos, ou seja, a angiogênese. Isto é interpretado como uma falha no sistema de *feedback* (resposta), no qual múltiplos fatores de crescimento, que são normalmente regulados, ficam sem controle e acabam por induzir proliferação endotelial. À medida que os fatores de crescimento vascular são liberados, proteases são induzidas a degradar o tecido perivascular, permitindo que as células endoteliais proliferem e deem origem a vasos primitivos, imaturos e permeáveis. Vasos neoangiogênicos são caracterizados por sua

tortuosidade, permeabilidade, *shunts* (comunicações) artériovenosos, padrão de fluxo caótico e fragilidade (CHOYKE et al. 2003).

A estrutura dos tumores sólidos é fundamentalmente caótica, em contraste com o desenho anatômico bem ordenado dos tecidos e órgãos normais. A microcirculação tumoral difere profundamente daquela dos órgãos normais, nas características do fluxo; algumas vezes do volume sanguíneo da microvasculatura; na permeabilidade microvascular; e, para muitos tumores malignos, na fração aumentada do volume do espaço extravascular-extracelular. Esse fenômeno leva o fluxo sanguíneo a apresentar características heterogêneas, do ponto de vista espacial e temporal, em contraste com a perfusão eficiente e uniforme dos órgãos e tecidos normais. Ademais, os tumores, com frequência, diferem marcadamente do órgão adjacente na permeabilidade de seus capilares. Isso é importante porque altera as regras que regem as trocas entre componentes sanguíneos e o tecido tumoral (TAYLOR et al. 1999).

Baseadas neste fato, terapias mais seletivas e específicas estão sendo desenvolvidas. Novos agentes anticâncer, com novos modos de ação, como as drogas antiangiogênicas, agem inibindo o desenvolvimento de um suprimento sanguíneo que permita o crescimento tumoral. Tais agentes não destroem ativamente as células tumorais e não exibem um efeito citotóxico, ao contrário dos agentes anti-neoplásicos tradicionais. Agentes antiangiogênicos podem ser considerados agentes citostáticos, uma vez que inibem o crescimento tumoral (MARCUS et al. 2008). Essas terapias nem sempre produzem respostas objetivas no tamanho do tumor. As alterações fisiológicas ocorrem antes de modificações na morfologia tumoral, e podem representar um marcador precoce de resposta terapêutica.

1.2 NOVAS MODALIDADES DE IMAGEM NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO

A avaliação de resposta no manejo da terapia antineoplásica está sob intensa investigação e se modifica à medida que novos agentes anticâncer se tornam disponíveis. Desse modo, os critérios tradicionais de avaliação de resposta podem não ser apropriados na avaliação da eficácia ou atividade de uma droga (MARCUS et al. 2008).

Muitos pesquisadores têm tentado desenvolver métodos de análise quantitativos, a fim de estabelecerem medidas que reflitam a anatomia e a fisiologia da vascularização tumoral, e que sejam, verdadeiramente, reprodutíveis e independentes dos parâmetros de aquisição e do tipo de tumor. Além disso, o desenvolvimento de métodos quantitativos de análise, que sejam precisos e reprodutíveis, é desejável para estudos longitudinais e multicêntricos (CHOJNIAK 2003). Isto é de particular importância em ensaios clínicos de novos agentes terapêuticos, em que a habilidade de testar a hipótese de que um agente afete a microvascularização tumoral dependerá, inteiramente, da acurácia e reprodutibilidade da medida utilizada (GRIBBERSTAD et al. 2005).

Como têm sido feitos esforços para detectar os efeitos da terapia antes das mudanças das dimensões, o interesse em técnicas, como o DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging) tem aumentado (CHOYKE et al. 2003), assim como o DCE-CT (Dynamic Contrast Enhanced Computed Tomography); o DCE-US (Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography); e exames

de Medicina Nuclear como FDG-PET (Fluoro-deoxy-glucose tomography Emission Pósitron).

O DCE-US utiliza microbolhas como agente de contraste. Estas microbolhas são, verdadeiramente, agentes de contraste intravasculares, uma vez que não atravessam as membranas endoteliais, não podendo ser utilizadas para avaliar a permeabilidade vascular (MARCUS et al. 2008), e limitam as informações fornecidas ao compartimento intravascular (BRINDLE et al. 2008). O DCE-US apresenta, ainda, baixa resolução espacial – várias doses de contraste podem ser necessárias, por exemplo, na avaliação do parênquima hepático –, e limita-se, ainda, ao estudo de estruturas abdominais e superficiais. No momento, o DCE-US tem sido utilizado, principalmente, na detecção de neovascularização em tumores malignos, superficiais e profundos.

O DCE-TC apresenta, também, algumas limitações, como a radiação ionizante (MARCUS et al. 2008), e efeitos adversos dos meios de contraste iodados. A radiação ionizante tem sido utilizada com propósitos diagnósticos há mais de 100 anos, e o desenvolvimento de tomógrafos com multidetectores, a maior utilização de Raios X e de exames da Medicina Nuclear têm aumentado a exposição cumulativa da população à radiação ionizante. O Raios X foi recente e oficialmente classificado como carcinógeno pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde – OMS. O principal estudo epidemiológico que descreve os efeitos carcinogênicos da radiação é o que envolve os sobreviventes japoneses da bomba atômica. Este estudo demonstrou um aumento significativo na incidência de câncer, com doses acima de 50 mSv. Muitos estudos tomográficos e de Medicina Nuclear apresentam doses efetivas que variam de 10 a 25 mSv, em um

único estudo. Como os pacientes são submetidos a vários estudos, não é incomum que a exposição exceda os 50 mSv. Um estudo de 2004, com dados de 1991 a 1996, sugeriu que a exposição radiológica pode ser responsável por 1% dos cânceres nos EUA (AMIS et al. 2007). Já os agentes de contraste iodados podem ser responsáveis pela nefrotoxicidade, especialmente em pacientes com fatores de risco, como insuficiência renal, doenças vasculares e diabetes (TEN DAM e WETZELS 2008).

O FDG-PET, por sua vez, utiliza radioisótopos para o fornecimento de imagens. Suas limitações são imagens de baixa resolução espacial e a meia-vida curta dos isótopos. Apresenta baixa sensibilidade para tumores de crescimento lento ou pouco ativos metabolicamente e alta captação em alguns tecidos normais como o cérebro. Os dados podem ser influenciados por vários fatores, incluindo níveis de glicose no sangue, tamanho do tumor e protocolos de aquisição (BRINDLE et al. 2008).

1.3 DCE-MRI

A Ressonância Magnética apresenta alta resolução espacial e excelente contraste de partes moles (LAUENSTEIN et al. 2004; SCHMIDT et al. 2005) e é a única modalidade que permite a visualização direta da medula óssea e de seus componentes (SCHMIDT et al. 2005). Desse modo, o DCE-MRI é uma técnica não invasiva na avaliação da microcirculação em tecidos malignos (HILLENGASS et al. 2007), que não envolve radiação ionizante e que pode ser repetida durante a terapia na avaliação de resposta ao tratamento.

O DCE-MRI é uma modalidade de imagem funcional que consiste em aquisições de imagens antes, durante e após a infusão do agente de contraste endovenoso, com o objetivo de obter informações da área estudada a respeito de sua densidade vascular, fluxo sanguíneo, permeabilidade endotelial e dimensões do espaço extravascular-extracelular, no qual o contraste é distribuído. Essas informações são obtidas através de análises baseadas em modelos farmacocinéticos que descrevem a distribuição do meio de contraste na microcirculação, após sua administração sistêmica (GRIBBERSTAD et al. 2005). A microcirculação é definida como tendo três compartimentos: microvasculatura; interstício ou espaço extravascular-extracelular; e o espaço intracelular (TAYLOR et al. 1999). As aquisições dinâmicas tentam demonstrar a fase de realce precoce, quando o gradiente entre o compartimento vascular e intersticial é máximo (SHAPEERO e VANEL 2000).

Na prática clínica, os agentes de contraste rotineiramente utilizados são agentes de baixo peso molecular (LMCM), que apresentam difusão intersticial e não penetram nas células dos tecidos ou nas células sanguíneas. No caso da Ressonância Magnética, os agentes de contraste são baseados principalmente nos quelatos do Gadolínio. Poucos estudos com o DCE-MRI têm utilizado meios de contraste macromoleculares (MMCM), que são elaborados com o objetivo de prolongar a retenção intravascular. Estudos utilizando MMCM estavam sendo utilizados apenas em modelos animais. Hoje, somente alguns ensaios clínicos com humanos têm utilizado os agentes macromoleculares de contraste (MARCUS et al. 2008).

O DCE-MRI, junto com as aquisições convencionais de Ressonância Magnética, fornece informações morfológicas e funcionais no mesmo estudo

(CHOYKE et al. 2003). Esta técnica vem, cada vez mais, sendo utilizada no diagnóstico e na avaliação de resposta ao tratamento das neoplasias; no estudo da angiogênese tumoral; e no desenvolvimento e ensaios de drogas antiangiogênicas (GRIBBERSTAD et al. 2005).

O DCE-MRI da mama é uma ferramenta útil na detecção e caracterização da doença mamária, na avaliação da extensão local da doença e da resposta ao tratamento, bem como orientar procedimentos de biópsias (American College Radiology-ACR 2008). O DCE-MRI se consagrou no estudo das lesões mamárias e, atualmente, a exemplo da Mamografia e Ultrassonografia, já está disponível no ACR (2008) BI-RADS – MRI Breast Imaging Reporting and Data System - Magnetic Resonance Imaging. Esta modalidade de imagem, também, vem sendo estudada e aplicada para malignidades hematológicas (leucemias e mieloma múltiplo); lesões musculoesqueléticas, cerebrais, hepáticas, próstaticas; e tumores do colo uterino e colorretais.

Estudos usando DCE-MRI têm demonstrado que tumores malignos, geralmente, apresentam realce mais rápido e mais intenso do que os tecidos normais. Este padrão de realce reflete as características da microvascularização tumoral que, em geral, apresenta um aspecto primitivo e muito mais permeável às moléculas do contraste do que os tecidos normais ou tumores malignos menos agressivos. Isso resulta da presença de numerosas aberturas nas paredes dos capilares, amplas junções inter-endoteliais e uma membrana basal descontínua ou ausente. Após a administração endovenosa do meio de contraste, este, chega aos tecidos neoplásicos através do sistema vascular e começa imediatamente a extravazar dos vasos do tumor e acumular-se no espaço extracelular–extravascular, através de um processo de

difusão passiva resultante das diferenças de concentração de contraste. À medida que a concentração plasmática de contraste cai, devido ao extravazamento e à excreção renal, a concentração no espaço extracelular–extravascular será maior e ocorrerá um refluxo do contraste do espaço extracelular–extravascular para o intravascular, até que todo o meio de contraste tenha sido eliminado (GRIBBERSTAD et al. 2005).

Medidas da densidade microvascular, feitas em amostras histopatológicas de vários tipos de tumores (mama, pulmão, próstata e câncer de cabeça e pescoço), correlacionaram-se com o estágio clínico e atuaram como um fator prognóstico independente, de considerável sensibilidade. Esta observação parece dever-se ao fato de que o crescimento tumoral só pode ser mantido na presença de angiogênese ativa. Baseado nesta evidência histopatológica tem sido sugerido que o DCE-MRI pode, também, fornecer índices independentes de atividade angiogênica e, portanto, atuar como indicador prognóstico em uma ampla variedade de tipos de tumores. Obviamente, se isto está comprovado, esta técnica não invasiva de Ressonância Magnética apresentaria grandes vantagens sobre métodos que dependem da amostra tissular. Tanto HAYES et al. (2002) como GRIBBERSTAD et al. (2005) demonstraram que o tratamento de sucesso promove redução na taxa e magnitude do realce e que os maus respondedores ou os pacientes que não respondem resultam em realce persistentemente anormal. A capacidade do DCE-MRI em caracterizar a vascularização tumoral vem incentivando muitos pesquisadores a tentarem utilizar esta técnica para a graduação *in vivo* dos tumores (GRIBBERSTAD et al. 2005).

