



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
INGEGNERIA MECCANICA

SVILUPPO DI MODELLI AD ELEMENTI FINITI PER LA STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA DI FEMORI METASTATICI TRAMITE SUPERFICI DI RISPOSTA

Tesi di laurea magistrale in Biomeccanica Computazionale M

Relatore

Prof. Marco Viceconti

Presentata da

Marco Viozzi

Correlatori

Dott. Antonino Amedeo La Mattina

Ing. Cristina Curreli

Sessione Luglio 2026

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

Introduzione	3
1 Basi anatomiche e cliniche del rischio di frattura da metastasi	5
1.1 Il tessuto osseo	5
1.1.1 Composizione del tessuto osseo.....	6
1.1.2 Le cellule del tessuto osseo	6
1.1.3 Struttura macroscopica e microscopica.....	8
1.1.4 Osteogenesi e rimodellamento osseo	10
1.2 Le ossa.....	11
1.2.1 Classificazione delle ossa.....	11
1.2.2 Fratture ossee e processo di guarigione	13
1.3 Il femore: anatomia e fisiologia	15
1.4 Metastasi	19
1.4.1 Metastasi ossee.....	19
1.4.2 Gestione terapeutica delle metastasi femorali.....	22
1.4.3 Stima del rischio di frattura patologica del femore in pazienti con metastasi ossee	26
2 Modelli agli elementi finiti per la valutazione del rischio di frattura in femori con metastasi ossee	30
2.1 Il metodo degli elementi finiti.....	30
2.1.1 Cenni storici del metodo degli elementi finiti.....	30
2.1.2 Fasi operative dell'analisi agli elementi finiti.....	33
2.2 Generazione di modelli agli elementi finiti di femori da immagini CT	36
2.3 Stato dell'arte delle analisi agli elementi finiti per la frattura patologica del femore metastatico	37
2.4 Stato dell'arte delle tecniche di simulazione del pattern di frattura in analisi agli elementi finiti del femore.....	41

2.5	Obiettivi della tesi.....	44
3	Materiali e metodi.....	45
3.1	Materiali	45
3.1.1	Selezione dei casi di studio.....	45
3.1.2	Architettura iniziale delle simulazioni FE.....	47
3.1.3	Il database OrthoLoad	50
3.2	Metodi.....	50
3.2.1	Generazione dei modelli agli elementi finiti dei pazienti.....	50
3.2.2	Analisi di sensitività	51
3.2.3	Analisi dei task motori e stima delle frequenze giornaliere	53
3.2.4	Simulazioni FE e modifica dei codici di Ansys APDL	56
3.2.5	Analisi dei risultati delle simulazioni	58
4	Risultati e discussione	60
4.1	Analisi di sensitività	60
4.2	Simulazioni FE e superfici di risposta.....	62
4.3	Analisi del dataset Hip Joint e indicatori di rischio.....	64
4.4	Rischio di frattura globale	69
4.5	Discussione.....	71
	Conclusioni.....	73
	Bibliografia.....	75

Introduzione

Le metastasi ossee rappresentano una delle complicanze più frequenti nei tumori maligni in stadio avanzato, e il femore è uno dei siti di localizzazione più comuni. Nelle metastasi osteolitiche si osserva una degradazione della struttura interna dell'osso, con conseguente riduzione della resistenza meccanica e un aumento del rischio di frattura patologica. Questo evento comporta dolore acuto, perdita di autonomia funzionale e una significativa riduzione della qualità della vita, rendendo la prevenzione di tali fratture un obiettivo terapeutico prioritario.

La stima del rischio di frattura si avvale attualmente di strumenti clinici consolidati, tra cui il punteggio di Mirels, che tuttavia presentano limiti in termini di accuratezza predittiva. I modelli agli elementi finiti paziente-specifici, derivati da immagini di tomografia computerizzata (CT) quantitativa, si sono affermati come approccio promettente per la stima della resistenza meccanica del femore metastatico, mostrando in studi recenti una buona capacità di discriminare tra pazienti a basso e ad alto rischio di frattura. La maggior parte di questi lavori, però, considera un numero limitato di configurazioni di carico del femore, non riuscendo a rappresentare adeguatamente la variabilità delle sollecitazioni agenti nelle attività motorie della vita quotidiana.

Il presente lavoro di tesi mira a estendere il metodo di valutazione del rischio di frattura femorale in pazienti metastatici con un approccio multidirezionale e multiattività tramite superfici di risposta, sviluppando una metodologia che tenga conto della variabilità delle direzioni di carico, dipendenti dalle diverse attività della vita quotidiana, e della variabilità individuale nei movimenti e nello stile di vita. Lo scopo della tesi è lo sviluppo di una procedura di simulazione agli elementi finiti per calcolare un indice di rischio globale di frattura del femore legato alle attività quotidiane del paziente.

Il primo capitolo fornisce le basi anatomiche e cliniche necessarie alla comprensione del lavoro: si descrivono la biologia del tessuto osseo, l'anatomia del femore, la patogenesi e l'epidemiologia delle metastasi ossee, le opzioni

terapeutiche attualmente disponibili e i principali strumenti clinici per la valutazione del rischio di frattura patologica.

Il secondo capitolo introduce i fondamenti del metodo degli elementi finiti e ne descrive l'applicazione nella biomeccanica, in particolare del femore, ripercorrendo le principali metodologie per la generazione di modelli soggetto-specifici, le tecniche di stima del rischio di frattura e i metodi numerici per la riproduzione del pattern di frattura.

Il terzo capitolo descrive i materiali e i metodi impiegati nel presente studio: la selezione dei casi clinici; l'architettura iniziale delle analisi agli elementi finiti e i dati sperimentali di carico articolare utilizzati; la generazione dei modelli dei pazienti e la relativa prova di sensitività; la selezione e il calcolo delle frequenze dei task motori; la serie di analisi agli elementi finiti svolte; e la metodologia di elaborazione dei risultati.

Il quarto capitolo riporta i risultati ottenuti: le superfici di risposta delle forze per i due pazienti, le distribuzioni angolari e le funzioni di densità di probabilità derivate dall'analisi dei dati sperimentali, e i valori degli indici globali di rischio, seguiti da una discussione dei risultati alla luce delle evidenze disponibili in letteratura.

1 Basi anatomiche e cliniche del rischio di frattura da metastasi

In questo primo capitolo si inquadra il problema della frattura del femore metastatico dal punto di vista fisiopatologico e clinico. Si delinea dapprima una panoramica del tessuto osseo, dalla sua composizione e organizzazione gerarchica multiscala fino ai processi di osteogenesi e rimodellamento. La prospettiva si allarga poi alle ossa come organi, trattandone la classificazione, i meccanismi di frattura e riparazione, e l'anatomia e biomeccanica del femore. Il capitolo si chiude con una trattazione delle metastasi ossee, con particolare riferimento alle localizzazioni femorali e al rischio di frattura ad esse associato, affrontandone l'eziopatogenesi, le opzioni terapeutiche e gli strumenti di stima del rischio.

1.1 Il tessuto osseo

Il tessuto osseo è una forma specializzata di tessuto connettivo, caratterizzata da un'elevata rigidità meccanica, dovuta alla mineralizzazione della sua matrice extracellulare [1]. Sebbene le ossa siano comunemente percepite come strutture statiche e inerti, in realtà sono organi altamente vascolarizzati e metabolicamente attivi, soggetti a un continuo processo di rinnovamento lungo l'intera vita dell'individuo [2]. Oltre alla funzione di sostegno meccanico dell'organismo, il tessuto osseo assolve a ruoli fondamentali nella protezione degli organi interni, nella regolazione dell'omeostasi minerale (in particolare del calcio e del fosforo) e nella produzione degli elementi figurati del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) attraverso il midollo osseo [1–3].

Il tessuto osseo è esclusivo dei vertebrati: la sua comparsa nella storia evolutiva ha rappresentato un salto adattivo fondamentale, consentendo lo sviluppo di un endoscheletro mineralizzato che ha reso possibile la locomozione terrestre, la protezione degli organi interni e la produzione di cellule ematiche [4].

1.1.1 Composizione del tessuto osseo

Il tessuto osseo è composto per circa il 25% da acqua, per il 25% da costituenti organici e per il 50% da costituenti inorganici [5,6]. I costituenti organici comprendono principalmente le cellule ossee e la cosiddetta *matrice organica*, o *osteoides*, costituita per il 90–95% da fibre di collagene di tipo I e per il 5–10 % da proteoglicani e glicoproteine (*sostanza fondamentale*) [1,3].

La componente inorganica è rappresentata principalmente da sali di calcio e fosforo organizzati in cristalli di idrossiapatite, la cui formula chimica è $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, insieme a ioni di magnesio, sodio, potassio e carbonato in quantità minori [1,3,5]. Questi cristalli si depositano a stretto contatto con le fibre di collagene, creando un legame che impedisce lo scorrimento reciproco dei due costituenti, con il risultato di una struttura in grado di resistere sia a forze compressive, grazie ai sali minerali, che a forze di trazione, grazie al collagene [3,5,6]. È proprio questa combinazione di materiali a conferire all'osso le sue eccezionali proprietà meccaniche composite [7].

1.1.2 Le cellule del tessuto osseo

Il tessuto osseo è popolato da tre principali tipologie cellulari (Figura 1.1), ciascuna con un ruolo distinto nel mantenimento e nel rinnovo della struttura ossea: gli osteoblasti, gli osteociti e gli osteoclasti.

Gli osteoblasti sono le cellule responsabili della sintesi della matrice organica e derivano dalle cellule staminali mesenchimali, cellule indifferenziate presenti soprattutto nel midollo osseo, ma anche in altri tessuti connettivi [1,5,8]. Gli osteoblasti secernono il collagene e le altre componenti dell'osteoides e promuovono la successiva mineralizzazione attraverso la produzione di fosfatasi alcalina, un enzima che neutralizza il pirofosfato, un inibitore fisiologico della cristallizzazione dell'idrossiapatite [1,5,8].

A mano a mano che la matrice organica si mineralizza, una parte degli osteoblasti rimane intrappolata nelle lacune della matrice stessa, differenziandosi in osteociti. Gli osteociti sono le cellule più abbondanti del tessuto osseo maturo: sebbene

abbiano perso la capacità di produrre nuova matrice, rimangono vitali e sono connessi tra loro e alla superficie ossea attraverso un sistema di prolungamenti citoplasmatici che si dispongono in sottili canalicoli, formando la cosiddetta rete canalicolare. Questa rete consente gli scambi di nutrienti e la comunicazione cellulare, e si ritiene che svolga un ruolo fondamentale nella percezione delle deformazioni meccaniche, costituendo il primo anello della catena di trasduzione del segnale che regola il rimodellamento osseo [2,5,8].

Gli osteoclasti sono cellule plurinucleate di grandi dimensioni, derivate dai precursori ematopoietici della linea monocito-macrofagica del midollo osseo. La loro funzione è il riassorbimento osseo: tramite una membrana ripiegata a contatto con la superficie ossea secernono enzimi proteolitici lisosomiali e acidi organici che dissolvono rispettivamente la matrice organica e la componente minerale [5,8].

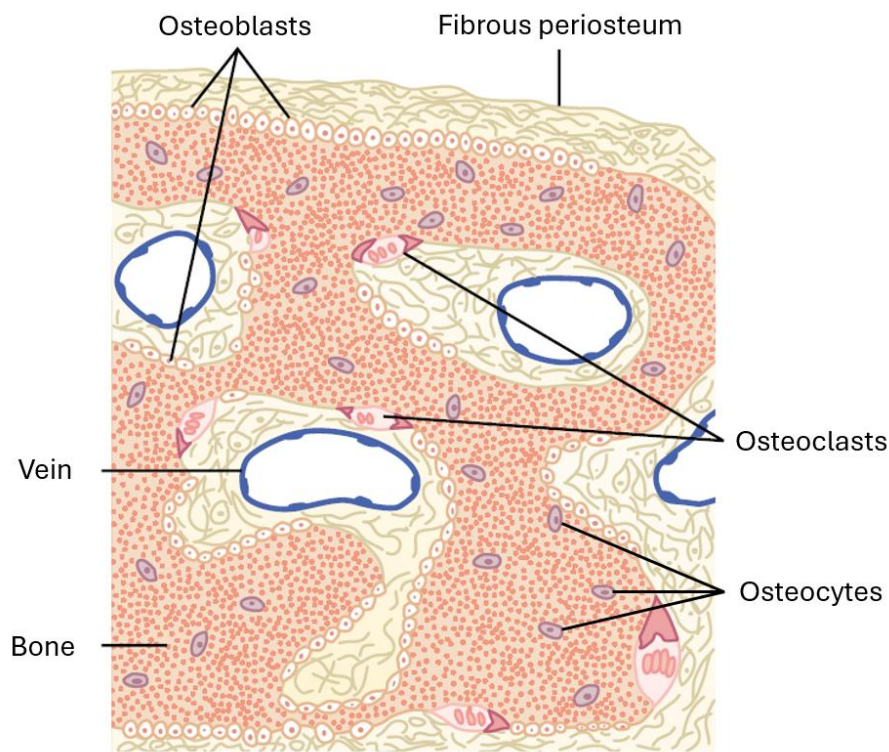


Figura 1.1. Sezione istologica di un campione osseo, in cui si distinguono osteoblasti e osteoclasti in prossimità del periostio fibroso, osteociti dispersi nella matrice ossea e canali vascolari all'interno del tessuto [3].

