



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

**COMPORTAMENTO BIOMECCANICO DEL TESSUTO OSSEO: DA
IMMAGINI DI TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA ALLE ANALISI AGLI
ELEMENTI FINITI**

Relatore: Prof. Chiara Giulia Fontanella

Laureando: Gualtiero Mura

Correlatore: Dott. Ilaria Toniolo

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea: 3 Luglio 2024

Indice

Indice	2
Indice delle figure	4
Abstract	7
Introduzione.....	8
1. Biomeccanica del tessuto osseo e diagnostica.....	11
1.1 Tessuto osseo.....	11
1.1.1 Rimodellamento osseo e adattamento osseo.....	13
1.1.2 Architettura ossea	16
1.1.3 Macrostruttura dell'osso	18
1.2 Articolazione dell'anca.....	28
1.3 Femore.....	30
1.3.1 Caratterizzazione meccanica del femore	33
1.3.2 Biomeccanica del femore nell'articolazione d'anca.....	37
1.4 Imaging.....	39
1.4.1 Tomografia Computerizzata	40
1.4.2 Calibrazione della macchina TC.....	43
2. Patologie e approcci terapeutici.....	46
2.1 Tumori	46
2.1.1 Tumori Ossei	48
2.1.2 Epidemiologia.....	51
2.1.3 Angiosarcoma.....	53
2.2 Chemioterapia.....	56
2.2.1 Effetti della chemioterapia sull'angiosarcoma	58
3. Materiali e Metodi	61
3.1 Descrizione dei dati	61
3.1.1 Caso di Studio.....	62
3.2 Formulazione Costitutiva	63
3.3 Descrizione della procedura	68
3.2.1 Processo di segmentazione delle immagini biomedicali	69
3.2.2 Modellazione ad Elementi Finiti	73
3.2.3 Analisi costitutiva del tessuto osseo	77
3.2.4 Simulazioni di prove di compressione.....	79

4. Risultati.....	81
4.1 Istogrammi delle Distribuzioni degli Hounsfield Unit	82
4.2 T-Test dei valori di Hounsfield	91
4.3 Istogrammi della Distribuzione del Modulo Elastico	97
4.4 Risultati prove di compressione meccanica.....	102
5. Discussione dei risultati.....	106
Conclusioni.....	110
Bibliografia.....	112

Indice delle figure

Figura 1 – [4] Ciclo di rimodellamento osseo	13
Figura 2 – [6] Tibia umana al microscopio, dove è possibile vedere l'osso corticale (Figura A) e Osso trabecolare (Figura B).....	18
Figura 3 - [8] Sezione di una diafisi, dove è possibile vedere Periostio ed Endostio.....	19
Figura 4 - [9] Periostio ed Endostio.....	20
Figura 5 - [10] Sezione dell'osso corticale.....	21
Figura 6 - [11] Curva tensione – deformazione di osso corticale e trabecolare	22
Figura 7 - [11] Curva tensione deformazione dell'osso corticale ottenuta da un test uniassiale di trazione fino a rottura.....	23
Figura 8 - [12] Gerarchia dell'osso trabecolare.....	24
Figura 9 - [10] Osso trabecolare	25
Figura 10 - [11] Curve tensione - deformazione dell'osso trabecolare dipendenti dalla densità apparente	26
Figura 11 - [14] <i>Articolazione dell'anca</i>	28
Figura 12 - [15] Immagine anatomica del femore.....	30
<i>Figura 13 - [17] Curva Carico-Spostamento ricavata registrando la forza applicata al campione e la sua deflessione.</i>	<i>35</i>
Figura 14 - [20] Fasi del Gait cycle, il ciclo della camminata; è diviso in 2 fasi principali: la fase di appoggio (stance phase) e la fase di oscillazione (swing phase).....	37
Figura 15 - [22] <i>Funzionamento della Tomografia Computerizzata</i>	<i>40</i>
<i>Figura 16 - [23] Tumore metastatico al polmone in TC. Andamento nel tempo delle metastasi polmonari nei pazienti con osteosarcoma. Metastasi polmonari con diametro superiore a 3 mm possono essere rilevate tramite TC. a. Rilevamento del nodulo metastatico al polmone. b. 4 mesi. c. 8 mesi. d. 12 mesi. e. 16 mesi.</i>	<i>42</i>
Figura 17 - [24] Fotografie ((a) e (b)) e immagine TC (c) del fantoccio di calibrazione utilizzato per ottenere le curve di conversione HU (unità Hounsfield)-to-LAC (coefficienti di attenuazione lineare). La base del fantoccio era fatta di "Solid Water", che ha una densità fisica (PD) di 1,017 g/cm ³ e una densità elettronica (ED) relativa all'acqua di 0,988. Sedici asticelle (quattro delle quali erano anche fatte di Solid Water e quindi indistinguibili dalla base del fantoccio sull'immagine TC) sono state inserite nella base del fantoccio secondo le istruzioni del produttore. Le asticelle con la densità più alta (freccia in (c)) e la più bassa (punta della freccia in (c)) sull'immagine TC corrispondono rispettivamente alla massa corticale (PD, 1,824 g/cm ³ ; ED, 1,696) e al polmone (PD, 0,29 g/cm ³ ; ED, 0,284).....	43
Figura 18 - [26] Confronto tra crescita cellulare sana e anomala.....	46
<i>Figura 19 - [27] Osteosarcoma, tumore caratterizzato dalla crescita anormale di tessuto osseo. Le cellule cancerogene sono simili agli osteblasti, le cellule adibite alla deposizione di nuovo tessuto osseo.</i>	<i>48</i>
Figura 20 - [30] Anatomia microscopica dell'angiosarcoma osseo: le cavità irregolari e disordinate sono riempite di sangue e delimitate da cellule atipiche altamente maligne che permeano diffusamente le trabecole ossee circostanti.....	53
Figura 21 - [30] Due diversi pazienti con angiosarcomi dei tessuti molli (a) e ossei (b, c). (a) Immagine MR assiale pesata in T2 in un maschio di 63 anni con angiosarcoma dei tessuti molli nella coscia destra. Mostra una massa grande, ben definita, lobulata, solida e eterogenea coinvolgente molti muscoli nel compartimento anteriore della coscia destra (frece bianche). Nessuna anomalia ossea sottostante. (b, c) Radiografia standard e immagine MR assiale pesata in T2 in un maschio di 29 anni con angiosarcoma del femore sinistro. La radiografia standard (b) del femore sinistro mostra una lesione litoide espansiva e ampia centrata nel collo femorale sinistro con frattura patologica e gonfiore dei tessuti molli associato. L'immagine MR assiale pesata in T2 dell'anca (c) mostra un tumore espansivo aggressivo di grandi dimensioni e eterogeneo nel femore prossimale sinistro con un coinvolgimento intramidollare esteso e frattura patologica, oltre a un'estensione nei tessuti molli circostanti (frece nere).....	54

Figura 22 - [31] Somministrazione dei farmaci chemioterapici	56
Figura 23 – [33] Danni della chemioterapia.....	57
Figura 24 - [37] <i>Scala semplificata degli Hounsfield Unit</i>	65
Figura 25 - Segmentazione del femore sano nel caso pre-chemioterapia usando 3D Slicer	70
Figura 26 - Segmentazione del femore malato nel caso pre-chemioterapia usando 3D Slicer. Il volume del femore malato risulta in verde, mentre in giallo è presente il volume specchiato e sovrapposto del femore sano.....	71
Figura 27 - A destra il volume del femore sano nel caso pre-chemioterapia esportato da 3D Slicer ed importato direttamente in Meshlab. A sinistra, invece, il femore sano dopo aver eseguito le operazioni la lisciatura.	72
Figura 28 - [39] <i>Flusso di lavoro tipico per l'analisi agli elementi finiti</i>	73
Figura 29 - Mesh del femore sano nel caso pre-chemioterapia, ottenuta tramite modellazione ad elementi finiti su Abaqus.	75
Figura 30 - <i>Mesh del femore malato nel caso pre-chemioterapia</i>	77
Figura 31 - Vista orthoslice della Mesh del femore sano, nel caso pre-chemioterapia, allineata alle immagini TC tramite l'utilizzo di Bonemat.....	78
Figura 32 - Vista orthoslice della Mesh del femore sano, nel caso pre-chemioterapia, le variazioni di intensità all'interno dell'osso sono visualizzate tramite una scala di colori che va dal blu al rosso. Le regioni dell'osso con minore rigidità, minore densità del tessuto, sono rappresentate con tonalità di blu, mentre le regioni con rigidità e densità più elevate sono evidenziate con tonalità di rosso.	78
Figura 33 - <i>Modello 3D del femore sano nel caso pre-chemioterapia, soggetto ai vincoli e con applicato il carico di compressione sulla testa del femore</i>	80
Figura 34 - [40] Hounsfield Unit ottenuti tramite scansioni TC.....	82
Figura 35 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso pre-chemioterapia. Sull'asse x è riportata la classe, cioè il range di valori di HU, mentre sull'asse y è rappresentata la frequenza o le occorrenze dei valori in ciascuna classe.	83
Figura 36 - La figura mostra invece la percentuale di distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente. Sull'asse x è riportata la classe o il range di valori di HU, mentre sull'asse y è rappresentata la frequenza in percentuale dei valori di ciascuna classe.	83
Figura 37 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso pre-chemioterapia. È possibile notare una diminuzione di occorrenze di valori di HU superiori ai 250, e un aumento di occorrenze nelle classi di valori inferiori.	85
Figura 38 - <i>La figura mostra la percentuale di distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente. È presente un incremento di 10 punti percentuale rispetto al lato sano, per le frequenze nella classe 0 – 50 e di un 15% per la classe 100 – 150</i>	85
Figura 39 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso post-chemioterapia.	87
Figura 40 - La figura mostra la distribuzione in percentuale dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso post-chemioterapia.	87
Figura 41 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso post-chemioterapia. È possibile notare un calo delle occorrenze degli HU nel range da 0 a 200.	89
Figura 42 - La figura mostra la distribuzione in percentuale dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso post-chemioterapia. Tramite i valori in percentuale risulta più apprezzabile la diminuzione di occorrenze rispetto al caso pre-chemioterapia.....	89
Figura 43 - Il grafico in figura mostra le occorrenze in relazione al modulo elastico del femore, espresso in megapascal (MPa). Nel range da 0 a 5000 MPa, si osserva una significativa concentrazione di occorrenze, che raggiunge il picco di 37.000, indicando una predominanza di valori di modulo elastico più bassi corrispondenti alla parte trabecolare e del midollo osseo.....	98
Figura 44 - Il grafico in figura è una sezione ingrandita della Figura 43, dove è possibile osservare meglio tra i 5000 e i 19000 MPa, una consistenza di occorrenze attorno a 1.700-2.000.....	98

Figura 45 - Dal grafico in figura si è osserva una concentrazione significativamente maggiore di occorrenze per valori elastici più bassi	99
Figura 46 - Nella sezione ingrandita è più apprezzabile il calo di occorrenze nel range di valori di modulo elastico corrispondenti alle regioni ossee, dove la consistenza si mantiene intorno alle 1200 occorrenze.	99
Figura 47 - La figura mostra la distribuzione delle occorrenze del lato sano nel caso post-chemioterapia ..	100
Figura 48 - La figura mostra una sezione ingrandita della Figura 47, dov'è possibile apprezzare un aumento significativo delle occorrenze nel range dai 16000 a 19000 MPa.	100
Figura 49 - Si osserva un elevato livello di occorrenze concentrate tra 0 e 700 MPa, con un picco di 110.000 occorrenze, indicando una prevalenza di valori di modulo elastico estremamente bassi.	101
Figura 50 - Rispetto al caso pre-chemioterapia, si registra un incremento delle occorrenze per valori di modulo elastico tra 4000 e 18000 MPa.	101
Figura 51 - Grafici delle tensioni principali minime delle sezioni dei due femori del caso pre-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Le tensioni principali minime qui mostrate rappresentano le direzioni e i punti di massimo rilassamento o allentamento del tessuto osseo. I due femori mostrano una risposta meccanica molto simile, è presente in entrambi una zona maggiormente sollecitata a compressione intorno al collo del femore, che si estende verso il basso, in un range di valori tra 10Mpa e 20Mpa.	102
Figura 52- Grafici delle tensioni principali minime delle sezioni dei due femori del caso pre-chemioterapia con tutto il carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Il carico di compressione sotto il collo del femore incrementa notevolmente, con valori di compressione che raggiungono i circa 36 MPa nel lato sano e i Circa 32MPa nel lato malato.	103
Figura 53 - Grafici delle deformazioni principali massime delle sezioni dei due femori nel caso pre-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Le deformazioni principali massime indicano le aree del femore che subiscono la massima estensione sotto carico. Si può notare un'area azzurra di minima estensione nella testa del femore dovuta alla distribuzione uniforme del carico su questa zona. Tra la testa del femore e il gran trocantere si espande un'area rossa, indicando delle deformazioni maggiori, più estese nel femore malato.	103
Figura 54 - <i>Grafici delle Tensioni minime delle sezioni dei due femori del caso post-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti degli sforzi di compressione maggiori rispetto al caso pre-chemioterapia, per entrambi i lati, con zone di compressione che raggiungono i 43Mpa nel lato sano, e i 47 Mpa nel lato malato. Il femore malato presenta degli stress di compressione leggermente superiori.</i>	104
Figura 55 - Grafici delle Tensioni minime delle sezioni dei due femori del caso post- chemioterapia con tutto il carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti degli sforzi di compressione maggiori rispetto al caso pre-chemioterapia, per entrambi i lati, con zone di compressione che raggiungono i 99 MPa sia nel lato sano che nel lato malato.....	104
Figura 56 - Grafici delle deformazioni massime delle sezioni dei due femori del caso post-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti delle deformazioni maggiori. In questo caso sono presenti delle zone di maggiore deformazione a causa del carico applicato, sempre nella zona tra la testa femorale e il gran trocantere. È presente una zona con maggiori deformazioni più estesa nel femore malato, con dei picchi di intensità molto più estesi e superiori rispetto al femore sano. La situazione del femore malato, come si vede dall'immagine, è complessivamente peggiore rispetto al femore sano, ed entrambi i lati presentano valori di deformazioni superiori dopo la chemioterapia.	105

Abstract

La presente tesi si propone di sviluppare una procedura innovativa per la caratterizzazione affidabile della meccanica del tessuto osseo, considerando la sua eterogeneità e il comportamento anisotropo.

Le proprietà elastiche dell'osso variano significativamente con la scala di osservazione, la posizione anatomica e l'orientamento, presentando una grande variabilità anche all'interno della stessa struttura ossea.

L'approccio metodologico utilizzato, definito come modellazione computazionale (Computational Modeling), tiene conto di questi fattori, e sfrutta i dati di Tomografia Computerizzata (TC) in vivo per generare modelli solidi virtuali degli elementi ossei. Questi modelli permettono di riflettere accuratamente la risposta ai carichi del tessuto osseo grazie alle variabili meccaniche che sono state ricavate a partire dai valori di Hounsfield specifici di quel paziente, ottenuti appunto dai dati TC.

Attraverso la creazione di mesh a elementi finiti e l'assegnazione delle proprietà specifiche del tessuto, si mira a sviluppare una rappresentazione computazionale accurata e predittiva del comportamento meccanico dell'osso.

La procedura è stata testata su un caso di studio relativo a un paziente affetto da un angiosarcoma localizzato nella regione del femore, di cui sono state ottenute i dati di TC prima e dopo la chemioterapia, sia del lato affetto dal tumore che di quello sano. L'obiettivo è analizzare l'effetto del tumore e della chemioterapia sulle proprietà meccaniche dell'osso e valutare l'efficacia della procedura proposta. I risultati ottenuti forniscono un quadro dettagliato dell'impatto della malattia sulle caratteristiche meccaniche del tessuto osseo e dimostrano l'utilità e l'efficacia dell'approccio metodologico utilizzato.

Introduzione

L'analisi agli elementi finiti (FE) è un potente strumento computazionale che ha rivoluzionato lo studio del comportamento meccanico delle strutture biologiche, aprendo nuove prospettive nel campo della biomeccanica ortopedica. Questa metodologia consente di modellare e analizzare virtualmente il comportamento di sistemi complessi, come simulare il comportamento di ossa, tessuti e dispositivi ortopedici in vari scenari, fornendo una comprensione dettagliata delle sollecitazioni, delle deformazioni e delle interazioni meccaniche.

Nel 1972 Brekelmans utilizzò per la prima volta un modello a elementi finiti (FE) per investigare gli stress che agiscono su un osso umano sotto l'azione di carichi fisiologici. Da allora, l'uso dell'analisi agli elementi finiti è stato adottato sempre più nella biomeccanica ortopedica. [1]

La maggior parte degli studi si concentra su considerazioni biomeccaniche generali riguardanti i campi di stress fisiologici o patologici indotti nelle ossa, sia intatte che trattate chirurgicamente. In questi scenari, i modelli a elementi finiti spesso si basano su un'anatomia generica o media, fornendo conclusioni di portata generale.

Volendo applicare questa metodologia da sola, si presentavano in campo clinico vari limiti, i principali riguardavano l'uso della tomografia computerizzata (TC) in vitro, la caratterizzazione isotropica del tessuto o l'identificazione delle direzioni anisotrope basate sulle caratteristiche geometriche e la mancanza di automatismo.

Tuttavia, è possibile risolvere molti di questi limiti grazie all'implementazione di algoritmi automatici. Infatti, questi algoritmi permettono di studiare l'anatomia specifica di un paziente, interpretando automaticamente la geometria della struttura ossea e identificando le proprietà del tessuto osseo dalle immagini biomediche, ottenendo un modello appunto paziente specifico.

L'uso di questi algoritmi, fornisce tutte le informazioni necessarie a caratterizzare con elevata precisione e con una descrizione accurata le proprietà materiali costitutive. Questi modelli sono sempre più richiesti per applicazioni in tempo reale, pianificazione pre-intervento e valutazione dell'efficacia di molte procedure chirurgiche, specialmente in ortopedia. Sebbene siano stati proposti procedimenti per la modellazione a elementi finiti specifica per il paziente in varie pubblicazioni scientifiche, ulteriori studi risultano necessari per sviluppare strumenti clinici affidabili e accurati.

Nonostante queste sfide, c'è un interesse crescente nel portare l'analisi agli elementi finiti più vicino all'applicazione clinica. Le prime applicazioni in questo ambito includono modelli FE specifici del paziente per supportare l'interpretazione dei risultati clinici negli studi di follow-up. Inoltre, si stanno esplorando nuove possibilità, come l'identificazione del regime di carico post-operatorio più adatto per ciascun paziente o il supporto nella pianificazione pre-operatoria.

In questo contesto, Diventa sempre più importante sviluppare algoritmi automatizzati che rendano più efficiente e accurata la creazione dei modelli FE personalizzati, aprendo nuove frontiere nell'ortopedia moderna e migliorando significativamente la qualità dell'assistenza ai pazienti.

La procedura trattata in questo lavoro di tesi si pone l'obiettivo di rispondere a questa esigenza, consentendo una caratterizzazione affidabile della meccanica del tessuto osseo, prendendo in considerazione la sua eterogeneità tramite un modello isotropo eterogeneo.

Le proprietà elastiche dell'osso mostrano infatti una variazione significativa con la scala di osservazione, la posizione anatomica e l'orientamento. È presente una grande variabilità delle proprietà meccaniche, anche nella stessa struttura ossea. Il comportamento del tessuto osseo è stato oggetto di numerosi studi sperimentali, che hanno impiegato test di carico uniassiale, nano-indentazione e misurazioni ad ultrasuoni. In particolare, le tecniche ad ultrasuoni hanno permesso di caratterizzare sia i moduli elastici che le direzioni principali del materiale osseo corticale umano, superando le semplificazioni derivanti dall'analisi puramente geometrica della struttura ossea.

L'approccio metodologico trattato è definito come modellazione computazionale o Computational Modeling, che si basa sull'utilizzo di dati di tomografia computerizzata (TC) in vivo per generare modelli solidi virtuali degli elementi ossei considerati, che riflettono verosimilmente la risposta ai carichi di quel tessuto osseo. Attraverso la creazione di mesh a elementi finiti e l'assegnazione delle proprietà del tessuto, si mira a sviluppare una rappresentazione computazionale accurata e predittiva del comportamento meccanico dell'osso.

La procedura è stata testata su un caso di studio relativo a un paziente affetto da un tumore osseo, specificatamente un angiosarcoma localizzato nella regione del femore. L'obiettivo è quello di analizzare l'effetto di questo tumore sulle proprietà meccaniche dell'osso e valutare l'efficacia della procedura.

Si sceglie di partire dai dati di tomografia computerizzata in quanto è ben noto che le immagini TC possano fornire informazioni quantitative abbastanza accurate sulla geometria ossea poiché il coefficiente di attenuazione del tessuto osseo è molto più elevato rispetto a quello dei tessuti molli circostanti, risultando in margini ben contrastati. Inoltre, è stato dimostrato che i numeri riportati nelle immagini TC possono essere correlati alle proprietà meccaniche dei tessuti ossei, questo perché oltre alla geometria della struttura ossea ottenibile da queste immagini tramite il processo di segmentazione, vengono anche estratti gli Hounsfield Units (HU), che dipendono dai coefficienti di attenuazione dei raggi X e dalla densità del materiale: un insieme locale di valori HU può riflettere l'organizzazione strutturale non uniforme del tessuto osseo.

Nello specifico di una scansione TC con una risoluzione adeguata, nell'ordine di alcune decine di micrometri, è possibile di rilevare l'esatta organizzazione microstrutturale, la presenza di canali di vascolarizzazione nella matrice ossea e l'architettura osteonica/trabecolare attraverso l'esame dei valori di grigio e dei valori HU. Un approccio di microTC permetterebbe di fornire il quadro ottimale per l'identificazione delle proprietà anisotrope dell'osso. Tuttavia, scansioni dell'ordine dei micrometri non sono praticabili per l'analisi di un'intera struttura ossea in un contesto clinico in tempo reale, a causa dei rischi associati alla microTC, della grande mole di dati e dei tempi di elaborazione eccessivi.

Nonostante una minore precisione, la procedura proposta si basa su dati ottenuti da scansioni TC con una risoluzione su scala di meso-struttura, che comunque possono fornire informazioni sull'anisotropia del tessuto osseo. A partire dai dati ottenuti dalle immagini biomedicali, è possibile la generazione diretta della mesh volumetrica, processo che nonostante le sfide, offre anche

opportunità uniche per garantire una descrizione geometrica più realistica e accurata del dominio computazionale.

Nello specifico, quando si lavora con geometrie dalla struttura non regolare come quella del femore, si costruiscono delle mesh non strutturate, dove le facce degli elementi non sono allineate con gli assi della TC né con i confini tra tessuti ossei, rendendo impossibile il mapping manuale delle proprietà materiali sugli elementi finiti. Pertanto, è necessario adottare un approccio più sofisticato:

Se viene modellato un osso generico o medio, le proprietà meccaniche dei diversi tessuti ossei di solito derivano dai valori medi riportati in studi sperimentali pubblicati. Al contrario, quando si considera un modello specifico del soggetto, come nel caso di questa procedura, le proprietà meccaniche dovrebbero derivare dai dati della TC. È stato dimostrato che la distribuzione dello stress di un osso è fortemente correlata alla distribuzione delle proprietà meccaniche nel tessuto osseo.

Quindi, in linea di principio è possibile derivare la distribuzione non omogenea delle proprietà del tessuto dai dati della TC e tener conto in qualche modo di tale distribuzione nel modello a elementi finiti specifico del soggetto.

Questo passaggio viene svolto nella procedura trattata in questo lavoro tramite l'implementazione del codice open source BONEMAT, che determina tutti i punti di campionamento della TC che cadono all'interno del volume dell'elemento e assegna all'elemento la media di questi valori.

È però di estrema importanza valutare l'accuratezza dei metodi utilizzati per generare tali modelli, poiché non è possibile verificare direttamente i risultati previsti da tali modelli.

Anche trascurando l'accuratezza intrinseca con cui il modello a elementi finiti è risolto numericamente, un modello a elementi finiti specifico del soggetto può essere influenzato da varie potenziali fonti di inesattezza o approssimazione in quanto:

- Le condizioni al contorno applicate al modello potrebbero non riprodurre accuratamente le forze articolari, legamentose e muscolari che agiscono su un segmento osseo;
- Le leggi costitutive utilizzate per modellare il comportamento meccanico dei tessuti ossei potrebbero non essere adeguate o i loro parametri potrebbero non essere accuratamente identificati;
- La mesh a elementi finiti potrebbe essere topologicamente inaccurata, nel senso che la geometria dell'osso potrebbe essere inaccuratamente derivata dai dati della TC;
- La mesh a elementi finiti potrebbe essere topologicamente mal condizionata, cioè la forma degli elementi potrebbe essere così distorta che l'accuratezza numerica del modello sia ridotta.

Mentre i primi due aspetti sono stati ampiamente investigati in studi precedenti, l'ultima fonte di errore è stata studiata solo in vitro e con riferimento a un particolare segmento osseo.

Durante questo lavoro di tesi sono state eseguite delle applicazioni specifiche della metodologia sulle strutture del femore sano e malato, nei casi pre-chemioterapia e post-chemioterapia, del paziente preso come caso di studio, per valutare le potenzialità della procedura.

1. Biomeccanica del tessuto osseo e diagnostica

1.1 Tessuto osseo

Le ossa del corpo umano sono dei tessuti connettivi duri che costituiscono la componente principale di quasi tutti i sistemi scheletrici negli animali vertebrati adulti, che determina la forma e le dimensioni del corpo, garantendo un supporto strutturale e partecipando attivamente a molteplici funzioni vitali.

L'osso è una struttura dinamica composta sia da tessuti viventi, come cellule ossee, cellule adipose e vasi sanguigni, ma anche da materiali non viventi, tra cui acqua e minerali. Le funzioni delle ossa sono diverse e vitali nei vertebrati, fornendo un telaio per il corpo, supportandolo e conferendogli forma. Agiscono anche come superficie per l'attacco dei muscoli e come leve, consentendo molti movimenti complessi.

Molte ossa hanno anche il compito di proteggere gli organi interni più morbidi, un esempio sono le ossa del cranio che proteggono il cervello, o le costole che formano una gabbia intorno ai polmoni e al cuore. Questo ruolo di protezione meccanica è intrinseco al sistema scheletrico e sottolinea la sua importanza nell'assicurare l'integrità degli organi vitali.

Oltre a queste funzioni strutturali e meccaniche, le ossa partecipano anche alla fisiologia del corpo, immagazzinando calcio, un minerale essenziale per l'attività delle cellule nervose e muscolari. Il midollo osseo, il nucleo molle dell'osso, è il sito di formazione dei globuli rossi, di alcuni globuli bianchi e delle piastrine del sangue. [2]

Il sistema scheletrico, composto da ossa, articolazioni e legamenti, rappresenta la componente passiva del sistema locomotore, svolgendo i ruoli precedentemente citati di struttura solida che sostiene e protegge il corpo umano.

Il sistema scheletrico si integra in modo sinergico con il sistema locomotore attivo, costituito dai muscoli scheletrici, per facilitare movimenti complessi e mantenere l'equilibrio biomeccanico. Questa connessione può essere adeguatamente descritta attraverso il concetto di sistema di leve, una interpretazione biomeccanica dei meccanismi di leva e molla.

Le ossa e i muscoli operano in coordinazione per consentire una gamma diversificata di movimenti, garantendo al contempo la stabilità strutturale e la protezione degli organi interni.

La sinergia tra il sistema scheletrico e il sistema locomotore è essenziale per la funzionalità quotidiana e la mobilità umana. Le ossa forniscono un supporto strutturale, mentre le articolazioni agiscono come punti di snodo e i muscoli generano la forza necessaria per il movimento.

[2] Esaminando più da vicino la struttura complessiva dello scheletro umano maturo, composta da 206 ossa circa, emerge una suddivisione significativa in due parti distinte:

- Lo Scheletro Assile: questo sottosistema, costituito da 80 ossa, ha come ruolo quello di fornire un nucleo centrale di supporto e protezione. Include la colonna vertebrale, la testa e la gabbia toracica. La colonna vertebrale, formata da vertebre interconnesse, assicura la stabilità strutturale e la flessibilità necessarie per una postura eretta e il movimento coordinato. La testa

- ospita il cranio, che protegge il cervello, mentre la gabbia toracica avvolge e protegge gli organi vitali del torace, svolgendo un ruolo essenziale nella protezione polmonare e cardiaca.
- Lo Scheletro Appendicolare: questo secondo sottosistema è composto da 126 ossa, rappresentando il 14% del peso totale del corpo. La sua funzione principale è facilitare la mobilità e consentire movimenti coordinati. Gli arti superiori e inferiori, insieme alle cinture che li collegano al tronco, costituiscono questa parte dello scheletro. Gli arti superiori, composti da clavicole, scapole, braccia, avambracci e mani, consentono una vasta gamma di movimenti, dal sollevamento all'articolazione fine. Gli arti inferiori, comprendenti bacino, cosce, gambe e piedi, forniscono la base per la locomozione e il supporto durante il movimento. Le cinture, come la cintura pelvica e la cintura scapolare, svolgono un ruolo chiave nel collegare gli arti al tronco, contribuendo alla stabilità durante il movimento.

1.1.1 Rimodellamento osseo e adattamento osseo

Nel XIX secolo, le indagini condotte da Mayer, Culman e Wolff [3] hanno portato alla luce la correlazione esistente tra la struttura interna dell'osso e la distribuzione di stress e deformazioni al suo interno. Tale dipendenza è formalizzata nella legge di Wolff, la quale postula che l'osso possa adattarsi, variando dimensioni, forma e struttura, in risposta alle richieste meccaniche a cui è sottoposto. Durante l'intero corso della vita umana, il tessuto osseo subisce un continuo processo di rimodellamento e adattamento osseo per rispondere alle richieste biomeccaniche e funzionali del corpo.

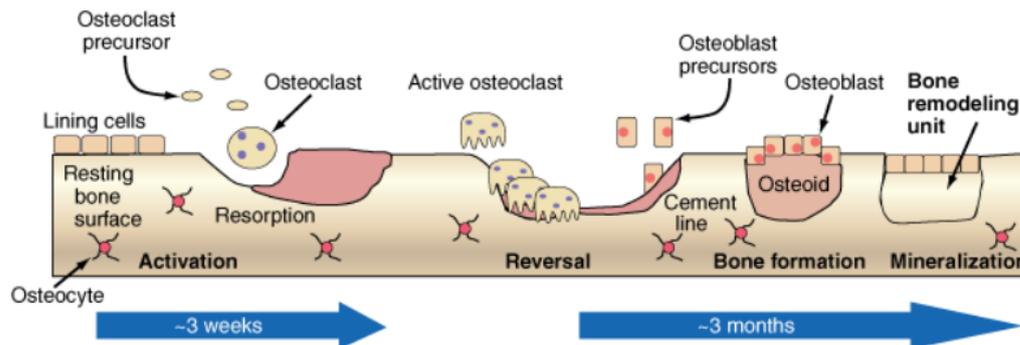


Figura 1 – [4] Ciclo di rimodellamento osseo

Questi processi fisiologici sono fondamentali per il mantenimento della salute e dell'integrità delle strutture ossee e si manifestano attraverso una serie di eventi dinamici, tra cui crescita, consolidamento, indebolimento, mineralizzazione, demineralizzazione, assorbimento e riassorbimento. [2]

Essi riflettono la capacità dell'osso di adattarsi alle condizioni meccaniche prevalenti:

- **Rimodellamento Osseo**, è il processo continuo di formazione di nuovo tessuto osseo da parte degli osteoblasti e di riassorbimento del tessuto osseo esistente da parte degli osteoclasti. Si tratta di un processo dinamico che mantiene un delicato equilibrio tra la formazione e il riassorbimento osseo che permette l'adeguato sviluppo e il mantenimento della struttura ossea. [2]

Per cui un osso sottoposto ad un carico che eccede i parametri biomeccanici sopportabili dalla sua struttura attuale indurrà in quell'osso un processo di rimodellamento delle trabecole funzionale ad una maggiore sopportabilità del carico e quindi osteoaddensamento. Al contrario un osso sottoposto a pochi sforzi percepirà una minor tensione sulle "strutture-sensori" (osteociti, collagene peri-osteone) ed avvierà così un rimodellamento volto ad un maggior "riassorbimento osseo", dato che l'attuale struttura è percepita come uno "spreco" di matrice ossea, visti i lievi carichi cui è sottoposto. [5]

Il complesso processo di rimodellamento osseo si articola attraverso cicli che coinvolgono il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti e la successiva deposizione orchestrata dagli osteoblasti (Figura 1). Tali cicli sono eseguiti da unità multicellulari specializzate chiamate "Bone Multicellular Units" (BMU), numerose BMU operano in specifiche aree ossee seguendo una sequenza precisa di fasi che possono essere sintetizzate come segue:

- o Attivazione: fase che inizia in risposta a stimoli variabili, come stimoli meccanici, ormonali o stress diretti. In risposta a tali stimoli, gli osteociti possono subire apoptosi (morte cellulare controllata) o rilasciare fattori di crescita, e si avvia così il processo di rimodellamento come risposta adattiva all'ambiente circostante.

- Riassorbimento: fase della durata di circa 30-40 giorni, coinvolge invece gli osteoclasti, ed è caratterizzata dal riassorbimento dell'osso esistente. Nel caso dell'osso spugnoso, gli osteoclasti agiscono sulla superficie trabecolare rivestita da endostio, formando lacune di Howship all'interno delle quali i capillari trasportano le cellule osteoprogenitrici. Nell'osso compatto, gli osteoclasti scavano un tunnel conico con pareti rivestite da cellule osteoprogenitrici trasportate all'interno del cono dai capillari. Lo scopo è quello di creare nuovi spazi che verranno successivamente riempiti con nuovo tessuto osseo.
- Inversa: fase dalla durata di circa nove giorni, comporta l'apoptosi degli osteoclasti e la differenziazione delle cellule osteoprogenitrici in osteoblasti, che contribuiranno alla deposizione di nuovo tessuto osseo. Si preparano le basi per la successiva fase di ossificazione.
- Ossificazione: ultima fase, con una durata di tre-quattro mesi, coinvolge la formazione dell'osteoido, una matrice extracellulare ricca di collagene, da parte degli osteoblasti. Successivamente alla formazione di osteoido avviene la formazione del tessuto osseo tramite due modalità:
 - Ossificazione intramembranosa, la matrice osteoido subisce il processo di calcificazione, incorporando sali minerali come calcio e fosforo, rendendo la matrice ossea più dura e rigida. Durante questa fase, si sviluppano le trabecole ossee, che costituiscono la struttura scheletrica primaria all'interno della membrana mesenchimale.
L'ossificazione intramembranosa può coinvolgere anche la formazione di centri di ossificazione secondaria nelle trabecole ossee già formate, portando a una maggiore crescita e complessità dell'osso.
La mineralizzazione dell'osteoido senza passare per una fase cartilaginea permette quindi la creazione di una struttura estremamente resistente alla compressione e adatta alla funzione di sostegno dello scheletro, è il processo tipico per la formazione di ossa piatte come il cranio.
 - Ossificazione endocondrale, differentemente dalla precedente modalità, si passa da un modello cartilagineo preesistente ad un tessuto osseo. La cartilagine inizialmente formata si calcifica, e gli osteoblasti, provenienti dal periostio, producono l'osteoido. Questo tessuto ricco di collagene subisce la mineralizzazione, cioè i minerali di calcio e fosforo si combinano con le fibre di collagene già presenti nell'osteoido, permettendo la formazione di nuovo osso, e conferendo a quest'ultimo la sua caratteristica rigidità e resistenza. Questa modalità è comune nella formazione delle ossa lunghe, come femori e omeri.
- **Adattamento Osseo**, si indica la capacità dell'osso di modificare la sua struttura in risposta a stimoli esterni, come lo stress meccanico o la pressione. L'adattamento osseo coinvolge anche il concetto di meccanotrasduzione, dove le forze meccaniche si traducono in segnali biologici che influenzano la formazione o il riassorbimento osseo. Forze applicate all'osso, come il peso corporeo, l'attività fisica e altri carichi meccanici stimolano i processi cellulari al suo interno. La direzione del carico influisce sull'adattamento osseo, in quanto l'osso può adattarsi aumentando ad esempio la densità ossea nella direzione di applicazione del carico per

aumentare la resistenza. Questo processo di adattamento avviene gradualmente nel tempo. I cambiamenti strutturali dell'osso richiedono settimane o mesi per diventare evidenti.

La teoria della trasformazione interna suggerisce che la densità del tessuto osseo subisca variazioni in relazione allo stress applicato. L'aumento del carico induce un processo di assorbimento e rafforzamento interni, con conseguente aumento della densità ossea. In parallelo, la teoria della rimodellazione interna enfatizza i cambiamenti dimensionali dell'osso derivanti dall'assorbimento e dal deposito di materiale osseo sulla sua superficie esterna.

L'adattamento osseo all'ambiente esterno è sostenuto dalla teoria di Fung, la quale stabilisce una connessione tra qualsiasi modifica nella struttura dei tessuti degli organismi viventi e il processo metabolico. Una comprensione accurata dei processi di crescita e delle modifiche nelle strutture ossee richiede una valutazione approfondita degli stati di stress e deformazione del corpo durante fasi cruciali come la crescita, l'atrofia e i processi di guarigione.

L'osservazione dei processi di rimodellamento osseo, con particolare attenzione alle dinamiche chimiche e mecano-elettriche, suggerisce che le attività delle cellule ossee, quali gli osteoblasti e gli osteoclasti, giocano un ruolo fondamentale. L'equilibrio tra tali cellule influenza direttamente lo stato dell'osso, mentre l'effetto mecano-elettrico sembra contribuire alla regolazione di questo equilibrio. Evidenze sperimentali confermano che lo stress meccanico genera un potenziale elettrico, suggerendo un parallelismo con il legame dell'acqua nei proteoglicani del tessuto cartilagineo. L'effetto piezoelettrico, in questo contesto, agisce sull'attrazione o respingimento di ioni di calcio e altri elementi, determinando il loro riarrangiamento. In virtù di stress ricorrenti, si verifica un impatto sulla concentrazione di calcio, intensificando le reazioni chimiche.

1.1.2 Architettura ossea

Le dipendenze fisiologiche e metaboliche nel corpo hanno un'influenza significativa sulle caratteristiche biomeccaniche del tessuto osseo, di cui le ossa sono principalmente composte.

Il tessuto osseo, si compone essenzialmente di tre componenti:

- Componente Organica (Matrice Ossea), questa componente è formata da un'impalcatura di fibre proteiche, principalmente collagene. Questa matrice conferisce all'intera struttura ossea coesione, elasticità e resistenza. Il collagene prevalente nell'osso costituisce una rete ramificata e ordinata di fibre di tipo I. Nonostante le similitudini con le fibre di collagene di tipo I presenti in molti tessuti connettivi, la sua struttura molecolare all'interno dell'osso è atipica: i legami interni tra le fibrille componenti sono più robusti e chimicamente inerti, mentre gli spazi trasversali tra le molecole di collagene all'interno di ciascuna fibrilla sono più ampi, consentendo un maggiore deposito di minerali. La presenza limitata di collagene di tipo V suggerisce un possibile ruolo nella regolazione della formazione delle fibrille.

La matrice organica dell'osso contiene piccole quantità di diverse macromolecole associate alle fibre di collagene e che circondano i cristalli ossei. Queste molecole, prodotte dagli osteoblasti e dai giovani osteociti, comprendono osteonectina, osteocalcina, i proteoglicani ossei, le glicoproteine ossee, vari fattori di crescita, oltre a proteasi e inibitori di proteasi, spesso in forma latente.

Queste molecole rappresentano circa il 90% della componente proteica dell'osso e forniscono a quest'ultimo flessibilità e resistenza, prevenendo la sua fragilità.

Le fibre di collagene contribuiscono notevolmente alla resistenza meccanica coesiva dell'osso e anche alla sua tenacità (riflessa nell'energia necessaria per rompere un osso).

- Componente Inorganica o Minerale, questa componente è costituita principalmente insieme a magnesio e altri elementi, da cristalli di sali di calcio e fosforo, noti come idrossiapatite, che costituisce circa il 70% della componente minerale dell'osso. Questi microcristalli conferiscono durezza e gran parte della rigidità dell'osso, rendendolo facilmente visibile nelle radiografie. (L'osso deve essere mineralizzato al 50% per essere visibile nelle radiografie prodotte con un normale apparecchio a raggi X).

I cristalli ossei sono estremamente piccoli, con una struttura simile a sottili lastre o foglie. Fino a due terzi del contenuto minerale dell'osso si trova all'interno dei fibrilli di collagene, strettamente impilati, con i loro assi lunghi quasi paralleli ai fibrilli. La formazione dei cristalli inizia probabilmente nei vuoti tra le singole molecole di collagene. Gli spazi stretti tra i cristalli contengono acqua e macromolecole organiche.

Gli ioni principali nel minerale osseo includono calcio, fosfato, idrossile e carbonato. Gli ioni meno numerosi sono citrato, magnesio, sodio, potassio, fluoro, cloruro, ferro, zinco, rame, alluminio, piombo, stronzio, silicio e boro, molti dei quali sono presenti solo in tracce. Gli ioni fluoro possono sostituire gli ioni idrossile, e il carbonato può sostituire gli ioni idrossile o fosfato. Gli "ioni cationi del Gruppo IIA", come radio, stronzio e piombo, possono facilmente sostituire il calcio e sono quindi noti come cationi ricercati dall'osso. La loro presenza nell'osso, specialmente vicino al midollo osseo emopoietico, dove possono essere radioattivi o chimicamente tossici, può causare malattie e caratteristiche apparenze nelle radiografie.

Questi minerali vengono depositati tra le fibre della matrice ossea, conferendo all'osso la sua caratteristica rigidità e robustezza.

La presenza di questi sali minerali è ciò che rende l'osso duro, compatto e resistente agli urti e agli sforzi meccanici, distinguendolo dagli altri tessuti del corpo umano. La composizione chimica dell'osso riflette il continuo processo di rimodellamento che avviene per adattarsi alle esigenze funzionali del tessuto e dell'omeostasi minerale.

- Componente Cellulare, forma insieme alla componente organica il 35% del totale, similmente a qualsiasi altro tessuto, l'osso è popolato da tre tipi principali di cellule: gli osteoblasti, responsabili della formazione e deposizione di nuovo tessuto osseo; gli osteoclasti, incaricati della distruzione e del riassorbimento dell'osso vecchio; e gli osteociti, che presumibilmente svolgono un ruolo nella regolazione autonoma di questi processi:
 - Osteoblasti, emergono come attori principali nella fase iniziale del ciclo di formazione ossea. Queste cellule sono responsabili della sintesi e della deposizione di nuove matrici ossee, contribuendo significativamente alla costruzione e allo sviluppo della struttura ossea. La loro funzione è particolarmente evidente nelle fasi di crescita, riparazione e ristrutturazione dell'osso, dimostrando un ruolo chiave nella modellazione attiva del tessuto osseo.
 - Osteoclasti, contrariamente agli osteoblasti, si specializzano nel processo di riassorbimento osseo. Queste cellule possiedono la straordinaria capacità di dissolvere e rimuovere il tessuto osseo preesistente. Il loro contributo diventa fondamentale per la regolazione dell'omeostasi minerale, orchestrando con precisione il riassorbimento osseo per mantenere l'equilibrio dei minerali nel corpo, in particolare del calcio.
 - Osteoblasti Maturi, derivati dagli osteociti, rappresentano la fase conclusiva del ciclo vitale degli osteoblasti. Una volta che gli osteoblasti hanno completato il loro ruolo nella formazione ossea, alcuni si differenziano in osteociti. Queste cellule, immerse nella matrice ossea, giocano un ruolo essenziale nella percezione dello stress meccanico e nella regolazione delle attività cellulari correlate alla risposta biomeccanica dell'osso. La loro presenza è cruciale per il mantenimento quotidiano dell'integrità strutturale dell'osso.

L'interazione dinamica tra gli osteoblasti, gli osteoclasti e gli osteoblasti maturi forma un equilibrio che assicura una crescita adeguata, il mantenimento e l'adattamento continuo della struttura ossea.

La combinazione di queste componenti rende quindi l'osso un materiale composito, relativamente duro e al contempo leggero, con una resistenza compressiva relativamente alta ma una scarsa resistenza a trazione. Benché essenzialmente fragile, la presenza della componente organica garantisce un grado significativo di elasticità.

1.1.3 Macrostruttura dell'osso

Le componenti precedentemente citate si dispongono a formare, al livello della macrostruttura, due tipi diversi di osso: l'**osso corticale** (o osso compatto) e l'**osso trabecolare** (o spugnoso).

A rivestire queste componenti ci sono le membrane ossee: **periostio ed endostio**.

