



UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN
PATOLOGIA OSTEO - ONCOLOGICA
XXV CICLO ANNO 2010

IMPENDING FRACTURES DEL RACHIDE LOMBARE METASTATICO:

**ANALISI CON ELEMENTI FINITI DEL RISCHIO FRATTURATIVO, EFFICACIA DELLA
VERTEBROPLASTICA PREVENTIVA E RISCHIO DI FRATTURA DEI LIVELLI ADIACENTI**

Dott. Umile Giuseppe Longo

Coordinatore

Chiar.mo Prof Giuseppe Tonini

Tutore

Chiar.mo Prof Enzo Denaro

8 Luglio 2013

Al mio maestro,

Professor Enzo Denaro

Gratius ex ipso fonte bibuntur aquae

Ovídio, Ex Ponto 3.5.18

Indice

Capitolo I: Introduzione

| | |
|---|----|
| 1.1 Epidemiologia e Prognosi..... | 6 |
| 1.2 Diagnosi e Trattamento..... | 8 |
| 1.3 Impending fracture nel rachide metastatico..... | 14 |
| <i>Studi Clinici</i> | |
| <i>Modelli Cadaverici</i> | |
| <i>Studi mediante Analisi con Elementi Finiti (Modellazione Computazionale)</i> | |
| <i>Applicazione dell'Analisi con Elementi Finiti al rachide metastatico</i> | |
| <i>Valutazione dei fattori predittivi d'instabilità</i> | |

Capitolo II: Obiettivi

| | |
|--|----|
| 2.1 Rischio di impending fracture ed efficacia della vertebroplastica preventiva..... | 28 |
| 2.2 Rischio fratturativo di vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica preventiva..... | 29 |

Capitolo III: Materiali e Metodi

| | |
|--|----|
| 3.1 Modello con Elementi Finiti..... | 31 |
| <i>Vertebre</i> | |
| <i>Disco intervertebrale</i> | |
| <i>Faccette articolari</i> | |
| <i>Legamenti</i> | |
| <i>Metastasi</i> | |
| <i>Vertebroplastica</i> | |
| 3.2 Proprietà dei materiali..... | 38 |
| 3.3 Condizioni di carico e costrizioni..... | 38 |
| 3.4 Analisi Parametrica..... | 40 |
| Rischio di <i>impending fracture</i> ed efficacia della vertebroplastica preventiva | |
| Rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica preventiva | |

Capitolo IV: Risultati

4.1 Rischio di impending fracture del rachide vertebrale metastatico ed efficacia della
vertebroplastica preventiva 44

4.2 Rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica
preventiva 47

Capitolo V: Discussione

..... 68

Capitolo VI: Conclusioni

..... 92

Bibliografia

..... 95



Capitolo I
Introduzione

1.1 Epidemiologia

Le metastasi sono la forma più frequente di tumore dell'osso ^{49, 64}, che rappresenta la terza sede più comune di metastasi, dopo il polmone e il fegato ³⁰. In particolare, il segmento scheletrico interessato con maggiore frequenza è il rachide: si ritiene, infatti, che oltre il 10% dei pazienti affetti da neoplasia sviluppi una metastasi vertebrale sintomatica ²⁶. I tumori primitivi che più spesso sono causa di metastasi ossee sono, nell'ordine di incidenza: carcinoma della prostata, della mammella, del rene, del polmone e della tiroide ³⁰.

Ogni anno si registrano negli Stati Uniti 1,4 milioni di nuovi casi di carcinoma e, circa la metà di questi, sono neoplasie con tendenza a dare metastasi ossee; a questi devono essere aggiunte le neoplasie della serie ematologica che, pur non essendo carcinomi, danno localizzazioni ossee simili alle metastasi ⁴⁵. I corpi vertebrali vengono raggiunti prevalentemente per via ematogena e la sostituzione neoplastica del tessuto osseo causa un progressivo sovvertimento strutturale che può comportare la perdita di stabilità nel segmento interessato e la compressione delle strutture mieloradicolari ⁴⁵.

È stato dimostrato che una diagnosi tempestiva di metastasi modifica profondamente la sopravvivenza del paziente affetto da carcinoma ⁴⁵. L'affinarsi dei protocolli terapeutici per i pazienti neoplastici ^{49-52, 75} ha determinato un progressivo miglioramento della prognosi per molti istotipi tumorali, in termini di aumento della sopravvivenza media dal momento della diagnosi ^{44, 50}; parallelamente si è assistito all'aumento dell'incidenza di metastasi vertebrali sintomatiche e dell'importanza che esse assumono nel deterioramento della qualità della vita del paziente ⁵⁴.

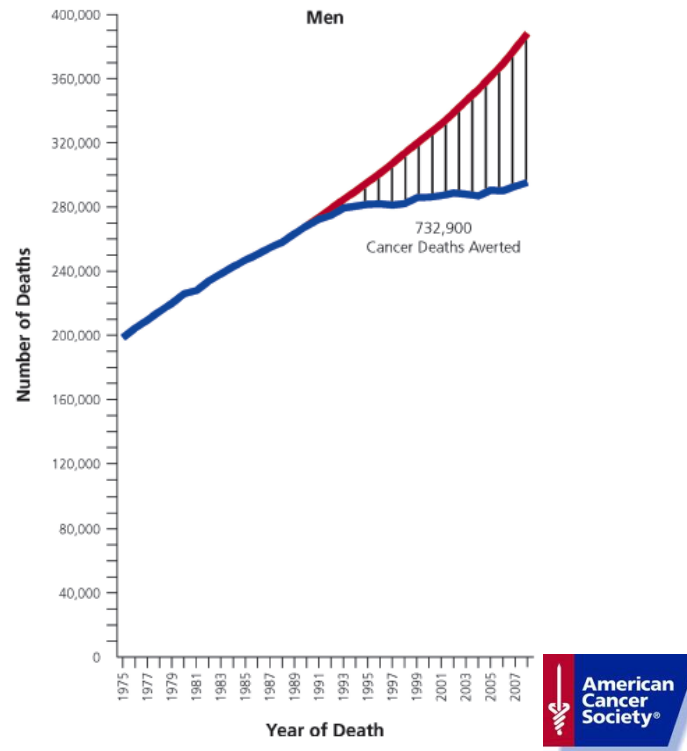


Figura 1: Numero totale di pazienti oncologici deceduti (dal 1991 al 2008 per gli uomini, dal 1992 al 2008 per le donne)

| | 1975 TO 1977 | 1987 TO 1989 | 2001 TO 2007 |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| All cancers combined | 49 | 56 | 67† |
| Brain & other nervous system | 22 | 29 | 35† |
| Breast (female) | 75 | 84 | 90† |
| Colon | 51 | 60 | 65† |
| Esophagus | 5 | 10 | 19† |
| Hodgkin lymphoma | 72 | 79 | 86† |
| Kidney & renal pelvis | 50 | 57 | 71† |
| Larynx | 66 | 66 | 63† |
| Leukemia | 34 | 43 | 57† |
| Liver & bile duct | 3 | 5 | 15† |
| Lung & bronchus | 12 | 13 | 16† |
| Melanoma of the skin | 82 | 88 | 93† |
| Myeloma | 25 | 28 | 41† |
| Non-Hodgkin lymphoma | 47 | 51 | 70† |
| Oral cavity | 53 | 54 | 63† |
| Ovary | 36 | 38 | 44† |
| Pancreas | 2 | 4 | 6† |
| Prostate | 68 | 83 | 100† |
| Rectum | 48 | 58 | 68† |
| Stomach | 15 | 20 | 27† |
| Testis | 83 | 95 | 96† |
| Thyroid | 92 | 95 | 97† |
| Urinary bladder | 73 | 79 | 80† |
| Uterine cervix | 69 | 70 | 69 |
| Uterine corpus | 87 | 83 | 83† |

Figura 2: Trend del tasso relativo di sopravvivenza a 5 anni (%), per tipo e anno di diagnosi (dal 1975 al 2007, USA)

1.2 Diagnosi e Trattamento

Prima di intraprendere qualsiasi forma di trattamento, è necessario essere certi della diagnosi. Escludendo alcune lesioni facilmente diagnosticabili con esami strumentali e tecnico-laboratoristici, la maggior parte delle neoformazioni necessitano di una valutazione anatomico-patologica.

A livello del rachide la procedura ideale è l'agobiopsia sotto controllo TC. Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi ossee, soprattutto vertebrali, diverse problematiche sono tuttora oggetto di controversie⁴⁹. La scelta del trattamento più idoneo assume importanza cruciale per il paziente, che può essere gravemente inabilitato dalla presenza di una metastasi vertebrale non trattata^{13, 52}.

Le metastasi vertebrali possono non solo determinare un deterioramento della qualità di vita, ma anche direttamente o indirettamente causare il decesso di questi pazienti. D'altra parte, pur esistendo un accordo diffuso in letteratura circa la necessità di curare la metastasi sintomatica, non è altrettanto chiaro quale sia il miglior protocollo di trattamento⁴⁸.

Esistono protocolli standardizzati di chemioterapia, terapia ormonale, immunoterapia e radioterapia che stanno progressivamente aumentando la sopravvivenza nella maggior parte dei tumori solidi ed ematologici. Tuttavia, una frattura patologica vertebrale, soprattutto se provoca una compressione midollare, è fonte di dolore e grave limitazione funzionale non controllabile farmacologicamente⁴⁸.

Nonostante queste comprovate acquisizioni, l'erronea convinzione di alcuni medici, di considerare come terminale, quindi non d'interesse ortopedico, un paziente con localizzazioni scheletriche secondarie, rende spesso indispensabile, se la

valutazione anestesiological lo consente, un intervento chirurgico in urgenza, con ovvi disagi per il paziente, i familiari e i sanitari.

Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono prevenire gli eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee (SREs): fratture, ipercalcemia maligna, compressione del midollo spinale, necessità di radioterapia antalgica e chirurgia ossea decompressiva^{45,49}.

Trattandosi della manifestazione di una malattia sistemica, le metastasi scheletriche, e quelle vertebrali in particolare, necessitano di un trattamento multidisciplinare, in cui radioterapia, chemioterapia e chirurgia, devono integrarsi al fine di ottenere il miglior controllo locale possibile della lesione⁵⁶.

Le indicazioni a trattare chirurgicamente una metastasi vertebrale sono il dolore intrattabile, la comparsa di deficit neurologici (causati dalla compressione delle strutture mielo-radicali da parte della massa neoplastica oppure dalla frattura patologica della vertebra) e l'instabilità del tratto spinale interessato, che causa un dolore meccanico ingravescente e/o un deficit neurologico⁸⁴.

Il disturbo più importante e precoce dei pazienti affetti da neoplasia vertebrale è, infatti, il dolore, sintomo estremamente comune, non specifico e facilmente sottovalutato. Molti tumori della colonna possono rimanere asintomatici per lungo tempo, ma quando il dolore si manifesta può dipendere da diversi motivi:

- la massa tumorale che occupa il corpo vertebrale, espandendosi può rompere la corticale con stiramento del periostio, che stimola i nocicettori, ed invadere i tessuti paravertebrali;

- il tessuto tumorale può comprimere ed invadere il midollo e/o le radici nervose, determinando sintomi di tipo mielo-radicolare;
- l'osteolisi vertebrale può indebolire la vertebra fino alla frattura patologica che determina sintomi dolorosi acuti, del tutto simili a quelli provocati da una frattura traumatica; la conseguente alterazione strutturale può determinare un'instabilità vertebrale e/o una compressione midollare.

Le metastasi si comportano diversamente in rapporto alla grande variabilità degli istotipi del tumore primitivo, possono avere un accrescimento rapido e richiedono un approccio multidisciplinare che prevede una stretta collaborazione tra oncologi, radioterapisti e chirurghi.

Esistono numerose controversie su quale possa essere il trattamento più appropriato in pazienti con metastasi vertebrali ^{63, 65}. Il problema è individuare il trattamento più appropriato attraverso un processo sequenziale che tenga conto delle condizioni generali del paziente e dei vari parametri della malattia metastatica ¹⁰. Il numero delle opzioni terapeutiche possibili è in forte crescita, e questo fa sì che il trattamento delle metastasi vertebrali debba essere multidisciplinare. Inoltre, l'evoluzione delle tecniche anestesologiche consente oggi l'esecuzione di interventi chirurgici ritenuti in passato proibitivi.

Tra gli scopi della chirurgia vertebrale oncologica troviamo la remissione della sintomatologia dolorosa, il miglioramento delle funzioni neurologiche, la stabilizzazione della colonna e la riduzione della massa tumorale (debulking), finalizzata al controllo locale della malattia, soprattutto in associazione ad altri trattamenti ⁶¹.

Diverse tecniche chirurgiche possono essere impiegate nel trattamento delle metastasi vertebrali, tra cui decompressione e stabilizzazione, escissione intralasionale (curettage, debulking) o resezione in blocco, cementoplastica (vertebroplastica e cifoplastica) ⁶⁶.

Lo sviluppo di tecniche chirurgiche aggressive, consentite dai progressi nel campo anestesilogico, oltre all'impiego di materiali sempre più evoluti, consente di eseguire decompressioni complete e stabilizzazioni adeguate ad ogni livello del rachide ^{5-9, 16}.

La tecnica chirurgica più adeguata deve essere scelta tenendo conto di molti fattori: le condizioni generali del paziente, l'istotipo del tumore primitivo e la sua responsività alle terapie adiuvanti, la disseminazione della malattia, il quadro neurologico in atto ⁶⁶. Schematicamente, si può dire che un paziente con malattia neoplastica disseminata, condizioni generali compromesse ed incipiente deficit neurologico, verrà trattato con un intervento palliativo di decompressione e stabilizzazione, seguito da radioterapia, che potrà consentire un miglioramento sensibile della sua qualità di vita; all'opposto, in un paziente in buone condizioni generali affetto da una neoplasia primitiva a prognosi relativamente buona che presenta una metastasi vertebrale isolata sintomatica, sarà giustificato un trattamento più aggressivo analogo a quello di un tumore primitivo ^{62, 63}.

La cifoplastica e la vertebroplastica sono 2 differenti tecniche di cementoplastica percutanea per il trattamento di pazienti affetti da fratture vertebrali ^{15, 17, 18, 36}. Queste tecniche non sono adatte a tutti i tipi di pazienti ed a tutti i tipi di fratture vertebrali ³⁶.

La vertebroplastica consiste nell'iniezione attraverso un ago metallico appositamente conformato, introdotto sotto la guida combinata della Tomografia Computerizzata (TAC) e della fluoroscopia digitale, di un cemento osseo a bassa viscosità già da tempo impiegato in interventi ortopedici (Fig. 3). Il cemento (polimetilmetacrilato, PMMA) diffonde all'interno del corpo vertebrale fratturato, prevenendo ulteriori cedimenti. Tale metodica è stata per la prima volta descritta nel 1987 in Francia ²⁴ e successivamente utilizzata anche negli Stati Uniti dal 1995.

La cifoplastica viene eseguita inserendo un catetere a palloncino o un dilatatore meccanico in polimero nel corpo vertebrale attraverso una cannula metallica di maggiori dimensioni (generalmente 8G) (Fig. 4). Viene quindi dilatato il corpo vertebrale nell'intento di ristabilirne la normale altezza. Al termine viene iniettato il cemento per consolidare e stabilizzare la frattura. Rispetto all'intervento di vertebroplastica, che ha efficacia esclusivamente antalgica, tale procedura consentirebbe la riduzione della frattura, il ripristino dell'altezza del corpo vertebrale ed una riduzione della cifosi permettendo quindi di migliorare la biomeccanica del rachide. La cifoplastica, inoltre, permetterebbe di ridurre il rischio di frattura delle vertebre, nonché di embolizzazione venosa del cemento, dato che questo viene iniettato in una cavità preformata.



Figura 3: Rappresentazione schematica di una vertebroplastica

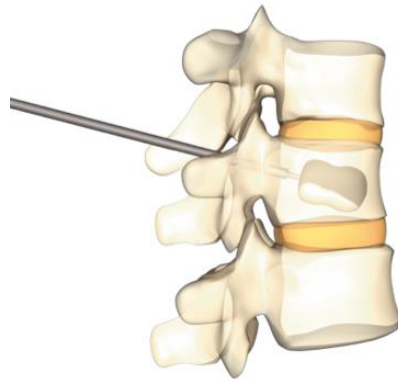


Figura 4: Rappresentazione schematica di una cifoplastica

Le differenze tecniche dei due trattamenti possono essere così riassunte:

- entrambe richiedono l'utilizzo costante della scopia (apparecchio angiografico o arco a "C" portatile) per il corretto posizionamento degli aghi di accesso al corpo vertebrale da trattare;
- la procedura di vertebroplastica viene eseguita in anestesia locale associata a neuroleptoanalgesia; diversamente la tecnica di cifoplastica viene eseguita preferibilmente in anestesia generale, poiché maggiormente invasiva e dolorosa;
- l'approccio per la vertebroplastica può essere bi-peduncolare o mono-peduncolare se l'ago utilizzato viene posizionato nel soma fratturato sulla linea mediana, tale da permettere una distribuzione simmetrica del PMMA; diversamente nella cifoplastica, ai fini di ottenere la riespansione del soma, l'approccio è necessariamente bi-peduncolare mediante Trocars montanti palloncini dedicati;

- per entrambe le metodiche non bisogna mai superare la parete mediale del peduncolo sin quando non si è raggiunto il muro posteriore del corpo vertebrale, controllato in PA ed LL;
- il PMMA utilizzato è il medesimo in entrambe. Cementi di nuova generazione come il calcibon o il fosfato tricalcico di idrossiapatite sono ora disponibili;
- le complicanze riportate in letteratura sono pressoché simili. Tuttavia, il rischio di stravasi di cemento durante la cifoplastica dovrebbe essere ridotto grazie all'effetto "contenitivo" della cavità preformata nel corpo vertebrale in cui il riempimento del cemento altamente viscoso avviene a bassa pressione e in maniera predeterminata in base al volume della cavità preformata in rapporto al volume raggiunto del palloncino.

1.3 Impending fracture nel rachide metastatico

Una *impending fracture* è una condizione patologica che indebolisce il segmento osseo fino al punto che questo rischia di fratturarsi sotto carichi fisiologici ⁴⁵. Da un punto di vista clinico, pazienti ad elevato rischio di frattura devono ricevere un trattamento ortesico o chirurgico.

L'esecuzione di decompressione chirurgica con stabilizzazione in pazienti affetti da metastasi vertebrali è oramai supportata da una buona evidenza clinica, grazie ai progressi nei biomateriali, nell'imaging e nelle tecniche chirurgiche ⁷⁶. Tuttavia ad oggi, nei pazienti che non presentano deficit neurologici – nonostante recentemente la SIOT ⁴⁵ e la AIOM ⁴⁹ abbiano stilato linee guida sul trattamento delle metastasi ossee - le

indicazioni alla chirurgia vertebrale non sono ancora chiaramente definite. Risulta pertanto fondamentale, al fine di individuare pazienti a rischio di frattura vertebrale da metastasi, una conoscenza dettagliata delle variabili anatomiche, cliniche, radiologiche e patologiche che influenzano la stabilità del rachide.

Diversi tipi di studi sono stati condotti per definire il rischio di *impending fracture* del rachide metastatico. Una revisione sistematica di 14 studi è stata condotta da Weber e coll.⁷⁶ (Fig. 1 e 2). Gli studi inclusi venivano suddivisi in base al disegno dello studio in studi retrospettivi, studi cadaverici e studi mediante analisi con elementi finiti, una metodica all'avanguardia che sta progressivamente sostituendo gli studi su cadavere, troppo costosi e spesso di difficile realizzazione e riproducibilità.

| Study | Origin of study | Design | No. of participants at final follow-up | Interventions | Acceptable outcome measures | Conclusions |
|------------------------------|---|------------------------------------|---|--|--|--|
| Whyne <i>et al</i> (12) | Orthopaedic Bioengineering Laboratory Department of Orthopaedic Surgery, University of California San Francisco, CA, USA. | Non-randomized prospective study | 12 Fresh-frozen cadaver spinal motion segments (T12 to L2) | Lytic lesions, spinal loading (magnitude and loading rate) and motion segment (tumor size, disc quality and vertebral quality) | Vertebral bulge, canal narrowing and posterior wall tensile hoop strain | Burst fractures in metastatically affected vertebrae are initiated by tumor size, magnitude of spinal loading, and bone density |
| Roth <i>et al</i> (13) | Orthopaedic Biomechanics Laboratory, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. | Retrospective study | 72 Patients | Lytic vertebral body fracture (wedge vs. burst) | Vertebral body volume, minimum vertebral cross-sectional area, tumor volume, BMD, and pressure load applied | Load-bearing capacity (constant pressure load) showed excellent (100%) predictive power for burst fractures |
| Tschirhart <i>et al</i> (14) | Orthopaedic Biomechanics Laboratory, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. | Non-randomized prospective study | 16 Ellipsoidal tumor scenarios | Tumor location, shape (smooth or serrated) and volume | Maximum vertebral bulge and maximum vertebral axial displacement | Burst fracture is dependent on metastatic tumor location and shape |
| Ebihara <i>et al</i> (17) | Department of Orthopaedic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan. | Non-randomized prospective study | 99 Fresh thoracic sheep spine specimens (T7-T9, n=49; T10-T12, n=50) | Vertebral body defects with or without additional destruction of costovertebral joint, pedicle, and facet joint all subjected to static flexion-compression load | Vertebral collapse | i) Increased tumor size proportionally decreases the failure load, ii) destruction of the costovertebral joint is a high risk factor for vertebral collapse |
| Tschirhart <i>et al</i> (15) | Orthopaedic Biomechanics Laboratory, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. | Non-randomized prospective study | 12 Cadaveric spines | Combined load types | Vertebral bulge, canal narrowing and posterior wall tensile hoop strain | i) Axial loading is the predominant load type leading to increased risk of burst fracture initiation, ii) inclusion of the ribcage reduces the potential for burst fracture by 27% |
| Tschirhart <i>et al</i> (16) | Orthopaedic Biomechanics Laboratory, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. | Non-randomized prospective study | 7 Scenarios ranging in geometry from T2-T4 to T10-T12 | Axial load to transcortical tumor scenarios | Canal narrowing, vertebral body with trabecular bone pore pressure, vertebral bulge and posterior wall tensile hoop strain | i) Upper, compared to lower, thoracic vertebrae are at increased risk of burst fracture, ii) Increased kyphotic angles exhibited decreased risk of fracture iii) Transcortical lesions are 30% less likely to lead to fracture |
| Taneichi <i>et al</i> (24) | Department of Orthopaedic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan. | Non-randomized retrospective study | 100 Thoracic and lumbar vertebrae with metastatic tumors occurring in 53 patients | Tumor size, and distribution (body, costovertebral joint, and posterior elements) | Vertebral body collapse | Collapse is related to: i) Costovertebral joint destruction, ii) tumor size in the thoracic region (T1-T10), iii) tumor size, iv) pedicle destruction in the thoracolumbar spine (T10-L5) |

Figura 5: Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica della letteratura di Weber e coll. ⁷⁶

| Study | Origin of study | Design | No. of participants at final follow-up | Interventions | Acceptable outcome measures | Conclusions |
|-----------------------------|---|------------------------------------|---|---|---|---|
| Hipp <i>et al</i> (18) | Department of Orthopaedic Surgery, Charles A. Dana Research Institute, Boston, MA, USA. | Non-randomized prospective study | 2 Cadaver donors with metastases of the lumbar and thoracic vertebrae | Uniaxial compression for strain and stress | Densities and elasticity of mineralized tissue | Lesions with decreased density (lytic) have less strength than those with increased density (blastic) |
| Dimar <i>et al</i> (19) | Department of Orthopaedic Surgery, University of Louisville School of Medicine, KY, USA. | Non-randomized prospective study | 18 Cadaver thoracic spines (T3-T11) | Vertebral defect (anterior through to posterior cortex) and CT BMD of remaining body | Load threshold to failure | Strength index (remaining intact vertebral cross-sectional area x BMD) can predict strength |
| Windhagen <i>et al</i> (50) | Department of Orthopaedic Surgery, Charles A Dana Research Institute, Boston, MA, USA. | Non-randomized prospective study | 32 Fresh cadaver, 3-vertebrae thoracic segments | Vertebral defect and CT determined axial rigidity of midvertebral cross-section | Tested to failure with axial compression and anterior flexion | Axial rigidity, and not defect size, is related to failure load |
| Windhagen <i>et al</i> (21) | Department of Orthopaedic Surgery, Charles A Dana Research Institute, Boston, MA, USA. | Non-randomized prospective study | 30 Cadaver spines (15 T10-T12 and 15 T4-T6) | Vertebral defect and CT determined structural properties | Failure load and post-fracture stability | Post-fracture stability linearly correlates with both failure load and axial rigidity |
| Whealan <i>et al</i> (22) | Orthopedic Biomechanics Laboratory, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. | Non-randomized prospective study | 34 Fresh-frozen cadaver spines (18; T7-T9 and 16; L1-L3 spinal units) | Vertebral defect in 1 of 3 locations and CT and bone scan determined axial and bending rigidities | Axial load and bending moment at failure with combined compression and forward flexion was determined | i) Defect size is a poor predictor of failure, ii) Image-derived measures of structural rigidity correlated moderately well with measured yield loads |
| McGowan <i>et al</i> (23) | Orthopedic Biomechanics Laboratory, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. | Non-randomized retrospective study | 10 Fresh cadaver thoracic spines | Vertebral defect (cross-sectional area of the defect divided by the nominal cross-sectional area of the vertebral body mid-plane) | Tested to failure using combined axial-flexion loads | Strength is proportional to the cross-sectional area of bone defect within the centrum of thoracic vertebrae |
| Asdourian <i>et al</i> (25) | William H. M. Finney Spine Center, Union Memorial Hospital, Baltimore, MD, USA. | Observational clinical study | 31 MRI studies on 33 thoracic vertebrae of 27 patients | MRI | Vertebrae with breast cancer metastases were observed to undergo progressive collapse with either serial X-rays or repeat MRI | A pattern of sagittal spinal deformity exists with metastatic vertebral breast cancer |

CT, computed tomography; BMD, bone mineral density; MRI, magnetic resonance imaging.

Figura 6: Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica della letteratura di Weber e coll. ⁷⁶.