1.1.3 Struttura macroscopica e microscopica

Il tessuto osseo si presenta in due forme strutturalmente e funzionalmente distinte: l'osso *compatto* (o corticale) e l'osso *spugnoso* (o trabecolare).

L'osso compatto (Figura 1.2) costituisce lo strato esterno denso delle ossa e rappresenta circa l'80% della massa ossea totale dello scheletro umano [3,5]. Al microscopio, la sua unità strutturale fondamentale è l'*osteone* (o *sistema di Havers*), una struttura cilindrica di circa 200–250 μm di diametro formata da lamelle concentriche di matrice mineralizzata (3–7 lamelle per osteone) disposte attorno a un canale centrale (*canale di Havers*) che contiene vasi sanguigni, linfatici e nervi. Tra le lamelle si trovano le lacune che ospitano gli osteociti, collegate tra loro dai canalicoli. Gli osteoni adiacenti sono separati da lamelle interstiziali, frammenti di osteoni preesistenti rimasti dopo il rimodellamento.

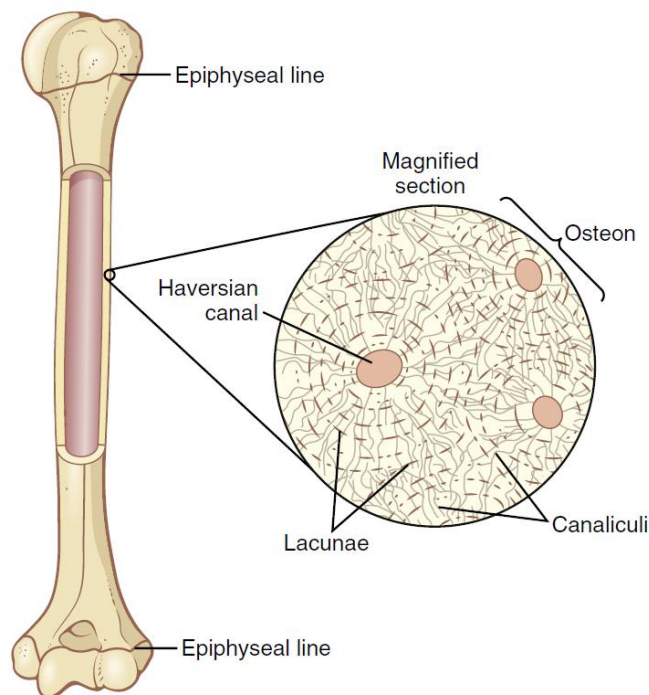


Figura 1.2. Struttura e organizzazione dell'osso corticale: la sezione ingrandita mostra l'organizzazione in osteoni, ciascuno composto da lamelle concentriche attorno al canale haversiano, con lacune e canalicoli interconnessi [3].

L'osso spugnoso (Figura 1.3) rappresenta circa il 20% della massa ossea ed appare come una rete tridimensionale di trabecole, sottili travetti di matrice mineralizzata con diametro tipico di 50–300 μm che si intersecano formando una struttura porosa

interconnessa; le superfici delle trabecole sono rivestite da una sottile membrana chiamata *endostio*, mentre gli spazi interposti sono occupati dal midollo osseo, sede dell'emopoiesi [1,3,5].

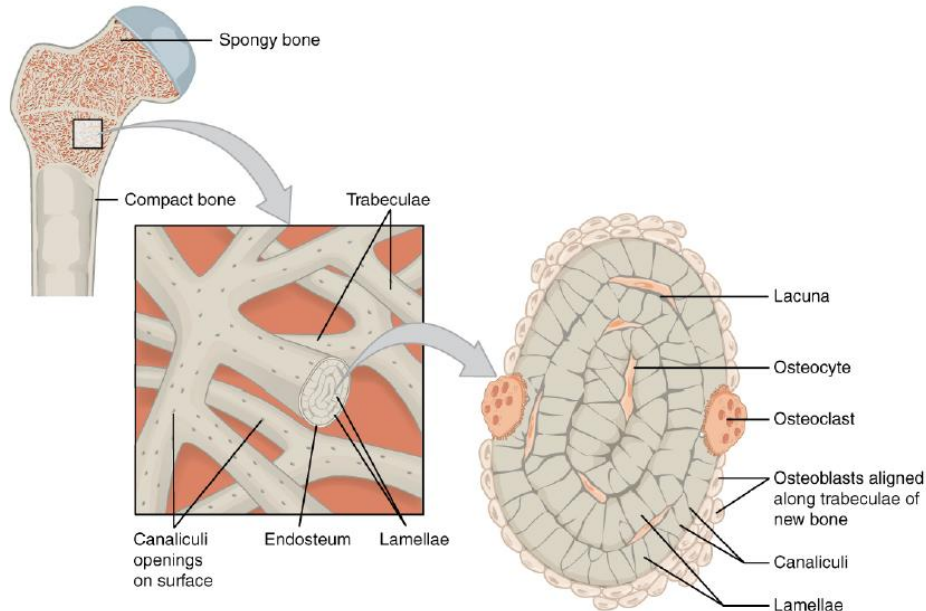


Figura 1.3. Struttura dell'osso spugnoso: la sezione ingrandita mostra la rete trabecolare rivestita da endostio e lamelle, con osteociti alloggiati nelle lacune e osteoclasti sulla superficie trabecolare; i canalicoli garantiscono la comunicazione intercellulare [5].

Rispetto all'osso compatto, l'osso spugnoso ha una superficie di scambio molto maggiore e un tasso di rimodellamento significativamente più elevato, il che lo rende più vulnerabile alle alterazioni metaboliche e patologiche.

Questa organizzazione gerarchica irregolare (Figura 1.4) rende il materiale osseo eterogeneo e anisotropo, con proprietà meccaniche che variano significativamente in funzione della direzione di carico e della scala di osservazione. Il modulo di Young dell'osso corticale, misurato in trazione su campioni macroscopici, è compreso tra 14 e 20 GPa, un valore coerente con i circa 22 GPa ottenuti dalla nanoindentazione su singole lamelle osteonali. L'osso trabecolare è costituito dallo stesso tessuto lamellare; infatti, la nanoindentazione su singole trabecole restituisce valori simili (circa 19 GPa), ma a livello macrostrutturale il modulo scende tipicamente nell'intervallo di valori tra 1 e 15 GPa. La differenza, quindi, non

risiede nel materiale in sé, ma nel modo in cui le lamelle sono organizzate nelle due conformazioni tissutali [7].

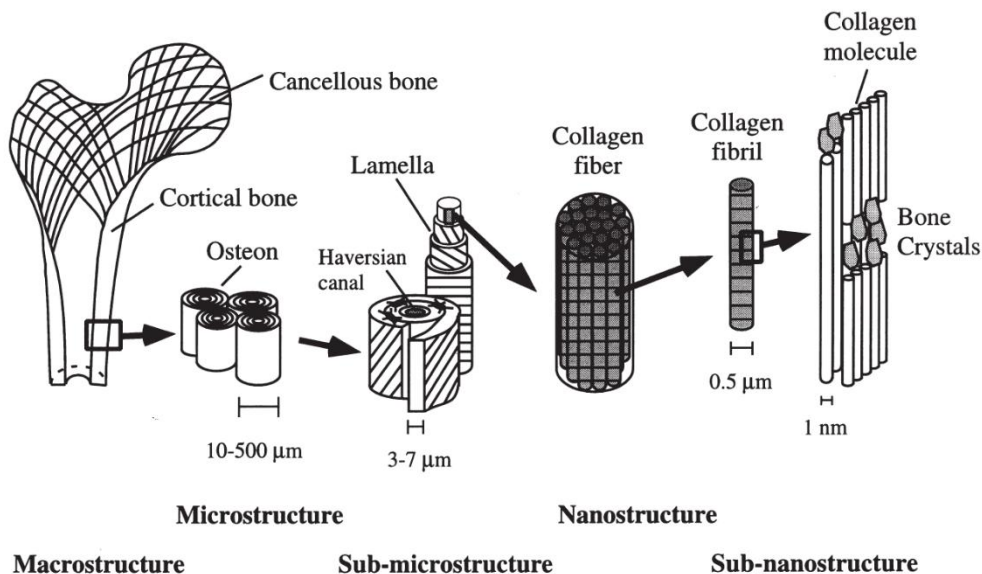


Figura 1.4. Organizzazione gerarchica del tessuto osseo: dalla macrostruttura (osso corticale e trabecolare) alla microstruttura (osteoni e canali haversiani), fino alla nanostruttura (fibre e fibrille di collagene) e alla sub-nanostruttura (molecole di collagene e cristalli minerali) [7].

1.1.4 Osteogenesi e rimodellamento osseo

La formazione del tessuto osseo, nota come *osteogenesi* o *ossificazione*, ha inizio durante la vita fetale e non si completa prima dei vent'anni di età circa [1,8].

L'osteogenesi può avvenire secondo due modalità: l'ossificazione intramembranosa, in cui cellule mesenchimali si differenziano direttamente in osteoblasti senza passare per un precursore cartilagineo, e l'ossificazione endocondrale, in cui il tessuto osseo si forma a partire dalla progressiva sostituzione di un modello cartilagineo preesistente [1,5,8]. Indipendentemente dalla modalità, il tessuto osseo prodotto è strutturalmente identico, ciò che differisce è la matrice su cui esso si deposita [5].

Una volta completata l'osteogenesi, il tessuto osseo rimane soggetto a un continuo processo di rimodellamento che persiste per tutta la vita dell'individuo adulto, coinvolgendo in ogni momento circa il 4% delle sue superfici ossee. [1,3,5]. Il rimodellamento osseo consiste in cicli accoppiati di riassorbimento da parte degli

osteoclasti e di successiva deposizione da parte degli osteoblasti che, in condizioni fisiologiche, si mantengono in equilibrio, così che la massa ossea totale rimane sostanzialmente costante. L'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti è regolata da numerosi fattori sistemici, tra cui il PTH, la vitamina D e le gonadotropine sessuali, la cui carenza in età post-menopausale è una delle principali cause di perdita di massa ossea nelle donne [3].

1.2 Le ossa

Dopo aver descritto il tessuto osseo nella sua composizione, struttura e biologia cellulare, è necessario ampliare la prospettiva passando dalla scala tissutale a quella dell'organo. Le ossa non sono semplici aggregati di tessuto osseo: sono organi complessi, la cui architettura comprende una geometria macroscopica specifica, una distribuzione interna di osso corticale e trabecolare, ed un rivestimento esterno, il *periostio*, una membrana fibrosa riccamente vascolarizzata ed innervata, il cui strato interno ospita osteoblasti e osteoclasti responsabili della crescita e del rimodellamento [1,5,6].

Queste caratteristiche sono il risultato di un lungo processo evolutivo [4] e di un continuo adattamento funzionale alle sollecitazioni meccaniche ricevute nel corso della vita dell'individuo [6,9], tali per cui la struttura ossea, dalla geometria macroscopica fino all'orientamento delle trabecole e degli osteoni, riflette un'ottimizzazione robusta nei confronti dei carichi fisiologici prevalenti [9,10].

Nei paragrafi che seguono si descrive dapprima la classificazione delle ossa in base alla morfologia, quindi la risposta dell'osso alla frattura e i relativi processi di guarigione.

1.2.1 Classificazione delle ossa

Le ossa dello scheletro sono tradizionalmente classificate in cinque categorie sulla base della loro morfologia [1,5] (Figura 1.5):

- ossa lunghe: presentano una diafisi (o corpo) molto più estesa in lunghezza che in larghezza, composta prevalentemente da osso compatto con un canale

midollare centrale, e due epifisi, una prossimale e una distale, ciascuna con caratteristiche anatomiche distinte, le quali presentano uno strato esterno di osso compatto e un interno spugnoso; il femore, la tibia e l'omero ne sono esempi tipici;

- ossa brevi: hanno dimensioni approssimativamente uguali nei tre piani dello spazio; ne sono esempi carpali e tarsali;
- ossa piatte: sono sottili e generalmente curve, con due strati paralleli di osso compatto che racchiudono uno strato sottile di osso spugnoso; ne sono esempi lo sterno, le scapole e le ossa craniche;
- ossa irregolari: non rientrano nelle categorie precedenti per la loro forma complessa; ne sono esempi le vertebre;
- ossa sesamoidi: si sviluppano all'interno di tendini con funzione di modificare il vettore di trazione muscolare; la patella ne è l'esempio più rappresentativo.