La struttura scheletrica è composta approssimativamente per l'80% da osso corticale, prevalentemente nelle ossa periferiche, e per il 20% da osso trabecolare, principalmente all'interno dello scheletro assiale. Queste percentuali variano in base alla localizzazione scheletrica, riflettendo le esigenze di supporto meccanico di ciascuna regione. [2]

Alla base della formazione di questi due tipi di osso ci sono le lamelle, dei sottili strati di fibre di collagene e cristalli di idrossiapatite che conferiscono resistenza e durezza all'osso. In base alla disposizione delle lamelle, a livello microscopico, si ottiene uno dei due tipi di osso.

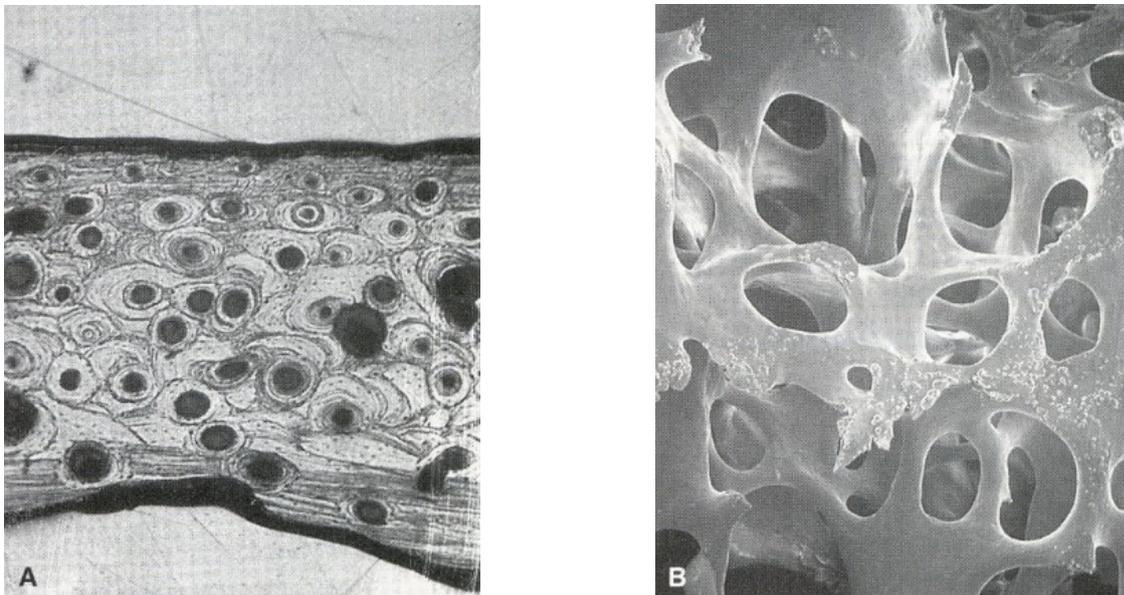


Figura 2 – [6] Tibia umana al microscopio, dove è possibile vedere l'osso corticale (Figura A) e Osso trabecolare (Figura B).

L'osso compatto si trova di solito nella parte esterna o corticale delle ossa mature, dove è importante per determinarne la resistenza e fornire superfici articolari rigide (Figura 2A). Lo spessore e l'architettura corticale variano tra le ossa e all'interno di esse, diminuendo generalmente con l'età degli adulti. L'osso spugnoso o trabecolare fornisce supporto alla corticale riducendone il peso (Figura 2B). Nonostante costituisca una minoranza del tessuto scheletrico totale, l'osso trabecolare subisce un maggior ricambio osseo a causa della sua maggiore area superficiale totale rispetto all'osso corticale.

La presenza di un grande canale midollare centrale nelle ossa lunghe contribuisce anche a ridurre il peso. Gli spazi all'interno delle ossa forniscono posizioni comode e sicure per lo stoccaggio di tessuti ematopoietici e grasso.

Le proporzioni di osso compatto e osso spugnoso variano tra le ossa e all'interno di esse. Generalmente, una corticale spessa è necessaria per fornire resistenza alla flessione, ad esempio nella metà della diafisi di un osso lungo. L'osso spugnoso fornisce resistenza alla compressione ed è abbondante nelle epifisi delle ossa lunghe e nei corpi vertebrali della colonna vertebrale. Nelle ossa piatte come le costole, l'interno è uniformemente spugnoso, e l'osso compatto forma la superficie. Le

cavità interne sono di solito riempite con midollo, rosso ematopoietico o giallo adiposo, a seconda dell'età e del sito. Tuttavia, in alcune ossa del cranio, come il processo mastoideo dell'osso temporale e i seni paranasali dell'osso frontale, mascellare, sfenoide ed etmoide, molte delle cavità interne sono riempite d'aria, cioè sono variabilmente pneumatizzate.

1.1.3.1 Membrane ossee

La superficie esterna dell'osso è rivestita da uno strato noto come periostio, una membrana connettivale caratterizzata da una densa rete di fibre di collagene. [7]

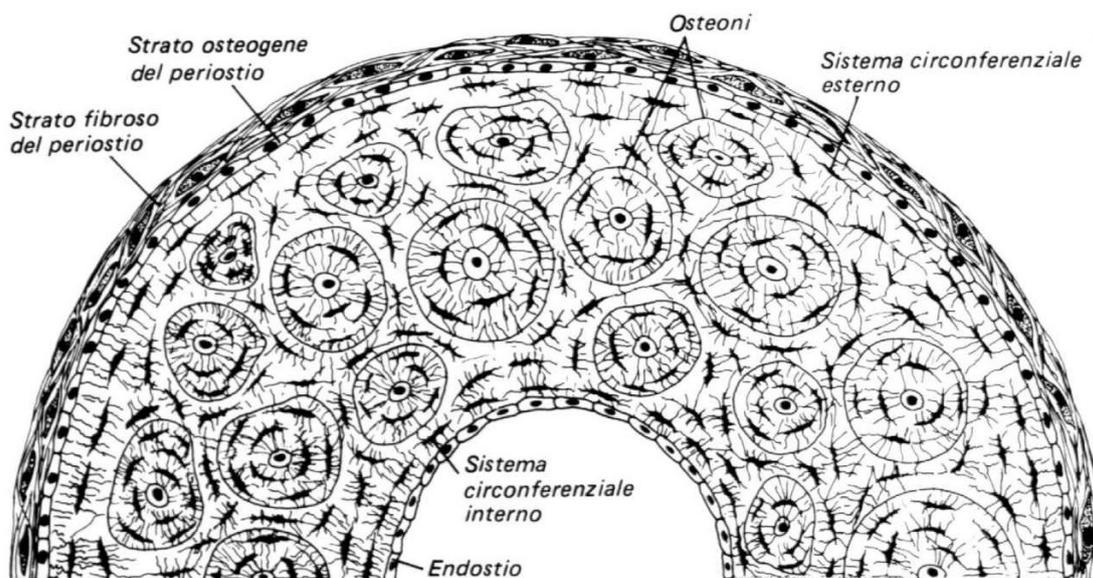


Figura 3 - [8] Sezione di una diafisi, dove è possibile vedere Periostio ed Endostio

Come mostrato in Figura 3, il periostio risulta composto da due strati distinti:

- Lo strato osteogenico di Ollie, strato più interno del periostio, è riccamente vascolarizzato e ospita numerose cellule osteoblastiche e osteoprogenitrici. La presenza di cellule osteoblastiche garantisce la produzione di nuovo tessuto osseo, quella di cellule osteoprogenitrici garantisce il differenziamento cellulare per la formazione di cellule ossee mature. Questo strato interno è quindi coinvolto nei processi di crescita ossea, nel rimodellamento e nella riparazione delle fratture.
- Lo strato fibroso, strato più esterno del periostio presenta una natura fibrosa, ed è caratterizzato da una densa rete vascolare; alcuni dei quali vasi si estendono attraverso lo strato profondo e penetrano nei canali di Volkmann, dai quali possono raggiungere i canali di Havers. Questa connessione vascolare permette il nutrimento e la comunicazione tra le diverse regioni dell'osso. Inoltre, il periostio si ancora all'osso sottostante tramite robusti fasci fibrosi di collagene noti come fibre di Sharpey, che penetrano in profondità nel tessuto osseo corticale esterno. Queste fibre, insieme ai vasi sanguigni, contribuiscono a mantenere la stabilità e la connettività tra il periostio e l'osso.

Il periostio è particolarmente attivo durante lo sviluppo fetale, quando genera osteoblasti per la crescita apposizionale dell'osso. Queste cellule formano uno strato di 2-3 cellule di profondità tra il periostio fibroso e la nuova matrice ossea intrecciata. Le cellule osteoprogenitrici all'interno del periostio maturo sono morfologicamente indistinguibili dai fibroblasti.

Il periostio avvolge la superficie esterna di tutte le ossa umane, ad eccezione delle aree articolari rivestite da cartilagine e dei punti di attacco per tendini e legamenti muscolari. È quindi una struttura che contribuisce alla crescita ossea, alla protezione di queste da eventi traumatici, e fornisce una rete di vasi sanguigni che garantisce il nutrimento dell'osso circostante. Risulta fondamentale nella riparazione delle fratture, quando è assente (ad esempio, all'interno della capsula articolare del collo femorale), le fratture guariscono lentamente.

In prossimità delle articolazioni, il periostio continua con il tessuto connettivo che circonda e stabilizza la giuntura, contribuendo così anche alla funzionalità articolare. È assente dalle superfici articolari e dai punti di inserzione di tendini e legamenti (entesi).

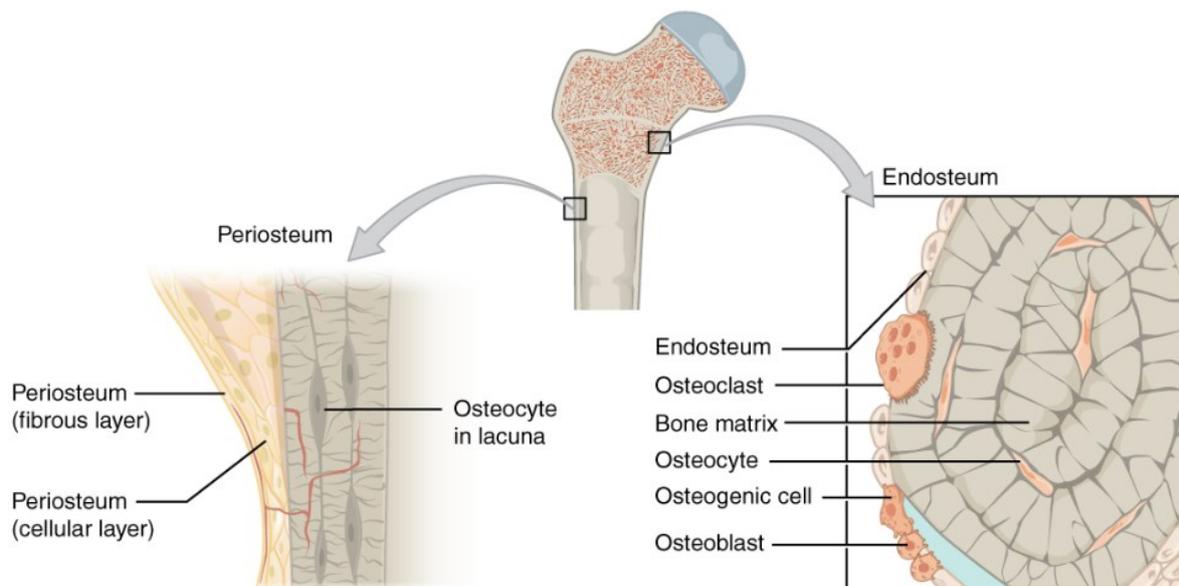


Figura 4 - [9] Periostio ed Endostio

La superficie interna dell'osso è delineata dall'**endostio**, uno strato più sottile di tessuto connettivo che si trova all'interno del canale midollare delle ossa lunghe, con la funzione di rivestimento, di nutrimento e di fornitura di nuove cellule ossee.

Composto da un unico strato di cellule osteoprogenitrici, l'endostio condivide molte delle caratteristiche del periostio, contribuendo al mantenimento della salute ossea.

Gli osteoblasti quiescenti e le cellule osteoprogenitrici che risiedono nell'endosteo giocano un ruolo centrale come riserva primaria di nuove cellule coinvolte nella formazione ossea durante il rimodellamento o la riparazione ossea negli adulti (Figura 4). L'endosteo, caratterizzato da cellule precursori degli osteoblasti e fibre reticolari di collagene di tipo III, riveste in modo completo tutte le cavità interne dell'osso, inclusi i canali di Havers.

L'endostio risulta fondamentale anche nell'omeostasi del calcio (processo attraverso il quale il corpo regola e mantiene stabili i livelli di calcio nel sangue), fornendo una superficie di circa 7,5 m², una vasta area in cui possono avvenire scambi di calcio tra il tessuto osseo e il flusso sanguigno circostante.

Durante lunghi periodi di malnutrizione, questa superficie endostea viene solitamente riassorbita risultando in una minore spessore corticale. Invece, durante la crescita ossea, in cui la larghezza dell'osso aumenta poiché gli osteoblasti depositano nuovo tessuto osseo al periostio, per evitare che l'osso diventi eccessivamente spesso, gli osteoclasti riassorbono l'osso dal lato endosteo.

Periostio ed endostio giocano quindi un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi e della funzionalità del tessuto osseo.

1.1.3.2 Osso Corticale

L'osso compatto (substantia compacta) è composto per la maggior parte da unità strutturali cilindriche dette sistemi Haversiani, o osteoni.

L'osteone costituisce l'unità funzionale di base dell'osso compatto maturo; questa struttura presenta una disposizione cilindrica degli osteociti all'interno, organizzati in strati concentrici formati da lamelle che circondano un canale centrale noto come canale di Havers. Quest'ultimo è provvisto di vasi sanguigni che contribuiscono all'irrorazione dell'osteone.

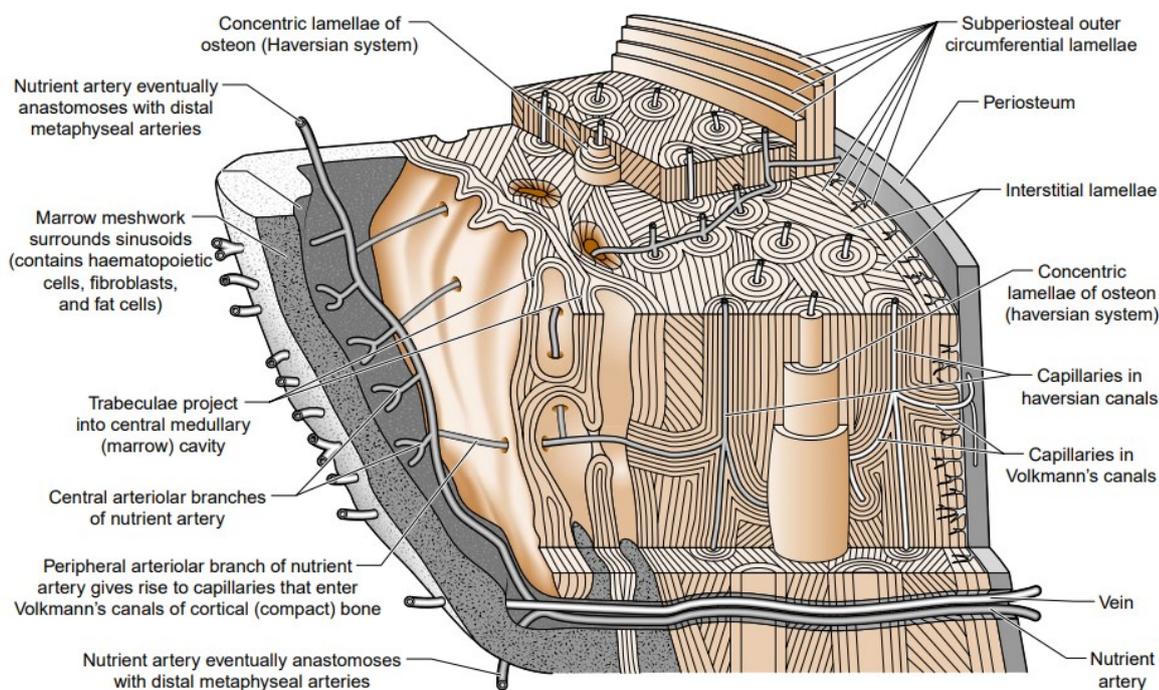


Figura 5 - [10] Sezione dell'osso corticale

Gli osteoni possono avere una forma a spirale o ramificata, alcuni terminano ciecamente solitamente giacciono parallelamente tra loro; nelle ossa lunghe, si estendono parallelamente all'asse lungo dell'osso. Osteoni adiacenti possono sovrapporsi tra di loro in quanto si formano di solito in tempi diversi, durante periodi successivi di rimodellamento osseo. Gli spazi irregolari tra gli osteoni sono riempiti dalle lamelle interstiziali, frammentarie e residue di osteoni più vecchi e lamelle circolari (Figura 5).

Ciò che rende particolarmente resistente l'osteone è la presenza di spirali di collagene che avvolgono le lamelle. Queste spirali, con variazioni di orientamento, contribuiscono a rafforzare la struttura formando delle configurazioni a spirale che aumentano la resistenza complessiva dell'osteone. La direzione predominante delle fibre di collagene all'interno degli osteoni varia: nelle diafisi delle ossa lunghe, le fibre sono più longitudinali nei siti principalmente soggetti a tensione, e più oblique nei siti

principalmente soggetti a compressione. Le lamelle periferiche degli osteoni contengono più fibre trasversali.

Le lamelle concentriche disposte attorno al canale centrale, detto canale di Havers, creano una serie di anelli che conferiscono una forma cilindrica alla struttura dell'osteone. I canali di Havers forniscono un sistema di trasporto che assicura nutrimento e ossigeno alle cellule ossee all'interno dell'osteone, contribuendo al metabolismo osseo. Questi canali variano in dimensioni, con un diametro medio di 50 μm ; quelli vicino alla cavità midollare sono leggermente più grandi.

I canali haversiani comunicano tra loro e direttamente o indirettamente con la cavità midollare tramite canali vascolari (nutrienti) chiamati canali di Volkmann, che corrono obliquamente o perpendicolari agli assi lunghi degli osteoni. La maggior parte di questi canali sembra biforcarsi e anastomizzarsi, ma alcuni si collegano a connessioni vascolari più ampie con vasi nel periostio e nella cavità midollare.

Numerosi canali di Havers e Volkmann estendendosi longitudinalmente, forniscono un'accurata vascolarizzazione, e contribuiscono ad una fornitura sanguigna precisa.

Gli osteoni si distinguono dai loro vicini attraverso una linea di cemento che contiene poco o nessun collagene ed è fortemente basofila a causa dell'alto contenuto di glicoproteine e proteoglicani. Queste linee di cemento sono conosciute anche come linee di inversione, perché segnano il limite dell'erosione ossea precedente alla formazione di un nuovo osteone. I canalicoli talvolta attraversano le linee di cemento, fornendo così un percorso per lo scambio tra le lamelle ossee interstiziali e i canali vascolari all'interno degli osteoni.

Proprietà meccaniche

Le proprietà meccaniche dell'osso corticale dipendono pesantemente dalla porosità e dal grado di mineralizzazione della matrice. Più dell'80% della variazione del modulo elastico dell'osso corticale può essere spiegato da una relazione di legge di potenza con la mineralizzazione della matrice e la porosità come variabili esplicative. Alcuni studi indicano che, con l'aumentare dell'età, la mineralizzazione della matrice aumenta, portando a un comportamento del materiale più rigido ma più fragile. Tuttavia, altri studi non evidenziano cambiamenti legati all'età nel grado di mineralizzazione.

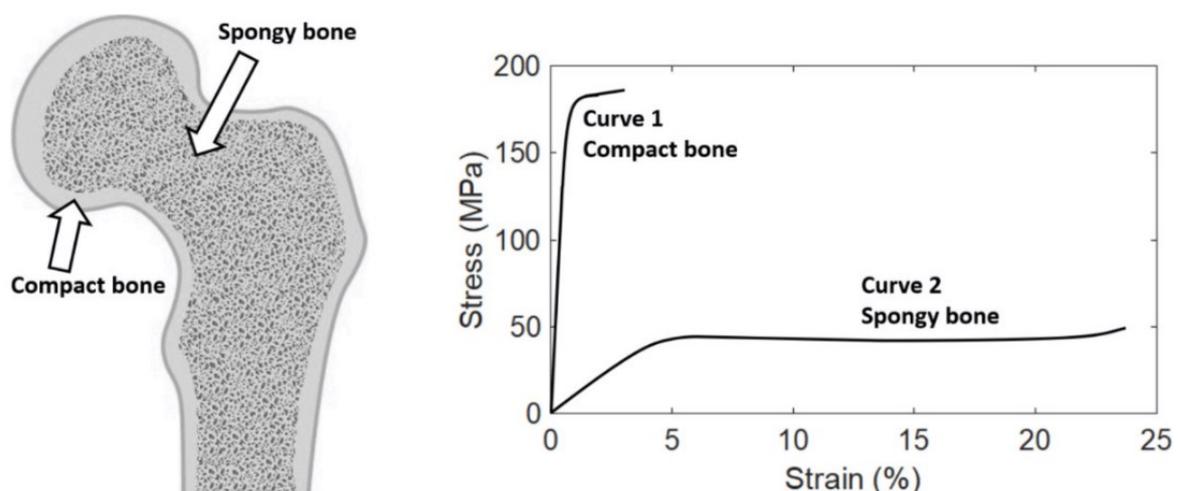


Figura 6 - [11] Curva tensione – deformazione di osso corticale e trabecolare

Le proprietà meccaniche di un materiale possono essere ottenute analizzando la curva tensione-deformazione di quel materiale, ottenuta tramite un sistema di test del materiale, utilizzando test di trazione o compressione uniassiali. Questa curva rappresenta la relazione tra la tensione e la deformazione di quel materiale sotto carico.

Com'è possibile vedere in Figura 6, le curve tensione-deformazione di questi due tipi di osso sono piuttosto diverse: L'osso compatto è molto più rigido ma più fragile rispetto all'osso spugnoso. Ciò significa che l'osso compatto può sopportare tensioni molto più elevate ma meno deformazioni prima della rottura, e anche molta meno energia (quantificata dall'area sotto la curva tensione - deformazione).

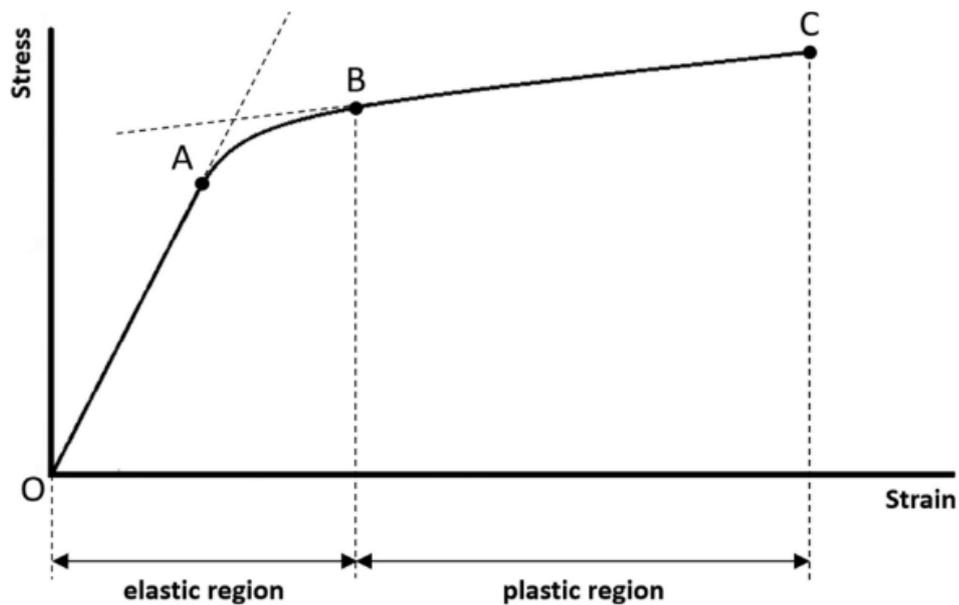


Figura 7 - [11] Curva tensione deformazione dell'osso corticale ottenuta da un test uniassiale di trazione fino a rottura.

La curva tensione-deformazione tipica dell'osso corticale (Figura 7) misurata mediante test di trazione uniassiale fino alla rottura presenta due regioni principali: la regione elastica e la regione plastica. I quattro punti O, A, B e C sulla curva hanno significati meccanici distinti.

Tra i punti O (origine del grafico con tensione e deformazione nulle, indica l'istante di inizio del carico) e B (limite elastico) è presente la regione elastica: se il campione è sottoposto ad un carico all'interno di questa regione, lo stress e la deformazione si riprenderanno completamente e torneranno a zero una volta rimosso il carico applicato. Una maggiore estensione della regione elastica indica una maggiore capacità del campione di conservare la sua elasticità.

Tra i punti B (limite elastico) e C (punto di rottura) è presente la regione plastica: se il campione viene caricato oltre la regione elastica (superando il limite elastico), si andrà incontro ad una deformazione permanente (chiamata deformazione plastica) anche se il carico applicato viene rimosso. Significa che il campione subirà danni e cambiamenti composizionali e strutturali permanenti, se il campione viene caricato oltre la regione elastica e nella regione plastica. Maggiore è la gamma della regione plastica, maggiore è la duttilità del campione (caratteristica presente invece nell'osso trabecolare, come visibile in Fig. 1.7). Significa che il campione può subire una deformazione maggiore prima della rottura, con quindi una probabilità molto più bassa di fallire improvvisamente.

Il punto C è chiamato punto di rottura, che segna l'avvenuta rottura. La tensione nel punto C è chiamata tensione di rottura. In meccanica dei materiali, la rottura è definita come lo stato in cui il campione si rompe completamente in più di un pezzo. La resistenza alla rottura è la massima tensione che il campione può sopportare prima della rottura. La massima tensione in una curva tensione-deformazione è chiamata resistenza ultima; quindi, la resistenza alla rottura è uguale alla resistenza ultima in questo caso.

L'osso corticale è un materiale anisotropo, il che significa che le sue proprietà meccaniche dipendono dalla direzione del carico. Questa caratteristica riflette la funzione di sostegno del carico dell'osso, poiché è generalmente più rigido e resistente nella direzione primaria del carico. Ad esempio, l'osso corticale dalla diafisi femorale è più elastico e resistente quando caricato nella direzione longitudinale rispetto a quando è caricato in direzione trasversale.

Inoltre, l'osso corticale presenta una risposta meccanica diversificata sotto sforzi multi-assiali, ovvero combinazioni di stress normali e/o di taglio agiscono lungo direzioni multiple. Questo può essere rilevante durante traumi o intorno a impianti ossei.

1.1.3.3 Osso trabecolare

L'osso trabecolare (noto anche come osso cancelloso o spugnoso) è un materiale gerarchico, spugnoso e poroso e presenta un'organizzazione fondamentale lamellare. Queste lamelle si dispongono in modo da formare una struttura tridimensionale complessa e altamente organizzata. [12]

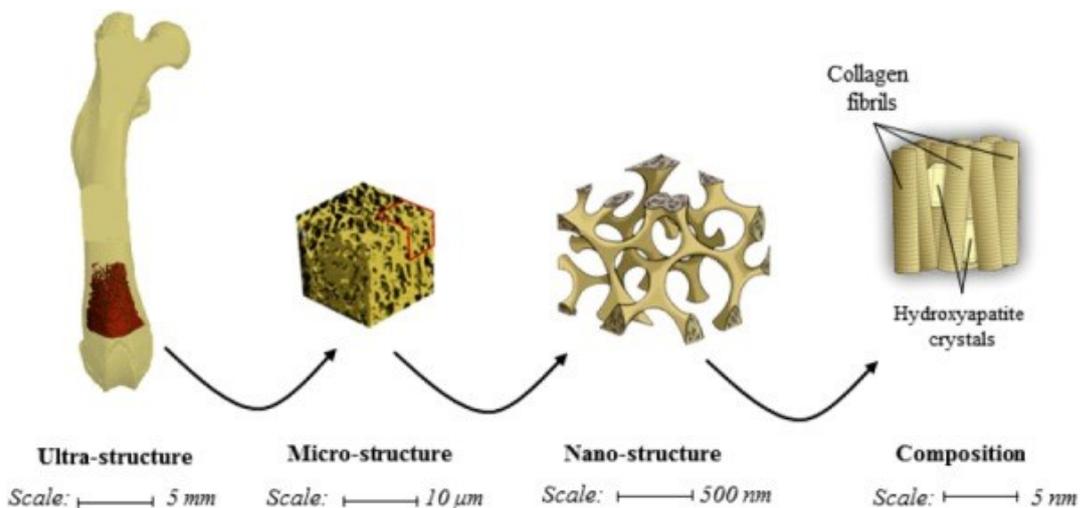


Figura 8 - [12] Gerarchia dell'osso trabecolare

A livello macrostrutturale la sostanza dell'osso trabecolare (substantia spongiosa) crea un sistema di piastre ossee incrociate risultando più morbida e più debole rispetto all'osso corticale, ma più flessibile a causa della sua minore densità. Questa struttura rigida fornisce il telaio per il midollo osseo molle e la componente cellulare che riempie gli spazi.

A livello microstrutturale, l'architettura trabecolare è organizzata per ottimizzare il trasferimento del carico. La composizione minerale e del collagene e l'architettura determinano le proprietà meccaniche del tessuto osseo trabecolare.

Le trabecole assumono la forma di barre ramificate e piastre curve di larghezza, lunghezza e spessore variabili, e risultano rivestite da tessuto endosteale poiché sono adiacenti alle cavità midollari (Figura 9). Trabecole spesse e regioni vicine all'osso compatto possono contenere piccoli osteoni, ma i vasi sanguigni altrimenti non si trovano all'interno delle trabecole; gli osteociti, quindi, dipendono dalla diffusione canalicolare dai vasi midollari adiacenti. Nell'osso giovane, la cartilagine calcificata può comparire nei nuclei delle trabecole, ma questa viene generalmente sostituita dall'osso durante i successivi processi di rimodellamento.

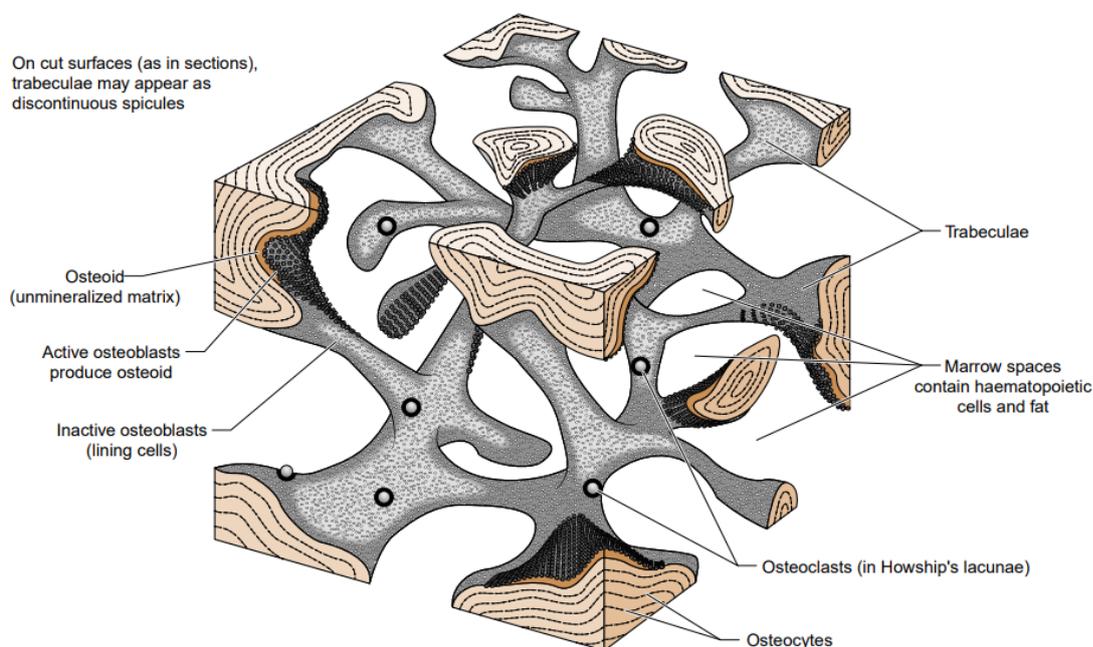


Figura 9 - [10] Osso trabecolare

Comunemente si ritiene che le caratteristiche materiali e morfologiche delle sostanze compatte e trabecolari siano simili. Le differenze derivano solo dal grado di porosità, che per l'osso corticale si trova nell'intervallo dal 5% al 10%, rispetto al circa 30% - 90% del trabecolare.

L'arrangiamento delle trabecole dipende dalla forza di gravità e dalla forza meccanica a cui la parte inferiore dell'osso è sottoposta durante la contrazione muscolare; quindi la distribuzione delle trabecole dipende dalle linee di carico: l'osso spugnoso è quindi adatto a sopportare sollecitazioni non troppo forti, ma che arrivano da diverse direzioni.

L'osso trabecolare lo si ritrova principalmente nella parte più interna delle ossa, a livello delle ossa brevi, delle ossa piatte e delle epifisi delle ossa lunghe e nei corpi vertebrali.

Proprietà meccaniche

Durante il processo di rimodellamento dinamico, l'osso trabecolare adattare la sua densità e distribuzione del tessuto in risposta alle sollecitazioni meccaniche a cui è sottoposto nel corso del tempo. L'obiettivo è garantire che l'osso mantenga una struttura robusta e funzionale, utilizzando al contempo la minor quantità di materiale. [5]

Durante questo processo, l'osso trabecolare può adattare la sua densità e distribuzione del tessuto in risposta alle variazioni dei carichi meccanici. Le aree dell'osso che subiscono maggiori sollecitazioni possono vedere un aumento della densità trabecolare attraverso l'attività degli osteoblasti, che sintetizzano nuovo tessuto osseo. Al contrario, le regioni dell'osso che ricevono minori carichi possono subire un riassorbimento del tessuto tramite gli osteoclasti.

Le proprietà meccaniche del tessuto osseo trabecolare sono quindi determinate a partire dall'architettura dell'osso trabecolare e dalle proprietà meccaniche dell'osso. Lo studio delle sue proprietà meccaniche è rilevante in quanto risulta essere il tessuto osseo portante principale nei corpi vertebrali e permette il trasferimento del carico dalle articolazioni all'osso compatto della cortice delle ossa lunghe.

Le dimensioni minime delle trabecole rendono difficile caratterizzare le proprietà meccaniche a livello del tessuto osseo trabecolare: per determinare il modulo di elasticità del tessuto osseo trabecolare sono stati utilizzati diversi metodi, tra cui l'analisi di buckling e la nano-indentazione. Altri metodi includono il test di trazione uniassiale, il test di flessione, misurazioni ultrasoniche, combinazioni di prove meccaniche e modellazione agli elementi finiti e la microindentazione. [11]

Le principali variabili meccaniche, come il modulo elastico e la resistenza dell'osso trabecolare dipendono in gran parte dalla densità ossea. Relazioni di legge di potenza con la densità ossea come variabile esplicativa spiegano il 60% - 90% della variazione nel modulo e nella resistenza dell'osso trabecolare. Queste relazioni indicano che piccole variazioni nella densità apparente possono portare a cambiamenti drammatici nel comportamento meccanico (Figura 10). Ad esempio, una diminuzione del 25% della densità apparente, approssimativamente equivalente a una perdita ossea legata all'età di 15-20 anni, è predetta per portare a una diminuzione del 44% nella resistenza dell'osso trabecolare.

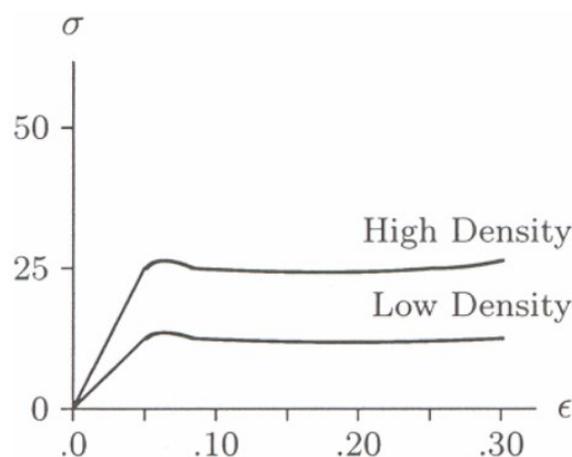


Figura 10 - [11] Curve tensione - deformazione dell'osso trabecolare dipendenti dalla densità apparente

L'osso trabecolare può mostrare una notevole eterogeneità spaziale sia nella densità che nell'architettura, anche all'interno di un dato sito anatomico: ad esempio, nelle vertebre, sono state osservate variazioni nella densità e nell'architettura lungo le direzioni superiore-inferiore e posteriore-

anteriore. Il modulo di Young può variare fino a 100 volte, e la resistenza fino a cinque volte, all'interno di una singola epifisi. Queste variazioni nella densità e nell'architettura possono portare a un'eterogeneità nelle proprietà elastiche e di resistenza dell'osso trabecolare a livello apparente. Tipicamente, il modulo dell'osso trabecolare umano varia tra 10 e 3.000 MPa, mentre la resistenza, che è correlata linearmente e fortemente con il modulo è generalmente di due ordini di grandezza più piccola, nell'intervallo da 0,1 a 30 MPa. Circa il 70-90% delle varianze nel modulo e nella resistenza dell'osso trabecolare possono essere spiegate dalla frazione di volume o dalla densità apparente. Queste dipendenze sono tipicamente descritte utilizzando relazioni lineari o leggi di potenza. All'interno di un singolo sito anatomico, le relazioni di modulo e resistenza sembrano essere lineari perché la gamma di densità apparente è inferiore a un ordine di grandezza, quindi le piccole diminuzioni di densità che si verificano nel corso del normale processo di invecchiamento non hanno gravi conseguenze per la capacità di sopportare carichi dell'osso trabecolare.

Diversi esperimenti hanno dimostrato il comportamento lineare dell'osso trabecolare. In base alla legge generalizzata di Hooke, le proprietà elastiche della struttura possono essere descritte da un tensore di quarto rango C_{ijkl} , dove relaziona linearmente gli sforzi e le deformazioni nella struttura come $\sigma_{ij} = C_{ijkl} \epsilon_{kl}$. Il tensore elastico, nella sua forma più generale, ha 21 componenti indipendenti. [13]

L'anisotropia presente nella microstruttura dell'osso trabecolare si riflette anche nei suoi moduli di elasticità e nella resistenza. Le direzioni principali dell'anisotropia meccanica dell'osso trabecolare sono strettamente allineate con le direzioni principali (autovettori) del tensore di struttura. Spesso, l'osso trabecolare mostra una simmetria ortotropica, anche se in alcuni casi, come nelle vertebre, è stata riportata un'isotropia trasversale.

Come l'osso corticale, anche l'osso trabecolare presenta una risposta meccanica diversificata sotto sforzi multi-assiali, e come citato in precedenza, le sue proprietà meccaniche dipendono dalla direzione del carico; ad esempio, l'osso trabecolare della vertebra è molto più rigido e resistente nella direzione verticale rispetto a quella trasversale.

A differenza dell'osso compatto, l'osso trabecolare manifesta una rottura improvvisa in risposta a forze di trazione, esibendo un comportamento fragile, mentre mostra invece una notevole capacità di assorbire energia (rappresentata dall'area sotto la curva tensione – deformazione mostrata in Fig. X), soprattutto in risposta a carichi di compressione piuttosto che a carichi di trazione; infatti, la sua struttura trabecolare può deformarsi e assorbire considerevole energia prima di raggiungere il punto di rottura.

Osservazioni empiriche e analisi teoriche indicano che un ulteriore fattore chiave nel determinare le proprietà meccaniche dell'osso trabecolare è l'architettura trabecolare: questa può essere caratterizzata dalla spessore, numero e separazione degli elementi trabecolari individuali, così come dall'entità con cui questi elementi sono interconnessi. Progressi nelle tecniche di imaging non distruttive ad alta risoluzione hanno fornito nuovi approfondimenti sull'influenza relativa dell'architettura e della densità sui cambiamenti legati all'età nel comportamento meccanico dell'osso trabecolare: numero trabecolare, spessore trabecolare e connettività diminuiscono con la diminuzione della densità, mentre la separazione e l'anisotropia trabecolare aumentano.

Come menzionato in precedenza, poiché i cambiamenti nella microarchitettura trabecolare sono fortemente correlati tra loro, è difficile discernere l'effetto relativo sulla resistenza ossea di riduzioni nel numero di trabecole rispetto al loro spessore, sia per le strutture trabecolari orientate verticalmente che orizzontalmente.

1.2 Articolazione dell'anca

L'articolazione dell'anca è una giuntura sinoviale di tipo sferoide multiaxial (a sfera e incavo), situata tra la testa del femore e l'acetabolo, una cavità a forma di coppa dell'osso iliaco. [6]

L'articolazione dell'anca presenta due superfici articolari, la testa del femore e l'acetabolo, oltre a una capsula articolare, una serie di legamenti e un paio di borse sinoviali (Figura 11). Inoltre, è strettamente associata a numerosi muscoli periarticolari che contribuiscono alla sua stabilità e funzionalità.

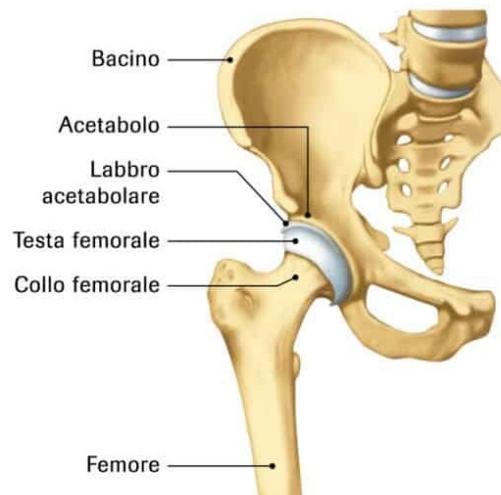


Figura 11 - [14] *Articolazione dell'anca*

La sua struttura anatomica consente un'elevata mobilità, grazie all'incastro della superficie articolare della testa del femore a forma di palla sferica, e della superficie articolare concava altrettanto sferica dell'acetabolo; questa combinazione permette movimenti in tre gradi di libertà: flessione/estensione, adduzione/abduzione e rotazione mediale/laterale. L'articolazione risulta comunque intrinsecamente limitata nella sua capacità di movimento traslazionale nelle direzioni anteroposteriore, trasversale e verticale dai legamenti, che ne prevengono l'eccessivo movimento e ne garantiscono la stabilità.

Inoltre, l'articolazione dell'anca trasferisce il carico corporeo dalla colonna vertebrale e dalle strutture circostanti gli arti inferiori durante la postura eretta e durante l'attività locomotoria. Questo avviene grazie alla sua capacità di assorbire e distribuire il peso corporeo attraverso la testa del femore e l'acetabolo, supportata dalla rete di muscoli, legamenti e tessuti circostanti.

I muscoli che agiscono sull'articolazione dell'anca includono il muscolo iliopsoas, il muscolo quadricipite femorale, i muscoli adduttori, il muscolo grande gluteo e il muscolo piriforme. Questi muscoli sono responsabili dei movimenti dell'anca, come la flessione, l'estensione, l'adduzione, l'abduzione e la rotazione.

Il centro dell'articolazione dell'anca si trova leggermente inferiore al terzo medio del legamento inguinale, il che conferisce stabilità e supporto strutturale alla regione.

Dalla superficie articolare femorale, la membrana sinoviale si estende all'interno della capsula articolare, rivestendo inizialmente la parte intracapsulare del collo del femore. Successivamente, si prolunga verso la superficie interna della capsula per rivestire il labbro acetabolare, il legamento della testa del femore e il tessuto adiposo all'interno della fossa acetabolare. Nella regione profonda del legamento ileofemorale, la membrana sinoviale diventa sottile e può essere compressa contro la testa del femore, talvolta risultando addirittura assente in questa regione.

1.3 Femore

Il femore è l'osso più lungo, voluminoso e robusto dell'arto inferiore; situato nella coscia, svolge un ruolo importante nella locomozione, ed è parte di due articolazioni.

Il femore insieme alle altre ossa e muscoli del bacino e dell'arto inferiore, permette la deambulazione umana. Risulta essere la sede di inserzione per numerosi muscoli della coscia e della gamba, e ha un ruolo chiave nel sostegno e nei movimenti dell'arto inferiore, in quanto entra nella costituzione delle articolazioni dell'anca e del ginocchio.