Embora exista diferença estatística nos valores de *Slope* (momento em que ocorre o maior aumento percentual de sinal por unidade de tempo) de lesões benignas (baixo) e lesões malignas (alto), há uma superposição considerável entre

lesões benignas altamente vascularizadas e neoplasias malignas pobremente perfundidas (HAWIGHORST et al. 1999).

Estudos de imagem continuarão a exercer um papel importante tanto na prática clínica como nos ensaios clínicos, à medida que novas técnicas de imagem e novos tratamentos para o câncer se tornam disponíveis. Com o advento dos estudos de imagem “funcional”, como o Estudo Dinâmico Contrastado por Ressonância Magnética (DCE-MRI), os eventos fisiopatológicos podem, atualmente, ser demonstrados e a sensibilidade na avaliação da resposta não dependerá somente das dimensões da lesão, mas de parâmetros anatômicos e fisiológicos (GWYTHER 1999). Pesquisas com o DCE-MRI vêm sendo feitas para avaliar as respostas ao tratamento do mieloma múltiplo, câncer de mama e tumores de partes moles (sarcomas), com resultados encorajadores.

A importância do DCE-MRI está em seu potencial de descrever as características da anatomia ou fisiologia da microvasculatura tumoral. Embora o desenho das aquisições de imagem e os protocolos de análise sejam complexos, está claro que mesmo abordagens simples podem resultar em informações clínicas de valor (GRIBBERSTAD et al. 2005).

1.4 DIFICULDADES NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DAS METÁSTASES ÓSSEAS

Atualmente, com todo o arsenal disponível no tratamento das neoplasias, os pacientes têm uma sobrevida cada vez maior, com chances aumentadas de desenvolver lesões secundárias em algum momento de sua doença.

Dentre os principais locais anatômicos acometidos por metástases, o sistema esquelético constitui a terceira localização mais comum, depois do fígado e do pulmão. Os tumores primários com as maiores incidências de metástases esqueléticas são o câncer de próstata em homens e câncer de mama em mulheres, seguidos por carcinomas da tireóide, rim e pulmão. Esses tumores respondem por aproximadamente 80% da doença óssea metastática (SCHMIDT et al. 2005).

Embora o objetivo primário da terapia sistêmica no contexto de doença metastática não seja a cura, mas o controle da doença e a manutenção ou melhora na qualidade de vida, a avaliação de resposta permanece uma questão importante no manejo do paciente. O monitoramento da doença e pacientes com metástase é mais bem feito através do exame físico e de exames de imagem que permitam a mensuração direta das dimensões da lesão. A avaliação de resposta tumoral pode ser obtida para tumores sólidos clinicamente, por reavaliação cirúrgica, por estudo seriado de marcadores bioquímicos, ou mensurações tomadas em exames radiológicos (CHOJNIAK 2003).

Entretanto, segundo o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), as lesões ósseas são ainda consideradas verdadeiramente não mensuráveis (THERASSE et al. 2000). Na prática clínica esta situação resulta em heterogeneidade no manejo clínico de pacientes com metástases ósseas. Desse modo, o processo pelo qual oncologistas e radiologistas diagnosticam e monitoram a resposta de metástases ósseas necessita revisão, e a atual inabilidade de avaliar a resposta de metástases ósseas ao tratamento exclui pacientes de participar de ensaios clínicos de novos tratamentos (HAMAOKA et al. 2004), impede a análise comparativa com ensaios

clínicos antigos; e dificulta a tomada de decisões na prática clínica, a fim de suspender/modificar precocemente esquemas terapêuticos.

O estabelecimento de critérios de avaliação de resposta depara-se diretamente com o interesse dos médicos assistentes; companhias farmacêuticas; autoridades regulatórias; e, sobretudo, pacientes com doença neoplásica avançada. Isso permite a comparação entre a eficácia de diferentes agentes terapêuticos, a participação desses pacientes em ensaios clínicos de Fases II e III, além de orientar as decisões clínicas (GWYTHER 1999).

Até o momento, um levantamento bibliográfico nas bases dados referenciais MEDLINE (PUBMED 1990-2009), poucos trabalhos, utilizando o DCE-MRI no estudo de metástases ósseas, foram publicados. MOULOPOULOS et al. (2003) publicaram pesquisa, na qual a medula óssea acometida (com comprovação histológica) por vários tipos de malignidades foi estudada. MONTEMURRO et al. (2004) e BÄUERLE et al. (2008a ou b) pesquisaram os efeitos do tratamento nas metástases ósseas de câncer de mama, com bifosfonados e hormonioterapia e com o Bevacizumab, respectivamente. DAFNI et al. (2008) estudaram as metástases ósseas de câncer de próstata em um modelo animal, utilizando o DCE-MRI com agentes de contraste de alto peso molecular, para avaliar o efeito da terapia isolada do Imatinib ou a associação do Imatinib com o Paclitaxel.

O Hospital A.C. Camargo é uma instituição de referência no tratamento oncológico no Brasil e países da América Latina. Sabe-se que grande parte dos pacientes com câncer evolui, em algum momento de sua doença, com metástases ósseas, por isso, decidimos estudar os padrões de curva de realce e parâmetros semi-

quantitativos de perfusão, a fim de verificar o potencial da utilização desta técnica na avaliação de resposta de metástases ósseas ao tratamento.

OBJETIVO

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIOS

Objetiva-se, no presente trabalho, um estudo para verificação dos padrões de curva e parâmetros semiquantitativos de intensidade de sinal *versus* tempo, obtidos com a técnica de DCE-MRI, para vértebras normais e com comprometimento metastático, ao exame de Ressonância Magnética convencional.

2.2 SECUNDÁRIOS

Avaliar a influência das diversas modalidades terapêuticas (quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e bifosfonados) nos parâmetros obtidos com o DCE-MRI. Bem como correlacionar tais parâmetros com dados clínicos dos pacientes (faixa etária, escala da dor e presença de metástases extra-ósseas).

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estabeleceu-se, no presente trabalho, um estudo do tipo Analítico, Observacional e Transversal.

3.2 PACIENTES

A população da amostra foi composta por pacientes adultos, ambulatoriais e internados, encaminhados para realizar Ressonância Magnética da Coluna Torácica e /ou Lombo-Sacra, no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, um Centro Terciário de diagnóstico e tratamento de câncer da América Latina, situado à Rua Professor Antônio Prudente, 211, Bairro da Liberdade, cidade de São Paulo- SP, CEP 01509-010.

Em novembro de 2006 o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente. Durante o período de 17 / 07 / 2007 a 28/10/2008 foram realizados 73 protocolos no Setor de Ressonância Magnética. Desses, foram incluídos 24 pacientes na pesquisa. Os demais pacientes não participaram da amostra por não apresentarem metástases ósseas à Ressonância Magnética.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO

Para participar do estudo, o paciente deveria preencher os seguintes critérios:

Critério de Inclusão:

- Ser maior de 18 anos.
- Apresentar antecedente oncológico e com diagnóstico de metástases ósseas na coluna vertebral, avaliadas por Ressonância Magnética.

Critério de exclusão:

- Apresentar segundo tumor primário.

3.4 RECRUTAMENTO

O recrutamento ocorreu da seguinte forma:

- Verificação na agenda de pacientes marcados para a realização de Ressonância Magnética, quais se submeteriam à Ressonância da Coluna Torácica e /ou Lombo-Sacra.
- Abordagem dos pacientes para apresentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) e esclarecimento de eventuais dúvidas.
- Estando de acordo em participar da pesquisa, o paciente assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e recebia uma cópia do mesmo, assinado pela pesquisadora. Respondia ainda um questionário (Anexo 2) e era preparado para a realização do exame pela enfermagem de forma habitual. Isto incluía mudar as vestimentas e conseguir um acesso venoso antes de entrar na sala de exame.

- Na presença de metástases ósseas e se preenchidos os critérios de inclusão, o paciente passava a participar da amostra.

3.2 ASPECTOS TÉCNICOS

3.5.1 Protocolo Utilizado

O equipamento utilizado para as aquisições de imagem foi o Magnetom Symphony, 1,5 T, SIEMENS. Foi realizado um exame convencional de Ressonância Magnética da coluna torácica e/ou lombo-sacra, a depender da solicitação clínica, seguindo o protocolo de aquisição atualmente utilizado no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo de São Paulo. Adicionalmente foi realizado um estudo dinâmico, que consistia em aquisição de imagens durante a infusão do meio de contraste endovenoso. Os padrões de curva de realce obtidos no estudo dinâmico foram correlacionados com a intensidade da dor óssea e demais variáveis clínicas (Anexo 2).

A aquisição das imagens seguiu o protocolo atualmente utilizado no Departamento de Imagem. Neste protocolo estão incluídas sequências T1 e T2 pré-contraste e sequências T1 pós-contraste, com supressão de gordura. As imagens pré-contraste foram utilizadas para selecionar a lesão alvo de cada paciente (MONTEMURRO et al. 2004). Todos os pacientes foram submetidos à Ressonância Magnética em uma unidade de 1,5 TESLA, com uma bobina de superfície para o estudo da coluna.

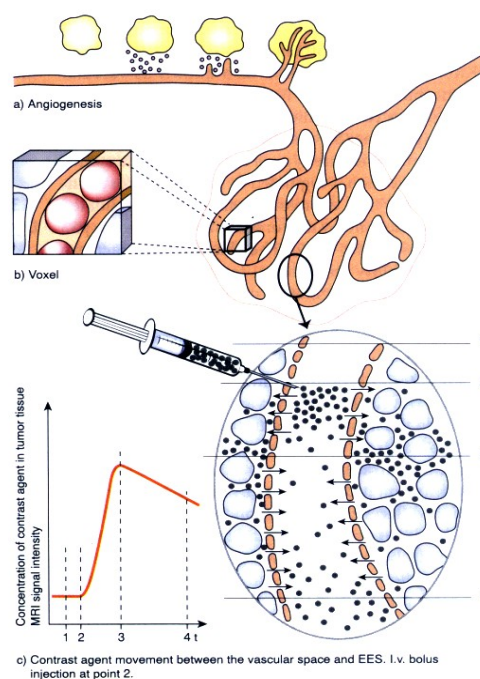
O protocolo de Imagem por RM foi idêntico para todos os pacientes e foi constituído para a coluna torácica em sequências turbo spin-eco ponderadas em T₁

(tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 518/14) e sequências ponderadas T_2 (3929/130), com os seguintes parâmetros: matriz de 384 x 192, FOV de 34 cm e cortes sagitais de 4 mm de espessura. Para a coluna lombo-sacra são feitas sequências turbo spin-eco ponderadas em T_1 (tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 518/15) e sequências ponderadas T_2 (4000/113) com os seguintes parâmetros: matriz de 512 x 256, FOV de 34 cm e cortes sagitais de 4 mm de espessura.

Sequências rápidas gradiente eco ponderadas em T_1 foram utilizadas no estudo dinâmico, com TR = 8,7 ms, TE = 3,6 ms, Flip angle= 45°, matriz de 256 x 163, e espessura de corte de 10 mm. Um total de 150 imagens foi obtido dentro de 213 segundos, em cada um dos pacientes. Uma dose de gadoversetamida (OptiMARK, TYCO, St. Louis-USA; 0,1 mmol/Kg de peso corporal) foi injetada em uma velocidade de 3,0 ml/s, através de um cateter endovenoso previamente inserido em uma veia antecubital, preferencialmente à direita para evitar as variações anatômicas venosas que ocorrem à esquerda. Essa injeção foi imediatamente seguida por uma infusão de 20 ml solução salina na mesma velocidade. As infusões foram realizadas com o auxílio de uma bomba injetora. A aquisição dinâmica foi iniciada 5 segundos antes do início da infusão do meio de contraste paramagnético

3.6 DCE-MRI

Após as aquisições das imagens, o passo seguinte foi a colocação de um *Region of Interest* (ROI) sobre a lesão, para gerar uma Curva de Intensidade de Sinal x Tempo (TIC). Foram também estudadas as vértebras que se apresentaram aspecto radiológico normal à Ressonância Magnética.