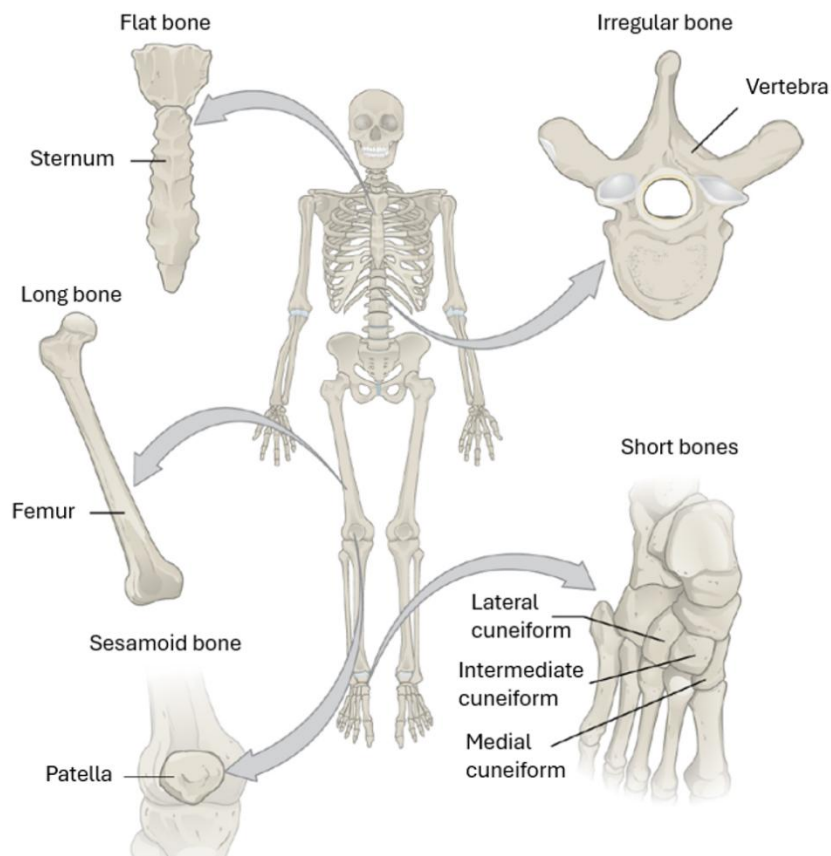


Figura 1.5. Classificazione morfologica delle ossa dello scheletro umano: ossa lunghe, brevi, piatte, irregolari e sesamoidi, con i rispettivi esempi anatomici [5].

1.2.2 Fratture ossee e processo di guarigione

Le fratture ossee possono essere classificate in base a diversi criteri. Una prima distinzione, di carattere clinico, le suddivide in tre categorie principali [1]:

- frattura chiusa (o semplice): le estremità dell'osso fratturato non perforano la cute;
- frattura aperta (o scomposta): le estremità ossee perforano la cute, con conseguente esposizione e maggior rischio di infezione;
- frattura patologica: frattura di un osso indebolito da una condizione patologica preesistente, come l'osteoporosi o una metastasi ossea, che ne riduce la resistenza meccanica anche in assenza di traumi significativi.

Una classificazione più dettagliata distingue le fratture anche in base alla morfologia della rima di frattura, ovvero la linea di separazione tra i frammenti ossei, e al meccanismo traumatico [5]:

- trasversale: la rima è perpendicolare all'asse lungo dell'osso;
- obliqua: la rima è diagonale rispetto all'asse lungo dell'osso;
- spiroide: la rima si sviluppa a spirale attorno all'asse dell'osso, tipicamente da trauma rotazionale;
- comminuta: l'osso è fratturato in tre o più frammenti;
- ingranata: i monconi fratturati sono spinti l'uno nell'altro;
- a legno verde (o *greenstick*): frattura incompleta in cui un lato dell'osso si rompe mentre l'altro si piega, tipica dell'età pediatrica per la maggiore elasticità del tessuto osseo.

Le due classificazioni non sono in contrasto tra loro: la prima descrive il rapporto della frattura con i tessuti circostanti e la condizione dell'osso, mentre la seconda ne descrive la morfologia; nella pratica clinica vengono utilizzate in modo complementare [1,5].

Il processo di guarigione si articola in fasi sequenziali (Figura 1.6). Immediatamente dopo l'evento traumatico si forma un ematoma tra le estremità fratturate e nei tessuti molli circostanti. Segue una fase infiammatoria acuta, in cui i macrofagi fagocitano l'ematoma e i detriti cellulari, mentre fibroblasti e nuovi capillari invadono la zona, formando tessuto di granulazione. La frattura stimola l'attivazione degli osteoblasti già presenti, sia nel periostio che nell'osso e, allo stesso tempo, induce la differenziazione di numerosi nuovi osteoblasti a partire dalle cellule osteo-progenitrici del periostio [1,5].

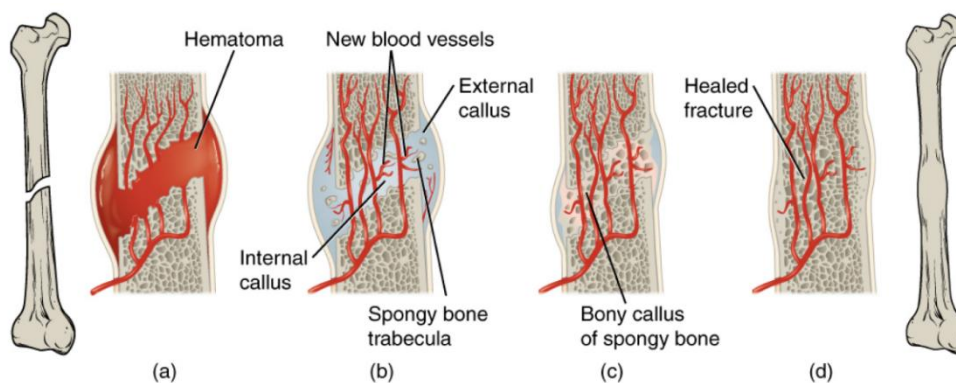


Figura 1.6 Fasi della riparazione di una frattura ossea: (a) formazione dell'ematoma nella sede di frattura; (b) sviluppo del callo interno ed esterno con neo-vascularizzazione; (c) sostituzione del callo cartilagineo con osso spugnoso trabecolare; (d) rimodellamento e ripristino della morfologia ossea originale [5].

Questi depongono osteoide che si mineralizza formando il callo osseo, inizialmente composto da osso non lamellare (o *woven bone*), visibile radiograficamente circa una settimana dopo la frattura. Il carico meccanico precoce, favorito da sistemi di fissazione appropriati, accelera l'attività osteoblastica riducendo i tempi di consolidamento [5]. Nel corso delle settimane successive, osteoblasti e osteoclasti rimodellano il callo fino al ripristino della struttura originale e alla riapertura del canale midollare [1,5].

Diversi fattori possono complicare il processo di guarigione, tra cui la presenza di frammenti ossei interposti, l'apporto vascolare insufficiente (particolarmente critico a livello del collo del femore), il male allineamento dei monconi, la mobilità persistente della sede di frattura e fattori sistemici quali malnutrizione, infezione, invecchiamento e patologie pregresse [1,5].

1.3 Il femore: anatomia e fisiologia

Il femore (Figura 1.7), classificato tra le ossa lunghe dell'arto inferiore, è l'osso più lungo e robusto dello scheletro umano.

Il corpo dell'osso è costituito principalmente dalla diafisi, che ha una sezione trasversale approssimativamente circolare e si sviluppa in direzione mediale dall'alto verso il basso, caratteristica che contribuisce alla stabilità dell'articolazione del ginocchio [9,11]. La diafisi è costituita da una spessa corona circolare di osso corticale denso con al centro il canale midollare, che contiene il midollo osseo; questa geometria le conferisce un'elevata resistenza alle sollecitazioni meccaniche [6,9]. Sulla superficie posteriore è presente la *linea aspera* (Figura 1.7), una cresta ossea longitudinale che funge da punto di inserzione per numerosi muscoli della coscia [11,12].

L'epifisi prossimale si articola con l'acetabolo del bacino formando l'articolazione coxo-femorale. Le principali componenti anatomiche dell'epifisi prossimale sono:

- testa: di forma approssimativamente sferica, estesa per circa due terzi di sfera, ricoperta da cartilagine ialina ad eccezione della *fovea capitis*, piccola depressione apicale sede di attacco del legamento rotondo (Figura 1.7). La conformazione sferica garantisce simultaneamente stabilità articolare e ampio range di movimento in tutti i piani dello spazio;
- collo: struttura ossea allungata che connette la testa al corpo del femore. L'angolo di inclinazione tra l'asse del collo e quello della diafisi è di circa 120–125° nell'adulto [11]. Il collo presenta inoltre una torsione anteriore rispetto all'asse trasversale del ginocchio, detta antiversione femorale, che contribuisce all'orientamento dell'arto durante la deambulazione. Per la sua vascolarizzazione relativamente povera, il collo è una zona anatomicamente critica in caso di frattura [1];
- grande trocantere: prominenza ossea di forma quadrangolare situata lateralmente, è il principale sito di inserzione dei muscoli della regione glutea, fondamentali per la stabilizzazione del bacino durante la deambulazione [11];

- piccolo trocantere: prominenza ossea di forma conica in posizione postero-mediale, alla giunzione tra collo e corpo. È la sede di inserzione del muscolo ileopsoas, principale flessore dell'anca;
- linee intertrocanteriche: la linea intertrocanterica anteriore e la cresta intertrocanterica posteriore collegano il grande e il piccolo trocantere alle rispettive superfici del femore, delimitando il confine tra collo e diafisi. A questa zona dell'osso sono collegati la capsula articolare e i legamenti.

L'epifisi distale si articola con la tibia e la patella formando l'articolazione del ginocchio. L'epifisi distale è caratterizzata dai condili mediale e laterale, rivestiti da cartilagine ialina, che si articolano con il piatto tibiale. Tra i condili è presente, posteriormente, la fossa intercondiloidea, mentre anteriormente si trova la superficie patellare, detta anche troclea femorale.

Dal punto di vista funzionale, il femore è l'elemento portante principale dell'arto inferiore: trasferisce i carichi dal tronco al ginocchio durante tutte le attività quotidiane, dalla deambulazione alla corsa [9,11]. L'insieme della testa, del collo e della diafisi costituisce, in meccanica, un sistema a sbalzo: il peso corporeo, gravando sulla testa femorale, viene trasmesso alla diafisi tramite il collo, che funge da braccio di leva [11]. Questa geometria genera nel femore prossimale sollecitazioni complesse di flessione e compressione, alle quali la struttura ossea risponde con un'architettura trabecolare altamente specializzata [9,11].

Le trabecole dell'epifisi prossimale sono organizzate principalmente secondo due sistemi, corrispondenti alle linee di forza meccaniche descritte da Culmann e formalizzate da Wolff (Figura 1.8) [6,9,11]. Il sistema principale è composto da due fasci: il *fascio arciforme* (o di Gallois e Bosquette), che origina dalla corticale laterale della diafisi e termina sulla parte inferiore della corticale cefalica, seguendo le linee di trazione sulla convessità del collo, e il *fascio cefalico* (o ventaglio di sostegno), che si dirama dalla corticale mediale della diafisi, dirigendosi verticalmente verso la parte superiore della testa, per rispondere alle forze di pressione sulla concavità. Il sistema accessorio comprende invece il *fascio trocanterico*, che origina dalla corticale mediale della diafisi e si dirige verso il

grande trocantere, e un secondo fascio di fibre verticali parallele alla corticale esterna del grande trocantere (Figura 1.8) [11].