Il femore permette anche la ripartizione del peso corporeo lungo tutto l'arto inferiore, influenzando in modo significativo sulla stabilità e sul mantenimento dell'equilibrio. [7]

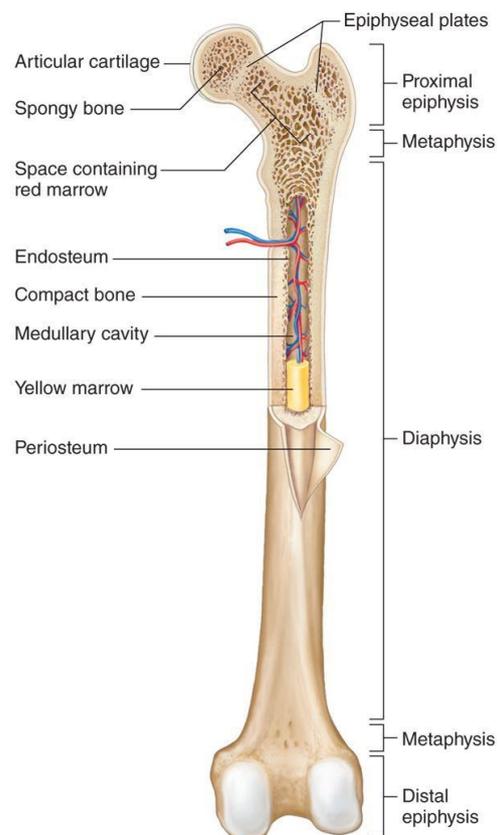


Figura 12 - [15] Immagine anatomica del femore

Come visibile in Figura 12, l'anatomia del femore comprende tre sezioni principali: il corpo, noto come diafisi, e le due estremità, chiamate epifisi.

Diafisi

La diafisi costituisce il corpo principale del femore, è formata da tessuto osseo corticale (o compatto), e più all'interno presenta una cavità in cui è generalmente contenuto il midollo osseo (tessuto adiposo che funge da deposito di grasso e riserva energetica).

La diafisi del femore è caratterizzata da una forma lunga e cilindrica, poiché è soggetta a sollecitazioni significative durante l'attività fisica, questa porzione di osso ha un ruolo nella forza e nella resistenza meccanica del femore.

La diafisi del femore presenta zone anatomiche specifiche che fungono sia da punti d'origine che da punti d'inserzione per diversi muscoli e legamenti, contribuendo alla mobilità e alla stabilità dell'arto inferiore.

Epifisi

Le epifisi sono le estremità del femore, contraggono rapporti con le ossa vicine, articolandosi con esse, e sono provviste di superficie articolare. Al loro interno, contengono tessuto osseo trabecolare (o spugnoso), tra le cui maglie è presente il midollo rosso ematopoietico (tessuto altamente vascolarizzato che produce le cellule del sangue).

Il femore presenta due epifisi, ognuna parte di una diversa articolazione:

- L'**epifisi prossimale** si articola con l'osso dell'anca, formando l'articolazione coxofemorale. Presenta una morfologia tale che le permette di unirsi perfettamente all'acetabolo del bacino (cavità concava situata nella parte laterale del bacino) e formare l'articolazione dell'anca. Quest'articolazione permette la flessibilità e la mobilità dell'anca, e consentendo una vasta gamma di movimenti dell'arto inferiore.

L'epifisi prossimale del femore è caratterizzata da strutture anatomiche significative:

- o La Testa, la parte più prossimale del femore, proiettata medialmente assume la forma di circa 2/3 di una sfera. La superficie liscia della testa ospita una piccola depressione nota come fovea capitis, che funge da punto di inserzione per il legamento rotondo, elemento dell'articolazione dell'anca.
 - o L'Acetabolo, situato nel bacino, è un'incavatura ossea progettata per ospitare la testa del femore, consentendo una mobilità articolare fluida.
 - o Il Collo, una breve sezione di osso che collega la testa al corpo del femore, presenta una forma cilindrica leggermente piegata medialmente, creando un angolo di circa 130° con il collo. Questa piegatura favorisce un ampio range di movimento dell'articolazione dell'anca.
 - o Il Grande Trocantere, una proiezione ossea laterale originante dal corpo del femore. Ha una forma quadrangolare e serve come punto di inserzione per vari muscoli coinvolti nei movimenti dell'anca e della coscia.
 - o Piccolo Trocantere, una proiezione ossea più piccola, situata posteriormente e lateralmente al corpo del femore. Ha forma conica e ospita i tendini dei muscoli grande psoas e iliaco.
 - o Linea Intertrocanterica Anteriore e Posteriore, creste ossee con orientamento infero-mediale, collegano i due trocanteri e servono come punti di inserzione per importanti legamenti come l'ileofemorale.
-
- L'**epifisi distale** si articola con la rotula e la tibia, formando l'articolazione del ginocchio. Questo sistema articolare permette il movimento coordinato delle gambe e supporta la trasmissione del peso corporeo durante la deambulazione. Come per l'epifisi prossimale, anche l'epifisi distale del femore presenta delle strutture anatomiche significative:
 - o I Condili Femorali, due grosse superfici ossee convesse rivestite di cartilagine, fanno parte della complessa articolazione del ginocchio. Questi condili femorali sono il Condilo Mediale ed il Condilo Laterale.

- Fossa Intercondiloidea, è lo spazio situato tra il condilo mediale e il condilo laterale.
- La superficie Patellare, situata anteriormente, è la regione dell'epifisi distale dove i due condili convergono, fornendo un'area per l'articolazione con la patella.
- I Legamenti Crociati, uno Anteriore (sull'articolazione anteriore) ed uno (sull'articolazione posteriore), sono dei legamenti che si inseriscono sui condili femorali e si incrociano all'interno dello spazio intercondiloideo, garantendo la corretta interazione tra femore e tibia e assicurando la stabilità del ginocchio.
- I Menischi, uno Mediale ed uno Laterale, sono dei cuscinetti cartilaginei posti tra i condili femorali e le superfici condiloidi della tibia, contribuiscono alla distribuzione uniforme del carico, alla stabilità e assorbono gli urti tra femore e tibia generati dal movimento.

1.3.1 Caratterizzazione meccanica del femore

Al fine di quantificare le capacità del tessuto osseo di sopportare carichi, e la sua resistenza alle fratture, risulta necessaria la caratterizzazione meccanica.

Infatti, la caratterizzazione meccanica del tessuto osseo, e nel caso specifico di questo lavoro, del femore, consiste in una serie di test biomeccanici eseguiti su ossa cadaveriche o modelli animali, che consentono di determinare le variabili meccaniche del tessuto:

- Modulo di Young, o modulo di elasticità E , misura la rigidità del materiale e descrive la capacità del femore di resistere alla deformazione sotto carico. Varia in funzione della direzione di applicazione del carico e della posizione. L'osso corticale ha un modulo di Young molto più alto rispetto all'osso trabecolare.
- Resistenza Ultima, corrisponde alla massima tensione che può sopportare il materiale prima di andare incontro a rottura;
- Tenacità, corrisponde alla capacità di un materiale di assorbire energia e deformarsi plasticamente senza rompersi.

Queste variabili meccaniche descrivono come il femore reagisce a diverse condizioni di carico, e combinate con le caratteristiche microstrutturali e composizionali del tessuto osseo, permettono la caratterizzazione completa delle sue proprietà biomeccaniche.

Le tecniche sono suddivise in base a quattro (sebbene non fissi) livelli gerarchici: test a livello di osso intero, tissutale, microscopico e nanoscopico.

Ad esempio, a livello macroscopico o di osso intero, le dimensioni e la forma dell'intero osso hanno una maggiore influenza sulle variabili meccaniche rispetto all'eterogeneità e ai difetti di composizione. I test sui tessuti permettono di determinare il contributo di ciascun tipo di tessuto, cioè corticale o trabecolare, e gli effetti della microarchitettura e della frazione di volume osseo (BV/TV).

Le proprietà del materiale a livello tissutale dipendono dalla disposizione, composizione e organizzazione della microstruttura ossea, in particolare degli osteoni e delle trabecole. I test meccanici a scala nanometrica forniscono il contributo delle fibrille di collagene mineralizzate, del minerale extrafibrillare e delle proteine non collagenose (NCP), ma sono indipendenti dalla microarchitettura a livello tissutale.

È significativo notare che i test meccanici a ciascun livello rappresentano l'insieme dei cambiamenti che si verificano a quel livello specifico e anche livelli inferiori, motivo per cui l'attenzione è posta principalmente sui test su osso intero.

Le proprietà meccaniche derivate da questi test sono influenzate dalla geometria dell'osso, dalla composizione (minerali ossei, collagene, proteine non collagenose e acqua) e dalla distribuzione casuale dei difetti microstrutturali.

Il comportamento meccanico del segmento osseo è tipicamente valutato in modalità di carico assiale (compressione o trazione), flessione o torsione, a velocità di carico monotona o ciclica.

Il carico monotono o quasi-statico è un test di carico singolo fino a rottura e misura la risposta meccanica dell'osso durante la deformazione elastica e la rottura. Il test di carico singolo fino a rottura è l'approccio più semplice e comunemente usato per determinare le proprietà meccaniche dell'osso, sebbene in vivo le ossa tendano a rompersi a causa di carichi ad alti tassi di deformazione o per fatica,

quindi sotto un carico ciclico, in cui la rottura si verifica gradualmente a deformazioni molto inferiori rispetto a quelle di un test monotono.

Per l'esecuzione della prova viene preparato un campione, secondo standard specifici come ASTM o ISO, per garantire la consistenza dei risultati.

Test di Flessione

Nel test di flessione il campione di femore viene posizionato sui supporti della macchina di prova universale in configurazione di flessione a tre o quattro punti, viene sottoposto ad uno o due carichi, in base a che la prova sia di flessione a tre o quattro punti rispettivamente. Il carico viene applicato al centro (o ai punti di carico) e la deflessione del femore viene misurata. La trazione e la compressione si verificano su superfici opposte dell'osso.

La flessione a tre punti è vantaggiosa per la sua semplicità. L'osso è posizionato su due punti di supporto e un carico verso il basso viene applicato a metà della diafisi da un punto superiore (di carico). La frattura si verifica generalmente al punto di carico o vicino ad esso a causa dello sforzo di taglio.

Nella flessione a quattro punti invece, sono presenti due dispositivi di carico che producono un momento uniforme, pura flessione e stress trasversali nulli tra i punti di carico. Di conseguenza, l'osso si frattura nel punto più debole di questa regione a causa dei carichi normali (cioè di trazione). I dispositivi di supporto superiore devono applicare carichi uguali, il che la rende più complessa da eseguire, ma permette di rappresentare meglio le condizioni di carico fisiologiche

Durante il test di flessione su un femore intero, il carico applicato in modo incrementale provoca deformazioni che vengono registrate in una curva carico-spostamento (Fig. 13). La curva presenta due regioni, riflettendo la transizione dalla fase elastica a quella plastica, e descrive le proprietà meccaniche estrinseche dell'osso corticale. Le proprietà strutturali che emergono da questi test comprendono il carico di snervamento, il carico massimo e il lavoro fino alla frattura (toughness).

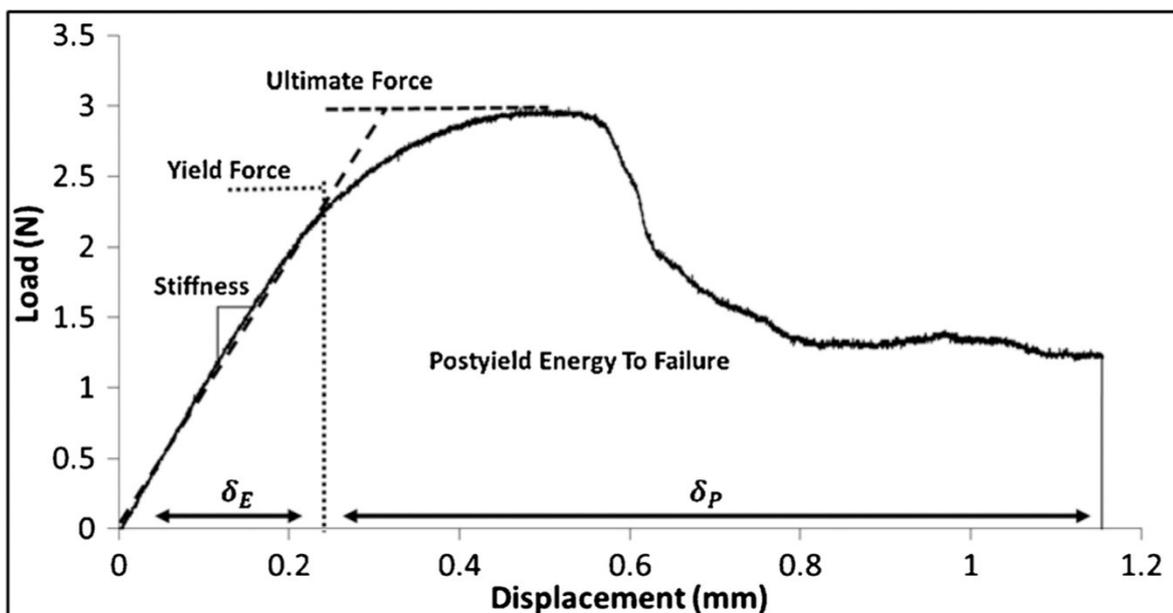


Figura 13 - [16] Curva Carico-Spostamento ricavata registrando la forza applicata al campione e la sua deflessione.

Misurando la geometria della sezione trasversale dell'osso e applicando la teoria delle travi, si possono calcolare le proprietà meccaniche intrinseche come il modulo di Young, la deformazione massima e la resistenza. Queste proprietà intrinseche sono riferite al materiale osseo stesso, non alla sua struttura globale.

Test di Compressione

Per eseguire il test di compressione uniaxiale, si applica al campione una forza incrementale lungo il suo asse longitudinale fino a rottura, definita come una diminuzione iniziale del carico dopo il carico massimo. Durante il test, la macchina di prova universale registra continuamente la forza applicata e la deformazione risultante, generando una curva carico-deformazione. [17]

La prova di compressione permette di ottenere il modulo di Young e la resistenza a compressione, e fornisce anche informazioni sulle proprietà strutturali del materiale, simili a quelle ottenute dai test di flessione. Anche per questo test la curva carico-deformazione ottenuta permette di analizzare il comportamento del materiale sotto compressione, evidenziando la transizione dalla fase elastica a quella plastica e il punto di cedimento.

In alcuni casi, per calcolare le proprietà meccaniche a livello apparente, le variabili di carico e deformazione vengono normalizzate approssimando la forma del campione a quella di un cilindro. Questo permette di ottenere parametri come il modulo di Young e la resistenza. Le proprietà meccaniche estrinseche a questa scala sono principalmente influenzate dalla densità apparente, che è il prodotto della densità del tessuto e del rapporto BV/TV (Bone Volume/Total Volume, ovvero il volume osseo sul volume totale), oltre che dalla dimensione e distribuzione delle trabecole.

Tuttavia, è importante considerare che questo test assume che il materiale sia lineare-elastico e omogeneo, il che non è sempre il caso per le ossa lunghe.

Test di tenacità alla frattura

In contrasto con i precedenti test basati sulla resistenza, la valutazione della resistenza dell'osso corticale alla frattura può essere valutata con maggiore precisione utilizzando un approccio di meccanica alla frattura. Questa tecnica prevede l'introduzione di una cricca nel campione mediante una tacca appuntita nella metà della diafisi del femore. Il campione viene quindi caricato fino al cedimento in flessione a 3 punti con la cricca posizionata sulla superficie che sperimenta la tensione durante il test. La pre-introduzione della cricca nel materiale rappresenta un difetto dominante, come una microcricca preesistente, da cui avrà l'inizio la frattura sotto carico meccanico, che porterà al cedimento catastrofico. L'energia necessaria per fratturare il materiale è definita tenacità alla frattura, ed indica la capacità dell'osso di resistere alla propagazione della cricca.

Misurando l'angolo della tacca e la geometria trasversale del campione, è possibile calcolare i contributi individuali della tenacità all'inizio e della tenacità di propagazione della cricca. Più specificamente, la tenacità all'inizio (crack-initiation toughness) riporta la resistenza intrinseca del materiale all'inizio di una cricca, mentre la tenacità di propagazione (crack-growth toughness) misura la resistenza del materiale alla propagazione della cricca già avviata.

La tenacità alla frattura è un parametro indipendente dalla geometria dell'osso e da qualsiasi difetto preesistente simile ad una imperfezione, e richiede un numero molto inferiore di campioni rispetto ai test di resistenza convenzionali sull'osso intero.

I risultati ottenuti dagli esperimenti su modelli animali [18] suggeriscono che il test di tenacità alla frattura è sensibile ai cambiamenti nella matrice ossea indipendentemente dalla geometria dell'osso. Inoltre, questi risultati la necessità di eseguire sia test di resistenza che test basati sulla tenacità alla frattura, poiché determinate condizioni alterano significativamente il materiale osseo e aumentano la sua propensione alla frattura, cosa non catturata dai tradizionali test di resistenza convenzionali.

Le proprietà meccaniche dell'osso intero sono quindi influenzate da aggiustamenti nella massa e nella geometria ossea, così come dalle proprietà del materiale. Anche la tenacità (energia assorbita) e la duttilità sono importanti proprietà del materiale osseo da considerare, poiché la qualità della matrice ossea influirà sulla sua capacità di sopportare deformazioni plastiche e resistere a rotture catastrofiche.

Tramite i test meccanici è possibile considerare il femore con un comportamento Visco-elasto-plastico:

Sotto condizioni di carico normali, il femore si comporta principalmente come un materiale elastico per cui la deformazione dell'osso è direttamente proporzionale alla forza applicata, in accordo con la legge di Hooke, e una volta rimosso il carico l'osso ritorna alla sua forma originale.

Il femore mostra invece le proprietà viscoelastiche, principalmente sotto carichi a lungo termine o ripetuti. La viscoelasticità dell'osso implica che esso esibisce sia caratteristiche elastiche che viscosi. Sotto stress prolungato, l'osso può mostrare una deformazione dipendente dal tempo (creep) e una diminuzione della tensione sotto una deformazione costante (rilassamento dello stress). Queste proprietà viscoelastiche forniscono al femore la capacità di adattarsi ai carichi variabili nel tempo, di dissipare l'energia e di prevenire danni strutturali immediati, mantenendo così la sua integrità e funzionalità nel lungo periodo.

1.3.2 Biomeccanica del femore nell'articolazione d'anca

Il femore è essenzialmente una struttura tubolare con deformazioni costituite da archi e torsioni. Queste contribuiscono alla complessità anatomica del femore, ottimizzata per la funzionalità biomeccanica e la stabilità dell'articolazione dell'anca.

La deformazione più evidente è l'arco anteriore nella sua parte centrale, dove il raggio di curvatura è relativamente costante lungo la lunghezza della diafisi femorale. Nel piano coronale (frontale), il collo del femore è inclinato obliquamente rispetto alla diafisi con un angolo di circa 135° . Sebbene l'angolo collo-diafisario e la lunghezza del collo siano variabili, il centro del collo nel piano coronale è al livello dell'apice del grande trocantere. [7]

Nel piano assiale (trasversale), il collo del femore è intervertito, ossia ruotato anteriormente rispetto alle superfici posteriori dei condili femorali; nell'adulto, questo angolo è di $10-15^\circ$. Un'antiversione eccessiva può verificarsi quando questo angolo è significativamente superiore a $10-15^\circ$. Alla nascita, l'angolo di antiversione è tipicamente di circa $35-40^\circ$. Man mano che il bambino si sviluppa, le forze muscolari e gravitazionali causano una graduale diminuzione dell'angolo di antiversione, che si avvicina a 15° nella giovinezza adulta. L'antiversione eccessiva di solito persiste oltre l'infanzia in casi di sviluppo motorio anomalo, come può verificarsi con la paralisi cerebrale. Il grado di antiversione influisce su molti aspetti della biomeccanica degli arti inferiori, tra cui i bracci di leva dei muscoli abduttori e mediali rotatori dell'anca, il tracciamento rotuleo e l'orientamento del piede. Insieme ad una corretta forma anatomica del femore, l'angolo di antiversione del collo femorale permette il raggiungimento di un adeguato equilibrio biomeccanico dell'articolazione.

Durante le fasi del cammino, carichi di compressione, trazione e torsione vengono trasmessi tra la testa del femore e l'acetabolo dell'anca, favorendo la trasmissione del peso corporeo e l'esecuzione delle attività motorie:

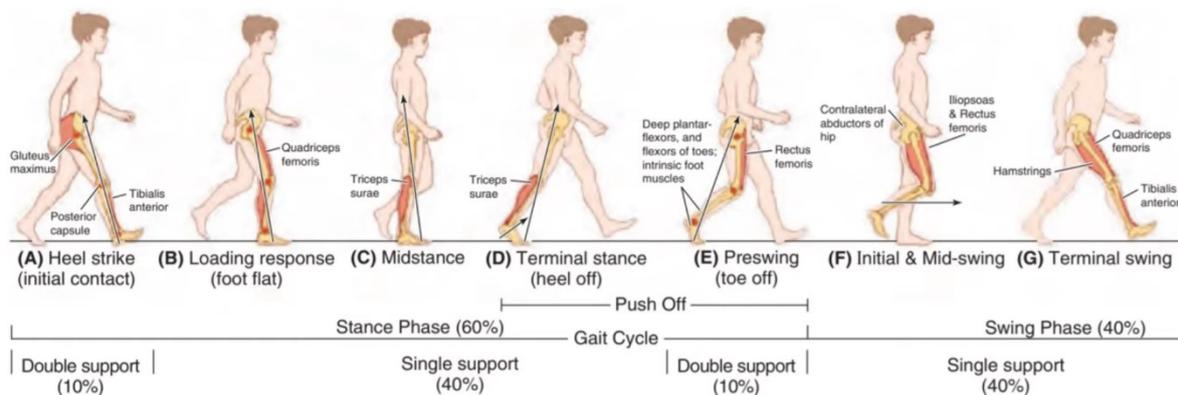


Figura 14 - [19] Fasi del Gait cycle, il ciclo della camminata; è diviso in 2 fasi principali: la fase di appoggio (stance phase) e la fase di oscillazione (swing phase)

In Quiet upright stance, cioè in stazione eretta col corpo rilassato, le teste femorali sostengono il peso del tronco, degli arti superiori e della testa. Circa due terzi del peso corporeo sono situati sopra le anche, e quindi ciascuna testa femorale normalmente accetta circa un terzo del peso corporeo. Questa forza è di natura compressiva, poiché la gravità spinge gli acetaboli contro le teste femorali.

Se osservato nel piano sagittale, forze muscolari minime sono sufficienti a mantenere l'equilibrio, purché il peso della parte superiore del corpo sia direzionato sulle teste femorali. Se la parte superiore del corpo si inclina anteriormente, spostando il vettore del peso del corpo anteriormente oltre le teste femorali e producendo così un momento di flessione dell'anca, i muscoli posteriori della coscia possono contrastare tale rotazione. Come i legamenti capsulari dell'anca si rilassano in flessione, nessuno di essi è in grado di resistere alla spinta in avanti.

Durante la camminata (swing phase), la forza di compressione dell'articolazione dell'anca varia da circa un terzo del peso corporeo, quando entrambi i piedi sono a terra, a circa quattro volte il peso corporeo quando l'altro piede viene sollevato. Le notevoli forze di compressione generate durante la camminata provengono principalmente da due fonti: la gravità e l'attivazione muscolare.

Durante la fase di appoggio (stance phase), la gravità spinge verso il basso, sulle teste femorali, il corpo superiore e l'acetabolo sulle teste femorali (come descritto sopra per la "quiet upright stance"). In modo più significativo, ciascuna testa femorale è spinta superiormente contro la sua cavità quando il piede si posiziona e poi spinge contro il terreno.

Anche se l'attivazione dei muscoli è responsabile di una parte maggiore della compressione dell'articolazione dell'anca, non vanno trascurati gli influssi della gravità e della tensione capsulare (quando l'articolazione dell'anca è estesa).

Mentre l'arto inferiore si muove anteriormente e non è a contatto con il suolo, la forza di compressione dell'articolazione dell'anca è stimata essere circa il 50% del peso corporeo. Tale forza articolare è essenzialmente miogenica, generata dai muscoli che agiscono direttamente sull'articolazione. Ad esempio, un ileo-psoas che si contra e che spinge la testa femorale contro l'acetabolo mentre contemporaneamente fa avanzare l'arto inferiore durante la camminata.

In contrasto, durante la stance phase della camminata, le forze articolari dell'anca possono raggiungere fino a quattro volte il peso corporeo. Queste forze sono principalmente causate dalla trazione dei muscoli abduttori dell'anca (principalmente gluteo medio, gluteo minimo e il muscolo tensore della fascia lata).

1.4 Imaging

Acquisire dati sulle proprietà statiche e dinamiche del corpo umano genera quantità massicce di informazioni. Una delle principali sfide per ricercatori e clinici è come acquisire, elaborare e visualizzare queste vaste quantità di informazioni in modo che possano essere assimilate, interpretate e utilizzate per ottenere metodi diagnostici più utili e procedure terapeutiche. In molti casi, la presentazione di informazioni sotto forma di immagini è l'approccio più efficiente per affrontare questa sfida.

I medici si affidano sempre di più anche alle immagini per comprendere il corpo umano e intervenire nei processi di malattia e lesione umane.

Le immagini di un oggetto complesso come il corpo umano rivelano caratteristiche dell'oggetto come la trasmissività, l'opacità, l'emissività, la riflettività, la conducibilità e la magnetizzabilità, e variazioni in queste caratteristiche nel tempo. Le immagini che rivelano una o più di queste caratteristiche possono essere analizzate per ottenere informazioni sulle proprietà sottostanti dell'oggetto, ad esempio, le immagini (radiografie) create dai raggi X trasmessi attraverso una regione del corpo rivelano proprietà intrinseche della regione come il numero atomico efficace Z , la densità fisica (grammi/cm³) e la densità elettronica (elettroni/cm³).

Le proprietà intrinseche dei tessuti biologici che sono accessibili attraverso l'acquisizione e l'interpretazione delle immagini variano spazialmente e temporalmente in risposta a cambiamenti strutturali e funzionali nel corpo. L'analisi di queste variazioni fornisce informazioni sui processi statici e dinamici nel corpo umano. Questi processi possono essere alterati da malattie e disabilità, e l'identificazione dei cambiamenti attraverso l'imaging consente spesso la rilevazione e la delimitazione della malattia o della disabilità.

L'interpretazione delle immagini mediche permette di collegare tra loro le caratteristiche dell'immagine, le proprietà dei tessuti, l'anatomia umana, la biologia e la chimica, e la fisiologia e il metabolismo, nonché determinare come tutti questi parametri sono influenzati da malattie e disabilità. Inoltre, l'imaging svolge un ruolo centrale nella stadiazione dei tumori ossei maligni. Scopo di questa tesi è infatti vedere l'influenza dei tumori sulle caratteristiche meccaniche del tessuto osseo, a partire dalle immagini Biomedicali.

La tecnica di imaging usata per ottenere le immagini su cui è stato eseguito il lavoro di questa tesi è la Tomografia Computerizzata (TC).

1.4.1 Tomografia Computerizzata

Nata negli anni '70, la Tomografia computerizzata a raggi X è stata un'innovazione di grande rilevanza nell'ambito delle immagini diagnostiche. Questa innovazione è riconosciuta oggi come l'evento più significativo nell'ambito delle immagini mediche dalla scoperta dei raggi X.

Lo sviluppo di modalità di imaging come la radiografia, la TC, la risonanza magnetica (RM) e la scintigrafia nucleare ha contribuito in modo significativo al miglioramento della gestione dei tumori ossei e dei tessuti molli.

Per quanto riguarda la TC, questa tecnica che è stata utilizzata per lo screening delle malattie, oltre che per la diagnosi, la valutazione dell'effetto terapeutico e il rilevamento di malattie ricorrenti e metastatiche. Durante l'esecuzione di una scansione TC, radiografie ottenute da angolazioni diverse vengono combinate per produrre immagini trasversali dette tomografiche (Figura 15). Inoltre, immagini tridimensionali (3D) dell'oggetto possono essere generate da una grande serie di immagini bidimensionali mediante una elaborazione digitale della geometria. La TC permette quindi di ottenere informazioni strutturali sulla posizione anatomica di un tumore e sul coinvolgimento delle strutture circostanti. [20]

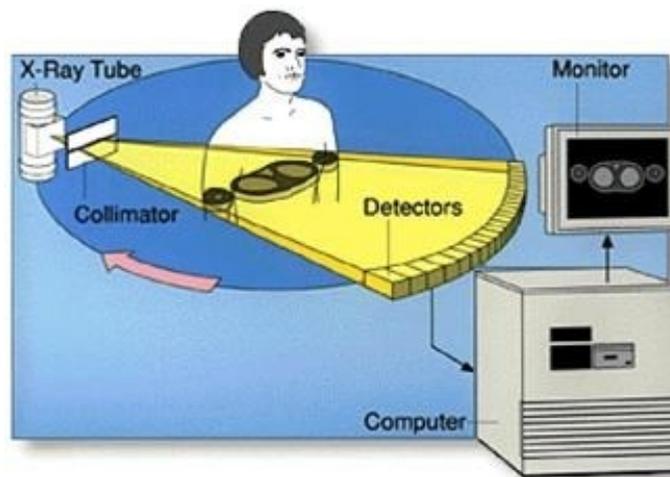


Figura 15 - [21] Funzionamento della Tomografia Computerizzata

L'adozione della TC da parte della comunità medica è stata rapida ed entusiasta negli Stati Uniti e nel mondo. Alcuni anni dopo l'introduzione di questa tecnologia, più di 350 unità erano state acquistate solo negli Stati Uniti. Oggi, la TC è una caratteristica essenziale nella maggior parte dei dipartimenti di radiologia di dimensioni medio-grandi.

L'introduzione della TC ha quindi segnato l'inizio di una transizione nella radiologia da una specialità analogica ad una basata sul digitale. La rivoluzione digitale in radiologia ha aperto opportunità per la manipolazione, la memorizzazione, la trasmissione e la visualizzazione delle immagini in tutti i campi della medicina.

Sebbene le immagini oggi siano molto più complesse da produrre, sono simultaneamente più semplici da interpretare, e fraintendere, una volta che sono state generate. [20]

L'importanza della TC è legata a diverse caratteristiche:

1. Fornisce immagini anatomiche in sezione trasversale.
2. Offre una risoluzione del contrasto superiore rispetto alla radiologia tradizionale.

3. Costruisce immagini da dati di trasmissione a raggi X mediante un processo matematico in una "scatola nera" che richiede un computer.
4. Crea immagini cliniche che non sono più una prova diretta di un processo di imaging soddisfacente, rendendo essenziali misure di controllo intermedie dalla fisica e dall'ingegneria.
5. Produce immagini da dati digitali processati dal computer e che possono essere manipolate per ottenere aspetti variabili.

A seconda dell'aspetto radiografico e della diagnosi differenziale, assieme all'immagine a risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata (TC) è la tecnica di imaging più appropriata secondo i criteri di adeguatezza dell'American College of Radiology (ACR).

L'alta risoluzione spaziale della TC, infatti, fornisce dettagli ottimali del tessuto osseo corticale e trabecolare, rendendola uno strumento importante in una varietà di casi e per specifici tumori. [22]

Ad esempio, la TC è l'esame di scelta per diagnosi specifiche come l'osteoma osteoide. La TC è migliore della RM nel valutare il coinvolgimento corticale, la distruzione o la penetrazione, la mineralizzazione della matrice e la reazione periostale. L'integrità strutturale o il rischio di fratture patologiche imminenti possono essere dedotti anche dall'valutazione del coinvolgimento corticale, e le ricostruzioni tridimensionali possono essere utili nella valutazione di lesioni superficiali.

Inoltre, le lesioni in ossa complesse o piatte, come il bacino, la colonna vertebrale, la scapola e le costole, sono spesso scarsamente visualizzate alle radiografie, rendendo la TC la tecnica di imaging di elezione per tali ossa.

Nonostante si consideri la MRI superiore alla TC, in quanto consente esposizioni multidirezionali, permette di distinguere il tumore dalle strutture neuro vascolari senza l'iniezione di mezzo di contrasto e fornisce un contrasto migliore rispetto alla TC, la TC fornisce un'immagine più chiara della distruzione dell'osso corticale.

Né la MRI né la TC consentono di misurare esattamente la lunghezza esatta del tumore, né consentono una diagnosi esatta e affidabile.

A causa della tecnica di esposizione relativamente lenta in combinazione con i movimenti respiratori, la rappresentazione della parete toracica è meno soddisfacente con la MRI rispetto alla TC.

Se entrambe le tecniche sono disponibili, la preferenza è data alla MRI, ma considerando che gli apparecchi MRI sono ancora meno ampiamente disponibili, è opportuno tenere presente che anche la TC consente un'indagine adeguata delle lesioni scheletriche.

La chiara visualizzazione della mineralizzazione della matrice, dello scalloping corticale, della distruzione, della reazione periostale, della calcificazione, dell'ossificazione, e della massa extra scheletrica, rende la TC efficace nel processo diagnostico nei pazienti con lesioni ossee e dei tessuti molli.

Le lesioni anomale sono talvolta oscurate dalle strutture normali nelle immagini a raggi X. D'altro canto, le immagini TC (tomografia computerizzata) in sezione trasversale ad alta risoluzione consentono la rilevazione di piccole lesioni, purché queste siano più grandi di 3 mm (Figura 16).

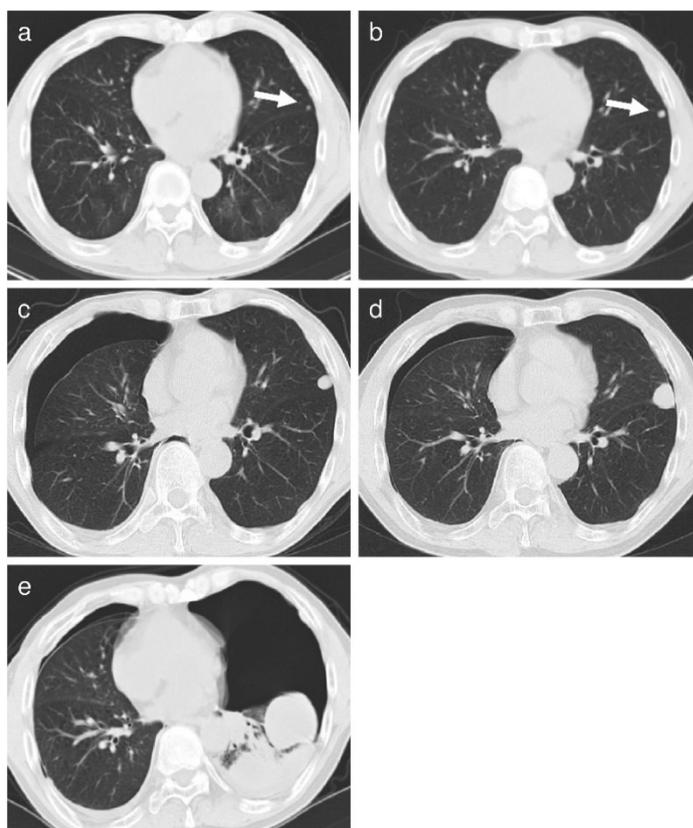


Figura 16 - [22] Tumore metastatico al polmone in TC. Andamento nel tempo delle metastasi polmonari nei pazienti con osteosarcoma. Metastasi polmonari con diametro superiore a 3 mm possono essere rilevate tramite TC. a. Rilevamento del nodulo metastatico al polmone. b. 4 mesi. c. 8 mesi. d. 12 mesi. e. 16 mesi.

Le scansioni TC forniscono molte informazioni anatomiche in un breve lasso di tempo, anche durante l'esecuzione di una biopsia con ago.

Sebbene la TC sia uno degli esami di imaging più utili, è considerato un esame invasivo a causa dell'esposizione alle radiazioni. Si ritiene che la dose di radiazioni ricevuta con una TC sia 100-1000 volte superiore a quella ricevuta con una radiografia convenzionale. Le lesioni al DNA indotte dalle radiazioni possono aumentare il rischio di cancro dopo una TC. Si è riportato che il tasso di incidenza in eccesso per tutti i tipi di cancro combinati era di 9,38 per 100.000 persone-anno a rischio.

Sebbene le scansioni TC siano utili per la pianificazione chirurgica, la differenziazione tra tumore benigno e maligno e la rilevazione di malattie ricorrenti e/o metastatiche, le scansioni TC dovrebbero essere eseguite per i pazienti quando i benefici superano gli svantaggi dell'esposizione alle radiazioni.

1.4.2 Calibrazione della macchina TC

Le macchine di TC come detto in precedenza producono immagini di un soggetto mediante la ricostruzione di dati di attenuazione dei raggi X acquisiti da molteplici angoli di vista. Per ottenere un certo livello di accuratezza e l'affidabilità delle immagini prodotte è però necessaria la calibrazione della macchina.

La calibrazione assicura che i valori di densità dei tessuti e degli organi nelle immagini siano corretti, permettendo una diagnosi e una valutazione più precise.

La calibrazione avviene quando un oggetto o un fantoccio detto Phantom (Figura 17), con una densità radiografica nota, viene esaminato per verificare se le sue misurazioni restituiscono le adeguate unità Hounsfield (HU).

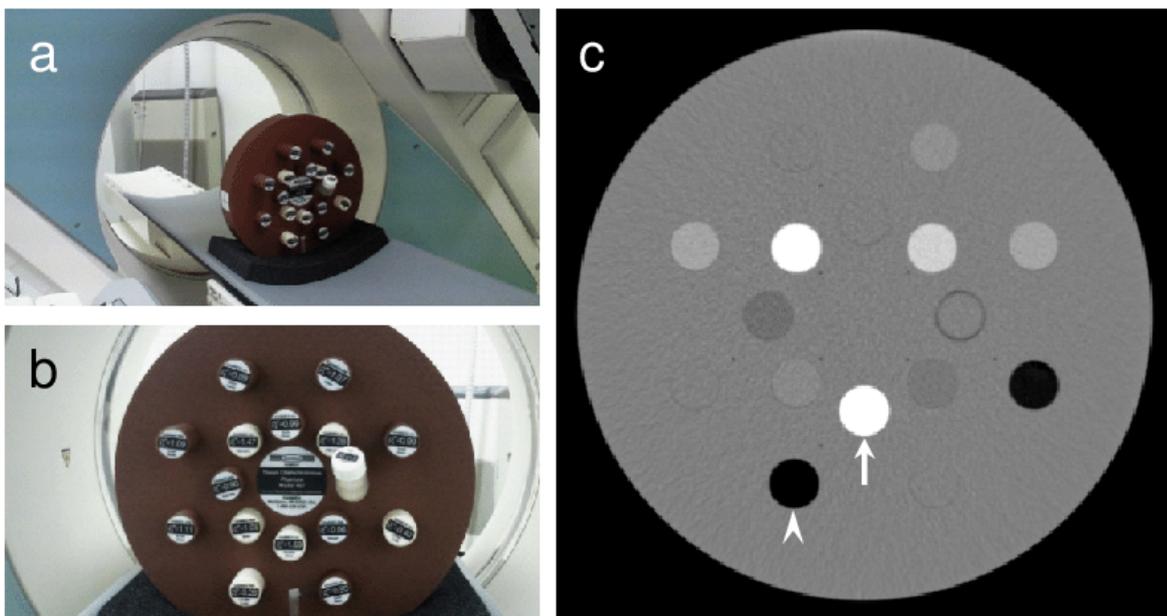


Figura 17 - [23] Fotografie ((a) e (b)) e immagine TC (c) del fantoccio di calibrazione utilizzato per ottenere le curve di conversione HU (unità Hounsfield)-to-LAC (coefficienti di attenuazione lineare). La base del fantoccio era fatta di "Solid Water", che ha una densità fisica (PD) di $1,017 \text{ g/cm}^3$ e una densità elettronica (ED) relativa all'acqua di $0,988$. Sedici asticelle (quattro delle quali erano anche fatte di Solid Water e quindi indistinguibili dalla base del fantoccio sull'immagine TC) sono state inserite nella base del fantoccio secondo le istruzioni del produttore. Le asticelle con la densità più alta (freccia in (c)) e la più bassa (punta della freccia in (c)) sull'immagine TC corrispondono rispettivamente alla massa corticale (PD, $1,824 \text{ g/cm}^3$; ED, $1,696$) e al polmone (PD, $0,29 \text{ g/cm}^3$; ED, $0,284$).

Un fantoccio deve avere una risposta al mezzo di imaging analoga alla porzione di corpo umano che simula. Ad esempio, i fantocci per la radiografia possono contenere varie concentrazioni di agenti di contrasto per simulare la radiodensità dei tessuti, mentre i fantocci ecografici simulano proprietà reologiche (ad esempio permeabilità agli ultrasuoni) analoghe al corpo umano. [23]

Un valore HU consente di misurare l'assorbimento/attenuazione della radiazione all'interno del tessuto. Una scala di grigi viene prodotta utilizzando l'adeguato HU durante la fase di ricostruzione TC.

I TC Scanner possono visualizzare oltre 200 diverse tonalità di grigio, che vanno dal bianco più chiaro al nero più scuro. Questo tipo di contrasto consente di rilevare la più leggera differenza entro il 2% nella densità del tessuto.

Uno scanner TC non correttamente calibrato può comportare distorsioni dell'immagine o una mancanza di contrasto adeguato, il che può portare a una diagnosi errata o addirittura a un ritardo nel trattamento dei pazienti in condizioni critiche.

Ecco perché una calibrazione di routine della macchina TC è necessaria per mantenere l'accuratezza dell'immagine senza distorsioni o perdita di valore, ed in base al tipo di utilizzo dello scanner, la calibrazione richiesta deve essere più frequente, come ad esempio quelli utilizzati per l'angiografia TC.

La calibrazione dipende dalle caratteristiche tecnologiche, dalle condizioni di visualizzazione delle immagini e dai fattori di esposizione utilizzati. [20] Durante la calibrazione di un TC Scanner vengono testati i seguenti parametri:

- Il numero TC. Questo calcola il numero rilevante dei diversi tessuti del corpo.
- La linearità viene misurata con un fantoccio e diversi materiali che imitano tessuti diversi. Le immagini vengono quindi confrontate con l'effettivo HU del tessuto.
- La calibrazione misura anche l'uniformità o l'omogeneità dell'immagine. Ciò garantisce che si evitino artefatti di indurimento e che vi sia un aspetto uniforme privo di artefatti quando il tessuto viene visualizzato.
- La risoluzione spaziale fornisce la capacità di distinguere le differenze tra due strutture con diverse densità, come muscoli versus cellule adipose.
- La calibrazione verifica anche il rumore o i valori o le densità indesiderati in un'immagine omogenea.
- La calibrazione verifica anche la risoluzione a basso contrasto. Le immagini TC dovrebbero distinguere oltre 200 tonalità di grigio, il che è vitale per distinguere diversi tipi di tessuto.
- La calibrazione verifica anche lo spessore dello strato e la posizione del piano (il movimento del tavolo durante la scansione).

Diverse correzioni vengono applicate ai dati grezzi misurati al fine di ottenere immagini prive di artefatti, che siano una rappresentazione fedele del soggetto esaminato. Alcune di queste correzioni si basano su processi di calibrazione, nei quali misurazioni di calibrazione eseguite sulla TC vengono utilizzate per generare tabelle di calibrazione e le correzioni corrispondenti.

Un esempio di tale calibrazione è noto come "calibrazione dell'aria". Tipicamente, la calibrazione dell'aria prevede l'esecuzione di una scansione utilizzando un TC, senza la presenza di un soggetto o di un fantoccio nello spazio di imaging tra la sorgente di raggi X e il rivelatore, in modo che il rivelatore sia irradiato da un fascio di raggi X non attenuato. I dati acquisiti, talvolta denominati "dati di calibrazione dell'aria", indicano l'efficienza relativa e il guadagno degli elementi del rivelatore e la variazione dell'intensità del fascio di raggi X nell'area di irradiazione. I dati di calibrazione dell'aria vengono utilizzati per normalizzare i dati di attenuazione acquisiti durante una scansione del soggetto. Tuttavia, questo tipo di calibrazione presenta degli effetti che richiedono la correzione, come l'indurimento del fascio di raggi X.

Nelle TC di terza generazione (rotazione-rotazione), lo squilibrio tra i segnali di uscita degli elementi del rilevatore vicini produce artefatti noti nell'arte come "anelli", "bande" e "bersaglio". Questi fenomeni e altri effetti non lineari vengono corretti nelle TC utilizzando dati di calibrazione derivati da misurazioni su fantocci, cioè oggetti di composizione e forma note, precedentemente citati.

I fantocci vengono posizionati in posizioni multiple tra la sorgente di raggi X e l'array di rilevatori e vengono acquisiti dati di attenuazione. Questi dati vengono utilizzati per generare valori di correzione per i dati di scansione in funzione dell'attenuazione misurata.

Viene quindi fornito con la macchina TC che presenta una sorgente di raggi X e un rilevatore con una lunghezza assiale nello scanner, un metodo di calibrazione.