Studi Clinici

In uno studio condotto da Taneichi e coll. ⁶⁴, sono stati valutati i fattori di rischio per crollo vertebrale causato da metastasi, la probabilità di collasso del corpo vertebrale in diverse situazioni di coinvolgimento metastatico e sono stati inoltre stabiliti i criteri per il rischio di frattura vertebrale: è stato riscontrato che i fattori di rischio di collasso del corpo vertebrale nella regione toracica (T1-T10) erano le dimensioni del tumore e la distruzione delle articolazioni costo-vertebrali, mentre nella colonna toraco-lombare e lombare (T10-L5) i fattori principali erano le dimensioni del tumore e la distruzione dei peduncoli.

Asdourian e coll. ² hanno eseguito uno studio clinico tra il 1984 e il 1988 per determinare la patogenesi delle deformità della colonna vertebrale e la causa della compromissione del canale spinale. Ventisette pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico vertebrale venivano sottoposti a risonanza magnetica. Gli autori hanno suggerito che la risonanza magnetica potrebbe migliorare la comprensione della storia naturale delle lesioni metastatiche vertebrali, aiutando nel riconoscimento dell'instabilità e della compromissione del canale spinale, prima dell'insorgenza di una deformità progressiva e di sequele neurologiche.

Modelli Cadaverici

Hipp e coll. ²⁸ hanno valutato se, a seconda del tipo di tumore primitivo, esistesse una correlazione significativa tra variazione di densità e cambiamento delle proprietà meccaniche.

Dimar e coll.²⁰ hanno eseguito uno studio di coorte al fine di stabilire un modello affidabile di frattura vertebrale. Alcune vertebre toraciche sono state sottoposte a carico al fine di individuare, nelle vertebre con difetti sia dell'osso corticale che di quello spongioso, una soglia di coinvolgimento che potesse determinare l'insorgenza di una frattura. Gli autori dello studio non sono stati in grado di determinare una precisa soglia di dimensione del difetto oltre la quale si verificasse costantemente una frattura. L'analisi di correlazione lineare ha mostrato che il miglior parametro per stabilire la resistenza vertebrale era un fattore dato dal prodotto tra densità minerale ossea (BMD) e l'area integra trasversale del corpo vertebrale.

Windhagen e coll.⁸³ hanno eseguito uno studio cadaverico per determinare la relazione fra carico di rottura vertebrale e misurazioni TC, quali dimensione del difetto e densità ossea. Lo studio di regressione lineare tra la rigidità assiale (resistenza sul piano longitudinale) e carico di rottura assoluto ha dimostrato una correlazione diretta. Al contrario non è stata dimostrata alcuna correlazione tra la dimensione delle lesioni e il carico di rottura.

McGowan e coll.⁴⁰ hanno esaminato le lesioni metastatiche in vertebre toraciche *in vitro*, al fine di determinare se la riduzione dell'area vertebrale trasversale potesse predire la riduzione della resistenza. È stata individuata una correlazione lineare tra la forza normalizzata a livello delle vertebre toraciche e l'entità del difetto trabecolare.

Whealan e coll.⁷⁷ hanno analizzato gli effetti di tumori localizzati nella porzione anteriore del corpo vertebrale e con estensione transcorticale laterale in un modello *in vitro*. I risultati di tale studio indicavano un pattern di frattura da scoppio simile a

lesioni laterali transcorticali. Tuttavia, la simulazione delle lesioni contenute all'interno del corpo vertebrale, prevedeva la compromissione della corticale della vertebra, per permettere l'iniezione di materiale con caratteristiche simili a quello tumorale all'interno della vertebra. Conseguentemente, si verificava una perdita di pressione dal corpo vertebrale in tutti gli esperimenti eseguiti, riducendo così la situazione di possibile frattura patologica dovuta all'aumento della pressione all'interno del corpo vertebrale.

Tschirhart e coll.⁷² hanno proposto che la localizzazione del tumore nella porzione posteriore del corpo vertebrale possa aumentare il rischio di frattura di circa il 30% se confrontata con localizzazioni centrali. Tuttavia, non sono stati eseguiti esperimenti prendendo in considerazione l'interruzione della corticale del corpo vertebrale.

In uno studio successivo, Tschirhart e coll.⁷⁰ riportavano che la localizzazione della massa tumorale non è così significativa una volta che la corticale viene compromessa. Piuttosto, il rischio di frattura è dipendente dalla quantità di corticale interessata dalla massa tumorale. Un aumento dell'interessamento corticale in realtà diminuisce il rischio di frattura da scoppio, ma aumenta l'instabilità meccanica⁷⁰.

Studi mediante Analisi con Elementi Finiti (Modellazione Computazionale).

L'Analisi con Elementi Finiti (FEA) è una tecnica avanzata di risoluzione di equazioni differenziali parziali che consiste nel discretizzare queste equazioni nelle loro dimensioni spaziali. La nascita del metodo risale agli anni '50 dello scorso secolo, ricavando un sostanziale incremento in parallelo allo sviluppo degli elaboratori

elettronici. Trattandosi di una tecnica algoritmica applicabile a qualsiasi medium che si possa modellare in maniera continua, i campi in cui sono state sviluppate soluzioni FEA sono vari. Si contano applicazioni agli Elementi Finiti già da tempo in Ingegneria Civile per ogni tipo di calcolo strutturale, in Geotecnica per definizioni di campi tensionali e verifiche di stabilità, in Idraulica per la risoluzione dei moti di filtrazione, in Elettrotecnica e in Meccanica per una serie di svariate applicazioni relative ai transitori, in Ingegneria Aerospaziale per lo studio dei profili alari e nella Fisica Tecnica per lo studio della propagazione del calore.

Da non molto tempo, questa branca ingegneristica ha trovato una ulteriore utile applicazione in ambito Ortopedico, per verifiche di stabilità e per una serie di svariate misurazioni biomeccaniche dell'apparato muscolo-scheletrico. Ogni grandezza di calcolo viene riferita a un numero codificato di nodi, per i quali viene fornito un input coerente e in corrispondenza dei quali si ricavano gli outputs significativi.

Gli Elementi Finiti sono interconnessi tra loro nei nodi del sistema. Dal punto di vista meccanico computazionale, ciascun elemento viene descritto mediante una propria matrice delle rigidezze. In altri termini, la matrice algebrica globale riflette la sovrapposizione delle azioni e degli effetti delle azioni nelle aree discrete considerate "concentrate" ai nodi.

La soluzione del sistema numerico associato alla matrice permette di definire il campo di variazione delle incognite dell'intero spazio considerato, sia per i punti nodali sia che per tutti quelli interni ai singoli elementi. Infatti, i singoli Elementi Finiti sono codificati in modo univoco una volta calcolate le grandezze di interesse ai singoli nodi. Ricavate

dal sistema globale le grandezze ai nodi, si ritorna allo sviluppo dei risultati all'interno dei singoli campi costituiti dagli elementi.

I modelli FE possono essere creati usando elementi monodimensionali (travi 1D), bidimensionali (shell 2D) o tridimensionali (solidi 3D). Utilizzando travi e shell invece di elementi solidi, è possibile creare un modello rappresentativo con un numero minore di nodi senza compromettere la precisione. Per simulare in FEA gli effetti di ambienti di lavoro reali, è possibile applicare diversi tipi di carico al modello FEA, fra cui quello nodale (forze, momenti, spostamenti, velocità, accelerazioni, temperature e flussi termici), quello elementare (carico distribuito, pressione, temperatura e flusso termico); carichi da accelerazione (gravità).

Le tipologie di analisi sono:

- Statica lineare: analisi lineare con carichi applicati e vincoli statici
- statica non-lineare e dinamica: effetti da contatto (laddove una parte del modello entra in contatto con un'altra), definizioni non-lineari del materiale (plasticità, elasticità ecc.) grandi spostamenti (tensioni superiori alla teoria dei piccoli spostamenti che delimita l'approccio con analisi lineare)
- Modalità normali: frequenze naturali di vibrazione
- Risposta dinamica: carichi o movimenti che variano con il tempo e la frequenza
- Deformazione da compressione: carichi critici in presenza dei quali una struttura diventa instabile
- Conduzione termica: conduzione, radiazione e cambiamento di fase

I risultati tipici calcolati da un solutore sono:

- spostamenti, velocità e accelerazioni nodali
- forze, tensioni e sollecitazioni elementari

L'analisi con elementi finiti può inoltre essere utilizzata nella progettazione di nuovi prodotti o per perfezionare un prodotto esistente, assicurando che il progetto sia in grado di rispettare le specifiche prestazionali. L'analisi FEA consente di:

- prevedere e migliorare le prestazioni e l'affidabilità di un prodotto
- ridurre il ricorso a prototipi e collaudi fisici
- valutare diversi progetti e materiali
- ottimizzare i progetti e ridurre il consumo di materiali

Tutti i suddetti calcoli e modelli creati tramite questa metodica computazionale necessitano però di un confronto con modelli fisici-biomeccanici per stabilirne la validità, e in alcuni casi sfortunatamente i modelli a elementi finiti non possono essere confrontati direttamente ad esperimenti biomeccanici. Tuttavia, una conferma indiretta è possibile qualora i modelli ad elementi finiti producano le stesse conclusioni di risultati clinici o sperimentali.

Applicazione dell'Analisi con Elementi Finiti al rachide metastatico

La prima applicazione dei modelli ad Elementi Finiti in ortopedia risale al 1972 ¹¹.

Da allora, tali modelli sono stati applicati essenzialmente per 3 scopi:

- 1) disegno e analisi pre-clinica di protesi;
- 2) studio della biomeccanica di base del sistema muscolo-scheletrico;
- 3) studio dei processi di adattamento tempo-dipendenti dei tessuti.

Nell'ambito della biomeccanica del rachide lombare l'analisi con elementi finiti ha trovato un incredibile potenziale d'applicazione, dato soprattutto dal suo elevato potere predittivo^{67, 70, 72, 74}. I modelli con elementi finiti permettono ad esempio di simulare delle situazioni difficilmente rappresentabili mediante studi *in vitro*, sono utili per ottenere delle soluzioni complesse o impossibili da calcolare analiticamente e inoltre permettono di studiare dei sistemi che non potrebbero essere altrimenti studiati direttamente *in vivo*.

Whyne e coll.⁸¹, ad esempio, hanno sviluppato e validato un modello tridimensionale poroelastico di colonna vertebrale con metastasi, al fine di valutare gli effetti di lesioni litiche, carico spinale e stato di movimento del segmento in analisi sul rischio di frattura e compromissione del canale vertebrale. I risultati del modello suggeriscono che il fattore che contribuisce principalmente al rischio di frattura è la dimensione del tumore, seguito dall'entità del carico applicato e infine dalla densità ossea.

Nello studio di Roth e coll.⁴⁷ è stata invece valutata la capacità di un modello tridimensionale poroelastico a elementi finiti di colonna vertebrale metastatica di valutare la stabilità vertebrale e di stabilire una soglia clinica per il rischio di frattura da scoppio; gli autori hanno inoltre creato una metodica per ottenere i dati necessari per determinare tale rischio. Nell'analisi retrospettiva condotta in tale studio, la valutazione del rigonfiamento vertebrale, dello spostamento nel piano orizzontale, considerando esclusivamente la capacità di carico (intesa come carico di pressione costante), ha mostrato il 100% di potere predittivo di frattura in vertebre metastaticamente coinvolte. Lo spostamento assiale vertebrale ha mostrato una

capacità predittiva molto elevata, al contrario della stima volumetrica della dimensione del tumore.

Nello studio di Tschirhart e coll. (2004)⁷¹, sempre grazie all'utilizzo di un modello tridimensionale poroelastico a elementi finiti, sono stati quantificati gli effetti della posizione e della forma del tumore sulla stabilità del corpo vertebrale e il rischio di frattura nella colonna vertebrale metastatica. La localizzazione posteriore del tumore causa il maggior incremento nel rigonfiamento vertebrale (retropulsione). Anche la forma del difetto tumorale è risultata essere un importante fattore predittivo di stabilità: i tumori con il diametro maggiore sull'asse latero-laterale hanno dimostrato un aumento del rigonfiamento vertebrale, mentre nei tumori aventi un diametro maggiore sull'asse anteroposteriore si è avuto al contrario un maggiore spostamento assiale. I risultati suggeriscono che non è solo il volume del tumore a contribuire alle variabili geometriche che influenzano la stabilità vertebrale.

Nel 2006, Tschirhart e coll.⁶⁷ hanno valutato gli effetti di diverse condizioni di carico su un segmento di movimento spinale toracico affetto da metastasi: i risultati hanno dimostrato che il carico assiale è il tipo di carico predominante e causa principale dell'aumentata probabilità di frattura; il carico rotazionale ha portato invece solo a un moderato aumento del rischio. La gabbia toracica riduce il rischio di frattura del 27%.

Inoltre, sempre Tschirhart e coll.⁶⁹ nel 2007 hanno esaminato gli effetti sul rischio di frattura in segmenti di vertebre toraciche affette da metastasi a diversi livelli e con diversa geometria, fino al coinvolgimento della corticale. Si è riscontrato un maggiore rischio di frattura da scoppio nelle vertebre toraciche metastaticamente coinvolte dei

livelli superiori rispetto a quelle dei livelli inferiori; inoltre, il rischio di frattura è risultato inferiore a maggiori angoli di cifosi e nei segmenti collegati alla gabbia toracica.

Valutazione dei fattori predittivi d'instabilità

L'analisi degli studi ha dimostrato la ricorrenza di fattori predittivi d'instabilità che includono:

- l'aumento delle dimensioni del tumore^{64, 81}, soprattutto in sezione trasversale⁴⁰;
- aumento del carico sulla colonna vertebrale^{47, 67, 81};
- diminuzione della densità minerale ossea⁸¹;
- disposizione posteriore del tumore all'interno del soma vertebrale⁷²;
- distruzione dell'articolazione costo-vertebrale⁶⁴;
- distruzione del peduncolo, a livello delle vertebre toraciche⁶⁴;
- aumentata rigidità assiale^{77, 83};
- deformità sagittale della colonna vertebrale².

Sono, invece, fattori protettivi:

- la cassa toracica, che riduce le fratture da scoppio del 27%⁶⁸;
- aumentati angoli di cifosi;
- lesioni transcorticali, anche quando il tumore si trova nella regione posteriore, poiché consentono alla metastasi di depressurizzare senza interrompere l'osso corticale circostante⁶⁹;



Capitolo II

Obiettivi

2.1 Rischio di *impending fracture* ed efficacia della vertebroplastica preventiva

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è quantificare il rischio di *impending fracture* in pazienti con metastasi del rachide lombare al fine di definire dei criteri oggettivi di indicazione al trattamento con vertebroplastica preventiva.

Allo stato attuale, non esistono linee guida per il trattamento preventivo di lesioni vertebrali metastatiche. A tal fine è necessario valutare biomeccanicamente la stabilità del corpo vertebrale in funzione di parametri che possono influenzarne il rischio fratturativo. Uno di questi parametri è il volume della lesione tumorale. Particolare interesse è, inoltre, rivolto alla comprensione del rischio fratturativo in pazienti metastatici con concomitante quadro osteoporotico. Tale condizione è di frequente riscontro non solo in donne in post-menopausa ma anche in pazienti che hanno subito terapia ormonale o chemioterapica. In questi casi la scelta terapeutica è ancora più complessa ed è guidata dalla sola esperienza del chirurgo.

Ulteriore intento di questo lavoro di tesi è valutare l'efficacia della vertebroplastica nel ripristinare la stabilità vertebrale prevenendo così il crollo di vertebre metastatiche. La vertebroplastica è stata ampiamente studiata come tecnica riparativa in caso di fratture su base osteoporotica. Al contrario, il suo impiego allo scopo di prevenire il crollo di vertebre metastatiche è tuttora dibattuto. Sebbene la tecnica rimanga la stessa, il contesto necessita di una valutazione biomeccanica indipendente, al fine di giustificarne l'impiego clinico.

2.2 Rischio fratturativo di vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica preventiva

Un'adeguata comprensione della biomeccanica della colonna metastatica sottoposta a vertebroplastica preventiva non può prescindere dal valutare le modifiche nella distribuzione degli stress nell'unità funzionale spinale. Fine aggiuntivo di questo lavoro di tesi è, mediante tale analisi, definire il rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito all'introduzione del cemento. Questa problematica può rappresentare un'importante limitazione all'esecuzione della vertebroplastica, soprattutto nei pazienti con concomitante osteoporosi. La consapevolezza del rischio fratturativo dei livelli adiacenti deve, infatti, essere bilanciato, con i benefici della procedura e con le aspettative di vita del paziente. Sebbene precedenti studi abbiano indagato il potenziale fratturativo delle vertebre adiacenti in un contesto osteoporotico, non esistono studi che confermino o smentiscano tale rischio in pazienti con normale densità minerale ossea sottoposti a vertebroplastica per prevenire il crollo di vertebre metastatiche.



Capitolo III

Materiali e Metodi

3.1 Modello con Elementi Finiti

Un modello tridimensionale del segmento lombare L3-L5 è stato isolato da un preesistente modello della colonna toraco-lombo-sacrale validato *in vitro*. Si tratta di un modello anatomico ricavato dalla scansione TC ad alta risoluzione della colonna vertebrale di cadavere (maschio, 52 anni). Le immagini DICOM sono state importate per la segmentazione in Mimics 12.3 (Materialise, Ann Arbor, MI, USA) e, vista la scarsa definizione dei tessuti molli delle immagini TC, i dischi intervertebrali sono stati creati utilizzando 3-matic 4.2 (Materialise, Ann Arbor, MI, USA). Infine le meshes sono state generate mediante 5HyperMesh 10.0 (Altair Engineering, Inc., Troy, MI, USA) e l'analisi parametrica è stata realizzata con ABAQUS.



Figura 7 Ricostruzione tridimensionale della TC ad alta risoluzione da cui è stato realizzato il modello.

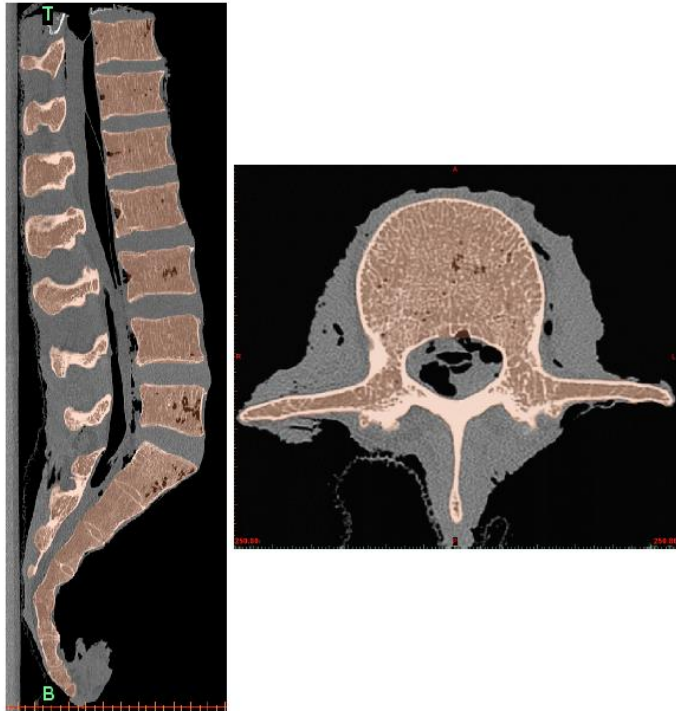


Figura 8 Immagine assiale e sagittale della TC da cui sono state generate le maschere per la segmentazione in Mimics.

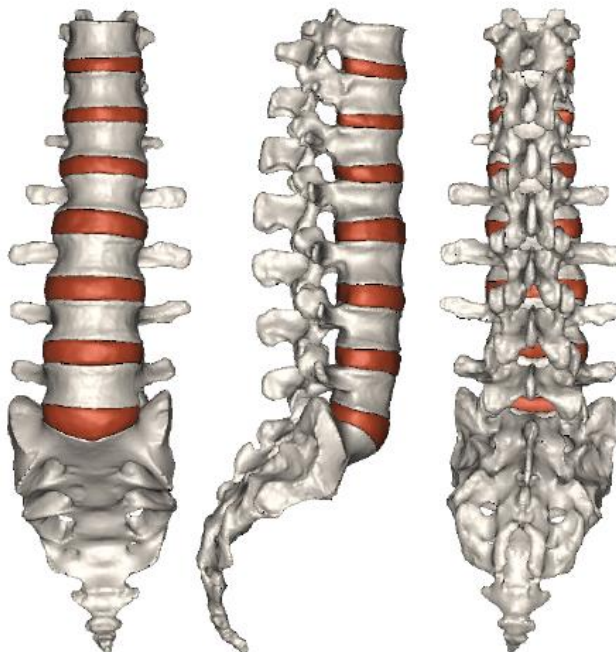


Figura 9 Geometria tridimensionale finale realizzata con Mimics.

3.1.1 Vertebre

Il corpo vertebrale è costituito da osso trabecolare, circondato da un guscio cartilagineo di 0.5 mm di spessore^{22, 25, 60, 23}; con mesh di elementi esaedrici 3-D di primo ordine (C3D8) (Fig. 10).

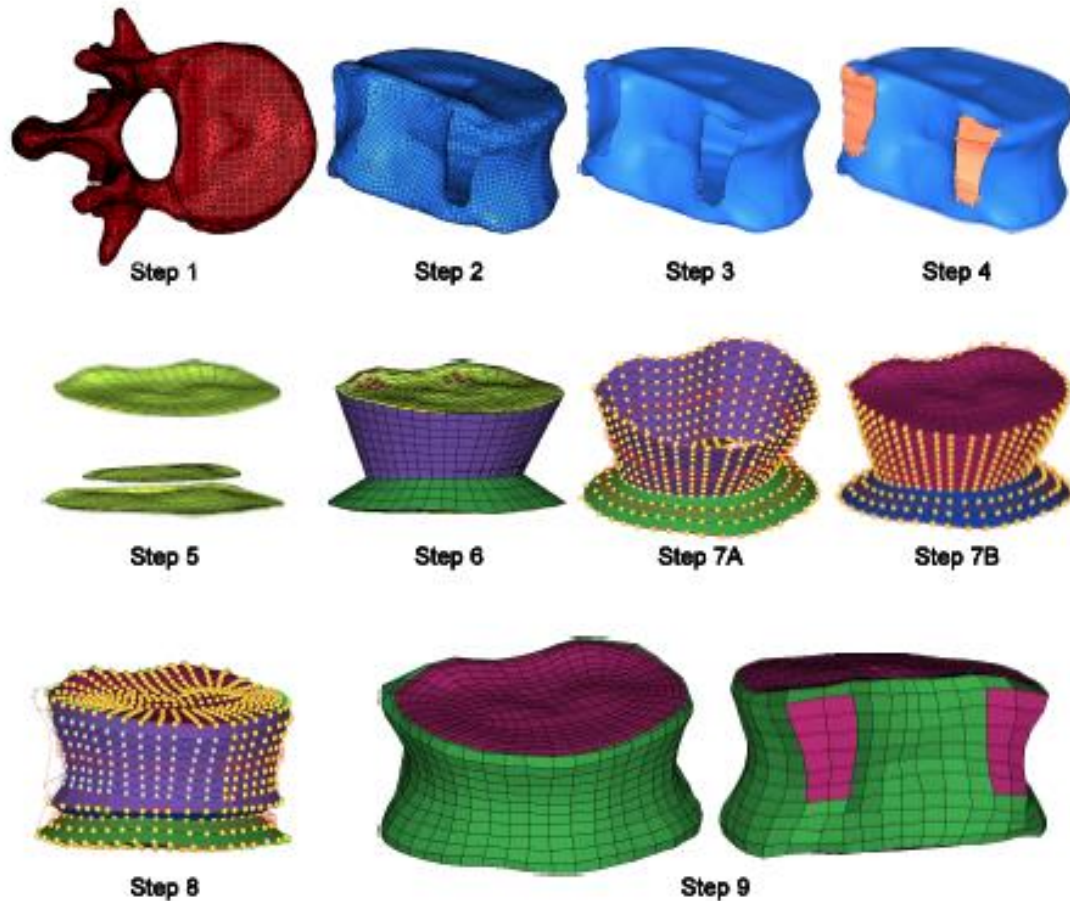


Figura 10: Procedura per la creazione delle meshes del corpo vertebrale, ottenute mediante HyperMesh.

Il blocco posteriore è caratterizzato da mesh di elementi tetraedici 3-D di secondo ordine (C3D10). Gli elementi di transizione che connettono il corpo vertebrale

al blocco posteriore sono rappresentati come esaedrici 3-D di primo ordine (C3D8).
Quelli che connettono gli elementi tetraedrici del blocco posteriore con gli elementi esaedrici dei peduncoli sono piramidali 3-D di secondo ordine (C3D20) (Fig. 11).

I piatti vertebrali hanno uno spessore di 0.5 mm e sono meschiati con elementi esaedrici 3-D di primo ordine (C3D8)^{14, 22, 60} (Fig. 12).

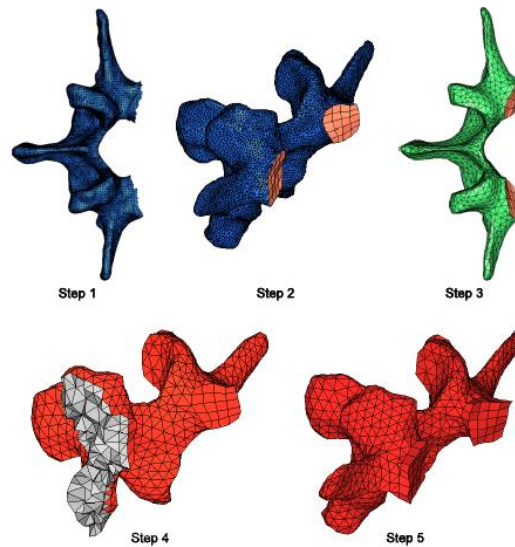


Figura 11: Procedura per la creazione degli elementi posteriori mediante HyperMesh.