Fonte: GRIBBERSTAD et al. (2005)

Figura 1 - DCE-MRI e Angiogênese.

3.7 ANÁLISE SEMIQUANTITATIVA

A avaliação semiquantitativa da intensidade de sinal foi feita através de medidas em regiões de interesse (ROI). As regiões de interesse foram plotadas no sentido de evitar os platôs e possíveis discos degenerados, o plexo venoso basivertebral e o fluido cerebrospinal. As regiões de interesse foram plotadas no mesmo local em todas as sequências ponderadas em T_1 e nos estudos dinâmicos turbo FLASH. As regiões de interesse foram colocadas no interior de um único corpo vertebral no centro do coil, onde a razão sinal ruído é mais alta (BUADU et al. 1996).

A variação da intensidade de sinal foi plotada graficamente com o tempo, e curvas de Intensidade de Sinal *versus* Tempo foram construídas em cada paciente.

As seguintes variáveis foram calculadas para cada paciente:

- Sinal Máximo da Curva (E máx) é a maior intensidade de sinal obtida após a infusão do meio de contraste.
- Sinal Mínimo na Curva (E mín) é o sinal no tempo 0 (zero), antes da infusão de meio de contraste na região de interesse.
- Variação do sinal na Curva (ΔE Curva).
- Variação Percentual de Sinal ($\Delta\%E$).
- Tempo do Sinal Máximo (T E máx) é o momento do tempo em que ocorre o e máx.
- *Slope* é o percentual de aumento de sinal por unidade de tempo. Determina a inclinação da curva – momento em que ocorre um aumento entre 10% e 90 % do E máx.
- Sinal Máximo do *Slope* (E máx *Slope*).
- Sinal Mínimo do *Slope* (E mín *Slope*).
- Variação de Sinal do *Slope* (ΔE *Slope*).
- Tempo Final *Slope* (Tend *Slope*).
- Tempo Inicial do *Slope* (Tprev *Slope*).
- Variação do Tempo no *Slope* (ΔT *Slope*).

A Variação Percentual de Sinal ($\Delta\%E$) foi calculada da seguinte forma:

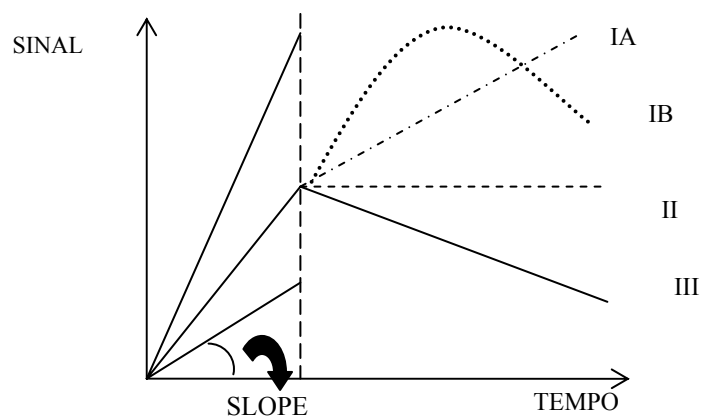
$$\Delta\%E = \frac{[(E \text{ máx} - E \text{ mín}) \times 100]}{E \text{ mín}}$$

O *Slope* foi calculado com a seguinte fórmula:

$$Slope = \frac{[(E \text{ máx } Slope - E \text{ mín } Slope) \times 100]}{[E \text{ mín } slope (Tend Slope - Tprev Slope)]}$$

A classificação da curva foi baseada na publicação de KUHL (2005), que divide a aquisição dinâmica em três fases: fase inicial pós-contraste (desde a injeção do meio de contraste até o segundo minuto); fase pós-inicial (do segundo ao terceiro minuto pós injeção); e fase tardia (do quarto ao oitavo minuto pós-infusão do meio de contraste paramagnético), assim classificadas:

- Tipo Ia – *Realce persistente*. A impregnação continua ao longo de toda a série dinâmica e o pico de realce ocorre na fase tardia das aquisições pós-contraste.
- Tipo Ib - *Persistente com redução das taxas* de impregnação nas fases tardias da aquisição dinâmica. O pico de realce ocorre nas fases tardias da aquisição.
- Tipo II – *Platô*. A impregnação atinge um estado de equilíbrio após a fase inicial e não é observada variação de sinal significativa na fase intermediária (pós- inicial) e tardia pós-infusão do contraste (Figura 4).
- Tipo III – *Curva tipo Wash out*. O sinal diminui logo após a fase inicial. O pico ocorre logo após a fase inicial e declina rapidamente.



Fonte: KUHLE (2005)

Figura 2 - Padrões de curva.

Nenhum ajuste automático de curva foi aplicado.

Dados obtidos com as curvas foram correlacionados com dados clínicos dos pacientes. Esses dados incluíam terapias instituídas, acometimento secundário extra-ósseo, faixa etária e uma escala de dor do tipo Visual-Numérica. Decidimos acrescentar uma escala de dor no questionário, baseados no fato de que a dor por metástase óssea é a síndrome dolorosa mais comum em pacientes com câncer. Ocorre entre 60% e 80% dos doentes com tumores sólidos e, muitas vezes, é de difícil controle (PIMENTA 2004). Utilizamos o modelo descrito por MIGUEL (2003).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações foram adquiridas a partir de questionário de identificação e caracterização clínica do paciente e, ainda, de exames de ressonância magnética com medidas quantitativas para parâmetros da curva obtida pelo exame.

Apresenta-se análise descritiva dos dados, por meio de médias e erros padrões no caso das variáveis quantitativas, que apresentam normalidade nos testes de Kolmogorov-Smirnov e medianas e intervalos interquartílicos, quando a normalidade não é comprovada. E, ainda, no caso de variáveis qualitativas, por meio de frequências absolutas (N) e relativas (%) (VIEIRA 1998).

Foi utilizado o Teste t de *Student* Pareado (MAGALHÃES e LIMA 2000) para verificar as diferenças entre as vértebras acometidas e vértebras não acometidas, nos grupos que apresentaram normalidade.

Para as demais comparações de grupos formados, utilizaram-se apenas testes considerando independência – Teste t de *Student* ou Teste Mann-Whitney (SIEGEL e CASTELLAN 1988), dependendo do resultado da verificação de normalidade.

Na maioria dos casos de não normalidade, as variáveis apresentam um *comportamento assimétrico*, o que dificulta a avaliação com base na *média*. Decidiu-se assim, pelo uso da *mediana* como representação dessas características. Sendo uma medida de fácil interpretação (o valor que acumula 50% das observações) representa variáveis assimétricas com bem mais propriedade, pois expõe a *concentração* de valores grandes ou pequenos.

Para a análise inferencial, foi considerado um nível de significância de 5% ($P = 0,05$), e todos os testes terão conclusão sob hipótese bicaudal. As análises foram realizadas com o auxílio do programa SPSS versão 12.0.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Nesta seção, serão apresentados os resultados do estudo feito durante o período de 17/07/2007 a 28/10/2008, com 24 pacientes; envolvendo o DCE-MRI no estudo das metástases ósseas.

5.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS POPULACIONAIS

Destes pacientes 17(70,8 %) eram do sexo feminino; e os 7 restantes eram do sexo masculino (29,2 %). A idade dos indivíduos variou de 27 a 74 anos (média de 51,63 anos, DP = 14,108; 12 pacientes (50%) tinham como antecedente oncológico a neoplasia de mama. Os demais pacientes apresentavam sítios primários diversos, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição anatômica dos tumores primários.

LOCAL ANATÔMICO DO TUMOR PRIMÁRIO	N (%)
Mama	12 (50)
Próstata	4 (16,7)
Estômago	2 (8,3)
Pâncreas	2 (8,3)
Pulmão	1 (4,2)
Cólon	1 (4,2)
Bexiga	1 (4,2)
Primário desconhecido	1 (4,2)

Treze pacientes (54,2%) apresentavam carcinoma detectado histologicamente; 10 pacientes (41,7%) tinham adenocarcinoma; e 1 paciente (4,2%) apresentava lesão de origem neuroendócrina.

Com relação aos sintomas álgicos, 21 pacientes (87,5%) referiam dor e 3 pacientes (12,5%) negavam sintomas dolorosos. Dentre os pacientes que referiam dor, 25% (6 pacientes) referiam dor de intensidade máxima. A classificação da intensidade da dor segundo os pacientes, em uma Escala Visual Numérica (EVN), está demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Intensidade da dor avaliada pelos pacientes através da Escala Visual Numérica.

ESCALA	N	%
0	4	16,7
1	1	4,2
2	1	4,2
3	2	8,3
4	2	8,3
5	1	4,2
6	2	8,3
7	2	8,3
8	3	12,5
9	0	0
10	6	25

Com relação ao uso de medicação, 21 pacientes (87,5%) utilizavam medicações analgésicas e 3 pacientes (12,5%) não faziam uso de nenhuma medicação antiálgica; 13 pacientes (54,2%) utilizavam medicações analgésicas várias vezes ao dia. A frequência de utilização de medicações analgésicas está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de utilização de medicações analgésicas pelos pacientes.

FREQÜÊNCIA	N	%
Nunca	3	12,5
1 vez por semana	4	16,7
3 vezes por semana	2	8,3
Todos os dias	2	8,3
Várias vezes ao dia	13	54,2

Destes, 12 pacientes (50%) já tinham procurado um serviço de emergência por causa da dor. Os outros 50% dos pacientes nunca precisaram procurar um serviço médico de urgência por causa dos sintomas dolorosos; 13 pacientes (54,2%) apresentavam dificuldade em deambular; e 11 pacientes (45,8%) conseguiam andar sem dificuldades.

O intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e o diagnóstico das metástases ósseas variou de 0 a 15 anos, com uma média de 2,96 anos e DP = 3,736.

5.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS ASPECTOS TÉCNICOS DO EXAME

Com relação ao local de injeção do agente de contraste, 15 pacientes (62,5%) receberam a injeção do meio de contraste no braço esquerdo; e 9 pacientes (37,55%) receberam a injeção no braço direito. A coluna lombo-sacra foi o segmento estudado em 15 pacientes (62,5%); a coluna torácica foi o segmento estudado em 9 pacientes (37,55%).

5.3 TIPOS DE CURVAS ENCONTRADAS NOS EXAMES

A distribuição dos tipos de curva encontrados está na Tabela 4. Quatro pacientes (16,6 %) não haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento. Destes, 2 pacientes apresentaram curva do Tipo III (Figura 3), 1 apresentou curva do Tipo Ib e o quarto paciente apresentou curva do tipo II. Os demais pacientes que apresentaram curva do Tipo Ib estavam fazendo algum tratamento no momento do exame. Dos pacientes que apresentaram curva do Tipo II, 2 estavam fazendo algum tratamento. Dos 16 pacientes (66,6 %) que apresentaram curva do Tipo III; 9 pacientes estavam em tratamento quimioterápico (Figura 5); 9 pacientes estavam em uso de bifosfonados; e 5 pacientes faziam hormonioterapia. Com relação ao tratamento radioterápico da área de interesse, apenas 2 pacientes (8,3%) tiveram o segmento estudado submetido à radioterapia. Esses dois pacientes apresentaram curva do Tipo III.