Essendo la sorgente di raggi X ruotabile attorno ad un epicentro posto tra la sorgente e l'array di rilevatori, il metodo comprende:

Posizionare sequenzialmente un fantoccio con una sezione trasversale non circolare e una lunghezza commisurata all'estensione del rilevatore in una pluralità di posizioni tra la sorgente di raggi X e l'array di rilevatori della TC; oppure posizionare sequenzialmente una pluralità di fantocci, ognuno con una sezione trasversale non circolare e una lunghezza commisurata all'estensione del rilevatore, in una pluralità di posizioni tra la sorgente di raggi X e l'array di rilevatori della TC.

Acquisire dati di calibrazione per i raggi X che sono stati attenuati attraversando il fantoccio posizionato in ciascuna delle suddette posizioni della pluralità.

Calcolare le correzioni di calibrazione per i dati di scansione della TC a partire dai dati di attenuazione di calibrazione.

Questi passaggi possono essere modificati facoltativamente variando ad esempio la pluralità di posizioni del fantoccio, oppure variando il metodo di acquisizione dei dati di calibrazione.

La calibrazione della macchina TAC non è un processo unico: è necessario eseguire verifiche periodiche per assicurarsi che il sistema rimanga accuratamente calibrato nel tempo.

Attualmente non esiste uno standard universale per la calibrazione del dispositivo, vengono determinati i protocolli specifici per la singola struttura dai direttori delle immagini del dipartimento e dai radiologi.

2. Patologie e approcci terapeutici

2.1 Tumori

L'organismo umano è composto da un complesso sistema cellulare, stimato intorno ai 30 trilioni di unità, originate da una singola cellula. Tale cellula si replica in successione, dando inizio a un processo continuo di proliferazione cellulare che conduce alla formazione di un individuo completo.

Le cellule iniziali, comunemente note come cellule staminali, si presentano in uno stato indifferenziato, conservando il potenziale di differenziarsi in vari tipi cellulari, senza essersi ancora specializzate. Con la formazione di un adeguato numero di cellule, inizia il processo di differenziazione, un processo mediante il quale le nuove cellule acquisiscono uno stato unico e una funzione specifica all'interno dell'organismo. Si stima che esistano circa 200 tipi di cellule, ciascuna con un ruolo distintivo all'interno del corpo umano, caratterizzate da dimensioni, forme e durate di vita differenziate.

Il continuo ricambio cellulare, necessario per sostituire le cellule danneggiate o morte, avviene attraverso il processo di divisione cellulare, un processo continuo che dura per tutta la vita dell'individuo. Vengono generate ogni giorno nell'organismo umano circa 300 miliardi di nuove cellule, di cui oltre la metà rappresentate dai globuli rossi, il cui ciclo di vita è di circa 120 giorni, richiedendo un costante rinnovo. Tale processo è parte integrante della normalità fisiologica.

Ad eccezione di casi particolari, quando le cellule sane si dividono, seguono un preciso programma che le indirizza a diventare un tipo specifico di cellula, con controlli rigorosi sulla loro capacità di replicarsi e presentano un limite di età programmato che ne decreta la morte naturale, affinché siano sostituite da nuove cellule.

Il termine "tumore" fa riferimento a una condizione patologica in cui si verifica un errore nel processo di copia cellulare, portando alla formazione di cellule difettose caratterizzate da una continua proliferazione senza limiti (Figura 18). Il tumore, anche noto come neoplasia, e come cancro nel caso dei tumori maligni, può essere definito in maniera più precisa come: “una massa di tessuto che cresce in eccesso ed in modo sordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo”. [24]

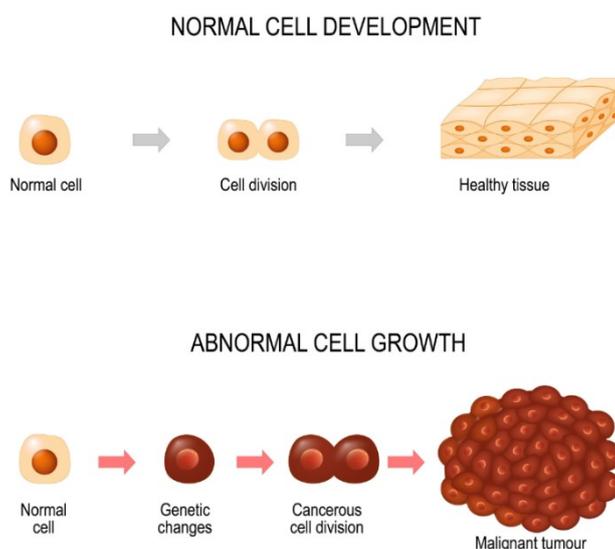


Figura 18 - [25] Confronto tra crescita cellulare sana e anomala

Queste cellule cancerose, spesso indifferenziate, sfuggono ai normali cicli di vita cellulari, proliferando e diffondendosi oltre i limiti normali, invadendo e danneggiando i tessuti circostanti. Viene generata così una massa tumorale, o tumore, che può compromettere la funzionalità dell'area corporea interessata.

Quando le cellule cancerose sono confinate in un'area specifica, ciò è definito come cancro in situ. Questo risulta essere lo stadio iniziale di molti tumori, viene formata una massa che potrebbe essere rimossa chirurgicamente.

Sfortunatamente, le cellule tumorali non rimangono sempre isolate: possono staccarsi dalla massa e viaggiare verso altre parti del corpo, dando origine a nuovi tumori, un processo noto come metastasi.

Sono presenti altri tipi di tumori che si sviluppano in parti del corpo come i linfonodi e il sistema sanguigno. Poiché questi rappresentano le vie di trasporto delle cellule nel corpo, tali tumori non sono localizzati e si diffondono rapidamente ed efficacemente. Quando le cellule si staccano dai tumori solidi ed entrano nei sistemi sanguigno o linfatico, possono diffondersi in tutto il corpo.

Data la produzione quotidiana di nuove cellule, è inevitabile che si verifichino errori di tanto in tanto. Normalmente, quando una cellula è danneggiata o difettosa, il sistema immunitario la riconosce come anomala e la distrugge. Tuttavia, in alcuni casi, le mutazioni che rendono la cellula cancerosa impediscono al sistema immunitario di rilevarla, consentendole di crescere senza restrizioni e di diffondersi in tutto il corpo. È in questo contesto che tali cellule possono evolvere verso forme cancerose.

Poiché il cancro può svilupparsi in quasi ogni tipo di cellula, ognuna delle quali è distinta e unica, il cancro non è una singola malattia, ma un gruppo di oltre 100 malattie diverse. Ogni forma di cancro presenta caratteristiche specifiche legate al tipo di cellule coinvolte e alla loro localizzazione nell'organismo. A causa di ciò, gli specialisti medici trattano i diversi tipi di cancro in modi differenti, e vi sono diverse percentuali di successo.

Questa tesi vuole concentrarsi sull'analisi di una categoria specifica di tumori, quelli ossei.

2.1.1 Tumori Ossei

I tumori ossei sono masse anormali di tessuto che si sviluppano all'interno delle ossa o nei tessuti circostanti. Possono essere benigni o maligni e si verificano quando le cellule ossee o i tessuti circostanti crescono in modo incontrollato.

La diagnosi di tumori ossei coinvolge le precedenti citate tecniche di imaging, cioè la radiografia, la TC e la RM. La gestione dei tumori ossei dipende dal tipo, dalla posizione e dalla natura (benigna o maligna) della massa. [24]

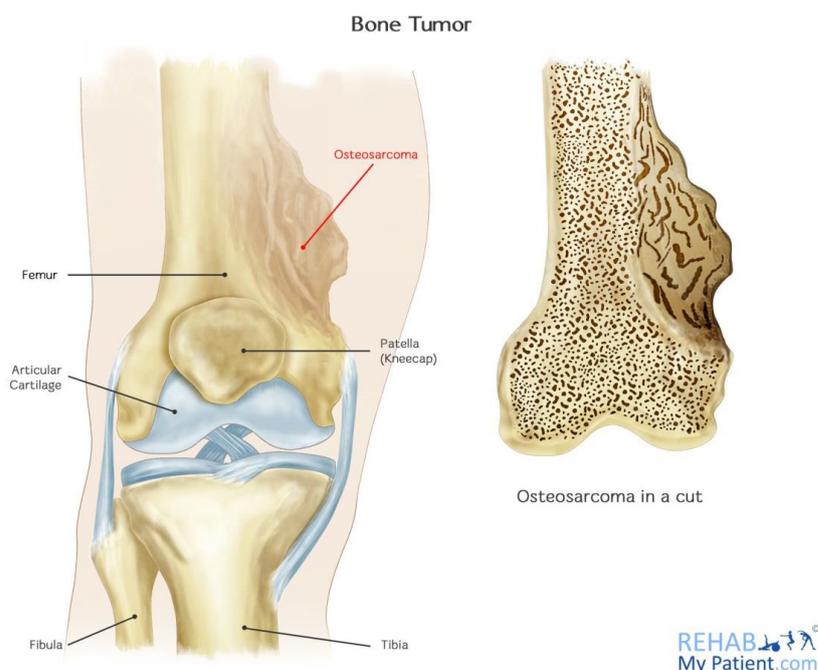


Figura 19 - [26] Osteosarcoma, tumore caratterizzato dalla crescita anormale di tessuto osseo. Le cellule cancerogene sono simili agli osteblasti, le cellule adibite alla deposizione di nuovo tessuto osseo.

La presenza di un tumore osseo richiede una valutazione accurata da parte di professionisti medici, tra cui radiologi, oncologi e chirurghi ortopedici, per determinare la migliore strategia di trattamento, che può includere interventi chirurgici, chemioterapia e radioterapia, e garantire una prognosi favorevole.

Esistono diverse tipologie di tumori ossei, e la loro classificazione può avvenire in base all'origine delle cellule coinvolte. Le principali categorie includono:

- Tumori ossei benigni: Sono i tumori ossei che non si diffondono ad altre parti del corpo e generalmente non costituiscono una minaccia per la vita del soggetto malato. I tumori benigni, non cancerosi, conservano il loro confine originario senza estendersi a tessuti circostanti, risultando spesso innocui. Tuttavia, alcuni tumori benigni possono subire trasformazioni maligne, acquisendo la capacità di invadere i tessuti circostanti e arrecare danno all'organismo. Le cellule cancerose, inoltre, possono influenzare le cellule sane circostanti favorendo la formazione di vasi sanguigni, che portano nutrienti e ossigeno al tumore agevolandone la crescita del tumore. Esempi di questo tipo di tumori includono l'osteoma e l'osteoblastoma (variante dell'osteosarcoma, Figura 19).

I tumori ossei benigni primari sono rari e colpiscono più spesso bambini e giovani adulti. Di solito vengono rilevati incidentalmente tramite imaging, anche se alcuni pazienti presentano dolore, gonfiore o altri sintomi. Le quattro principali categorie di tumori ossei benigni sono:

- tumori che formano osso (ad esempio, osteoide osteoma, osteoblastoma, displasia fibrosa, enostosi), sono tumori caratterizzati dalla formazione e crescita anormale di tessuto osseo.
- tumori che formano cartilagine (ad esempio, osteocondroma, encondroma), sono tumori che si sviluppano a partire dalla cartilagine, il tessuto che fa da base per la formazione del tessuto osseo. Possono presentarsi come escrescenze ossee o lesioni all'interno delle ossa, potenzialmente causando sintomi o richiedendo intervento chirurgico.
- tumori di tessuto connettivo, sono tumori che coinvolgono alterazioni del tessuto connettivo, che include elementi come fibroblasti e collagene.
- tumori vascolari. coinvolgono il sistema vascolare, che comprende vasi sanguigni e linfatici, possono derivare da cellule vascolari e avere caratteristiche diverse.

Queste ultime due tipologie di tumori sono rare, la loro rarità implica che possono presentare sfide diagnostiche e terapeutiche specifiche.

- Una quinta categoria è idiopatica (ad esempio, tumore a cellule giganti, cisti ossea aneurismatica, cisti ossea semplice).

Gli osteocondromi sono i più comuni, rappresentando il 30-35% dei tumori ossei benigni. I tumori a cellule giganti rappresentano il 20%, gli osteoblastomi il 14% e gli osteoidi osteomi il 12%. Gli altri sono meno comuni.

La diagnosi dei tumori ossei benigni avviene principalmente tramite imaging; raramente è necessaria la biopsia. La gestione varia a seconda del tipo di tumore, della sua localizzazione, dei sintomi e del rischio di ricorrenza. Alcuni (ad esempio, encondroma, osteocondroma, displasia fibrosa, enostosi) sono tipicamente asintomatici e di solito non richiedono intervento. Altri (ad esempio, osteoide osteoma, cisti ossea aneurismatica, cisti ossea semplice) possono causare sintomi e richiedere ablazione percutanea o intervento chirurgico. Altri ancora (ad esempio, tumore a cellule giganti, osteoblastoma) possono essere aggressivi e richiedere chirurgia e altre terapie. La trasformazione maligna è rara per tutti i tumori ossei benigni, ma i pazienti con questi tumori dovrebbero essere monitorati con imaging seriale. [24]

- Tumori ossei maligni (o sarcomi ossei): sono i tumori ossei che possono diffondersi ad altre parti del corpo e sono considerati forme di cancro.

I tumori ossei maligni rappresentano una percentuale ridotta di cancro a livello nazionale e sono anche molto meno comuni rispetto ai tumori maligni dei tessuti molli. La rarità di questa condizione rende fondamentale il riconoscimento dei sintomi che suggeriscono una possibile malignità ossea per evitare trattamenti inappropriati o ritardati.

I tumori ossei maligni possono verificarsi più probabilmente ad una determinata età, e possono presentare delle predilezioni anatomiche:

I tumori ossei maligni primari più comuni sono l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing, e si verificano nell'infanzia. Il condrosarcoma si manifesta più frequentemente negli adulti più

anziani. Tumori rari come il cordoma e l'adamantinoma hanno predilezioni anatomiche rispettivamente per il sacro e la tibia. [27]

La conoscenza delle caratteristiche specifiche del tumore e delle opzioni di trattamento per osteosarcoma, sarcoma di Ewing, condrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, cordoma e adamantinoma è cruciale.

Il sintomo primario di un paziente con un tumore osseo maligno è il dolore, spesso presente a riposo o di notte. Sono presenti anche segni caratteristici all'esame fisico, come gonfiore o diminuzione della mobilità articolare. I pazienti con una probabile malignità richiedono una stadiazione approfondita per determinare l'estensione della malattia e una biopsia ben pianificata per una diagnosi accurata.

I sarcomi secondari possono svilupparsi in lesioni ossee precedentemente benigne e richiedono un trattamento aggressivo.

I tumori maligni indeboliscono gradualmente l'osso. Tale indebolimento rende molto più facile la rottura (frattura) dell'osso durante le normali attività (la cosiddetta frattura patologica).

- Metastasi ossee: Alcuni tipi di cancro originari da altre parti del corpo possono diffondersi alle ossa, formando metastasi ossee.

L'osso risulta uno dei bersagli più comuni per le metastasi tumorali, soprattutto nei pazienti affetti da cancri avanzati al seno e alla prostata. Nonostante i progressi recenti nelle terapie, le metastasi ossee rimangono incurabili e generano molteplici complicazioni denominate "eventi correlati allo scheletro" (skeletal-related events o SREs), tra cui ipercalcemia, fratture patologiche, compressione spinale e dolore osseo, associati a una prognosi sfavorevole.

La peculiarità delle metastasi ossee risiede nella capacità delle cellule tumorali di colonizzare e prosperare all'interno dell'ambiente osseo. Nonostante i meccanismi specifici debbano ancora essere compresi, diverse evidenze indicano che l'osso fornisce un microambiente favorevole che agevola il processo metastatico.

Alcune cellule presenti nell'osso, come gli osteoclasti (cellule coinvolte nella riassorbimento osseo), gli osteociti (cellule ossee mature) e gli adipociti (cellule adipose), possono influenzare il processo di crescita delle cellule tumorali.

Le cellule tumorali circolanti risultano dotate di caratteristiche uniche che permettono di sfruttare le specificità del microambiente osseo per il loro insediamento e proliferazione.

- Tumori delle cellule giganti: conosciuti anche come osteoclastoma, sono tumori rari, spesso benigni, che colpiscono in particolare epifisi e metafisi delle grandi ossa lunghe. Questi tumori rappresentano circa il 5% dei tumori ossei primari e sono caratterizzati dalla presenza di cellule giganti multinucleate.

La maggior parte dei tumori delle cellule giganti è benigna, tuttavia non sono rari i casi di trasformazione da benigna a maligna con metastasi molto diffuse ed infiltrazione delle cellule neoplastiche, specialmente dopo un trattamento di radioterapia, in questi casi il tumore viene trattato come sarcoma. La trasformazione mostra un comportamento localmente aggressivo del tumore, che esibisce la capacità di distruggere il tessuto osseo circostante. Raramente, si verificano metastasi polmonari.

La sintomatologia varia a seconda della localizzazione del tumore e dell'estensione dell'invadenza nei tessuti circostanti. Molti pazienti possono essere asintomatici, mentre in altri la neoplasia si manifesta con dolore e tumefazione locale, variando in base alla sede e alla crescita del tumore. La tempestività e la gravità dei sintomi dipendono dal grado di sviluppo del tumore, ma spesso le condizioni generali del paziente rimangono buone.

In fasi più avanzate, con la crescita tumorale, possono verificarsi fratture patologiche nell'osso interessato. Il quadro radiologico tipico in questa fase avanzata mostra segni di osteolisi, con disintegrazione o ammorbidimento necrotico dell'osso, accompagnati da rigonfiamento osseo, distensione ed assottigliamento della corticale.

Dal punto di vista terapeutico, l'approccio è principalmente chirurgico. La gestione a lungo termine coinvolge il monitoraggio regolare per rilevare eventuali recidive o cambiamenti nella progressione del tumore. Nel complesso, i tumori delle cellule giganti presentano una prognosi generalmente favorevole, ma il follow-up è essenziale per la sorveglianza continua.

2.1.2 Epidemiologia

L'epidemiologia gioca un ruolo fondamentale nell'analisi dell'efficacia delle strategie di prevenzione del cancro, nell'identificazione dei fattori di rischio e nel monitoraggio dei progressi compiuti nella diagnosi precoce e nel trattamento delle neoplasie.

Questa diversità può essere ricondotta alle caratteristiche specifiche dei vari sottotipi istologici.

I fattori di rischio includono precedenti esposizioni a radioterapia, predisposizione genetica come nel caso della retinoblastoma ereditaria e malattie ereditarie come la sindrome di Li-Fraumeni. Ciascun tipo di tumore osseo, come gli osteosarcomi predominanti tra gli adolescenti e i giovani adulti, e i condrosarcomi più comuni negli adulti più anziani, porta con sé caratteristiche epidemiologiche uniche.

Diverse forme di tumori ossei si manifestano in contesti ereditari, mentre altri emergono in relazione a precursori non neoplastici o in seguito a pregressi tumori benigni. Le metastasi ossee, risultato della diffusione di tumori da altri siti, sono più comuni rispetto ai tumori ossei primari e come detto in precedenza possono originarsi da vari organi, come polmone, mammella, prostata e reni.

Recentemente, significativi progressi sono stati compiuti nella caratterizzazione molecolare e citogenetica dei tumori ossei, sia benigni che maligni. L'identificazione di aberrazioni cromosomiche clonali, specifiche alterazioni genetiche molecolari e la comprensione delle vie di segnalazione coinvolte nella crescita delle cellule tumorali hanno contribuito a una migliore comprensione della patogenesi di diverse forme neoplastiche. Ciò ha fornito la base per migliorare l'approccio diagnostico e la diagnosi differenziale di tumori ossei che presentano caratteristiche cliniche, radiologiche e

patologiche sovrapposte. Inoltre, questo progresso ha contribuito all'identificazione di nuovi fattori prognostici e bersagli terapeutici.

I tumori ossei primari sono relativamente rari, limitando la raccolta di dati sulla loro frequenza relativa e la comprensione dei fattori di rischio.

Complessivamente, i sarcomi ossei rappresentano lo 0,2% di tutte le neoplasie negli adulti e il 5% nei bambini tra i 5 e i 15 anni., e il tasso di incidenza regolato per tutte le neoplasie maligne ossee e articolari è di 0,9 per 100.000 persone all'anno, mentre il tasso di sopravvivenza complessiva a 5 anni è del 67,9%. I tumori ossei benigni sono più comuni, ma la vera prevalenza è sconosciuta poiché spesso sono asintomatici e non vengono scoperti. [28]

I tassi di incidenza specifici per età dei sarcomi ossei mostrano una distribuzione bimodale, con un primo picco che si verifica nel secondo decennio di vita e un secondo picco che si verifica nei pazienti di età superiore ai sessanta anni, in relazione alla distribuzione per età dei principali sottotipi istologici.

Nonostante l'incidenza più elevata dei tumori ossei benigni rispetto a quelli maligni primari, le lesioni benigne spesso sfuggono all'attenzione in quanto possono essere asintomatiche e non clinicamente identificabili. In aggiunta, i tumori ossei primari risultano numericamente inferiori rispetto alle metastasi da carcinomi, melanoma o neoplasie ematologiche, come il plasmacitoma.

Un'analisi dettagliata della Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review condotta dall'Istituto Nazionale del Cancro evidenzia che nel 2011 sono stati stimati 2.810 nuovi casi di cancro delle ossa e delle articolazioni (1.620 uomini e 1.190 donne), con una stima di 1.490 decessi associati a questa patologia. A livello complessivo, i sarcomi ossei costituiscono lo 0,2% di tutte le neoplasie diagnosticate negli Stati Uniti, con un tasso di incidenza corretto per età pari a 0,9 per 100.000 persone all'anno. La sopravvivenza relativa a 5 anni, nel periodo 2001-2007, è stata del 66,3%, mentre il tasso di mortalità corretto per età, basato sui dati del periodo 2004-2008, è risultato essere di 0,4 per 100.000 uomini e donne all'anno.

In Italia, secondo il rapporto del 2006 dell'AIR-TUM (Associazione Italiana Registri Tumori), i tumori ossei maligni primari rappresentavano lo 0,2% di tutte le neoplasie diagnosticate tra il 1998 e il 2002. La mortalità associata a queste neoplasie costituiva lo 0,3% di tutti i decessi per cancro in entrambi i sessi nello stesso periodo. Nell'area coperta dal Network Italiano dei Registri Tumori, l'incidenza media di nuovi tumori maligni ossei era di 1,3 casi per 100.000 maschi/anno e 1,1 casi per 100.000 femmine/anno. Nel 2002, sono stati registrati complessivamente 208 decessi in Italia attribuibili al cancro alle ossa tra gli uomini e 145 tra le donne. Il cancro alle ossa è particolarmente rilevante tra i soggetti giovani, con oltre il 50% dei casi diagnosticati prima dei 59 anni. Il rischio cumulativo (0-74 anni) di sviluppare un cancro alle ossa era dello 0,9‰ tra gli uomini (1 caso ogni 1.099 uomini) e circa dello 0,7‰ tra le donne (1 caso ogni 1.370 donne). Il rischio cumulativo di morire a causa di questo cancro era dello 0,5‰ tra gli uomini e dello 0,4‰ tra le donne. I tassi di incidenza per i tumori maligni primari delle ossa mostravano notevoli variazioni in tutto il paese, con un rapporto tra le aree con tassi più elevati e più bassi di circa 3-4 volte. Tali disparità potrebbero essere spiegate, almeno in parte, dall'utilizzo di diverse regole di codifica per il sito osseo, influenzando soprattutto l'inclusione di tumori secondari nei dati sui decessi per cancro. Analizzando le tendenze temporali, emerge che il cancro alle ossa mantiene un'incidenza stabile nel tempo, mentre

la mortalità mostra una tendenza decrescente. Tra i sottotipi istologici più frequentemente diagnosticati figurano il condrosarcoma, l'osteosarcoma, il sarcoma di Ewing e il cordoma.

La ricerca continua a esplorare i fattori di rischio, l'incidenza e la sopravvivenza per migliorare la nostra comprensione di questi tumori ossei, mirando a sviluppare strategie preventive e terapeutiche più avanzate.

2.1.3 Angiosarcoma

Il presente lavoro di tesi si è focalizzato sull'analisi di un paziente affetto da un tipo specifico di tumore: l'angiosarcoma.

L'angiosarcoma osseo è un tumore raro. Può manifestarsi a qualsiasi età e in qualsiasi osso del corpo, simulando da vicino diverse altre entità patologiche, tra cui il mieloma multiplo, il sarcoma osteogenico e il tumore metastatico. Essendo un tumore vascolare maligno dell'osso, è stato coinvolto in una controversia di lunga data riguardo alla natura e alla terminologia dei tumori vascolari, che numerosi autori hanno cercato di risolvere. [29]

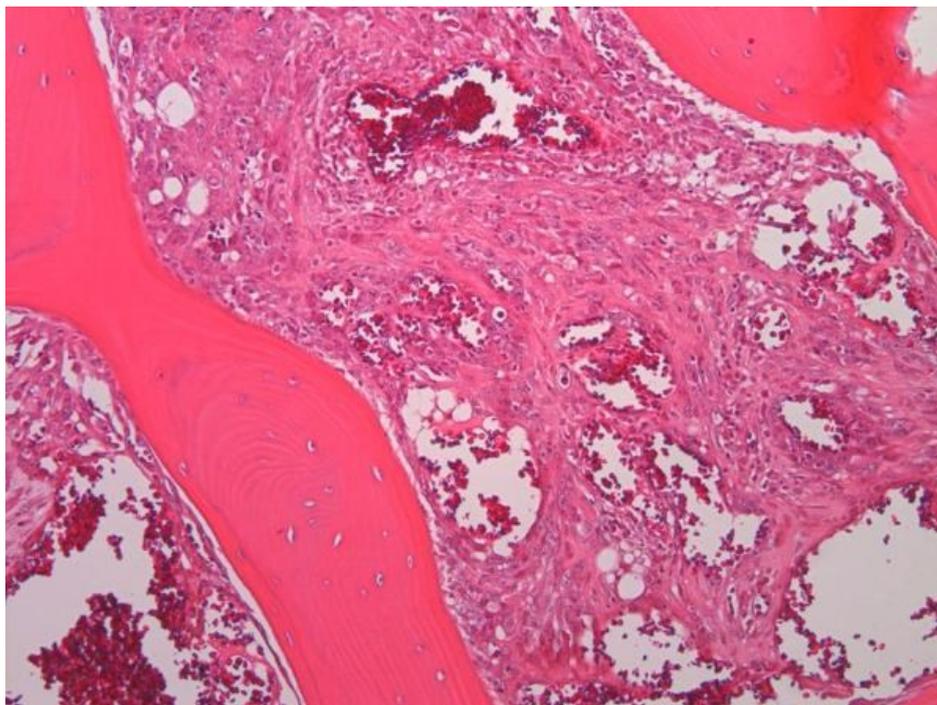


Figura 20 - [29] Anatomia microscopica dell'angiosarcoma osseo: le cavità irregolari e disordinate sono riempite di sangue e delimitate da cellule atipiche altamente maligne che permeano diffusamente le trabecole ossee circostanti.

Gli angiosarcomi presentano una prognosi sfavorevole, si tratta di un è un sottotipo raro e aggressivo di sarcoma con una propensione alla ricorrenza locale e alla metastatizzazione . Possono essere causati da radiazioni terapeutiche o da linfedema cronico, pertanto gli angiosarcomi secondari al seno costituiscono un importante sottogruppo. Lavori recenti hanno cercato di stabilire la biologia molecolare degli angiosarcomi e individuare bersagli specifici per il trattamento. Attualmente,

l'interesse è concentrato su studi clinici di farmaci mirati al sistema vascolare, che stanno mostrando promesse nel controllo degli angiosarcomi.

L'angiosarcoma costituisce meno dell'1% di tutti i sarcomi ossei primari. Pur potendo colpire a qualsiasi età, l'incidenza è più elevata tra i 50 e i 70 anni. Può presentarsi come malattia unifocale o multifocale. Le sedi più comuni del tumore unifocale sono le ossa tubulari lunghe e corte, seguite dal bacino e dal tronco. Dal punto di vista istologico, gli angiosarcomi dell'osso sono composti da canali vascolari anastomizzanti rivestiti da cellule endoteliali atipiche con nuclei ingranditi, nucleoli prominenti e mitosi aumentate (Figura 20). Possono essere presenti cellule infiammatorie, principalmente eosinofili.

Dato la rarità dell'angiosarcoma dell'osso, la letteratura offre limitate informazioni riguardo al trattamento e all'esito dei pazienti affetti da questa neoplasia. Attualmente, la maggior parte delle informazioni è ottenuta da piccole serie e casi clinici, e le terapie si basano sulle linee guida per altri tipi di sarcomi ossei primari. Il ruolo della chemioterapia e i fattori prognostici per questi pazienti rimangono poco chiari. Le serie più ampie includono pazienti con tumori vascolari ossei di basso e alto grado o si concentrano sulle caratteristiche istologiche di questi tumori piuttosto che sui loro trattamenti.

La presentazione clinica dell'angiosarcoma osseo non segue uno schema particolare, ma nella maggior parte dei casi i pazienti segnalano dolore cronico sordo e/o la presenza di una massa tumorale, altri sintomi possono includere deficit neurologico associato o, più raramente, frattura patologica.

Dal punto di vista patologico, gli angiosarcomi possono manifestarsi in modo unifocale o multifocale, con uno studio che suggerisce che fino a un terzo dei casi può presentare questa caratteristica. Le sedi più colpite da questo sarcoma sono le ossa tubulari corte e lunghe degli arti, con femore, tibia, omero e bacino tra le localizzazioni più comuni. Alcuni esempi di angiosarcomi sono mostrati in figura 21:

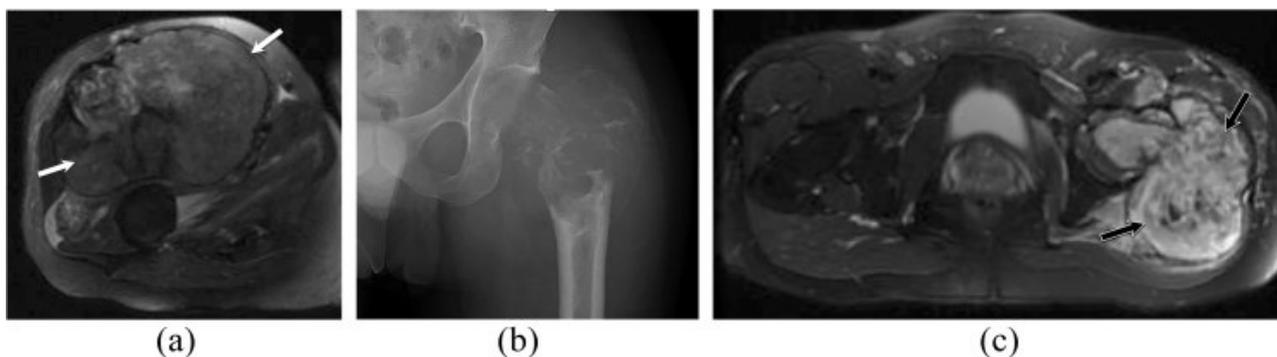


Figura 21 - [29] Due diversi pazienti con angiosarcomi dei tessuti molli (a) e ossei (b, c). (a) Immagine MR assiale pesata in T2 in un maschio di 63 anni con angiosarcoma dei tessuti molli nella coscia destra. Mostra una massa grande, ben definita, lobulata, solida e eterogenea coinvolgente molti muscoli nel compartimento anteriore della coscia destra (freccie bianche). Nessuna anomalia ossea sottostante. (b, c) Radiografia standard e immagine MR assiale pesata in T2 in un maschio di 29 anni con angiosarcoma del femore sinistro. La radiografia standard (b) del femore sinistro mostra una lesione litoide espansiva e ampia centrata nel collo femorale sinistro con frattura patologica e gonfiore dei tessuti molli associato. L'immagine MR assiale pesata in T2 dell'anca (c) mostra un tumore espansivo aggressivo di grandi dimensioni e eterogeneo nel femore prossimale sinistro con un coinvolgimento intramidollare esteso e frattura patologica, oltre a un'estensione nei tessuti molli circostanti (freccie nere).

All'imaging radiografico standard, questi tumori appaiono tipicamente come lesioni puramente litiche, eccentriche e localizzate in sede metafisaria. La loro presenza può essere caratterizzata da un aspetto aggressivo, senza la presenza di reazione periostale e con una limitata estensione nei tessuti molli circostanti. In alcuni casi, possono manifestarsi come lesioni multiple all'interno dello stesso osso, e talvolta possono verificarsi metastasi in altri siti scheletrici.

Le opzioni terapeutiche comprendono l'asportazione chirurgica estesa, interventi di chirurgia di salvataggio degli arti e la somministrazione di radioterapia. La gestione di casi di angiosarcoma osseo richiede un'esaminazione attenta, affrontando l'ardua realtà di una prognosi spesso infausta associata a questa rara patologia ossea.

2.2 Chemioterapia

La chemioterapia è una forma di trattamento antitumorale che impiega uno o più farmaci antitumorali (chiamati chemioterapici o antineoplastici) per distruggere, rallentare o controllare la crescita delle cellule cancerogene (Figura 22).

Questa forma di terapia può avere intenti curativi, spesso coinvolgendo combinazioni di farmaci, oppure mirare a prolungare la vita o a ridurre i sintomi in un contesto palliativo.

È spesso utilizzata nel trattamento dei tumori maligni, ma può anche essere usata per trattare alcune malattie autoimmuni e condizioni non tumorali.

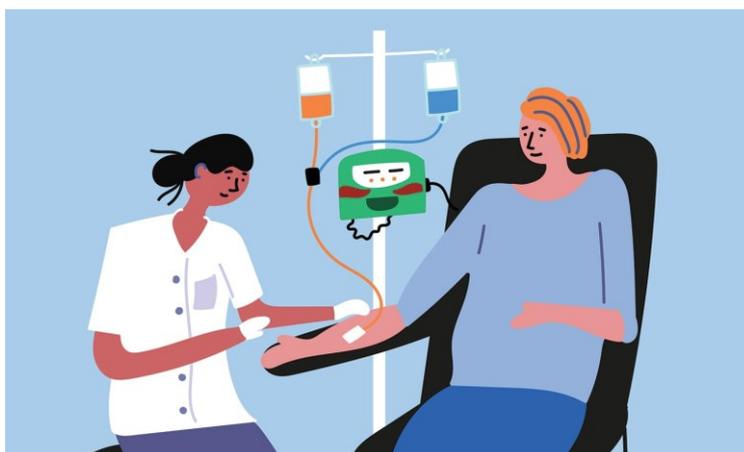


Figura 22 - [30] Somministrazione dei farmaci chemioterapici

Gli agenti chemioterapici agiscono interferendo con la capacità delle cellule di crescere e dividersi, inibendo la mitosi o inducendo danni al DNA; sono esclusi dagli agenti chemioterapici gli agenti più selettivi che bloccano i segnali extracellulari.

È importante sottolineare che l'uso di farmaci (sia chemioterapici, ma anche di altre terapie come quelle ormonali o mirate) costituisce una terapia sistemica per il cancro, poiché vengono introdotti nel flusso sanguigno e, quindi, possono teoricamente agire su qualsiasi sede anatomica del corpo. Questa forma di terapia viene spesso utilizzata in combinazione con altre modalità che costituiscono terapie locali (trattamenti il cui efficacia è limitata all'area anatomica in cui vengono applicati) per il cancro, come la radioterapia, la chirurgia o la terapia ipertermica. [31]

Tuttavia, poiché questi farmaci possono influenzare sia le cellule cancerogene che alcune cellule sane in rapida crescita, gli effetti collaterali della chemioterapia sono spesso associati al danneggiamento delle cellule normali ad alta velocità di divisione, come quelle del midollo osseo, del tratto digestivo e dei follicoli piliferi.

Gli agenti chemioterapici tradizionali svolgono un ruolo citotossico, ma la risposta delle cellule tumorali a tali agenti può variare considerevolmente. La chemioterapia può essere compresa come una strategia volta a danneggiare o stressare le cellule, potenzialmente portando alla morte cellulare attraverso il processo di apoptosi. Gli effetti collaterali associati a questa terapia derivano principalmente dal danneggiamento delle cellule normali a rapida divisione, come quelle nel midollo osseo, nel tratto digestivo e nei follicoli piliferi.

Effects on the Body Chemotherapy

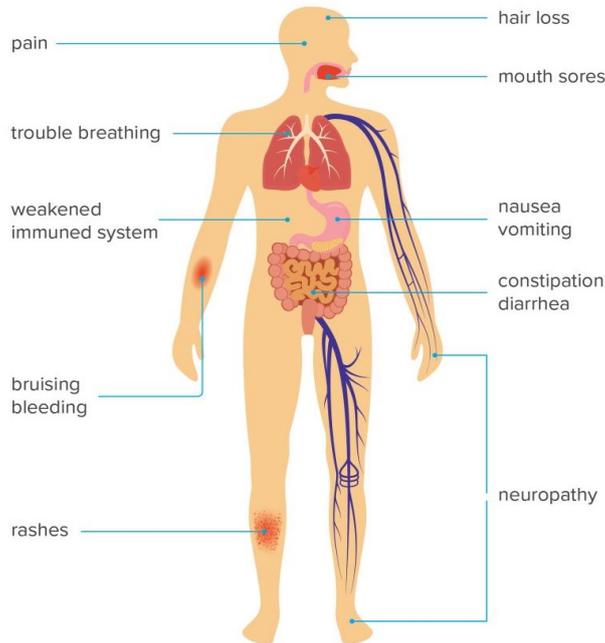


Figura 23 – [32] Danni della chemioterapia

Tra i più comuni effetti collaterali sono inclusi anche la mielosoppressione, con una riduzione della produzione di cellule del sangue e conseguente immunosoppressione, mucosite, caratterizzata da infiammazione della mucosa del tratto digestivo, e alopecia, manifestazione di perdita dei capelli (Figura 23).

È rilevante notare che a causa dell'impatto sulla componente immunitaria, in particolare sui linfociti, i farmaci chemioterapici sono impiegati in una serie di malattie autoimmuni.

La scelta della chemioterapia dipende dal tipo di cancro, dalla sua localizzazione, dallo stadio della malattia e da altri fattori individuali del paziente. Spesso, la chemioterapia viene utilizzata in combinazione con altri approcci terapeutici, come la chirurgia o la radioterapia, per massimizzare l'efficacia del trattamento.

La ricerca continua nel campo della chemioterapia mira a ottimizzare l'efficacia antitumorale riducendo al contempo gli indesiderati effetti collaterali.

2.2.1 Effetti della chemioterapia sull'angiosarcoma

Nel caso specifico dei tumori ossei, ed in particolare degli angiosarcomi, questi sono noti per la loro resistenza alla chemioterapia, e spesso è necessario esplorare diverse opzioni di trattamento.

Le neoplasie maligne come gli angiosarcomi, i fibrosarcomi, i leiomiomi e i liposarcomi dell'osso sono rare e caratterizzate da un alto grado di malignità. Queste lesioni, spesso soggette a metastasi, richiedono un trattamento simile a quello riservato ai sarcomi dei tessuti molli (Soft Tissue Sarcoma o STS).

I sarcomi dei tessuti molli si sviluppano praticamente in tutte le sedi del corpo, dal cuoio capelluto alle dita dei piedi, compresi gli organi parenchimatosi, e sono composti da oltre 50 sottotipi istologici. Le sedi anatomiche più comuni sono gli arti superiori e inferiori; nell'arto inferiore, la coscia prossimale e il gluteo costituiscono la maggior parte delle lesioni. Poiché queste lesioni si verificano in tutte le sedi corporee e in tutte le fasce d'età, il loro trattamento risulta più complesso e richiede una personalizzazione per ciascun paziente.

L'assegnazione accurata del grado istopatologico è un elemento centrale nella stadiazione e nel trattamento del sarcoma. Tale assegnazione si basa su parametri quali morfologia nucleare e cellulare, pleomorfismo, numero di mitosi per campo ad alto ingrandimento, presenza di necrosi e grado di cellularità.

I sarcomi crescono per estensione locale, infiltrano i tessuti adiacenti ed estendono lungo i piani tissutali. Raramente attraversano piani fasciali principali o l'osso. Alla diagnosi, oltre il 90% dei pazienti con sarcoma avranno una malattia localizzata, sebbene la diffusione tumorale eventualmente a siti distanti sia la forma più comune di fallimento, specialmente per sarcomi di grandi dimensioni e ad alto grado. Tra questi pazienti, oltre la metà svilupperà la malattia nei polmoni come primo sito metastatico ad eccezione dei pazienti con, con il 59% che mostra una malattia extra polmonare isolata come sito di prima metastasi.

I sarcomi si diffondono raramente ai linfonodi regionali, con l'eccezione del rabdomiosarcoma, sarcoma epitelioidale e sarcoma sinoviale.

Il processo di stadiazione, basato sulla settima edizione del manuale AJCC, integra dimensione, grado e posizione anatomica del sarcoma. Questo sistema di stadiazione è stato concepito non solo per guidare le decisioni terapeutiche ma anche per fornire indicazioni sulla prognosi. Le lesioni di stadio I, generalmente trattabili solo con chirurgia, differiscono dalle neoplasie di stadio II, gestite mediante chirurgia e radioterapia. I tumori di stadio III, invece, richiedono spesso un approccio terapeutico più completo, coinvolgendo anche la chemioterapia.

Considerando tumori con un approccio terapeutico più completo, vengono impiegate due modalità di chemioterapia: la chemioterapia adiuvante e quella neoadiuvante:

Chemioterapia Adiuvante

Con questo termine si indicano tutti i farmaci antitumorali somministrati dopo il trattamento terapeutico principale (rappresentato generalmente da un intervento chirurgico o dalla radioterapia) e in assenza di residui rilevabili di malattia.

Il più grande studio randomizzato di fase III sull'efficacia della chemioterapia adiuvante nel trattamento del sarcoma dei tessuti molli (STS) è stato condotto dall'EORTC (Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro), e, sebbene l'analisi finale sia ancora in attesa di completamento, un rapporto intermedio non ha rivelato differenze significative nella sopravvivenza.

Un'ampia analisi retrospettiva su una coorte di 674 pazienti con STS in stadio III secondo la classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) è stata condotta per approfondire ulteriormente il potenziale beneficio della chemioterapia adiuvante in questa popolazione di pazienti. Questi pazienti sono stati trattati presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) o il MD Anderson Cancer Center (MDACC), con un follow-up mediano di 6,1 anni.

In questa analisi retrospettiva, i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia hanno registrato un miglioramento del 8% nella sopravvivenza globale specifica della malattia a 1 anno, ma un decremento del 2% nella sopravvivenza globale specifica della malattia a 5 anni. Sulla base di questa analisi, gli autori concludono che la chemioterapia potrebbe essere associata a un beneficio clinico a breve termine che potrebbe non mantenersi nel tempo. Purtroppo, questa revisione è soggetta a un bias di selezione data la sua natura retrospettiva e non può quindi essere considerata definitiva.

Un'analisi dei liposarcomi trattati presso due istituti ha riportato tassi significativamente migliorati di sopravvivenza specifica della malattia a 5 anni del 92% rispetto al 65% nei pazienti trattati in modo adiuvante con regimi a base di ifosfamide rispetto a coloro che non hanno ricevuto chemioterapia. Allo stesso modo, i pazienti con sarcomi sinoviali trattati con chemioterapia adiuvante hanno registrato un miglioramento del tasso di sopravvivenza senza eventi in un'analisi retrospettiva. Non sorprende che i sottotipi di STS considerati più sensibili alla chemioterapia sembrino avere risultati migliori con la terapia adiuvante e la terapia adiuvante basata su sottotipi istologici merita considerazione nei futuri studi prospettici.

Chemioterapia Neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante è somministrata prima del trattamento principale, come chirurgia o radioterapia, per ridurre le dimensioni del tumore e trattare eventuali cellule tumorali micrometastatiche, migliorando l'efficacia del trattamento principale.

Molte istituzioni preferiscono la chemioterapia neoadiuvante rispetto a quella adiuvante. Ciò consente i benefici teorici della valutazione della risposta tumorale in vivo, della somministrazione più precoce della terapia sistemica alla malattia micrometastatica e del potenziale per facilitare l'intervento chirurgico attraverso la riduzione del tumore.

Un rapporto retrospettivo su pazienti con STS ad alto grado agli arti trattati con chemioterapia neoadiuvante (n = 74) o senza (n = 282) ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza specifica della malattia nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia. L'effetto sulla sopravvivenza sembrava

maggiore nel sottogruppo di pazienti con tumori >10 cm di dimensione (HR di 0,45, IC del 95% 0,25–0,83).