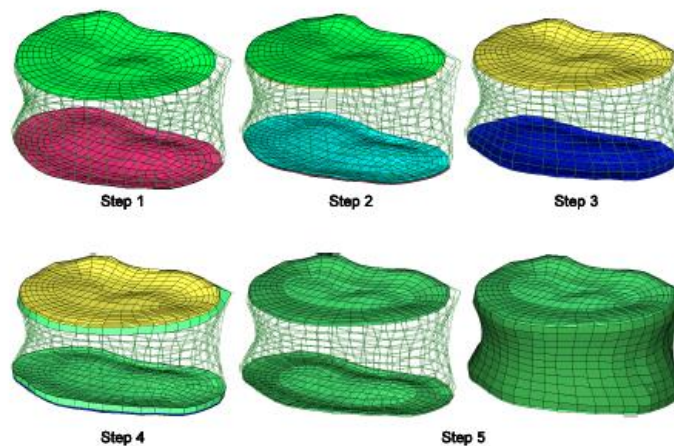


Figura 12: Procedura per la creazione delle mesh del piatto vertebrale mediante HyperMesh.

3.1.2 Disco intervertebrale

Il disco intervertebrale è rappresentato in maniera composita, con l'anulus fibros⁷⁸ o costituito da una matrice solida e da anelli concentrici di fibre, ed il nucleo polposo pseudofluido (Fig. 13). L'anello fibroso è formato da sette anelli concentrici, ognuno contenente due strati equidistanti di fibre inclinate di circa $\pm 30^\circ$ rispetto al piano orizzontale^{25, 78}. Le fibre sono rappresentate con fasci 3-D di due nodi (T3D2) e definite come non comprimibili poiché' resistenti alla sola tensione. Il contenuto di fibre collagene varia dal 23% nello strato più esterno, al 5% nello strato più interno dell' anello fibroso^{43, 53, 57}. Il nucleo polposo è rappresentato da elementi eicosaedrici 3-D di primo ordine (C3D8).

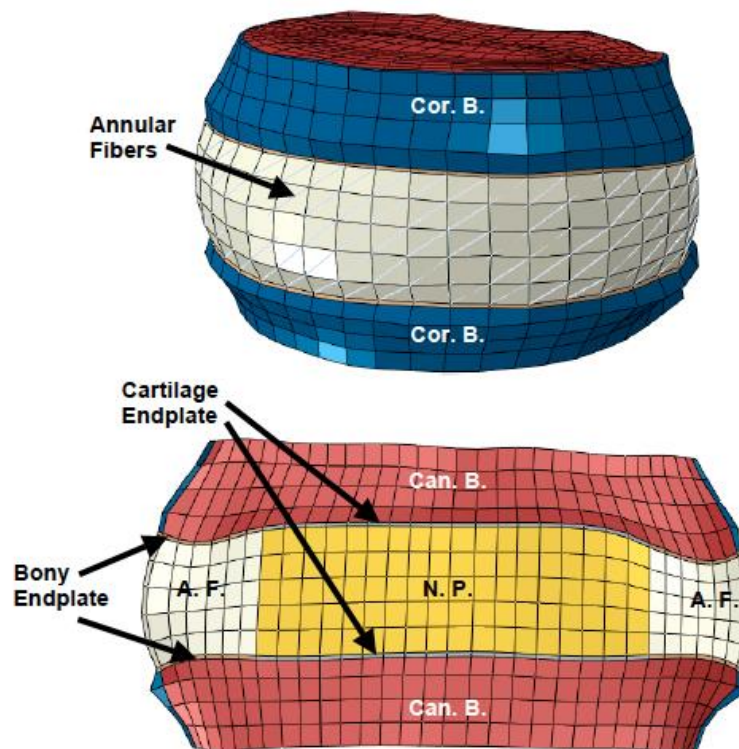


Figura 13: Disco intervertebrale L3-L4. Canc B: osso trabecolare, Cor B: osso coricale, N.P.: nucleo polposo, A.F. anulus fibroso.

3.1.3 Faccette articolari

Le faccette articolari inferiore e superiore sono rivestite da un sottile strato cartilagineo in corrispondenza della superficie articolare. Tale strato è simulato mediante la funzione "softened contact". Questo parametro modifica il trasferimento delle forze di contatto tra i nodi in maniera esponenziale in funzione della distanza iniziale tra di essi. Il gap articolare iniziale è di 0.1 mm. Alla chiusura del gap, la rigidità dell'articolazione diviene la stessa dell'osso circostante. Tra le superfici cartilaginee non è stato definito alcun attrito.

3.1.4 Legamenti

Nel modello sono inclusi i principali legamenti della colonna vertebrale: legamento longitudinale anteriore, legamento longitudinale posteriore, legamento intertrasversario, legamento giallo, legamento interspinoso e legamento sopraspinoso. Essi sono rappresentati mediante fasci 3-D di due nodi (T3D2) ai quali è attribuito un comportamento nonlineare ipoelastico che fa sì che la deformazione assiale sia una funzione della rigidità assiale. Questo significa che con l'aumentare della tensione, la rigidità del legamento cresce. La sezione trasversale di ciascun legamento è stata ricavata dalla letteratura.

Tutti gli elementi che costituiscono un legamento sono allineati secondo la direzione anatomica delle fibre⁷⁸ e posti in condizione di riposo in assenza di carico.

3.1.5 Metastasi

La lesione metastatica è stata rappresentata come una massa grossolanamente ellittica all'interno del corpo vertebrale.

Nel corpo vertebrale di L4 sono stati selezionati gli elementi centrali fino a delimitare un volume corrispondente al 15 % ed al 30 % del corpo vertebrale (Fig. 14). A tali elementi sono state conferite le proprietà del tessuto tumorale riportate in letteratura (Tabella 1).

3.1.6 Vertebroplastica

Similmente alla metastasi, la vertebroplastica è stata simulata sostituendo le proprietà attribuite agli elementi centrali del corpo vertebrale con quelle del PMMA riportate in letteratura (Tabella 1). Anche in questo caso sono stati rappresentati due diversi volumi 15 % ed al 30 % del corpo vertebrale (Fig. 14). Essi corrispondono a circa 4-8 cm³ di PMMA.

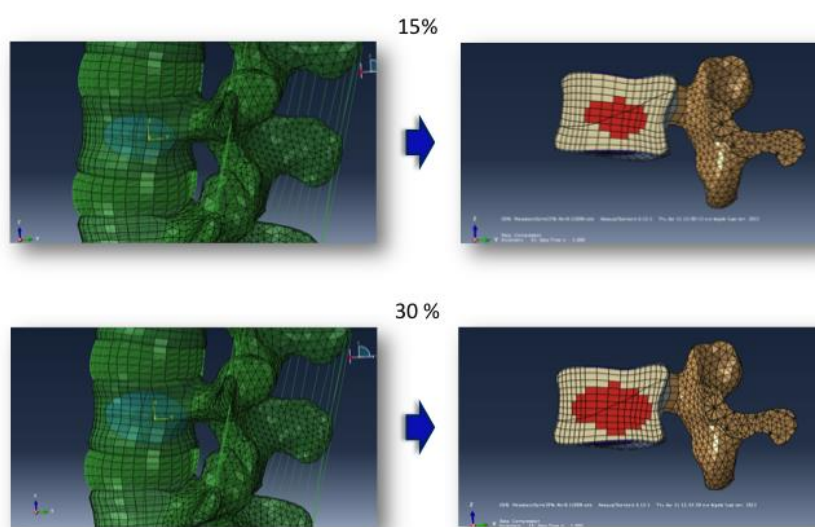


Figura 14: Simulazione della metastasi e della vertebroplastica nel modello. La lesione metastatica e successivamente il cemento sono localizzati nel corpo vertebrale di L4. I volumi rappresentati sono il 15% ed il 30% del corpo vertebrale.

3.2 Proprietà dei materiali

Le proprietà dei materiali del modello sono ricavate dalla letteratura e sono riportate nella Tabella 1. Tutti i materiali sono definiti come isotropici e omogenei. L'anello fibroso e i legamenti sono descritti come nonlineari.

Il modello osteoporotico è costituito da strutture ossee con minore modulo elastico rispetto all'osso sano. L'entità della riduzione è del 66% per l'osso trabecolare e del 33% per l'osso corticale, i blocchi posteriori ed i piatti vertebrali ⁴⁶.

3.3 Condizioni di carico e costrizioni

Il modello è stato sottoposto a tre condizioni di carico: assiale, in flessione ed estensione.

- Il carico assiale è stato simulato applicando una forza omogenea sul piatto vertebrale superiore e sui nodi più alti del blocco posteriore di L3. L'entità della forza applicata è stata di 1200 N, con un'accelerazione di 16,000 N/s. Tale condizione corrisponde alla forza compressiva esercitata sulla colonna lombare di un individuo in piedi che sorregge un peso di 8.34 Kg.
- La flessione e l'estensione sono state realizzate applicando un momento di forza di 7.5 N-m su L3.

Il modello è stato lasciato libero di muoversi in tutti i piani dello spazio. Solo il piatto vertebrale inferiore di L5 è stato bloccato in tutte le direzioni (X, Y, Z).

| | Modulo di Young (MPa) | Poisson Ratio |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|
| VERTEBRA | | |
| OSSO TRABECOLARE | | |
| Normale | 100 | 0.2 |
| Osteoporotico | 34 | 0.2 |
| CORTICALE | | |
| Normale | 12000 | 0.3 |
| Osteoporotico | 8040 | 0.3 |
| PIATTO VERTEBRALE | | |
| Normale | 1000 | 0.4 |
| Osteoporotico | 670 | 0.4 |
| BLOCCO POSTERIORE | | |
| Normale | 3500 | 0.25 |
| Osteoporotico | 2345 | 0.25 |
| DISCO INTERVERTEBRALE | | |
| NUCLEO POLPOSO | 10 | 0.5 |
| ANELLO FIBROSO | 4.2 | 0.45 |
| FIBRE COLLAGENE | 375.5 - 550 | 0.30 |
| ARTICOLAZIONI | | |
| FACCETTE ARTICOLARI | 3500 | |
| LEGAMENTI | | |
| LONGITUDINALE ANTERIORE | 15.6 - 20.0 | 66 |
| LONGITUDINALE POSTERIORE | 10.0 - 20.0 | 25 |
| INTERTRASVERSARIO | 12 - 58.7 | 2 |
| GIALLO | 13.0 - 19.5 | 39 |
| INTERSPINOSO | 9.8 - 12.0 | 30 |
| SOPRASPINOSO | 8.8 - 15.0 | 30 |
| CAPSULA | 8.48 - 33.0 | 44 |
| TUMORE | | |
| METASTASI OSTEOLITICA | 0.01 | 0.4995 |
| VERTEBROPLASTICA | | |
| PMMA | 3000 | 0.41 |

Tabella 1: Proprietà dei materiali utilizzati nel modello

3.4 Analisi parametrica

Rischio di *impending fracture* ed efficacia della vertebroplastica preventiva

Il modello è stato utilizzato per l'analisi parametrica di alcuni fattori che possono influenzare il rischio di *impending fracture* della colonna vertebrale metastatica e per definire l'efficacia della vertebroplastica nel ripristinare la stabilità vertebrale.

Sono stati simulati 4 scenari con il modello metastatico e 4 con il modello di vertebroplastica variando i seguenti parametri: dimensioni della massa tumorale/cemento (2 volumi: 15% e 30 % del corpo vertebrale), densità minerale ossea (normale e osteoporosi). Essi sono stati comparati con il modello di colonna vertebrale intatta con densità minerale ossea normale o ridotta e con carico assiale di 1200 N.

In accordo con la letteratura, sono stati misurati il Vertebral Bulge (VB) ed il Vertebral Axial Displacement (VH), piuttosto che la resistenza e la rigidità della vertebra ^{47, 71, 81}. I crolli vertebrali dovuti alla presenza di una lesione metastatica presentano infatti un pattern diverso rispetto a quelli dovuti ad osteoporosi. Il loro aspetto è più simile a quello di una frattura da scoppio piuttosto che a quello di una frattura a cuneo ⁴⁷. È quindi necessario utilizzare degli outcomes diversi per stimare la stabilità vertebrale nelle due condizioni.

Il Vertebral Bulge (VB) ed il Vertebral Axial Displacement (VH) sono rappresentativi rispettivamente del cambiamento in larghezza e in altezza di una vertebra sottoposta a compressione. Permettono, inoltre, di valutare la modalità di

frattura della vertebra metastatica: indipendente o successiva al fallimento dei piatti vertebrali^{79, 81}.

Il Vertebral Bulge (VB) è definito come l'espansione radiale del corpo vertebrale nel piano antero-posteriore sulla linea mediana trasversale. Esso è associato con il restringimento del canale vertebrale, la tensione corticale e la pressurizzazione del midollo osseo indotti dal carico. Il VB fornisce una stima del rischio di frattura indipendente dal fallimento dei piatti vertebrali (Fig. 15a).

Il Vertebral Axial Displacement (VH) è definito come il massimo spostamento assiale dei piatti vertebrali superiore ed inferiore a livello del loro punto centrale. Esso predice il rischio di frattura dei piatti vertebrali e il successivo crollo della vertebra (Fig. 15b).

Gli stessi outcomes sono stati analizzati per comparare gli scenari con vertebroplastica con il modello di colonna vertebrale intatta al fine di definire l'efficacia della procedura nel ristabilire la stabilità vertebrale.

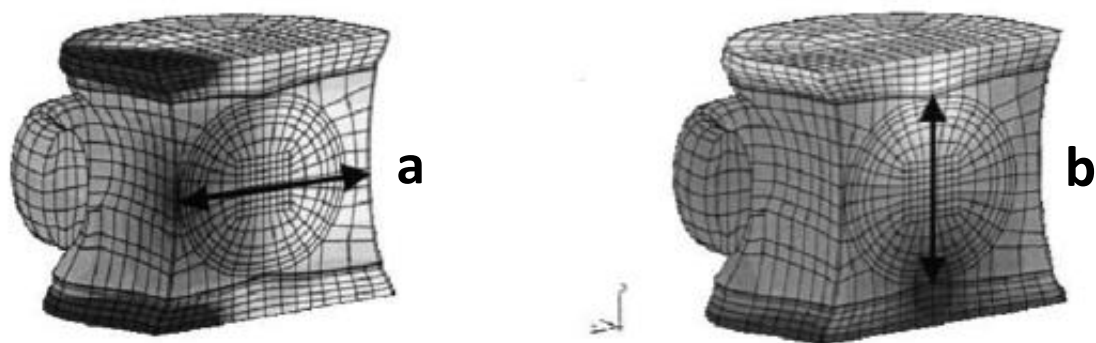


Figura 15: Rappresentazione schematica del Vertebral Bulge – VB (a) e del Vertebral Axial Displacement - VH (b). VB rappresenta il massimo cambiamento in larghezza del corpo vertebrale indotto dal carico assiale. VH rappresenta la massima riduzione in altezza del corpo vertebrale in seguito al carico assiale.

Rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica preventiva

Il modello di vertebroplastica è stato utilizzato per lo studio della distribuzione degli stress nel segmento spinale al fine di valutare il rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito all'introduzione del cemento.

Le Von Mises stress combinano gli stress multiassiali in uno stress equivalente uniassiale e sono state proposte come criterio di frattura dell'osso ⁴⁶. Le Von Mises stress sono state analizzate durante la compressione assiale, la flessione e l'estensione. La loro entità (primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, terzo quartile) e la loro distribuzione, sono state studiate nei seguenti segmenti del modello: piatto vertebrale inferiore di L3 e superiore di L5, osso trabecolare e corticale di L3 ed L5.

Lo studio del Von Mises stress è stato effettuato sia nel modello con normale densità minerale ossea che nel modello osteoporotico.



Capitolo IV

Risultati

4.1 Rischio di *impending fracture* del rachide vertebrale metastatico ed efficacia della vertebroplastica preventiva

L'analisi parametrica ha dimostrato che le dimensioni della lesione tumorale determinano il maggior impatto sul Vertebral Bulge (VB), seguite dalla densità minerale ossea (Fig. 16).

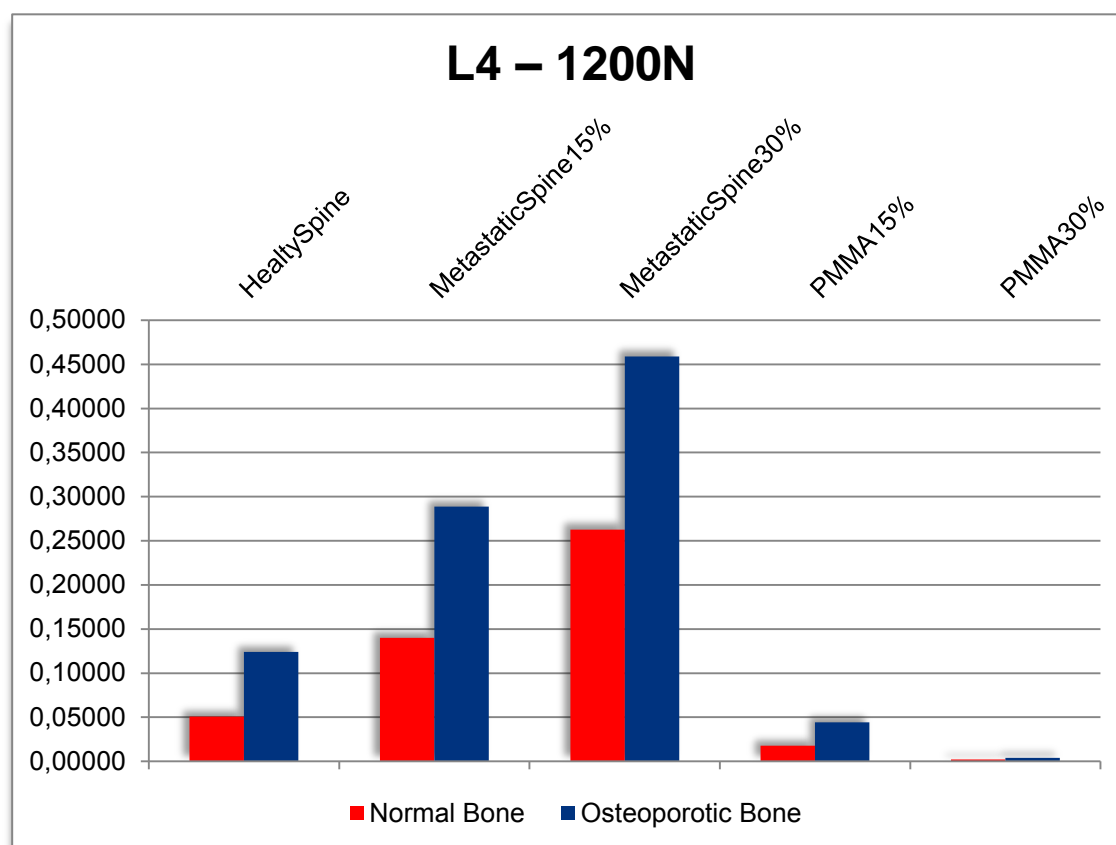


Figura 16: Il grafico mostra le differenze nelle misurazioni del VB nelle varie condizioni studiate (rachide sano, affetto da metastasi occupante il 15 e il 30% del corpo vertebrale, sottoposto a vertebroplastica preventiva con una quantità di PMMA pari al 15 e 30% del volume del corpo vertebrale). Le colonne rosse si riferiscono al modello con normale densità minerale ossea, quelle blu al modello osteoporotico.

L'aumento del volume della metastasi determina un aumento esponenziale del VB. Una lesione occupante il 15% del corpo vertebrale causa un aumento del vertebral bulge pari a 2.8 volte quello riscontrato nella colonna sana (0.14 vs 0.05 mm), mentre

per una lesione occupante il 30% del corpo vertebrale tale incremento è pari a 5.2 volte (0.26 vs 0.05 mm).

La riduzione della densità minerale ossea contribuisce ulteriormente ad aumentare l'entità del VB. Come ben noto clinicamente, la colonna osteoporotica è soggetta a crolli vertebrali. Il VB misurato nel modello di colonna lombare osteoporotica è di 0.12 mm, corrispondente a 2.4 volte il valore misurato nel modello con normale densità minerale ossea (0.05 mm). La presenza di una concomitante lesione tumorale si traduce in un ulteriore fattore di indebolimento strutturale della vertebra. Il VB misurato nel modello di colonna lombare osteoporotica affetta da metastasi occupante il 15% e il 30% del volume vertebrale è rispettivamente di 0.29 mm e 0.46 mm, corrispondente al 5.8 e 9.2 volte il valore misurato in una colonna sana con normale densità minerale ossea.

La vertebroplastica modifica la stabilità strutturale della vertebra, aumentandola rispetto al quadro fisiologico. Il VB misurato nel modello in cui viene simulata la vertebroplastica è di 0.02 mm quando è utilizzato un volume di cemento pari al 15% del corpo vertebrale, e di 0 mm quando è utilizzato un volume di cemento pari al 30% del corpo vertebrale. Nel modello osteoporotico la riduzione del VB in seguito a vertebroplastica è analoga. I valori di VB misurati con una quantità di cemento pari al 15% e al 30% del corpo vertebrale sono 0.04 mm e 0.1 mm rispettivamente.

In maniera analoga a quanto riscontrato per il VB, anche il Vertebral Axial Displacement (VH) è influenzato dalle dimensioni della lesione tumorale, seguite dall'entità della densità minerale ossea (Fig. 17).

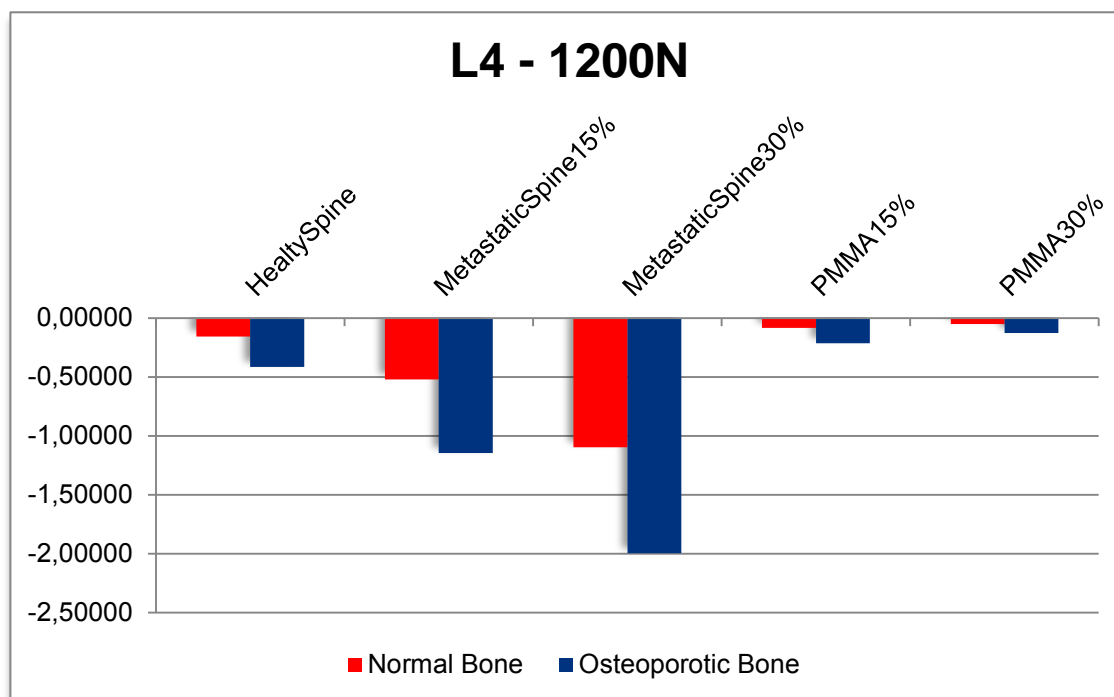


Figura 17: Il grafico mostra le differenze nelle misurazioni del VH nelle varie condizioni studiate (rachide sano, affetto da metastasi occupante il 15 e il 30% del corpo vertebrale, sottoposto a vertebroplastica preventiva con una quantità di PMMA pari al 15 e 30% del volume del corpo vertebrale). Le colonne rosse si riferiscono al modello con normale densità minerale ossea, quelle blu al modello osteoporotico.

L'aumento del volume della metastasi determina un aumento esponenziale del VH. Una lesione occupante il 15% del corpo vertebrale causa un aumento del vertebral axial displacement pari a 5 volte quello misurato nella colonna sana (0.5 vs 0.1 mm), mentre una lesione occupante il 30% del corpo vertebrale causa un aumento del vertebral axial displacement pari a 11 volte quello misurato nella colonna sana (1,1 vs 0.1 mm).

La riduzione della densità minerale ossea contribuisce ulteriormente ad aumentare l'entità del VH. Il VH misurato nel modello di colonna lombare

osteoporotica è di 0.4 mm, corrispondente a 4 volte il valore misurato nel modello con normale densità minerale ossea (0.1 mm). La presenza di una concomitante lesione tumorale si traduce in un ulteriore fattore di indebolimento strutturale della vertebra. Il VH misurato nel modello di colonna lombare osteoporotica affetta da metastasi occupante il 15% e il 30% del volume vertebrale è rispettivamente di 1,1 mm e 2 mm, corrispondente a 11 e 20 volte il valore misurato in una colonna sana con normale densità minerale ossea.

La stabilità strutturale conferita dalla vertebroplastica è dimostrabile anche in termini di VH. Nel modello in cui è stata posizionata una quantità di cemento pari al 15% del volume del corpo vertebrale il VH è di 0.05 mm e in quello in cui è stata utilizzata una quantità di cemento pari al 30% del volume del corpo vertebrale il VH è di 0.02 mm. Nel modello osteoporotico la riduzione del VH in seguito a vertebroplastica è stata analoga. I valori di VH misurati con una quantità di cemento pari al 15% e al 30% del volume del corpo vertebrale sono di 0.25 mm e 0.1 mm rispettivamente.

4.2 Rischio fratturativo delle vertebre adiacenti in seguito a vertebroplastica preventiva

In seguito alla procedura di vertebroplastica le Von Mises stress a livello delle vertebre adiacenti a quella trattata subiscono modificazioni in termini di entità e distribuzione. Lo studio del Von Mises stress a livello della vertebra soprastante quella trattata (L3) mostra un incremento del valore medio e massimo registrato in tutti i segmenti considerati in seguito a vertebroplastica. In particolar modo tale aumento è maggiormente evidente a livello del piatto vertebrale inferiore di L3.

Tale incremento è inoltre lievemente maggiore quando viene utilizzato un volume più cospicuo di cemento (Fig. 18).