Tabela 4 – Tipos de curva encontrados nas vértebras comprometidas por metástases, à Ressonância Magnética.

TIPO DE CURVA	VÉRTEBRAS ACOMETIDAS (N / %)	
	TRATADAS (20 / 83,3)	NÃO TRATADAS (4 / 16,6)
Ia	0	0
Ib	4	1
II	2	1
III	14	2

Quatorze pacientes (58,3 %) apresentavam, ainda, vértebras de aspecto radiológico normal. Dentre estes, 8 pacientes apresentaram curva de padrão III (“*Wash in*” e “*Wash out*”). A distribuição dos tipos de curva está na Tabela 5.

Tabela 5 - Tipos de curva encontrados nas vértebras de aspecto radiológico normal.

TIPO DE CURVA	VÉRTEBRAS NÃO ACOMETIDAS (N / %)	
	TRATADAS (12 / 85,7)	NÃO TRATADAS (2 / 14,2)
Ia	1	0
Ib	3	0
II	0	2
III	8	0

5.4 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE DADOS ENCONTRADOS NAS VÉRTEBRAS COM LESÕES METASTÁTICAS E VÉRTEBRAS RADIOLOGICAMENTE NORMAIS

Foram realizadas análises comparativas entre as vértebras acometidas e as vértebras não acometidas, radiologicamente detectadas. Em 10 pacientes (41,6%) não havia vértebras com aspecto radiológico normal, e o acometimento foi considerado difuso. De modo que 14 pacientes (58,3%) contribuíram com dados das vértebras normais e vértebras acometidas (Teste Pareado). Os resultados são encontrados nas Tabelas 6.

Tabela 6 – Análise comparativa entre vértebras acometidas e não acometidas por lesões metastáticas (Teste Pareado)

		ACOMETIMENTO VERTEBRAL (N)		
		SIM (14)	NÃO (14)	P
E máx	Média (DP)	130,77(51,16)	103,57(31,72)	,149*
ΔT Slope	Mediana (II)	14,50	15,00	,395**
Tend Slope	Mediana (II)	43,00	43,00	1,000**
Tprev Slope	Mediana (II)	14,00	28,00	,529**
ΔE Slope	Média (DP)	47,82(25,65)	18,92(9,28)	,001*
E máx Slope	Média (DP)	110,12(41,18)	96,28(31,06)	,395*
E mín Slope	Média (DP)	62,30(20,41)	77,28(36,80)	,245*
T E máx	Média (DP)	110,29(49,49)	92,00(41,47)	,249*
ΔE Curva	Média (DP)	70,22(29,98)	28,42(15,81)	,000*
E mín	Média (DP)	60,54(26,66)	75,14(37,58)	,282*
$\Delta\%$ E	Média (DP)	63,16(25,85)	54,07(56,29)	,605*
“Slope”	Mediana	5,6	2,00	,000**

*Teste T **Teste de Wilcoxon

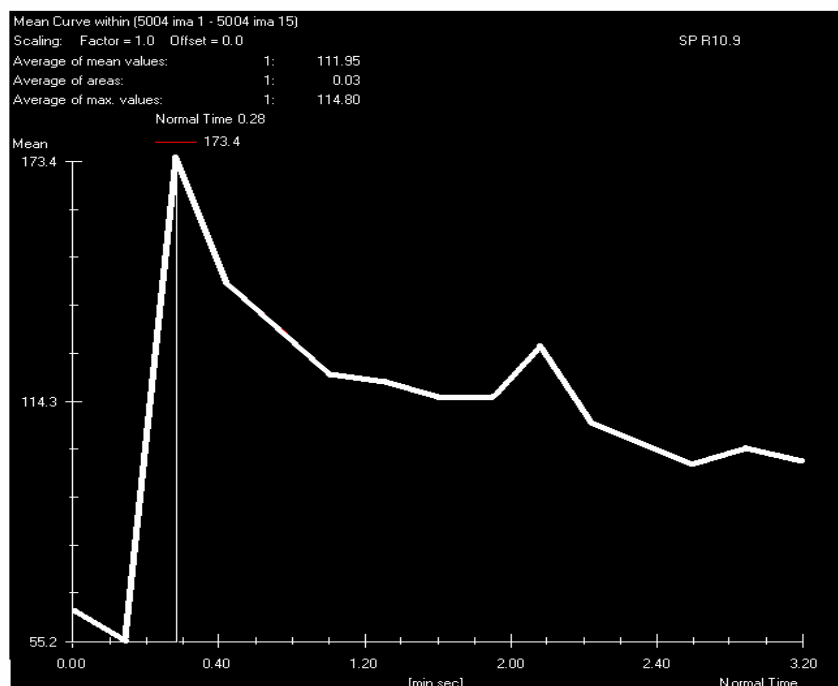
5.5 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO

A amostra foi dividida em dois grupos no que diz respeito ao tratamento. Foram considerados pacientes tratados aqueles que – após diagnóstico de metástases ósseas– se trataram ou estavam na vigência de tratamento. Foram consideradas modalidades terapêuticas: a quimioterapia; a radioterapia (no local de interesse); a hormonioterapia; e a utilização de bifosfonados. Pacientes que após o diagnóstico de metástases ósseas não foram submetidos a nenhuma das modalidades terapêuticas descritas, foram considerados não tratados. Dos pacientes tratados, 2 pacientes irradiaram a região estudada; 11 pacientes tinham feito quimioterapia; 14 pacientes tinham feito uso de bifosfonados; e 8 pacientes receberam hormonioterapia. Os resultados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Análise da influência do tratamento.

TRATAMENTO(N)				
		NÃO TRATADOS (4)	TRATADOS (20)	P
E máx	Mediana (II)	151,00	142,40	,243
ΔT Slope	Mediana (II)	14,50	14,50	,437
Tend Slope	Mediana (II)	35,50	43,00	,581
Tprev Slope	Mediana (II)	14,00	14,00	,424
ΔE Slope	Mediana (II)	68,30	59,90	,187
E máx Slope	Mediana (II)	134,60	122,90	,222
E mín Slope	Mediana (II)	66,30	58,50	,201
T E máx	Mediana (II)	85,00	71,00	,476
ΔE Curva	Mediana (II)	88,60	73,20	,230
E mín	Mediana (II)	61,20	55,10	,295
$\Delta\% E$	Mediana (II)	60,35	58,85	,436
“Slope”	Mediana (II)	5,15	5,60	,467

Teste de Mann-Whitney



Legenda: Paciente portadora de tumor neuroendócrino de localização desconhecida. Com metástases ósseas não tratadas. Observar o pico de realce precoce e a curva de padrão III.

Figura 3 – Gráfico da curva tipo III.

5.6 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

No momento do estudo, 11 pacientes (45,8%) estavam em tratamento quimioterápico. Os dados encontrados estão na Tabela 8.

Tabela 8 - Análise da influência da quimioterapia.

		TRATAMENTO(N)		
		NÃO TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA (4)	QUIMIOTERAPIA ATUAL (11)	*P
E máx	Mediana (II)	151	147,4	0,514
ΔT Slope	Mediana (II)	14,5	14	0,604
Tend Slope	Mediana (II)	35,5	28	1,000
Tprev Slope	Mediana (II)	14	14	0,866
ΔE Slope	Mediana (II)	68,3	57,8	0,557
E máx Slope	Mediana (II)	134,6	122,8	0,433
E mín Slope	Mediana (II)	66,3	48,8	0,192
T E máx	Mediana (II)	85	71	0,895
ΔE Curva	Mediana (II)	88,6	92,4	0,948
E mín	Mediana (II)	61,2	55	0,433
$\Delta\% E$	Mediana (II)	60,35	63,9	0,433
“Slope”	Mediana (II)	5,15	6,1	0,695

*Teste de Mann-Whitney

5.7 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO HORMONAL

Dentre os pacientes estudados, 12 pacientes (50%) tinham antecedente de câncer de mama e 4 pacientes (16,6%) tinham antecedente de câncer de próstata. No momento do estudo, 8 pacientes (50%) estavam em hormonioterapia. Os resultados estão na Tabela 9.

Tabela 9 - Análise da influência do tratamento hormonal.

		NÃO TRATADOS COM	HORMONIOTERAPIA	*P
		HORMONIOTERAPIA (4)	ATUAL (8)	
E máx	Mediana (II)	151,00	159,20	,865
ΔT Slope	Mediana (II)	14,50	14,50	,705
Tend Slope	Mediana (II)	35,50	35,50	1,000
Tprev Slope	Mediana (II)	14,00	21,00	,428
ΔE Slope	Mediana (II)	68,30	63,80	,671
E máx Slope	Mediana (II)	134,60	138,10	1,000
E mín Slope	Mediana (II)	66,30	70,30	1,000
T E máx	Mediana (II)	85,00	85,00	,932
ΔE Curva	Mediana (II)	88,60	84,20	,497
E mín	Mediana (II)	61,20	64,90	1,000
$\Delta\% E$	Mediana (II)	60,35	54,10	,234
“Slope”	Mediana (II)	5,15	5,60	,734

*Teste de Mann-Whitney

5.8 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM BIFOSFONADOS

No momento do exame, 14 pacientes (58,3%) estavam em tratamento com bifosfonados. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10 - Análise da influência do tratamento com bifosfonados.

		NÃO TRATADOS COM BIFOSFONADOS (4)	EM USO DE BIFOSFONADOS (14)	*P
E máx	Mediana (II)	151,00	151,60	0,750
ΔT Slope	Mediana (II)	14,50	14,50	0,725
Tend Slope	Mediana (II)	35,50	43,00	0,720
Tprev Slope	Mediana (II)	14,00	21,00	0,365
ΔE Slope	Mediana (II)	68,30	62,10	0,425
E máx Slope	Mediana (II)	134,60	134,20	0,671
E mín Slope	Mediana (II)	66,30	60,80	0,457
T E máx	Mediana (II)	85,00	71,00	0,957
ΔE Curva	Mediana (II)	88,60	84,20	0,559
E mín	Mediana (II)	61,20	52,70	0,395
$\Delta\% E$	Mediana (II)	60,35	58,55	0,671
“Slope”	Mediana (II)	5,15	5,60	0,832

*Teste de Mann-Whitney

5.9 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA FAIXA ETÁRIA

Os pacientes que possuíam vértebras de aspecto radiológico normal (14 pacientes / 50% da amostra) foram divididos pela mediana da faixa etária (49 anos), com o objetivo de identificar eventuais diferenças entre os parâmetros obtidos. Os resultados estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 - Análise da influência da faixa etária em pacientes com vértebras de aspecto radiológico normal.