Diversi studi hanno indagato sulla chemioterapia neoadiuvante e sulla radioterapia somministrate contemporaneamente. I risultati inizialmente promettenti in studi su singoli centri hanno spinto il Radiation Therapy Oncology Group a condurre lo studio 9514 di fase II in pazienti con STS ad alto grado alle estremità e alla parete corporea ≥ 8 cm. In 64 pazienti valutabili, il tasso di fallimento locale-regionale a 3 anni è stato del 17,6% e la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva a 3 anni sono state rispettivamente del 56,6% e del 64,5%. Ci sono state tre tossicità fatali e l'83% dei pazienti ha subito tossicità di grado 4, principalmente ematologiche. Date le significative tossicità, la chemioterapia neoadiuvante e la radioterapia somministrate contemporaneamente dovrebbero essere considerate solo nel contesto di uno studio clinico.

Sulla base dei dati disponibili, l'uso della chemioterapia adiuvante nei sarcomi dei tessuti molli (STS) rimane controverso. La terapia dovrebbe essere attentamente valutata nei pazienti con sarcomi ad alto rischio e buono stato di salute ed è meglio somministrata nel contesto di uno studio clinico. Quando possibile, la chemioterapia neoadiuvante rappresenta una scelta da considerare, poiché offre i benefici teorici nella valutazione della risposta del tumore in vivo, la somministrazione più precoce della terapia sistemica alla malattia micrometastatica e può facilitare l'intervento chirurgico. La terapia combinata chemio-radioterapica mostra promesse cliniche, ma comporta significativa tossicità e non è raccomandata al di fuori di uno studio clinico.

3. Materiali e Metodi

Nel presente capitolo, verrà fornito un approfondimento dettagliato sui dati di partenza ottenuti tramite TC da un paziente affetto da tumore osseo, nonché sul processo utilizzato per analizzare il comportamento biomeccanico del tessuto osseo femorale. Partendo dalle immagini di TC di questo paziente, si procederà alla definizione di un modello del segmento osseo attraverso la modellazione computazionale.

Grazie a questa procedura, è stato possibile sviluppare modelli computazionali specifici per i femori del paziente preso in esame, questi modelli riflettono sia la conformazione geometrica delle strutture ossee che la distribuzione delle proprietà del tessuto osseo.

Nel corso del capitolo, verranno esplorati i vari software utilizzati e le operazioni eseguite su di essi per la creazione del modello, fornendo una panoramica dettagliata del processo di modellazione computazionale impiegato.

3.1 Descrizione dei dati

Nel presente lavoro di tesi, sono stati utilizzati dati provenienti da una serie di immagini biomediche ottenute tramite TC su un paziente affetto da un particolare tipo di tumore osseo, l'angiosarcoma, sia prima che dopo la chemioterapia.

Le scansioni TC sono state condotte sia prima che dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, incluso un follow-up in fase tardiva, e forniscono una dettagliata rappresentazione anatomica delle strutture ossee e dei tessuti molli, che permetterà un'analisi approfondita delle lesioni e delle loro implicazioni cliniche, nonché sul coinvolgimento delle strutture ossee e dei tessuti circostanti.

A partire da questo set di dati è possibile valutare, tramite la metodologia argomento di tesi, le complicanze associate all'Angiosarcoma, offrendo così l'opportunità di studiare il comportamento biomeccanico del tessuto osseo in risposta alla malattia.

Prima di entrare nei dettagli dei singoli casi clinici, sarà presentata un'analisi generale delle caratteristiche e dei risultati rilevanti emersi dall'esame radiologico, fornendo così un quadro di riferimento essenziale per la comprensione dei risultati specifici riportati successivamente:

3.1.1 Caso di Studio

Dati forniti con le serie TC

Esame eseguito prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto anche in fase tardiva.

La formazione descritta erode ampiamente la struttura ossea del gran trocantere con lisi della corticale e estensione intramidollare e giunge a ridosso del profilo corticale anteriore che a tale livello appare anche in parte eroso a profili irregolari. Erosione ossea anche del collo e di parte della testa femorale omolaterale. Infiltrati risultano i muscoli piccolo e medio gluteo, il muscolo quadrato del femore e il muscolo piriforme di sinistra che appaiono ispessiti. Ispessite le parti molli dell'anca sia internamente che esternamente con addensamento del tessuto adiposo sottocutaneo con presenza di grossolani tralci densi.

Ispessiti anche i muscoli del compartimento esterno, interno e posteriore dell'anca di sinistra con presenza in adiacenza ad essi di versamento.

L'articolazione coxofemorale di sinistra non appare attualmente palesemente intaccata.

Qualche immagine iperdensa di tipo litiasico nel lume vescicale.

Referto TC 11/10/2016: Assai voluminosa massa solida, diametri di circa 95 x 105 x 180 mm, occupa spazio alla radice della coscia di sn in regione medio glutea ed erode a tutto spessore il capo prossimale del femore compreso tra la regione sottocapitata e la diafisi prossimale, coinvolgendo in particolar modo le inserzioni femorali dell'otturatorio esterno e del quadrato del femore e del vasto laterale.

3.2 Formulazione Costitutiva

Il comportamento meccanico del femore è caratterizzato da forte anisotropia: la direzione distale-proximale è quella maggiormente soggetta a stati tensionali dovuti alle diverse sollecitazioni applicate al femore. La risposta meccanica lungo questa direzione presenta una maggiore rigidità rispetto alle altre direzioni.

Oltre a essere anisotropo, il femore è anche un tessuto ortotropo, con proprietà meccaniche indipendenti nelle tre direzioni reciprocamente perpendicolari. Il modello computazionale che descrive più accuratamente il comportamento del femore è quello visco-elasto-plastico. Tuttavia, nella pratica, soprattutto quando si sviluppano modelli computazionali di segmenti ossei di dimensioni considerevoli, come nel caso dei femori trattati in questa tesi, è spesso necessario ricorrere a modelli semplificati e approssimazioni.

Queste semplificazioni permettono di ridurre la complessità computazionale e i tempi di calcolo, pur mantenendo un livello accettabile di accuratezza nella simulazione del comportamento meccanico del femore sotto diverse condizioni di carico.

L'approssimazione dell'osso ad un modello elastico lineare funziona bene per la statistica dell'osso reale, e una deviazione delle proprietà meccaniche dell'osso dall'elasticità viene considerata come una normale variazione dei dati generalmente osservata nei sistemi biologici. [33]

Si considera inizialmente l'osso come elastico ed ortotropo: è così possibile ottenere un modello elastico lineare che considera la relazione tra lo stress e la deformazione come una linea retta, per cui alla rimozione del carico il tessuto tornerà alla sua forma originale, senza la presenza di deformazioni plastiche. La deformazione è quindi considerata proporzionale allo stress applicato. [34]

A partire dalla legge di Hooke, espressa come:

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (1)$$

dove σ è lo stress, E è il modulo di Young (costante di proporzionalità) e ε è la deformazione; è possibile, tramite l'utilizzo di tensori degli sforzi e delle deformazioni, applicare questa legge al caso tridimensionale, ottenendo la legge di Hooke generalizzata.

Questa forma generalizzata corrisponde alla legge costitutiva per un materiale elastico lineare, e si può scrivere come:

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \cdot \varepsilon_{kl} \quad (2)$$

Dove σ_{ij} e ε_{kl} sono rispettivamente i tensori di secondo ordine dello stress e della deformazione, e C_{ijkl} è il tensore di quarto ordine dell'elasticità.

Infine, è possibile considerare il femore come un materiale isotropo per ridurre ulteriormente il carico computazionale. Questa semplificazione implica trattare il femore come un materiale con proprietà meccaniche identiche in tutte le direzioni. Così facendo il tensore di elasticità può essere ridotto utilizzando solo due costanti elastiche:

$$\sigma_{ij} = \lambda \varepsilon_{kk} \delta_{ij} + 2\mu \varepsilon_{ij} \quad (3)$$

dove λ e μ sono le costanti di Lamè. A loro volta queste due costanti possono essere espresse in termini di E e ν :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)}$$

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)}$$

Per uno stato piano di tensione, lo stress lungo il terzo asse $\sigma_{33} = 0$ e

$$\varepsilon_{33} = -\frac{\lambda}{\lambda+2\mu} + (\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22}) \quad (4)$$

Così facendo è possibile scrivere la formulazione costitutiva come:

$$\begin{Bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{12} \end{Bmatrix} = \frac{1}{\lambda + 2\mu} \begin{bmatrix} 4\mu^2 + 4\lambda\mu & 2\lambda\mu & 0 \\ 2\lambda\mu & 4\mu^2 + 4\lambda\mu & 0 \\ 0 & 0 & 2\mu(\lambda + 2\mu) \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{12} \end{Bmatrix} \quad (5)$$

La generazione del modello ad elementi finiti richiede l'identificazione delle proprietà ortotrope e delle direzioni principali del materiale. È possibile ottenere le costanti per risolvere le equazioni della formulazione costitutiva dalla letteratura, ma ciò non permetterebbe la realizzazione di modelli paziente specifici.

Allo stesso modo è poco pratico prelevare tramite intervento chirurgico dei campioni di tessuto dal paziente per poter eseguire le prove meccaniche necessarie ad ottenere i parametri necessari per caratterizzare il tessuto osseo.

È possibile ricavare questi parametri meccanici specifici del paziente tramite l'imaging, grazie ad una serie di relazioni empiriche o teoriche integrate nel software Bonemat, usato in questo lavoro di tesi. [35]

Dai dati TC in vivo, si ricavano dei valori della scala Hounsfield, una scala di misurazione che permette di descrivere quantitativamente la radiodensità nelle immagini ottenute tramite TC. È una trasformazione lineare della misurazione del coefficiente di attenuazione lineare dei materiali rispetto alla radiodensità dell'acqua distillata a pressione e temperatura in condizioni standard (STP). In questa scala, la radiodensità dell'acqua è definita come zero HU, mentre la radiodensità dell'aria in condizioni standard è definita come -1000 HU (come si può osservare dalla figura 24).

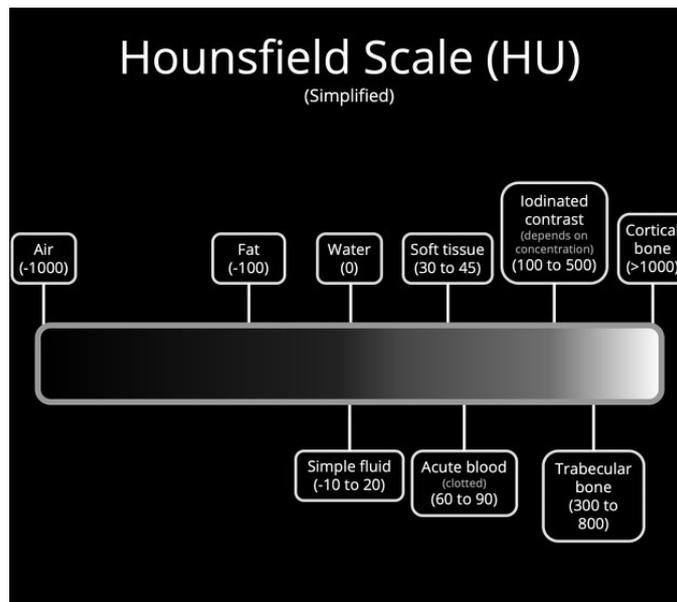


Figura 24 - [36] *Scala semplificata degli Hounsfield Unit*

Viene quindi usato il significato fisico degli HU e i corrispondenti coefficienti di attenuazione dei raggi X per la composizione (chimica) del voxel considerato, in combinazione con un modello micromeccanico continuo del materiale, per convertire la composizione chimica in tensori elastici.

Più specificamente, vengono eseguiti i seguenti passaggi:

- Utilizzando le regole medie per i coefficienti di attenuazione, viene assegnata a ciascun voxel la frazione di volume occupata dall'acqua (midollo) e quella occupata dalla matrice ossea solida.
- Tramite un modello micromeccanico per l'osso basato sulle proprietà di rigidità della matrice ossea solida e dell'acqua, tali frazioni di volume vengono convertite in componenti specifiche del tensore di rigidità ortotropo per ciascun voxel, corrispondenti a un sistema di riferimento che coincide con le direzioni principali del materiale.

Questa formulazione è stata presentata da Hellmick nel suo lavoro del 2008:

L'osso viene considerato come un materiale composto bifasico, i cui due costituenti sono lo spazio poroso vascolare riempito d'acqua, comprendente i canali Haversiani nell'osso corticale, così come lo spazio intertrabecolare nell'osso trabecolare; e la matrice ossea solida. [37]

In un voxel con un coefficiente medio di attenuazione lineare μ , il valore corrispondente HU è dato dall'equazione di Hounsfield:

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{H2O}}{\mu_{H2O}} \quad (1)$$

Dove HU è il valore Hounsfield, μ è il coefficiente medio di attenuazione lineare del materiale, e μ_{H2O} è il coefficiente di attenuazione dell'acqua.

La composizione chimica della matrice ossea solida, comprensiva di minerali, collagene e acqua, è costante tra i voxel, il che implica che il coefficiente di attenuazione di massa μ_{BM} della matrice

ossea solida è invariato. Tuttavia, la porosità vascolare, cioè gli spazi porosi riempiti d'acqua, varia da voxel a voxel all'intero osso, influenzando la relazione tra i valori HU e la porosità.

È possibile descrivere come il coefficiente di attenuazione complessivo μ del tessuto osseo dipenda sia dalla matrice ossea solida che dagli spazi porosi vascolari riempiti d'acqua, tramite la formula:

$$\mu = \mu_{BM} (1 - \phi) + \mu_{H_2O} \phi \quad (2)$$

Dove ϕ rappresenta la frazione volumetrica degli spazi porosi vascolari riempiti di acqua.

Quando moltiplicata per $(1000 / \mu_{H_2O})$ l'equazione (2) può essere scritta in termini di HU:

$$HU = HU_{BM} (1 - \phi) \quad (3)$$

$$\text{Con } HU_{BM} = 1000 \mu_{BM} / \mu_{H_2O} - 1000$$

La determinazione del valore di HU_{BM} si basa sulla valutazione statistica dei valori di HU del femore. Nello specifico, dagli istogrammi della frequenza cumulativa di HU, si prende HU_{BM} come il valore di HU corrispondente ad una frequenza cumulativa di 0.98. Questo perché secondo l'equazione (1), un valore di $HU = 0$ corrisponde all'acqua pura; quindi, i valori inferiori del grafico della frequenza si riferiscono ad un osso trabecolare molto poroso, con porosità vascolare vicina al 100%. Nella parte superiore dei valori di HU, dal grafico della frequenza cumulativa è presente un tessuto corticale perfettamente compatto, cioè senza porosità, o con pori al di sotto della scala vascolare. Viene quindi scelto valore che indica la scomparsa della porosità vascolare, per cui $\phi = 0$.

Grazie a questi parametri è possibile ricavare la distribuzione spaziale della porosità vascolare ϕ come:

$$\phi = \begin{cases} \frac{HU_{BM} - HU}{HU_{BM}} & \forall HU \leq HU_{BM} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4)$$

La distribuzione della frazione volumetrica ϕ in funzione del vettore posizione (macroscopico), con risoluzione millimetrica, che definisce la posizione nell'organo, permette di determinare i campi delle costanti elastiche in tutto l'organo.

Le proprietà elastiche della matrice ossea solida dipendono principalmente dalla sua composizione chimica (contenuto minerale/collagene/acqua), poiché i pattern morfologici sviluppati su varie scale di lunghezza dai cristalli minerali e dalle molecole di collagene sono praticamente universali nei tessuti ossei presenti nel regno dei vertebrati. Pertanto, il contenuto minerale, di collagene e d'acqua della matrice ossea solida, che sono invarianti nel tempo e nei voxel all'interno di un osso intero specifico per una determinata specie, risultano in proprietà elastiche invarianti nel tempo e nei voxel della matrice ossea solida trovata all'interno di un osso intero.

Dai valori di HU ricavati, è possibile calcolare tramite una serie di equazioni il modulo elastico. Questo calcolo viene eseguito automaticamente dal software Bonemat tramite l'omonima funzione.

[38]

La procedura bonemat mette in relazione i valori di grigio della scala di Hounsfield, ricavati in precedenza, con la densità del phantom, l'oggetto di riferimento noto usato nella calibrazione della TC, i cui valori di densità sono noti, tramite la seguente equazione:

$$\rho_{\text{QCT}} = a + b HU \quad (5)$$

Dove ρ_{QCT} è la densità del phantom, mentre a e b sono i parametri del modello.

Viene inoltre utilizzato un altro parametro noto, la densità di Ash ρ_{Ash} o densità delle ceneri ossee, calcolata come il rapporto tra la massa del campione di tessuto osseo prelevato e la massa delle ceneri ottenute dopo la combustione del campione. Questo valore di densità è relazionato alla densità del phantom tramite l'equazione:

$$\bullet \rho_{\text{Ash}} = a + b \rho_{\text{QCT}} \quad (6)$$

Infine, il valore del modulo elastico viene ricavato dalla relazione densità-elasticità:

$$E = a + b \rho_{\text{Ash}}^c \quad (7)$$

Dove E è il modulo elastico o di Young.

3.3 Descrizione della procedura

La procedura usata in questo lavoro di tesi è quella del Computational Modeling, o modellazione computazionale. È una tecnica di modellazione ossea che permette di arrivare ad un modello complessivo in grado di poter caratterizzare il comportamento meccanico dell'osso.

Per arrivare a definire dei modelli computazionali di segmenti ossei di dimensioni considerevoli è necessario eseguire alcune semplificazioni. In generale, si semplifica utilizzando una di queste due tipologie di modello:

- Modello medio, o Average Model, questo modello computazionale rappresenta un segmento osseo medio e viene utilizzato principalmente per studiare situazioni generiche, come lo sviluppo di nuove protesi. Questi modelli non sono specifici per un singolo paziente, ma forniscono una rappresentazione generale del comportamento meccanico dell'osso, e possono essere usati su più pazienti. I parametri costitutivi di questi modelli vengono presi dalla letteratura e sono identificati tramite prove sperimentali su campioni di tessuto osseo generici, spesso provenienti da cadaveri o da amputazioni. Questo perché, ad esempio, non è realistico eseguire prove sperimentali direttamente sul segmento osseo del paziente destinato a ricevere la protesi.
- Modello paziente specifico, questo modello computazionale rappresenta un segmento osseo specifico di un singolo paziente, i cui parametri costitutivi sono stati ottenuti a partire da analisi medicali specifiche eseguite solo su quell'individuo.

La particolarità principale di questo tipo di modello è che elimina la necessità di eseguire prove sperimentali dirette sul tessuto biologico del paziente stesso, grazie alla possibilità di eseguire analisi con metodi non invasivi, come la TC, che fornisce una caratterizzazione precisa dell'osso. Utilizzando la TC è possibile ottenere una geometria precisa del paziente, e tramite dei software appositi è possibile correlare i valori di densità ottenuti dalla TC, espressi in scala di grigi (Hounsfield Units), con il modulo di Young, che rappresenta la risposta meccanica del soggetto. Questo approccio consente di evitare la necessità di effettuare prove sperimentali dirette sul tessuto biologico del paziente, utilizzando invece relazioni ottenute dalla TC. È questo il tipo di modello che è stato sviluppato in questo lavoro di tesi.

Il modello paziente specifico che si è voluto creare è il risultato di un'elaborazione dei risultati di due analisi distinte:

- Analisi Geometrica, dalla quale viene caratterizzata la geometria del modello. Il processo inizia con l'acquisizione di immagini TC, da cui viene estratta la geometria dei segmenti ossei desiderati tramite una procedura di segmentazione e dei successivi metodi di interpolazione o di smoothing per migliorare la qualità finale del modello. Il risultato finale è una rappresentazione geometrica accurata della struttura ossea.
- Analisi Costitutiva, dalla quale viene caratterizzato il modello dal punto di vista meccanico. In questa analisi, i dati ottenuti dalla TC sono utilizzati per identificare i parametri materiali necessari per descrivere il comportamento meccanico dell'osso. Il parametro principale che

viene identificato è il modulo di Young E, che riflette la rigidità del tessuto osseo e ne descrive la capacità di resistere alla deformazione sotto carico.

Questo processo di modellazione, basato su una procedura quasi automatica, coinvolge il trattamento dei dati TC in vivo, la segmentazione volumetrica, la generazione di modelli solidi virtuali, la creazione di mesh a elementi finiti e l'assegnazione delle proprietà del tessuto osseo. La procedura si concluderà con delle simulazioni di prove di compressione.

Ognuno di questi passaggi verrà esaminato nel dettaglio nei seguenti paragrafi.

3.2.1 Processo di segmentazione delle immagini biomedicali

Nel contesto dell'elaborazione digitale delle immagini biomediche, la segmentazione è un passaggio chiave per il processo di analisi e interpretazione delle immagini ottenute tramite TC, MRI, o tramite altre tecniche di imaging utilizzate in medicina. La segmentazione consiste nel suddividere l'immagine in regioni o strutture significative, permettendo di estrarre informazioni dettagliate sui tessuti, organi o lesioni presenti nell'immagine.

Questo processo consente di ottenere una rappresentazione più compatta e focalizzata dell'area di interesse, cambiando la rappresentazione dell'immagine in qualcosa di più significativo e facile da analizzare. Questo può includere la segmentazione di regioni anatomiche specifiche, la separazione di tessuti sani da tessuti patologici, o l'isolamento di lesioni per monitorare la loro crescita nel tempo o valutare l'efficacia di trattamenti terapeutici.

L'esecuzione della segmentazione si basa sulla classificazione dei pixel dell'immagine in gruppi omogenei, dove ciascun pixel all'interno di una regione è simile agli altri in termini di caratteristiche come colore, intensità o texture. Esistono differenti modalità di segmentazione:

- Segmentazione Manuale, in questa modalità vengono delineati manualmente i contorni dei tessuti o delle strutture di interesse su ciascuno strato dell'immagine biomedica utilizzando strumenti di disegno o di modellazione disponibili nei software di elaborazione delle immagini. Viene quindi richiesta un'interazione diretta per identificare e marcare le strutture desiderate pixel per pixel. Questo tipo di approccio offre un elevato grado di precisione e controllo sulla definizione dei contorni delle strutture di interesse, ed è particolarmente adatta quando è richiesta un'alta precisione o quando la segmentazione automatica non è sufficientemente accurata.
Tuttavia, la segmentazione manuale può richiedere tempo, specialmente quando si tratta di immagini complesse o di grandi dimensioni, risultando in un metodo non sempre pratico o efficiente; in più la soggettività degli operatori umani potrebbe portare a variazioni nei risultati della segmentazione tra operatori diversi o anche per lo stesso operatore in momenti diversi.
- Segmentazione Automatica o Semi-automatica, in questa modalità invece si coinvolge l'uso di algoritmi informatici per identificare e delineare automaticamente i contorni dei tessuti o delle strutture di interesse nell'immagine basandosi su determinati criteri. La segmentazione automatica fa uso di algoritmi che tramite criteri definiti in partenza delineano le regioni

d'interesse, ed operano indipendentemente dall'intervento umano; mentre nella segmentazione semi-automatica gli algoritmi forniscono assistenza o suggerimenti per guidare l'operatore durante la delineazione delle regioni di interesse.

Questo tipo di segmentazione è significativamente più veloce ed efficiente rispetto alla segmentazione manuale, ma l'accuratezza della segmentazione è fortemente dipendente dalla scelta dei parametri definiti per la segmentazione, dalla presenza di rumore o artefatti, o dalla presenza di ambiguità anatomiche, fattori che influiscono sulla capacità dell'algoritmo di distinguere correttamente le diverse strutture anatomiche.

Nel contesto di questo lavoro di tesi, l'operazione di segmentazione è stata eseguita utilizzando 3D Slicer, versione 5.4.0, un software open-source di elaborazione delle immagini mediche e di visualizzazione tridimensionale. L'operazione è stata eseguita su diverse serie di immagini ottenute tramite TC, con lo scopo di ottenere dei volumi tridimensionali dei diversi femori: sano e malato, nei casi prima e dopo chemioterapia.

Data l'importanza di isolare esclusivamente il tessuto osseo, per assicurare un alto livello di accuratezza garantendo che nessun pixel appartenente allo sfondo o ai tessuti molli circostanti venisse erroneamente incluso nell'analisi, è stata adottata una procedura semi-automatica.

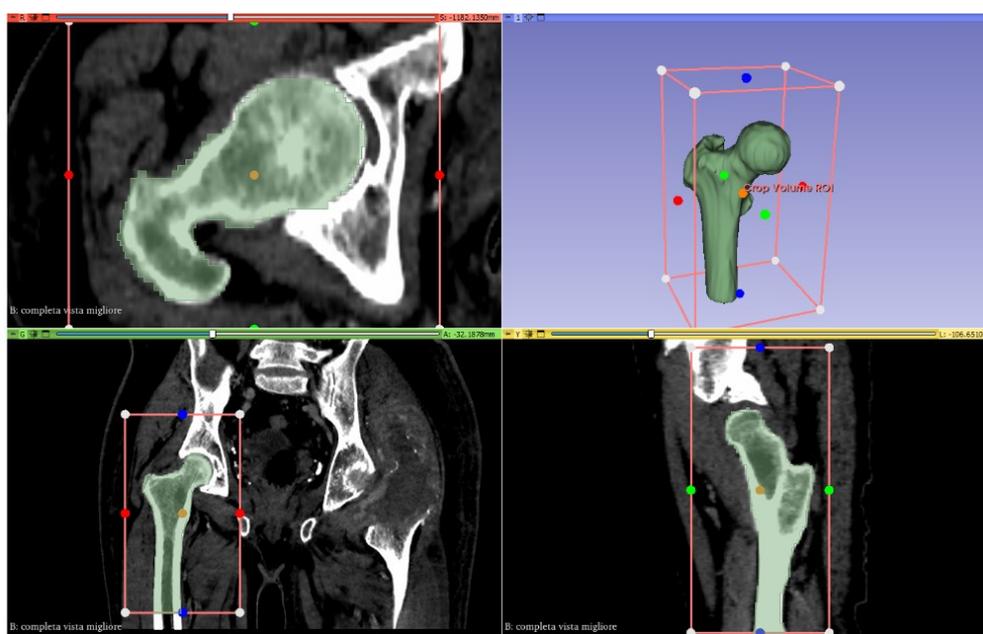


Figura 25 - Segmentazione del femore sano nel caso pre-chemioterapia usando 3D Slicer

Inizialmente, è stata eseguita un'operazione di sogliatura utilizzando gli algoritmi disponibili nel software 3D Slicer tramite la funziona "threshold", per selezionare tutti i valori di intensità dei voxel compresi entro un certo range, definito dai valori chiari tipici del tessuto osseo.

Poiché la sogliatura può produrre risultati approssimativi o imprecisi, è stata seguita da una fase di segmentazione manuale con lo strumento "Paint" di 3D Slicer. Questo ha consentito di esaminare attentamente i risultati della sogliatura e di correggere eventuali errori o discrepanze. Questo approccio ha garantito un maggiore controllo sulla definizione dei contorni delle strutture ossee, permettendo di ottenere segmentazioni più precise e affidabili garantendo che solo i voxel del tessuto osseo fossero inclusi nell'analisi finale (Figura 25).

È importante sottolineare che, per la segmentazione del femore malato, è stato scelto di utilizzare il femore sano come riferimento, sovrapponendolo al malato tramite operazioni di specchiatura e successivamente di rotazione e traslazione nella sezione “Transform” di 3D Slicer. Questa scelta è stata motivata dalla presenza del tumore, che rendeva meno visibili e definibili i confini del tessuto malato nei dati della TC. Il tumore, infatti, mostrava valori di HU più bassi rispetto al tessuto osseo circostante, rendendolo meno distinguibile e con un contrasto minore rispetto al tessuto sano. L'adozione del femore sano come punto di riferimento ha consentito di delineare con maggiore precisione i limiti del tessuto malato, garantendo così una segmentazione più accurata, come illustrato nella Figura 26.

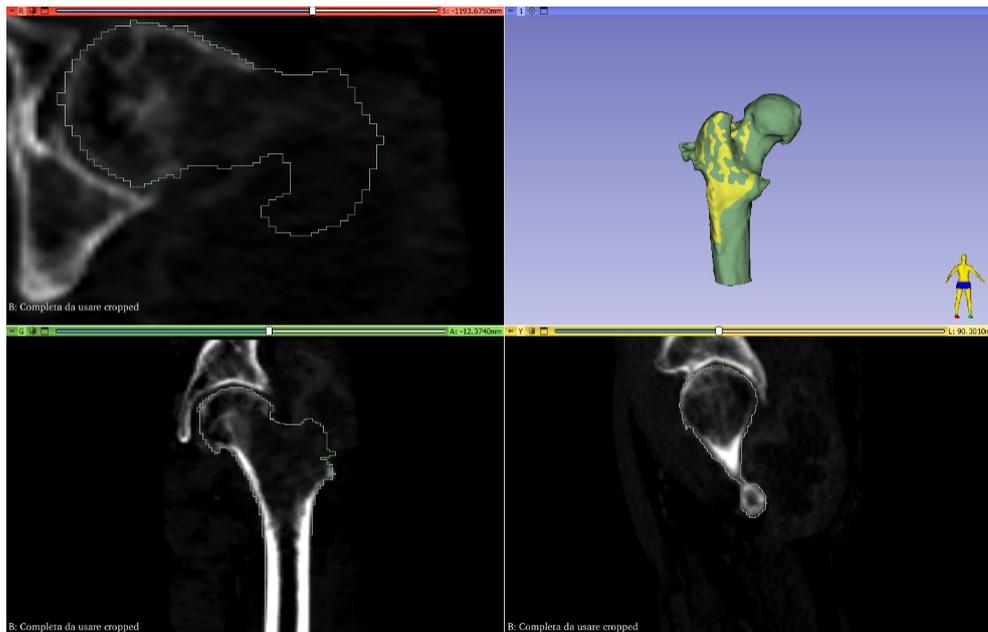


Figura 26 - Segmentazione del femore malato nel caso pre-chemioterapia usando 3D Slicer. Il volume del femore malato risulta in verde, mentre in giallo è presente il volume specchiato e sovrapposto del femore sano.

Questo elevato livello di precisione richiesto nella segmentazione non è strettamente indispensabile per ottenere la geometria, ma sarà fondamentale per ottenere risultati affidabili e significativi sui successivi calcoli sul comportamento biomeccanico della struttura. Infatti, l'obiettivo ultimo di questo lavoro di tesi è quello di analizzare le proprietà meccaniche di questa struttura ossea, pertanto è essenziale garantire che sia accuratamente evidenziato solo il tessuto osseo.

Una volta completata la segmentazione, i tessuti di interesse vengono isolati dall'immagine originale, ottenendo un volume tridimensionale del femore in ciascun caso. Successivamente, i volumi dei quattro femori sono stati esportati come file STL.

Pulizia del volume

Dopo l'esportazione dei volumi dei femori, è stato eseguito un ulteriore passaggio di pulizia utilizzando il software MESHLAB, versione 2022.02, grazie al quale è stato possibile eseguire diverse operazioni per ottimizzare la qualità dei modelli tridimensionali dei femori.

Prima di tutto, sono stati chiusi eventuali buchi presenti sulla superficie del modello, garantendo così una struttura completa e priva di discontinuità. Step necessario perché i buchi potrebbero compromettere l'integrità del modello e influenzare negativamente il successivo processo di modellazione ad elementi finiti. In seguito, sono state corrette eventuali anomalie geometriche e applicati leggeri smussamenti per migliorare la forma complessiva del femore, al fine di garantire una rappresentazione più fedele dell'anatomia del femore.

Infine, per ottenere un modello più realistico ed accurato del femore è stato applicato un filtro gaussiano: questa tipologia di filtro permette di ridurre il rumore presente nei dati andando a sfocare leggermente la superficie, al fine di renderla più uniforme.

L'effetto applicato dal filtro attenua quindi le transizioni brusche tra i vertici adiacenti della superficie, contribuendo a eliminare piccoli dettagli indesiderati sulla superficie del modello. È importante notare che le operazioni eseguite sul volume sono sia topologicamente che volumetricamente preservanti, senza causare importanti perdite di dati, come è possibile vedere nella Figura 27.

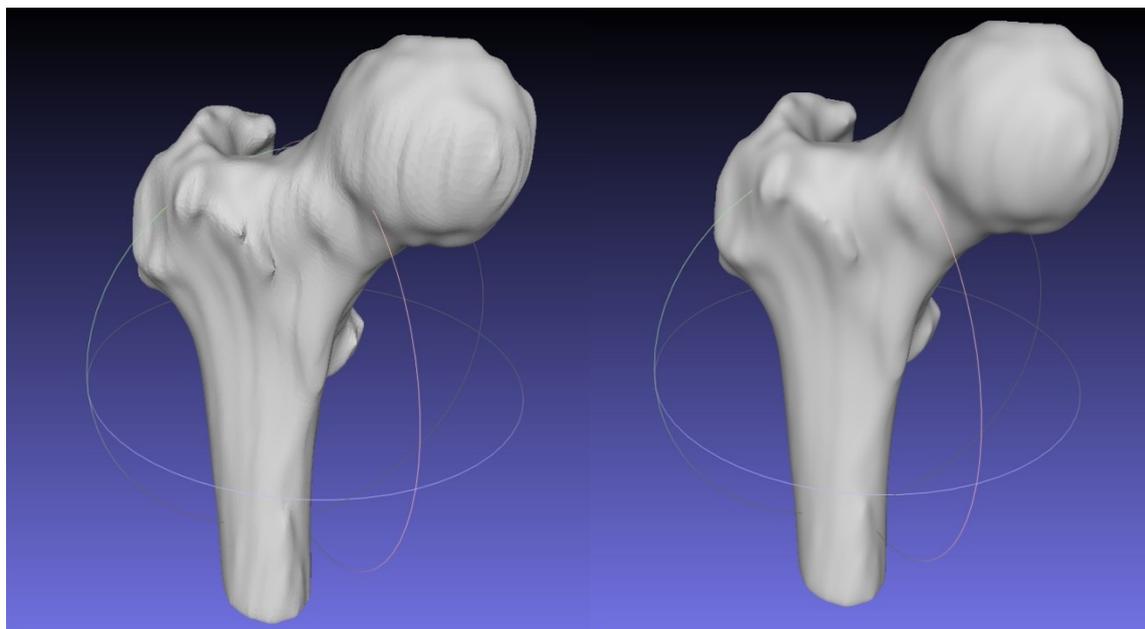


Figura 27 - A destra il volume del femore sano nel caso pre-chemioterapia esportato da 3D Slicer ed importato direttamente in Meshlab. A sinistra, invece, il femore sano dopo aver eseguito le operazioni la lisciatura.

3.2.2 Modellazione ad Elementi Finiti

La modellazione agli elementi finiti (FEA, Finite Element Analysis) è una tecnica ingegneristica avanzata utilizzata per predire il comportamento di una struttura o un sistema sotto l'effetto di carichi esterni, condizioni al contorno e materiali specifici.

Questa metodologia si basa sulla discretizzazione della geometria della struttura in una grande quantità di elementi finiti più piccoli, ognuno rappresentato da un set di equazioni matematiche che ne descrive il comportamento meccanico, e di cui viene eseguita l'analisi individuale.

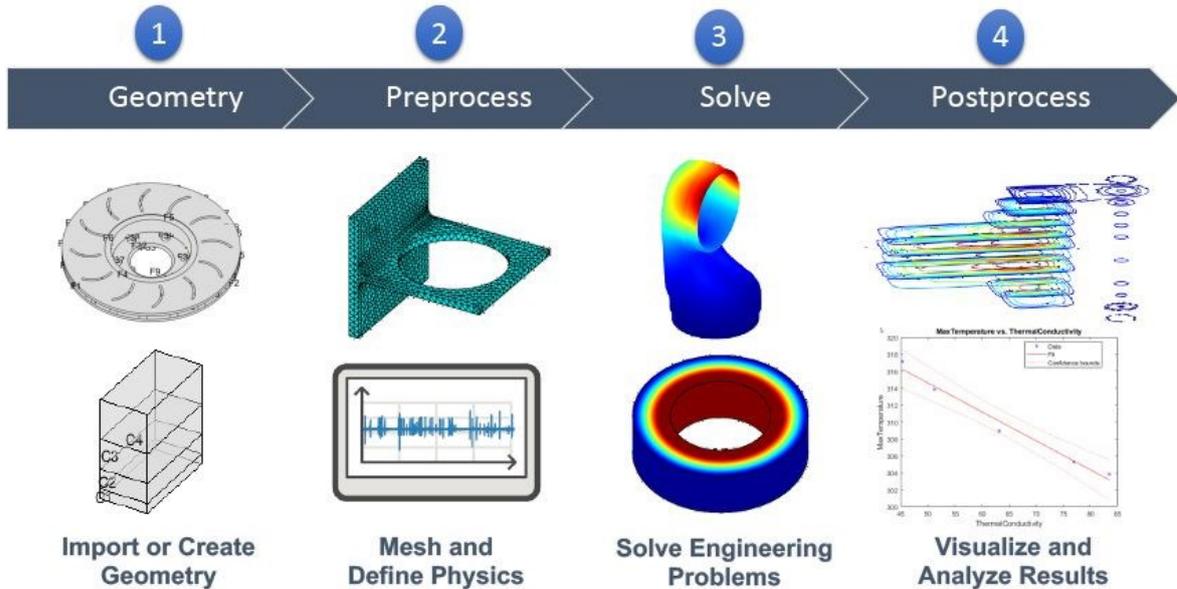


Figura 28 - [39] Flusso di lavoro tipico per l'analisi agli elementi finiti.

I principi fondamentali della FEA si basano sulla Teoria degli elementi finiti, che ne fornisce il fondamento matematico: la teoria si basa sull'idea di approssimare una struttura continua con un insieme discreto di elementi interconnessi, ciascuno dei quali è descritto da equazioni differenziali parziali. Queste equazioni vengono risolte numericamente per ottenere le soluzioni approssimate per le variabili di interesse, come la deformazione e lo sforzo.

Il processo di FEA inizia con la definizione della geometria della struttura da analizzare: vengono definite forma, posizione e disposizione delle sue componenti; si continua poi con la definizione delle proprietà materiali della struttura, nella quale si definiscono le principali variabili che distinguono quel tipo di materiale come il modulo di Young, il coefficiente di Poisson, la densità (Figura 28).

La geometria così definita viene quindi discretizzata in una serie di elementi finiti più piccoli e caratterizzati da una forma geometrica più semplice, come quella ad esempio, nel caso della modellazione tridimensionale, di un tetraedro, di un cubo o di un prisma. La scelta specifica degli elementi dipende dalla complessità e dalla forma geometrica della struttura in analisi. La discretizzazione consente quindi di rappresentare geometrie complesse in modo più semplice, suddividendole in una griglia di elementi più piccoli e facilmente gestibili, anche detta "Mesh", che rappresenta un'approssimazione della struttura originale.

Ogni elemento della mesh sarà caratterizzato da proprietà specifiche, tra cui geometria, materiali e condizioni al contorno, che ne definiscono il comportamento e, di conseguenza, influenzano il comportamento complessivo della struttura sotto l'applicazione dei carichi.

Dopo aver definito i parametri degli elementi della mesh, si procede all'applicazione dei carichi esterni alla struttura. Questi carichi possono essere di vario tipo, come forze, pressioni o vincoli, e possono essere concentrati in punti specifici della struttura o distribuiti su di essa. I carichi esterni applicati vengono tradotti in equazioni matematiche che regolano il comportamento della struttura sotto carico. Queste equazioni sono basate sulle leggi della fisica e tengono conto delle proprietà dei materiali, delle condizioni di carico e delle interazioni tra gli elementi della struttura.

Tramite l'utilizzo dei metodi numerici, come il metodo degli elementi finiti precedentemente menzionato, è possibile risolvere le equazioni differenziali, al fine di ottenere le soluzioni approssimate che descrivono la risposta della struttura agli stimoli esterni, rendendo possibile estrarre una serie di risultati che forniscono informazioni dettagliate sul comportamento della struttura, inclusi sforzo, deformazione e tensione.

Abaqus CAE

La modellazione agli elementi finiti nell'ambito di questa tesi è stata eseguita principalmente tramite Abaqus CAE, versione 2020 (versione interna 6.20-1), software mirato per l'analisi agli elementi finiti (FEA) in grado di gestire una vasta gamma di problemi di ingegneria strutturale e meccanica. Abaqus offre una libreria ricca di tipi di elemento e modelli materiali, consentendo di modellare una varietà di geometrie e materiali, compresi quelli biologici come il tessuto osseo (come visibile in Figura 29).

Inoltre, fornisce strumenti per la preparazione del modello, inclusa la definizione della geometria, la creazione della mesh, l'assegnazione delle proprietà dei materiali e l'applicazione delle condizioni di contorno, attività fondamentali nella FEM per preparare il modello prima dell'analisi. La potenza di calcolo di Abaqus permette la gestione modelli di grandi dimensioni, come i femori analizzati in questo lavoro di tesi, garantendo che le simulazioni complesse possano essere eseguite senza limitazioni dovute alle dimensioni del modello.

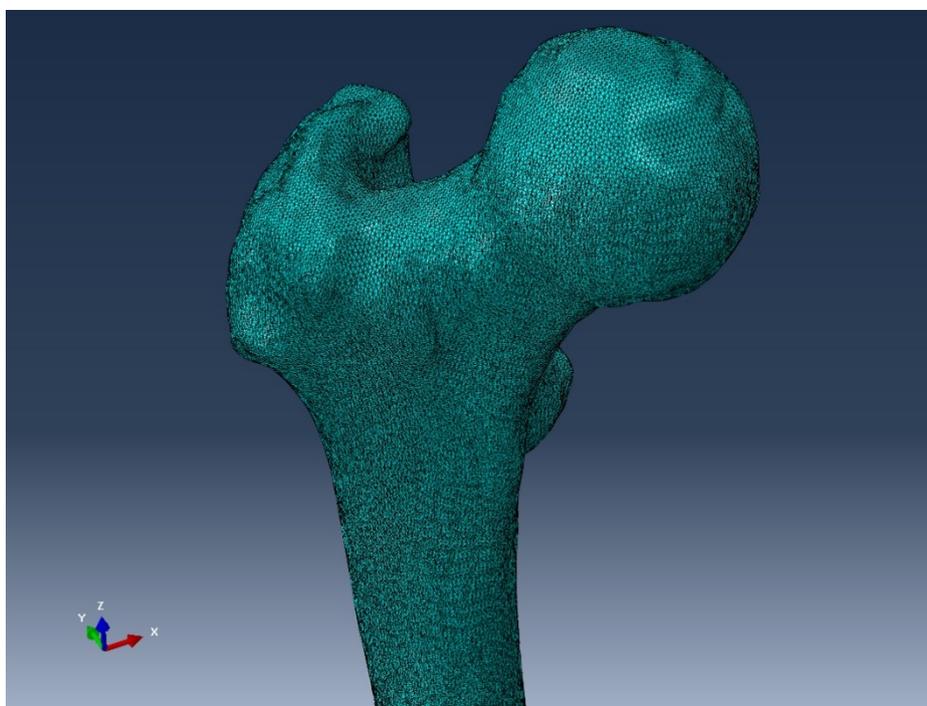


Figura 29 - Mesh del femore sano nel caso pre-chemioterapia, ottenuta tramite modellazione ad elementi finiti su Abaqus.

Dopo l'analisi, Abaqus fornisce strumenti avanzati per il post-processing dei risultati, inclusa la visualizzazione e l'interpretazione degli spostamenti, delle tensioni, delle deformazioni e altri parametri di interesse, usati per ottenere i risultati del paragrafo 4.4.

Discretizzazione del Modello

In questo lavoro di tesi si è partiti dalla geometria del femore ottenuta alla fine del precedente processo di segmentazione, importata sotto forma di file STL direttamente da Meshlab.

Sul modello così importato, è stata eseguita la discretizzazione tramite una serie di passaggi:

- Definizione della tipologia degli elementi, per cui sono stati scegli degli elementi lineari tetraedrici, degli elementi tridimensionali adatti per la modellazione di geometrie complesse e irregolari, come quella del femore umano;
- Definizione della dimensione degli elementi, fattore che influisce sulla precisione e sull'efficienza computazionale della simulazione. Per questo lavoro sono stati definiti elementi con dimensione di 1 mm per ottenere una discretizzazione sufficientemente dettagliata;
- Infittimento della mesh, per garantire una rappresentazione dettagliata e precisa della geometria specifica del femore, è stato applicato un infittimento della mesh in tutte le aree caratterizzate da anatomie complesse o irregolari. Questo perché, nonostante la dimensione relativamente piccola dei singoli elementi, anomalie geometriche come curvature e sporgenze potrebbero avere un impatto significativo sul comportamento meccanico del femore durante le simulazioni agli elementi finiti; per ovviare a questo problema è stata aumentata la densità degli elementi in queste aree specifiche;
- Generazione della mesh, processo eseguito automaticamente da Abaqus, producendo modelli

Caso	Condizione	Num. Nodi	Num. Elementi	GDL + Num.massimo moltiplicatori di Lagrange
Pre-chemio	Sano	245591	1328450	845418
	Malato	230830	1259898	791112
Post-chemio	Sano	253240	1367474	823959
	Malato	282670	1531405	924297

con le seguenti caratteristiche:

Nelle Figure 29 e 30 sono presenti alcune delle mesh ottenute dal caso di studio.