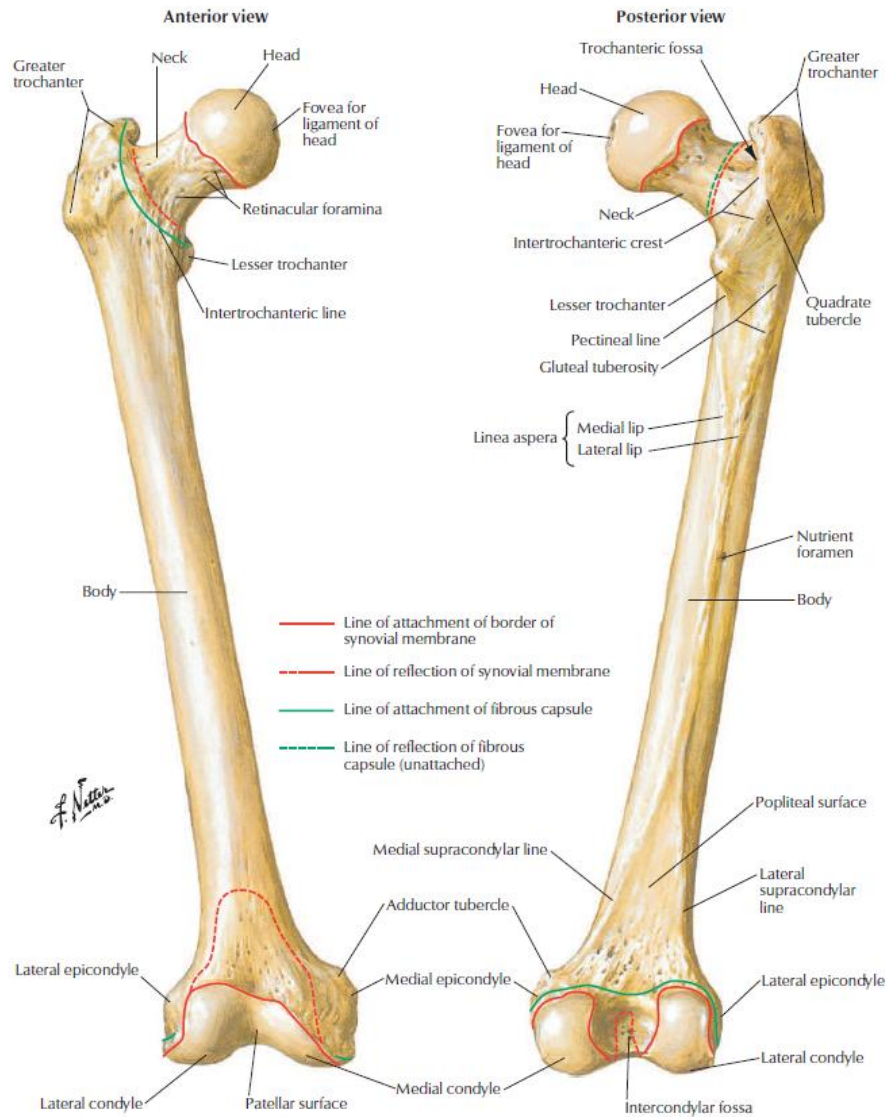


Figura 1.7 Anatomia del femore destro: veduta anteriore e posteriore, con indicazione delle principali strutture anatomiche [12].

Nel massiccio trocanterico, il fascio arciforme e quello trocanterico convergono, formando una robusta struttura trabecolare che discende dalla corticale superiore del collo. Nel collo e nella testa, l'intreccio del fascio arciforme con il fascio cefalico genera invece una struttura ad arco acuto, il cui punto di massima solidità coincide con il centro della testa femorale e che trova appoggio, nella sua porzione inferiore, sulla spessa corticale mediale del collo, nota come arco di Adams (Figura

1.8) [11,13]. Tra queste due strutture si osserva una regione a densità trabecolare più bassa in corrispondenza della zona cervico-trocanterica, che costituisce la sede più frequente delle fratture del femore prossimale [11].

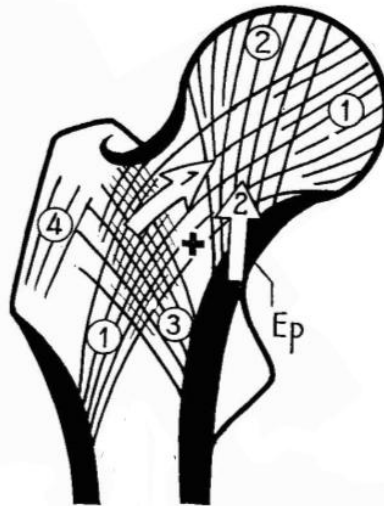


Figura 1.8. Architettura trabecolare dell'estremità prossimale del femore. Il sistema principale comprende il fascio arciforme di Gallois e Bosquette (1), lungo le linee di trazione, e il fascio cefalico o ventaglio di sostegno (2), lungo le linee di compressione. Il sistema accessorio comprende il fascio trocanterico (3) e le fibre verticali parallele alla corticale del grande trocantere (4). L'incrocio dei fasci genera due strutture ad arco acuto, nel massiccio trocanterico (1+3) e nel collo-testa (1+2), quest'ultima appoggiata sul cosiddetto arco di Adams (Ep). La zona di minore resistenza (+), in regione cervico-trocanterica, è la sede più comune delle fratture del femore prossimale [11].

Le direzioni della forza risultante all'articolazione dell'anca durante le attività quotidiane sono contenute entro un cono di direzioni con un'apertura di circa 24° , e la struttura multiscala del tessuto del femore prossimale è organizzata in modo da resistere efficacemente a questo intero range di sollecitazioni attraverso il cosiddetto effetto imbuto (*funnel effect*): le direzioni delle deformazioni principali convergono verso le direzioni di massima resistenza del tessuto, indipendentemente dalla precisa direzione del carico applicato [9].

Questa notevole robustezza nei confronti del ventaglio di direzioni di carico può però essere compromessa dalla presenza di metastasi ossee, che alterano localmente le proprietà meccaniche del tessuto, riducendone la resistenza strutturale [9].

1.4 Metastasi

La metastasi è il processo biologico mediante il quale le cellule neoplastiche si distaccano dal tumore primario, migrano attraverso il circolo sanguigno o linfatico e colonizzano organi o tessuti distanti dalla sede di origine [14]. Essa rappresenta una delle caratteristiche distintive delle neoplasie maligne e costituisce la principale causa di mortalità oncologica a livello mondiale [14,15]. Il processo metastatico è intrinsecamente inefficiente: studi sperimentali in vivo hanno dimostrato che solo una frazione minima delle cellule tumorali che raggiungono il circolo ematico è in grado di sopravvivere e di colonizzare con successo un organo secondario [14,16]. Tale inefficienza biologica non attenua, tuttavia, l'impatto clinico della disseminazione metastatica, che compromette in modo determinante la prognosi e la qualità di vita del paziente [17].

Dal punto di vista anatomico, le sedi metastatiche più frequenti nei tumori solidi sono il polmone, il fegato e l'osso [18–20]. Nelle sezioni che seguono vengono trattate in modo specifico le metastasi ossee, con particolare attenzione alla valutazione del rischio di frattura patologica e alle strategie terapeutiche disponibili, argomenti centrali per delineare il contesto clinico e biomeccanico del presente lavoro.

1.4.1 Metastasi ossee

Le metastasi ossee sono neoplasie secondarie che originano dalla colonizzazione del tessuto osseo da parte di cellule tumorali provenienti da un tumore primitivo extra-osseo (Figura 1.9) [14,15]. Lo scheletro rappresenta la sede metastatica per eccellenza in numerosi tumori solidi: in particolare, il carcinoma della mammella e quello della prostata sono responsabili di oltre l'80% dei casi di malattia ossea metastatica [15–18]. La predilezione per il tessuto osseo è legata all'elevata vascolarizzazione del midollo osseo, che offre un microambiente favorevole all'impianto e alla proliferazione delle cellule neoplastiche [16,19,20].

Dal punto di vista epidemiologico, le metastasi ossee costituiscono una complicanza di rilevante impatto clinico e di sanità pubblica. Sono documentate

metastasi ossee nel 65–75% dei pazienti con carcinoma della mammella e della prostata in fase avanzata, nel 30–40% di quelli con carcinoma polmonare e nel 60% dei pazienti con carcinoma tiroideo [18,19,21]. La prevalenza globale della malattia ossea metastatica è in crescita, in ragione del progressivo miglioramento dei trattamenti oncologici che ha determinato un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con tumore avanzato [22]. Oltre l'80% delle metastasi ossee è localizzato nello scheletro assiale, con vertebre, coste e il terzo prossimale del femore tra le sedi più frequentemente interessate [18].

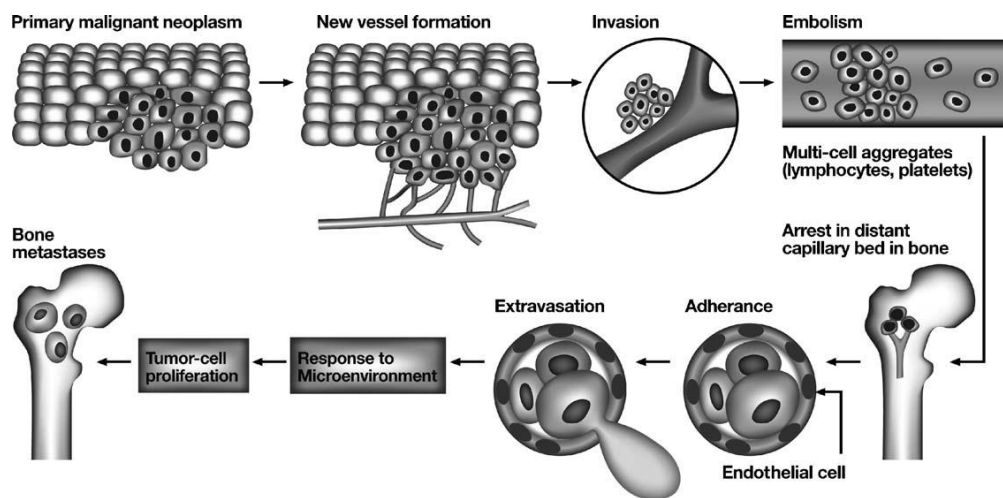


Figura 1.9. Fasi della cascata metastatica ossea: dal tumore primario le cellule neoplastiche invadono il circolo ematico, raggiungono il tessuto osseo tramite i capillari e, dopo adesione alla parete del vaso e successiva fuoriuscita nel tessuto circostante, proliferano dando origine alle metastasi ossee [18].

La sopravvivenza mediana dopo la diagnosi di metastasi ossee dipende strettamente dal tumore primitivo: da 19–25 mesi nei carcinomi mammari a 12–53 mesi nei carcinomi prostatici, fino a 6–7 mesi nei carcinomi polmonari [18].

Nelle metastasi ossee il dolore è il sintomo prevalente e rappresenta la causa più comune di sofferenza nei pazienti oncologici [17,20]. Il dolore può essere di natura biologica, secondario al rilascio locale di citochine e mediatori chimici da parte delle cellule tumorali, con conseguente irritazione periostale e stimolazione delle terminazioni nervose intraossee, o di natura meccanica, legato alla perdita di integrità strutturale dell'osso [18,20]. Oltre al dolore, le metastasi ossee possono causare un'ampia gamma di complicazioni, denominate eventi scheletrici correlati (ESC; in inglese *Skeletal-Related Events*, SRE), che comprendono fratture patologiche, compressione del midollo spinale o delle radici nervose, e

ipercalcemia maligna. Nel complesso, gli SRE comportano riduzione della mobilità e dell'autonomia, deterioramento funzionale, prolungamento della degenza ospedaliera e incremento del fabbisogno analgesico [15,17,18,23].

Tra gli SRE, le fratture patologiche si verificano nel 10–30% di tutti i pazienti oncologici, con il femore responsabile di oltre la metà dei casi, con una degenza media di 20 giorni per la chirurgia ossea [18,24]; in presenza di metastasi ossee da carcinoma mammario, i pazienti non trattati con terapie mirate all'osso sviluppano in media un SRE ogni 3–4 mesi [20]. Sotto il profilo clinico ed organizzativo, gli SRE esercitano un impatto rilevante sui sistemi sanitari: analisi condotte in sei paesi europei (Austria, Repubblica Ceca, Finlandia, Grecia, Portogallo e Svezia) hanno stimato costi medi per SRE compresi tra €5.242 e €11.509, con i ricoveri ospedalieri quale principale determinante di costo, e studi retrospettivi hanno documentato che i costi sanitari totali risultano significativamente più elevati nei pazienti che sviluppano almeno un SRE rispetto a quelli che non ne hanno mai sviluppato uno [25–27].

