



Impending fracture del rachide lombare metastatico: analisi con elementi finiti del rischio fratturativo in funzione del tipo di metastasi e della densità minerale ossea

Impending fracture of the lumbar spine: finite element analysis of the risk of fracture in relation to metastasis type and bone mineral density

Alessandra Berton¹ (foto), Umile Giuseppe Longo¹, Giuseppe Salvatore¹, Hugo Giambini², Andrew Thoreson², Chunfeng Zhao², Kai-Nan An², Vincenzo Denaro¹

¹ Università Campus Bio-Medico di Roma, Ortopedia e Traumatologia, Roma, Italia; ² Tendon and Soft Tissue Biology Laboratory, Mayo Clinic, Rochester (MN), USA

Riassunto

Introduzione. L'*impending fracture* del rachide rappresenta una problematica con serie conseguenze. È necessario definire l'influenza che la tipologia della lesione (osteolitica o osteoblastica) e la densità minerale ossea possono avere sul rischio fratturativo.

Obiettivi. Descrivere il rischio fratturativo in funzione della tipologia di metastasi e della densità minerale ossea.

Metodi. Un modello a elementi finiti (L3-L5) è stato utilizzato per simulare una metastasi osteolitica o osteoblastica e poi l'osteoporosi. Sono state misurate le modificazioni in larghezza (VB) e altezza (VH) indotte dalla compressione vertebrale.

Risultati. La metastasi osteolitica o osteoblastica determina un aumento del VB e VH, senza differenze tra le due tipologie di metastasi. La concomitante osteoporosi determina un ulteriore incremento del VB e VH, senza differenze tra le due tipologie di metastasi.

Conclusioni. La metastasi determina un rischio fratturativo non correlato alla tipologia della lesione. La concomitante osteoporosi rappresenta un ulteriore fattore che incrementa il rischio fratturativo.

Parole chiave: metastasi, osteolitica, osteoblastica, osteoporosi

Summary

Introduction. *Impending fracture of the spine may lead to serious consequences. The impact that metastasis type (osteolytic or osteoblastic) and bone mineral density can have on the risk of vertebral fracture should be defined.*

Aim. *to describe the risk of fracture in relation to metastasis type and bone mineral density.*

Methods. *A finite element model (L3-L5) was used to simulate an osteolytic or osteoblastic metastasis and than osteoporosis. Compression-induced changes in vertebral width (VB) and height (VH) were measured.*

Results. *Osteolytic or osteoblastic metastasis increases VB and VH without differences between metastasis type. Osteoporosis increases VB and VH without differences between metastasis type.*

Conclusions. *Risk of fracture is not correlated with metastasis type. Osteoporosis increases the risk of fracture.*

