

Biomateriale în vertebroplastia percutană

Biomaterials in percutaneous vertebroplasty

Dr. Drd. Dan Răzvan BENTIA¹, Prof. Dr. Gabriel IACOB², Prof. Dr. Msc. Alexandru Vlad CIUREA²

¹Departamentul de Neurochirurgie, Spitalul „Sanador”, București

²Catedra de Neurochirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Obiectiv. Scopul acestui studiu este de a releva siguranța și eficacitatea biomaterialelor utilizate în VPP aplicată în tratamentul pacienților cu tasări vertebrale produse de metastaze vertebrale și tumori primare vertebrale.

Material și metodă. Studiul, de tip retrospectiv (decembrie 2012-decembrie 2015), a inclus 21 de pacienți, internați în Spitalele Sanador Departamentul de Neurochirurgie și Clinic de Ortopedie-Traumatologie și TBC osteoarticular „Foișor”, București, cu indicație de VPP. Pacienții au fost diagnosticați cu tasări vertebrale produse de metastaze vertebrale și tumori primare vertebrale, fără compresiune în canalul vertebral.

Diagnosticul acestor tasări vertebrale a fost stabilit și confirmat prin anamneză medicală, istoricul medical, precum și studiul investigațiilor paraclinice: radiografii de coloană – față și profil, CT vertebral nativ și cu contrast, cu fereastră de os și reconstrucție 3D, și RMN vertebral nativ și cu contrast.

Rezultate. Toate VPP au reușit din punct de vedere tehnic, fiind foarte bine tolerate de pacienți, cu ameliorarea simptomatologiei algice vertebrale, reluarea rapidă postoperatorie a mobilității pacienților. Nu au fost complicații majore postoperatorii tip migrare material în canal, embolie pulmonară cu material, infecții, hematome locale postoperatorii, reacții locale sau sistemice la VertaPlex®. Toți cei 21 de pacienți au fost externați cu stare generală ameliorată, fără complicații majore postoperatorii. Datele clinice de urmărire, pe o perioadă de 12 luni, detaliate la 1, 3, 6 și 12 luni după VPP și evaluate cu scală analogică vizuală, indexul scorului de dizabilitate Oswestry și scala de performanță Karnofsky au demonstrat, alături de succesul tehnic, o rată semnificativ diminuată a durerii clinice, o îmbunătățire a dizabilității și o creștere reală a calității vieții și mobilității la pacienții selectați pentru studiu.

Discuții. PMMA încă prevalează în alegerea ca biomaterial în VPP, dar nu este degradabil intrinsec, aspect ce este un obstacol major pentru aplicații mai largi. În scopul eliminării dezavantajelor VPP clasice, au fost generate noi cimenturi osoase cu potențial biodegradabil tip CPC, cu potențial toxic mai scăzut decât PMMA și care pot fi îmbunătățite cu elemente care stimulează refacerea osoasă.

Concluzii. VPP crește în mod real calitatea vieții pacienților cu tasări vertebrale cauzate de metastaze vertebrale și tumori vertebrale primare. Biodegradabilitatea și biocompatibilitatea, reacțiile exoterme minime și contracția nesemnificativă profilează că cimenturile osoase biodegradabile și asortate mecanic, fără rejet de grefă, vor fi viitorul biomaterialelor VPP.

Cuvinte cheie: biomateriale, fracturi vertebrale, metastaze vertebrale, tumori vertebrale, PMMA, vertebroplastie percutană

ABSTRACT

Aim. The purpose of this study is to reveal the safety and efficacy of biomaterials used in VPP in the treatment of vertebral spinal vertebral patients and primary vertebral tumors.

Material and method. The retrospective study (December 2012-December 2015) included 21 patients admitted to the Sanador Hospitals Department of Neurosurgery and Clinical Orthopedics-Traumatology and

Adresă de corespondență:

Dr. Drd. Dan Răzvan Bentia, Departamentul de Neurochirurgie Spitalul „Sanador”, Str. Sevastopol nr. 4, sector 1, București
e-mail: bentiadan@yahoo.com

Osteoarticular TBC "Foisor", Bucharest, with VPP indication. Patients were diagnosed with vertebral spin-dles produced by vertebral metastases and primary vertebral tumors without compression in the vertebral canal.