		IDADE		
		≤ 49 ANOS	> 49 ANOS	*P
E máx	Mediana (II)	87	96	,462
ΔT Slope	Mediana (II)	15	15	,724
Tend Slope	Mediana (II)	43	43	1,000
Tprev Slope	Mediana (II)	28	28	,942
ΔE Slope	Mediana (II)	16	18	,503
E máx Slope	Mediana (II)	83	90	,205
E mín Slope	Mediana (II)	53	72	,205
T E máx	Mediana (II)	99	71	,199
ΔE Curva	Mediana (II)	26	19	,230
E mín	Mediana (II)	55	75	,463
Δ% E	Mediana (II)	42	25	,257
“Slope”	Mediana (II)	2	1	,339

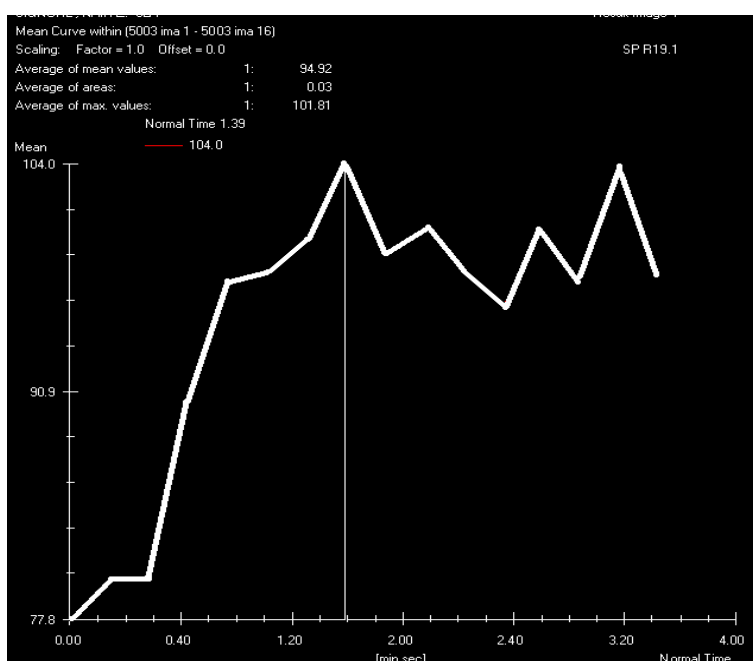
*Teste de Mann-Whitney

Foi feita ainda uma análise comparativa, no que diz respeito às vértebras acometidas, entre os pacientes com menor e maior faixa etária, divididos pela mediana (49 anos). Foram excluídos desta análise os pacientes não tratados. Os resultados estão demonstrados na Tabela 12.

Tabela 12 – Análise da influência da faixa etária nos pacientes com vértebras acometidas por lesões secundárias.

		IDADE		
		≤ 49 ANOS	> 49 ANOS	*P
E máx	Mediana (II)	132,0	162,6	,160
ΔT Slope	Mediana (II)	14	15	,643
Tend Slope	Mediana (II)	43	43	,864
Tprev Slope	Mediana (II)	14	14	,829
ΔE Slope	Mediana (II)	53,80	73,6	,160
E máx Slope	Mediana (II)	114,4	139,8	,210
E mín Slope	Mediana (II)	60,6	48,0	,970
T E máx	Mediana (II)	127,0	57,0	,055
ΔE Curva	Mediana (II)	60,4	101,2	,271
E mín	Mediana (II)	55,2	46,0	,909
Δ% E	Mediana (II)	57,5	62,2	,970
“Slope”	Mediana (II)	6,1	5,3	,879

*Teste de Mann-Whitney



Legenda: Vértebra não acometida de paciente com antecedente de câncer de mama. Curva que tende ao padrão II (Platô).

Figura 4 – Gráfico da curva Tipo II.

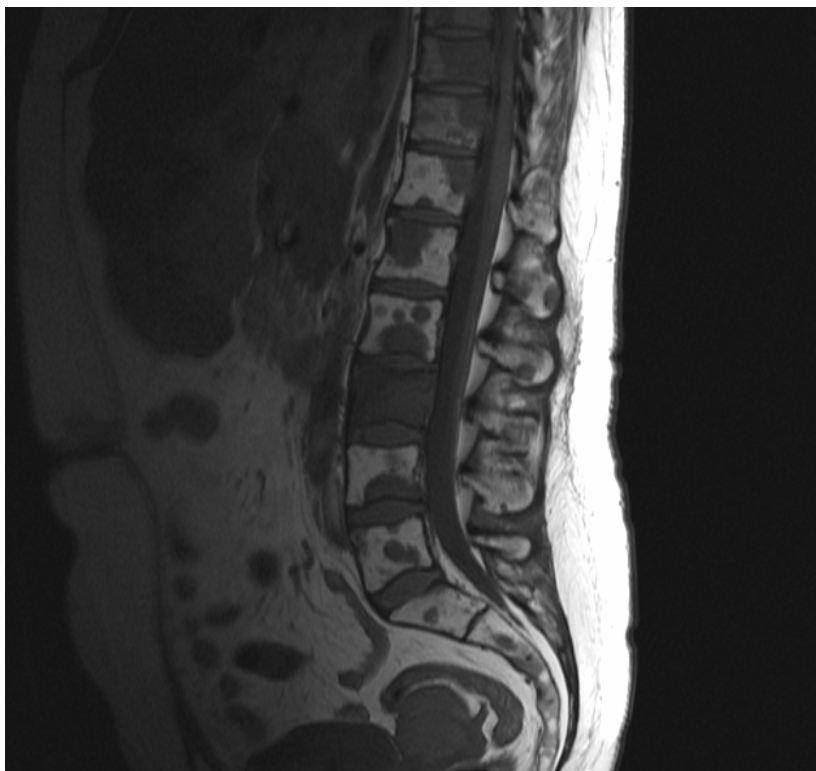
5.10 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA PRESENÇA DE METÁSTASES EXTRAÓSSEAS

Durante o estudo, 15 pacientes (62,5%) apresentavam metástases extraósseas, e 9 pacientes (37,5%) tinham apenas o esqueleto com sítio de disseminação secundária. Os resultados estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13 - Análise da influência da presença de acometimento secundário extra-ósseo.

		ACOMETIMENTO EXTRA-ÓSSEO (N)		
		NÃO (9)	SIM (15)	P
E máx	Média (DP)	135,24 (43,51)	148,84 (49,35)	,503*
ΔT Slope	Mediana (II)	14,00	15,00	,435**
Tend Slope	Mediana (II)	28,00	43,00	,591**
Tprev Slope	Média (DP)	20,22 (7,37)	23,40 (18,31)	,627*
ΔE Slope	Média (DP)	57,44 (28,89)	64,57 (34,54)	,609*
E máx Slope	Média (DP)	121,53 (37,86)	127,84 (44,43)	,726*
E mín Slope	Média (DP)	64,08 (18,99)	63,26 (20,88)	,924*
T E máx	Média (DP)	83,44 (42,63)	98,20 (51,80)	,480*
ΔE Curva	Média (DP)	72,80 (31,92)	86,70 (33,45)	,327*
E mín	Média (DP)	62,44 (24,70)	62,13 (25,91)	,977*
$\Delta\% E$	Média (DP)	60,24 (18,89)	65,93 (24,66)	,559*
“Slope”	Média (DP)	6,57 (4,61)	6,90 (5,23)	,880*

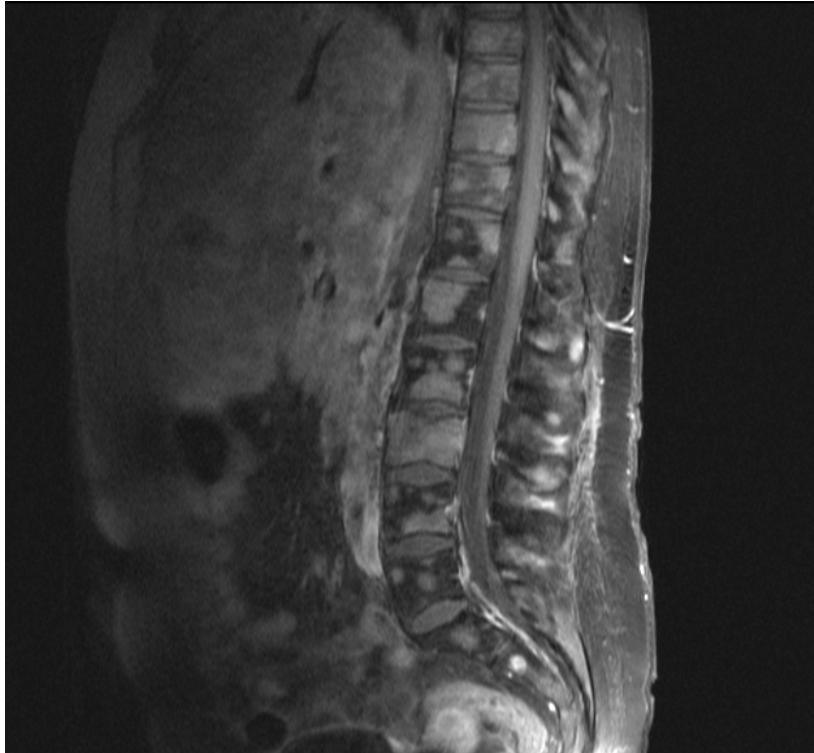
*Teste T **Teste de Mann-Whitney



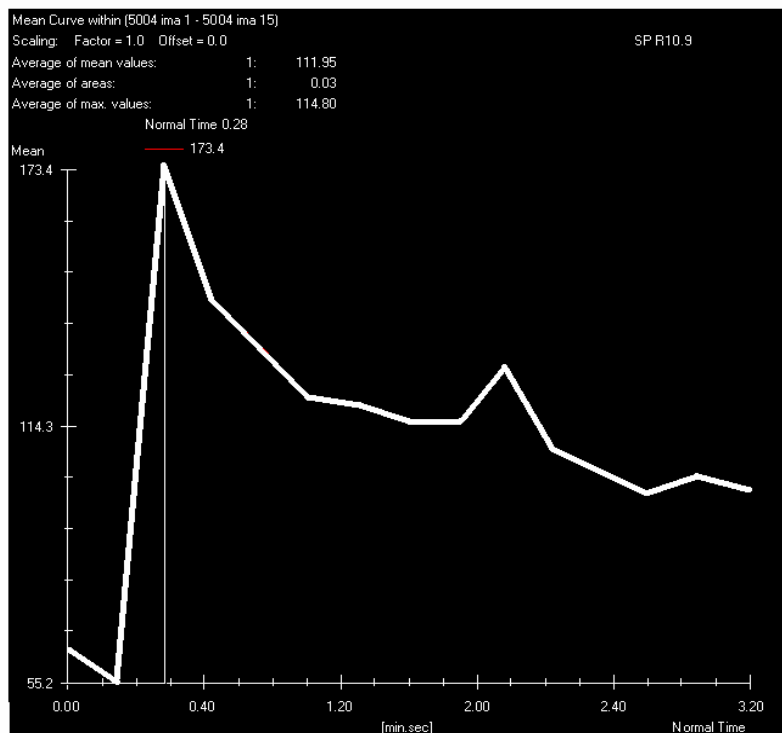
A – Sequencia ponderada em T1



B – Sequencia ponderada em T2



C – Sequencia ponderada em T1 pós contraste com supressão de gordura



D – Curva de Intensidade de Sinal x Tempo

Legenda: Paciente de 27 anos, portadora de tumor neuroendócrino de origem desconhecida, com metástases ósseas, hepáticas, cerebrais, pulmonares e linfonodais. Fez dois ciclos de quimioterapia após o diagnóstico de metástases ósseas.

Figura 5 (A-D) – Avaliação morfológica e funcional com Ressonância Magnética.

5.11 CORRELAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS COM O DCE-MRI E A ESCALA DA DOR

Nesta correlação, 13 pacientes (54,1%) apresentavam escores menores ou iguais a seis (6) na Escala de Dor Visual Numérica, e 11 pacientes (45,9%) apresentavam escores maiores que seis (6) na referida Escala. Os resultados estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14 - Correlação entre os dados obtidos com o DCE-MRI e a Escala de Dor Visual Numérica.