Key words: metastasis, osteolytic, osteoblastic, osteoporosis

Ricevuto: 1 ottobre 2019
Accettato: 2 marzo 2020

Corrispondenza

Alessandra Berton

Università Campus Bio-Medico di Roma, Ortopedia e Traumatologia, Roma
E-mail: a.berton@unicampus.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Berton A, Longo UG, Salvatore G, et al. Impending fracture del rachide lombare metastatico: analisi con elementi finiti del rischio fratturativo in funzione del tipo di metastasi e della densità minerale ossea *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:119-123; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-252>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La colonna vertebrale è il sito di più frequente localizzazione delle metastasi scheletriche. Circa un terzo di tutti i pazienti con tumore sviluppa metastasi vertebrali ¹. L'ottimizzazione del trattamento oncologico ha condotto ad un aumento dell'aspettativa di vita e, conseguentemente, l'incremento della sopravvivenza ha determinato un aumento nell'incidenza di metastasi. L'obiettivo delle cure mediche si è dunque spostato sul miglioramento della qualità di vita. Le fratture vertebrali successive a metastasi causano dolore, deformità, perdita della mobilità ed eventuali complicanze neurologiche che influiscono significativamente sulla qualità della vita. Dunque, risulta importante poter valutare adeguatamente una lesione vertebrale metastatica al fine di prevenire l'insorgenza di fratture. A tal proposito è stato introdotto il concetto di "Impending Fracture" in riferimento ad una condizione patologica che indebolisce il segmento osseo fino al punto che questo rischia di fratturarsi sotto carichi fisiologici ^{2,3}. Tuttavia, ad oggi, non esistono linee guida per la gestione dei pazienti con metastasi vertebrali a rischio fratturativo, né metodi oggettivi per selezionare i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento preventivo ⁴. La corretta identificazione dei criteri di rischio fratturativo richiede un'accurata valutazione biomeccanica dell'*impending fracture* del rachide. Tale valutazione deve prendere in considerazione molteplici fattori. Tra questi fattori il ruolo della tipologia della lesione metastatica (osteolitica o osteoblastica) e della densità minerale ossea non è ancora stato definito. A questa problematica si aggiunge il fatto che, molti pazienti oncologici presentano una diminuzione della densità minerale ossea come conseguenza dei trattamenti chemioterapici o ormonali. Il rischio fratturativo in questa categoria di pazienti non è definito, ovvero non è noto il tipo di interazione tra il rischio conferito dalla presenza della metastasi e quello correlato all'osteoporosi ^{1,5}. Sistemi quali DXA, *computed tomography-based finite element analysis* (QCT/FEA), *biomechanical computed tomography-based FEA* (BCT/FEA), sono stati studiati per valutare il rischio fratturativo in pazienti osteoporotici ma non sono mai stati considerati per i pazienti osteoporotici con metastasi vertebrali osteolitiche o osteoaddensanti ⁶. Gli studi biomeccanici che indagano il rischio di frattura del rachide metastatico mancano di modelli realistici e non sono adeguati per effettuare un'analisi parametrica. Gli studi su cadavere, infatti, sono generalmente eseguiti su colonne normali e le lesioni litiche sono simulate rimuovendo un core centrale di osso trabecolare penetrando la corticale. Questo processo non simula accuratamente le caratteristiche di una metastasi in termini di dimensioni, geometria e composizione. Gli studi clinici, invece, coinvolgono generalmente una popolazione eterogenea nella

quale multipli fattori non controllabili possono influenzare i risultati. 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. Essa permette di predire il rischio di frattura delle strutture ossee e di eseguire una valutazione parametrica.

Obiettivi

L'obiettivo di questo studio è descrivere il rischio fratturativo in funzione della tipologia di metastasi (osteolitica o osteoblastica) e della densità minerale ossea.

Materiali e metodi

Sviluppo del modello a elementi finiti

Un modello computazionale tridimensionale a elementi finiti del segmento lombare L3-L5 è stato realizzato ⁷. 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 i dischi intervertebrali sono stati creati utilizzando 3-matic 4.2 (Materialise, Ann Arbor, MI, USA). Infine le *meshes* sono state generate mediante 5Hyper-Mesh 10.0 (Altair Engineering, Inc., Troy, MI, USA).

Il modello comprende i corpi vertebrali costituiti da corticale, osso trabecolare, piatti vertebrali ed elementi posteriori. Il disco intervertebrale è rappresentato in maniera composta, con l'anulus fibroso costituito da una matrice solida e da anelli concentrici di fibre, ed il nucleo polposo pseudo-fluido. I principali legamenti della colonna vertebrale sono stati inclusi: legamento longitudinale anteriore, legamento longitudinale posteriore, legamento intertrasversario, legamento giallo, legamento interspinoso e legamento soprastinoso. Ad ogni struttura del modello sono state attribuite specifiche proprietà dei materiali che hanno permesso di descriverne il comportamento biomeccanico.

Questo modello è stato utilizzato per valutare e confrontare gli effetti biomeccanici di una lesione metastatica osteolitica o osteoblastica in un rachide non osteoporotico e osteoporotico, espressi in termini di deformazione vertebrale sul piano sagittale e coronale.