The diagnosis of these vertebral compressions has been established and confirmed by medical history, medical history, paraclinical investigation studies: column and face colorectal radiographs, native and contrast vertebral CT, 3D bone reconstruction and reconstruction, and native vertebral MRI contrast.

Results. *All VPPs have been technically successful, being well tolerated by patients, improved spinal algal symptomatology, rapid postoperative resumption of patient mobility. There were no major postoperative complications such as material migration into the canal, pulmonary embolism with material, infections, postoperative local haematomas, local or systemic reactions to VertaPlex®. All 21 patients were relieved with improved general condition without major postoperative complications.*

Clinical follow-up data over a 12-month period, detailed at 1, 3, 6, and 12 months after VPP and assessed with visual analogue scale, the Oswestry Disability Score Index and the Karnofsky Performance Scale have demonstrated, along with technical success, a significantly reduced rate of clinical pain, an improvement in disability and a real increase in quality of life and mobility in patients selected for study.

Discussions. *PMMA still prevails in choosing as a biomaterial in VPP but is not intrinsically degradable, which is a major barrier to wider applications. In order to eliminate the drawbacks of classical VPPs, new bone cements with biodegradable CPC potential have been generated, with a lower toxic potential than PMMA, and which can be improved by bone-stimulation-enhancing elements.*

Conclusions. *VPP actually increases the quality of life of patients with vertebral spine caused by vertebral metastases and primary vertebral tumors. Biodegradability and biocompatibility, minimal exothermic reactions and insignificant contraction imply that biodegradable and mechanically assembled bone cements without graft rejection will be the future of VPP biomaterials.*

Keywords: biomaterials, vertebral fractures, vertebral metastases, vertebral tumors, PMMA, percutaneous vertebroplasty

Abrevieri

bFGF – factor de creștere fibroblastic; CPC – ciment fosfat de calciu; CT – computer tomograf; PMMA – polimetil metacrilat; RMN – rezonanță magnetică nucleară; RNA – acid ribonucleic; VEGF – factor de creștere endotelial vascular; VPP – vertebroplastie percutană

INTRODUCERE

Vertebroplastia percutană (VPP) este o tehnică chirurgicală spinală minimum invazivă, ghidată radiologic, ce constă în injectarea de biomaterial tip ciment osos acrilic în corpurile vertebrale lezate, cu efecte de consolidare a vertebrei și menținerea înălțimii acesteia (prevenția apariției colapsului vertebral).

În prezent, VPP a devenit o tehnică de uz curent datorită următoarelor avantaje: metodă de tratament chirurgical minimum invazivă cu durată medie între 30 și 60 de minute per corp vertebral, scade semnificativ riscurile hemoragice, riscul infecțios, lezarea țesuturilor înconjurătoare, scurtează timpul intervenției chirurgicale, scade riscul anestezic asociat intervenției (se poate utiliza anestezie locală, anestezie generală intravenoasă sau cu intubație oro-traheală), scade timpul de recuperare postoperatorie, timpul de spitalizare (de la 2-3 ore postprocedural până la 1 zi postoperator), scade nevoia și utilizarea zilnică a antiinflamatoarelor și antialgicelor, nu impune imobilizare în corset postoperator, rată scăzută de complicații postoperator

(<1%); diminuarea până la dispariție a durerii preoperatorii, cu recuperarea rapidă a mobilității și a confortului psihic al pacientului, nu în ultim rând, efect cosmetic la nivelul pielii (fără incizie chirurgicală).

Conform literaturii de specialitate, patologiile la care s-a practicat injectarea diferitelor tipuri de ciment (biodegradabil și non-biodegradabil) în cursul VPP sunt: fracturi-tasări vertebrale pe fond osteoporotic, fracturi vertebrale cu mecanism traumatic, tumori vertebrale primare și secundare non-responsive la tratamente convenționale antialgice și fără semne neurologice asociate.