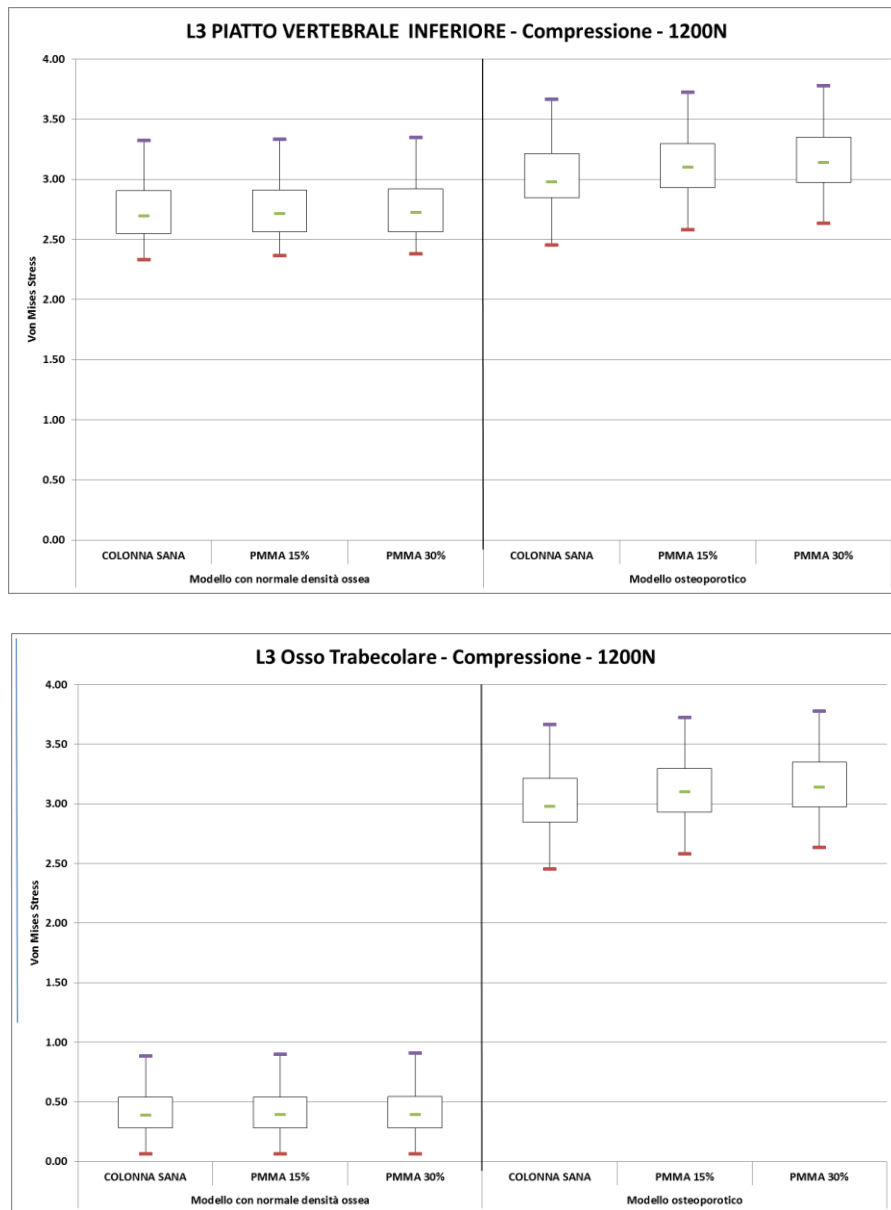
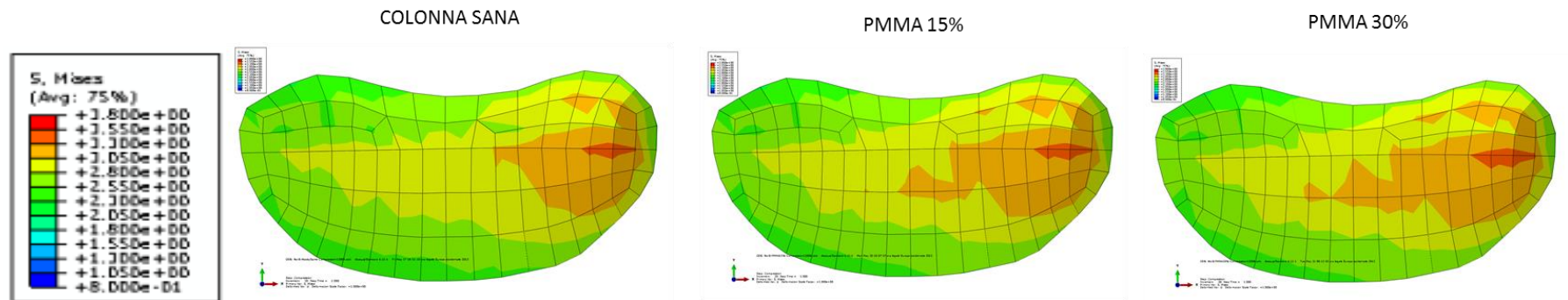


Figura 18: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale inferiore e dell'osso trabecolare di L3 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione.

Anche la distribuzione del Von Mises stress nella vertebra soprastante quella trattata subisce modificazioni in seguito alla vertebroplastica. Stress di maggiore entità interessano aree sempre più ampie. Tali modificazioni sono riscontrabili soprattutto a carico del piatto vertebrale inferiore e dell'osso trabecolare di L3 (Fig. 19 e 20).

PIATTO INFERIORE L3 - COMPRESSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

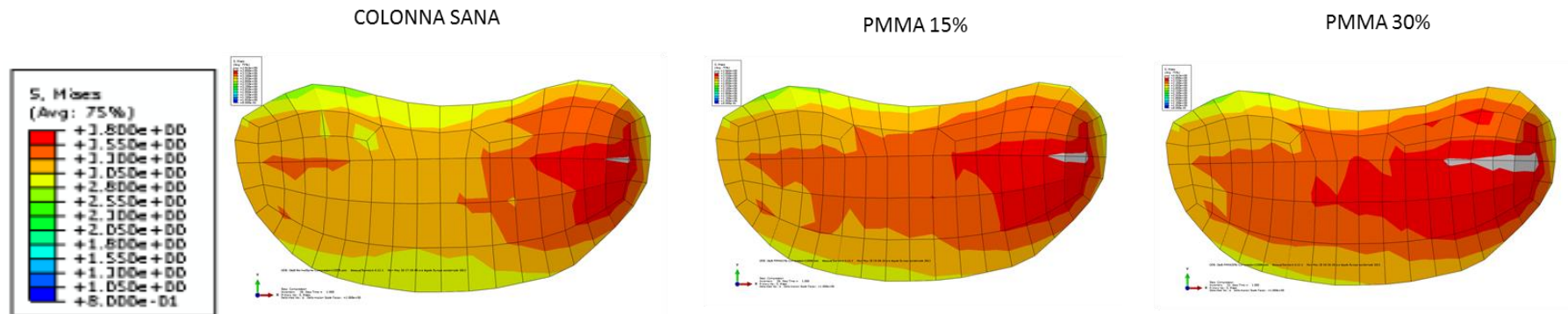
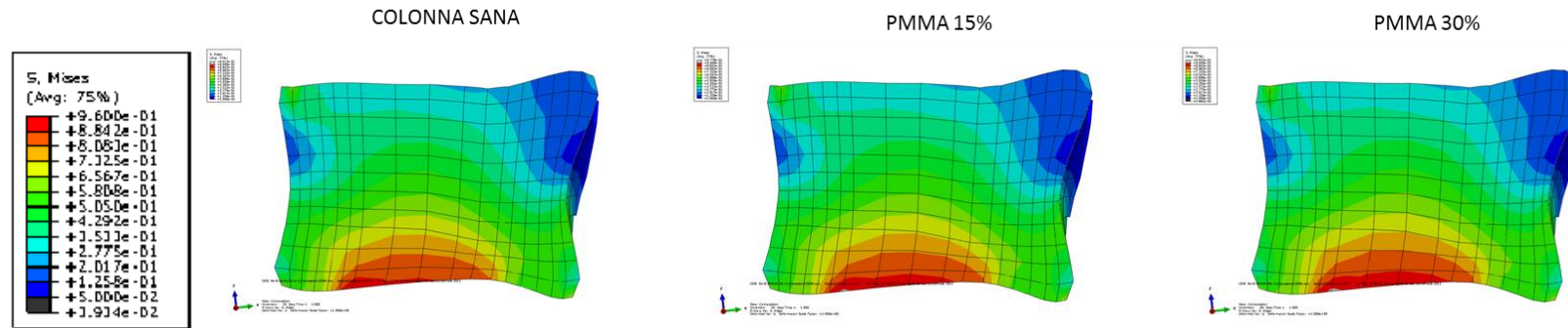


Figura 19: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale inferiore di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione.

OSSO TRABECOLARE L3 - COMPRESIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

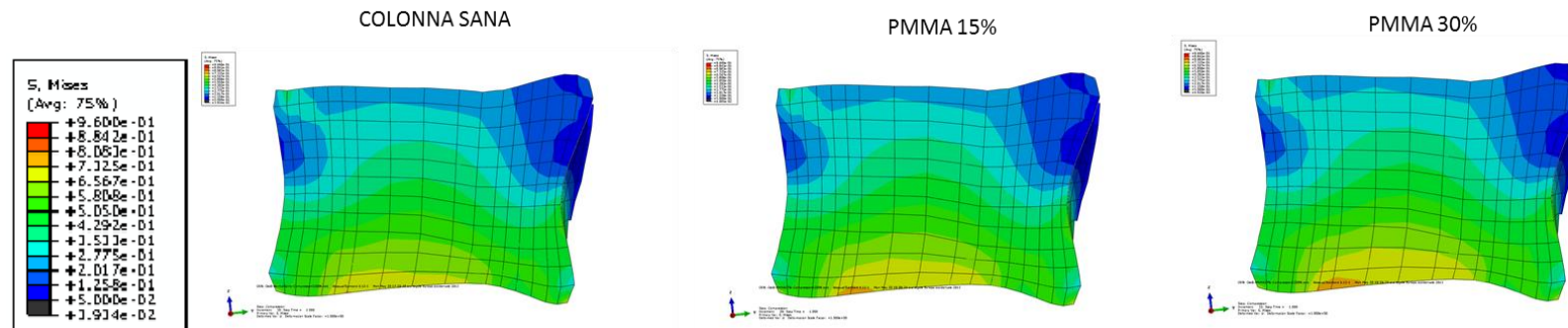


Figura 20: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione.

Nel modello osteoporotico la differenza nell'entità e nella distribuzione del Von Mises stress a livello di L3 in seguito alla vertebroplastica preventiva è ancora più evidente rispetto al modello con normale densità minerale ossea (Fig. 19 e 20).

Lo studio del Von Mises stress a livello della vertebra sottostante a quella sottoposta a vertebroplastica preventiva (L5) ha mostrato risultati analoghi a quanto osservato nel livello sovrastante. Le forze di stress raggiungono valori maggiori ed interessano aree più estese del piatto vertebrale superiore e dell'osso trabecolare di L5 (Fig. 21, 22 e 23).

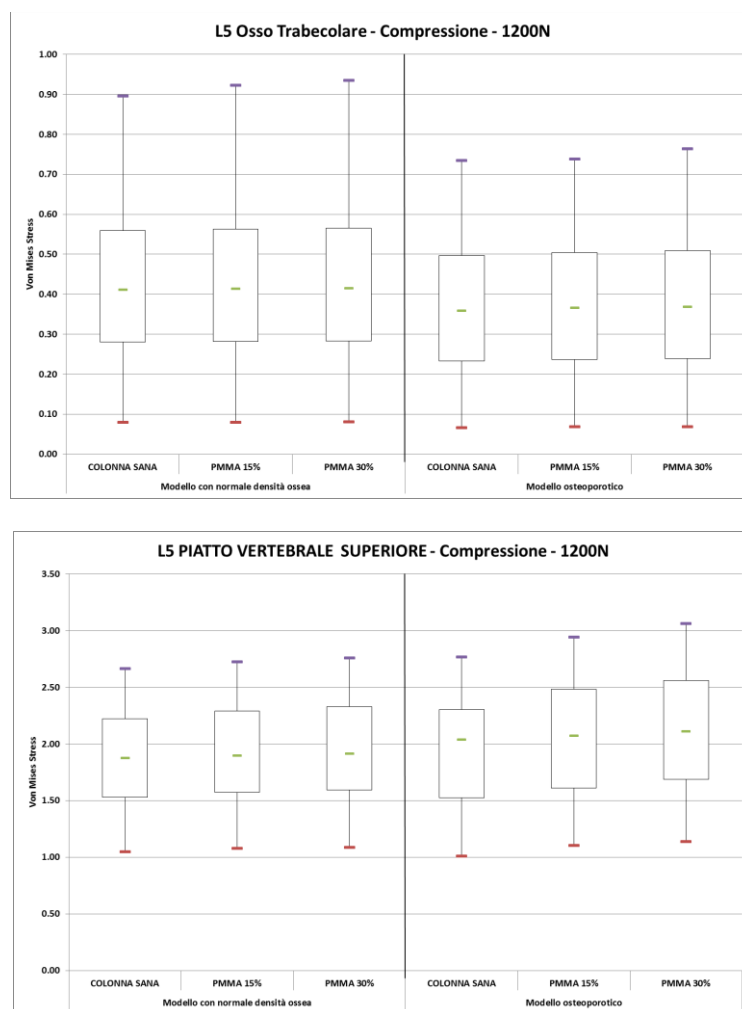
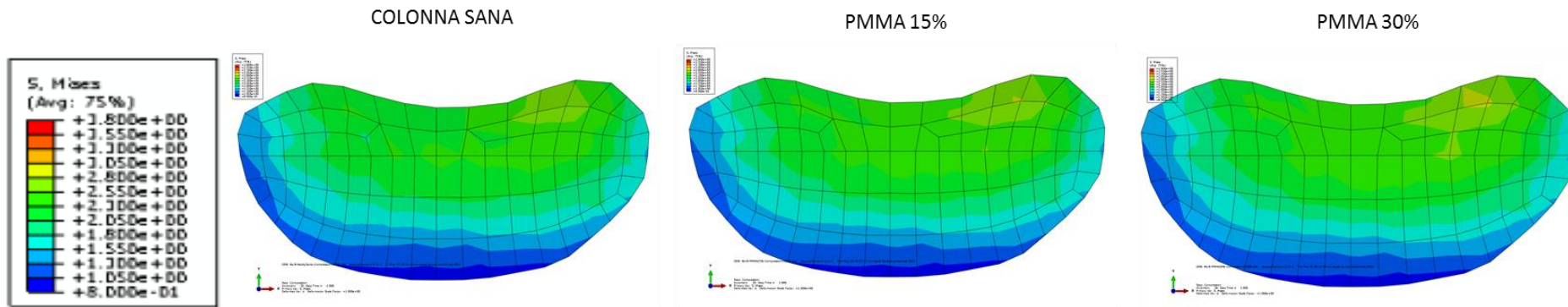


Figura 21: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale superiore e dell'osso corticale di L5 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione

PIATTO SUPERIORE L5 - COMPRESIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

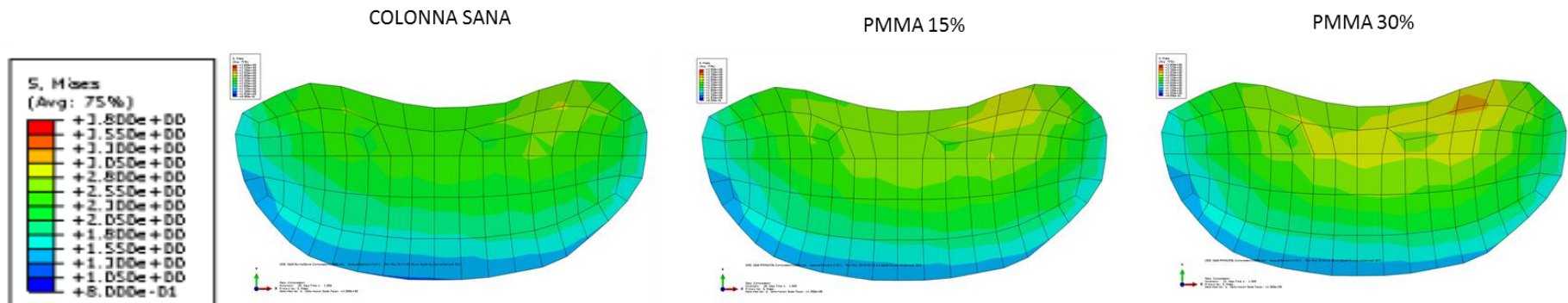
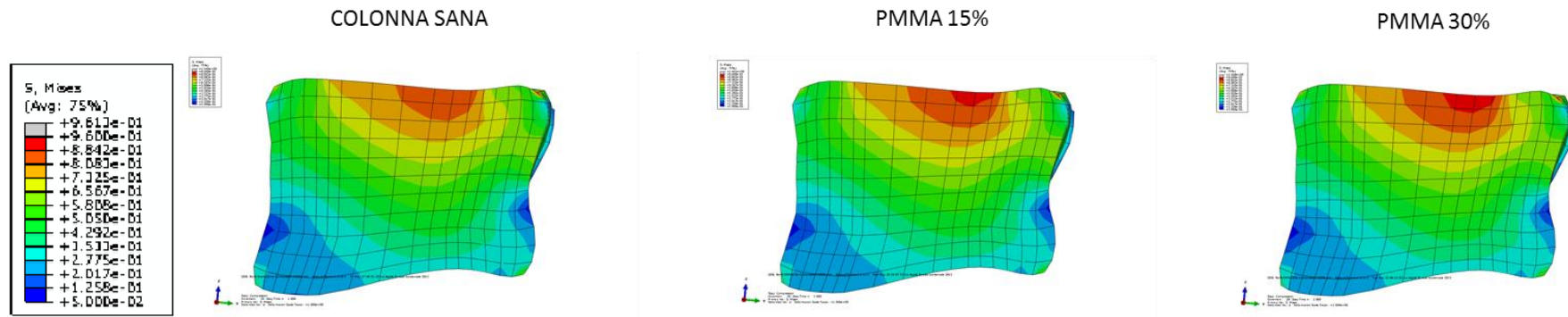


Figura 22: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale superiore di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione..

OSSO TRABECOLARE L5 - COMPRESIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

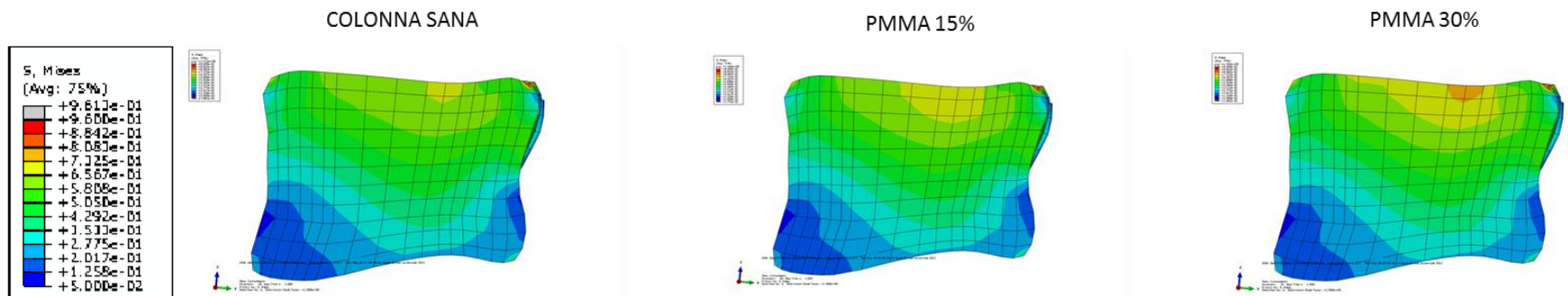


Figura 23: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in compressione.

Tali alterazioni nell'entità e nella distribuzione del Von Mises stress a livello di L5 sono più marcate nel modello osteoporotico rispetto a quello con normale densità minerale ossea (Fig. 21, 22 e 23).

In maniera analoga, anche nei movimenti di flessione ed estensione è stato osservato un aumento dell'entità del Von Mises stress e della loro distribuzione, sia nel modello con normale densità minerale ossea che in quello osteoporotico (Figura 24).

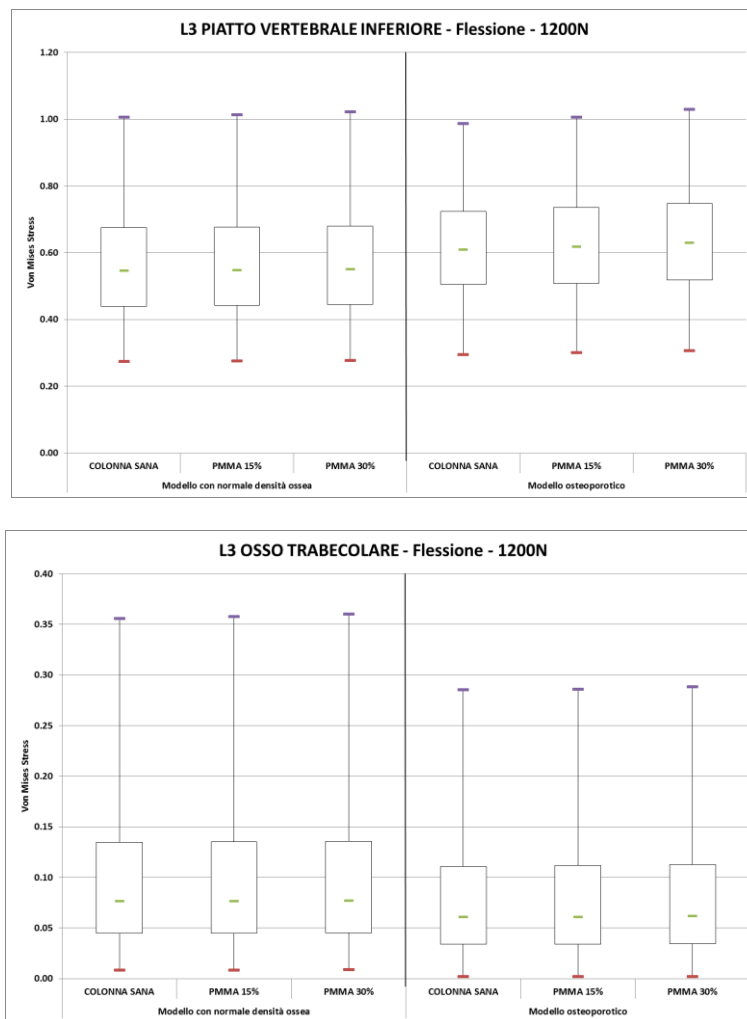
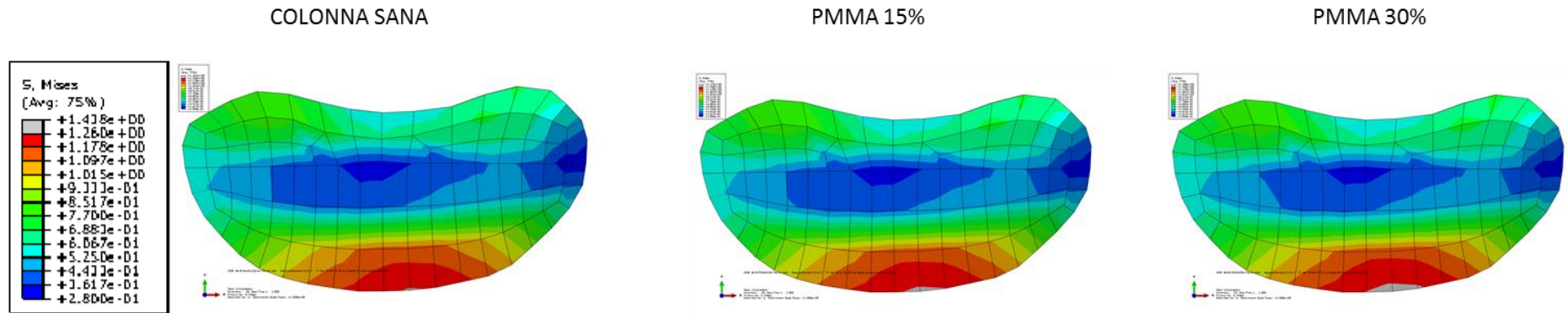


Figura 24: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale e dell'osso trabecolare di L3 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, durante la flessione.

PIATTO INFERIORE L3 - FLESSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

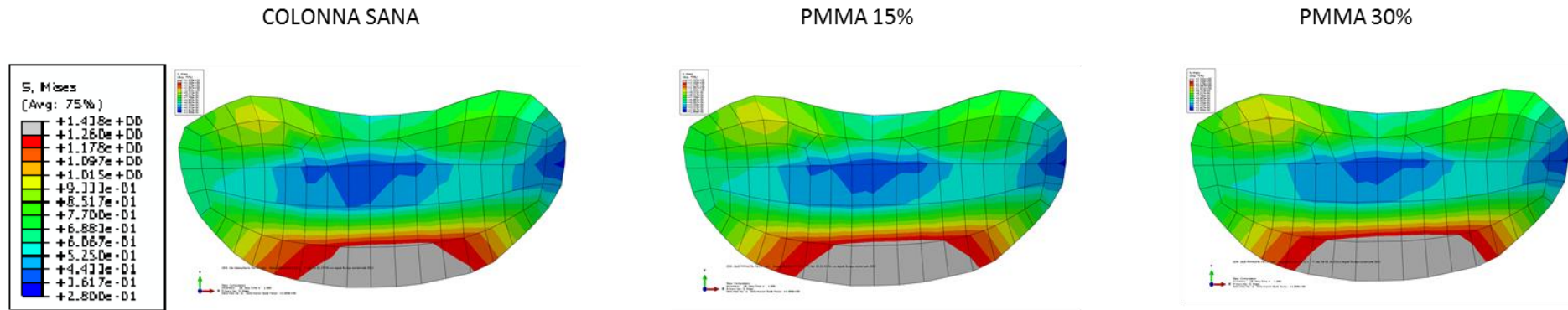
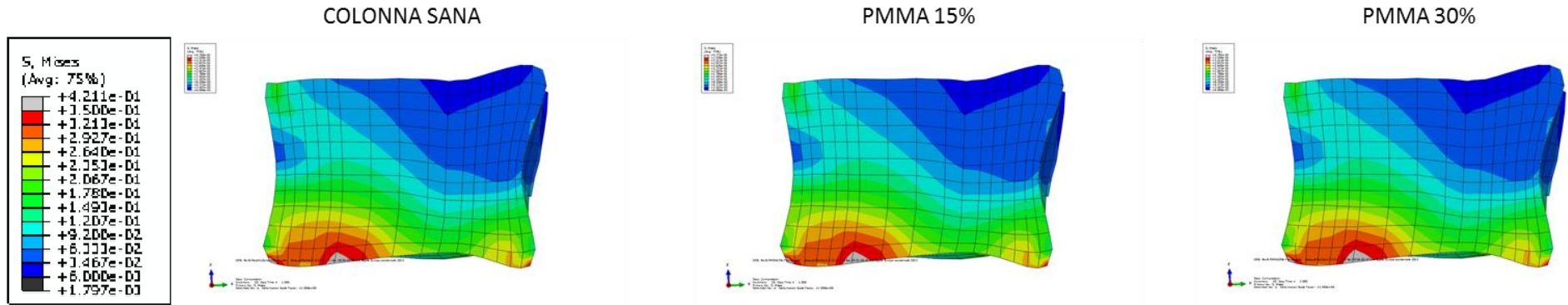


Figura 25: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale inferiore di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in flessione.