Metastasi

Il modello originale è stato modificato per simulare una lesione metastatica osteolitica e osteoblastica. Gli elementi centrali del corpo vertebrale di L4 sono stati selezionati in modo da delimitare una massa di forma grossolanamente ellittica del volume corrispondente al 30% del corpo vertebrale stesso. A tali elementi sono state conferite le pro-

prietà di una metastasi osteolitica (Modulo di Young 0,01; Poisson Ratio 0,4995)⁸ o osteoblastica (Modulo di Young 1,72; Poisson Ratio 0,5)⁹ riportate in letteratura.

Osteoporosi

Per simulare l'osteoporosi sono state modificate le proprietà dei materiali del modello come riportato in precedenti studi con elementi finiti¹⁰. Il modulo di Young dell'osso trabecolare è stato ridotto del 66%, quello dell'osso corticale, degli elementi posteriori e dei piatti vertebrali del 33%.

Condizioni di carico e costrizioni

Il modello è stato sottoposto ad un carico assiale 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.

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

Outcomes variables

La stabilità vertebrale e conseguentemente il rischio fratturativo sono stati stimati in base al *Vertebral Bulge* (VB) e *Vertebral Axial Displacement* (VH)^{11,12}. Il VB e il VH sono rappresentativi rispettivamente del cambiamento in lar-

ghezza 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 vertebrali¹¹.

Il 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.

Il 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.

Risultati

La metastasi osteolitica ha determinato un aumento del VB di 5,2 volte e del VH di 7,27 volte. La metastasi osteoblastica ha determinato un aumento del VB di 4,4 volte e del VH di 6 volte.

Quando la metastasi osteolitica è stata inserita nel modello di colonna lombare osteoporotica ha determinato un aumento del VB di 3,2 volte e del VH di 4 volte rispetto allo stesso modello osteoporotico senza metastasi. Per quanto riguarda la metastasi osteoblastica nel modello di colonna lombare osteoporotica l'aumento del VB è stato del 3,1 volte e del VH è stato di 3,6 volte rispetto allo stesso modello osteoporotico senza metastasi (Fig. 1).