Cimentul osos, frecvent utilizat în VPP, are ca bază PMMA (polimetil metacrilat) cu avantaje rapide după aplicare, ca: atenuarea imediată a durerii preoperatorii, recuperarea calității vieții și independența pacientului. O serie de studii recente au semnalat însă o serie de dezavantaje precum: exotermie mare în timpul polimerizării cu posibilă necroză locală, reziduuri monomerice cu potențial toxic local și sistemic, duritate mare după polimerizare asociată cu riscul de fracturi vertebrale adiacente (tasări vertebrale

secundare postoperatorii la vertebrele supra și subiacente din imediata vecinătate a vertebrei cu ciment), extravazarea PMMA în canalul medular, cu risc de compresie radiculo-medulară, sau în fluxul sanguin, cu risc de embolie pulmonară, alături de lipsa bioactivității, a proprietăților osteoinductive și osteoconductive, care pun limite în utilizarea lor la persoane tinere cu fracturi vertebrale acute.

Cu scopul creșterii calității și siguranței VPP, unele cimenturi PMMA au beneficiat de o serie de modificări structurale, altele au o vâscozitate inițial mare, rată de scurgere mult redusă și timp scurt de solidificare (~18 minute) ca VertaPlex®, VertaPlex® HV, SpinePlex® (Stryker®), iar altele au antibiotic încorporat, precum Palacos®R + G cu gentamicină (Zimmer Biomet) și Simplex™ P cu tobramicină (Stryker®). Se estimează că tumorile vertebrale metastatice apar în aproximativ 5-10% din totalul cancerelor umane, scheletul osos ocupând locul trei ca frecvență de diseminare a metastazelor dureroase, iar metastazele vertebrale sunt descrise la >2/3 dintre pacienții care mor de cancer. Aplicarea VPP tinde să fie prima linie de terapie oncologică în cazul metastazelor vertebrale, beneficiul major fiind stabilizarea coloanei, diminuarea durerilor și creșterea calității vieții la pacientul supus intervenției, alături de suportivitatea pe care o oferă VPP pentru radioterapia, chimioterapia și imunoterapia ulterioare.

Scopul acestui studiu este de a releva siguranța și eficacitatea biomaterialelor utilizate în VPP, aplicată în tratamentul tasărilor vertebrale cauzate de metastaze vertebrale și tumori vertebrale primare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul, de tip retrospectiv (decembrie 2012-decembrie 2015), a inclus 21 de pacienți (8 femei/F și 13 bărbați/B), cu vârste între 37 și 68 ani, internați în Spitalul Sanador Departamentul de Neurochirurgie și Spitalul Clinic de Ortopedie-Traumatologie și TBC osteoarticular «Foișor», București, cu indicație de VPP. Acordurile managerilor de spital și declarațiile de confidențialitate au precedat accesarea arhivelor spitalului menționate. Din foile de observație clinică ale pacienților incluși în studiu, au fost evaluate datele clinice per pacient, alături de diagnosticul imagistic confirmat. Din cei 21 de pacienți, 18 au fost diagnosticați cu metastaze vertebrale, 3 cu tumori vertebrale primare (toate 3 au fost mielom multiplu cu determinări verte-

brale), la toți 21 de pacienți, tasările au fost fără compresie în canalul vertebral (deci fără semne neurologice).

Originea metastazelor este detaliată în Tabelul 1.

TABELUL 1. Originea metastazelor

grup de studiu: 18 pacienți cu metastaze vertebrale				
B / 61,90%			F / 38,10%	
cancer de prostată / 5 / 27%	cancer bronhopulmonar / 3 / 16%	cancer de colon / 3 / 16%	cancer de sân / 5 / 27%	cancer de ovar / 2 / 11%

Diagnosticul tasărilor vertebrale tumorale a fost stabilit și confirmat prin anamneză medicală, istoricul medical și studiul investigațiilor paraclinice: radiografii de coloană – față și profil, CT vertebral nativ și cu contrast, cu fereastră de os și reconstrucție 3D, și RMN vertebral nativ și cu contrast, teste de laborator (hemoleucogramă completă, coagulogramă, biochimie serică, teste de inflamație etc.; alte teste de laborator personalizate per pacient), investigații ce au precedat efectuarea VPP.

Criteriile de indicație VPP, ca tratament chirurgical, au fost: tumoră vertebrală tip metastaza, sau tumoră primară confirmată clinic și imagistic; sindrom algic vertebral intens neresponsiv la medicația uzuală antiinflamatorie și antialgică; deficit neurologic absent (imagistic lipsa compresiei tumorale pe sacul dural) +/- criterii oncologice (lipsa radio și chimiosensibilității tumorale, precum și lipsa reacției la tratament hormonal).