OSSO TRABECOLARE L3 - FLESSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

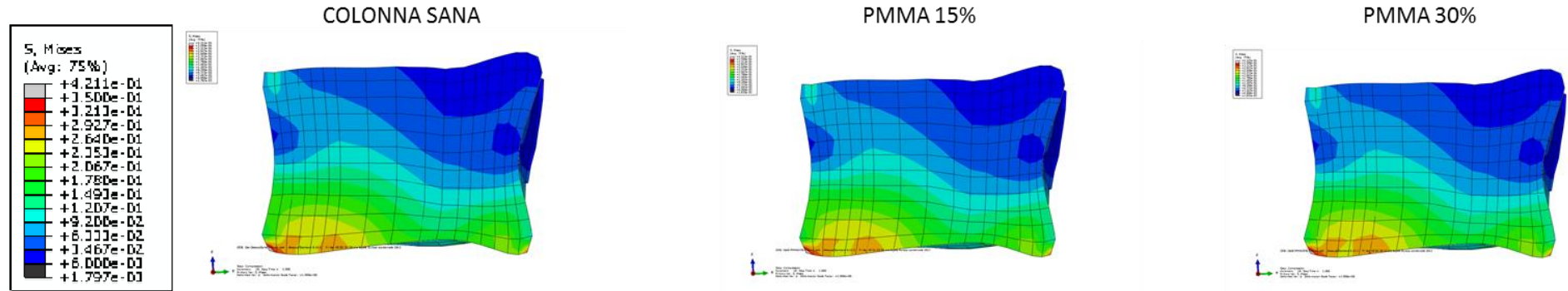


Figura 26: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in flessione.

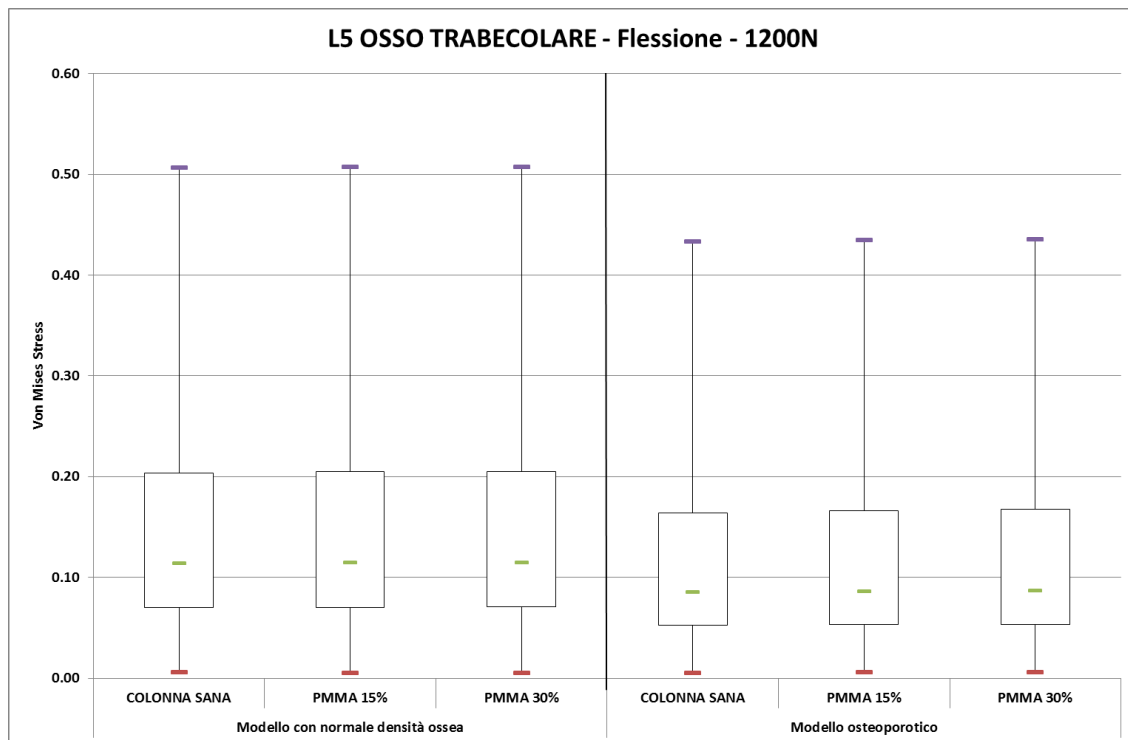
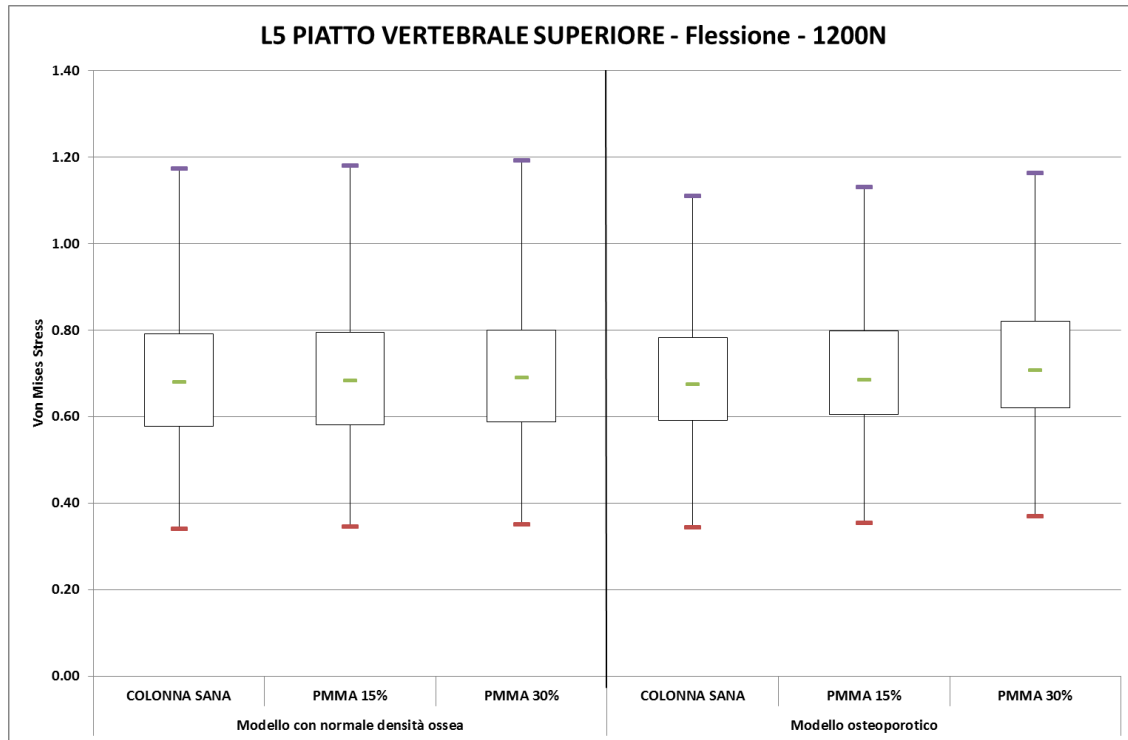


Figura 27: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale e dell'osso trabecolare di L5 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, durante la flessione.

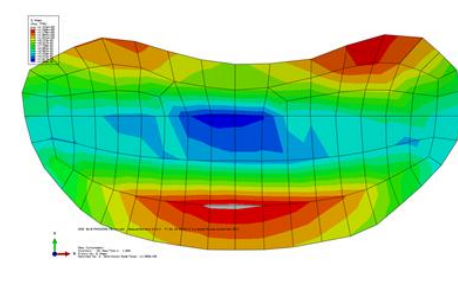
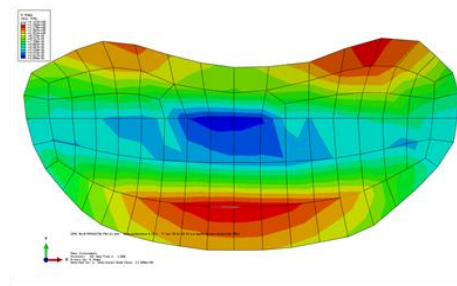
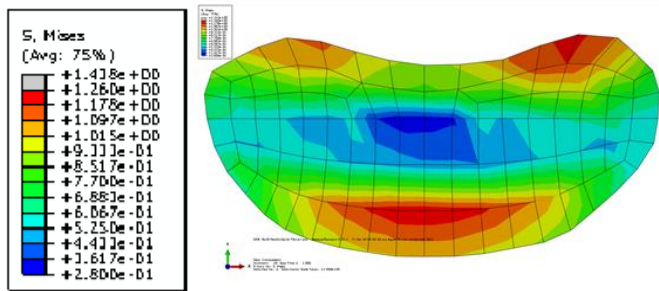
PIATTO SUPERIORE L5 - FLESSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA

COLONNA SANA

PMMA 15%

PMMA 30%



MODELLO OSTEOPOROTICO

COLONNA SANA

PMMA 15%

PMMA 30%

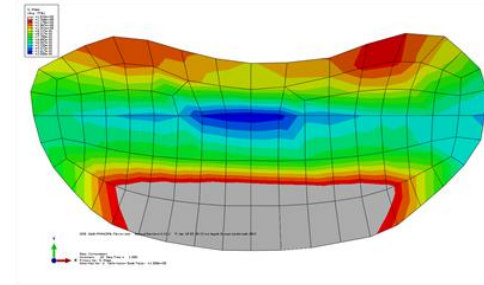
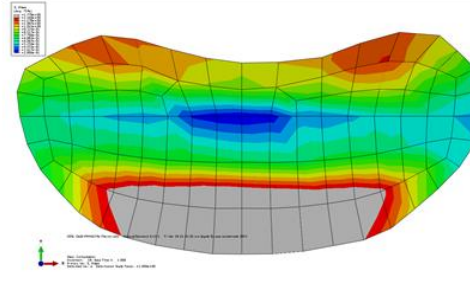
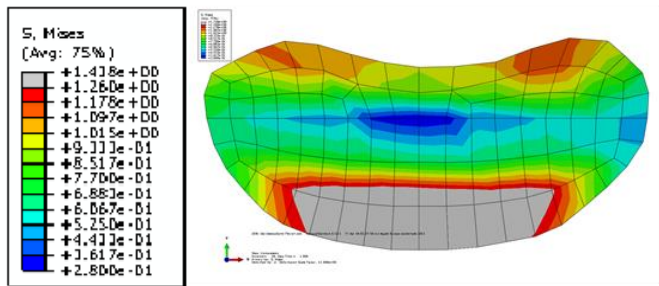
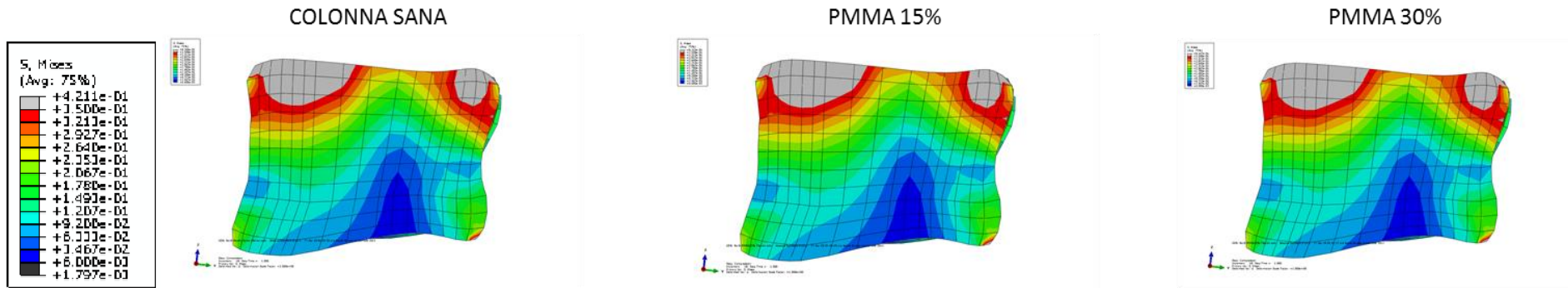


Figura 28: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale inferiore di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in flessione.

OSSO TRABECOLARE L5 - FLESSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

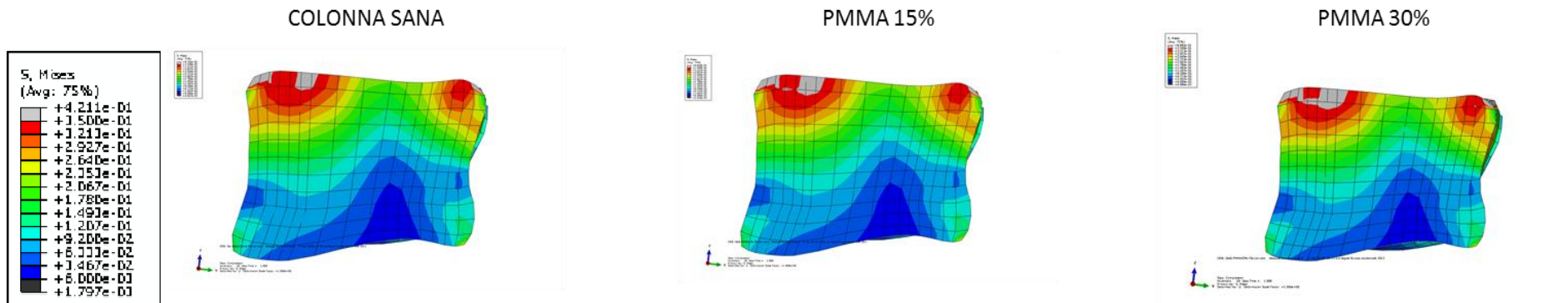


Figura 29: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in flessione.

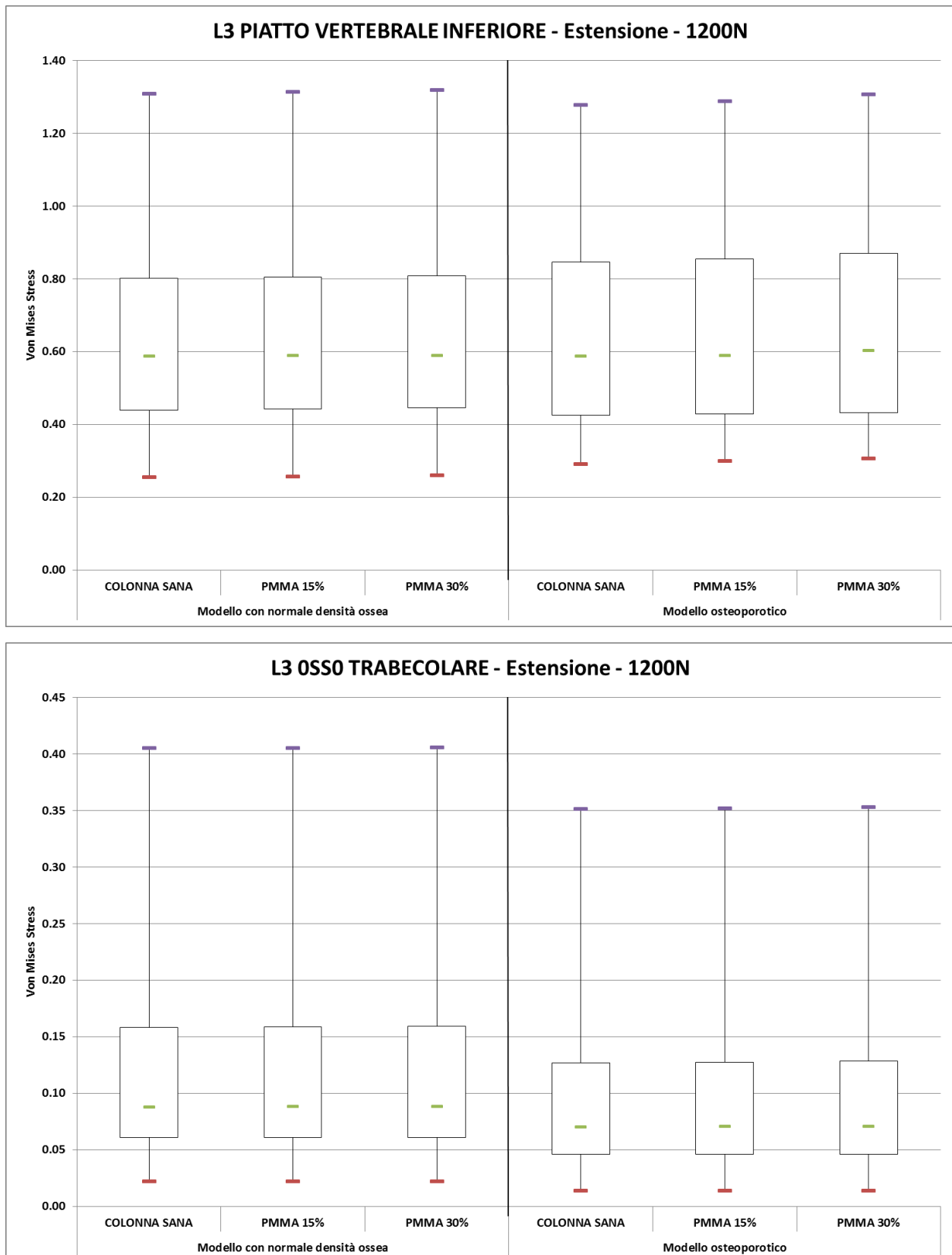
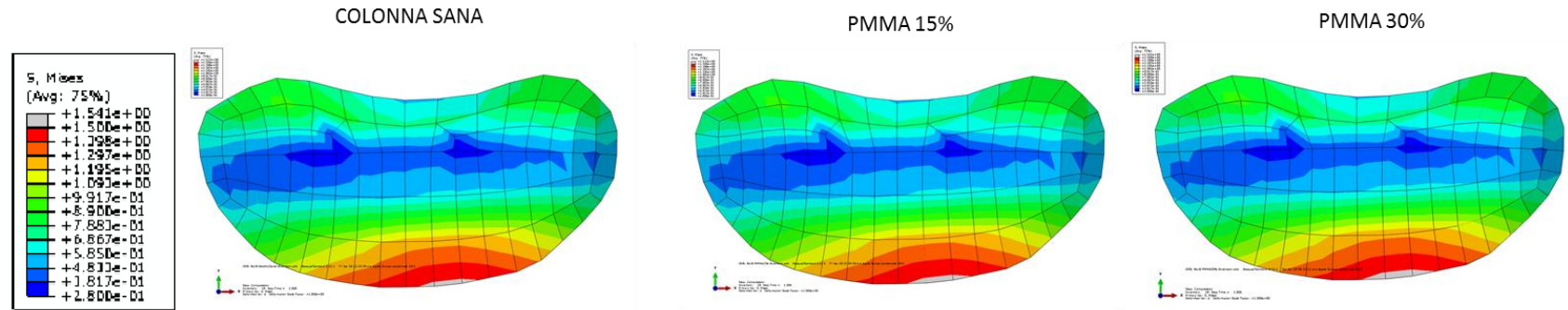


Figura 30: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale di L3 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, durante l'estensione.

PIATTO INFERIORE L3 - ESTENSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

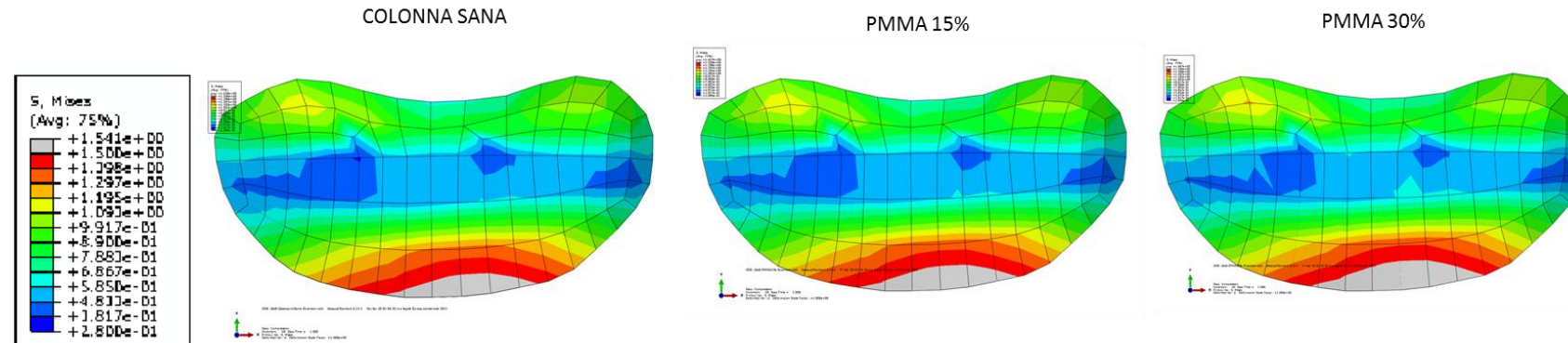
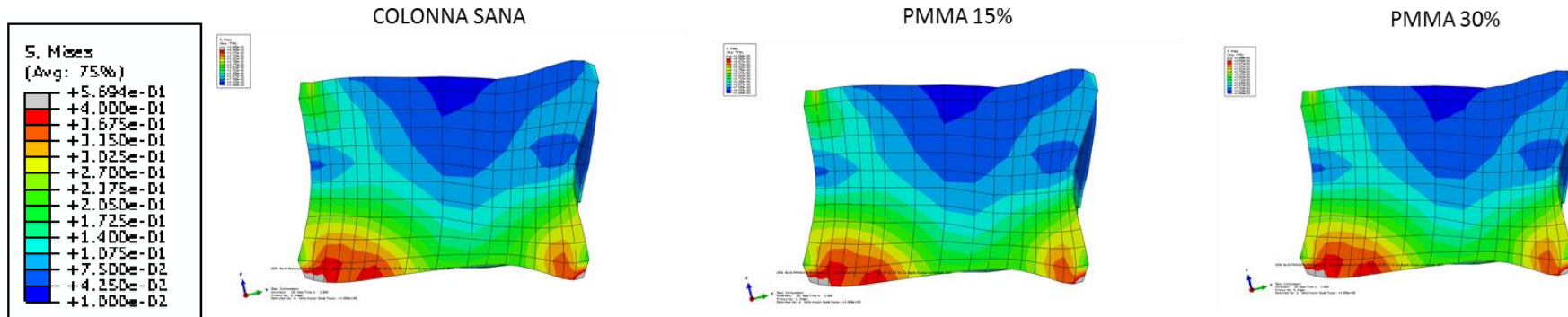


Figura 31: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale inferiore di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in estensione.

OSSEO TRABECOLARE L3 - ESTENSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

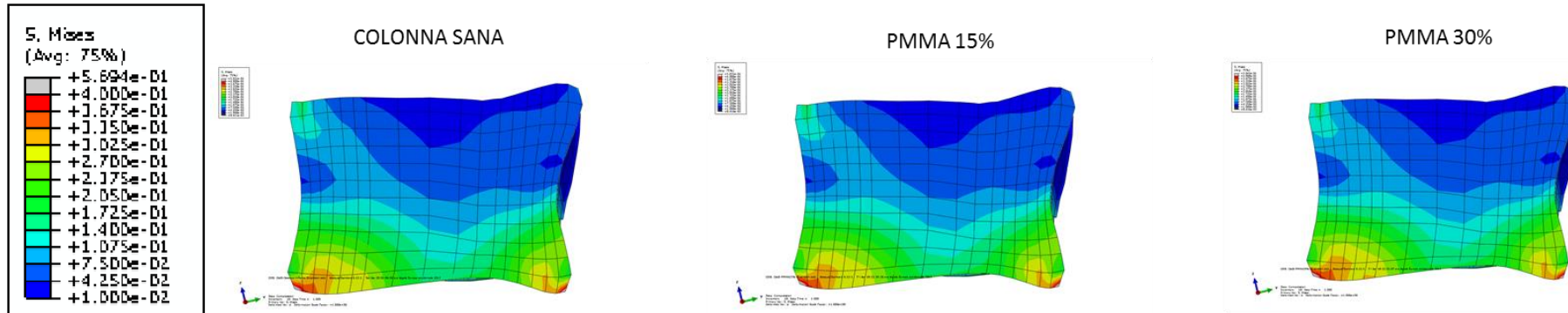


Figura 32: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L3 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in estensione.