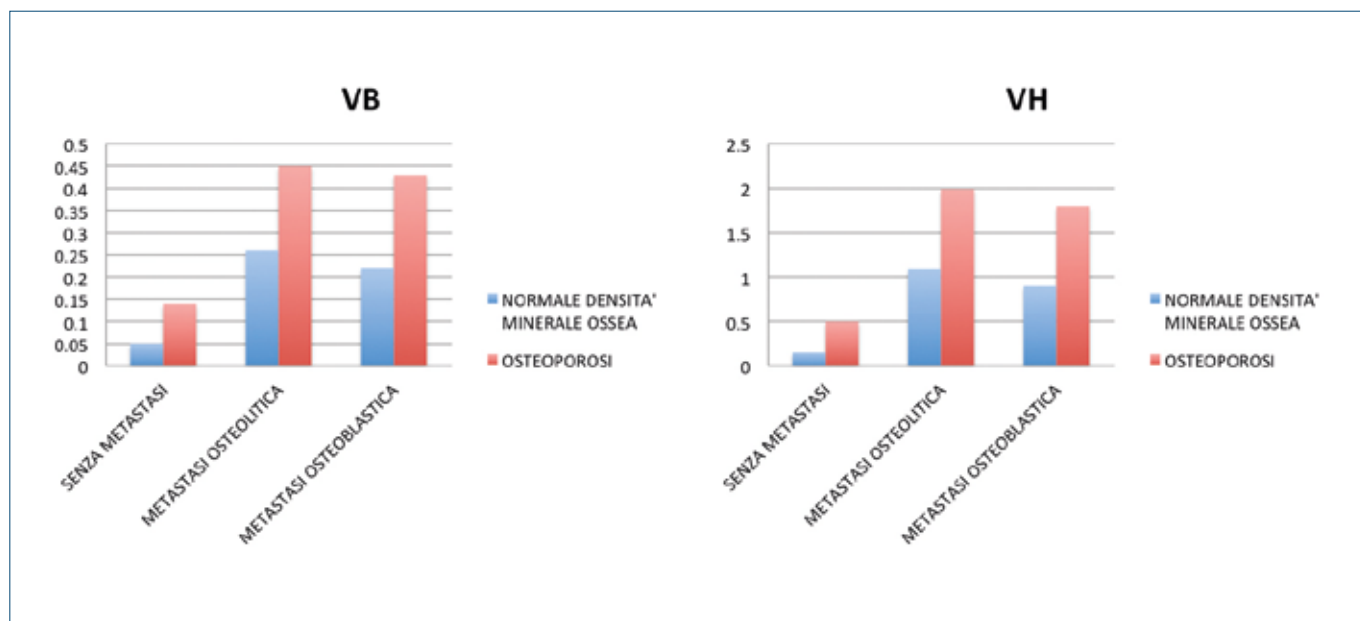


Figura 1. Grafico dei risultati descrive l'incremento di VB e VH nelle diverse condizioni analizzate.

Discussione

Prevenire l'insorgenza di fratture vertebrali patologiche è critico per preservare la qualità di vita dei pazienti con metastasi vertebrali¹³. La corretta identificazione dei criteri di rischio fratturativo richiede un'accurata valutazione biomeccanica dell'*impending fracture* del rachide. Tale valutazione deve prendere in considerazione molteplici fattori, tra i quali la tipologia della lesione metastatica (osteolitica o osteoblastica) e la densità minerale ossea.

Questo è il primo studio che ha utilizzato un modello a elementi finiti di due segmenti lombari (L3-L5) per analizzare gli effetti biomeccanici di una lesione metastatica osteolitica o osteoblastica in un rachide non osteoporotico e osteoporotico. I risultati ottenuti dimostrano che la metastasi determina un rischio fratturativo non correlato alla tipologia della lesione e che la concomitante osteoporosi rappresenta un ulteriore fattore che incrementa il rischio fratturativo.

Da un punto di vista meccanico, la metastasi comporta un'alterazione delle fisiologiche interazioni tra osteoclasti e osteoblasti che conducono ad un anormale turnover osseo e cambiamenti radicali nell'architettura, densità e qualità dell'osso¹⁴. Nelle metastasi osteolitiche, l'eccessiva osteoclastogenesi conduce al maggiore riassorbimento osseo, ipercalcemia e compromissione strutturale dello scheletro. Nelle metastasi osteoblastiche, si verifica un assorbimento irregolare di calcio dal sangue e deposizione di matrice ossea scarsamente organizzata. Sebbene le due tipologie di tumore presentino caratteristiche diverse in termini di componenti cellulari e matrice extracellulare, le loro proprietà meccaniche sono simili e conseguentemente il loro comportamento biomeccanico è sovrapponibile. La qualità ossea che risulta da entrambe le lesioni presenta delle proprietà strutturali che predispongono in egual modo al rischio di frattura.

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. Alcuni studi con modelli a elementi finiti hanno preso in considerazione l'influenza della densità minerale ossea sulla stabilità di una vertebra affetta da metastasi¹¹. I risultati riportati sono analoghi a quanto osservato nel presente studio. Tuttavia, 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 vertebrali¹¹. La minore densità minerale ossea riduce la rigidità del corpo vertebrale, determinando un aumento della deformazione assiale e del VB per effetto sul modulo di Poisson, al quale si aggiunge la ridotta

possibilità di espansione laterale della lesione metastatica relativamente incompressibile. Questo suggerisce che un individuo con metastasi vertebrali e bassa densità minerale ossea abbia un rischio sostanzialmente aumentato di frattura.