În cazul metastazelor vertebrale, în istoricul pacienților s-a descris diagnosticul histologic confirmat al tumorii primare.

Contraindicațiile la VPP au inclus alergie la PMMA, leziune neurologică prin compresie tumorală în canalul vertebral, stare generală alterată cu prognostic prost – durată de viață (estimată < 3 luni), metastaze foarte sensibile la tratamentul oncologic (vezi metastaze vertebrale de la carcinom tiroidian). Cimentul utilizat a fost VertaPlex® (Stryker®), preparat extemporanu intraoperator cu ajutorul mixerului *AutoPlex™* (Stryker®). Tehnica VPP utilizată, practică în condiții septice optime, este detaliată mai jos.

1. Reperaj radiologic, în sala de operații, al corpului vertebral afectat și al celor 2 pediculi vertebrali;
2. Per cutan se introduc 2 trocare la nivelul celor 2 pediculi vertebrali, sub ghidaj radiologic (grosimea trocarelor: 11 gauge sau 13 gauge);

3. Se înaintează în pediculi până la limita cu versantul posterior al corpului vertebral (sub control radiologic);
4. Se înaintează pe fiecare parte, în corpul vertebral, până la 1/3 anterioară a corpului sub ghidaj radiologic;
5. Se prepară extemporaneu, în sala de operații, cimentul acrilic (VertaPlex®, Stryker®) (este foarte importantă temperatura din sală de operații pentru întărirea cimentului);
6. Sub control radiologic, se introduce pe trocare cimentul, în genere cu consistență de pastă, recomandabil aproximativ 2-3 ml pe fiecare trocar;
7. Se scot trocarele după ce a fost introdus cimentul și, preferabil, și cimentul de pe trocare;
8. Examenul radiologic final de control-față și profil;
9. Toaletă și pansament local.

Pacienții au fost mobilizați la 2-3 ore post VPP și au plecat acasă în aceeași zi sau la o zi postprocedură fără a avea nevoie de imobilizare prin corset. Controlul postoperator a fost efectuat la 1, 3, 6 și 12 luni, cu recomandare de kinezoterapie la domiciliu și de continuare a tratamentului bolii de bază (cancer).

REZULTATE

Toate VPP au reușit din punct de vedere tehnic, fiind foarte bine tolerate de pacienți, cu ameliorarea durerii clinice și recuperarea mobilității după intervenție. Nu au fost complicații majore postoperatorii tip infecții, sângerări, embolie pulmonară, reacții locale sau sistemice la VertaPlex®. Durata spitalizării a fost, în medie, de 1 zi.

Controalele postoperatorii au fost efectuate prin radiografie de coloană vertebrală, CT vertebral nativ cu fereastră de os și reconstrucție 3D. Aceste examene au arătat scurgeri de ciment la 4 (19,04%) cazuri dintre cele 21 supuse VPP, 2

(9,52%) în calea de puncție și 2 (9,52%) în spațiul discal. Toți cei 21 de pacienți au fost externați cu stare generală ameliorată, fără dureri și fără complicații majore postoperatorii. Date clinice de urmărire, pe o perioadă de 12 luni, au fost disponibile pentru toți cei 21 de pacienți, detaliate la 1, 3, 6 și 12 luni după VPP și evaluate cu scale de evaluare: scala analogică vizuală, indexul scorului de dizabilitate Oswestry și scala de performanță Karnofsky (Tabelul 2).

Estimarea reapariției durerii intermitente a fost realizată prin folosirea metodei statistice Kaplan-Meier: 85% și 81% dintre pacienți au acuzat dureri cvasipersistente la 6 luni și la 1 an postoperator. Volumul mediu de umplere a fost de 4,68 ml ciment (interval între 4 și 7 ml). În decursul celor 12 luni de urmărire, nu s-a observat nicio modificare a înălțimii corpului vertebral injectat cu ciment la nici unul dintre pacienții supuși VPP. Intervalele de timp de urmărire post VPP au arătat că recuperarea a fost mult mai rapidă la femei decât la bărbați, mai ales pentru cazurile cu metastazele vertebrale din cancerul de sân și colon.