		ESCALA DA DOR (N)		
		≤ 6 (13)	> 6 (11)	P
E máx	Média (DP)	142,29(44,28)	145,45(51,66)	,873*
ΔT Slope	Mediana (II)	15	14	,744**
Tend Slope	Mediana (II)	43	28	,486**
Tprev Slope	Média (DP)	24,85(19,34)	19,09(7,06)	,361*
ΔE Slope	Média (DP)	58,58(32,44)	65,81(32,75)	,593*
E máx Slope	Média (DP)	122,61(42,42)	128,85(41,84)	,721*
E mín Slope	Média (DP)	64,03(19,33)	63,03(21,22)	,906*
T E máx	Média (DP)	105,69(53,51)	77,27(37,62)	,143*
ΔE Curva	Média (DP)	81,40(33,68)	81,6(33,6)	,989*
E mín	Média (DP)	60,89(22,80)	63,85(28,26)	,779*
Δ% E	Média (DP)	63,76(25,49)	63,83(19,37)	,994*
“Slope”	Média (DP)	6,33(5,08)	7,30(4,87)	,637*

*Teste T **Teste de Mann-Whitney

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi composta por pacientes adultos, ambulatoriais e internados, acompanhados no Hospital A.C. Camargo, que realizaram Ressonância Nuclear Magnética da coluna torácica e/ou lombo-sacra, no Departamento de Imagem deste serviço. Os pacientes incluídos nesta pesquisa tinham antecedentes oncológicos e eram portadores de metástases ósseas no esqueleto axial.

Uma melhor compreensão das bases moleculares do câncer tem permitido o desenvolvimento de uma nova geração de drogas anticâncer, cujos alvos são entidades moleculares específicas, como receptores, genes, ou vias de sinalização (BRINDLE et al. 2008). Como o processo de neoangiogênese tumoral exerce um papel central no crescimento e disseminação dos tumores, este é um tema atual e constante em oncologia, e novas drogas direcionadas ao processo neoangiogênico estão em desenvolvimento (CUENOD et al. 2006). Os inibidores de angiogênese são elaborados com o objetivo de driblar as diferenças entre vasos normais e anormais com o intuito de eliminar os vasos tumorais sem destruir a vasculatura normal. Desse modo, estas terapias são citostáticas ao invés de citotóxicas (OCAK et al. 2007), e normalmente, estas drogas inibem o crescimento tumoral mais do que promovem a redução de suas dimensões (BRINDLE et al. 2008).

O desenvolvimento de novas terapias pode ser beneficiado significativamente pela introdução de métodos de imagem que permitam a avaliação precoce de resposta (BRINDLE et al. 2008). Esses métodos forneceriam, de maneira não

invasiva, informações a respeito da fisiologia do tumor, além da caracterização morfológica convencional (CUENOD et al. 2006).

Tradicionalmente, a resposta dos tumores ao tratamento tem sido determinada utilizando técnicas de imagem morfológica, como Raios X, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética. O desenvolvimento da imagem molecular tem sido possível pela disponibilidade destes métodos na prática clínica atual (BRINDLE et al. 2008), como o PET, o SPECT e a Ultra-Sonografia.

Com os recentes avanços nos sistemas de Ressonância Magnética, que permitem a realização de sequências ultrarrápidas, dados dinâmicos com alta resolução espacial podem ser obtidos. Estes avanços tornaram possível o monitoramento das mudanças de intensidade de sinal *in vivo*, após a infusão do material de contraste (SUGAWARA et al. 2006). Especialmente, com o surgimento do DCE-MRI.

O DCE-MRI tem sido usado para monitorar a maioria dos estudos clínicos com terapias convencionais ou novas terapias. Ademais, os dados publicados, até o momento, são consistentes quanto à eficácia do DCE-MRI no monitoramento de resposta, qualquer que seja o tumor e tratamento implementado (MARCUS et al. 2008).

Apesar da utilização de métodos convencionais de imagem no diagnóstico das metástases ósseas (Raios X, Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética e Cintilografia), com suas limitações e vantagens, o RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), ainda, considera as lesões ósseas como verdadeiramente não mensuráveis (THERASSE et al. 2000).

Diante da prevalência das metástases ósseas na população oncológica, terceira localização mais comum após o fígado e o pulmão (SCHMIDT et al. 2005), e tendo conhecimento da escassa literatura publicada no MEDLINE (PUBMED 1990-2009) envolvendo o DCE-MRI e lesões ósseas secundárias, decidimos fazer um estudo piloto utilizando o DCE-MRI na avaliação das metástases ósseas da coluna vertebral dos pacientes que procuram o nosso serviço.

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes (66,7%) apresentava como tumor primário a mama (50%) ou a próstata (16,7%). De fato, os tumores primários com as maiores incidências de metástases esqueléticas são o câncer de mama, nas mulheres, e o câncer de próstata, nos homens, seguidos por carcinoma de tireóide e pulmão (BODY e MANCINI 2002; SCHMIDT et al. 2005).

6.1 TIPOS DE CURVA

O padrão visual isolado da curva já é capaz de fornecer informações substanciais. As três características mais distintas da TIC são a taxa inicial de realce (*up slope*), o tempo e a intensidade do pico de realce (*Peak*) e o padrão subsequente (*Wash in, wash out e platô*) (KNOPP et al. 2001). A microvascularização tissular e a perfusão determinam a primeira fase da curva (“wash-in”). Após a primeira passagem, a permeabilidade capilar e o espaço intersticial determinam as características da curva que poderá ser de maior realce, platô ou *wash-out* precoce (HAWIGHORST et al. 1999) (Figuras 1 e 2). Quanto mais perfundido e viável é o tumor, maior é o realce e mais íngreme é a curva. Quanto menos vascularizado, tumor não viável ou necrótico e tecido inflamatório, a curva apresenta uma

inclinação horizontalizada ou descendente (SHAPEERO e VANEL 2000). A análise das modificações de intensidades de sinal (tempo de realce, Slope, Sinal de máxima intensidade) é dita semiquantitativa (GRIBBERSTAD et al. 2005).

Na avaliação dos tipos de Curva de Intensidade de Sinal *versus* Tempo nas vértebras, radiologicamente, acometidas por metástases, nossa pesquisa demonstrou que: 66,6 % dos pacientes apresentaram curva do TIPO III; 12,5 % apresentaram curva do Tipo II; e 20,8 % apresentaram curva do Tipo Ib. Nenhum paciente apresentou curva do Tipo Ia. Estes resultados eram esperados, uma vez que todas as lesões avaliadas eram metástases. Segundo KUHL (2005), no caso dos cânceres de mama, lesões que apresentam variação da intensidade de sinal do tipo “Platô” (curva Tipo II) ou de padrão “*Wash out*” (curva Tipo III) tendem a ser malignas.

Vértebras de aspecto radiológico normal foram encontradas em 14 pacientes (58,3% da amostra). Desses, 8 pacientes (57,1%) apresentavam curva do Tipo III; 2 pacientes (14,2 %) apresentavam curva do Tipo II e não haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento; 3 pacientes (21,4 %) apresentaram curva do Tipo IB; e 1 paciente (7,1 %) apresentou curva do Tipo Ia. O único paciente que apresentou curva do Tipo Ia estava em vigência de tratamento quimioterápico e com bifosfonados e havia irradiado a área estudada. Observamos que a maioria (71,4%) das curvas, obtidas nas vértebras sem evidências radiológicas de acometimento secundário, apresentou padrão do Tipo II ou III. MOULOPOULOS et al. (2003) compararam dados obtidos de vértebras de pacientes não oncológicos e áreas radiologicamente preservadas de vértebras de pacientes com metástases na coluna. As taxas de “*Wash in*” e a razão “*Wash in*”/Tempo para o “*Slope*” máximo foram significativamente menores para o grupo de pacientes não oncológicos. Segundo MOULOPOULOS et

al. (2003), o estudo dinâmico da medula óssea parece demonstrar alterações durante a fase precoce da angiogênese tumoral, permitindo o diagnóstico do envolvimento da medula óssea, antes deste acometimento tornar-se aparente nas aquisições convencionais de Ressonância Magnética. A correlação entre os dados do DCE-MRI com parâmetros histopatológicos relacionados à angiogênese tumoral pode confirmar esta hipótese.

6.2 INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO

A medula óssea é um dos maiores órgãos do corpo após o esqueleto, a pele e a gordura corporal e é, principalmente, composta por gordura e água. A medula chega a pesar 3 kg em um adulto (HWANG et al. 2007a). A composição química e celular da medula óssea é afetada durante e após o tratamento dos tumores (HWANG et al. 2007b). Na análise da influência do tratamento não houve diferença significativa entre os grupos. No entanto, os pacientes não tratados apresentaram maiores valores nos parâmetros $Emáx$, $\Delta ESlope$, $EmáxSlope$, $\Delta ECurva$ e $\Delta \%E$, e menores valores para o $TendSlope$. Tais achados demonstram uma tendência das lesões não tratadas de apresentarem padrões de perfusão mais proeminentes.

No caso da radioterapia, segundo ZAHRA et al. (2007), o valor preditivo das medidas de intensidade de sinal após a radioterapia tem sido, consistentemente, descrito para vários tipos de tumor, como de cabeça e pescoço, colo uterino, pulmão e bexiga. Valores elevados de realce estão associados à recorrência local aumentada e à redução de sobrevida. A taxa de realce e o $Slope$ das curvas de intensidade de sinal *versus* tempo têm demonstrado utilidade em predizer controle local e

prognóstico. Os dois únicos pacientes que tiveram as áreas de interesse irradiadas apresentaram curva do Tipo III. As modificações agudas e crônicas na medula óssea, após o tratamento radioterápico, têm sido bem descritas tanto nas avaliações por Ressonância Magnética como nas análises histopatológicas. Na fase aguda (primeiras horas e dias) ocorre depleção celular, edema, congestão vascular e hemorragia. Com uma ou duas semanas ocorre redução da celularidade e aumento do conteúdo de gordura e edema. Na fase crônica, a medula amarela predomina. A evolução temporal das modificações de sinal à Ressonância Magnética depende de vários fatores, e a capacidade de regeneração é tanto maior quanto mais jovem for o paciente e menor for a dose de radiação. O padrão de impregnação da medula óssea reduz-se significativamente com o tempo, tanto no campo de irradiação como nas suas proximidades. Uma das hipóteses para estes achados é a redução da celularidade e a vascularização, e o aumento da medula óssea adiposa em resposta ao tratamento (HWANG et al. 2007b).

DAFNI et al. (2008), utilizando um modelo animal de metástases ósseas de câncer de próstata, demonstraram com o DCE-MRI que a associação do Paclitaxel (droga citotóxica) com o Imatinib (droga com efeito antivascular) promoveu uma redução dramática no acúmulo de contraste e na permeabilidade vascular do componente de partes moles das lesões ósseas, no segundo dia de tratamento, sem modificações significativas nas dimensões do tumor. Com relação ao tratamento com bifosfonados e hormonioterapia, MONTEMURRO et al. (2004) demonstraram modificações precoces nos padrões de Curva de Intensidade de Sinal *versus* Tempo após o início do tratamento de metástases ósseas de câncer de mama.

6.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

A quimioterapia promove depleção da medula hematopoiética, e a medula adiposa predomina. Nós avaliamos a influência da quimioterapia nos dados obtidos, baseados no fato de que mesmo o tratamento quimioterápico convencional pode levar à redução da impregnação pelos agentes de contraste na medula óssea, indicando que drogas convencionais exercem efeitos diretos ou indiretos na angiogênese (RAHMOUNI et al. 2003). Na análise da influência do tratamento quimioterápico não houve diferença significativa entre os pacientes que estavam na vigência do tratamento e os pacientes não tratados. Nossa amostra foi reduzida e não conseguimos reproduzir os resultados obtidos por BÄUERLE et al. (2008a e b). Ambos os trabalhos consistiram em modelos experimentais para avaliar os efeitos do Bevacizumab em metástases de câncer de mama. O Bevacizumab é um anticorpo anti-VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) que foi recentemente aprovado para o tratamento de metástases ósseas de câncer de mama. Nos dois estudos a Amplitude (aumento relativo de sinal) reduziu-se significativamente com o tratamento em relação ao grupo-controle.