Dal punto di vista patogenetico, le metastasi ossee si classificano in tre tipologie principali in base al loro effetto sul rimodellamento osseo (Figura 1.10):

- osteolitiche (Figura 1.10a): prevalenti nei carcinomi della mammella, del rene e del polmone, sono caratterizzate da un aumento del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, il cui reclutamento e la cui attivazione sono stimolati da fattori secreti dalle cellule tumorali [16,18,22]. Il fattore chiave è il PTHrP (*Parathyroid Hormone-related Peptide*), che induce negli osteoblasti la produzione di RANKL e la diminuzione dell'osteoprotegerina (OPG), determinando una netta prevalenza dell'attività osteoclastica. La progressiva erosione della matrice ossea porta alla formazione di vere e proprie cavità nel tessuto, con conseguente perdita di continuità strutturale e marcata riduzione della resistenza meccanica dell'osso [15,16,22,28];
- osteoblastiche (Figura 1.10b): tipiche del carcinoma prostatico, sono associate a un aumento non fisiologico della formazione di matrice ossea da parte degli osteoblasti, attivati da fattori quali l'endotelina-1 e le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP). La matrice ossea neoformata non è

tuttavia equivalente a quella sana: si tratta di tessuto disorganizzato e pertanto scarsamente in grado di ripristinare la resistenza dell'osso originale [15,16,18,28];

- miste (Figura 1.10c): frequenti nel carcinoma mammario, comprendono entrambe le componenti [15,18,28].

Il meccanismo patogenetico centrale è il cosiddetto “circolo vizioso” delle metastasi ossee: le cellule tumorali stimolano il riassorbimento osseo, e il processo di osteolisi libera fattori di crescita sequestrati nella matrice, che a loro volta alimentano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule neoplastiche, innescando un ciclo autosostenuto di progressione della malattia [19].



Figura 1.10. Immagini radiografiche delle tre principali tipologie di metastasi ossee. (a) Metastasi osteolitiche a livello della tibia prossimale: le frecce evidenziano aree di rarefazione ossea, espressione della distruzione della matrice ossea. (b) Metastasi osteoblastiche a livello dell'ileo: la freccia indica un'area di addensamento anomalo, dovuto a deposizione di osso neoformato disorganizzato. (c) Metastasi miste a livello del femore prossimale: le frecce mostrano la coesistenza di aree litiche e sclerotiche, con pattern disomogeneo caratteristico [28].

1.4.2 Gestione terapeutica delle metastasi femorali

La gestione terapeutica delle metastasi ossee del femore è multidisciplinare e richiede la collaborazione coordinata di oncologi, radioterapisti, chirurghi ortopedici e radiologi. I trattamenti hanno una serie di obiettivi: controllare il dolore, preservare o ripristinare la funzione, prevenire gli SRE e migliorare la qualità di vita del paziente [29]. La scelta dell'approccio terapeutico dipende da molteplici fattori: il tipo di tumore primitivo e la sua risposta attesa alla radioterapia, il rischio di frattura (o l'avvenuta frattura), lo stadio sistemico della malattia, la

prognosi individuale del paziente, le sue comorbilità e le sue condizioni generali [29,30].

Le principali modalità terapeutiche disponibili per le metastasi ossee del femore delle ossa appendicolari sono la radioterapia a fasci esterni, la stabilizzazione chirurgica profilattica o definitiva (Figura 1.11), i farmaci a target osseo e, nei tumori ipervascolarizzati, l'embolizzazione preoperatoria [18,29,31,32].

La radioterapia a fasci esterni (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) è il trattamento di prima scelta per le lesioni a basso o intermedio rischio di frattura, in quanto consente un controllo efficace del dolore nel 70–90% dei casi e può rallentare o stabilizzare la progressione locale [29]. La EBRT può essere somministrata sia in regime frazionato che in singola dose, preferita nei pazienti con aspettativa di vita limitata per ridurre il numero di accessi ospedalieri [29,32]. L'EBRT non è indicata come monoterapia in presenza di elevato rischio di frattura o instabilità meccanica [29,32].

La stabilizzazione chirurgica profilattica (Figura 1.11) è indicata nelle lesioni ad alto rischio prima che si verifichi la frattura effettiva [31,33]. Diversi studi hanno documentato che il trattamento preventivo è associato a esiti significativamente migliori rispetto alla chirurgia post-frattura: la mobilizzazione avviene in media 5-6 giorni prima, il tasso di recupero della deambulazione raggiunge il 78–100% nei pazienti trattati profilatticamente (rispetto al 58–76% di quelli trattati dopo frattura), la probabilità di dimissione al domicilio è significativamente superiore (58% vs 30%), ed il tasso di trasfusioni risulta inferiore (21,2% vs 28,6%) [33]. Per le lesioni pertrocanteriche e sottotrocanteriche, il chiodo endomidollare ricostruttivo di tipo *long-nail* (*Intra-Medullary Nail*, IMN), con viti di bloccaggio nel collo femorale e nei condili distali, è la tecnica di sintesi preferita, in quanto dispositivo *load-sharing* che consente il carico immediato e protegge l'intera lunghezza del femore (Figura 1.11a) [31]. Nei casi con estese perdite di tessuto osseo o con tumori radioresistenti, la sostituzione protesica mediante emipotesi, artroprotesi totale o megapotesi

(Figura 1.11b) offre la maggiore durabilità a lungo termine e tassi di sopravvivenza dell'impianto superiori rispetto all'IMN [31].

I farmaci a target osseo agiscono riducendo il riassorbimento osseo, e hanno dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza e ritardare la comparsa degli SRE in pazienti con metastasi ossee da carcinomi della mammella, della prostata e da altri tumori solidi [20,29,32]: tali benefici sistemici si traducono in una riduzione del rischio di SRE anche a livello femorale, pur trattandosi di una terapia non specifica per singola sede scheletrica.



Figura 1.11. Opzioni di stabilizzazione chirurgica per metastasi ossee delle ossa lunghe: (a) chiodo endomidollare ricostruttivo del femore prossimale con ancoraggio nel collo femorale; (b) megaprotesi di sostituzione femorale prossimale per casi con estesa perdita di tessuto osseo [29].

L'acido zoledronico, uno dei farmaci a target osseo più diffusi e conosciuti, ha mostrato una riduzione del 31% del rischio relativo di SRE rispetto al placebo in uno studio condotto su pazienti con metastasi ossee da tumori solidi [18]. Le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) raccomandano l'uso di inibitori del riassorbimento osseo come parte integrante del trattamento standard dei pazienti con metastasi ossee, in combinazione con le terapie antitumorali sistemiche [32].

La selezione appropriata dei candidati al trattamento chirurgico è un principio cardine nella gestione delle metastasi ossee del femore, poiché le procedure operative comportano rischi procedurali non trascurabili e devono essere riservate ai pazienti con condizioni generali e aspettativa di vita sufficienti a beneficiarne [20,31]. La valutazione prognostica costituisce una componente irrinunciabile della pianificazione terapeutica: esistono strumenti validati che consentono di stimare la probabilità di sopravvivenza del paziente, orientando verso approcci meno invasivi nelle situazioni di prognosi sfavorevole [31]. L'integrazione degli strumenti di predizione della sopravvivenza con la valutazione del rischio di frattura consente di personalizzare la decisione clinica, massimizzando il beneficio per il paziente [31,33].

Tali considerazioni si inseriscono in un contesto più ampio di *health technology assessment*, in cui la valutazione del rischio di frattura non è soltanto un imperativo clinico, ma anche una necessità per la sostenibilità del sistema sanitario. L'utilizzo di strumenti di stima del rischio con scarsa specificità comporta un'elevata percentuale di falsi positivi, che può tradursi in chirurgie profilattiche non necessarie, con i relativi costi procedurali, rischi per il paziente e un impiego non ottimale delle risorse [24,25,34]. Viceversa, la mancata identificazione di lesioni ad alto rischio può condurre a fratture patologiche, con conseguenti costi sanitari, degenze prolungate e una significativa compromissione della qualità della vita [26,34]. Lo sviluppo di metodi di stima del rischio più accurati e paziente-specifici risponde pertanto sia a un'esigenza clinica di migliore personalizzazione della cura, sia a un'esigenza di appropriatezza nell'allocazione delle risorse sanitarie disponibili [25,27].

1.4.3 Stima del rischio di frattura patologica del femore in pazienti con metastasi ossee

La frattura patologica (Figura 1.12) è la complicanza più grave ed invalidante delle metastasi ossee del femore: oltre a determinare una perdita della funzionalità dell'arto, si associa in modo significativo a un aumento della mortalità e a una riduzione della mobilità, dell'autonomia e della qualità della vita [29,33]. La frattura si verifica quando il carico applicato sull'osso eccede la sua capacità portante residua, ridotta dalla distruzione della matrice ossea indotta dal tessuto neoplastico [20,33].



Figura 1.12. Radiografia anteroposteriore di bacino in paziente con metastasi ossea al femore destro.

Il cerchio in rosso evidenzia la regione sotto-trocanterica del femore destro dove è presente una lesione osteolitica con erosione corticale e correlata frattura patologica [29].

Fino al 29% dei pazienti con metastasi ossee localizzate nel femore sviluppa una frattura patologica [34]. Circa il 66% di tutte le fratture patologiche si localizza a livello del femore, e l'80% di esse interessa il terzo prossimale [35]. Dal punto di vista anatomico, circa il 50% delle lesioni femorali prossimali si localizza a livello del collo femorale, il 30% nella regione sotto-trocanterica (Figura 1.12) e il 20% in quella intertrocanterica [31,35].

La stima del rischio di frattura patologica imminente costituisce uno degli ambiti di maggiore complessità e dibattito in campo ortopedico oncologico [30,33]. Lo

strumento clinico di riferimento, introdotto nel 1989 dall'ortopedico sudafricano Hilton Mirels, è il sistema di punteggio che porta il suo nome, basato su parametri clinici e radiografici [36]. Lo score di Mirels assegna un punteggio da 1 a 3 a quattro parametri (i valori tra parentesi indicano il punteggio assegnato a ciascuna voce):

- sede anatomica della lesione: arto superiore (1), arto inferiore (2) e regione pertrocanterica (3). Il punteggio aumenta con il carico meccanico a cui è sottoposta la sede: la regione pertrocanterica riceve il punteggio massimo in quanto è la sede più frequente delle lesioni metastatiche femorali e perché una frattura in questa localizzazione risulta particolarmente invalidante rispetto ad altre sedi dello scheletro appendicolare;
- natura radiologica: la lesione è classificata come blastica (1), mista (2) o litica (3). Le lesioni litiche ricevono il punteggio più alto perché comportano una perdita netta di matrice ossea mineralizzata, riducendo in modo più marcato la resistenza meccanica dell'osso rispetto alle lesioni blastiche, nelle quali si ha deposizione, seppur disorganizzata, di nuovo tessuto osseo;
- estensione della lesione rispetto al diametro osseo: $< 1/3$ del diametro trasversale dell'osso occupato dalla lesione (1), tra $1/3$ e $2/3$ (2), $> 2/3$ (3). Quest'ultimo valore è associato a un drastico aumento del rischio di frattura, poiché la sezione residua di osso sano è insufficiente a sopportare i carichi fisiologici;
- dolore percepito dal paziente: lieve (1), moderato (2) e funzionale (3), intendendo con quest'ultimo un dolore esacerbato o scatenato dal carico e dal movimento. Il dolore funzionale è considerato un segnale di indebolimento meccanico avanzato, in quanto riflette la progressiva incapacità dell'osso di sostenere le sollecitazioni ordinarie.

Un punteggio totale ≥ 9 è indicativo di elevato rischio di frattura e costituisce indicazione alla stabilizzazione chirurgica profilattica; un punteggio ≤ 7 è associato a rischio basso e consente il ricorso alla sola radioterapia; il valore 8 rappresenta una zona grigia, nella quale la decisione clinica richiede una valutazione individualizzata [30,34].

Nonostante la sua diffusione capillare, lo score di Mirels è stato oggetto di critiche per la scarsa specificità e la tendenza all'ipertrattamento dei pazienti [30,33,34]. Questo ha spinto la ricerca verso approcci alternativi o complementari, specificamente sviluppati per la valutazione del rischio di frattura nelle ossa lunghe, in particolare del femore. Sul piano radiologico, un criterio di particolare interesse è il coinvolgimento corticale assiale (*Axial Cortical Involvement*, ACI): l'estensione del danno corticale osseo superiore a 30 mm in direzione assiale, rilevabile su radiografia o CT, è stata proposta come parametro indipendente per identificare le fratture imminenti, con performance superiori allo score di Mirels in alcuni contesti [30,33,34]. Il coinvolgimento corticale circonferenziale (*Circumferential Cortical Involvement*, CCI), valutabile con maggiore precisione mediante CT tridimensionale, è stato indicato come ulteriore predittore di frattura patologica [30,33,34]. Per superare i limiti intrinseci di questi metodi, basati su criteri clinici o su tecniche di imaging standard, negli ultimi decenni si sono affermati approcci biomeccanici fondati sulla tomografia computerizzata quantitativa [30,33,34]. La prima tecnica, denominata *CT-Rigidity Analysis* (CT-RA) stima la rigidità strutturale dell'osso nelle diverse sezioni trasversali, confrontandola con quella dell'osso controlaterale sano: un'eccessiva riduzione di rigidità nella sede della lesione viene interpretata come indice di elevato rischio di frattura (Figura 1.13) [30,33].