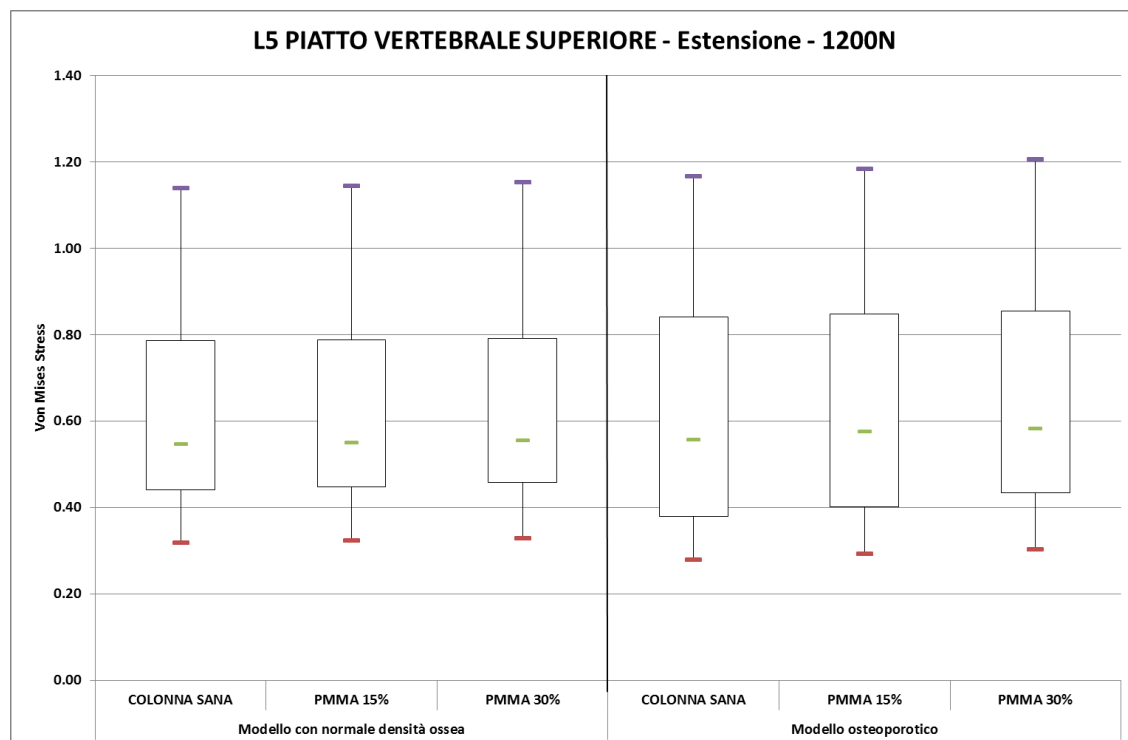
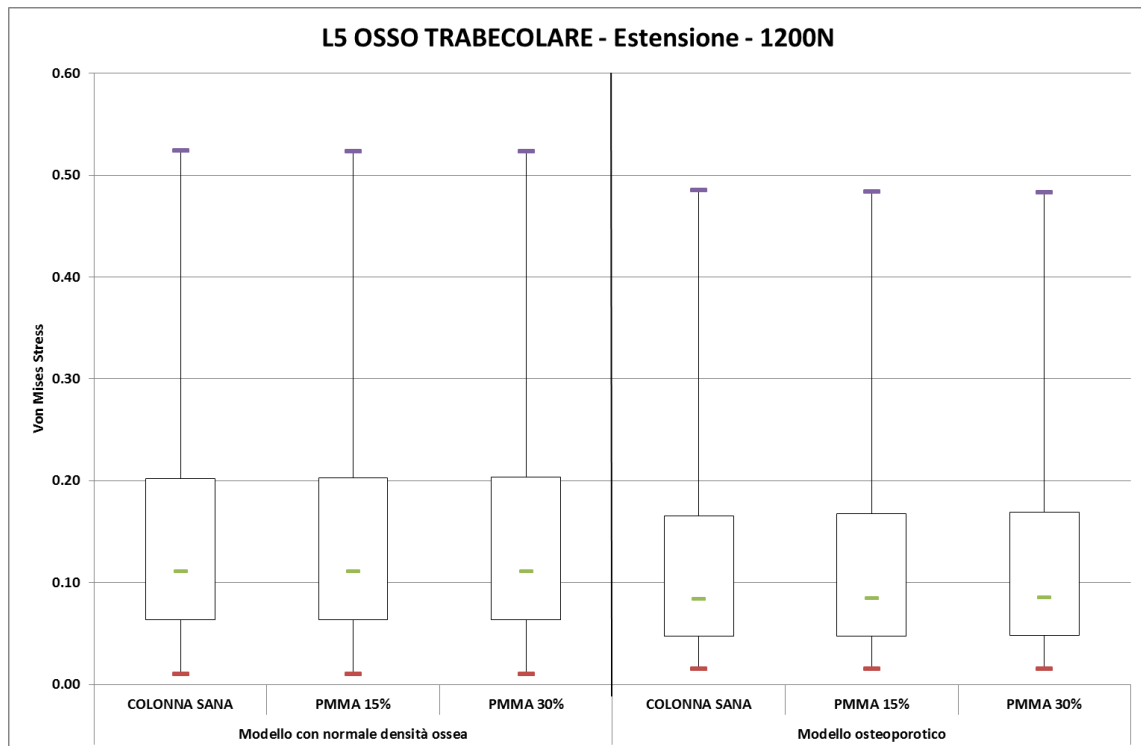
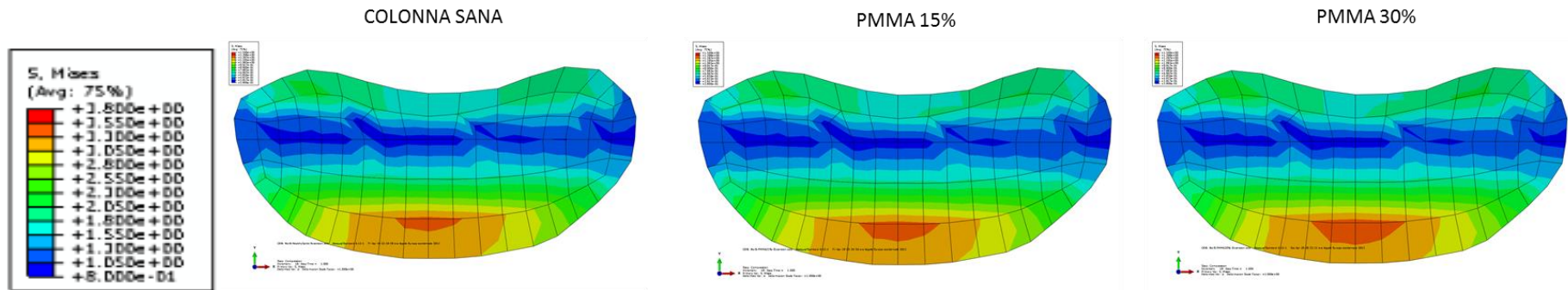


Figura 33: Primo quartile, valore minimo, mediana, valore massimo, e terzo quartile registrati a livello del piatto vertebrale di L5 nel modello con normale densità minerale ossea prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, durante l'estensione.

PIATTO SUPERIORE L5 - ESTENSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

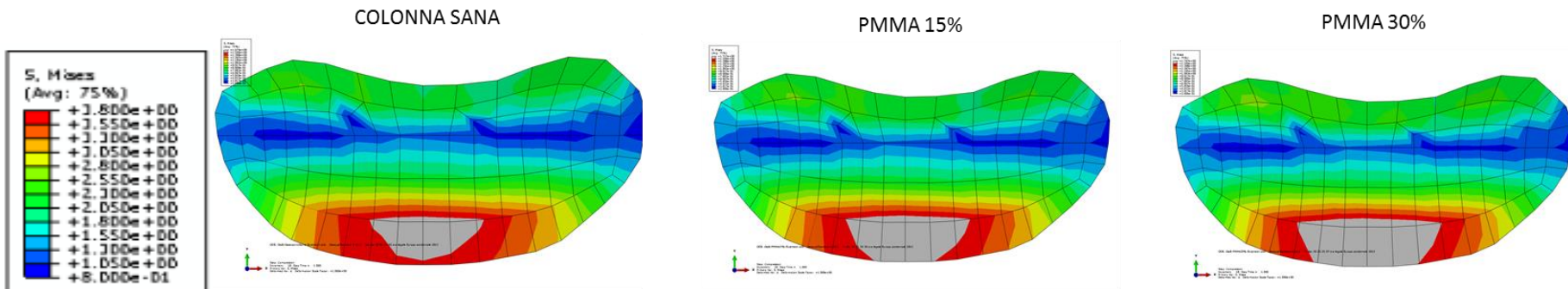
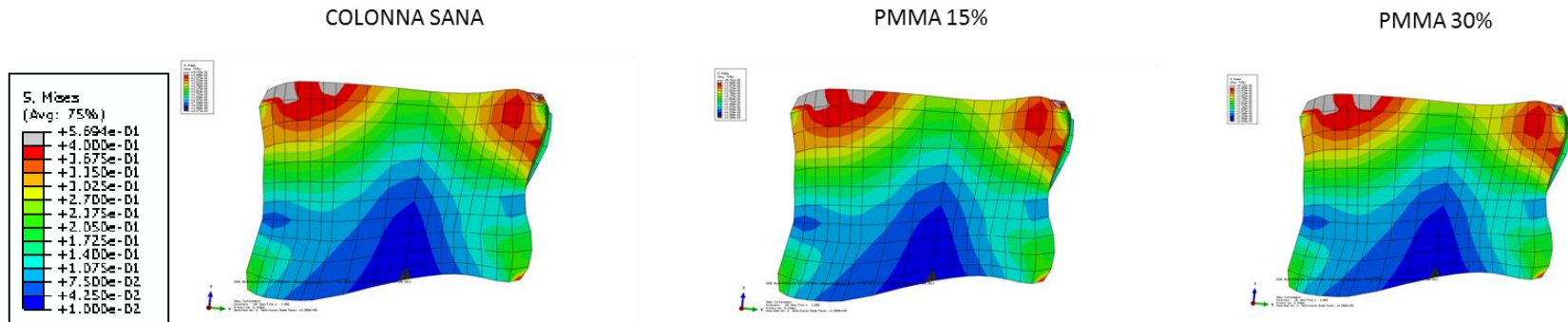


Figura 34: Distribuzione del Von Mises stress a livello del piatto vertebrale inferiore di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in estensione.

OSSO TRABECOLARE L5 - ESTENSIONE

MODELLO CON NORMALE DENSITÀ OSSEA



MODELLO OSTEOPOROTICO

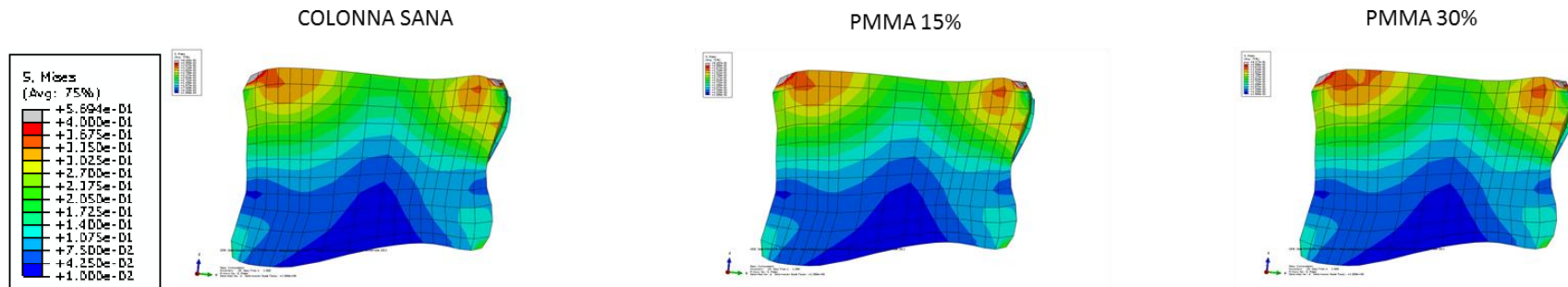


Figura 35: Distribuzione del Von Mises stress a livello dell'osso trabecolare di L5 nel modello con normale densità minerale ossea e nel modello osteoporotico prima e dopo vertebroplastica preventiva con volume di PMMA del 15 e 30%, in estensione.



Capitolo V

Discussione

I risultati principali di questo lavoro di tesi sono i seguenti.

La presenza di una lesione metastatica determina una riduzione della stabilità strutturale della vertebra. Lo studio con elementi finiti ha dimostrato un maggior rischio fratturativo della colonna vertebrale metastatica rispetto a quella sana espresso in termini di VB e VH.

L'analisi parametrica mediante modello con elementi finiti ha dimostrato un aumento del VB e del VH proporzionale alle dimensioni della lesione ed alla diminuzione della densità minerale ossea. Questi fattori sono quindi correlati ad un aumentato rischio fratturativo vertebrale e devono essere tenuti in considerazione nella valutazione del paziente affetto da metastasi litica del rachide lombare. Più specificatamente il paziente con metastasi del rachide lombare e concomitante osteoporosi ha una maggiore probabilità di frattura vertebrale per collasso della corticale ossea. Il VB infatti, indice predittivo di tale meccanismo fratturativo, risulta maggiormente influenzato dalla riduzione della densità minerale ossea rispetto al VH, in accordo con quanto dimostrato in precedenti studi⁸⁰.

I risultati di questo studio hanno dimostrato l'effetto della vertebroplastica sulla stabilità della colonna vertebrale metastatica. La vertebroplastica modifica la stabilità strutturale della vertebra aumentandola rispetto al quadro fisiologico. Esiste una relazione lineare tra VB e VH in funzione dei volumi di PMMA testati. Nel modello osteoporotico la riduzione di tali misurazioni in seguito a vertebroplastica è analoga. Come dimostrato in precedenti studi^{79, 81}, VB e VH rappresentano un valido parametro per determinare il rischio di frattura imminente, in quanto descrivono rispettivamente lo spostamento della parete anteriore e posteriore del corpo vertebrale e la sua

riduzione in altezza. La vertebroplastica riducendone l'entità, riduce il rischio di frattura a cui la vertebra è soggetta in seguito a carico. Può quindi essere considerata adeguata a stabilizzare un corpo vertebrale compromesso dalla presenza di metastasi.

Uno degli aspetti più dibattuti circa il ricorso alla vertebroplastica è il rischio di frattura dei livelli adiacenti. La letteratura è carente di dati biomeccanici necessari a predire i risultati ed i rischi a lungo termine della vertebroplastica, sebbene si tratti di una procedura ampiamente utilizzata. Lo studio con elementi finiti ha dimostrato un'alterazione nella distribuzione del carico a livello delle vertebre adiacenti a quella trattata. Tale alterazione si caratterizza per un aumento dell'entità e della distribuzione degli stress riscontrabile in seguito all'applicazione di un carico moderato o di movimenti di flessione-estensione rappresentativi delle forze che agiscono sulla colonna vertebrale durante lo svolgimento delle attività quotidiane. Il cambiamento nella distribuzione degli stress rimane alterata anche qualora venga utilizzata una quantità di cemento minima (15% del volume del corpo vertebrale). Ampie aree delle vertebre adiacenti sono soggette a stress di maggiore intensità. Questo comporta una maggiore deflessione dei piatti vertebrali adiacenti. Il piatto vertebrale ed il sottostante osso trabecolare sono noti come siti di frattura del corpo vertebrale^{29, 32}.

La deflessione evidenziata nello studio può essere considerata come responsabile della frattura del piatto vertebrale, la quale provoca conseguentemente ulteriori cambiamenti nella distribuzione del carico, favorendo il completo fallimento della vertebra. Nei pazienti osteoporotici il quadro è complicato dal fatto che il rimodellamento osseo è perturbato, per cui alterazioni nella distribuzione del carico possono portare ad un fallimento strutturale della vertebra. Questi risultati

supportano l'ipotesi che la presenza di un elemento rigido come il cemento possa facilitare il cedimento delle vertebre adiacenti. Ulteriori studi sono necessari per identificare il tipo di cemento ottimale, la quantità e il pattern di riempimento ideale.

In letteratura non sono attualmente disponibili criteri oggettivi per definire il rischio di *impending fracture* del rachide lombare metastatico. La colonna vertebrale è tra i siti più frequentemente colpiti da metastasi, essendo coinvolta in circa 1/3 dei casi di pazienti affetti da carcinoma¹. L'aumento delle aspettative di vita dei pazienti metastatici ha accresciuto l'interesse nel tentare di preservarne una buona qualità di vita piuttosto che limitarsi a fornire cure esclusivamente palliative. I progressi nel campo della chirurgia ortopedica hanno reso disponibili diverse opzioni chirurgiche, tuttavia le conoscenze circa il rischio fratturativo della colonna metastatica e la necessità di trattamento rimangono scarse²¹. La vertebroplastica sta acquisendo un ruolo sempre maggiore nel trattamento delle metastasi della colonna vertebrale, ed inizia a definirsi come tecnica per prevenire la frattura del corpo vertebrale. Tuttavia non esistono linee guida che definiscano i pazienti a rischio di frattura imminente che possano beneficiare della vertebroplastica. Un'accurata descrizione dei fattori che influiscono sulla stabilità strutturale delle vertebre colpite da metastasi fornirebbe una solida base per la scelta del trattamento.

L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare il rischio di *impending fracture* del rachide lombare metastatico nonché l'efficacia della vertebroplastica preventiva ed il rischio fratturativo dei livelli adiacenti ad essa associato.

L'analisi con elementi finiti è una metodica valida e dalle innumerevoli potenzialità, utilizzata con successo per predire il rischio di frattura di strutture ossee

sottoposte al carico ³¹. Un numero crescente di modelli a elementi finiti sono stati validati per mezzo di test biomeccanici *in vitro*, inclusi modelli di lesioni del collo e della diafisi femorale ^{27, 37, 39, 59}. I modelli di colonna vertebrale metastatica sono stati finora utilizzati in pochi studi ^{67, 69, 71, 79-81}. Si tratta di modelli geometrici, ovvero costruiti artificialmente al computer tenendo conto delle caratteristiche e dei parametri anatomici forniti dalla letteratura. Essi permettono di trarre conclusioni generalizzabili, ma presentano tuttavia l'importante limite di rappresentare in maniera eccessivamente semplicistica e schematica l'anatomia umana. Nella maggior parte dei casi si tratta di modelli costituiti da una sola vertebra, talvolta ridotta al solo corpo vertebrale, che simulano la sperimentazione biomeccanica eseguita in laboratorio. Non tengono dunque conto della complessità dell'unità funzionale spinale e dei carichi a cui essa è fisiologicamente esposta. Solo due studi sono stati condotti su modello geometrico di colonna toraco-lombare costituito da 3 vertebre e sottoposto a carichi complessi ^{67, 69}.

Quello utilizzato in questo studio rappresenta il primo modello con elementi finiti anatomico, comprendente tre vertebre lombari (L3-L5) ed i dischi intervertebrali interposti, le strutture legamentose (legamento longitudinale anteriore e posteriore, legamento intertrasversario, legamento giallo, legamento interspinoso e sopraspinoso) e le faccette articolari. Il modello è stato infatti realizzato da una scansione TC ad alta risoluzione di un soggetto di sesso maschile di 52 anni. Le condizioni di carico che sono state simulate sono analoghe a quelle a cui è normalmente sottoposta la colonna lombare. È infatti stata applicata una compressione di circa 1200 N, corrispondente alla forza a cui è soggetto un individuo in stazione eretta con le braccia aperte che

sostiene un peso di circa 8,34 kg⁵⁵. Inoltre, sono state ricreate la flessione e l'estensione applicando un momento di forza di 7.5 N-m su L3.

L'analisi con elementi finiti si sta progressivamente sostituendo ai classici approcci *in vitro*, grazie ai molteplici vantaggi che la tecnica offre. Gli studi su cadavere sono infatti costosi e limitati nella rappresentazione delle condizioni patologiche. Al contrario i modelli a elementi finiti permettono di simulare un numero potenzialmente illimitato di condizioni fisiologiche e patologiche, con l'ulteriore vantaggio di poter modificare una variabile alla volta valutandone gli effetti sui risultati. I principali svantaggi consistono nella necessità di attingere da studi biomeccanici per definire le proprietà fisiche dei materiali del modello e per la validazione dello stesso.

Un modello a elementi finiti della colonna vertebrale metastatica ha la potenzialità di valutare accuratamente le variabili che influenzano la stabilità vertebrale. Nel presente lavoro di tesi sono state considerate le dimensioni della lesione metastatica e la densità minerale ossea. A differenza di quanto accade *in vitro*, con il modello a elementi finiti è possibile definire in maniera più accurata la percentuale di volume del corpo vertebrale coinvolta dalla metastasi. I risultati ottenuti in questo lavoro di tesi sono concordi con quanto riscontrato in precedenti studi su cadavere⁸¹.

Nello studio di Whyne e coll., 12 preparati cadaverici, comprendenti le vertebre da T12 a L2, sono stati sottoposti ad un carico di 800 N and 1200 N (16,000 N/secondo)⁸¹. Per simulare la lesione metastatica la porzione centrale dell'osso trabecolare di L1 è stata rimossa, creando una lesione corrispondente a circa il 15 % del volume del corpo vertebrale e poi riempita con una soluzione di gel di agarosio allo 0.5⁸². Sono state

quindi simulate nuovamente le condizioni di carico precedentemente descritte. I risultati hanno evidenziato come nei preparati cadaverici con lesione metastatica, la riduzione del canale vertebrale e la tensione di deformazione siano aumentate significativamente rispetto ai preparati cadaverici integri ($P < 0.05$). Anche gli stress assiali sono risultati significativamente differenti nei preparati cadaverici con metastasi piuttosto che in quelli integri ($P < 0.05$). Questi dati sono concordi con quanto riscontrato in questo lavoro di tesi. La tensione di deformazione e il restringimento del canale vertebrale sono infatti indicativi di un aumentato rischio di frattura del corpo vertebrale e sono correlati direttamente con il vertebral bulge.

Molti pazienti affetti da carcinoma metastatico sono donne in post-menopausa con osteoporosi primaria o donne in premenopausa che sviluppano osteoporosi secondaria a terapia ormonale o chemioterapia. È fondamentale quindi sapere se tale condizione rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per frattura vertebrale. Attualmente non sono disponibili studi biomeccanici su cadavere o clinici che abbiano indagato questo aspetto. Alcuni studi con modelli a elementi finiti hanno preso in considerazione l'influenza della densità minerale ossea sulla stabilità di una vertebra affetta da metastasi^{80, 81}. I risultati riportati sono analoghi a quanto osservato nel presente studio. Tuttavia, oltre a presentare le limitazioni precedentemente esposte, tali studi sono stati condotti con modelli in cui la rappresentazione del quadro osteoporotico è stata realizzata modificando soltanto il modulo elastico dell'osso trabecolare (da 100 a 33,3), senza tenere conto delle proprietà della corticale ossea e dei piatti vertebrali⁸¹. La minore densità minerale ossea riduce la rigidità del corpo vertebrale, determinando un aumento della deformazione assiale e del vertebral bulge

per effetto sul modulo di Poisson, al quale si aggiunge la ridotta possibilità di espansione laterale della lesione metastatica relativamente incomprimibile. Questo suggerisce che un individuo con metastasi vertebrali e bassa densità minerale ossea abbia un rischio sostanzialmente aumentato di frattura.

Il metodo degli elementi finiti rappresenta lo strumento ideale per lo studio del rischio fratturativo dei livelli adiacenti in seguito a vertebroplastica. Soprattutto nel caso di pazienti osteoporotici, è difficile poter affermare se le fratture dei livelli adiacenti rappresentino la normale evoluzione della storia naturale della malattia oppure siano determinate da una alterazione nella distribuzione del carico. La peculiarità dello studio con elementi finiti consiste nella possibilità di definire non solo l'entità degli stress rilevati, ma anche la loro distribuzione negli elementi che compongono il segmento vertebrale. Questo permette di avere un quadro chiaro delle modificazioni che seguono il posizionamento di un elemento dalle proprietà fisiche diverse rispetto all'osso, quale il cemento.

Questo studio ha alcune limitazioni, di tipo intrinseco, ovvero correlate alla metodica degli elementi finiti, e di tipo estrinseco, ovvero correlate alla modalità con cui lo studio è stato condotto.

L'assunzione di materiali con proprietà lineari, isotropiche ed omogenee per le componenti ossee, la metastasi ed il cemento rappresenta una semplificazione della realtà. Una rappresentazione più fisiologica dei materiali potrebbe produrre una diversa distribuzione degli stress. Per realizzare un modello composto da materiali eterogenei è necessario ricorrere ad una particolare tecnica di acquisizione delle immagini anatomiche che permette di attribuire ad ogni pixel scaturito dalla TC

specifiche proprietà fisiche. In questo caso i risultati ottenuti mostrerebbero comunque un'alterazione degli stress rispetto al quadro fisiologico, sebbene in maniera più dettagliata.

La geometria scelta per rappresentare la lesione metastatica e la vertebroplastica è quella ellittica. Sebbene essa non corrisponda ad una fedele riproduzione anatomica, è la modalità più comunemente utilizzata negli studi computazionali in quanto facilita i calcoli analitici. La superficie della figura presenta inoltre margini frastagliati in quanto è stato dimostrato in precedenti studi che, rispetto ad una superficie regolare, approssima meglio la distribuzione delle forze che agiscono *in vivo* ⁷².

Il modello osteoporotico è stato costruito modificando solamente le proprietà delle strutture ossee, in base a quanto riportato in letteratura ⁴⁶. È stata riportata una diversa relazione tra osteoporosi moderata-severa e cambiamenti degenerativi discali ³⁸. Di conseguenza la tipologia di disco utilizzato nel modello potrebbe non essere appropriata. Tuttavia, in questo modo sono stati isolati gli effetti più rilevanti determinati della qualità dell'osso sulla stabilità interna. L'effetto della degenerazione discale sulla distribuzione del carico è meritevole di ulteriori studi e rappresenta uno degli obiettivi futuri della nostra ricerca.

L'analisi svolta ha interessato due parametri: le dimensioni del tumore e il BMD.

I volumi della lesione tumorale sono stati scelti in base ai valori utilizzati in precedenti sperimentazioni *in vitro* ³³, e sulla base di dati clinici che identificano il volume soglia approssimativo associato al rischio di frattura ¹². Il modello osteoporotico è stato costruito sulla base di precedenti studi biomeccanici ⁴⁶. Il

modulo elastico delle strutture ossee è stato ridotto del 66% a livello dell'osso trabecolare e del 33% a livello della corticale, dei piatti vertebrali e degli elementi posteriori. Questi valori si basano su misurazioni del modulo di Young effettuate su osso sano ed osteoporotico, e risultano in una riduzione della rigidità complessiva dell'unità funzionale spinale di circa il 33% rispetto alla condizione di normalità.