SHIH et al. (2009), estudando a medula óssea de pacientes com leucemia mielóide aguda, observaram que os parâmetros “Pico de Realce” e “Amplitude” reduziram-se significativamente ao comparar as aquisições feitas no momento do diagnóstico e as aquisições feitas por ocasião da Remissão Completa, pós-quimioterapia. Além disso, os pacientes que apresentaram menores valores de “Pico de Realce” e “Amplitude”, no momento do diagnóstico, apresentavam maior chance

de Remissão Completa. O “Pico de Realce” foi, ainda, um fator prognóstico independente para a sobrevida global.

6.4 HORMONIOTERAPIA E BIFOSFONADOS

No que concerne ao tratamento hormonal, não houve diferença significativa entre os grupos. Nesta análise, temos conhecimento de que apenas os pacientes com tumores de mama e próstata se beneficiariam do bloqueio hormonal. O $T_{prevSlope}$ (Tempo Inicial do *Slope*) apresentou uma média menor para os pacientes que não estavam em hormonioterapia. Além disso, o $\Delta ESlope$, o $\Delta ECurva$ e a $\Delta \%E$ (Variação Percentual de Sinal) foram maiores para os pacientes não tratados. Estes achados denotam um “*wash in*” mais rápido e mais pronunciado nos pacientes que não vinham utilizando esta modalidade terapêutica. A presença ou não de receptores hormonais nas pacientes com câncer de mama não foi levada em consideração na divisão dos grupos.

No momento do estudo, 58,3 % dos pacientes estavam em uso de bifosfonados. Embora a análise não tenha demonstrado diferenças significativas entre os grupos, os pacientes que não estavam em uso dessa modalidade terapêutica apresentaram valores maiores para os parâmetros $\Delta ESlope$, $EmáxSlope$, $\Delta ECurva$ e $\Delta \%E$; e valores menores para os parâmetros $TendSlope$, $T_{prevSlope}$. Tais achados demonstram uma tendência dos pacientes em tratamento com bifosfonados de apresentarem menor intensidade e rapidez de impregnação pelo agente de contraste.

MONTEMURRO et al. (2004), conforme descrito anteriormente, demonstraram modificações precoces nas Curvas de Intensidade de Sinal *versus*

Tempo após o tratamento combinado com bifosfonados e hormonioterapia, em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama; estas tiveram maior benefício em termos de resposta e tempo de progressão de doença.

6.5 FAIXA ETÁRIA

BAUR et al. (1997) demonstraram um decréscimo significativo da impregnação pelo agente de contraste na medula óssea, à medida que a idade aumentava. CHEN et al. (2001) e SAVVOPOULOU et al. (2008) demonstraram que em vértebras normais de homens e mulheres com mais de 50 anos, a perfusão da medula óssea era significativamente menor do que nas pessoas com menor faixa etária. MONTAZEL et al. (2003), também, relataram diferenças significativas na perfusão entre pessoas com menos e com mais de 40 anos de idade.

Quatorze pacientes (58,3%) apresentavam vértebras de aspecto normal. Esses pacientes foram divididos pela mediana da faixa etária (49 anos). Apesar de não termos encontrado diferenças significativas entre esses grupos, o ΔE_{Curva} , $\Delta \%E$ e *Slope* foram parâmetros que apresentaram maiores valores para os pacientes mais jovens. Os demais parâmetros que refletem a perfusão demonstraram maiores índices para os pacientes com maior faixa etária.

Foi realizada, ainda, uma análise comparativa, no que diz respeito às vértebras acometidas, entre os pacientes com menor e com maior faixa etária, divididos pela mediana (49 anos). Foram excluídos desta análise os pacientes não tratados. Os únicos parâmetros que apresentaram tendências esperadas foram o ΔT_{Slope} – pacientes de menor faixa etária apresentaram menor variação de tempo –

e o “*Slope*” – pacientes de menor faixa etária apresentaram maior variação percentual de sinal por unidade de tempo.

Segundo CASTILLO et al. (2000), a medula óssea normal em adultos é relativamente hiperintensa em imagens ponderadas em T1, devido à presença da medula óssea adiposa. De modo inverso, tumores tendem a ser hipointensos em imagens ponderadas em T1 sem contraste, refletindo a substituição da medula óssea amarela, o aumento do conteúdo de água e a hiper celularidade. Com relação às vértebras, radiologicamente, normais, é possível que os parâmetros obtidos tenham recebido influência da infiltração neoplásica microscópica, conforme hipótese descrita por MOULOPOULOS et al. (2003); ou uma amostra mais representativa poderia ter sido capaz de reproduzir os resultados descritos por BAUR et al. (1997), MONTAZEL et al. (2003) e SAVVOPOULOU et al. (2008). Algumas condições não relacionadas à neoplasia interferem na composição da medula óssea, promovendo a reconversão, e podem ter interferido nos dados obtidos. É o caso do tabagismo, corredores de longas distâncias, obesidade, meia-idade nas mulheres e doenças crônicas que causam anemia (hemoglobinopatias e infecções crônicas) (HWANG et al. 2007a).

6.6 VÉRTEBRAS RADIOLOGICAMENTE COMPROMETIDAS VERSUS VÉRTEBRAS RADIOLOGICAMENTE NORMAIS

Foram realizadas análises comparativas entre os dados obtidos com vértebras normais e vértebras acometidas, à Ressonância Magnética. Dez pacientes (41,6%) não tinham vértebras preservadas nas aquisições estáticas convencionais, e o

acometimento foi considerado difuso. Houve uma diferença significativa nos parâmetros $\Delta ESlope$ ($P = 0,001$), $\Delta ECurva$ ($P = 0,000$) e no $Slope$ ($P = 0,000$). O $TE_{m\acute{a}x}$ (Tempo em que ocorreu o máximo realce) foi o único parâmetro que apresentou maiores médias para os corpos vertebrais acometidos. MOULOPOULOS et al. (2003) obtiveram resultados semelhantes ao comparar vértebras radiologicamente acometidas e vértebras radiologicamente normais, de portadores de diferentes malignidades (incluindo tumores sólidos e neoplasias hematológicas). Foram estudadas ainda vértebras de pacientes sem antecedentes oncológicos. Os parâmetros calculados foram “*Wash in*”, “*Wash out*”, Tempo de Pico e Tempo para o máximo $Slope$. Houve diferença significativa entre todos os parâmetros estudados entre o grupo de pacientes sem antecedentes oncológicos e o grupo com vértebras acometidas. As vértebras comprometidas apresentaram taxas de “*Wash in*” e “*Wash out*” maiores do que as vértebras radiologicamente normais no mesmo grupo de pacientes. Foram, ainda, comparadas as vértebras dos pacientes sem neoplasia e as vértebras radiologicamente normais dos pacientes oncológicos. As vértebras radiologicamente normais dos pacientes oncológicos apresentaram taxas de “*Wash in*” significativamente maiores e Tempo de Pico e Tempo para o Máximo $Slope$ menores. Segundo MOULOPOULOS et al. (2003), como a curva de intensidade de sinal *versus* tempo depende da cinética do agente de contraste, o DCE- MRI é capaz de detectar a neovascularização tumoral antes que as lesões se tornem aparentes.

RAHMOUNI et al. (2003) estudaram a medula óssea de pacientes com doença hematológica (linfomas e mieloma múltiplo), histologicamente comprovada, porém, com aspecto radiológico normal. Houve diferença significativa nos parâmetros Variação Percentual de Sinal ($E_{m\acute{a}x}$), no $Slope$ e no “*Wash out*” quando

foi feita a comparação com os pacientes do grupo-controle (sem doença). No nosso estudo, apesar das diferenças encontradas, é possível que as vértebras consideradas normais já estivessem comprometidas histopatologicamente.

6.7 METÁSTASES EXTRAÓSSEAS

Dividimos os pacientes pela presença ou não de metástases extraósseas, na tentativa de verificar se os pacientes com doença avançada apresentavam dados diferentes daqueles do estudo com DCE-MRI. Os parâmetros $Emáx$, $\Delta ESlope$, $EmáxSlope$, $\Delta ECurva$, $\Delta \%E$ e $Slope$ apresentaram médias mais elevadas nos pacientes com metástases extraósseas, denotando uma impregnação mais intensa pelo agente de contraste, porém, sem diferenças significativas em relação aos pacientes sem metástases extraósseas.

6.8 INTENSIDADE DA DOR

A dor por metástase óssea é a síndrome dolorosa mais comum em pacientes com câncer. Ocorre entre 60% e 80 % dos doentes com tumores sólidos e, muitas vezes, é a de mais difícil controle (PIMENTA 2004). A melhora dos sintomas dolorosos é, muitas vezes, utilizada como critério clínico de resposta. Aplicamos aos nossos pacientes uma Escala Visual Numérica (MIGUEL 2003; SERRANO 2006), para estudar como estes pacientes se apresentavam em relação à intensidade da dor. De fato, 87,5 % dos pacientes referiam dor e 25 % dos pacientes referiam dor de máxima intensidade (escore 10 da EVN).

Relizou-se uma correlação entre os parâmetros encontrados no DCE-MRI e os graus de intensidade da dor. Não houve diferença significativa nos parâmetros obtidos com o DCE-MRI, entre os pacientes com escores menores ou iguais a 6 e os pacientes com escores maiores do que 6, na Escala Visual Numérica da Dor. No entanto, os pacientes com maiores escores apresentaram valores maiores nos parâmetros $Emáx$, $\Delta ESlope$, $EmáxSlope$, $\Delta ECurva$, $\Delta \%E$ e $Slope$ e menores nos parâmetros $\Delta TSlope$, $Tend\ Slope$, $TprevSlope$, $TE máx$,. Estes achados indicam um padrão de impregnação mais intenso e mais rápido nos pacientes com sintomas dolorosos mais pronunciados.

As principais limitações do presente estudo-piloto são:

- Amostra reduzida do ponto de vista estatístico;
- Amostra heterogênea do ponto de vista das neoplasias e dos tratamentos instituídos. Não levamos em consideração a utilização de outras medicações que podem afetar o sistema esquelético (esteróides e fatores estimuladores de colônia);
- Foram feitas análises SemiQuantitativas, enquanto os trabalhos descritos calcularam os parâmetros de perfusão de forma quantitativa, baseados em modelos bicompartimentais;

O único estudo (MONTEMURRO et al. 2004), que envolveu o DCE-MRI na avaliação de metástases ósseas em humanos, levou em consideração apenas a utilização de hormonioterapia e bifosfonados. Os demais estudos em humanos envolveram malignidades hematológicas. É possível que novas pesquisas, com amostras mais representativas e com análises que utilizem os modelos

bicompartmentais, demonstrem que o DCE-MRI possa ser utilizado como uma ferramenta útil na avaliação de resposta das lesões ósseas secundárias.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

No presente estudo a técnica de DCE-MRI permitiu a construção de curvas de Intensidade de Sinal *versus* Tempo e a verificação de parâmetros semiquantitativos de vértebras normais e com comprometimento metastático, ao exame de Ressonância Nuclear Magnética convencional.

- Houve diferença significativa no que diz respeito às variáveis ΔE *Slope*, ΔE Curva e “*Slope*”, entre as vértebras radiologicamente sem alterações e as vértebras com comprometimento secundário.
- Não houve diferença nos parâmetros semiquantitativos entre metástases tratadas e não tratadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College Radiology. **Practice Guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast**. Revised 2008. Available from: <URL:http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/breast/mri_breast.aspx> [2009 abril 21].

Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. **J Am Coll Radiol** 2007; 4:272-84.

Bäuerle T, Hilbig H, Bartling S, et al. Bevacizumab inhibits breast cancer-induced osteolysis, surrounding soft tissue metastasis, and angiogenesis in rats as visualized by VCT and MRI. **Neoplasia** 2008a; 10:511-20.