Una seconda metodica, più complessa, è la *CT-Finite Element Analysis* (CT-FEA), che costruisce modelli tridimensionali paziente-specifici che integrano geometria ossea, densità minerale e condizioni di carico fisiologico, consentendo di simulare il comportamento meccanico dell'osso e stimare il carico di frattura [30,33,34]. Entrambi questi approcci mostrano specificità superiori rispetto ai metodi tradizionali, ma richiedono infrastrutture tecnologiche e competenze specialistiche che ne limitano ancora la diffusione nella pratica clinica quotidiana [30,33].

Proprio la CT-FEA costituisce il fondamento metodologico del presente lavoro di tesi, e verrà pertanto approfondita nel capitolo seguente.

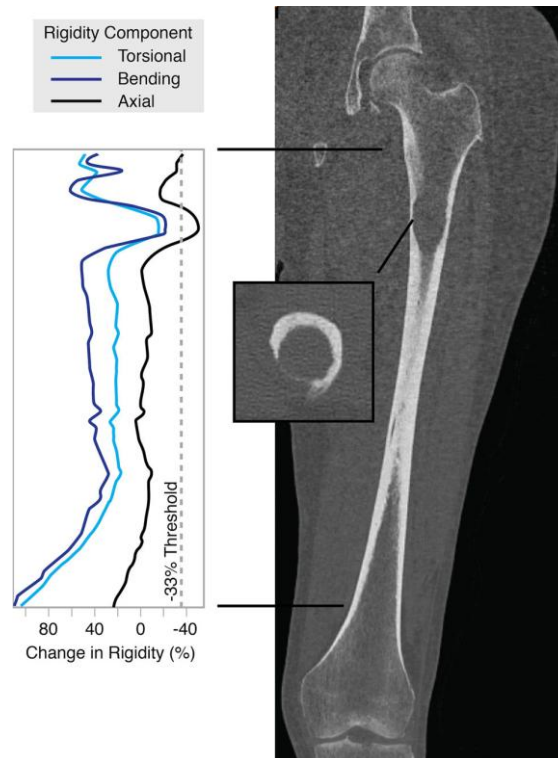


Figura 1.13. *CT-Rigidity Analysis* (CT-RA) di femore con lesione metastatica osteolitica. Il grafico riporta la variazione percentuale delle componenti assiale, flessionale e torsionale della rigidità strutturale lungo l'asse osseo; in corrispondenza della lesione (dettaglio in sezione assiale) la rigidità scende al di sotto della soglia critica del -33% , indicativa di un elevato rischio di frattura patologica [33].

2 Modelli agli elementi finiti per la valutazione del rischio di frattura in femori con metastasi ossee

Questo secondo capitolo introduce gli strumenti computazionali su cui si fonda il lavoro di tesi. Si presenta dapprima il metodo degli elementi finiti con un'introduzione storica, per poi delinearne i principi fondamentali matematici ed operativi. Si descrive poi il processo di generazione dei modelli agli elementi finiti di femori a partire da immagini da tomografia computerizzata (CT), dalla segmentazione delle strutture ossee alla creazione della mesh, fino alla mappatura delle proprietà dei materiali. Il capitolo prosegue con una panoramica sullo stato dell'arte delle analisi agli elementi finiti sviluppate in letteratura per la valutazione del rischio di frattura in pazienti con metastasi ossee femorali. Segue una rassegna delle metodologie di analisi agli elementi finiti sperimentate in letteratura per simulare l'innescò e la propagazione delle fratture nel femore, illustrandone i principi generali ed il relativo funzionamento. Il capitolo si chiude con la definizione degli obiettivi della tesi.

2.1 Il metodo degli elementi finiti

2.1.1 Cenni storici del metodo degli elementi finiti

Il metodo degli elementi finiti (FEM, dall'inglese *Finite Element Method*) è una tecnica numerica computazionale impiegata per ottenere soluzioni approssimate di problemi in ingegneria, fisica e matematica [37,38]. La sua principale utilità risiede nella capacità di trattare sistemi fisici caratterizzati da geometrie complesse, carichi variabili e proprietà dei materiali eterogenee, per i quali le soluzioni analitiche esatte risulterebbero in generale irrealizzabili o eccessivamente onerose da ricavare [37]. Il FEM trova applicazione in un ampio spettro di discipline, dall'analisi strutturale al trasferimento di calore, dalla fluidodinamica all'elettromagnetismo, fino a problemi multi-fisici accoppiati [38,39]. In biomeccanica, in particolare, ha

assunto un ruolo di primaria importanza nello studio del comportamento meccanico di strutture biologiche complesse, quali ossa, articolazioni e tessuti molli [40,41].

Le origini del FEM affondano nella prima metà del Novecento, quando matematici e ingegneri si trovarono di fronte a un problema comune: calcolare in modo affidabile il comportamento meccanico di strutture dalla geometria complessa, per le quali le equazioni della fisica non ammettevano soluzioni esatte. L'idea ricorrente, sviluppata in forma matematica da Rayleigh, Ritz e Galerkin tra la fine dell'Ottocento e i primi del Novecento, fu quella di rinunciare alla soluzione esatta e cercare invece la migliore approssimazione possibile [38,42]. Fu Courant, nel 1943, a fare il passo concettuale più vicino al FEM moderno: propose di suddividere la regione di interesse del problema in piccole porzioni geometriche semplici, risolvendo il problema su ciascuna di esse separatamente [37,43]. In contemporanea, Hrennikoff nel 1941 e McHenry nel 1943 giunsero a un'intuizione analoga per via ingegneristica, immaginando di sostituire un corpo solido continuo con una rete di elementi più semplici e tra loro collegati [37,44,45]. Questi contributi rimasero tuttavia per lo più accademici, poiché la mole di calcolo richiesta era proibitiva senza l'ausilio di un calcolatore.

Il salto pratico avvenne nel 1956, quando Turner e colleghi, lavorando sulle strutture alari dei jet militari presso la Boeing, tradussero questi principi in una procedura sistematica e implementabile al computer [37,46], e fu Clough, nel 1960, a dare al metodo il nome con cui è universalmente noto oggi [38,47]. Il software commerciale si sviluppò in contemporanea: nel 1965 la NASA avviò il progetto NASTRAN, primo grande codice di calcolo a uso generale destinato all'industria aerospaziale, e negli anni successivi vennero sviluppati numerosi software commerciali per l'analisi agli elementi finiti, tra cui ANSYS, ALGOR e COSMOS/M [38,39].

L'impiego del FEM in biomeccanica si è diffuso in parallelo a quello in ingegneria strutturale tradizionale. Il metodo fu introdotto nella letteratura ortopedica nel 1972, quando venne per la prima volta applicato all'analisi delle tensioni nel femore umano, aprendo un filone destinato a crescere a ritmo esponenziale [40]. Come emerge dalle prime revisioni sistematiche della letteratura sull'argomento, nel solo

primo decennio di ricerche furono prodotti oltre cento contributi, che spaziano dall'analisi strutturale delle ossa lunghe allo studio biomeccanico delle protesi articolari dell'anca e del ginocchio, dalle indagini sui dispositivi di fissazione delle fratture alle analisi di tessuti molli quali la cartilagine articolare e i dischi intervertebrali [40]. Le prime analisi furono prevalentemente bidimensionali e basate su ipotesi semplificate sulle proprietà dei materiali; solo con il progressivo aumento delle capacità computazionali è stato possibile sviluppare modelli tridimensionali anatomicamente realistici, ottenuti a partire dalle immagini CT o dalla risonanza magnetica [40].

Nei decenni successivi, l'uso dei modelli agli elementi finiti in biomeccanica è cresciuto ulteriormente: il numero di pubblicazioni annue indicizzate su PubMed con la parola chiave "finite element" ha superato le 5000 nel 2025, a fronte di circa 1900 nel 2010 (Figura 2.1) [41]. Questa diffusione nel mondo biomedicale ha spinto la comunità scientifica a ricercare una standardizzazione della documentazione, dei risultati e relativa reportistica [41].

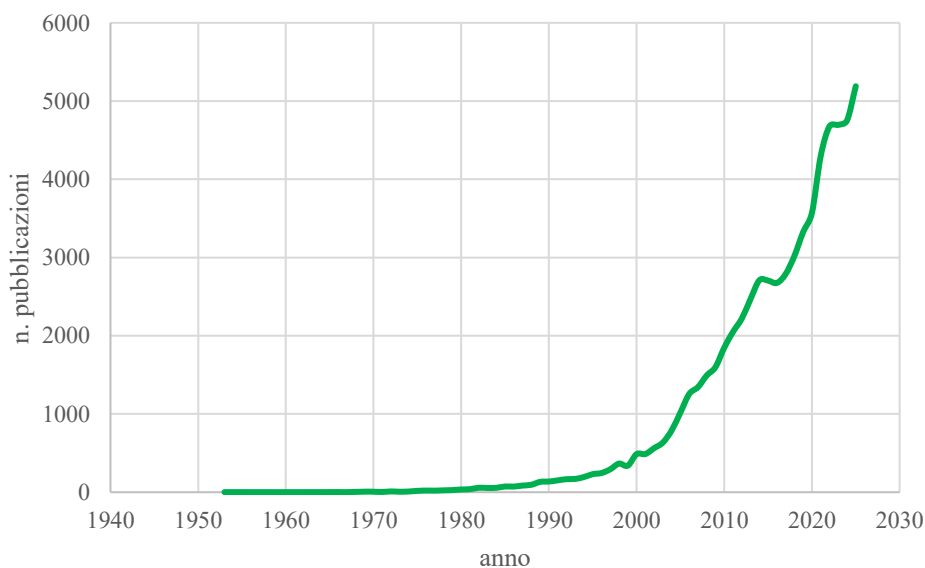


Figura 2.1. Numero di nuove pubblicazioni indicizzate su PubMed per anno, individuate tramite la stringa di ricerca "finite element" (dati aggiornati al 2025).

2.1.2 Fasi operative dell'analisi agli elementi finiti

Il concetto centrale del FEM consiste nel suddividere la struttura o il corpo in esame in un numero finito di sottounità, dette appunto *elementi finiti*, interconnesse in punti discreti chiamati *odi* (Figura 2.2) [37,38]. Questa operazione, denominata *discretizzazione* o *generazione della mesh*, è necessaria affinché il problema, governato da equazioni differenziali di non banale soluzione, possa essere ricondotto a un sistema di equazioni algebriche risolvibili numericamente [37].

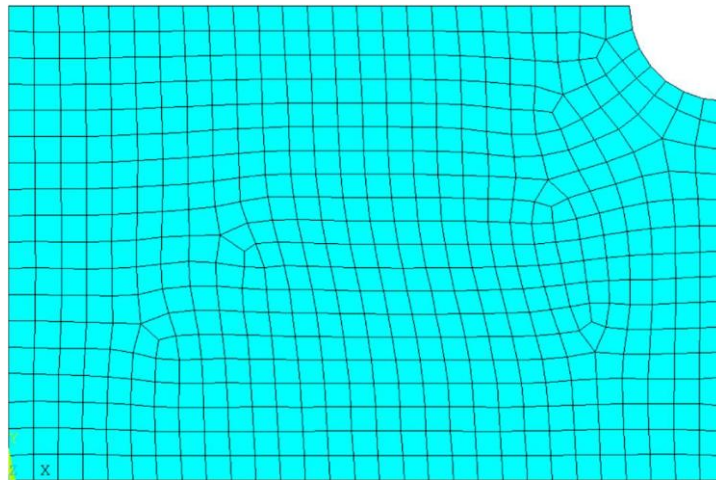


Figura 2.2. Esempio di discretizzazione di un quarto di lastra piana con foro (in alto a destra); si possono notare in figura gli elementi finiti quadrangolari che compongono la mesh [39].