Altri fattori potenzialmente rilevanti dovrebbero essere considerati nello studio del rischio fratturativo del rachide lombare metastatico. Essi comprendono ad esempio la localizzazione della lesione tumorale nel corpo vertebrale (anteriore, posteriore, superiore, inferiore, laterale), il coinvolgimento dei peduncoli e della corticale ossea, il livello vertebrale coinvolto, la presenza di metastasi multiple nel corpo vertebrale, il carico applicato, il tipo di metastasi (osteolitica o osteoaddensante), etc.

Studi biomeccanici precedenti hanno riportato risultati contrastanti circa l'influenza di questi fattori sulla stabilità del corpo vertebrale.

Silva e coll.⁵⁸ hanno creato delle lesioni transcorticali su vertebre toraciche, ponendole nella porzione anteriore, posteriore e laterale del soma, oppure a livello di uno o entrambe i peduncoli. Il carico di rottura della vertebra in presenza di tali difetti era significativamente inferiore rispetto a quello della vertebra intatta ($P = 0.0001$), ad eccezione che nella localizzazione a livello di un solo peduncolo ($P=0.90$). La resistenza della vertebra, tuttavia, non variava significativamente modificando la posizione del difetto osseo. I difetti transcorticali determinavano comunque una maggiore riduzione della resistenza vertebrale rispetto a quelli osservati in altri studi sull'osso trabecolare.

Taneichi e coll.⁶⁴ hanno effettuato uno studio radiografico su 100 vertebre toraciche e lombari affette da lesioni osteolitiche. Il rischio fratturativo presentava

caratteristiche diverse a livello della colonna toracica e lombare. I criteri di frattura imminente identificati sono i seguenti: per quanto riguarda la colonna toracica, coinvolgimento del 50-60% del corpo vertebrale senza distruzione di altre strutture o del 25-30% qualora siano distrutte le articolazioni costovertebrali; per quanto riguarda la colonna lombare, coinvolgimento del 35-40% del corpo vertebrale o del 20-25% qualora siano distrutti gli elementi posteriori. Le modalità e la tempistica di un eventuale trattamento preventivo, devono quindi tenere in considerazione il segmento rachideo coinvolto e l'estensione della lesione metastatica.

Tra gli studi realizzati con elementi finiti, quello di Mizrahi e coll.⁴¹ ha valutato gli effetti della geometria, delle proprietà fisiche e delle condizioni di carico sulla distribuzione degli stress in un modello tridimensionale elastico di un corpo vertebrale lombare. La localizzazione di un difetto che non intacca la corticale ha un'influenza minore sul picco di deformazione e sugli stress, così come la presenza di una lesione occupante meno del 40% del volume del corpo vertebrale. Nello specifico una lesione occupante il 40% del volume centrale del corpo vertebrale aumenta di 2.9 volte lo spostamento del piatto vertebrale, di 2.2 volte lo stress di tensione della corticale, e di 2.8 volte il picco del Von Mises stress sul piatto vertebrale. Quando tale lesione penetra la corticale, questi valori aumentano a 3.8, 3.3 e 4.4 volte rispettivamente (Figura 36). Il rischio maggiore si presenta quando il difetto intacca la corticale anteriore, l'osso è osteoporotico e viene applicato un carico anteriore. In tal caso i parametri sopra riportati aumentano a 8.4, 3.4 e 5.9 volte rispettivamente (Figura 37). In questo studio la lesione metastatica è stata costruita come un difetto vuoto nell'ambito di un modello elastico. Questo tipo di caratteristiche non permettono la

pressurizzazione del difetto litico che sosterebbe il corpo vertebrale assialmente ed aumenterebbe il vertebral bulge. Per tale motivo sono stati osservati maggiori modificazioni in senso assiale e minori cambiamenti sullo stress corticale.

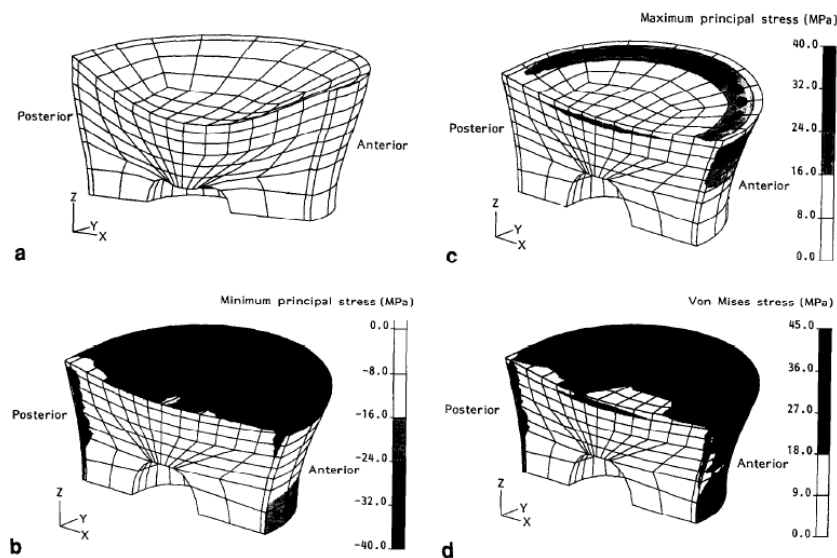


Figura 36: Risultati dello studio di Mizrahi e coll. (1992) nel caso in cui è stato simulato un difetto transcorticale, centrale, volume ratio 0.06. a: rappresentazione della deformazione delle mesh dopo carico uniforme; b: minimum principal stress; c: maximum principal stress; d: Von Mises stress.

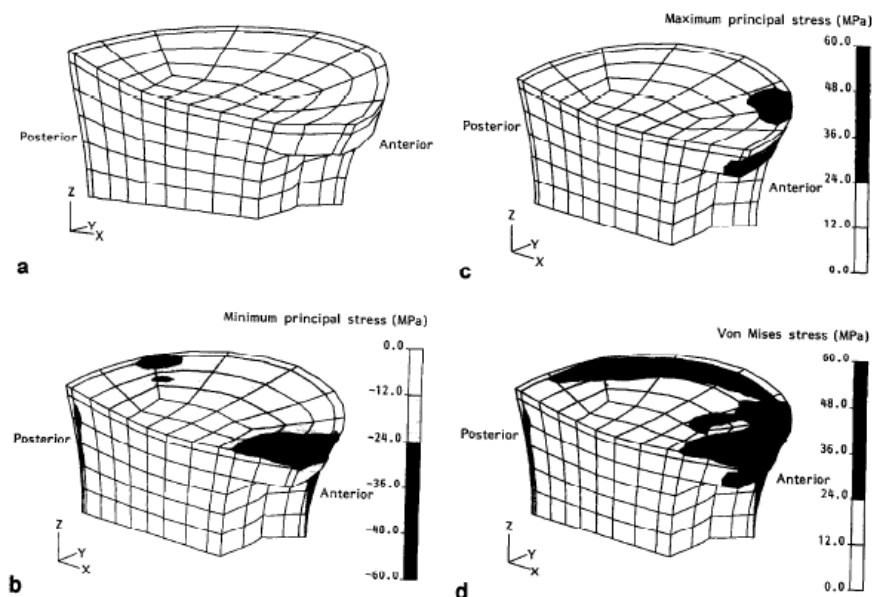
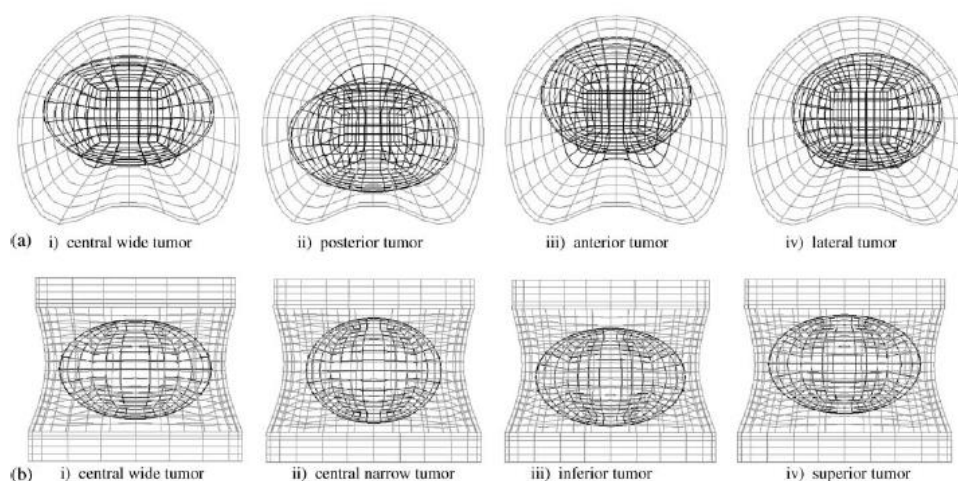


Figura 37: Risultati dello studio di Mizrahi e coll. (1992) nel caso in cui è stato simulato un difetto transcorticale, anteriore, volume ratio 0.09. a: rappresentazione della deformazione delle mesh dopo carico uniforme; b: minimum principal stress; c: maximum principal stress; d: Von Mises stress.

Tschirhart e coll. ⁷¹ hanno utilizzato un modello a elementi finiti di tipo poroelastico di una singola vertebra toracica con una lesione litica dalle proprietà ben definite per valutare gli effetti della localizzazione della massa tumorale sulla stabilità vertebrale e sul rischio di frattura della colonna metastatica. Il modello è stato costruito a partire dai dati antropometrici disponibili in letteratura ⁴. Una lesione tumorale, occupante circa il 24% del corpo vertebrale, è stata posizionata nella porzione centrale, anteriore, posteriore, superiore, inferiore e laterale del corpo vertebrale. Le localizzazioni non centrali sono poste a circa 1 mm di distanza dalla corticale ossea più vicina (Figura 38). Nello stesso studio sono state simulate delle metastasi multiple, posizionando due lesioni tumorali, occupanti ciascuna il 12% circa del corpo vertebrale, l'una accanto all'altra, con disposizione dapprima simmetrica e poi asimmetrica. È stata quindi applicata una forza compressiva di 800 N (16.000 N/s).



**Figura 38: Localizzazioni della lesione tumorale simulate nello studio di Tschirhart e coll. (2004)
a. sul piano trasversale; b. sul piano frontale.**

I risultati hanno mostrato che la localizzazione tumorale influisce sia sul vertebral bulge (range 0.57-1.16 mm) che sul vertebral axial displacement (range 1.07-1.89). La lesione tumorale posteriore causa il maggior incremento del vertebral bulge, circa il 30% rispetto a quella centrale. Per quanto riguarda lo scenario con metastasi multiple, il vertebral bulge ed il vertebral axial displacement misurati sono inferiori rispetto a qualsiasi altro scenario con lesione singola. Questo indica che i pazienti affetti da metastasi multiple hanno un rischio di frattura inferiore indipendentemente dal volume compressivo del tumore. Inoltre, la disposizione delle metastasi multiple nel corpo vertebrale influisce sulla stabilità vertebrale. La disposizione asimmetrica sul piano sagittale determina un aumento del vertebral bulge del 17% e del vertebral axial displacement del 5% rispetto a quella simmetrica. In conclusione, quindi, le metastasi che coinvolgono le regioni posteriori e mediali del corpo vertebrale espongono a maggior rischio fratturativo.

La realizzazione di modelli a elementi finiti di tumori transcorticali è molto più complessa. Tuttavia è necessario chiarirne la biomeccanica poiché si tratta di quadri clinicamente riscontrabili e che possono causare fratture vertebrali. In uno studio successivo, Tschirhart e coll.⁶⁹ hanno valutato gli effetti della compromissione della corticale in un modello tridimensionale geometrico di un segmento spinale toracico (Fig. 39). Quattro scenari sono stati confrontati (lesione transcorticale in posizione laterale, anteriore, anterolaterale e posterolaterale) rispetto ad una lesione centrale del corpo vertebrale (Fig. 40). I risultati hanno dimostrato che le vertebre affette da una lesione transcorticale hanno un rischio fino al 30% inferiore di frattura imminente. La distruzione della corticale da parte del tumore determina una diminuzione della

pressurizzazione del tumore all'interno del corpo vertebrale sotto carico. La localizzazione del tumore non è rilevante una volta che la corticale è stata intaccata. Tuttavia il coinvolgimento della corticale ha un ruolo importante sulla stabilità meccanica.

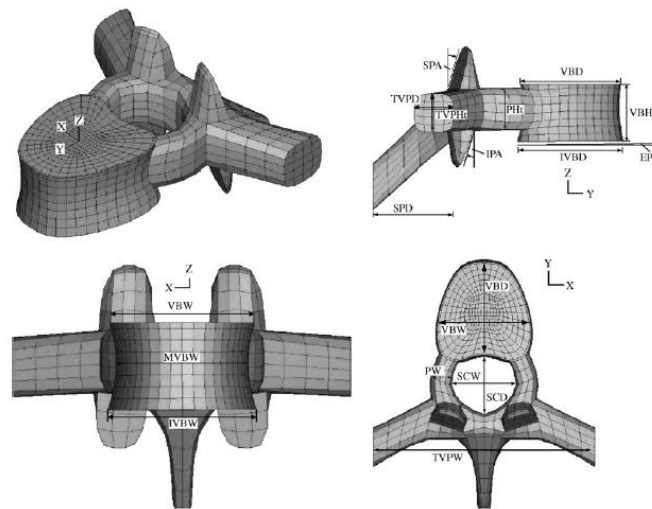


Figura 39: Parametri geometrici del modello di Tschirhart e coll. (2007 J Biomec).

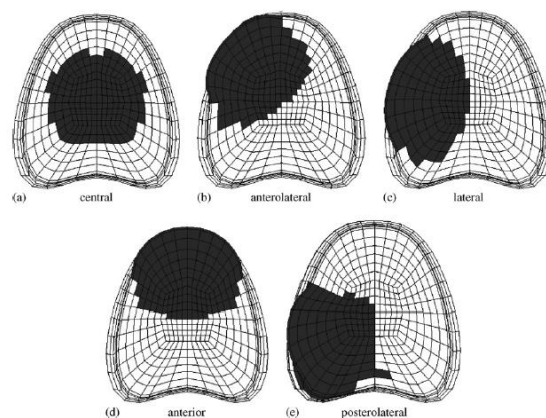


Figura 40: Rappresentazione sul piano trasversale degli scenari di lesione tumorale transcorticale simulati nello studio di Tschirhart e coll. (2007 J Biomec).

Ulteriori studi dovrebbero valutare la compromissione del canale vertebrale in seguito allo specifico meccanismo fratturativo (precedente o successivo al cedimento del piatto vertebrale) e le potenziali conseguenze cliniche. I risultati di questo lavoro di tesi e dei precedent studi disponibili in letteratura, descrivono gli eventi che conducono una frattura imminente del corpo vertebrale, ma non includono il quadro di frattura già avvenuta. Gli elementi finiti sono stati utilizzati come tecnica per predire il fallimento strutturale dell'osso, ed è stato dimostrato come tali modelli permettano un' adeguata valutazione delle condizioni che contribuiscono alla frattura e dei pattern con cui avviene la frattura stessa ³⁷. L'analisi condotta in questo studio è quindi appropriata per la valutazione dei fattori di rischio di *impending fracture* del rachide lombare metastatico ma non comprende gli eventi successivi alla frattura stessa.

Il modello di vertebroplastica utilizzato è il primo modello anatomico a permettere di studiare tale tecnica nel contesto della colonna vertebrale metastatica. Tuttavia alcuni dettagli potrebbero essere implementati al fine di ottenere informazioni più dettagliate circa l'efficacia ed i potenziali rischi della procedura eseguita a scopo precauzionale.

Nel modello di vertebroplastica preventiva non sono stati considerati il pattern di distribuzione del cemento e lo spostamento che il tessuto tumorale può subire in seguito alla vertebroplastica. La migrazione del cemento e del tessuto tumorale attraverso le trabecole ossee potrebbe influenzare il rischio di frattura vertebrale. Studi biomeccanici e istologici potrebbero fornire ulteriori informazioni circa il pattern di riempimento che il cemento assume *in vivo*.

La fuoriuscita di cemento nel canale vertebrale rappresenta la principale

complicanza associata con la vertebroplastica percutanea. In questo studio, non essendo stato possibile simulare la reale distribuzione del cemento, non è stato possibile predire il rischio di tale complicanza. La definizione del volume e della localizzazione ottimale per migliorare la stabilità vertebrale, sono comunque indispensabili per tentare di ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di cemento iniettandone una quantità minima nelle zone portanti.

Tschirhart e coll.⁷³ hanno studiato gli effetti della localizzazione e del volume di cemento iniettato durante la vertebroplastica percutanea per migliorare la stabilità di vertebre compromesse da metastasi. È stato realizzato un modello a elementi finti poroelastico di un segmento toracico con il quale sono stati simulati 16 scenari pre e post vertebroplastica (Figura 42). In tutti i casi analizzati la vertebroplastica riduceva il vertebral bulge, tuttavia il rischio di frattura imminente veniva ridotto al minimo quando il cemento veniva posizionato posteriormente rispetto al tumore, in prossimità del muro vertebrale posteriore. Questo dimostra che la localizzazione e la distribuzione del cemento all'interno del corpo vertebrale ha un effetto rilevante nel restaurare la stabilità biomeccanica.

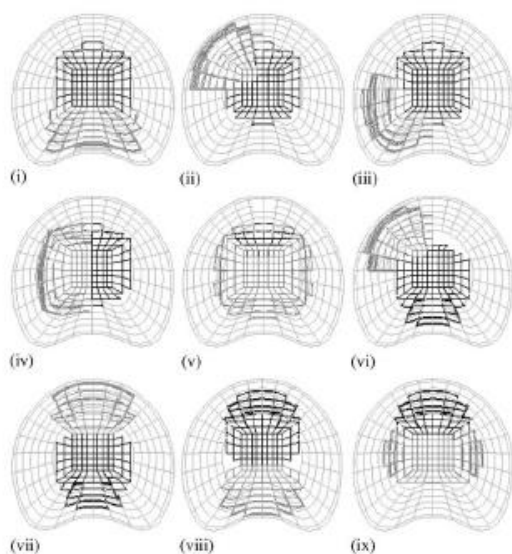


Figura 41: Localizzazione del tumore e del PMMA analizzate nello studio di Tschirhart e coll. (2005): il tessuto tumorale è rappresentato in nero ed il PMMA in grigio.

In uno studio successivo Tschirhart e coll.⁶⁸ hanno studiato gli effetti dell'ablazione tumorale precedente al posizionamento di cemento su un modello a elementi finiti bifasico dell'unità spinale di L1. La massa tumorale è stata progressivamente ridotta fino al 60% , ed una quantità di cemento da 1 a 8 ml è stata dispersa intorno al tumore centrale (Figura 42). Il ripristino della stabilità vertebrale è possibile in seguito all'ablazione del 30% della massa tumorale e l'iniezione di 1-2 mL di cemento.

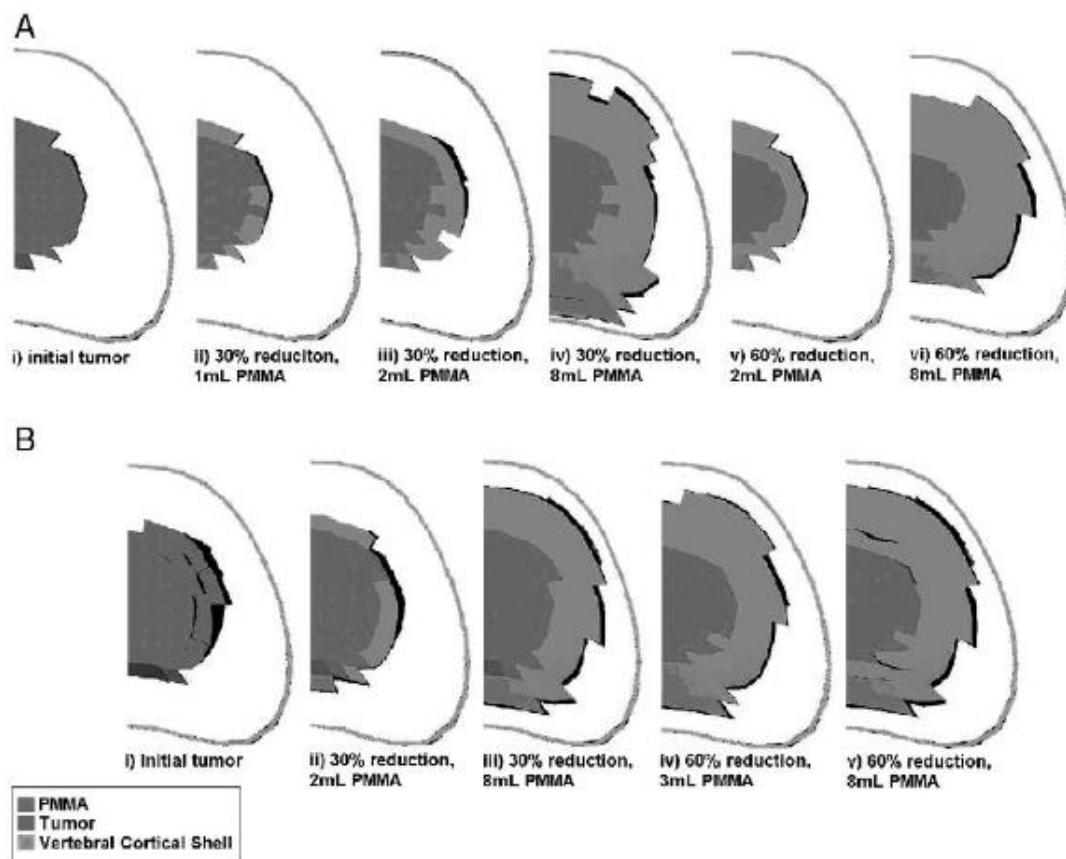


Figura 42: Sezione trasversale che mostra la progressiva riduzione del volume della lesione metastatica e le diverse quantità di PMMA testate nello studio di Tschirhart e coll. (2006).

L'ottimizzazione della vertebroplastica deve tenere in considerazione anche il rischio di frattura dei livelli adiacenti. In questo studio è stata dimostrata l'influenza che il volume di cemento utilizzato e la densità minerale ossea esercitano sulla distribuzione degli stress alle vertebre adiacenti. I risultati ottenuti sono concordi con gli studi attualmente disponibili in letteratura che tuttavia sono stati condotti esclusivamente nel contesto osteoporotico.

Polikeit e coll. ⁴⁶ hanno valutato gli effetti della vertebroplastica utilizzando un modello a elementi finiti di due vertebre (L2-L3) sottoposto a compressione, flessione e bending laterale. I risultati mostrano che la vertebroplastica aumenta l'entità e la distribuzione gli stress subiti dalle vertebre adiacenti incrementando la deflessione dei piatti vertebrali (Fig. 43a e 43b).

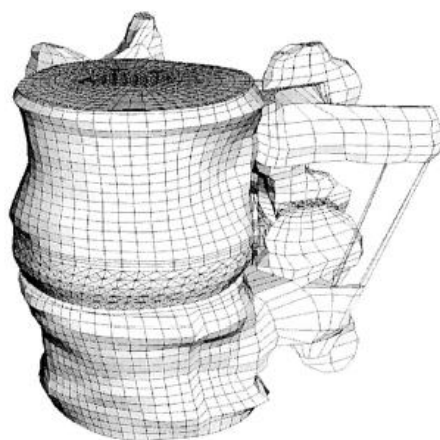
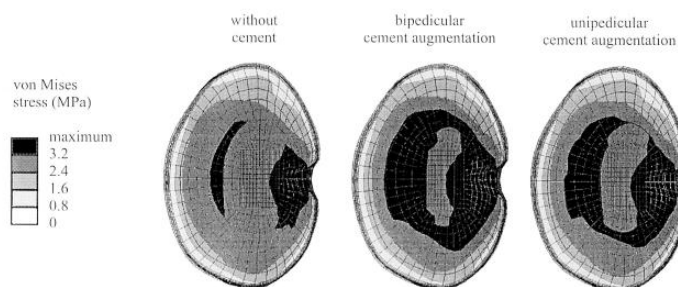


Figura 43a: Modello ad elementi finiti utilizzato nello studio di Polikeit e coll.

Figura 44b: Distribuzione del Von Mises stress riscontrate nello studio di Polikeit e coll. a livello del piatto vertebrale inferiore di L2 in seguito ad una compressione di 1000N.



Baroud e coll.³ descrivono il pattern di redistribuzione degli stress in seguito a vertebroplastica come “l'effetto pilastro”, e ne definisce il ruolo critico nel determinare le fratture delle vertebre adiacenti. Il cemento, con la sua rigidità, agisce come un pilastro che riduce severamente la deflessione del piatto vertebrale della vertebra trattata. Il bulge della vertebra cementata si riduce del 7%, determinando un irrigidimento dell'articolazione intervertebrale di circa il 17% e dell'intero segmento di movimento di circa l'11%. La pressione del disco intervertebrale aumenta del 19% e, conseguentemente la deflessione dei piatti vertebrali delle vertebre adiacenti incrementa di circa il 17% (Fig. 44). Questo meccanismo può essere responsabile della frattura dei livelli adiacenti.

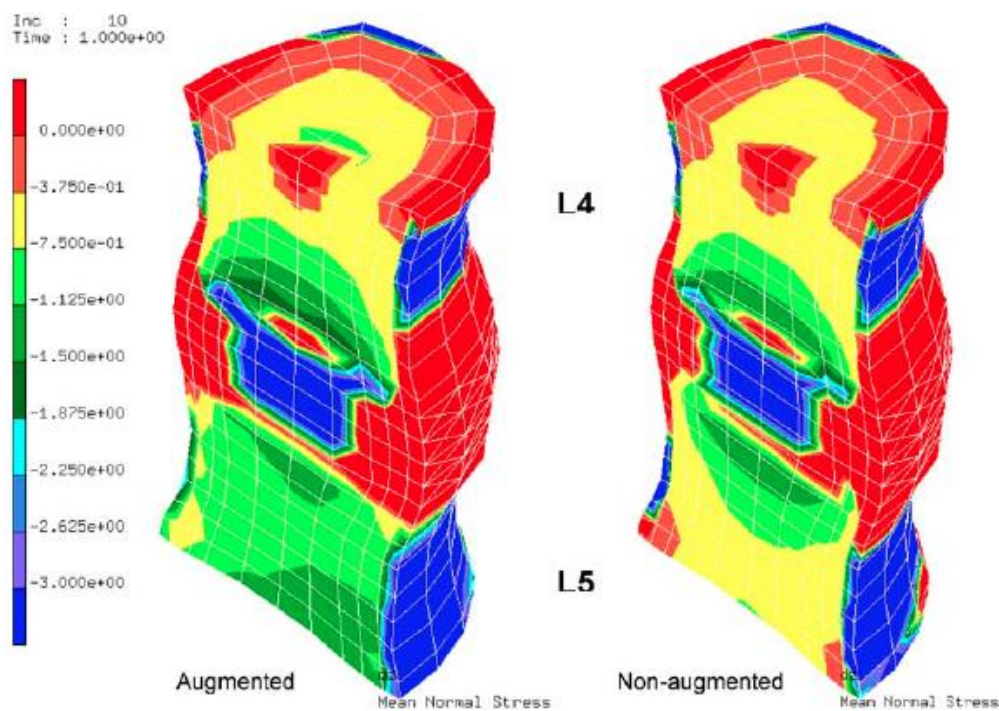


Figura 44: Distribuzione degli stress osservata nel modello di Baroud e coll. in seguito alla vertebroplastica.