Con la mesh così generata, il passo successivo è stato esportare il modello su un file .inp, in modo da poter procedere con l'assegnazione delle proprietà materiali al femore utilizzando il software successivo, per completare la preparazione del modello per le analisi agli elementi finiti. Il lavoro eseguito è stato replicato per il femore sia sano che malato nei casi pre-chemioterapia e post-chemioterapia.

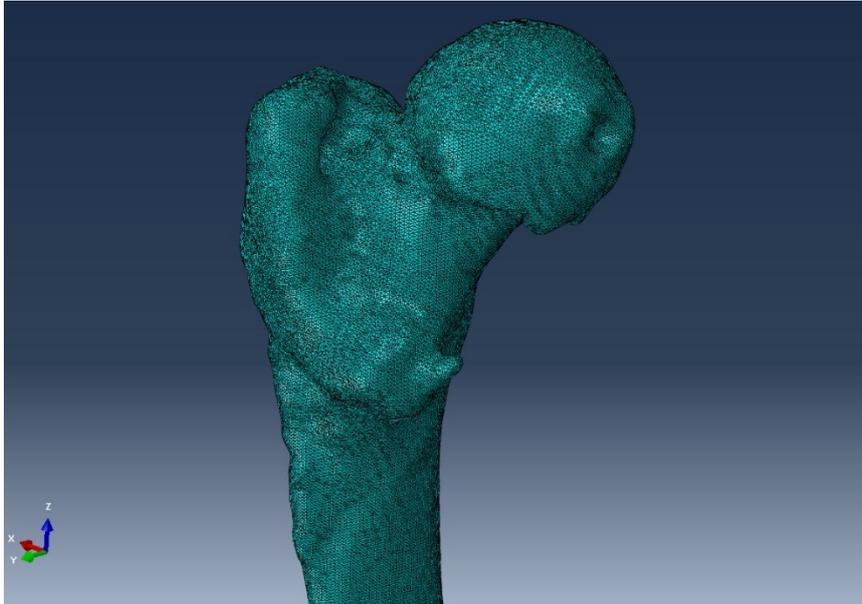


Figura 30 - Mesh del femore malato nel caso pre-chemioterapia.

3.2.3 Analisi costitutiva del tessuto osseo

L'analisi costitutiva è parte del processo di generazione del modello computazionale: essa comporta l'identificazione e la formulazione di relazioni matematiche che descrivono il comportamento meccanico del materiale in risposta ai carichi applicati.

Trattandosi di modellazione paziente specifica, l'identificazione dei parametri è stata condotta utilizzando i dati provenienti dalla TC, da cui sono stati recuperati i diversi valori del Modulo di Young, che dovranno essere mappati sulla mesh ottenuta nel precedente passaggio.

Per eseguire questo passaggio si è fatto uso di BONEMAT, build 903, versione 3.2 del 10/1/2023, un software sviluppato dall'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna che consente di mappare le proprietà elastiche dell'osso su una mesh agli elementi finiti. Bonemat consente di importare immagini TC e modelli FEM, visualizzarli in modo interattivo ed esportare la mesh aggiornata una volta completata l'assegnazione delle proprietà ossee.

Nel caso del tessuto osseo, l'operazione Bonemat permette di assegnare a ciascun elemento finito della mesh ossea una proprietà materiale media derivata dall'unità di Hounsfield del tessuto in quella regione, come riportato nel dataset della TC, generando così un modello FE non omogeneo basato sulle informazioni di densità contenute nella TC.

La procedura estrae un valore di densità dai numeri della TC, calibrati densitometricamente tramite la scansione di un fantoccio, e da questo calcola un modulo elastico. Tramite una serie di equazioni è possibile correlare i valori di grigio della scala di Hounsfield con il modulo elastico del tessuto osseo, come discusso nella sezione sulla Formulazione Costitutiva.

Per procedere quindi con l'assegnazione delle proprietà meccaniche, il volume del femore contenente la mesh è stato esportato da Abacus e importato su Bonemat, insieme alle corrispettive serie di immagini TC. Grazie al software Bonemat, l'allineamento delle immagini biomedicali col volume è avvenuto automaticamente (Figura 31).

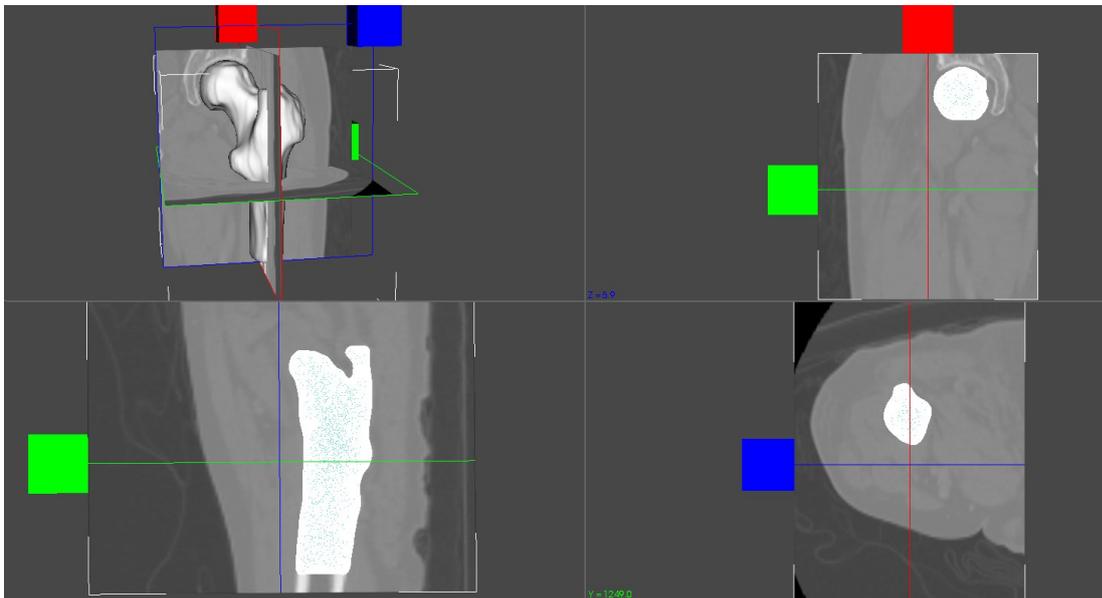


Figura 31 - Vista orthoscopica della Mesh del femore sano, nel caso pre-chemioterapia, allineata alle immagini TC tramite l'utilizzo di Bonemat.

Attraverso l'operazione nota come "Bonemat", e utilizzando un file di configurazione che contiene tutte le formule che descrivono il comportamento meccanico dei tessuti reali, il software ha assegnato a ciascun elemento della mesh le relative proprietà meccaniche basate sui valori di HU (Figura 32). Queste proprietà, quali densità, modulo elastico e coefficiente di Poisson, caratterizzano le proprietà meccaniche del femore, generando un segmento osseo con proprietà meccaniche non omogenee.

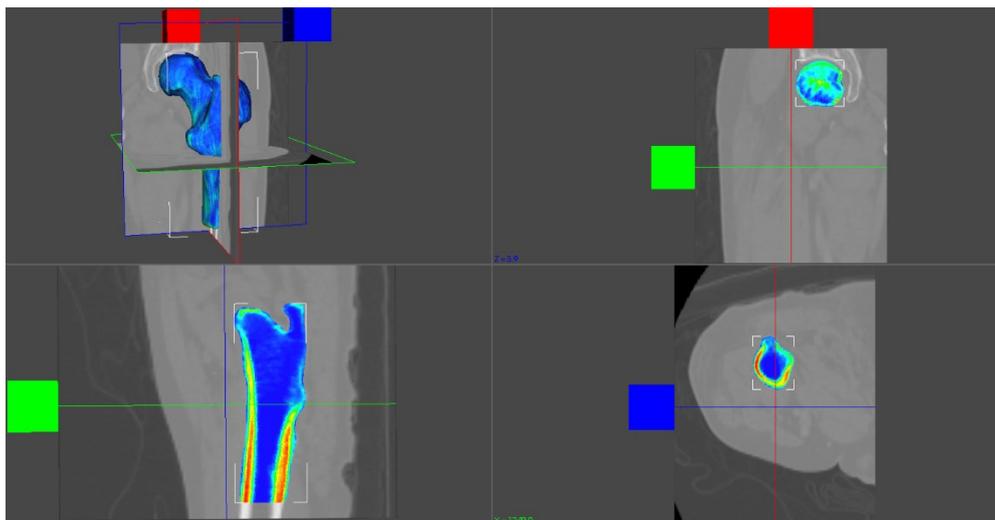


Figura 32 - Vista orthoscopica della Mesh del femore sano, nel caso pre-chemioterapia, le variazioni di intensità all'interno dell'osso sono visualizzate tramite una scala di colori che va dal blu al rosso. Le regioni dell'osso con minore rigidità, minore densità del tessuto, sono rappresentate con tonalità di blu, mentre le regioni con rigidità e densità più elevate sono evidenziate con tonalità di rosso.

Questa metodologia ha permesso di ottenere un'assegnazione più dettagliata e specifica delle proprietà meccaniche rispetto all'approccio generico di definire un singolo materiale su Abaqus, poiché ogni elemento della mesh è stato caratterizzato da un materiale diverso, riflettendo così le variazioni di densità e composizione presenti nella struttura ossea reale.

Infine, il processo è stato ripetuto per entrambi i femori, e questi ultimi sono stati esportati sotto forma di file .inp, per poter procedere con le successive fasi dell'analisi.

3.2.4 Simulazioni di prove di compressione

Dopo aver assegnato le proprietà meccaniche ai volumi, i femori ottenuti sono stati re-importati su Abaqus sotto forma di file .inp.

Il volume del femore importato presenta ora una grande varietà di sezioni, ciascuna delle quali comprende un insieme di elementi che condivide lo stesso materiale. Allo stesso modo, sono presenti numerosi materiali corrispondenti alle diverse sezioni, ciascuno caratterizzato da specifici moduli di Young, coefficienti di Poisson e densità.

I successivi passaggi sono stati:

- Applicazione dei vincoli, noti come boundary conditions (BC), per definire il comportamento del femore rispetto all'ambiente circostante. È stato impostato un vincolo di movimento nella parte inferiore del femore, che ne blocca il movimento in tutte le direzioni, con le componenti u_1 , u_2 e u_3 sono nulle.
- Applicazione dei carichi esterni agenti sulla struttura: è stato calcolato un carico di compressione totale di 350N, equivalente a metà del peso corporeo del paziente, da applicare con un'inclinazione di 76.65° . Per poterlo applicare il carico è stato suddiviso in due componenti: una componente orizzontale R_x di 192.5 N e una componente verticale R_y di -829.5 N.

Per poter distribuire uniformemente il carico applicato sulla superficie della testa del femore, è stato creato un punto di riferimento corrispondente all'area di contatto approssimativa tra la testa del femore e l'acetabolo dell'anca. Quest'area anatomica rappresenta infatti il sito principale di trasferimento del carico corporeo tra l'anca e il femore (Figura 33).

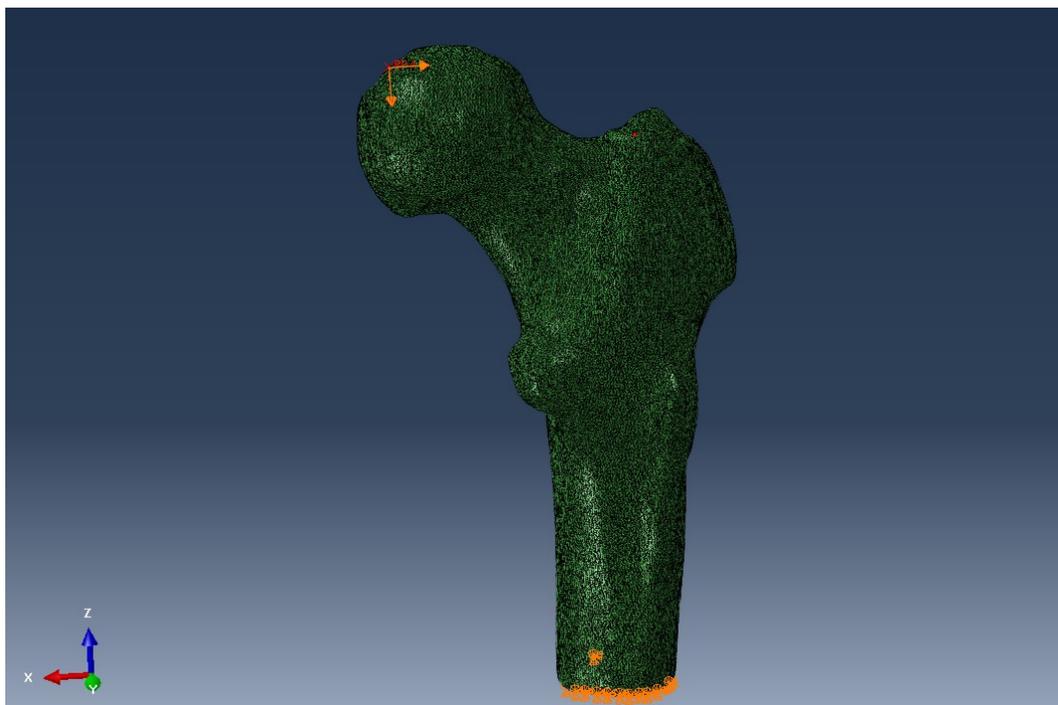


Figura 33 - Modello 3D del femore sano nel caso pre-chemioterapia, soggetto ai vincoli e con applicato il carico di compressione sulla testa del femore.

- Generazione dello step statico: è stato definito uno step statico generale per l'analisi strutturale. La configurazione include la gestione della non-linearità per geometria, che tiene conto delle deformazioni significative della struttura durante l'analisi. Inoltre, sono stati specificati un numero massimo di incrementi di 1000000, la dimensione iniziale degli incrementi a 0.01 e i valori minimi e massimi degli incrementi rispettivamente a $1e-012$ e 1, per garantire una convergenza adeguata dell'analisi.
- Creazione e lancio del job: è stata eseguita l'analisi, nella quale vengono risolti i sistemi di equazioni precedentemente citate, al fine di ottenere i risultati riportati nel prossimo capitolo.

È stato eseguito un passaggio finale, in cui è stata impostata la corretta visuale per analizzare al meglio i grafici, tramite il cambio dei colori e la selezione dell'opzione "rainbow" che permette di vedere meglio le differenze di valore nelle varie aree.

Inoltre, visivamente è stato impostato che gli elementi all'interno non venissero visualizzati, mostrando solo quelli all'esterno, impostando il Feature angle a 0 nelle Display Options.

Ottenuta la corretta base di visualizzazione, e scelta una scala comune che permette un confronto uniforme, sono stati presi come risultati i grafici delle deformazioni principali massime e minime, e delle tensioni principali massime e minime.

Infine, è stata rieseguita una seconda serie di prove, mantenendo le stesse configurazioni dei passaggi precedenti, ma applicando un peso di 70 kg, ipotizzato per il paziente, interamente su un singolo lato. In questa condizione di carico unilaterale, mantenendo la distribuzione del carico identica, l'applicazione dei carichi esterni agenti sulla struttura è stata calcolata come un carico di compressione totale di 700 N, equivalente all'intero peso corporeo del paziente, mantenendo sempre un'inclinazione di 76.65° .

4. Risultati

Il presente capitolo presenta un'analisi dettagliata dei risultati ottenuti dalle diverse fasi dell'indagine condotta sul tessuto femorale sano e tumorale. Attraverso l'applicazione del Computational Modeling, è stato possibile esaminare e mettere a confronto le caratteristiche meccaniche e strutturali dei diversi femori analizzati, al fine di comprendere l'impatto del tumore e della chemioterapia sulla biomeccanica del tessuto osseo. Durante il corso di varie condizioni patologiche, come la presenza di tessuto tumorale, l'integrità strutturale e le proprietà meccaniche del femore possono subire significative alterazioni.

Il confronto iniziale è stato condotto tra gli istogrammi delle distribuzioni degli HU, con l'obiettivo di valutare le variazioni concentrazione di occorrenze di valori di Hounsfield. Gli istogrammi hanno fornito una prima indicazione sulla composizione e sulla densità dei tessuti.

Successivamente, tramite l'utilizzo del T-Test, è stato approfondito ulteriormente il confronto tra il tessuto sano e quello tumorale, evidenziando le variazioni rilevanti nei valori misurati e confermando la validità dei risultati ottenuti, al fine di escludere l'aleatorietà dei dati.

Si è proseguito con l'analisi delle distribuzioni delle occorrenze basate sul Modulo Elastico, approfondendo ulteriormente le caratteristiche meccaniche dei diversi femori ed individuando eventuali correlazioni con le condizioni patologiche.

Infine, sono stati esaminati i risultati delle prove di compressione meccanica. Durante le simulazioni, i femori sono stati sottoposti all'applicazione del carico corporeo, simulando così la normale distribuzione dei carichi e valutando la loro risposta ai carichi esterni.

Tramite la Computational Analysis e dei software precedentemente nominati è stato quindi possibile di ottenere i seguenti risultati, riportati sotto forma di grafici:

4.1 Istogrammi delle Distribuzioni degli Hounsfield Unit

Una delle prime osservazioni è stata fatta sulle distribuzioni dei valori di Hounsfield, ottenuti tramite TC tra il lato sano e quello tumorale, nei due casi prima e dopo la chemioterapia. Gli istogrammi ottenuti forniscono le prime informazioni sulla composizione e sulla densità dei tessuti, consentendo di rilevare variazioni significative tra tessuti sani e patologici.

Per l'osso femorale in generale si parla di un range di valori di Hounsfield molto ampio, da valori intorno allo 0 nelle estremità, fino a circa 1800 HU, indicando regioni con un tipo di tessuto più denso rispetto a quello circostante. A valori maggiori di HU corrispondono delle regioni di tessuto con densità più elevate, come ad esempio la zona della diafisi che presenta un tessuto osseo compatto, dove i valori possono variare da circa 500 a 1800 HU (Figura 34). [40]

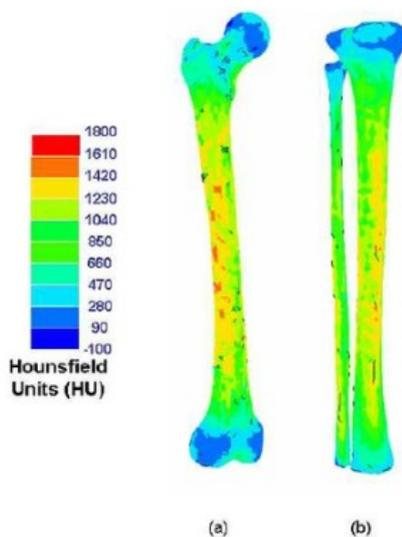


Figura 34 - [40] Hounsfield Unit ottenuti tramite scansioni TC

Nel caso invece di tessuti molli come muscoli, organi interni e grasso, è possibile ottenere dei valori di HU che vanno da circa -100 a circa 300 HU. Il grasso tende ad avere valori più bassi, mentre i muscoli e gli organi interni possono avere valori leggermente più alti. [41]

Invece, i valori di HU dei tessuti tumorali dipendono dal tipo di tumore e dalla sua composizione. In generale, i tumori solidi tendono ad avere valori di HU simili o leggermente inferiori rispetto ai tessuti molli circostanti, a seconda della presenza di necrosi, emorragia, calcificazioni o fluidi all'interno del tumore.

Sia nel caso pre-chemioterapia che in quello post-chemioterapia, si è osservata nel lato che presenta il tumore, una maggiore concentrazione di occorrenze di valori di Hounsfield in classi di valori più basse, concentrate nel range -50 - +200. Questo indica una maggior percentuale di tessuto con densità inferiore rispetto al tessuto osseo rispetto al lato sano.

La diminuzione della frequenza di valori di HU nel range associato al tessuto osseo, e una maggior concentrazione nel range di tessuto molle è la prima conferma misurabile di una riduzione della densità del tessuto, che, se significativa implicherà una variazione delle caratteristiche meccaniche, che verranno valutate nei passaggi successivi.

Lato Sano Pre-chemioterapia

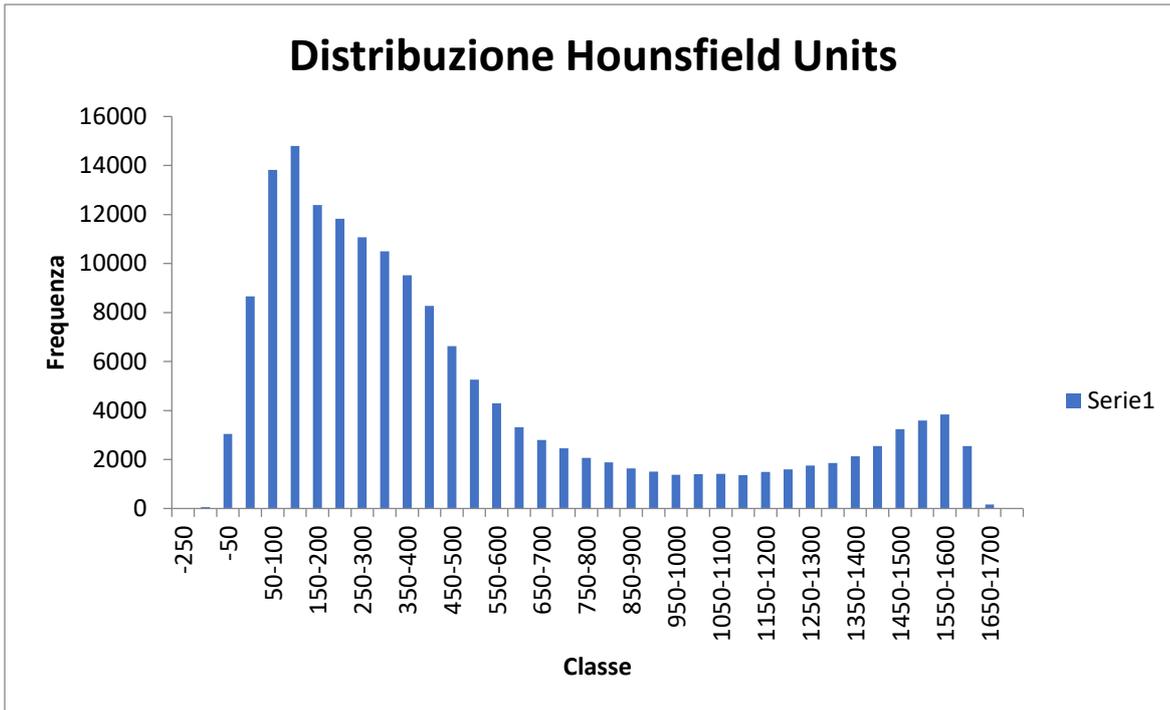


Figura 35 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso pre-chemioterapia. Sull'asse x è riportata la classe, cioè il range di valori di HU, mentre sull'asse y è rappresentata la frequenza o le occorrenze dei valori in ciascuna classe.

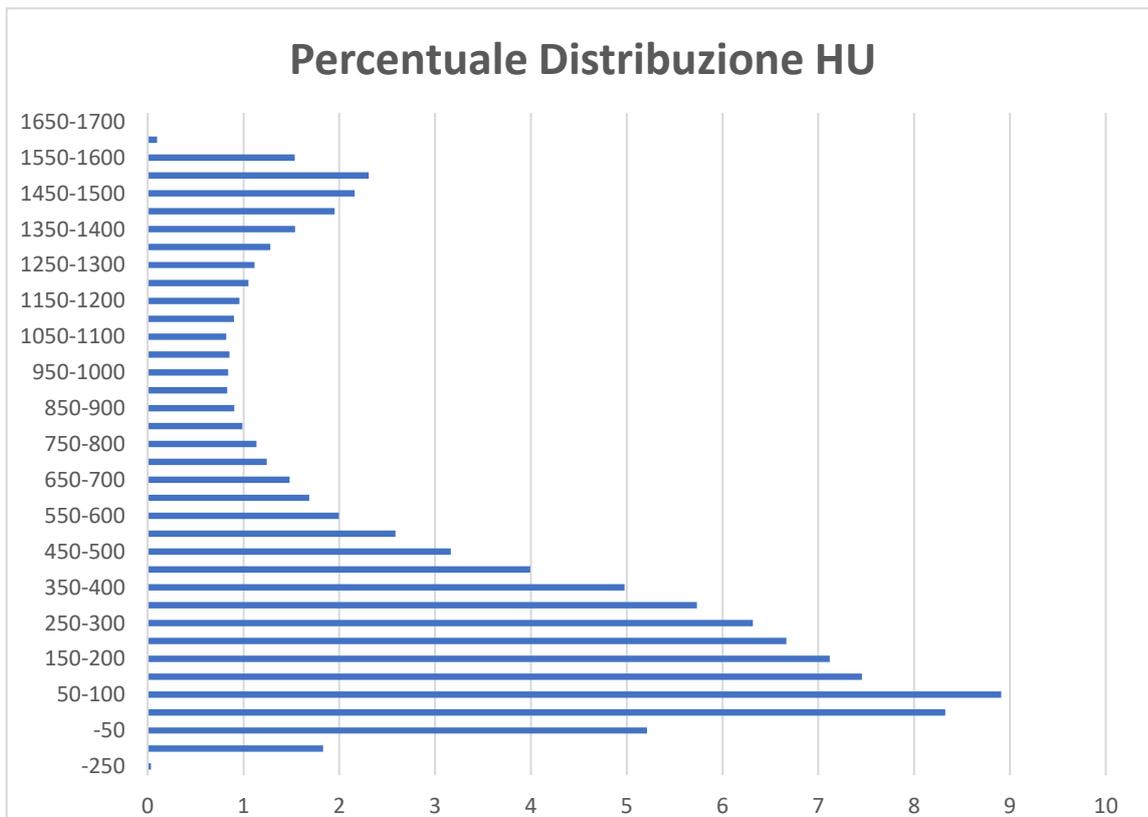


Figura 36 - La figura mostra invece la percentuale di distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente. Sull'asse x è riportata la classe o il range di valori di HU, mentre sull'asse y è rappresentata la frequenza in percentuale dei valori di ciascuna classe.

Tabella Dati lato Sano pre-chemioterapia

<i>Classe</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Totale HU negativi</i>
-200 - -150	0	0	11528
-150 - -100	58	0,034923139	Percentuale (%)
-100 - -50	3042	1,831658428	6,941274935
-50 - 0	8658	5,213181679	
0-50	13825	8,324351664	
50-100	14795	8,908411057	
100-150	12380	7,454283805	
150-200	11825	7,120105492	
200-250	11072	6,666706808	
250-300	10492	6,317475418	
300-350	9521	5,732813902	
350-400	8264	4,975945183	
400-450	6631	3,992678183	
450-500	5253	3,162952571	
500-550	4294	2,585516531	
550-600	3312	1,994231661	
600-650	2802	1,687148887	
650-700	2462	1,482427038	
700-750	2065	1,243384173	
750-800	1884	1,134399894	
800-850	1641	0,988083984	
850-900	1503	0,904990998	
900-950	1380	0,830929859	
950-1000	1396	0,840563828	
1000-1050	1416	0,85260629	
1050-1100	1365	0,821898012	
1100-1150	1494	0,89957189	
1150-1200	1592	0,958579953	
1200-1250	1748	1,052511154	
1250-1300	1852	1,115131955	
1300-1350	2128	1,281317927	
1350-1400	2553	1,537220239	
1400-1450	3240	1,950878799	
1450-1500	3589	2,161019756	
1500-1550	3833	2,307937789	
1550-1600	2548	1,534209623	
1600-1650	165	0,099350309	
1650-1700	1	0,000602123	
	Somma	Somma (%)	
	166079	100	

Lato Malato Pre-chemioterapia

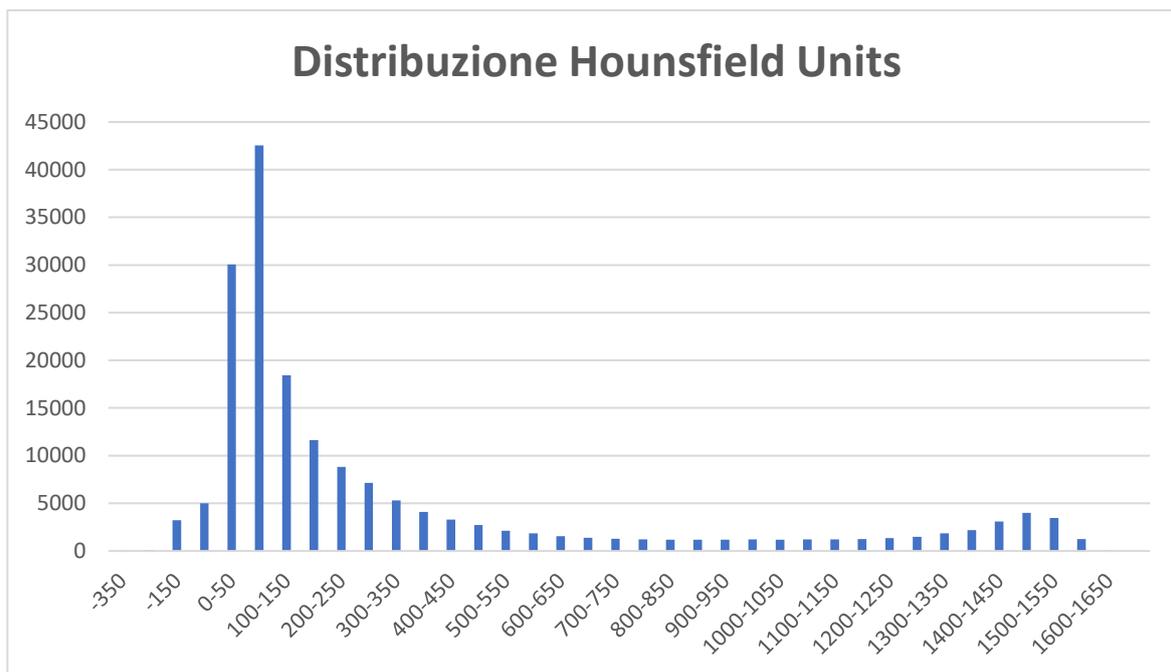


Figura 37 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso pre-chemioterapia. È possibile notare una diminuzione di occorrenze di valori di HU superiori ai 250, e un aumento di occorrenze nelle classi di valori inferiori.

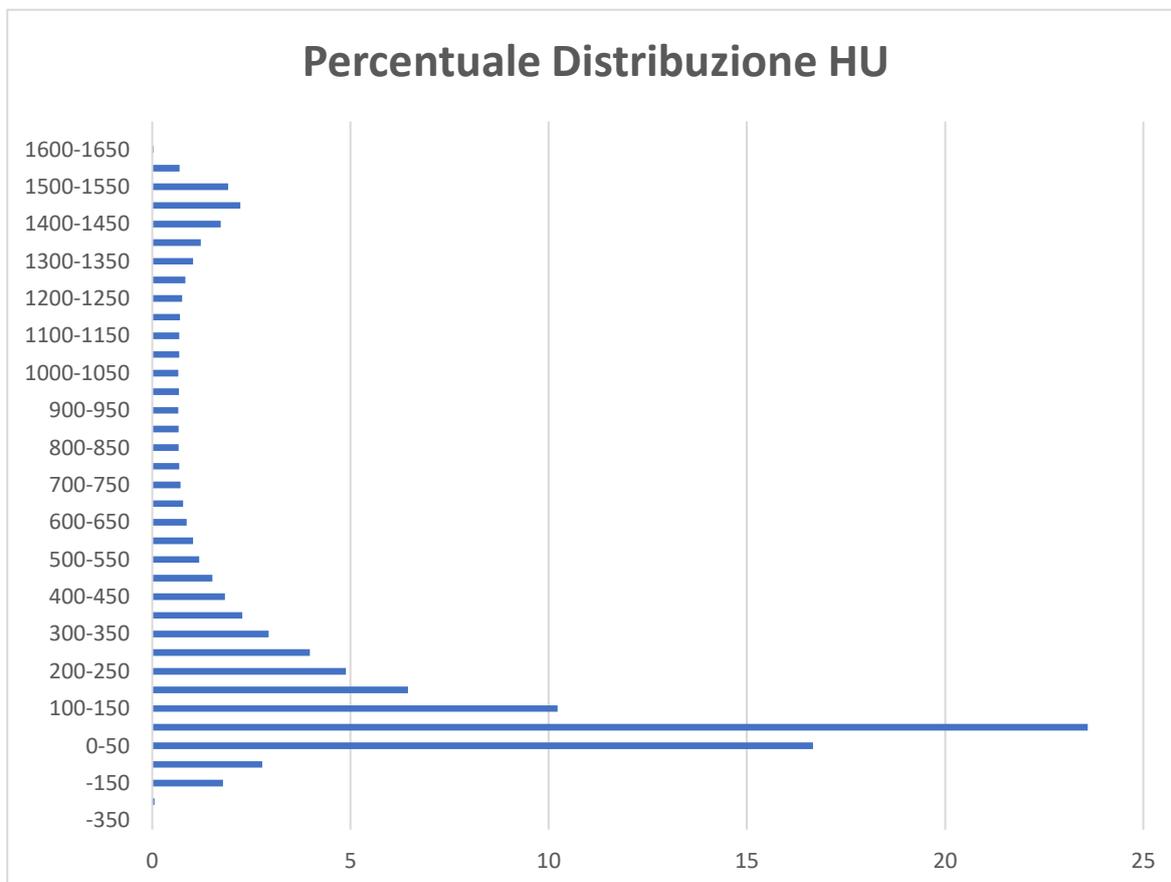


Figura 38 - La figura mostra la percentuale di distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente. È presente un incremento di 10 punti percentuale rispetto al lato sano, per le frequenze nella classe 0 – 50 e di un 15% per la classe 100 – 150.

Tabella Dati lato malato pre-chemioterapia

<i>Classe</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Totale HU Negativi</i>
-350	1	0,00055484	8200
-250	95	0,052709841	Percentuale (%)
-150	3219	1,786031337	4,549691509
-50	5005	2,776976342	
0-50	30044	16,66962582	
50-100	42537	23,60124728	
100-150	18434	10,22792845	
150-200	11621	6,447800613	
200-250	8805	4,885369968	
250-300	7160	3,972657464	
300-350	5293	2,936770385	
350-400	4088	2,268187669	
400-450	3306	1,834302455	
450-500	2737	1,518598251	
500-550	2129	1,181255271	
550-600	1856	1,029783834	
600-650	1555	0,862776865	
650-700	1395	0,774002397	
700-750	1280	0,710195748	
750-800	1225	0,679679524	
800-850	1195	0,663034311	
850-900	1198	0,664698833	
900-950	1176	0,652492343	
950-1000	1212	0,672466599	
1000-1050	1188	0,659150428	
1050-1100	1230	0,682453726	
1100-1150	1230	0,682453726	
1150-1200	1261	0,69965378	
1200-1250	1356	0,75236362	
1250-1300	1501	0,832815482	
1300-1350	1848	1,025345111	
1350-1400	2204	1,222868303	
1400-1450	3106	1,723334369	
1450-1500	3999	2,218806871	
1500-1550	3451	1,914754317	
1550-1600	1243	0,689666652	
1600-1650	49	0,027187181	
1650-1700	0	0	
	Somma	Somma (%)	
	180232	100	

Lato Sano Post-chemioterapia

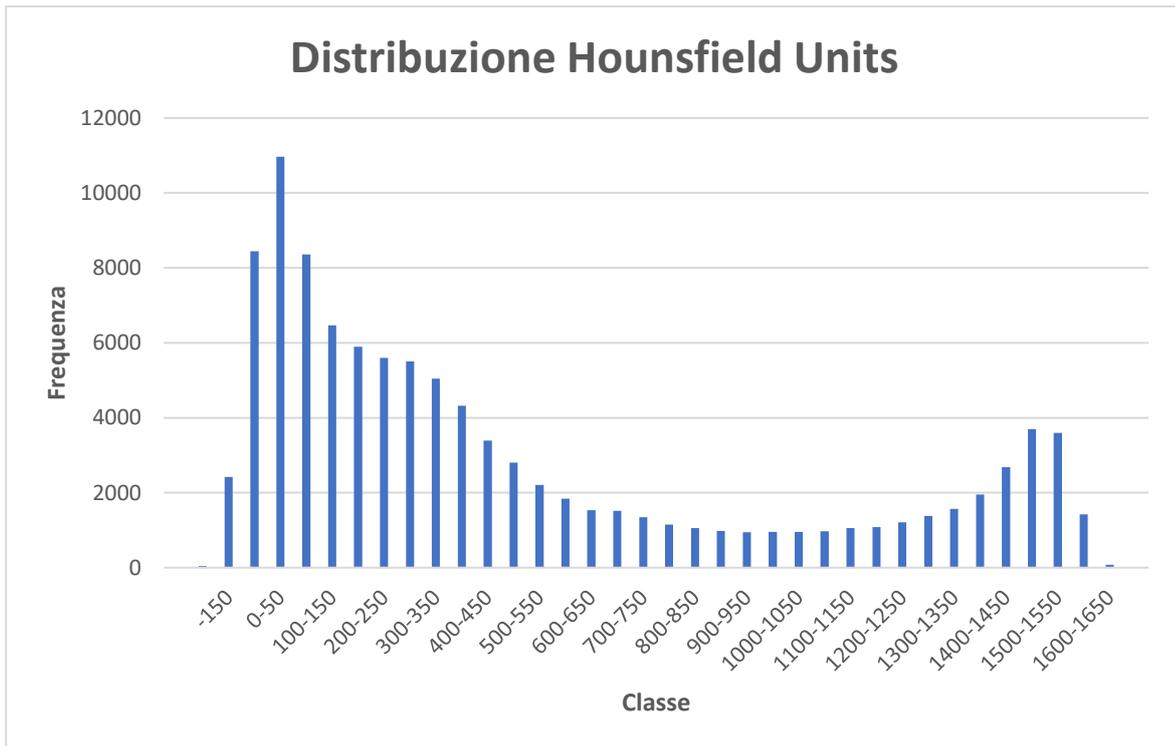


Figura 39 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso post-chemioterapia.

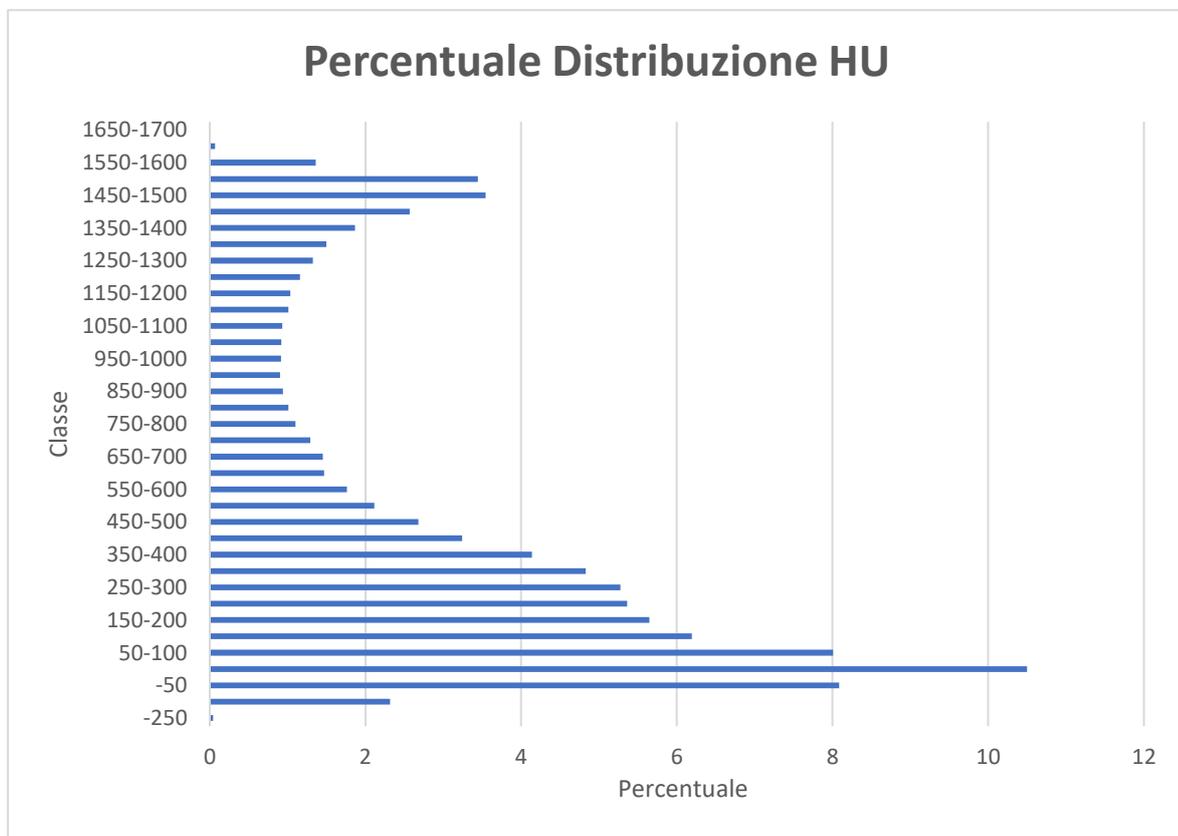


Figura 40 - La figura mostra la distribuzione in percentuale dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore sano del paziente nel caso post-chemioterapia.

Tabella Dati lato Sano post-chemioterapia

<i>Classe</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Totale HU negativi</i>
	0	0	10694
-250	47	0,044996	Percentuale (%)
-150	2417	2,313959	10,2381
-50	8443	8,083061	
0-50	10966	10,4985	
50-100	8362	8,005514	
100-150	6470	6,194173	
150-200	5898	5,646559	
200-250	5601	5,36222	
250-300	5509	5,274142	
300-350	5044	4,828966	
350-400	4324	4,139661	
400-450	3388	3,243564	
450-500	2801	2,681589	
500-550	2209	2,114827	
550-600	1841	1,762515	
600-650	1533	1,467646	
650-700	1517	1,452328	
700-750	1350	1,292447	
750-800	1148	1,099059	
800-850	1053	1,008109	
850-900	980	0,938221	
900-950	944	0,903756	
950-1000	957	0,916202	
1000-1050	958	0,917159	
1050-1100	973	0,931519	
1100-1150	1055	1,010024	
1150-1200	1082	1,035873	
1200-1250	1209	1,157458	
1250-1300	1383	1,32404	
1300-1350	1564	1,497324	
1350-1400	1949	1,865911	
1400-1450	2681	2,566705	
1450-1500	3701	3,54322	
1500-1550	3599	3,445569	
1550-1600	1424	1,363293	
1600-1650	73	0,069888	
1650-1700	0	0	
	Somma	Somma (%)	
	104453	100	

Lato Malato Post-chemioterapia

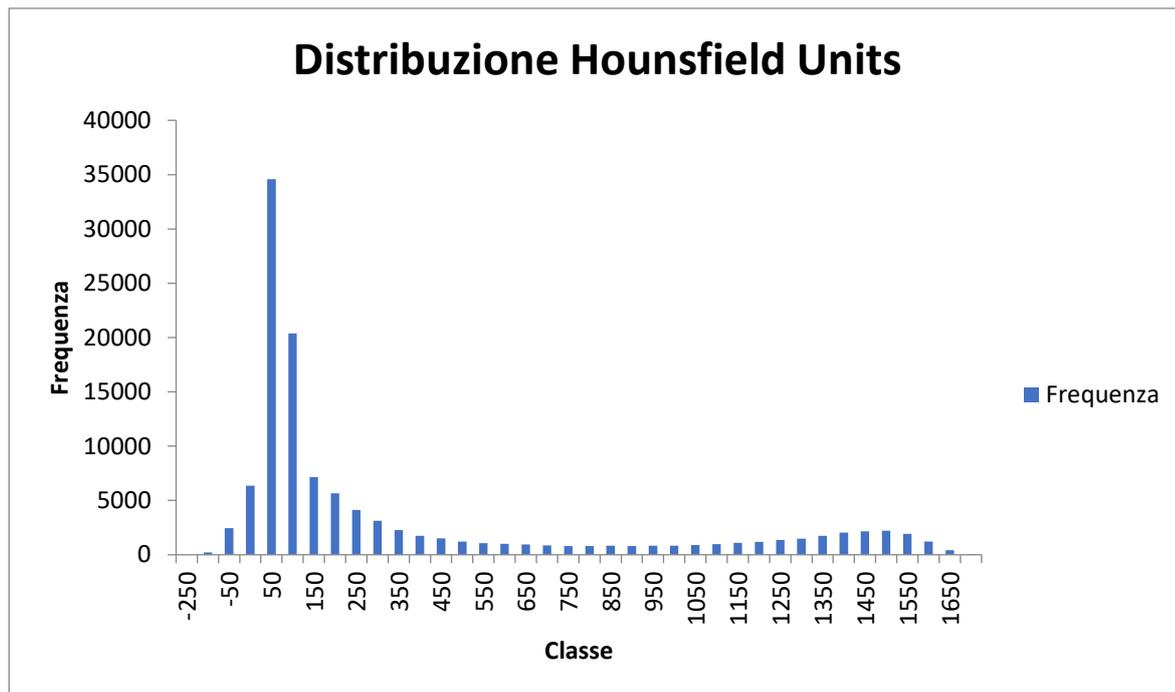


Figura 41 - La figura mostra la distribuzione dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso post-chemioterapia. È possibile notare un calo delle occorrenze degli HU nel range da 0 a 200.