All'interno di ciascun elemento la grandezza fisica di interesse, ad esempio lo spostamento in un problema strutturale, o la temperatura in un problema termico, viene approssimata come combinazione lineare di funzioni matematiche predefinite, dette *funzioni di forma* (in inglese *shape functions*), pesate sui valori assunti dalla grandezza stessa nei nodi dell'elemento (Equazione 2.1) [38]. Poiché il presente lavoro si inserisce nell'ambito dell'analisi strutturale, d'ora in avanti ci si riferirà allo spostamento come grandezza di interesse. Nel caso dello spostamento u in un elemento a n nodi, questa approssimazione assume la forma:

$$u(x, y) \approx N_1(x, y) \cdot u_1 + N_2(x, y) \cdot u_2 + \dots + N_n(x, y) \cdot u_n \quad 2.1$$

dove u_i sono i valori nodali incogniti e N_i sono le funzioni di forma, tipicamente polinomi noti a priori [38]. In base al grado di questi polinomi, si distinguono elementi finiti di primo ordine (lineari), di secondo ordine (quadratici), di terzo

ordine (cubici) e così via (Figura 2.3). Questa formulazione garantisce che la grandezza fisica calcolata sia continua tra elementi adiacenti ai nodi comuni [38].

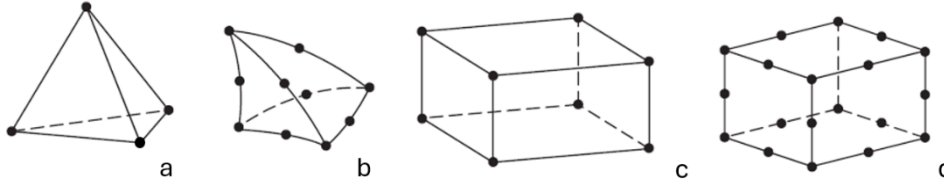


Figura 2.3. Tipologie di elementi finiti solidi: (a) tetraedro lineare a 4 nodi; (b) tetraedro quadratico a 10 nodi; (c) esaedro lineare a 8 nodi; (d) esaedro quadratico a 20 nodi [37].

Per ciascun elemento è possibile ricavare, attraverso gli strumenti della meccanica strutturale, la relazione che lega gli spostamenti nei nodi alle forze applicate nell'elemento tramite la cosiddetta *matrice di rigidezza elementare* (Equazione 2.2) [37]:

$$[k]^e \cdot \{u\}^e = \{f\}^e \quad 2.2$$

dove $\{u\}^e$ è il vettore degli spostamenti nodali dell'elemento, $\{f\}^e$ è il vettore delle forze applicate all'elemento e $[k]^e$ è la matrice di rigidezza elementare, i cui coefficienti dipendono dalla geometria dell'elemento e dalle proprietà del materiale (modulo elastico, coefficiente di Poisson, ecc.). Una volta caratterizzato ogni singolo elemento della struttura in questo modo, si procede con l'assemblaggio delle matrici elementari attraverso una particolare procedura di somma dei contributi di rigidezza degli elementi componenti la mesh chiamata *direct stiffness method*, fino a ottenere la relazione globale, espressa dall'equazione 2.3, che descrive il comportamento dell'intera struttura [37,38]:

$$[K] \cdot \{U\} = \{F\} \quad 2.3$$

Dove $\{U\}$ è il vettore degli spostamenti nodali globali, ovvero i gradi di libertà dell'intera struttura, $\{F\}$ è il vettore delle forze nodali globali e $[K]$ è la matrice di rigidezza globale della struttura. Una volta applicati i vincoli che impediscono alla struttura di muoversi come un corpo rigido, tradotti come condizioni sugli spostamenti nel vettore $\{U\}$ e sulle forze nel vettore $\{F\}$, il sistema di equazioni

ottenuto viene risolto mediante tecniche numeriche, e quindi è possibile calcolare il campo di spostamento approssimato su tutta la struttura. A partire da questi spostamenti si ricavano le grandezze di interesse ingegneristico, quali deformazioni e tensioni [37,38].

Questo processo matematico si traduce, nella pratica, in un flusso di lavoro strutturato, noto come analisi agli elementi finiti o analisi FE (in inglese, *finite element analysis*, FEA). Un'analisi agli elementi finiti si articola convenzionalmente in tre fasi operative, comuni a tutti i principali software di analisi numerica [38,39]:

- *pre-processing*: in questa prima fase vengono definiti tutti i dati di input necessari alla costruzione del modello. Si definiscono la geometria della struttura, il tipo di elemento più adatto alla natura del problema, si genera la mesh, si assegnano le proprietà dei materiali, le condizioni al contorno e i carichi [38]. La qualità del pre-processing è determinante per l'affidabilità dei risultati: le scelte di modellazione dipendono dal giudizio dell'analista e, non essendo controllate dal software, si propagano direttamente nella soluzione [38,39];
- *solution*: in questa fase il software genera automaticamente le matrici di rigidità elementari, le assembla nella matrice globale e risolve il sistema di equazioni risultante, restituendo i valori della grandezza di interesse in tutti i nodi del modello [38]. A seconda della complessità dell'analisi, l'onere computazionale può variare sensibilmente; per questo i principali software mettono a disposizione diversi solutori e strategie di calcolo, adattabili alle esigenze del problema [38,39];
- *postprocessing*: nell'ultima fase i risultati vengono estratti, elaborati e visualizzati. Rientrano in questa fase la visualizzazione della geometria deformata, la mappatura dei campi di tensione e deformazione e l'estrazione di valori in nodi o regioni di interesse. È responsabilità dell'analista valutare criticamente i risultati, verificandone la ragionevolezza fisica e la coerenza con soluzioni di riferimento o dati sperimentali [38,39].

2.2 Generazione di modelli agli elementi finiti di femori da immagini CT

La costruzione di un modello agli elementi finiti (detto anche modello FE) soggetto-specifico del femore prossimale a partire da immagini di tomografia computerizzata (CT) si articola in tre fasi principali:

- segmentazione ed estrazione della geometria superficiale (Figura 2.4a): le immagini CT forniscono informazioni accurate sulla geometria ossea e sulla distribuzione spaziale della densità tissutale [48,49]. Mediante il processo di segmentazione si identificano i voxel della CT riferibili all'osso e si ricostruisce la superficie esterna del femore. L'operazione di segmentazione può essere condotta manualmente o con il supporto di software che implementano algoritmi semiautomatici per facilitare l'identificazione del tessuto osseo, riducendo l'onere per l'operatore e la variabilità del risultato [50]. Il prodotto finale di questa operazione è una rappresentazione tridimensionale della superficie ossea, che costituisce il dominio geometrico del modello FE.
- generazione della mesh (Figura 2.4b): la geometria superficiale precedentemente ottenuta viene discretizzata, tramite software dedicati, in una mesh volumetrica di elementi finiti. La creazione di una mesh adatta a geometrie complesse, come quella del femore, è una fase critica [51]: un confronto sistematico tra diverse metodologie di discretizzazione automatizzata ha evidenziato che l'impiego di elementi tetraedrici di secondo ordine garantisce un buon compromesso tra accuratezza dei risultati e onere computazionale, risultando particolarmente adatto per geometrie irregolari [51,52]. La mesh viene verificata e ottimizzata per garantire un corretto condizionamento numerico del sistema di equazioni, correggendo eventuali distorsioni geometriche degli elementi che potrebbero compromettere l'accuratezza dei risultati [51].
- mappatura delle proprietà dei materiali (Figura 2.4c): per assegnare le proprietà meccaniche dei materiali agli elementi della mesh si utilizza la relazione che vi è tra la densità del tessuto osseo osservata nell'immagine

CT e le sue proprietà elastiche [53,54]. Ciascun punto del volume CT è associato a un valore numerico espresso in unità Hounsfield (HU), misura standardizzata della capacità di un materiale di attenuare i raggi X, normalizzata alle capacità di attenuazione dell'aria e dell'acqua: l'aria, infatti, corrisponde a -1000 HU, l'acqua a 0 HU, mentre il tessuto osseo raggiunge valori molto più elevati, proporzionali alla densità minerale locale. Tramite la calibrazione delle immagini CT con dei campioni di riferimento a densità minerale nota, i valori di HU vengono convertiti in densità minerale (ρ_{QCT}). A partire da questa grandezza, nel corso degli anni diversi gruppi di ricerca hanno sviluppato proprie relazioni numeriche per ricavare infine il modulo di Young del tessuto osseo per ciascun elemento finito della mesh: alcuni hanno convertito direttamente ρ_{QCT} in modulo di Young, altri hanno introdotto passaggi intermedi attraverso definizioni di densità correlate, con approcci e parametri spesso molto diversi tra loro [55].

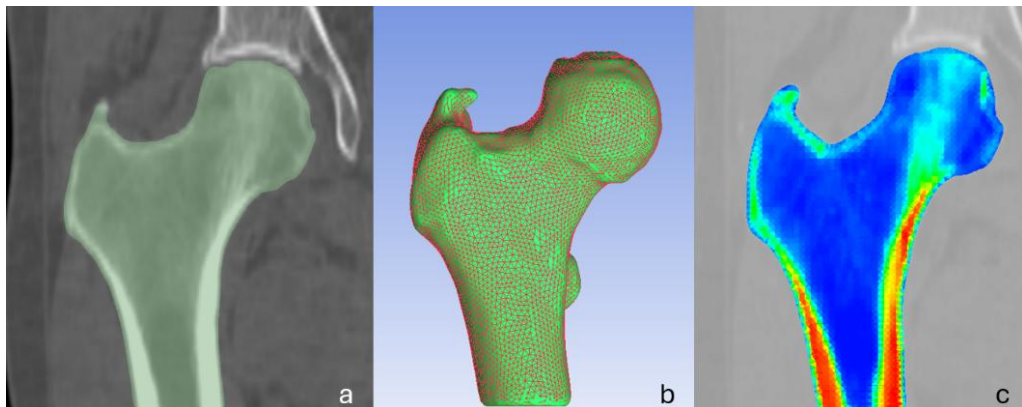


Figura 2.4. Fasi per la generazione di un modello FE del femore a partire dalle immagini CT: (a) segmentazione dell'osso dalle scansioni CT; (b) generazione della mesh volumetrica del modello tridimensionale; (c) mappatura delle proprietà materiali sulla base dei valori di unità Hounsfield.

2.3 Stato dell'arte delle analisi agli elementi finiti per la frattura patologica del femore metastatico

L'utilizzo delle analisi FE per la valutazione del rischio di frattura nel femore metastatico risale ai primi anni Novanta: già allora Cheal *et al.* elaborarono modelli FE costruiti su femori cadaverici con difetti simulati nel collo femorale che permisero di verificare la capacità dei modelli FE di predire la riduzione di

resistenza alla frattura in presenza di lesioni metastatiche [34,56]. Da allora la letteratura si è notevolmente ampliata e ha affrontato in modo sistematico componenti del problema tra loro strettamente connesse: la descrizione costitutiva del tessuto osseo e delle lesioni, la definizione delle condizioni al contorno e la scelta dei criteri di frattura [57].

Per quanto riguarda le leggi costitutive dei materiali, la maggior parte degli studi ha adottato un modello elastico lineare, data la sua semplicità di implementazione e la sufficiente accuratezza dei risultati [57]. Tanck *et al.* ed Eggermont *et al.* hanno invece utilizzato modelli con leggi costitutive non lineari, nei quali le proprietà elastiche del tessuto vengono modificate progressivamente nel corso della simulazione [58,59]. Questi modelli simulano in modo più fedele la risposta del tessuto a carichi elevati, ma risultano significativamente più onerosi sia sul piano implementativo sia su quello computazionale rispetto ai modelli lineari [58,59]. Falcinelli *et al.* hanno recentemente proposto modelli con equazioni costitutive ancora più complesse, che adoperano leggi derivate dalla teoria della poroelasticità del tessuto osseo di Biot e Cowin [60,61] applicate sia al tessuto osseo sano sia al tessuto metastatico e introducono una transizione graduale delle proprietà all'interfaccia tra osso sano e lesione per tenere conto dell'interazione biomeccanica tra i due tessuti [62,63]. La descrizione strutturale e l'implementazione computazionale delle lesioni metastatiche sono tra gli aspetti tuttora più affrontati: per le lesioni litiche spesso si ricorre a una semplice riduzione locale delle proprietà meccaniche del materiale [58] oppure a modelli che considerano le dimensioni della lesione e la sua natura porosa [62,63]. Per le lesioni blastiche e miste, la letteratura è meno estesa: è stato tuttavia dimostrato che, nonostante l'apparente incremento di densità ossea, le proprietà meccaniche risultano comunque inferiori rispetto all'osso sano e che, nelle lesioni miste, la resistenza è prevalentemente governata dalla componente litica [64].

La definizione delle condizioni al contorno nelle analisi FE costituisce uno dei nodi metodologici più discussi, poiché le scelte adottate influenzano direttamente i risultati delle simulazioni.