I nostri risultati sono coerenti con quanto descritto in precedenza. Tuttavia l'analisi condotta potrebbe essere implementata considerando i diversi tipi di cemento disponibili sul mercato, al fine di definire la qualità di cemento con le migliori proprietà fisiche in grado di stabilizzare il corpo vertebrale senza alterare la distribuzione dei carichi. Questo rappresenta uno degli obiettivi futuri della nostra ricerca.

Dickey e coll. ¹⁹ hanno analizzato la ridistribuzione dei carichi di una vertebra sottoposta a vertebroplastica con diversi tipi di cemento (PMMA, BIS-GMA e GPC). Si tratta di un modello estremamente semplificato, nel quale non sono stati rappresentati i piatti vertebrali nè il disco intervertebrale, e l'osso è stato descritto con proprietà isotropiche. Il cemento è stato rappresentato come un blocchetto orientato verticalmente nel centro dell'osso trabecolare, equivalente a circa il 16% del volume del corpo vertebrale ^{34, 35, 42, 46} (Figura 45). Un carico assiale di 1000 N è stato distribuito uniformemente sulla superficie vertebrale superiore.

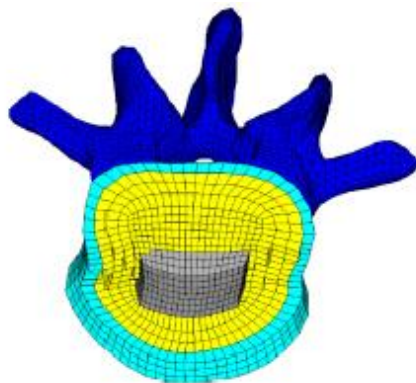


Figura 45: Sezione del modello a elementi finiti di L4 con vertebroplastica utilizzato nello studio di Dickey e coll. Il modello comprende la corticale (celeste), l'osso trabecolare (giallo), l'arco vertebrale (blu scuro) ed il cemento (grigio).

È stato dimostrato che aumentando la rigidità del cemento, gli stress si riducono a livello della corticale e dell'osso trabecolare. Lo stesso trend è stato osservato sia nel modello sano che in quello osteoporotico. In quest'ultimo i cambiamenti osservati sono stati di maggiore entità (Fig. 46). Questa redistribuzione degli stress è, in parte, motivo di preoccupazione per il potenziale impatto sul rimodellamento osseo. Tuttavia, la concentrazione del carico sulla porzione cementata risponde ad un semplice principio meccanico secondo il quale i carichi si distribuiscono attraverso i materiali più rigidi. Il GPC modifica in minor misura la redistribuzione degli stress, configurando un quadro simile a quello dell'osso sano. Rispetto ai cementi acrilici, l'impiego del GPC può ridurre il rischio di frattura dei livelli adiacenti (Fig. 47).

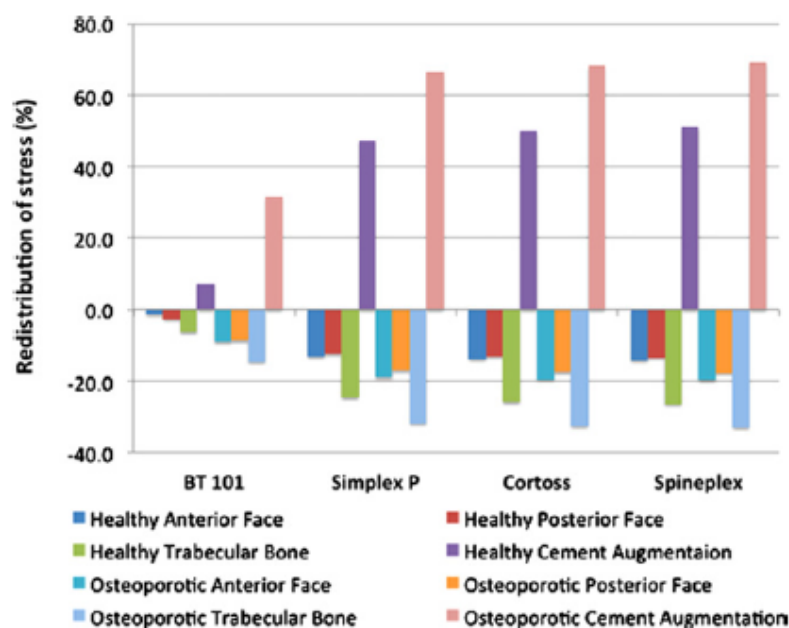


Figura 46: Rappresentazione della redistribuzione degli stress osservata nello studio di Dickey e coll.

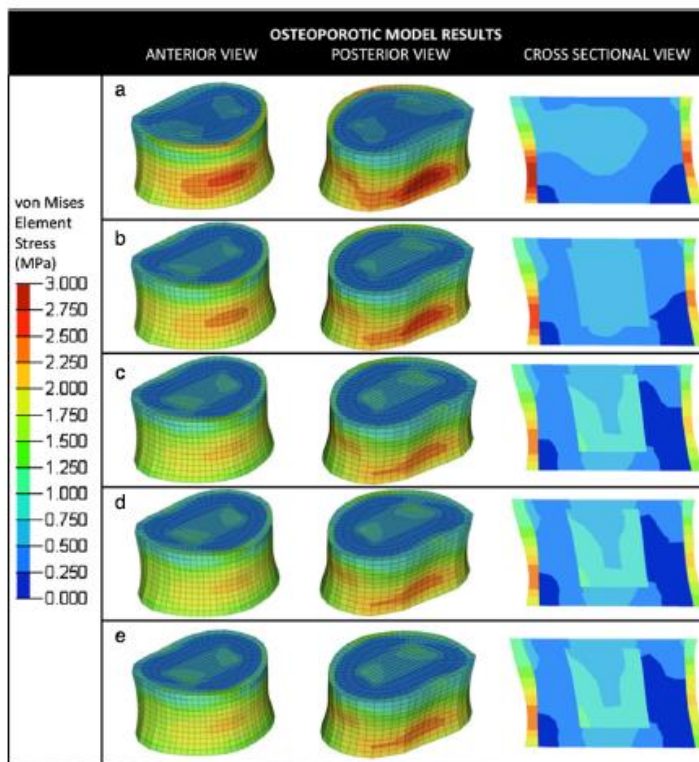
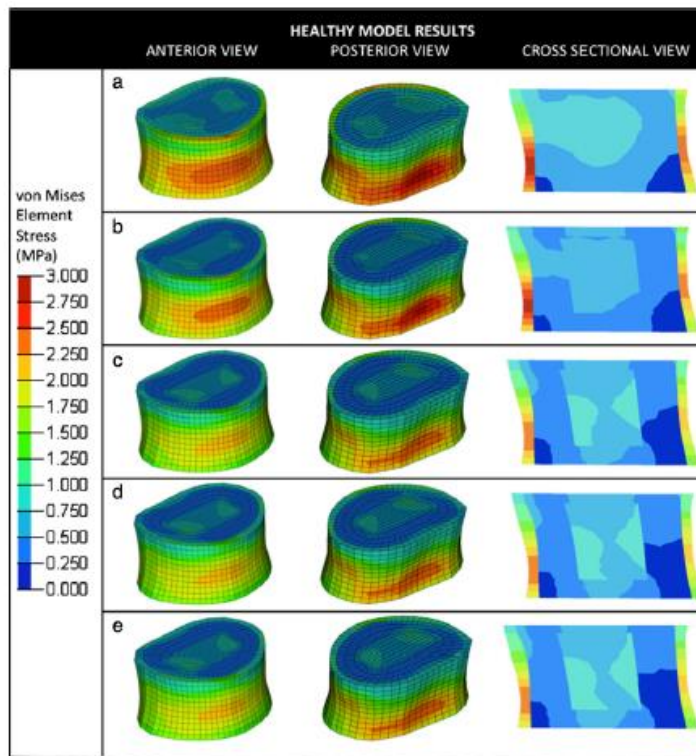


Figura 47 Visione anteriore, posteriore e trasversale della distribuzione dei Von Mises stress nel modello a elementi finiti utilizzato da Dickey e coll. A) controllo senza vertebroplastica, B) vertebroplastica con BT 101, C) vertebroplastica con Simplex P R, D) vertebroplastica con Cortoss R, E) vertebroplastica con Spineplex. Gli elementi posteriori sono stati nascosti per maggiore chiarezza.

Gli studi con elementi finiti hanno apportato nuove importanti conoscenze sul rischio di *impending fracture* del rachide vertebrale metastatico e sull'efficacia della vertebroplastica. Tuttavia numerose limitazioni devono ancora essere superate e diversi aspetti della patologia e della procedura devono ancora essere indagati. Ulteriori studi sono necessari per definire delle linee guida per il trattamento preventivo dei pazienti con metastasi della colonna vertebrale, al fine di orientare la scelta terapeutica sulla base di criteri biomeccanici piuttosto che sulla sola esperienza del chirurgo.



Capitolo VI

Conclusioni

La colonna vertebrale ha il triste primato di essere il sito scheletrico più frequentemente colpito da metastasi. Con l'allungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti metastatici, l'interesse nel miglioramento della qualità di vita residua è cresciuto. La possibilità di prevedere il rischio fratturativo del rachide lombare metastatico riveste una significativa importanza clinica. Il trattamento precoce di pazienti ad alto rischio fratturativo è, infatti, in grado di prevenire fratture vertebrali ed eventuali conseguenze neurologiche associate. La vertebroplastica si sta diffondendo a fini preventivi per pazienti con metastasi vertebrali. Allo stato attuale, tuttavia, non esistono linee guida che consentano di selezionare in maniera appropriata i pazienti candidati a vertebroplastica.

In questo lavoro di tesi è stata effettuata un'analisi con elementi finiti del rischio di *impending fracture* del rachide lombare metastatico. Le dimensioni della lesione tumorale rappresentano il fattore che più significativamente influenza il rischio di frattura vertebrale. Tuttavia non è il solo. La densità minerale ossea rappresenta un altro importante fattore che determina la stabilità strutturale della vertebra. Questi parametri dovrebbero essere tenuti in considerazione nella valutazione dei pazienti affetti da metastasi vertebrali al fine di selezionare coloro che, presentando un maggior rischio fratturativo, possono beneficiare della vertebroplastica. A tal proposito, infatti, è stato dimostrato che questa procedura riporta la stabilità vertebrale a valori maggiori di quelli fisiologici. Tuttavia, sebbene il fine ultimo della procedura venga raggiunto, la presenza di un materiale con proprietà fisiche ben diverse da quelle dell'osso, può causare fratture dei livelli adiacenti. Tale rischio è funzione della quantità di cemento utilizzato e del grado di densità minerale ossea. Si

deduce, quindi, che non solo il paziente deve essere selezionato attentamente, ma è necessario iniettare la minor quantità possibile di cemento nella vertebra.

Ulteriori studi sono necessari per valutare altri fattori che potrebbero influire sul rischio fratturativo delle vertebra metastatiche, ad esempio la localizzazione della lesione tumorale nel corpo vertebrale, la presenza di metastasi multiple nel corpo vertebrale, il coinvolgimento dei peduncoli e della corticale ossea, il carico applicato, il livello vertebrale coinvolto, il tipo di metastasi (osteolitica o osteoaddensante), etc.

La definizione di queste variabili permetterà di guidare la scelta terapeutica sulla base di dati biomeccanici oggettivi, non affidandola più alla sola esperienza del chirurgo. Inoltre è fondamentale analizzare altri parametri, come ad esempio le proprietà dei diversi tipi di cemento disponibili in commercio, che possono essere sfruttati per ottimizzare la vertebroplastica, permettendo così di ottenerne i vantaggi riducendone i rischi a breve e lungo termine.



Bibliografia

1. Aaron AD. The management of cancer metastatic to bone. *JAMA*. 1994;272(15):1206-1209.
2. Asdourian PL, Mardjetko S, Rauschnig W, Jónsson H, Hammerberg KW, Dewald RL. An evaluation of spinal deformity in metastatic breast cancer. *J Spinal Disord*. 1990;3(2):119-134.
3. Baroud G, Nemes J, Heini P, Steffen T. Load shift of the intervertebral disc after a vertebroplasty: a finite-element study. *Eur Spine J*. 2003;12(4):421-426.
4. Berry JL, Moran JM, Berg WS, Steffee AD. A morphometric study of human lumbar and selected thoracic vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987;12(4):362-367.
5. Boni M, Cherubino P, Denaro V. The surgical treatment of fractures of the cervical spine. *Ital J Orthop Traumatol*. 1983;9 Suppl:107-126.
6. Boni M, Cherubino P, Denaro V, Benazzo F. Multiple subtotal somatectomy. Technique and evaluation of a series of 39 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1984;9(4):358-362.
7. Boni M, Denaro V. Surgical treatment of traumatic lesions of the middle and lower cervical spine (C3-C7). *Ital J Orthop Traumatol*. 1980;6(3):305-320.
8. Boni M, Denaro V. The cervical stenosis syndrome with a review of 83 patients treated by operation. *Int Orthop*. 1982;6(3):185-195.

9. Boni M, Denaro V. [Surgical treatment of cervical arthrosis. Follow-up review (2-13 years) of the 1st 100 cases operated on by anterior approach]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1982;68(4):269-280.
10. Boriani S, Gasbarrini A. Point of view. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(19):2227-2229.
11. Brekelmans WA, Poort HW, Slooff TJ. A new method to analyse the mechanical behaviour of skeletal parts. *Acta Orthop Scand.* 1972;43(5):301-317.
12. Brickley-Parsons D, Glimcher MJ. Is the chemistry of collagen in intervertebral discs an expression of Wolff's Law? A study of the human lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1984;9(2):148-163.
13. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, et al. Are there prognostic factors related to recurrence in pancreatic endocrine tumors? *Pancreatology.* 2010;10(1):33-38.
14. Cvijanovic O, Bobinac D, Zoricic S, et al. Age- and region-dependent changes in human lumbar vertebral bone: a histomorphometric study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(21):2370-2375.
15. Denaro L, Longo UG, Denaro V. Vertebroplasty and kyphoplasty: reasons for concern? *Orthop Clin North Am.* 2009;40(4):465-471, viii.
16. Denaro V, Gulino G, Papapietro N, Denaro L. Treatment of metastases of the cervical spine. *Chir Organi Mov.* 1998;83(1-2):127-137.
17. Denaro V, Longo UG, Denaro L. Vertebroplasty versus conservative treatment for vertebral fractures. *Lancet.* 2010;376(9758):2071; author reply 2071-2072.
18. Denaro V, Longo UG, Maffulli N, Denaro L. Vertebroplasty and kyphoplasty *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2009:In press.

19. Dickey BT, Tyndyk MA, Doman DA, Boyd D. In silico evaluation of stress distribution after vertebral body augmentation with conventional acrylics, composites and glass polyalkenoate cements. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2012;5(1):283-290.
20. Dimar JR, Voor MJ, Zhang YM, Glassman SD. A human cadaver model for determination of pathologic fracture threshold resulting from tumorous destruction of the vertebral body. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998;23(11):1209-1214.
21. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon. *Surg Oncol.* 2012;21(3):216-222.
22. Edwards WT, Zheng Y, Ferrara LA, Yuan HA. Structural features and thickness of the vertebral cortex in the thoracolumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(2):218-225.
23. Fazzalari NL, Parkinson IH, Fogg QA, Sutton-Smith P. Antero-postero differences in cortical thickness and cortical porosity of T12 to L5 vertebral bodies. *Joint Bone Spine.* 2006;73(3):293-297.
24. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie.* 1987;33(2):166-168.
25. Goel VK, Monroe BT, Gilbertson LG, Brinckmann P. Interlaminar shear stresses and laminae separation in a disc. Finite element analysis of the L3-L4 motion segment subjected to axial compressive loads. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(6):689-698.

26. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1614-1627.
27. Hipp JA, McBroom RJ, Cheal EJ, Hayes WC. Structural consequences of endosteal metastatic lesions in long bones. *J Orthop Res*. 1989;7(6):828-837.
28. Hipp JA, Rosenberg AE, Hayes WC. Mechanical properties of trabecular bone within and adjacent to osseous metastases. *J Bone Miner Res*. 1992;7(10):1165-1171.
29. Holmes AD, Hukins DW, Freemont AJ. End-plate displacement during compression of lumbar vertebra-disc-vertebra segments and the mechanism of failure. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(1):128-135.
30. Hosono N, Yonenobu K, Fuji T, Ebara S, Yamashita K, Ono K. Orthopaedic management of spinal metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 1995(312):148-159.
31. Huijskes R, Hollister SJ. From structure to process, from organ to cell: recent developments of FE-analysis in orthopaedic biomechanics. *J Biomech Eng*. 1993;115(4B):520-527.
32. Ikeuchi M, Yamamoto H, Shibata T, Otani M. Mechanical augmentation of the vertebral body by calcium phosphate cement injection. *J Orthop Sci*. 2001;6(1):39-45.
33. Kopperdahl DL, Keaveny TM. Yield strain behavior of trabecular bone. *J Biomech*. 1998;31(7):601-608.
34. Lewis G, Xu J. Biomechanical effects of autonomous augmentation on the adjacent unaugmented vertebral bodies: influence of the number of functional spinal units in a finite element model. *J Appl Biomater Biomech*. 2008;6(3):144-150.

35. Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM. Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(14):1547-1554.
36. Longo UG, Denaro V. Spinal augmentation: what have we learnt? *Lancet*. 2009;373(9679):1947; author reply 1947-1948.
37. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part II--Nonlinear analysis. *J Biomech Eng*. 1991;113(4):361-365.
38. Margulies JY, Payzer A, Nyska M, Neuwirth MG, Floman Y, Robin GC. The relationship between degenerative changes and osteoporosis in the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(324):145-152.
39. McBroom RJ, Cheal EJ, Hayes WC. Strength reductions from metastatic cortical defects in long bones. *J Orthop Res*. 1988;6(3):369-378.
40. McGowan DP, Hipp JA, Takeuchi T, White AA, 3rd, Hayes WC. Strength reductions from trabecular destruction within thoracic vertebrae. *J Spinal Disord*. 1993;6(2):130-136.
41. Mizrahi J, Silva MJ, Hayes WC. Finite element stress analysis of simulated metastatic lesions in the lumbar vertebral body. *J Biomed Eng*. 1992;14(6):467-475.
42. Molloy S, Mathis JM, Belkoff SM. The effect of vertebral body percentage fill on mechanical behavior during percutaneous vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(14):1549-1554.
43. Ohshima H, Tsuji H, Hirano N, Ishihara H, Katoh Y, Yamada H. Water diffusion pathway, swelling pressure, and biomechanical properties of the

- intervertebral disc during compression load. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(11):1234-1244.
- 44.** Pantano F, Zoccoli A, Iuliani M, et al. New targets, new drugs for metastatic bone pain: a new philosophy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16(3):403-405.
- 45.** Piccioli A, Biagini R, Brach del Prever E, et al. Documento SIOT sul trattamento delle metastasi ossee. Revisione Linee Guida SIOT sulle metastasi vertebrali. Vol XXXVIII:176-193.
- 46.** Polikeit A, Nolte LP, Ferguson SJ. The effect of cement augmentation on the load transfer in an osteoporotic functional spinal unit: finite-element analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(10):991-996.
- 47.** Roth SE, Mousavi P, Finkelstein J, Chow E, Kreder H, Whyne CM. Metastatic burst fracture risk prediction using biomechanically based equations. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(419):83-90.
- 48.** Ryken TC, Eichholz KM, Gerszten PC, Welch WC, Gokaslan ZL, Resnick DK. Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease. *Neurosurg Focus*. 2003;15(5):E11.
- 49.** Santini D. Trattamento delle metastasi ossee (Linee guida AIOM); 2012.
- 50.** Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. New molecular targets in bone metastases. *Cancer Treat Rev*. 2010;36 Suppl 3:S6-S10.
- 51.** Santini D, Lanzetta G, Dell'Aquila E, et al. 'Old' and 'new' drugs for the treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(4):425-433.
- 52.** Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2072-2077.

53. Schmidt H, Heuer F, Drumm J, Klezl Z, Claes L, Wilke HJ. Application of a calibration method provides more realistic results for a finite element model of a lumbar spinal segment. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2007;22(4):377-384.
54. Schoeggl A, Reddy M, Matula C. Neurological outcome following laminectomy in spinal metastases. *Spinal Cord*. 2002;40(7):363-366.
55. Schultz A, Andersson G, Ortengren R, Haderspeck K, Nachemson A. Loads on the lumbar spine. Validation of a biomechanical analysis by measurements of intradiscal pressures and myoelectric signals. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64(5):713-720.
56. Schuster JM, Grady MS. Medical management and adjuvant therapies in spinal metastatic disease. *Neurosurg Focus*. 2001;11(6):e3.
57. Shirazi-Adl A, Ahmed AM, Shrivastava SC. A finite element study of a lumbar motion segment subjected to pure sagittal plane moments. *J Biomech*. 1986;19(4):331-350.
58. Silva MJ, Hipp JA, McGowan DP, Takeuchi T, Hayes WC. Strength reductions of thoracic vertebrae in the presence of transcortical osseous defects: effects of defect location, pedicle disruption, and defect size. *Eur Spine J*. 1993;2(3):118-125.
59. Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Computed tomography-based finite element analysis predicts failure loads and fracture patterns for vertebral sections. *J Orthop Res*. 1998;16(3):300-308.
60. Silva MJ, Wang C, Keaveny TM, Hayes WC. Direct and computed tomography thickness measurements of the human, lumbar vertebral shell and endplate. *Bone*. 1994;15(4):409-414.

61. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, Galicich JH. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer*. 1995;76(8):1453-1459.
62. Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JE, Cafferty M, Vallejo A. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery*. 1991;29(5):645-650.
63. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K. Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(16):1802-1806.
64. Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, Abumi K, Satoh S. Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(3):239-245.
65. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(11):1110-1113.
66. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298-306.
67. Tschirhart CE, Finkelstein JA, Whyne CM. Metastatic burst fracture risk assessment based on complex loading of the thoracic spine. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(3):494-505.
68. Tschirhart CE, Finkelstein JA, Whyne CM. Optimization of tumor volume reduction and cement augmentation in percutaneous vertebroplasty for prophylactic treatment of spinal metastases. *J Spinal Disord Tech*. 2006;19(8):584-590.

69. Tschirhart CE, Finkelstein JA, Whyne CM. Biomechanics of vertebral level, geometry, and transcortical tumors in the metastatic spine. *J Biomech.* 2007;40(1):46-54.
70. Tschirhart CE, Finkelstein JA, Whyne CM. Biomechanics of vertebral level, geometry, and transcortical tumors in the metastatic spine. *J Biomech.* Vol 40. United States; 2007:46-54.
71. Tschirhart CE, Nagpurkar A, Whyne CM. Effects of tumor location, shape and surface serration on burst fracture risk in the metastatic spine. *J Biomech.* 2004;37(5):653-660.
72. Tschirhart CE, Nagpurkar A, Whyne CM. Effects of tumor location, shape and surface serration on burst fracture risk in the metastatic spine. *J Biomech.* Vol 37. United States; 2004:653-660.
73. Tschirhart CE, Roth SE, Whyne CM. Biomechanical assessment of stability in the metastatic spine following percutaneous vertebroplasty: effects of cement distribution patterns and volume. *J Biomech.* 2005;38(8):1582-1590.
74. Tschirhart CE, Roth SE, Whyne CM. Biomechanical assessment of stability in the metastatic spine following percutaneous vertebroplasty: effects of cement distribution patterns and volume. *J Biomech.* Vol 38. United States; 2005:1582-1590.
75. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, et al. Bone metastases in soft tissue sarcoma: a survey of natural history, prognostic value and treatment options. *Clin Sarcoma Res.* 2013;3(1):6.

76. Weber MH, Burch S, Buckley J, et al. Instability and impending instability of the thoracolumbar spine in patients with spinal metastases: a systematic review. *Int J Oncol.* 2011;38(1):5-12.
77. Whealan KM, Kwak SD, Tedrow JR, Inoue K, Snyder BD. Noninvasive imaging predicts failure load of the spine with simulated osteolytic defects. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(9):1240-1251.
78. White AA, 3rd. Clinical biomechanics of cervical spine implants. *Spine (Phila Pa 1976).* 1989;14(10):1040-1045.
79. Whyne CM, Hu SS, Lotz JC. Parametric finite element analysis of vertebral bodies affected by tumors. *J Biomech.* 2001;34(10):1317-1324.
80. Whyne CM, Hu SS, Lotz JC. Biomechanically derived guideline equations for burst fracture risk prediction in the metastatically involved spine. *J Spinal Disord Tech.* 2003;16(2):180-185.
81. Whyne CM, Hu SS, Lotz JC. Burst fracture in the metastatically involved spine: development, validation, and parametric analysis of a three-dimensional poroelastic finite-element model. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(7):652-660.
82. Whyne CM, Hu SS, Workman KL, Lotz JC. Biphasic material properties of lytic bone metastases. *Ann Biomed Eng.* 2000;28(9):1154-1158.
83. Windhagen HJ, Hipp JA, Silva MJ, Lipson SJ, Hayes WC. Predicting failure of thoracic vertebrae with simulated and actual metastatic defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1997(344):313-319.
84. Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Montgomery D, Kurz LT. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(18):1943-1951.