DISCUȚII

Rezultatele au demonstrat, alături de succesul tehnic, o rată semnificativ diminuată a durerii clinice, o îmbunătățire a dizabilității evaluată prin scorul Oswestry și o creștere reală a calității vieții și mobilității la pacienți selectați pentru studiu. Statistic, incidența metastazelor spinale este în creștere la pacienți bolnavi de cancer cu supraviețuire de lungă durată, datorită atât detecției precoce a cancerului, cât și bunelor îngrijiri medicale. Vertebrele sunt cel mai comun loc de metastazare și mai mult de 1/3 dintre pacienții cu cancer au metastaze vertebrale la autopsie. Împreună cu progresia tumorii și apariția fracturilor patologice, metastazele spinale pot provoca retropulsia osului în canalul medular cu compresie medulară. Repausul la pat și medicația antialgică și antiinflamatorie reprezintă abor-

TABELUL 2. Evaluarea rezultatelor clinice ale VPP aplicate celor 21 de pacienți cu tasări vertebrale tumorale

Evaluare: scale de evaluare	Preoperator	La 1 lună postoperator	La 3 luni postoperator	La 6 luni postoperator	La 12 luni postoperator
Scala analogică vizuală	6,1 ± 2	1,8 ± 1,2*	1,6 ± 1,3*	1,4 ± 1,2*	1,2 ± 1,1*
Index scor dizabilitate Oswestry	54,6 ± 2,1	25,1 ± 6,0*	21,2 ± 5,2*	19,1 ± 5,3*	18,2 ± 3,2*
Scala de performanță Karnofsky	60,1 ± 5,7	69,6 ± 3,2*	71,5 ± 5,0*	73,7 ± 4,3*	73,1 ± 6,1*

*p < 0,001 comparativ cu valoarea preoperatorie

Imagini preoperatorii – RMN, CT, cu tasări vertebrale



Pacientă de 67 ani cu osteoporoză vertebrală, cu tasarea activă vertebrală l1 – imaginea din stânga examen rmn vertebral secvență sagitală t1; imaginea din dreapta examen ct vertebral secvență sagitală.



Pacientă de 85 de ani cu osteoporoză severă vertebrală, tasări multiple vertebrale toracale – imaginea din stânga examen RMN vertebral secvență sagitală t1; imaginea din dreapta examen ct vertebral secvență sagitală.

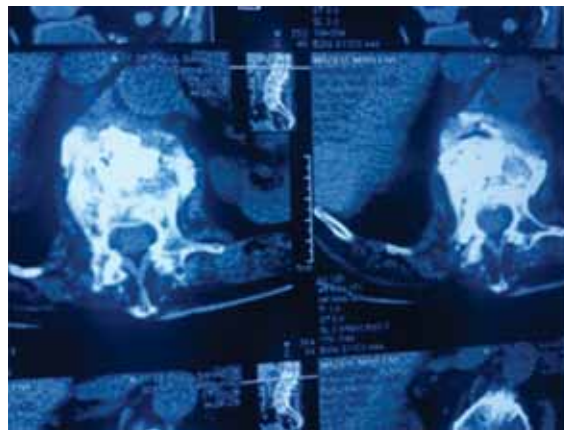
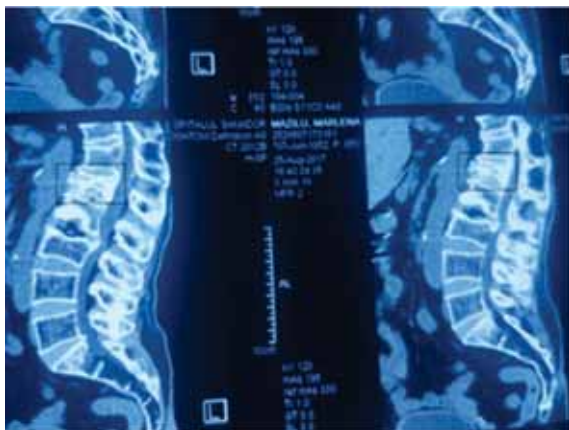
darea inițială standard a acestui tip de patologie, dar aceste tratamente sunt limitate ca beneficiu terapeutic în cazul tasărilor vertebrale tumorale; rezecția chirurgicală este considerată singura posibilă curativ (în cazul interesării unei singure vertebre metastatice sau al tumorilor primitive vertebrale).