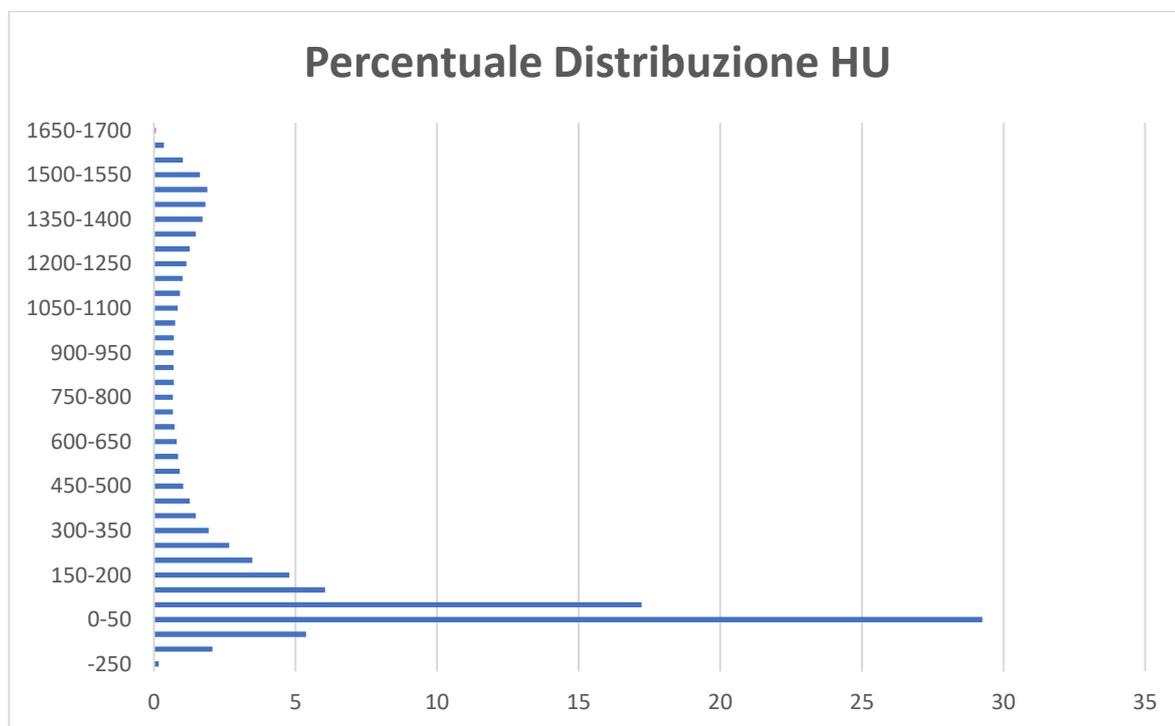


Figura 42 - La figura mostra la distribuzione in percentuale dei valori di Hounsfield Units (HU) per il femore malato del paziente nel caso post-chemioterapia. Tramite i valori in percentuale risulta più apprezzabile la diminuzione di occorrenze rispetto al caso pre-chemioterapia.

Tabella Dati lato Malato post-chemioterapia

<i>Classe</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	Totale HU negativi
-200 - -150	0	0	8739
-150 - -100	204	0,172511	Percentuale %
-100 - -50	2444	2,066755	7,390087355
-50 - 0	6348	5,368151	
0-50	34592	29,25253	
50-100	20369	17,22493	
100-150	7144	6,041284	
150-200	5660	4,786348	
200-250	4111	3,476445	
250-300	3137	2,652787	
300-350	2276	1,924687	
350-400	1738	1,46973	
400-450	1495	1,264239	
450-500	1221	1,032532	
500-550	1077	0,910759	
550-600	1002	0,847336	
600-650	954	0,806745	
650-700	852	0,720489	
700-750	796	0,673133	
750-800	796	0,673133	
800-850	826	0,698502	
850-900	811	0,685818	
900-950	820	0,693428	
950-1000	835	0,706113	
1000-1050	890	0,752624	
1050-1100	987	0,834651	
1100-1150	1092	0,923444	
1150-1200	1187	1,00378	
1200-1250	1349	1,140774	
1250-1300	1490	1,26001	
1300-1350	1740	1,471421	
1350-1400	2027	1,714121	
1400-1450	2144	1,813062	
1450-1500	2228	1,884096	
1500-1550	1913	1,617718	
1550-1600	1211	1,024075	
1600-1650	412	0,348406	
1650-1700	75	0,063423	
	Somma	Somma (%)	
	118253	100	

4.2 T-Test dei valori di Hounsfield

Un ulteriore strumento usato per la valutazione della differenza tra il tessuto femorale sano e quello tumorale, sia prima che dopo il trattamento chemioterapico, è stato il t-test, ed in particolare il T-test a due campioni accoppiati per medie. Questo tipo di test comprende un insieme di tecniche parametriche che permettono di confrontare le medie di due gruppi per capire se la differenza osservata è reale o dovuta al caso.

Nel t-test a due campioni accoppiati, l'ipotesi nulla è che le medie delle due popolazioni siano uguali, mentre l'ipotesi alternativa è che le medie siano diverse tra di loro.

Per l'esecuzione del test vengono quindi calcolate le medie dei due gruppi e le differenze tra di esse: tramite il confronto delle differenze osservate tra le medie dei due gruppi con le variazioni all'interno dei gruppi stessi si determina se queste differenze sono statisticamente significative. Inoltre, vengono considerate le varianze dei dati all'interno di ciascun gruppo.

Il test genera un valore di t, che rappresenta il rapporto tra la differenza tra le medie dei due gruppi e la variabilità dei dati all'interno dei gruppi. Questo valore di t viene confrontato con una distribuzione t di riferimento. Se il valore di t supera una determinata soglia critica, le differenze sono considerate statisticamente significative e si può rifiutare l'ipotesi nulla di uguaglianza tra le medie dei due gruppi. In caso contrario, se t risulta più piccolo, il test suggerisce che le differenze potrebbero essere il risultato del caso.

Nella valutazione della significatività statistica, viene introdotto anche il valore p, associato al test, che fornisce una stima della probabilità di ottenere una differenza così grande o più grande tra le medie dei due gruppi, se le medie fossero in realtà uguali. Un valore di p basso, inferiore a un livello di significatività alpha (α) prefissato (ad esempio 0,05), suggerisce che le differenze osservate sono statisticamente significative, e in questo lavoro di tesi, indicherebbe che le differenze nella densità dei tessuti femorali tra i due gruppi (sani e malati) sono probabilmente vere e non casuali, rafforzando ulteriormente i risultati ottenuti precedentemente. Un valore di p più alto invece, suggerisce che le differenze potrebbero essere il risultato del caso.

In questo lavoro di tesi il test t a due campioni accoppiati è stato impiegato per confrontare le distribuzioni dei valori di Hounsfield tra i tessuti sani e quelli affetti da tumore. Questo test statistico ha consentito di valutare eventuali differenze significative nella densità dei tessuti femorali tra i due lati, sano e malato del paziente, fornendo così un'analisi numerica dettagliata delle differenze di caratteristiche del tessuto in relazione allo stato patologico.

Nello specifico:

T-test Caso Pre-chemioterapia tra lato sano e lato malato

	<i>Lato Sano Pre-chemioterapia</i>	<i>Lato Malato Pre-chemioterapia</i>
Media	450,234	352,3423
Varianza	215912,1	210736
Osservazioni	166079	166079
Correlazione di Pearson	-0,08798	
Differenza ipotizzata per le medie	0	
gdl	166078	
Stat t	58,55423	
P(T<=t) una coda	0	
t critico una coda	1,644863	
P(T<=t) due code	0	
t critico due code	1,959978	

La differenza tra le medie dei due gruppi, evidenziata nei risultati del t-test, fornisce una chiara indicazione della variazione dei valori di Hounsfield (HU) nella densità dei tessuti femorali tra il lato sano e il lato malato. In particolare, la differenza significativa nelle medie indica un cambiamento sostanziale nella densità del tessuto tra i due gruppi.

La media più elevata osservata nel tessuto sano suggerisce una maggiore densità e compattezza del tessuto osseo, in linea con quanto atteso per un tessuto sano e con quanto riscontrato nei precedenti istogrammi. La media più bassa riscontrata nel tessuto tumorale riflette una diminuzione della densità causata dalla presenza di tessuti molli, necrosi, o altre caratteristiche tipiche dei tumori.

Inoltre, la varianza dei dati all'interno dei due gruppi fornisce informazioni sulla dispersione dei valori di HU all'interno di ciascun campione. Sebbene le varianze siano significativamente elevate in entrambi i gruppi, il fatto che la differenza tra le medie sia molto più grande della variabilità all'interno dei gruppi sottolinea la solidità delle differenze osservate e la loro rilevanza clinica. La differenza nei valori di HU tra il lato sano e il lato malato non può essere semplicemente attribuita alla casualità o alla variazione naturale dei dati.

Un'ulteriore conferma sulla significatività statistica e sul fatto che la differenza tra le medie non è dovuta al caso, è fornita dai risultati specifici del t-test, come il valore di t: 58,55423, di gran lunga maggiore del valore critico di riferimento (1,959978 per i test a due code), confermando la significatività statistica delle differenze osservate, e una vera differenza nella densità del tessuto femorale tra il lato sano e malato del soggetto.

Infine, il valore p associato al test, calcolato come 0, indica che la probabilità di osservare una differenza così grande tra le medie dei due gruppi se le medie fossero in realtà uguali sarebbe estremamente bassa. Anche considerando un livello di significatività di 0,05, con un valore di p così basso è ragionevole rifiutare l'ipotesi nulla che le medie dei due gruppi siano uguali e concludere che le differenze osservate sono statisticamente significative. Questo rafforza ulteriormente la solidità delle conclusioni derivate dall'analisi statistica.

T-test Caso Post-chemioterapia tra lato sano e lato malato

	<i>Lato Sano Post-chemioterapia</i>	<i>Lato Malato Post-chemioterapia</i>
Media	482,6465	366,4623
Varianza	261160,6	256723,2
Osservazioni	104453	104453
Correlazione di Pearson	0,38888	
Differenza ipotizzata per le medie	0	
gdl	104452	
Stat t	66,74568	
P(T<=t) una coda	0	
t critico una coda	1,644868	
P(T<=t) due code	0	
t critico due code	1,959987	

Anche i risultati del t-test riguardanti il caso post-chemioterapia indicano una differenza significativa nella densità del tessuto femorale tra il lato sano e il lato malato. La media dei valori di Hounsfield (HU) nel lato sano è stata registrata a 482,6465, mentre nel lato malato è stata di 366,4623, evidenziando una variazione sostanziale nella composizione e nella densità del tessuto femorale dopo il trattamento, con il lato malato che mostra una densità significativamente inferiore rispetto al lato sano.

La varianza dei dati all'interno dei due gruppi è risultata significativamente elevata, ma la differenza tra le medie è molto più grande della variabilità all'interno dei gruppi stessi, sottolineando anche in questo caso che le differenze osservate sono solide e hanno una rilevanza clinica.

Il valore di t calcolato di 66,74568 supera notevolmente il valore critico di riferimento per il test a due code (1,959987), confermando la significatività statistica delle differenze osservate tra i valori di HU nel lato sano e malato dopo la chemioterapia.

Sempre considerando un livello di significatività di 0,05, il valore p associato al test è pari a 0, quindi la probabilità di osservare una differenza così grande tra le medie dei due gruppi se le medie fossero in realtà uguali sarebbe estremamente bassa. Questo rafforza ulteriormente la solidità delle conclusioni derivate dall'analisi statistica.

T-test del lato sano Pre-chemioterapia e Post-chemioterapia

	<i>Lato Sano Pre-chemioterapia</i>	<i>Lato Sano Post-chemioterapia</i>
Media	478,4303	482,6465
Varianza	275947,9	261160,6
Osservazioni	104453	104453
Correlazione di Pearson	0,045592	
Differenza ipotizzata per le medie	0	
gdl	104452	
Stat t	-1,90315	
P(T<=t) una coda	0,028512	
t critico una coda	1,644868	
P(T<=t) due code	0,057023	
t critico due code	1,959987	

I risultati del t-test riguardanti il lato sano pre-chemioterapia e post-chemioterapia indicano una differenza significativa, ma meno marcata rispetto ai confronti tra lato sano e lato malato. La differenza tra la media dei valori di Hounsfield (HU) del lato sano pre-chemioterapia e del lato sano post-chemioterapia è piccola, evidenziando una lieve variazione nella composizione e nella densità del tessuto femorale dopo il trattamento.

La varianza dei dati all'interno dei due gruppi è risultata elevata, ma la differenza tra le medie, sebbene presente, è meno pronunciata rispetto alla variabilità all'interno dei gruppi stessi, sottolineando che le differenze osservate sono meno evidenti rispetto a quelle tra il lato sano e malato.

Il valore di t calcolato di -1,90315 è vicino, ma non supera il valore critico di riferimento per il test a due code di 1,959987, suggerendo che le differenze osservate tra i valori di HU nel lato sano pre e post chemioterapia sono meno significative statisticamente rispetto ai confronti precedenti.

Considerando un livello di significatività di 0,05, il valore p associato al test è pari a 0,057023 per il test a due code. Questo valore p è leggermente superiore alla soglia di significatività, indicando che la probabilità di osservare una differenza così grande tra le medie dei due gruppi, se le medie fossero in realtà uguali, è relativamente bassa, ma non sufficientemente bassa per rifiutare l'ipotesi nulla con un alto livello di confidenza.

T-test del lato malato Pre-chemioterapia e Post-chemioterapia

	<i>Lato malato Pre-chemioterapia</i>	<i>Lato malato Post-chemioterapia</i>
Media	326,9608	338,7058
Varianza	177739,1	234402,7
Osservazioni	118253	118253
Correlazione di Pearson	-0,12117	
Differenza ipotizzata per le medie	0	
gdl	118252	
Stat t	-5,94456	
P(T<=t) una coda	1,39E-09	
t critico una coda	1,644867	
P(T<=t) due code	2,78E-09	
t critico due code	1,959984	

I risultati del t-test riguardanti il lato malato pre-chemioterapia e post-chemioterapia indicano una differenza significativa nella densità del tessuto femorale. La media dei valori di Hounsfield (HU) nel lato malato pre-chemioterapia è stata registrata a 326,9608, mentre nel lato malato post-chemioterapia è stata di 338,7058, evidenziando una variazione sostanziale nella composizione e nella densità del tessuto femorale dopo il trattamento chemioterapico.

Come nei precedenti test la varianza dei dati all'interno dei due gruppi è risultata elevata, ma la differenza tra le medie è comunque significativa rispetto alla variabilità all'interno dei gruppi, sottolineando che le differenze osservate sono rilevanti e hanno una rilevanza clinica.

Il valore di t calcolato di -5,94456 supera notevolmente il valore critico di riferimento per il test a due code (1,959984), confermando la significatività statistica delle differenze osservate tra i valori di HU nel lato malato pre e post chemioterapia.

Considerando un livello di significatività di 0,05, il valore p associato al test è estremamente basso, indicando che la probabilità di osservare una differenza così grande tra le medie dei due gruppi se le medie fossero in realtà uguali sarebbe estremamente bassa. Questo rafforza ulteriormente la solidità delle conclusioni derivate dall'analisi statistica.

Confronto dei valori prima e dopo il trattamento chemioterapico

Confrontando i risultati ottenuti prima e dopo la chemioterapia è possibile trarre ulteriori osservazioni significative sulle medie dei valori di HU, è possibile infatti osservare che la media dei valori di HU sia nel lato sano che in quello malato è significativamente aumentata rispetto alla situazione precedente alla chemioterapia.

Confrontando i lati sano e malato, sia prima che dopo la chemioterapia, la differenza nella densità del tessuto rimane significativa. Il lato malato mostra ancora una densità inferiore rispetto al lato sano, sebbene entrambi i lati abbiano registrato un aumento dei valori di HU rispetto alla situazione pretrattamento.

4.3 Istogrammi della Distribuzione del Modulo Elastico

Per valutare l'impatto della condizione patologica sul tessuto femorale, è stata analizzata una delle sue principali variabili meccaniche, indice della qualità e della resistenza del tessuto osseo femorale: il modulo Elastico, o modulo di Young.

Il modulo elastico è per definizione una misura della rigidità del materiale, e nel caso specifico del tessuto osseo, riflette la sua capacità di resistere alla deformazione sotto carico. Nel caso in cui il tessuto sia soggetto a condizioni patologiche, le proprietà meccaniche del femore possono subire significative riduzioni della sua resistenza e della sua capacità di sopportare i carichi, con conseguente aumento del rischio di fratture e altre complicazioni.

Nella presente analisi, è stata esaminata la relazione tra il modulo di Young di ciascun elemento della mesh e le occorrenze di quel modulo, prendendo in considerazione sia il lato tumorale che quello sano del femore di un paziente.

Partendo dall'analisi mediante Modellazione ad Elementi Finiti, sono stati estratti dai file di Abaqus i parametri relativi agli elementi costituenti dei modelli ad elementi finiti. Questi parametri sono stati assegnati da Bonemat durante il processo di definizione delle caratteristiche meccaniche, sulla base del livello di grigio corrispondente nella TC di ciascun elemento della mesh.

Successivamente, Bonemat ha raggruppato i parametri assegnati in categorie denominate "Materials", ciascuna comprendente determinati elementi della mesh con caratteristiche meccaniche simili, come densità e modulo elastico. Le categorie così definite sono state poi integrate nei file dei modelli ad elementi finiti di Abaqus.

Poi, attraverso un processo di estrazione dei dati utilizzando PYTHON versione 3.11, un linguaggio di programmazione di alto livello, sono stati ottenuti i valori delle occorrenze associate a ciascun materiale, e quindi le occorrenze per intervalli specifici del modulo di Young.

Questi dati sono stati poi importati in un altro linguaggio di programmazione, Matlab, versione R2022b, dove è stato utilizzato un codice per generare grafici a barre rappresentativi della distribuzione delle occorrenze per ciascun modulo di Young ottenuto, e quindi per ogni tipo di materiale assegnato da Bonemat in base al valore di grigio di quei voxel.

Per mantenere la coerenza coi risultati ottenuti nelle prove di compressione meccanica, i valori del modulo elastico verranno riportati in megapascal (MPa).

Si prosegue con l'esame dei grafici a barre.

Caso Prechemioterapia lato sano

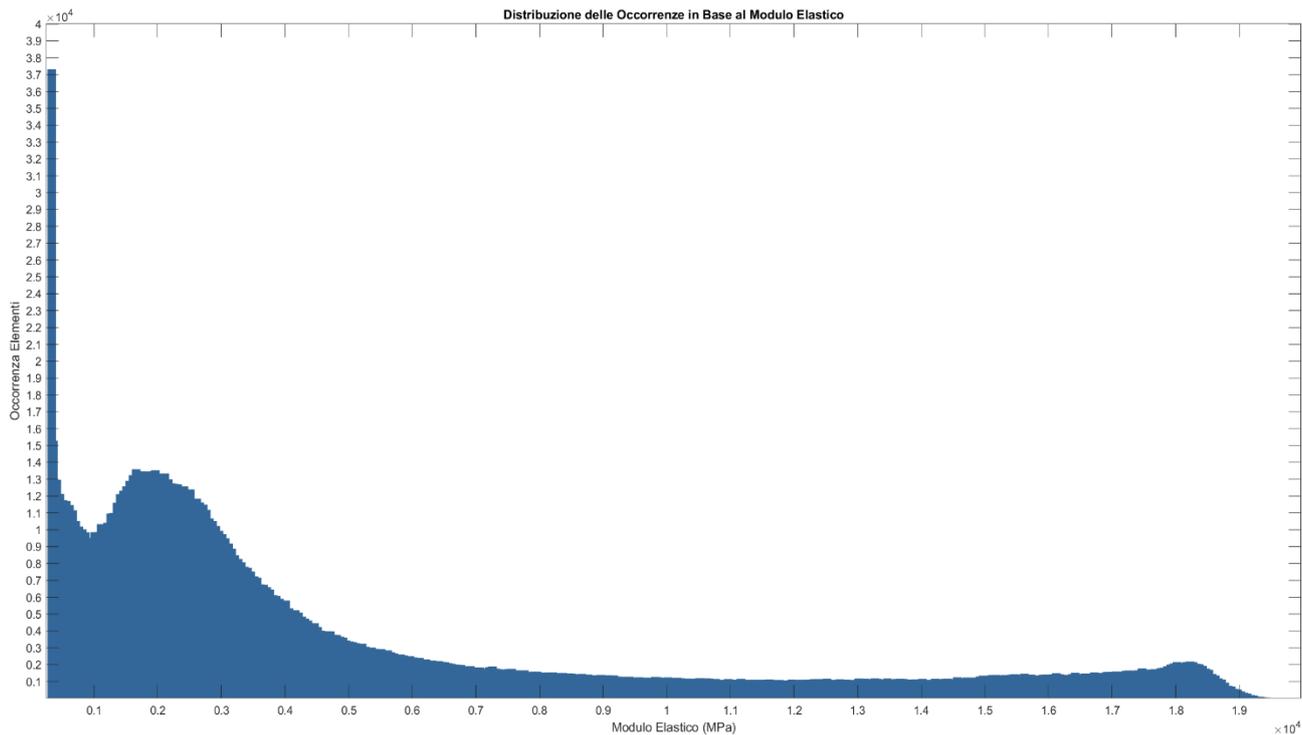


Figura 43 - Il grafico in figura mostra le occorrenze in relazione al modulo elastico del femore, espresso in megapascal (MPa). Nel range da 0 a 5000 MPa, si osserva una significativa concentrazione di occorrenze, che raggiunge il picco di 37.000, indicando una predominanza di valori di modulo elastico più bassi corrispondenti alla parte trabecolare e del midollo osseo.

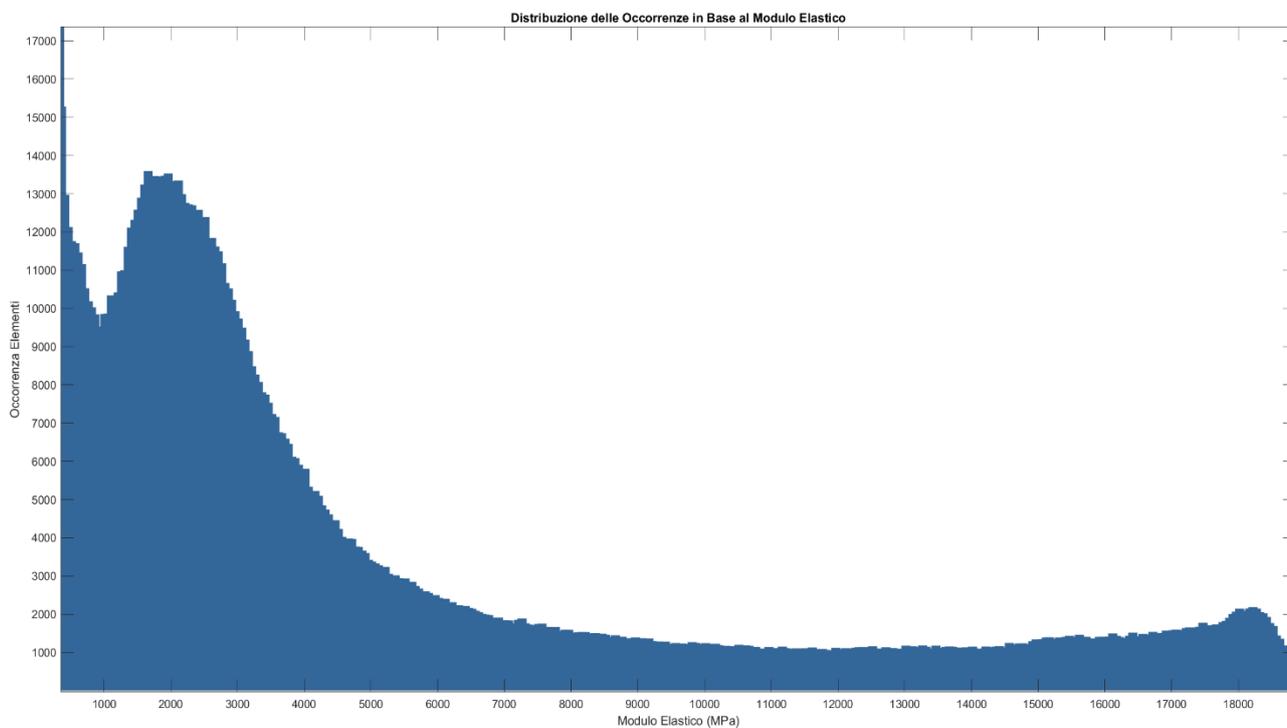


Figura 44 - Il grafico in figura è una sezione ingrandita della Figura 43, dove è possibile osservare meglio tra i 5000 e i 19000 MPa, una consistenza di occorrenze attorno a 1.700-2.000.

Caso Prechemioterapia lato malato

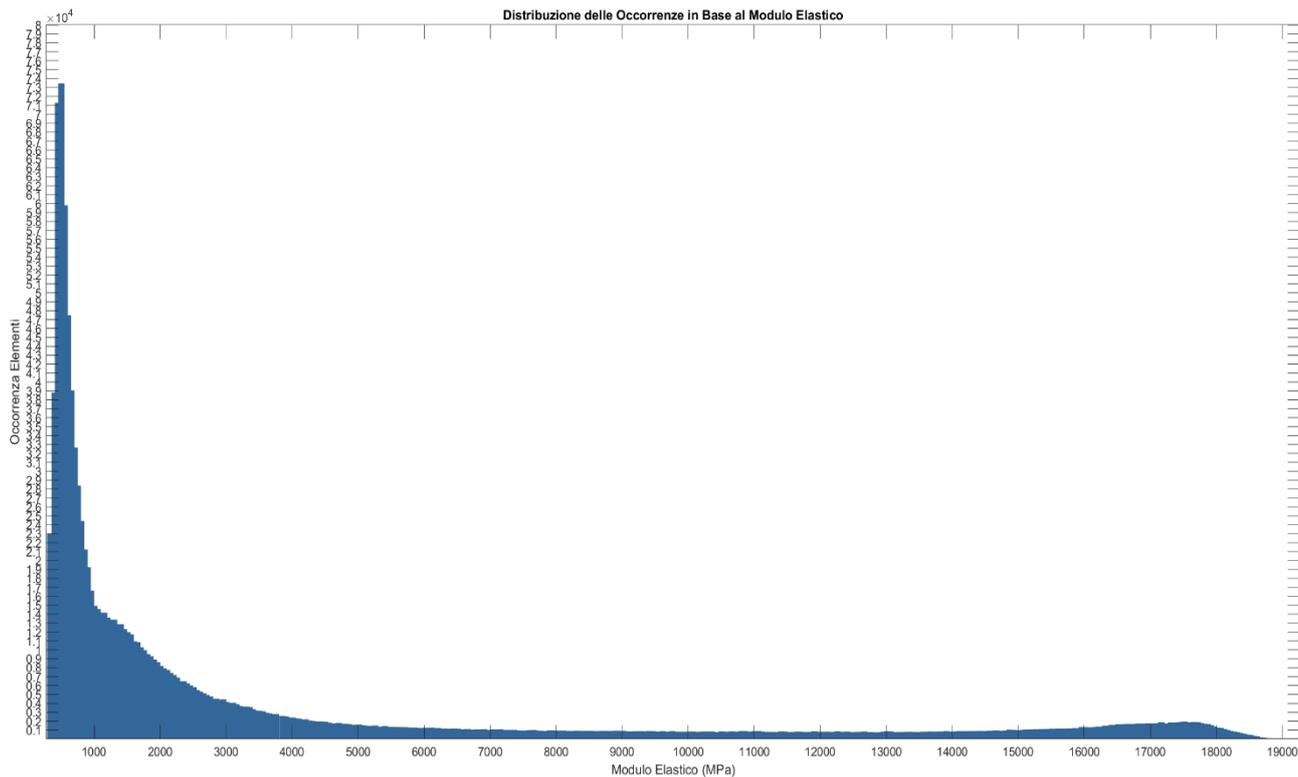


Figura 45 - Dal grafico in figura si è osserva una concentrazione significativamente maggiore di occorrenze per valori elastici più bassi

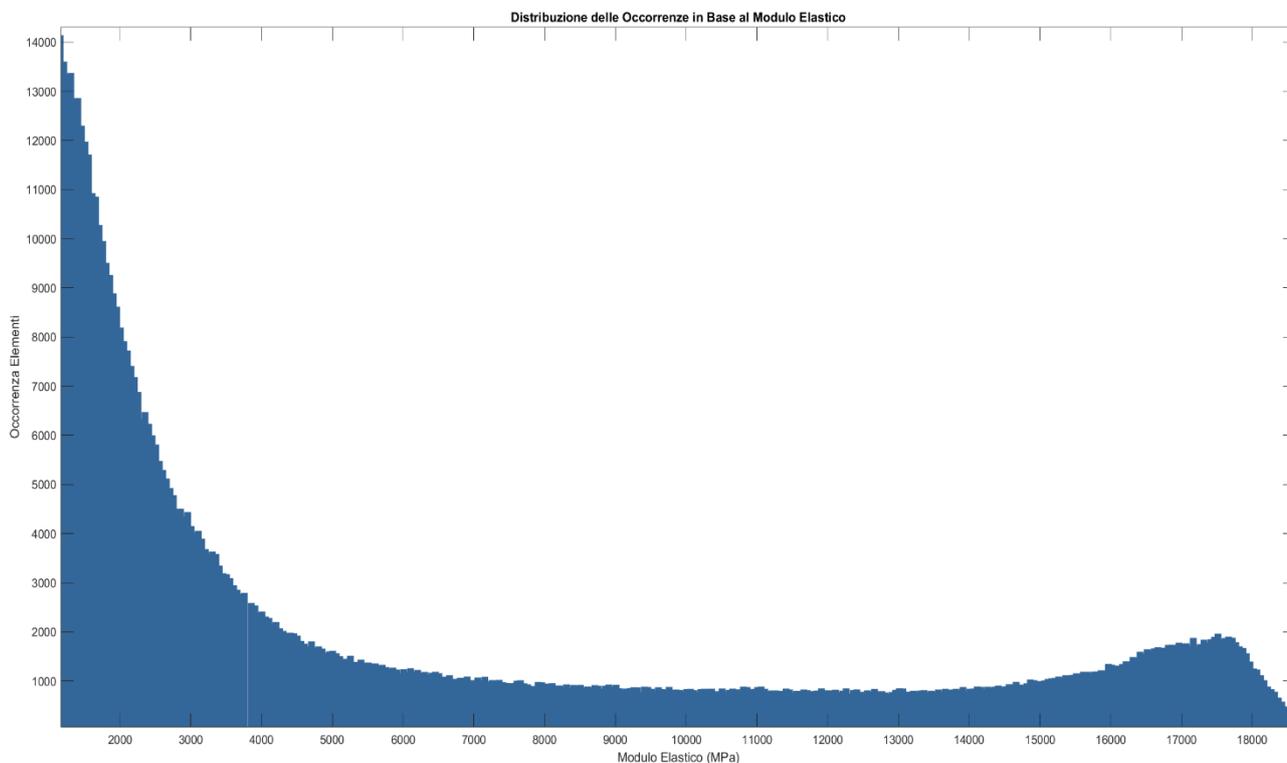


Figura 46 - Nella sezione ingrandita è più apprezzabile il calo di occorrenze nel range di valori di modulo elastico corrispondenti alle regioni ossee, dove la consistenza si mantiene intorno alle 1200 occorrenze.

Caso Post-chemioterapia lato sano

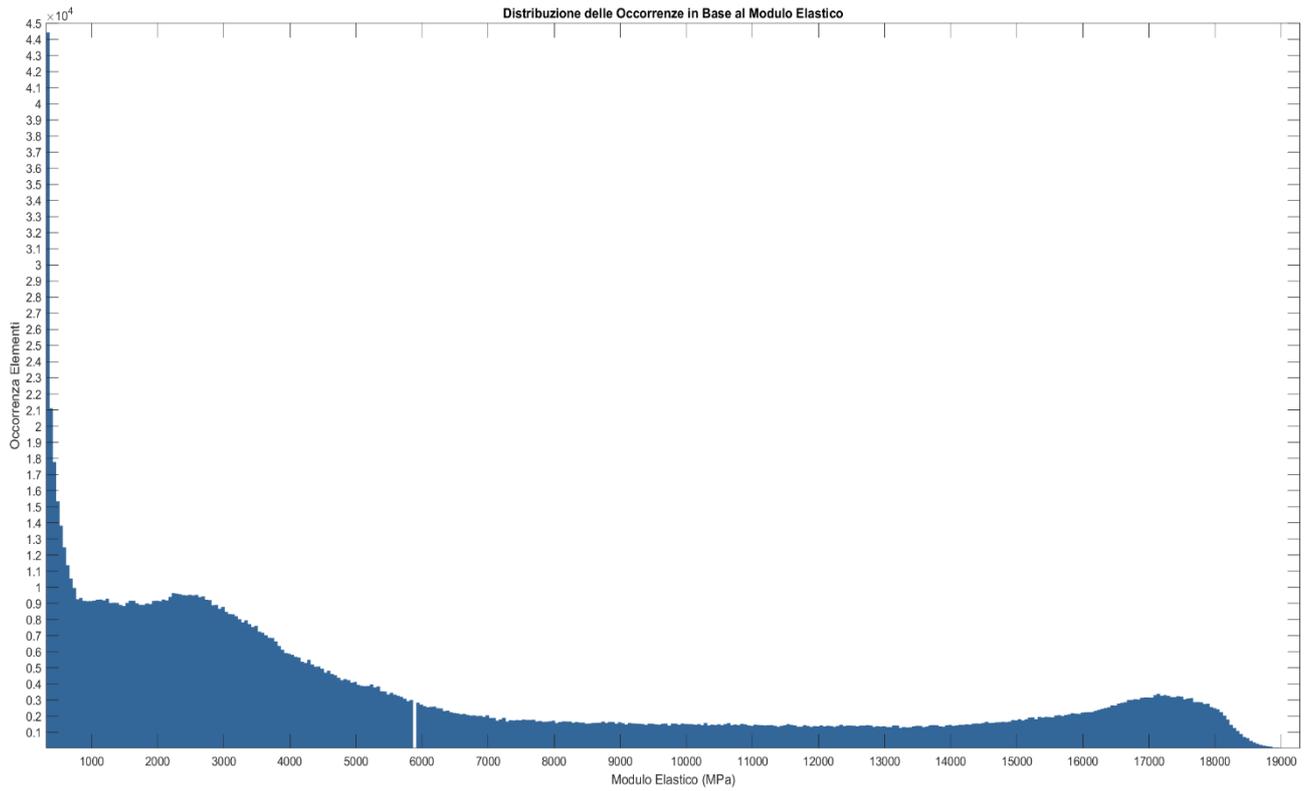


Figura 47 - La figura mostra la distribuzione delle occorrenze del lato sano nel caso post-chemioterapia

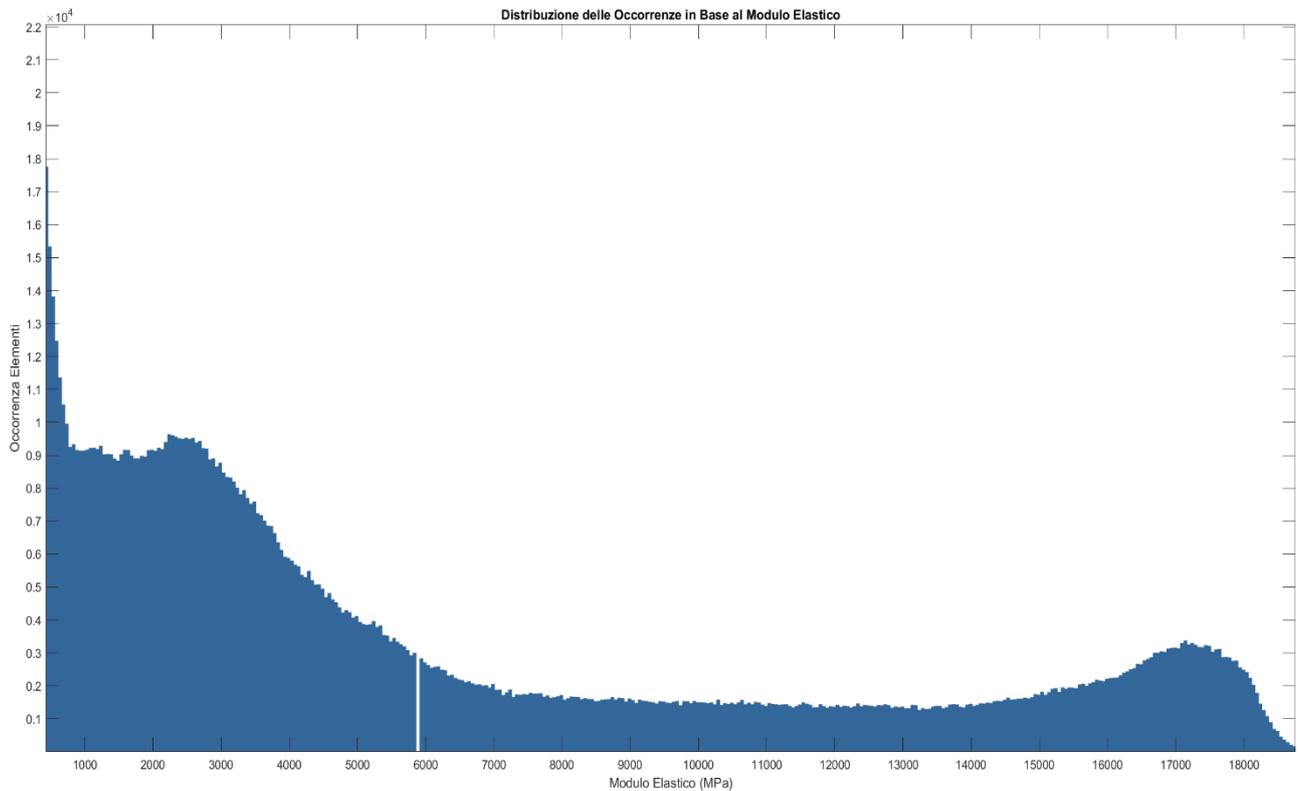


Figura 48 - La figura mostra una sezione ingrandita della Figura 47, dov'è possibile apprezzare un aumento significativo delle occorrenze nel range dai 16000 a 19000 MPa.

Caso Postchemioterapia lato malato

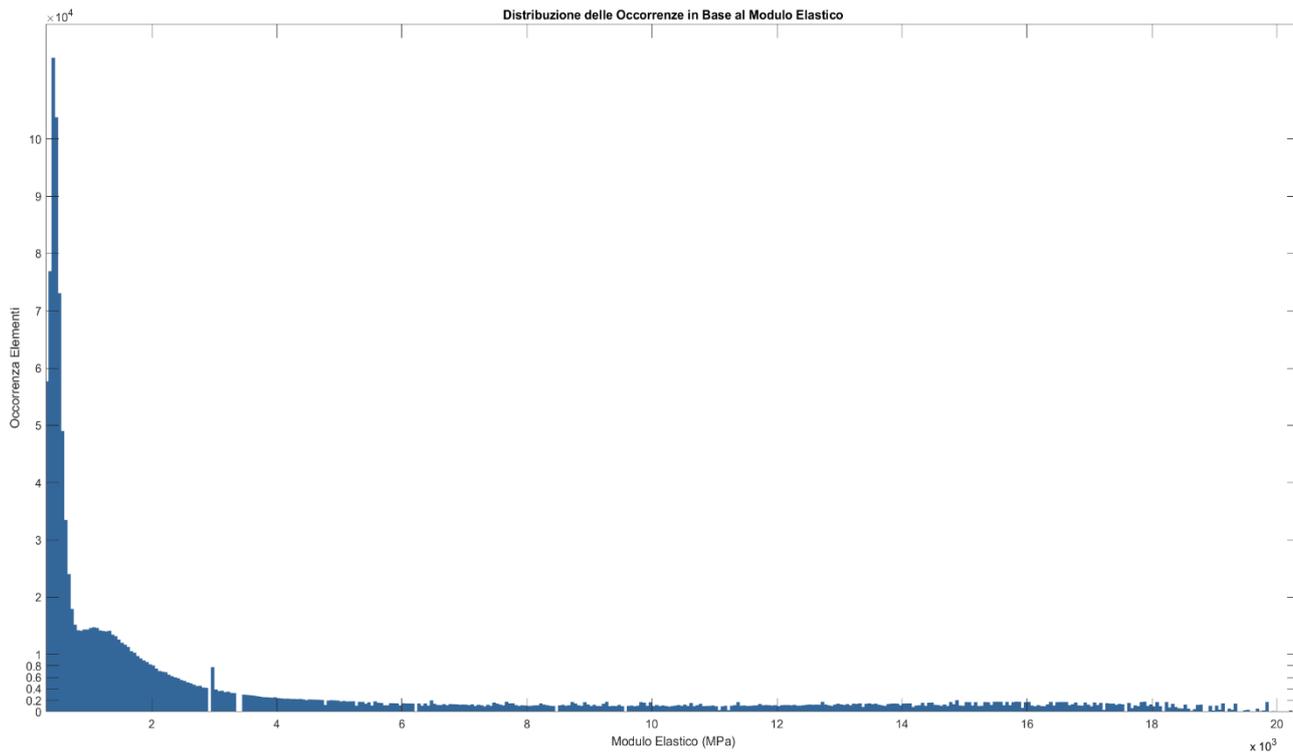


Figura 49 - Si osserva un elevato livello di occorrenze concentrate tra 0 e 700 MPa, con un picco di 110.000 occorrenze, indicando una prevalenza di valori di modulo elastico estremamente bassi.

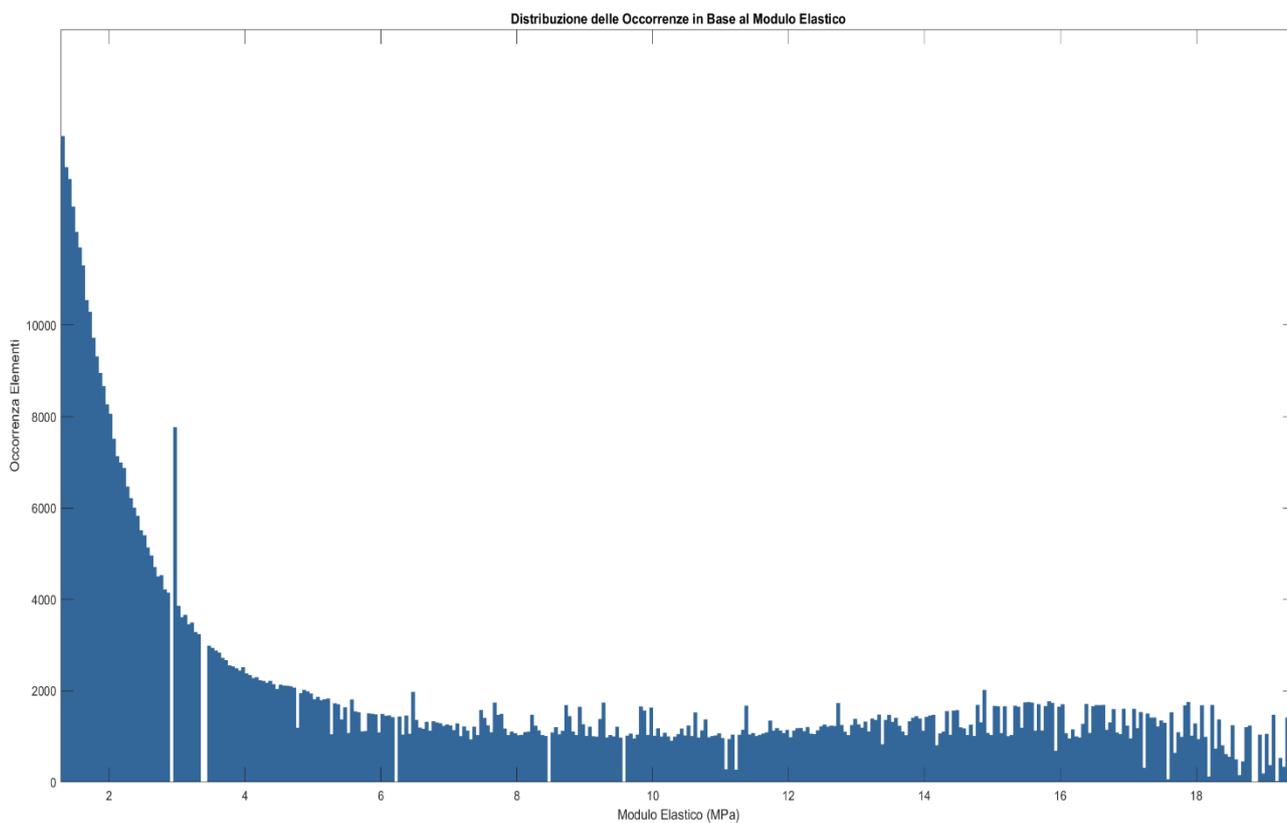


Figura 50 - Rispetto al caso pre-chemioterapia, si registra un incremento delle occorrenze per valori di modulo elastico tra 4000 e 18000 MPa.