Il presente studio presenta 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. Prima di tutto, la geometria scelta per rappresentare la lesione metastatica 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 analitici¹². In secondo luogo ci si è limitati a simulare un carico assiale, poiché rappresentativo di una forza misurata e valutata in precedenti studi ma ulteriori carichi e movimenti dovrebbero essere considerati in studi futuri. Terzo, lo studio è stato incentrato sul rachide lombare che è sede di metastasi meno frequentemente rispetto a quello dorsale. Tuttavia questo ha permesso di valutare gli effetti del carico sulle vertebre senza l'influenza delle coste. Sviluppi futuri prevedono la creazione di un modello del rachide dorsale. Infine la valutazione parametrica è stata limitata alla tipologia di metastasi e alla densità minerale ossea, ma altri fattori potenzialmente rilevanti dovrebbero essere considerati nello studio del rischio fratturativo del rachide lombare metastatico. In un precedente lavoro¹⁵, abbiamo analizzato l'effetto del volume della metastasi e dell'osteoporosi sul rischio fratturativo, dimostrando che a prescindere dalle dimensioni della metastasi una colonna osteoporotica ha maggior rischio di frattura di una non osteoporotica e che l'aumento delle dimensioni della metastasi rappresenta un fattore di rischio fratturativo più rilevante in una colonna con normale densità ossea rispetto ad una osteoporotica. Ulteriori valutazioni riguarderanno 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, ecc.

Conclusioni

La metastasi determina un rischio fratturativo non correlato alla tipologia della lesione e la concomitante osteoporosi rappresenta un ulteriore fattore che incrementa il rischio fratturativo.

Punti chiave

- La tipologia di lesione metastatica, osteolitica o osteoblastica, non modifica il rischio fratturativo.

- L'osteoporosi contestuale ad una lesione metastatica, sia osteolitica che osteoblastica, incrementa il rischio fratturativo.

Bibliografia

- 1 Longo UG, Loppini M, Denaro L, et al. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fracture: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:152-7. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.26894>
- 2 Piccioli A, Biagini R, Brach del Prever E, et al. Documento SIOT sul trattamento delle metastasi ossee. Revisione Linee Guida SIOT sulle metastasi vertebrali. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2012;38:176-93.
- 3 Longo UG, Denaro V. Spinal augmentation: what have we learnt? *Lancet* 2009;373:1947; author reply 1947-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61065-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61065-5)
- 4 Denaro V, Longo UG, Maffulli N, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2009;6:125-30.
- 5 Longo UG, Loppini M, Denaro L, et al. Osteoporotic vertebral fractures: current concepts of conservative care. *Br Med Bull* 2012;102:171-89. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr048>
- 6 Denaro V, Longo UG, Denaro L. Vertebroplasty versus conservative treatment for vertebral fractures. *Lancet*. 2010;376:2071; author reply 2071-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62289-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62289-1)
- 7 Berton A, Salvatore G, Giambini H, et al. A 3D finite element model of prophylactic vertebroplasty in the metastatic spine: Vertebral stability and stress distribution on adjacent vertebrae. *J Spinal Cord Med* 2020;43:39-45. <https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1432309>
- 8 Whyne CM, Hu SS, Workman KL, et al. Biphasic material properties of lytic bone metastases. *Ann Biomed Eng* 2000;28:1154-8. <https://doi.org/10.1114/1.1313773>
- 9 Wang X, Wang J, Liu Y, et al. Alterations in mechanical properties are associated with prostate cancer progression. *Med Oncol* 2014;31:876. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0876-9>
- 10 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* 2003;28:991-6. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000061987.71624.17>
- 11 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* 2003;28:652-60. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000051910.97211.BA>
- 12 Tschirhart CE, Nagpurkar A, Whyne CM. Effects of tumor location, shape and surface serration on burst fracture risk in the metastatic spine. *J Biomechanics* 2004;37:653-60. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2003.09.027>
- 13 Denaro L, Longo UG, Denaro V. Vertebroplasty and kyphoplasty: reasons for concern? *Orthop Clin North Am* 2009;40:465-471, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2009.05.004>
- 14 Whyne CM. Biomechanics of metastatic disease in the vertebral column. *Neurol Res* 2014;36:493-501. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000362>
- 15 Salvatore G, Berton A, Giambini H, et al. Biomechanical effects of metastasis in the osteoporotic lumbar spine: a finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:38. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1953-6>