Experiența chirurgicală spinală în domeniu arată că ratele de complicații post VPP la pacienți cu tasări vertebrale tumorale sunt considerabil mai mari decât ratele din rândul pacienților cu osteoporoză, cauza fiind distrugerea cortexului posterior al corpului vertebral și, medial-inferior, al cortexului pediculului vertebral. Prin urmare, este de dorit căutarea de noi aborduri chirurgicale în vederea minimalizării scurgerii în

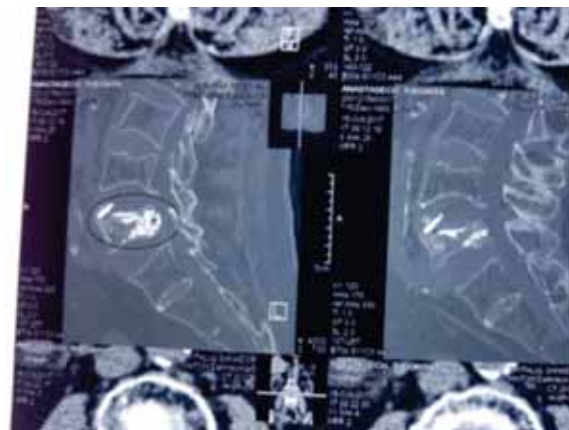
afara corpului vertebral și creșterii eficienței clinico-terapeutice a VPP.

PMMA încă prevalează în alegerea ca biomaterial în VPP, dar nu este degradabil intrinsec, aspect ce este un obstacol major pentru aplicații mai largi. În scopul eliminării dezavantajelor VPP clasice, urmărind criteriile ca biodisponibilitatea, radioopacitatea, solidificarea rapidă, toxicitatea minimă, biorezorbtia, corelate cu stadiul și afecțiunile asociate ale pacientului în momentul efectuării intervenției, au fost generate noi cimenturi osoase cu potențial biodegradabil tip calciu fosfat ciment (CPC). Totuși, nici un produs CPC nu a fost aprobat în mod specific pentru uz curent în VPP, dar o serie de teste biomecanice ale vertebrelor umplute cu CPC au arătat că

Imagini postoperatorii – CT, RX după efectuarea vertebroplastiei percutane



Pacientă de 67 ani cu osteoporoză vertebrală, cu tasarea activă vertebrală L1, după injectare de ciment prin VPP – imaginile de sus RX coloană lombară față, respectiv profil, imaginile de jos CT vertebral stânga secvență sagitală; dreapta secvență axială.



Pacientă de 85 de ani cu osteoporoză severă vertebrală, tasări multiple vertebrale toracale și o tasare nouă vertebrală L5 după injectare de ciment prin VPP – imaginea din stânga examen CT vertebral secvență sagitală; imaginea din dreapta examen RX coloană toraco-lombară față și profil.

acestea ar putea restabili rezistența, dar nu și rigiditatea vertebrei lezate. Încorporarea unor ioni bioactivi – precum stronțiu, magneziu, zinc, cupru și fluor – s-a dovedit a îmbunătăți performanța biologică a CPC prin promovarea metabolismului osos. CPC pare a fi purtătorul ideal pentru factorul de creștere fibroblastic bazic

(bFGF) și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), care au fost încorporați în CPC, cu rezultate tip îmbunătățiri osteogenice și ale capacităților angiogene. Plasmidele sau RNA de interferență pot fi de asemenea încorporate în CPC pentru a iniția o terapie genică locală. Recent, plasma bogată în trombocite și concentrat de

măduvă osoasă autologă au fost utilizate împreună cu CPC ca înlocuitori de os autolog. Utilizarea de celule stem mezenchimale și injectarea de biomateriale biodegradabile tip CPC sunt de dorit pentru regenerarea vertebrelor fracturate, cu protecție oferită de diferite suporturi biodegradabile cum sunt chitosan, alginat, fibrină, collagen. Cu o astfel de protecție, celulele au rămas în CPC, cu o rată ridicată de supraviețuire (aproape 90%) și au arătat o proliferare excelentă, diferențiere celulară și mineralizare optimă în zona de implantare.

CONCLUZII

În acest studiu, recuperarea post VPP a fost mult mai rapidă la femei decât la bărbați, mai ales pentru cazurile cu metastaze vertebrale de la cancerle de sân și colon.