4.4 Risultati prove di compressione meccanica

Per approfondire la comprensione delle proprietà meccaniche del tessuto femorale, sano e tumorale, sono state effettuate simulazioni di prove meccaniche di compressione. L'obiettivo era valutare la risposta dei differenti femori al peso corporeo del paziente, le distribuzioni degli stress e le eventuali variazioni nelle distribuzioni, e valutare le differenze di comportamento meccanico tra il lato tumorale e quello sano. I risultati provengono da prove di compressione in cui viene simulata l'applicazione del peso corporeo del paziente. In queste simulazioni, il paziente è considerato fermo in posizione eretta, con metà del peso corporeo redistribuito e applicato sulla testa del femore.

Una seconda serie di prove è stata eseguita considerando invece tutto il peso corporeo redistribuito e applicato sulla testa del femore.

I risultati ottenuti da queste prove sono stati presi dal modulo "Visualization" di Abaqus, ed includono i grafici delle tensioni principali massime e minime e delle deformazioni principali massime e minime.

Abaqus non specifica le unità di misura. Tuttavia, considerando i precedenti valori di modulo elastico E in gigapascal (GPa), per consistenza le unità di misura delle tensioni principali sono espresse come megapascal (MPa). Tutti i risultati sono stati mantenuti nella stessa scala per poter eseguire i confronti.

Caso pre-chemioterapia

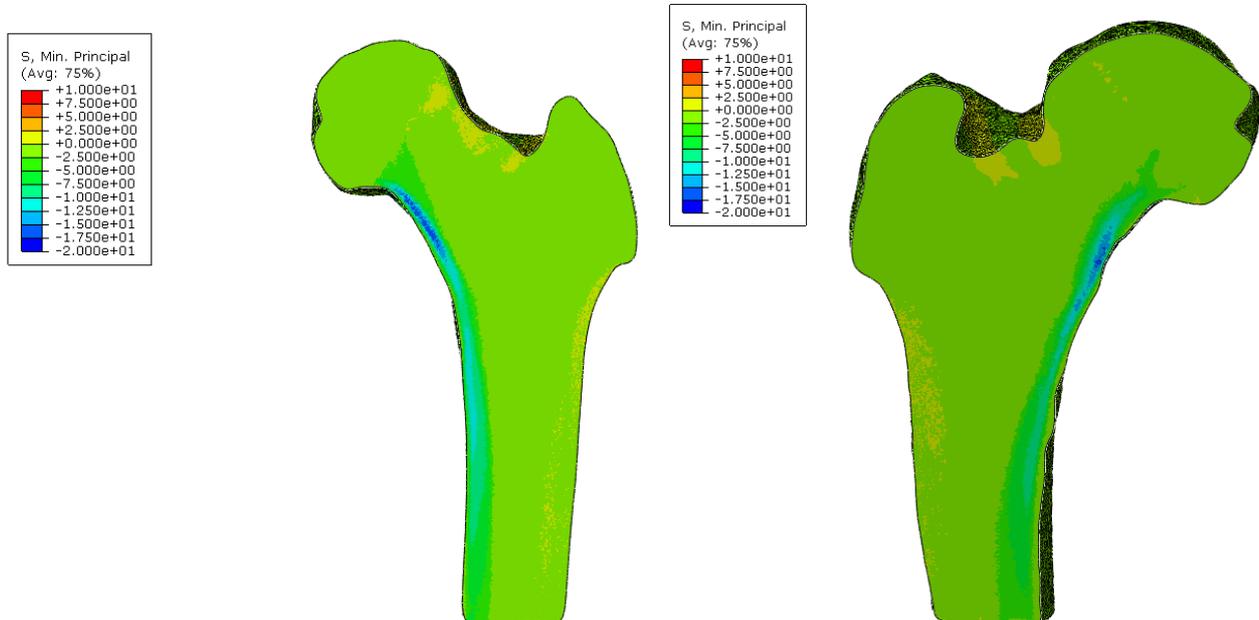


Figura 51 - Grafici delle tensioni principali minime delle sezioni dei due femori del caso pre-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Le tensioni principali minime qui mostrate rappresentano le direzioni e i punti di massimo rilassamento o allentamento del tessuto osseo. I due femori mostrano una risposta meccanica molto simile, è presente in entrambi una zona maggiormente sollecitata a compressione intorno al collo del femore, che si estende verso il basso, in un range di valori tra 10Mpa e 20Mpa.

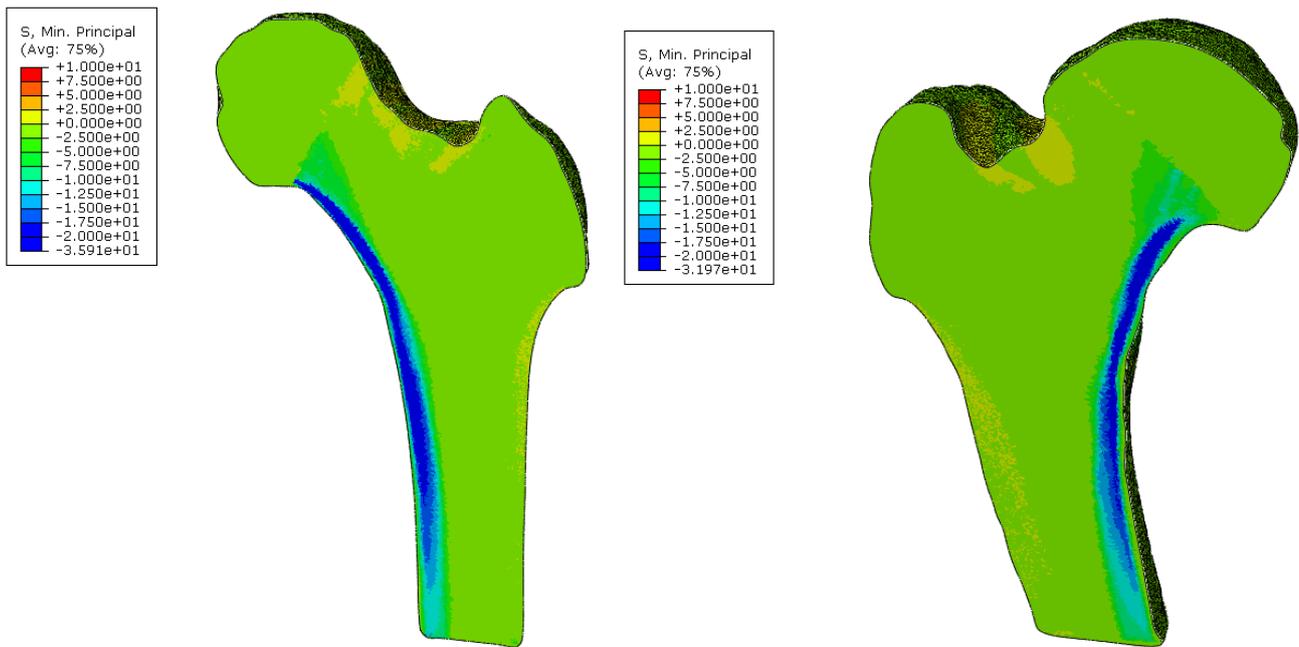


Figura 52- Grafici delle tensioni principali minime delle sezioni dei due femori del caso pre-chemioterapia con tutto il carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Il carico di compressione sotto il collo del femore incrementa notevolmente, con valori di compressione che raggiungono i circa 36 MPa nel lato sano e i Circa 32MPa nel lato malato.

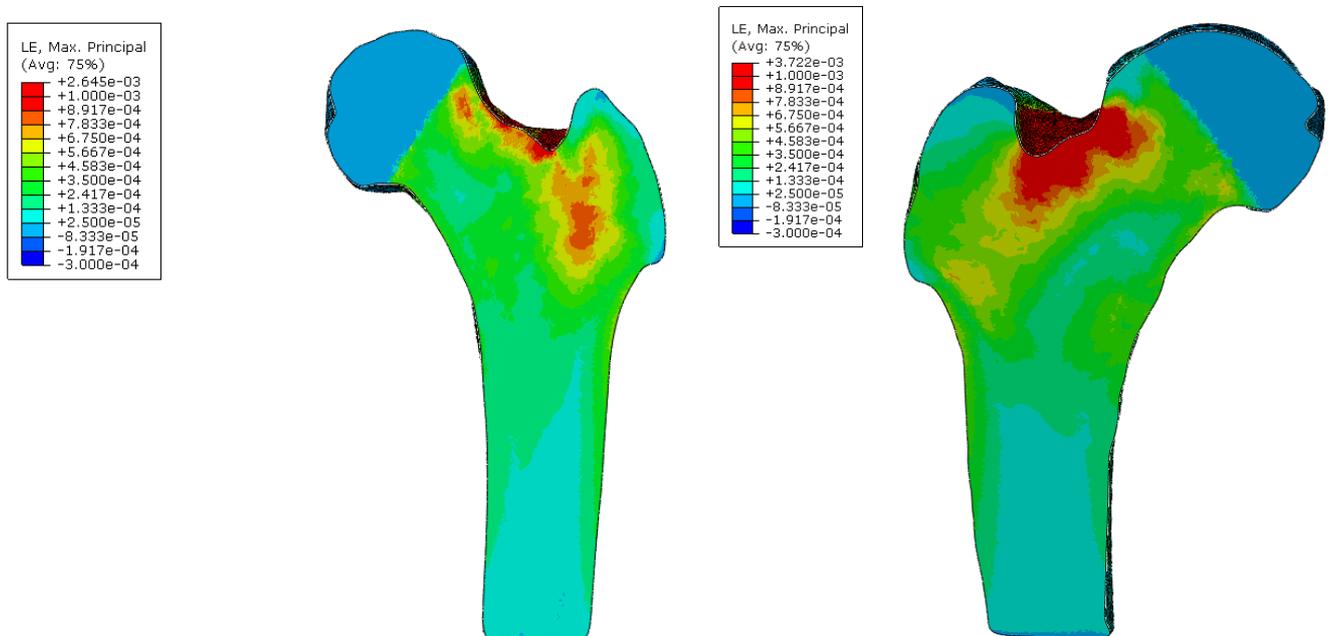


Figura 53 - Grafici delle deformazioni principali massime delle sezioni dei due femori nel caso pre-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra, sezione del femore sano; a sinistra, sezione del femore malato. Le deformazioni principali massime indicano le aree del femore che subiscono la massima estensione sotto carico. Si può notare un'area azzurra di minima estensione nella testa del femore dovuta alla distribuzione uniforme del carico su questa zona. Tra la testa del femore e il gran trocantere si espande un'area rossa, indicando delle deformazioni maggiori, più estese nel femore malato.

Caso Post-chemioterapia

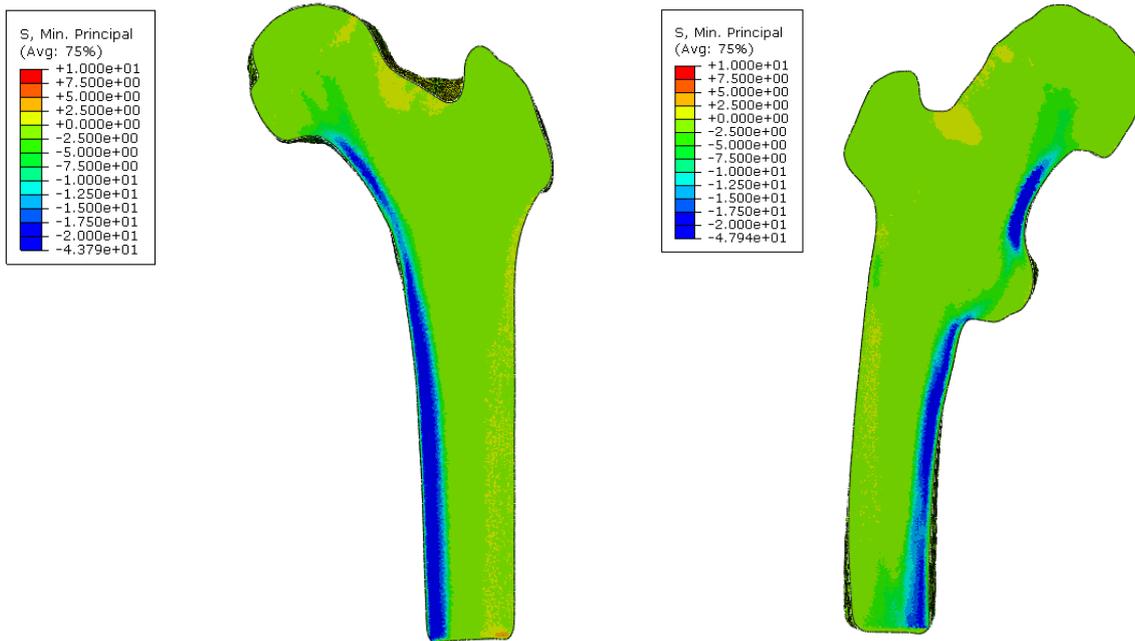


Figura 54 - Grafici delle Tensioni minime delle sezioni dei due femori del caso post-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti degli sforzi di compressione maggiori rispetto al caso pre-chemioterapia, per entrambi i lati, con zone di compressione che raggiungono i 43Mpa nel lato sano, e i 47 Mpa nel lato malato. Il femore malato presenta degli stress di compressione leggermente superiori.

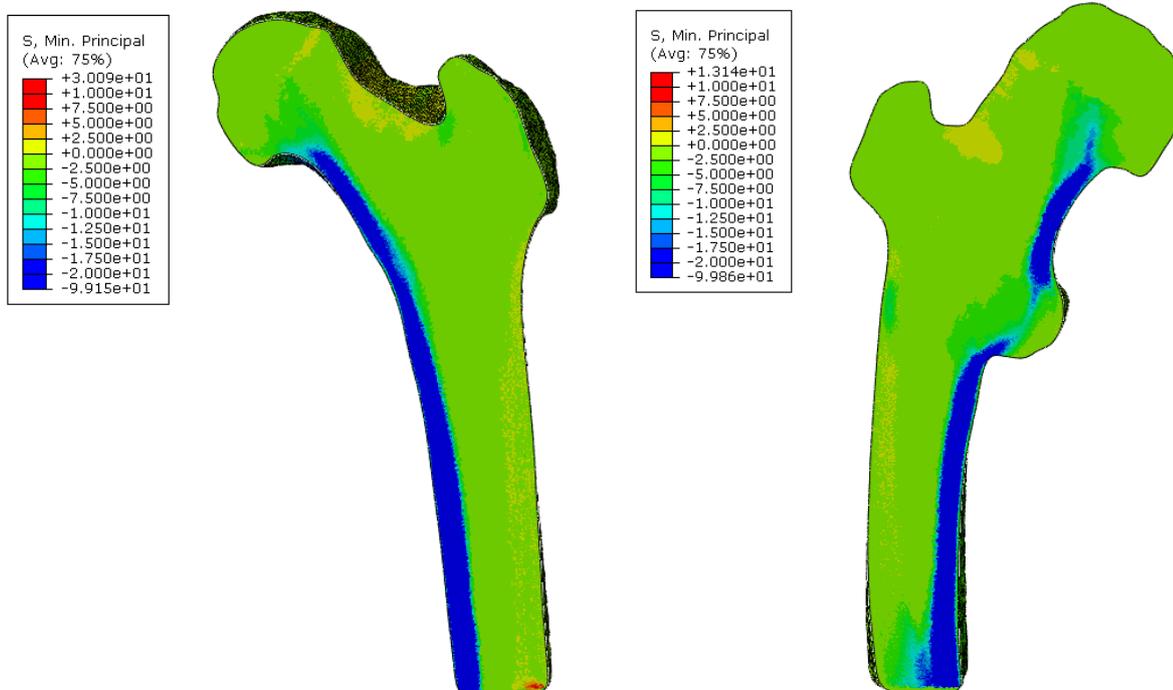


Figura 55 - Grafici delle Tensioni minime delle sezioni dei due femori del caso post-chemioterapia con tutto il carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti degli sforzi di compressione maggiori rispetto al caso pre-chemioterapia, per entrambi i lati, con zone di compressione che raggiungono i 99 MPa sia nel lato sano che nel lato malato.

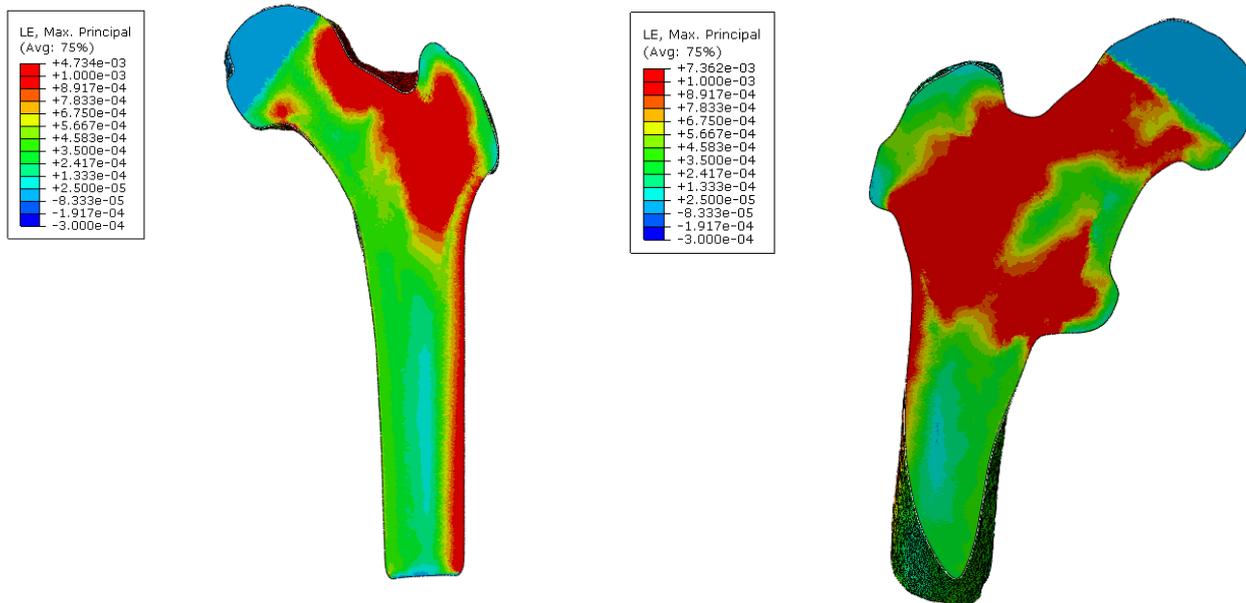


Figura 56 - Grafici delle deformazioni massime delle sezioni dei due femori del caso post-chemioterapia con metà carico corporeo applicato: a destra sezione del femore sano mentre a sinistra sezione del femore malato. Sono presenti delle deformazioni maggiori. In questo caso sono presenti delle zone di maggiore deformazione a causa del carico applicato, sempre nella zona tra la testa femorale e il gran trocantere. È presente una zona con maggiori deformazioni più estesa nel femore malato, con dei picchi di intensità molto più estesi e superiori rispetto al femore sano. La situazione del femore malato, come si vede dall'immagine, è complessivamente peggiore rispetto al femore sano, ed entrambi i lati presentano valori di deformazioni superiori dopo la chemioterapia.

5. Discussione dei risultati

In questo capitolo verranno discussi i risultati ottenuti precedentemente. Come evidenziato in tutti i risultati presentati, tra il caso sano ed il caso patologico è presente una variazione della densità del tessuto osseo che si riflette sulle proprietà meccaniche

Dagli istogrammi delle distribuzioni degli Hounsfield Unit, sia nel caso pre-chemioterapia che in quello post-chemioterapia, è stato possibile osservare nel femore che presenta il tumore, una maggiore concentrazione di occorrenze di valori di Hounsfield in classi di valori più basse, concentrate nel range -50 - +200. Questo indica una percentuale maggiore di tessuto con densità inferiore rispetto al tessuto osseo sano, suggerendo probabilmente una maggiore presenza di tessuti molli o la presenza di processi patologici. La riduzione della densità implica una variazione delle caratteristiche meccaniche.

Proseguendo con l'analisi dei risultati, anche i T-test eseguiti mostrano differenze significative tra il femore sano e quello malato, sia nei casi pre-chemioterapia che post-chemioterapia, evidenziando una densità ossea maggiore nel tessuto osseo sano rispetto a quello malato. Questo riflette la compromissione del tessuto malato rispetto a quello sano.

Da un confronto invece prima e dopo la chemioterapia, sembra che quest'ultima abbia avuto un effetto significativo sulla densità del tessuto osseo malato: Il valore t di -5,94456 e un valore $p < 0,01$ indicano che l'aumento nella densità ossea del lato malato dopo la chemioterapia è statisticamente significativo. Questo risultato suggerisce che la chemioterapia abbia avuto un effetto positivo sul tessuto malato, migliorandone la densità ossea, anche se la varianza post-trattamento è maggiore. Tuttavia, persistono delle regioni con valori di Hounsfield più simili al tessuto molle.

Invece dal confronto tra il lato sano pre-chemioterapia e quello post-chemioterapia, i valori di t di -1,90315 e di $p > 0,05$, suggeriscono che non vi è una differenza significativa nella densità ossea. Questo risultato potrebbe indicare che la chemioterapia ha un impatto minimo sul lato sano, che mantiene la sua integrità ossea.

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dagli istogrammi della distribuzione del modulo elastico, in particolare riguardo la rigidità del tessuto. Anche qui è possibile vedere cambiamenti significativi nella distribuzione del modulo elastico:

I dati pre-chemioterapia mostrano nel lato malato una concentrazione significativamente maggiore di occorrenze per valori di modulo elastico più bassi rispetto al lato sano dello stesso caso, suggerendo che il tessuto tumorale influisce sull'osso circostante riducendone la rigidità. La diminuzione della rigidità è indicativa di un'alterazione strutturale del tessuto osseo che ne può compromettere la sua funzionalità e resistenza meccanica.

Dopo la chemioterapia, gli istogrammi di entrambi i lati mostrano un leggero miglioramento nella distribuzione del modulo elastico: è apprezzabile un incremento nel lato malato del circa 2% delle occorrenze per valori di modulo elastico tra i 5000 e 20000 MPa, e di circa un 6% nel lato sano, con una corrispondente diminuzione di occorrenze valori di modulo elastico inferiori ai 5000 MPa. Tuttavia, i risultati del lato sano non sono statisticamente significativi, in quanto il T-test tra il lato sano pre-chemioterapia e post-chemioterapia mostra un valore di t di -1,90315 e un valore di $p > 0,05$. Questo suggerisce che i cambiamenti nel lato sano potrebbero essere dovuti a variazioni casuali

piuttosto che all'effetto della chemioterapia. L'aumentata frequenza di valori di modulo elastico più elevati nel lato malato potrebbe suggerire un possibile inizio di recupero della rigidità del tessuto osseo dopo il trattamento chemioterapico. Tuttavia, è importante notare che i dati degli istogrammi e del t-test si riferiscono alla struttura del femore nella sua interezza, fornendo una panoramica globale sui risultati ottenuti.

Prendendo in riferimento lo studio del Journal of Orthopaedic Surgery and Research [42], che ha utilizzato modelli FE del femore anch'essi ricostruiti a partire da dati CT e ha applicato un carico di compressione sulla testa del femore simulando il peso corporeo dell'adulto preso in riferimento, è stato possibile replicare un approccio simile nel presente lavoro di tesi. Tuttavia, nello studio di riferimento, i carichi specifici non sono stati quantificati e non era presente il tessuto tumorale.

Tramite questo approccio è stato possibile eseguire un'analisi più mirata mediante l'analisi agli elementi finiti, ottenendo grafici delle tensioni e deformazioni principali minime e massime, che rivelano invece un quadro più complesso:

Rispetto alla panoramica globale, è emersa dai grafici delle prove di compressione una concentrazione delle tensioni maggiore dopo l'effetto della chemioterapia, in entrambi i femori, sia sano che malato. È infatti possibile apprezzare un incremento delle tensioni principali minime che si estendono verso il basso sotto il collo femorale su entrambi i lati, con valori medi tra quelli più alti di 46 MPa in compressione per la prima serie di prove, mentre questo studio riporta valori massimi di tensione di 25,7 MPa nella regione di giunzione tra il collo e il corpo del femore. Parallelamente, i grafici delle tensioni principali massime rivelano una maggiore forza di trazione sul lato opposto.

Per la seconda serie di prove, con l'intero carico corporeo applicato su un singolo femore, il carico di compressione aumenta notevolmente, raggiungendo picchi compresi tra 40 e 50 MPa su entrambi i lati. Nel caso post-chemio, i picchi raggiungono valori fino a 99 MPa in entrambi i lati, indicando una risposta ancora più critica all'aumento del carico. Quando il carico di compressione viene raddoppiato, situazione che può verificarsi durante le normali fasi di camminata, il tessuto osseo femorale mostra una risposta con tensioni quasi triple, mentre i valori percentuali di deformazione raddoppiano. Questo fenomeno evidenzia un chiaro aumento delle zone di criticità strutturale, suggerendo che l'aumento delle tensioni non è lineare, in quanto le tensioni aumentano in modo molto più significativo, aggravando ulteriormente la sollecitazione strutturale e il rischio di lesioni o fratture. Dall'analisi dei grafici delle deformazioni principali massime invece, è apprezzabile un aumento significativo delle deformazioni nell'area vicino al tumore, che si trova nella zona del gran trocantere. Tra il collo del femore e il gran trocantere, le deformazioni nel tessuto malato si estendono e aumentano di valore dopo la chemioterapia.

Secondo quanto riportato nella letteratura [43] [44], e considerando l'età di 70 anni del paziente, il tessuto osseo corticale femorale, più rigido, presenta la capacità di sopportare elevate tensioni di compressione con valori che possono raggiungere fino a circa 150 MPa prima della rottura, ma con una deformazione relativamente bassa, intorno al 2%. D'altra parte, il tessuto trabecolare, con la sua struttura porosa risulta più elastico e può sopportare tensioni di compressione inferiori, intorno ai 50 MPa, ma con una deformazione molto più alta, fino al 50% prima della rottura.

A partire da questi dati è possibile fare una serie di considerazioni:

Prendendo le situazioni analizzate di carico statico, con il peso corporeo distribuito tra i due femori, la tensione media osservata nei femori post-chemioterapia, di circa 46 MPa in compressione è ben al

di sotto dei limiti di rottura riportati nella letteratura, che indica una resistenza adeguata del tessuto osseo. Prendendo invece il caso in cui l'intero carico corporeo venga applicato su un singolo femore, il carico di compressione aumenta, e può raggiungere valori di quasi 100 MPa, che sebbene elevati rimangono comunque al di sotto del limite di rottura del tessuto corticale. Anche le deformazioni trovate in entrambi i casi di carico statico, con valori massimi di 0,73% con un carico di 350 N e di 1,52% con un carico applicato di 700 N, sempre per il lato malato del caso post-chemio, risultano inferiori ai limiti critici, per cui non si avrebbe rischio di frattura.

Tuttavia, in situazioni di carichi ciclici o durante attività che comportano una maggiore concentrazione di tensioni, come il trasporto di pesi, aumenta il rischio di frattura. Queste condizioni, comuni nella vita quotidiana, sottopongono l'osso a uno stress maggiore, avvicinando le tensioni ai limiti di rottura del tessuto corticale e trabecolare. Un aumento significativo delle tensioni può causare la formazione di microcricche, rendendo l'osso più vulnerabile ai carichi successivi, compromettendo la sua integrità e densità.

Analizzando la distribuzione delle tensioni tra lo studio di riferimento e il caso di studio trattato, si osserva una somiglianza nella distribuzione, ma i valori di tensione differiscono a causa di diversi fattori: differenze nella forma e nelle dimensioni del femore tra i due studi possono influenzare significativamente la distribuzione delle tensioni. Inoltre, le diverse proprietà meccaniche come il modulo di Young e la densità utilizzati nei modelli, possono portare a diverse risposte di tensione sotto carico.

L'insieme di queste osservazioni suggeriscono che, sebbene la rigidità del tessuto osseo possa essere incrementata in alcune aree, la chemioterapia avrebbe portato ad un aumento delle sollecitazioni meccaniche nelle zone interne del femore e un incremento delle deformazioni in prossimità della zona tumorale.

L'espansione delle deformazioni in questa regione critica indicherebbe una risposta eterogenea del tessuto al trattamento, con aree che subiscono maggiori sollecitazioni e deformazioni. Questo significa che, anche se la rigidità complessiva del tessuto osseo può sembrare aumentata, la presenza di elevate deformazioni locali rappresenta un punto di debolezza strutturale.

Risulta più preciso considerare che l'aumento delle tensioni in zone locali dei due femori, nel periodo post-chemioterapia, potrebbe essere influenzato dall'insieme dei fattori legati alla malattia: oltre alla chemioterapia è da prendere in considerazione anche il periodo di degenza del paziente, caratterizzato da una ridotta attività fisica per periodi di tempo prolungato, eventualmente associata anche al dolore causato dal tumore o dal trattamento; gli effetti che la chemioterapia ha avuto sul metabolismo osseo e una possibile risposta infiammatoria. L'insieme di questi e altri fattori possono aver modificato lo stile di vita del paziente nel suo complesso, portando a rarefazioni di massa ossea in alcune sedi, e ad un rimaneggiamento osseo generale, come suggeriscono i risultati finali.

È importante tenere in conto che questi risultati meccanici, sebbene siano preziosi e dimostrino l'utilità della procedura di analisi agli elementi finiti a partire dai dati di TC, risultano semplificati a causa delle limitazioni imposte durante lo studio. La morfologia del femore malato e la dimensione del tumore sono state adattate alla morfologia e all'area del femore sano, e quindi ridotte, con l'intento di ottenere femori il più possibile simili e confrontabili. Questa standardizzazione ha sicuramente facilitato il confronto tra i diversi campioni, ma potrebbe aver influenzato i risultati, rendendoli meno rappresentativi delle condizioni reali dei femori affetti da tumore. Di conseguenza, i grafici delle

tensioni e delle deformazioni potrebbero riflettere una risposta meno complessa rispetto a quella che si osserva in situazioni cliniche reali.

Tuttavia, questi grafici offrono importanti indicazioni sugli effetti della chemioterapia sulla struttura ossea e sull'adattamento del tessuto osseo durante il periodo di terapia. Essi mostrano chiaramente un incremento delle tensioni principali minime e massime, indicando un potenziale rafforzamento della struttura in alcune aree, ma anche un aumento delle deformazioni principali massime nella zona tumorale, evidenziando aree di maggiore stress e potenziale vulnerabilità strutturale, che possono compromettere la stabilità meccanica del femore, aumentando il rischio di frattura e limitando la capacità dell'osso di sostenere i carichi quotidiani, con conseguenze sulla mobilità e qualità di vita del paziente preso come caso di studio.

Conclusioni

Questo lavoro di tesi ha esaminato l'impatto del tumore osseo e della chemioterapia sulle proprietà meccaniche del tessuto osseo femorale utilizzando un approccio di modellazione computazionale basato sui dati di TC.

Tramite l'approccio metodologico adottato è stato possibile correlare le modifiche nella microstruttura dell'osso con le variazioni nel comportamento meccanico del materiale. I modelli solidi virtuali dei femori definiti dai dati di TC e la descrizione materiale ottenuta a partire dai valori HU, hanno fornito una rappresentazione paziente specifica della geometria e delle proprietà del tessuto osseo.

Il caso studio presentato nel lavoro che coinvolge un paziente affetto da angiosarcoma nella regione del femore, ha permesso di ottenere una panoramica globale delle caratteristiche dei volumi ossei analizzati grazie all'analisi delle distribuzioni dei valori di Hounsfield e del modulo di Young, insieme ai test statistici. Da questi confronti è emersa una differenza significativa tra il lato sano e quello malato, con il lato sano che presenta occorrenze di valori di HU e di modulo elastico maggiori rispetto al lato malato, indicando una maggiore rigidità del tessuto. Inoltre, il confronto tra le condizioni pre e post chemioterapia ha mostrato una variazione della distribuzione del modulo elastico dopo il trattamento chemioterapico, con un incremento di qualche punto percentuale delle occorrenze per valori di E superiori a 5000 MPa, e una corrispondente diminuzione per valori inferiori.

Ma è tramite le simulazioni di prove di compressione che è stato possibile correlare le variazioni nella densità dell'osso con le variazioni locali nel comportamento meccanico dell'osso, evidenziando come le differenze della densità e delle variabili meccaniche influiscano sulla distribuzione delle tensioni e delle deformazioni.

L'analisi agli elementi finiti dei femori ha infatti evidenziato differenze sostanziali tra il tessuto osseo sano e quello malato: è stato rivelato un aumento delle tensioni dopo la chemioterapia nell'area sotto il collo femorale, che si estende verso il basso, e un aumento delle deformazioni nelle aree prossime al tumore, mostrando uno scenario ben più critico. Inoltre, un eventuale aumento del carico sul femore, che può verificarsi durante le normali attività quotidiane come alcune fasi della camminata, non provoca un aumento proporzionale delle tensioni. Al contrario, la risposta tensionale è significativamente maggiore, aggravando ulteriormente la sollecitazione strutturale dell'osso.

Questo ha evidenziato come la malattia nel suo complesso possa impattare negativamente sulle proprietà meccaniche dell'osso, causando una perdita di rigidità nel tessuto. Tale indebolimento porta a delle zone di criticità strutturale, aumentando il rischio di fratture e cedimenti ossei. La presenza di tensioni e deformazioni elevate in specifiche aree può causare microfratture che, se non rilevate e gestite adeguatamente, possono evolversi in fratture più gravi. È fondamentale integrare questi dati con ulteriori studi clinici per valutare a fondo il rischio di frattura.

Le sole deformazioni e tensioni osservate, insieme al modulo elastico e alla variabile derivata del Modulo di Poisson, e le approssimazioni adottate per ridurre il carico computazionale e semplificare la complessità, non risultano sufficienti per uno studio completo che voglia eseguire una valutazione

reale e che rifletta al meglio il comportamento del tessuto osseo femorale. È emersa la necessità di considerare anche la ridistribuzione della densità ossea e di sviluppare modelli ancora più complessi che possano rispecchiare al meglio la risposta meccanica del femore. Sarebbe inoltre opportuno integrare questi dati con studi di corte su un ampio numero di pazienti, per testare gli effetti della chemioterapia e valutare eventuali rischi di cedimento osseo e quindi di frattura.

Tuttavia, il caso studio considerato dimostra il potenziale dell'approccio proposto per la generazione di modelli FE specifici per il paziente basati su scansioni cliniche in vivo. La modellazione computazionale basata sui dati di TC si è comunque dimostrata un approccio efficace per descrivere il comportamento biomeccanico del tessuto osseo e per valutare gli effetti di condizioni patologiche e trattamenti terapeutici. La capacità di convertire automaticamente qualsiasi set di dati di immagini 3D in mesh di alta qualità sta diventando il nuovo *modus operandi* per l'analisi anatomica.

Nonostante la loro complessità e sofisticazione, le simulazioni agli elementi finiti (FE) complete possono essere eseguite su piattaforme hardware economiche e comunemente disponibili. Le tecniche sviluppate per la generazione automatica di mesh volumetriche da dati di immagini 3D garantiscono la creazione di mesh robuste e a bassa distorsione, utilizzabili nell'analisi agli elementi finiti (FEA), nella progettazione assistita al computer (CAD) e nella prototipazione rapida (RP). Strumenti aggiuntivi consentono inoltre l'incorporazione interattiva di modelli CAD all'interno delle immagini.

La facilità e l'accuratezza con cui questi modelli possono essere generati aprono la possibilità di affrontare un'ampia gamma di problemi precedentemente difficili o inestricabili tramite l'analisi numerica, compreso lo studio del flusso sanguigno e la progettazione di impianti specifici per il paziente, su cui sono già presenti diversi studi. [45] [46]

La possibilità di analizzare più nel dettaglio questi problemi rende questo metodo uno strumento clinico utile per assistere i medici nella valutazione dell'esito delle terapie e nella pianificazione di interventi quando non è possibile eseguire interventi invasivi.

Bibliografia

- [1] J. C. P. Y. G. T. S. C. Rajab Said, «Image-Based Meshing of Patient-Specific Data: Converting Medical Scans Into Highly Accurate Computational Models,» 2008.
- [2] L. J. P. C. Robert Karpiński, «THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF THE BONE,» *Journal of Technology and Exploitation*, vol. 3, n. 1, pp. 43-50, 2017.
- [3] A. Hammer, «Wolff: straight not curved,» *Irish Journal of Medical Science*, vol. 4, n. 186, 2016.
- [4] D. Maharajan, «Slideshare,» 2019. [Online]. Available: https://www.slideshare.net/DhileebanMaharajan/osteoporosis-187266648?next_slideshow=true.
- [5] J. P. Bilezikian, *Principles of Bone Biology*, 2008.
- [6] «Faculty Washington,» [Online]. Available: <https://faculty.washington.edu/nsniadec/ME411/A14/Slides23.pdf>.
- [7] Gray's Anatomy the anatomical basis of clinical practice, London, UK: Susan Stranding.
- [8] «Lab2go,» 2022. [Online]. Available: https://lab2go.roma1.infn.it/lib/exe/detail.php?id=biologia%3Acampioni%3Aosso_compatto_bis&media=biologia:campioni:osteone.jpg.
- [9] «Thpanorama,» [Online]. Available: <https://it.thpanorama.com/blog/ciencia/qu-es-el-endostio-caractersticas-funciones-y-tipos.html>.
- [1] P. Sambrook, «Musculoskeletal key,» [Online]. Available: <https://musculoskeletalkey.com/bone-0-structure-and-function-in-normal-and-disease-states/>.
- [1] J.-H. K. Che-Yu Lin, «Mechanical Properties of Compact Bone Defined by the Stress-Strain Curve
1] Measured Using Uniaxial Tensile Test: A Concise Review and Practical Guide,» *Materials*, vol. 14, n. 15, 2021.
- [1] M. P.-V. J. C. V.-C. A. V. a. A. N. Ramin Oftadeh, «Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular
2] Bone: A Review,» 2015.
- [1] D. L. ,. D. G. ,. M. N. Nihat Özkaya, «Mechanical Properties of Biological Tissues,» in *Fundamentals of
3] Biomechanics*, 2016, pp. 361-387.
- [1] [Online]. Available: <https://www.reumatismo.ch/blog/2017/abc-dellanca>.
4]
- [1] «Infogram,» [Online]. Available: <https://infogram.com/skeletal-system-1gl8e20rreq2od>.
5]
- [1] D. V. Stacyann Bailey, «Mechanical Characterization of Bone: State of the Art in Experimental
6] Approaches—What Types of Experiments Do People Do and How Does One Interpret the Results?,» 2018.

- [1 D. P. M. A. O. J. A. A. K. K. S. Earl Walker, «A biomechanical study of simulated femoral neck fracture
7] fixation by cannulated screws: Effects of placement angle and number of screws,» *The American Journal of Orthopedics*, 2008.
- [1 S. U. A. R. M. D. O. A. J. M. M. G. P. V. & J. S. N. Amy Creecy, «Changes in the Fracture Resistance of
8] Bone with the Progression of Type 2 Diabetes in the ZDSD Rat,» vol. 99, pp. 289-301, 2016.
- [1 A. M. N. V. A. B.-J. Fuad Hadžikadunić, «Numerical analysis of the construction integrity on the example
9] of a prosthetic device,» 2023.
- [2 E. R. R. William R. Hendee, *Medical Imaging Physics*.
0]
- [2 [Online]. Available: <https://www.scienzagiovane.unibo.it/favole/tac/tomografia.html>.
1]
- [2 T. O. Shinji Miwa, «Practical use of imaging technique for management of bone and soft tissue
2] tumors,» *Journal of Orthopaedic Science*, vol. 22, n. 3, 2017.
- [2 T. U. T. U. E. S. J. H. K. F. t. S. K. M. Sachiko Yamada, «Feasibility of Improved Attenuation Correction for
3] SPECT Reconstruction in the Presence of Dense Materials Using Dual-Energy Virtual Monochromatic
CT: A Phantom Study,» *Open Journal of Medical Imaging*, 2015.
- [2 M. A.L.Baert, *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions*, A.M.Davies, M. Sundaram, S.L.J.James.
4]
- [2 «Stock.Adobe.com,» [Online]. Available: https://stock.adobe.com/ch_it/images/cancer-cell-illustration-showing-cancer-disease-development/241621514?asset_id=243369555.
5]
- [2 [Online]. Available: <https://www.rehabmypatient.com/knee/bone-tumor>.
6]
- [2 Y. S. M. H. Xiaoguang Cheng, *Bone Tumor Imaging*.
7]
- [2 A. Franchi, «Epidemiology and classification of bone tumors,» 2012.
8]
- [2 M. C. T. J. M. S. P. M. P. J. P. M. A. D. M. G. B. M. K. M. E. M. Ayman H Gaballah, «Angiosarcoma:
9] clinical and imaging features from head to toe,» *British Journal of Radiology*, vol. 90, n. 1075, 2017.
- [3 «Chemioterapia: il protocollo PAXG,» Codice Viola, 2021. [Online]. Available:
0] <https://codiceviola.org/chemioterapia-tumore-pancreas-protocollo-paxg/>.
- [3 *The Chemioterapy Source Book*, Michael C. Perry.
1]
- [3 M. n. today, «Pinterest,» [Online]. Available: <https://it.pinterest.com/pin/63191201010850192/>.
2]
- [3 *Mechanical Testing of Bone and the Bone–Implant Interface*, Yuehuei H. An, Robert A. Draughn.
3]

- [3 B. L. H. a. K. Salah, «Numerical Investigation of the Femur Mechanical Behavior,» *International Journal of Biomechanics and Movement Science*, vol. 3, n. 1.
- [3 «Bonemat,» [Online]. Available: <https://ior-bic.github.io/software/bonemat/index.html>.
5]
- [3 «Radiopaedia,» [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/cases/77397/studies/89520?lang=us>.
6]
- [3 C. K. B. E. CHRISTIAN HELLMICH, «Micromechanics-Based Conversion of CT Data into Anisotropic
7] Elasticity,» *Annals of Biomedical Engineer*, vol. 36, n. 1, 2008.
- [3 R. M. M. V. Cinzia Zannoni, «Material properties assignment to finite element models of bone
8] structures: a new method,» *Medical Engineering & Physics*, vol. 20, n. 10, pp. 735-740, 1999.
- [3 MathWorks, «Finite Element Analysis,» [Online]. Available:
9] <https://www.mathworks.com/discovery/finite-element-analysis.html>.
- [4 P. F. J. M. G. -A. M. D. M. A. P erez, «VALIDATION OF BONE REMODELLING MODELS APPLIED TO
0] DIFFERENT BONE TYPES USING MIMICS».
- [4 S. R. Md. Faruk Ali, «Offline RF thermal ablation planning using CT/MRI scan data,» *The Egyptian
1] Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2014.
- [4 T.-Y. L. J.-L. X. H.-Y. Z. D. C. B.-L. X. F.-X. P. Z.-Q. C. W. H. Q.-S. W. & Q.-W. Z. Peng Yang, «Finite element
2] modeling of proximal femur with quantifiable weight-bearing area in standing position,» *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, n. 384, 2020.
- [4 S. N. T. R. A. I. A. S. R. N. N.H. Hart, «Mechanical basis of bone strength: influence of bone material,
3] bone structure and muscle action,» *J Musculoskelet Neuronal Interact*, pp. 114-139, 2017.
- [4 I. A. A. J. Basharat Mubeen, «STUDY OF MECHANICAL PROPERTIES OF BONES AND MECHANICS OF
4] BONE FRACTURE,» 2015.
- [4 L. E. G. P. S. C. A. C. Massimiliano Fraldi, «Topological optimization in hip prosthesis design,»
5] *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2010.
- [4 V. T. P. V. S. L. ,. I. F. I. G. E. P. Orestis Gkaintes, «Computational modelling of Human Femur after Total
6] Hip Arthroplasty,» in *Conference: 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*.
- [4 «chimica-online,» [Online]. Available: <https://www.chimica-online.it/anatomia-umana/ossa-della-gamba.htm>.
7]