Bäuerle T, Bartling S, Berger M, et al. Imaging anti-angiogenic treatment response with DCE-VCT, DCE-MRI and DWI in an animal model of breast cancer bone metastasis. **Eur J Radiol** 2008b Dec 11. [Epub ahead of print]

Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Scheidler J, Reiser M. MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. **Skeletal Radiol** 1997; 26:414-8.

Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? **Support Care Cancer** 2002; 10:399-407.

Brindle K. New approaches for imaging tumour responses to treatment. **Nat Rev Cancer** 2008; 8:94-107.

Brown AP, Citrin DE, Camphausen KA. Clinical biomarkers of angiogenesis inhibition. **Cancer Metast Rev** 2008; 27:415-34.

Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. **Radiology** 1996; 200:639-49.

Castillo M, Arbelaez A, Smith JK, Fisher LL. Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. **AJNR Am J Neuroradiol** 2000; 21:948-53.

Chen WT, Shih TT, Chen RC, et al. Vertebral bone marrow perfusion evaluated with dynamic contrast-enhanced MR imaging: significance of aging and sex. **Radiology** 2001; 220:213-8.

Chojniak R. **Variação intraindividual de resposta à quimioterapia: avaliação de metástases pulmonares pela tomografia computadorizada**. São Paulo; 2003. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **J Magn Reson Imaging** 2003; 17:509-20.

Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, Guinebretière JM. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. **Abdom Imag** 2006; 31:188-93.

Dafni H, Kim SJ, Bankson JA, Sankaranarayanapillai M, Ronen SM. Macromolecular dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI detects reduced vascular permeability in a prostate cancer bone metastasis model following anti-platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) therapy, indicating a drop in vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) activation. **Magn Reson Med** 2008; 60:822-33.

Gribberstad IS, Gjesdal KI, Nilsen G, Lundgren S, Hjelstuen MHB, Jackson A. An introduction to dynamic contrast-enhanced MRI in oncology. In: Jackson A, Buckley DL, Parker GLM, editors. **Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology**. Berlin: Springer; 2005. p.1-22.

Gwyther SJ. Response assessment using radiological methods. **Crit Rev Oncol Hematol** 1999; 30:45-62.

Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:2942-53.

Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, Moehler T, Kauffmann GW, Kaick G. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. **J Magn Reson Imag** 1999; 10:286-94.

Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **NMR Biomed** 200; 15:154-63.

Hillengass J, Wasser K, Delorme S, et al. Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival in progressive multiple myeloma. **Clin Cancer Res** 2007; 13:475-81.

Hsu AR, Chen X. Advances in anatomic, functional, and molecular imaging of angiogenesis. **J Nucl Med** 2008; 49:511-4.

Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology. Part 1. **Skeletal Radiol** 2007a; 36:913-20.

Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology. Part 2. **Skeletal Radiol** 2007b; 36:1017-27.

Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. **Biochemistry (Mosc)** 2008; 73:751-62.

Knopp MV, Giesel FL, Marcos H, von Tengg-Koblighk H, Choyke P. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. **Top Magn Reson Imag** 2001; 12:301-8.

Kuhl CK. Dynamic breast magnetic resonance imaging. In: Morris EA, Liberman L, editors. **Breast MRI diagnosis and intervention**. New York: Springer; 2005. p.79-139.

Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. **Radiology** 2004; 233:139-48.

Liu CC, Shen Z, Kung HF, Lin MC. Cancer gene therapy targeting angiogenesis: an updated review. **World J Gastroenterol** 2006; 12:6941-8.

Magalhães MN, Lima ACP. **Noções de probabilidade e estatística**. São Paulo: IME-USP; 2000.

Marcus CD, Ladam-Marcus V, Cucu C, Bouché O, Lucas L, Hoeffel C. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. **Crit Rev Oncol Hematol** 2008; 72:217-38.

Miguel JP. **A dor como 5º sinal vital: registro sistemático da intensidade da dor**. 2003. Disponível em: <URL:<http://www.dgsaude.pt> > [2009 maio 12].

Montazel JL, Divine M, Lepage E, Kobeiter H, Breil S, Rahmouni A. Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. **Radiology** 2003; 229:703-9.

Montemurro F, Russo F, Martincich L, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in monitoring bone metastases in breast cancer patients receiving bisphosphonates and endocrine therapy. **Acta Radiol** 2004; 45:71-4.

Moulopoulos LA, Maris TG, Papanikolaou N, Panagi G, Vlahos L, Dimopoulos MA. Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Ann Oncol** 2003; 14:152-8.

Ocak I, Baluk P, Barrett T, McDonald DM, Choyke P. The biologic basis of in vivo angiogenesis imaging. **Front Biosci** 2007; 12:3601-16.

Pimenta CAM. Dor oncológica: bases para avaliação e tratamento. In: Pessini L, Bertachini L, editores. **Humanização e cuidados paliativos**. São Paulo: Loyola; 2004. p.241-53.

Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, et al.. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. **Radiology** 2003; 229:710-7.

Savvopoulou V, Maris TG, Vlahos L, Moulopoulos LA. Differences in perfusion parameters between upper and lower lumbar vertebral segments with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE MRI). **Eur Radiol** 2008; 18:1876-83.

Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. **Eur J Radiol** 2005; 55:33-40.

Serrano SC. **Mensuração da dor**. 2006. Disponível em: <[URL:http://www.hcanc.org.br](http://www.hcanc.org.br)> [2009 maio 06].

Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Semin Musculoskel Radiol** 2000; 4:137-46.

Shchors K, Evan G. Tumor angiogenesis: cause or consequence of cancer? **Cancer Res** 2007; 67:7059-61.

Shih TT, Hou HA, Liu CY, et al. Bone marrow angiogenesis MR imaging in patients with acute myeloid leukemia: Peak enhancement ratio is an independent predictor for overall survival. **Blood** 2009; 113:3161-7.

Si ZC, Liu J. What "Helps" Tumors evade vascular targeting treatment? **Chin Med J (Engl)** 2008; 121:844-9.

Siegel S, Castellan NJ. **Nonparametric statistics**. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1988.

Sugawara Y, Murase K, Kikuchi K, et al. Measurement of tumor blood flow using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and deconvolution analysis: a preliminary study in musculoskeletal tumors. **J Comput Assist Tomogr** 2006; 30:983-90.

Taylor JS, Tofts PS, Port R, Evelhoch JL, et al. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. **J Magn Reson Imag** 1999; 10:903-7.

ten Dam MA, Wetzels JF. Toxicity of contrast media: an update. **Neth J Med** 2008; 66:416-22.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

Vieira S. **Introdução à bioestatística**. Rio de Janeiro: Campus; 1998.

Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, Lomas DJ, Tan LT. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. **Lancet Oncol** 2007; 8:63-74.

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital A.C. Camargo
Fundação Antônio Prudente
Escola de Cancerologia Celestino Bourroul

1. Dados de identificação do sujeito da pesquisa:

Nome: _____

RG: _____

Número do prontuário: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Cidade: _____

_____ Estado: _____ CEP: _____

_____. Telefone: () _____ / _____

2. Dados sobre a pesquisa:

a) Título do Projeto de Pesquisa: Estudo Dinâmico por Ressonância Magnética de Metástases Ósseas

b) Pesquisador: Andréa Maria Barbosa e Silva CRM-SP: 110494

c) Função: Médica radiologista, regularmente matriculada no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente (código FAP 411), em Nível de Mestrado, na área de oncologia.

3. Avaliação do risco da pesquisa:

Todos os pacientes participantes irão submeter-se a exame de Ressonância Magnética conforme solicitação clínica. Os riscos são os mesmos inerentes a qualquer outro exame de Ressonância Magnética, sem riscos adicionais relacionados ao estudo.

4. Custo da Pesquisa:

NÃO haverá nenhum custo adicional para a paciente ou para o serviço.

5. Informações ao Paciente:

Atualmente não é possível saber objetivamente através de exames de imagem se um paciente com metástases ósseas está respondendo ou não ao tratamento. Desse modo surgiu a idéia de tentar através da correlação entre os achados de imagem na Ressonância Magnética e as características clínicas e terapêuticas de cada paciente, avaliar se lesões tratadas ou não tratadas apresentam diferentes perfis de comportamento. Se isso for comprovado poderemos no futuro utilizar esta técnica como forma de verificar objetivamente a eficiência de tratamentos. Para participar da pesquisa é preciso apenas responder um questionário (com nome, peso, altura, tratamentos de outras doenças e detalhes sobre os sintomas dolorosos) (Anexo 2). A não participação ou desistência da pesquisa não causará interferência no seu tratamento. A participação neste estudo é voluntária e sua autorização pode ser retirada a qualquer momento.

6. Confidencialidade:

As informações que forem coletadas neste estudo serão compartilhadas entre médicos e pesquisadores. No entanto, a paciente não será identificada em quaisquer relatórios. Serão mantidos como confidenciais sua identidade e outros registros de identificação do paciente.

7. Consentimento do Paciente:

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Paciente

Andréa Maria Barbosa e Silva

Em caso de dúvida contactar:

Dra. Andréa Maria Barbosa e Silva

Departamento de Imagem – Tel: (11) 2189-5000 Ramal: 1044

“Se o pesquisador principal não fornecer as informações/ esclarecimentos
suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do
Hospital do Câncer – SP, pelo Telefone 2189-5020”.

Anexo 2 - Questionário

1. Nome: _____

2. Data: _____

3. Peso: ____

4. Altura: _____

5. Profissão: _____

6. Grau de instrução:

() ensino fundamental

() ensino fundamental incompleto

() 2º grau completo

() 2º grau incompleto

() ensino superior completo

() ensino superior completo

7. Renda familiar:

() menos que 1 salário mínimo

() entre 1 e 3 salários mínimos

() entre 3 e 5 salários mínimos

() entre 5 e 10 salários mínimos

() mais do que 10 salários mínimos

8. Quando foi diagnosticado o câncer?

() Não se aplica

9. Fez cirurgia? () Sim () Não

10. Fez quimioterapia? () Sim () Não. Quando terminou a quimioterapia? _____

11. Fez radioterapia? () Sim () Não. Quais locais do corpo? _____

12. Quando foram diagnosticadas as metástases ósseas? _____
() Não se aplica

13. Você sente dor? () Sim () Não

14. Marque na escala abaixo que nota você daria para a sua dor. Onde zero (0) é ausência de dor e dez (10) é a dor de máxima intensidade.

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7 _ 8 _ 9 _ 10

15. Que locais do corpo você sente dor?

() costas

() braços e pernas

() abdômen (barriga)

() cabeça

16. Tem dificuldades para andar? () Sim () Não

17. Você utiliza remédios para dor? () Sim () Não.

18. Com que frequência você utiliza remédios para dor?

() nunca uso remédios para dor

() 1 vez por semana

() 3 vezes por semana

() todos os dias

() várias vezes por dia

19. Quais as formas de utilização dos remédios para dor?

☐ pomadas / cremes

☐ comprimidos

☐ adesivos

☐ injeções

☐ outros _____

20. Alguma vez precisou ir a um serviço de emergência por causa da dor?

☐ Sim ☐ Não.

21. Assinatura: _____

Anexo 3 - Dados do Prontuário (Preenchido pelo Pesquisador)

1. Nome: _____
2. RGH: _____
3. Estadio no momento da pesquisa: _____
4. Tipo histológico: _____

-
5. Quimioterapia
 6. Número de ciclos após diagnóstico de metástases ósseas: _____
 7. Bifosfonados atualmente: () Sim () Não
 8. Hormonioterapia atualmente: () Sim () Não
 9. Radioterapia atualmente: () Sim () Não
 10. Quimioterapia atualmente: () Sim () Não
 11. Metástases à distância:
() ossos
() fígado
() cérebro
() pele
() pulmão
() linfonodos
() outros _____
 12. Ressonância Magnética positiva para metástases? _____
 13. Participação no estudo? _____
 14. Data: _____