VPP, metodă terapeutică minimum invazivă care nu destabilizează echilibrul clinic al pacien-

ților cu multiple afecțiuni, crește în mod real calitatea vieții pacienților cu tasări vertebrale tumorale. Complicațiile VPP există, dar ele trebuie luate în considerare în balanță cu beneficiul pe care îl aduc fiecărui pacient.

Utilizarea cimenturilor osoase în VPP este sigură pentru sănătatea pacienților, dar cimenturile CPC au un potențial toxic mai scăzut decât PMMA și pot fi îmbunătățite cu elemente care stimulează refacerea osoasă.

CPC, biodegradabile, promit a fi superioare calitativ PMMA, datorită osteointegrării și stimulării formării osoase la locul implantului. Biodegradabilitatea și biocompatibilitatea, reacțiile exoterme minime și contractia nesemnificativă profilează că cimenturile osoase biodegradabile și asortate mecanic, fără rejet de grefă, vor fi viitorul biomaterialelor VPP.

REFERENCES

1. Alvarez L., Alcaraz M., Pérez-Higueras A. et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine* 2006; 31: 1113 - 1118.
2. Barragán-Campos H.M., Le Faou A.L., Rose M., Livartowski A., Doz M., Astagneau P., Cormier E., Chiras J. Percutaneous vertebroplasty in vertebral metastases from breast cancer: interest in terms of pain relief and quality of life. *Interv Neuroradiol.* 2014 Oct 31;20(5): 591-602.
3. Bhatt A.D., Schuler J.C., Boakye M., Woo S.Y. Current and emerging concepts in non-invasive and minimally invasive management of spine metastasis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 142 - 152.
4. Boschi V., Pogorelić Z., Gulan G., Perko Z., Grandić L., Radonić V. Management of cement vertebroplasty in the treatment of vertebral hemangioma. *Scand J Surg.* 2011; 100(2): 120 - 4.
5. Bryan Jay, Sun Ho Ahn. Vertebroplasty. *Semin Intervent Radiol.* 2013 Sep; 30(3): 297-306.
6. Chi J.H., Gokaslan Z.L. Vertebroplasty and kyphoplasty for spinal metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 9 -13.
7. Grafe I.A. et al. Calcium-phosphate and polymethylmethacrylate cement in long-term outcome after kyphoplasty of painful osteoporotic vertebral fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 May 15;33(11): 1284 - 90.
8. Hong-Jiang J., Jin X , Zhi-Ye Q., Xin-Long M., Zi-Qiang Z., Xun-Xiang T., Yun C., Fu-Zhai C. Mechanical Properties and Cytocompatibility Improvement of Vertebroplasty PMMA Bone Cements by Incorporating Mineralized Collagen. *Materials* 2015, 8, 2616-2634;
9. Huy M. Do. Vertebroplasty After a Painful Spine Fracture. *Spine-health. Veritas health,* 17 Mai 2006. Web. 30 Iun. 2016.
10. Jeffrey P. Kochan et al. Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty. *Medscape. WebMD,* 4 Nov. 2015. Web. 30 Iun. 2016.
11. Jensen M.E., Kallmes D.E. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002; 8: 194 - 206.
12. Jingtao Z. et al. Calcium phosphate cements for bone substitution: Chemistry, handling and mechanical properties. *Acta Biomaterialia* 10 (2014) 1035 - 1049.
13. John M. Mathis et al. Percutaneous Vertebroplasty: A Developing Standard of Care for Vertebral Compression Fractures. *AJNR* 2001 22: 373 - 381.
14. Lieberman I.H. et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *Spine J.* 2005 Nov-Dec; 5(6 Suppl): 305S - 316S.
15. Lin E.P., Ekholm S., Hiwatashi A., Westesson P.L. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Feb;25(2): 175 - 80.
16. Martin J.B., Wetzel S.G., Seium Y. et al. Percutaneous vertebroplasty in metastatic disease: transpedicular access and treatment of lysed pedicles: initial experience. *Radiology* 2003; 229: 593 - 597.
17. Masato Nakano et al. Vertebroplasty Using Calcium Phosphate Cement for Osteoporotic Vertebral Fractures: Study of Outcomes at a Minimum Follow-up of Two Years. *Asian Spine J.* 2012 Mar; 6(1): 34 - 42.
18. Matthew J. Provenzano et al. Bone Cements: Review of Their Physiochemical and Biochemical Properties in Percutaneous Vertebroplasty. *AJNR* 2004 25: 1286-1290.
19. Matthew J. Provenzano, Kieran P., J. Murphy, Lee H. Riley. Bone Cements: Review of Their Physiochemical and Biochemical Properties in Percutaneous Vertebroplasty *American Journal of Neuroradiology* August 2004, 25 (7) 1286-1290
20. McKiernan F., Faciszewski T., Jensen R. Quality of life following vertebroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 2600-2606.
21. Mikami Y., Numaguchi Y., Kobayashi N., Fuwa S., Hoshikawa Y., Saida Y. Therapeutic effects of ercutaneous vertebroplasty for vertebral metastases. *Jpn J Radiol.* 2011 Apr; 29(3): 202-6.
22. Nairm R. James et al. Current Perspectives on Percutaneous Vertebroplasty: Current Evidence/Controversies, Patient Selection and Assessment, and Technique and

- Complications. *Radiology Research and Practice*. Vol. 2011 (2011), 175079: 1-10.
23. **Nas O.F., Inecikli M.F., Kacar E., Buyukkaya R., Ozkaya G., Aydin O., Erdogan C., Hakyemez B.** Effectiveness of percutaneous vertebroplasty in cases of vertebral metastases. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Nov; 96(11): 1161-8.
24. **Ofluoglu O.** Minimally invasive management of spinal metastases. *Orthop Clin North Am* 2009; 40: 155 - 168.
25. **Ploeg W.T., Veldhuizen A.G., The B., Sietsma M.S.** Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review, *Eur Spine J* 2006; 15: 749 - 1758.
26. **Pu J., Hai T., Hao C., Li B., Fei F., He Y., Jinjun L.** Prophylactic vertebroplasty procedure applied with a resorbable bone cement can decrease the fracture risk of sandwich vertebrae: long-term evaluation of clinical outcomes. *Regenerative Biomaterials*, 2017, 47-53.
27. **Rapan S., Jovanovic S., Gulan G.** Vertebroplasty-high viscosity cement versus low viscosity cement. *Coll Antropol* 2010;34: 1063 - 1067
28. **Schumacher M. et al.** A novel strontium(II)-modified calcium phosphate bone cement stimulates human-bone-marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation in vitro. *Acta Biomaterialia*. Volume 9, Issue 12, December 2013, Pages 9547 - 9557.
29. **Trumm C.G., Jakobs T.F., Zech C.J., Helmberger T.K., Reiser M.F., Hoffmann R.T.** CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteolytic breast cancer metastases: results in 62 sessions with 86 vertebrae treated. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Nov;19(11): 1596 - 606.
30. **Trumm C., Jakobs T., Pahl A., Stahl R., Helmberger T., Paprottka P., Reiser M., Hoffmann R.T.** CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in patients with multiple myeloma: analysis of technical results from 44 sessions with 67 vertebrae treated. *Diagn Interv Radiol*. 2012 Jan-Feb;18(1): 111-20.
31. **Voormolen M.H., Lohle P.N., Lampmann L.E. et al.** Prospective clinical follow-up after percutaneous vertebroplasty in patients with painful osteoporotic vertebral compression fractures. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1313-320.
32. **Weill A., Chiras J., Simon J.M., Rose M., Sola-Martinez T., Enkaoua E. et al.** Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996;199: 241-247.
33. **Zhang J., Wang Y., Han K., Tang L., Hu H., Wu C., Shen Z., Sun Y., Yao Y.** Percutaneous vertebroplasty combined with zoledronic acid for the treatment of painful osteolytic spinal metastases in patients with breast cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Dec;24(12): 1861-7.
34. **Zhiwei He, Qingpan Z., Muli H., Chengbin C., Jihui W., Huilin Y., Bin Li.** Bone cements for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty: Current status and future developments. *Journal of Orthopaedic Translation* Volume 3, Issue 1, January 2015, Pages 1-11.
35. **Zhiwei He et al.** Bone cements for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty: Current status and future developments. *Journal of Orthopaedic Translation* Volume 3, Issue 1. January 2015: 1-11.