Lo scenario più frequentemente utilizzato è quello di *leg stance*, approssimante la condizione del paziente in piedi: il femore, o più spesso la sua metà prossimale, viene vincolato distalmente mediante un incastro (Figura 2.5a) o con molle ad alta rigidezza (Figura 2.5b), mentre il carico è applicato sulla testa femorale [56,58,59,62,65]. Estendendo il modello all'intero femore, i risultati si sono dimostrati più coerenti con le misure sperimentali [66,67].

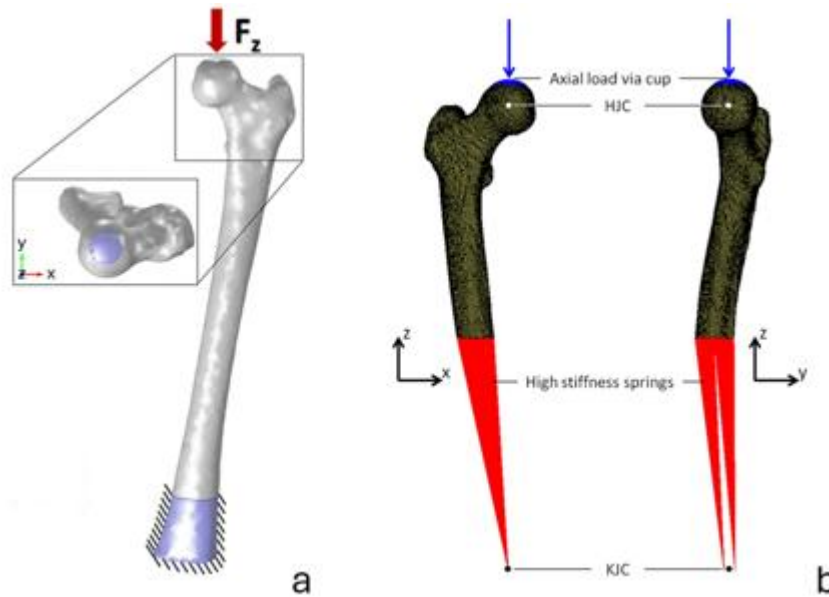


Figura 2.5. Esempi di condizioni al contorno per la simulazione della configurazione di *leg stance*: (a) carico assiale F_z applicato sulla testa femorale e vincolo di incastro alla sezione distale della diafisi [62]; (b) carico assiale applicato tramite la coppa acetabolare al centro dell'articolazione dell'anca e vincolo al ginocchio realizzato mediante molle ad alta rigidezza convergenti al centro dell'articolazione del ginocchio [59].

Il carico alla testa femorale è stato in alcuni casi applicato a un singolo nodo della mesh, scelto il più possibile vicino al centro della testa femorale [66]; più frequentemente è stato applicato distribuendolo su una calotta di elementi alla sommità della testa, simulando il contatto articolare [62,65]. L'entità di tale carico è stata definita in modi diversi: come valore arbitrario inferiore al carico di frattura, come multiplo del peso corporeo [59], oppure ricavandola da misure di *analisi della camminata* [67]. In alternativa alla forza, Eggermont *et al.* e Falcinelli *et al.* hanno applicato uno spostamento incrementale, sempre tramite una coppa o un insieme di elementi conformi alla superficie della testa femorale [59,63]. La direzione di tali carichi è stata spesso determinata dai dati raccolti da Bergmann e colleghi, tramite protesi d'anca strumentate, durante attività fisiologiche e quotidiane [68,69]; tale

dataset è divenuto un riferimento ampiamente condiviso, adottato esplicitamente in numerosi lavori successivi [58,67,70].

Alcuni studi recenti hanno esplorato condizioni al contorno alternative, per ottenere una rappresentazione più fedele delle condizioni di carico fisiologiche. In particolare, Johnson *et al.* hanno integrato la forza di contatto articolare alla testa femorale con i carichi delle principali strutture muscolari e fasciali con inserzione sul femore (abduktore, tensore della fascia lata prossimale e distale, tratto ilio-tibiale prossimale e distale, vasto laterale e vasto mediale) applicati come forze concentrate nei nodi superficiali disposti nei rispettivi siti di inserzione. [70]. Gli stessi autori hanno inoltre esplorato scenari di carico alternativi al caso di *leg stance*: ad esempio la torsione, associata a movimenti come alzarsi dal letto o da una sedia a rotelle, e la caduta laterale, ampliando così il quadro delle condizioni al contorno analizzabili per la valutazione del rischio di frattura nel femore metastatico [70,71].

La validazione delle analisi FE per il rischio di frattura in caso di femori metastatici è stata spesso condotta in parallelo ad analisi sperimentali su campioni *ex vivo*, confrontando i risultati delle simulazioni con i dati empirici ottenuti su femori con lesioni reali o simulate, per i quali erano disponibili immagini CT [58,65,71]. In letteratura, vari parametri sono stati considerati come indicatori del rischio di frattura: il carico di rottura assoluto [58], le deformazioni (sia locali che principali) [62,70], i carichi di rottura normalizzati al peso corporeo [59,67] e la densità di energia di deformazione [62]. La valutazione della bontà predittiva delle analisi FE e dei parametri impiegati come indicatori del rischio di frattura è stata effettuata mediante diversi metodi statistici: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) [59,72], test statistici (test di Student, test di Pearson, test di McNemar) [59,66,67], diagrammi di Bland-Altman [65,70,71], coefficienti di correlazione e regressione [65,70,71] e RMSE [71].

2.4 Stato dell'arte delle tecniche di simulazione del pattern di frattura in analisi agli elementi finiti del femore

Le analisi FE sviluppate in letteratura per stimare il carico di frattura o la distribuzione di tensioni e deformazioni nel femore si sono a lungo concentrate solo sull'identificazione del punto di innesco della frattura: la propagazione della cricca attraverso l'osso e, con essa, la morfologia finale del pattern di frattura non venivano simulate. L'interesse clinico ed ingegneristico per la morfologia della frattura del femore ha progressivamente motivato l'adozione di diverse tecniche di simulazione della propagazione di cricche, mutate dai metodi computazionali elaborati per la meccanica strutturale e applicate ad analisi FE, capaci di simulare l'intero processo di frattura nel femore. Tali simulazioni della cricca sono state applicate fino a tempi recenti solo a femori sani, non metastatici.

In questo contesto le metodologie principali di simulazione della propagazione della frattura femorale affermatesi nella letteratura scientifica sono tre:

- XFEM (eXtended Finite Element Method) (Figura 2.6a): la frattura non è vincolata a seguire i bordi degli elementi della mesh, ma può propagarsi attraverso di essi senza che la mesh debba essere rigenerata durante la simulazione. Questo è possibile aggiungendo delle funzioni aggiuntive alle funzioni di forma degli elementi interessati dal percorso della frattura, introducendo discontinuità nel campo degli spostamenti. È l'approccio concettualmente più vicino alla meccanica della frattura classica [73,74];
- CDM (Continuum Damage Mechanics) (Figura 2.6b): la frattura non è trattata come una geometria esplicita, ma si ottiene degradando le proprietà dei materiali nel corso della simulazione. In particolare, si introduce nella legge costitutiva una variabile di danno che, crescendo con il procedere della simulazione, riduce progressivamente la rigidità locale degli elementi della mesh fino ad annullarla. La cricca emerge visivamente come la regione del modello in cui la variabile di danno ha raggiunto il suo valore massimo [75,76]. È un approccio che richiede particolari accortezze in quanto risulta fortemente dipendente dalla tipologia della mesh impiegata e dalla dimensione degli elementi finiti che la compongono [76,77];

- *element killing* (Figura 2.6c): risulta essere l'approccio più semplice da implementare computazionalmente, e dal punto di vista matematico costituisce un caso limite della metodologia CDM, in cui il danno passa istantaneamente da nullo a critico, senza una fase intermedia di indebolimento progressivo. Infatti, quando la deformazione o la tensione in un elemento della mesh supera una soglia critica precedentemente definita, il modulo di Young dell'elemento viene ridotto a un valore trascurabile e i risultati associati all'elemento vengono azzerati. La zona di elementi disattivati, che si espande passo dopo passo durante la simulazione, rappresenta il percorso della frattura [78].



Figura 2.6. Esempi di simulazione del pattern di frattura nel femore con le tre metodologie descritte: (a) XFEM, con cricca rappresentata come discontinuità nella mesh (dettaglio nel riquadro) [82]; (b) CDM, con zona di danno e disgregazione degli elementi nella regione di frattura [79]; (c) *element killing* con elementi disattivati (in grigio) in corrispondenza della regione di rottura [87].

Una delle prime applicazioni in letteratura di un'analisi FE con propagazione della frattura su un femore risale al 2013 ed è dovuta ad Hambli e Allaoui, che sviluppano una procedura basata sulla metodologia CDM. Dalle analisi svolte su dieci femori si ottiene un'elevata correlazione tra le curve forza-spostamento simulate e quelle misurate tramite prove sperimentali ($R^2 = 0.94$) [79].

Nel 2014 Ali *et al.* sono tra i primi ad impiegare la metodologia XFEM nell'analisi del rischio di frattura del femore, e validano i risultati su femori cadaverici. Le analisi riproducono pattern di frattura del collo coerenti con quelli osservati sperimentalmente, ma sottostimano il carico di frattura di circa il 50% rispetto ai valori misurati [80].

Nel 2015 Miles *et al.* applicano la tecnica dell'*element killing* allo studio delle fratture periprotetichesche del femore conseguenti a interventi di artroplastica d'anca con protesi non cementate [81].

Uno studio comparativo condotto nel 2018 da Marco *et al.* raccoglie tutte queste metodologie insieme ad alcune varianti, di fatto evoluzioni e derivazioni delle tre principali, confrontandole in configurazione di *leg stance* [82]. I risultati indicano che la degradazione delle proprietà degli elementi, applicata tramite analisi incrementali successive, è la tecnica più efficace, in quanto caratterizzata da minori criticità computazionali e da una maggiore accuratezza dei risultati. La tecnica così individuata viene poi applicata ad ulteriori condizioni di interesse clinico, come la caduta laterale e l'osteoporosi, ottenendo in tutti i casi un buon riscontro con i pattern di frattura sperimentali [82]. In uno studio successivo gli stessi autori applicano questa tecnica a due femori cadaverici in condizione di *leg stance*, ottenendo errori relativi sul carico di rottura del 9% e 15% rispetto alle prove sperimentali [83].

Nel 2021 Gustafsson *et al.* adottano un'evoluzione dell'XFEM, denominata PUFEM, che consente di simulare percorsi di frattura estesi superando i limiti computazionali dell'XFEM [84]. Sono inoltre tra i primi ad impiegare tale tecnica su mesh di femore le cui proprietà materiali derivano dalla mappatura di immagini CT. Il metodo richiede la definizione di diversi parametri legati alla legge di danneggiamento che gli autori calcolano, ipotizzano o ricavano dalla letteratura. Utilizzando due femori, ottengono un buon accordo tra i pattern di frattura simulati e sperimentali, con errori sul carico di frattura dell'1% e del 5% [84].

Nel 2022, Cui *et al.* confrontano la metodologia XFEM con la procedura di *element killing* definita da Marco *et al.* nel 2018, incrementando progressivamente l'entità del carico e validando i risultati mediante prove meccaniche di frattura su un femore composito. Lo studio conferma la superiorità dell'*element killing* rispetto all'XFEM: il primo presenta un errore relativo sul carico di frattura del 3,4%, a fronte del 10,2% dell'XFEM [85].

Sulla scorta dei risultati maturati nella letteratura, più recentemente la procedura di *element killing* viene impiegata da Petrucci *et al.* nel 2025 per simulare le fratture

intraoperatorie durante l'impianto degli steli femorali di protesi d'anca [86]. Il medesimo approccio viene adottato da Bentivoglio *et al.* nel 2026, che per primi applicano l'*element killing* a femori affetti da metastasi litiche; il metodo viene validato rispetto agli esiti clinici reali di 24 pazienti, che vengono stratificati in alto e basso rischio di frattura imminente con una sensibilità superiore al 90% e una specificità intorno all'80% [87].

2.5 Obiettivi della tesi

Le analisi FE per la valutazione del rischio di frattura nel femore metastatico svolgono tipicamente le analisi considerando un'unica condizione di carico; anche quando più scenari sono simulati, viene utilizzata una singola orientazione del carico per scenario. Tale assunzione trascura la variabilità della direzione della forza risultante all'anca, che, durante le attività quotidiane, si distribuisce entro un ventaglio di orientazioni anziché agire lungo una singola direzione.

Il presente lavoro di tesi si propone di superare tale limite elaborando una metodologia che incroci il ventaglio di direzioni di carico ricavato dai dati in vivo di Bergmann *et al.* con le simulazioni FE lineari di Bentivoglio *et al.*, così da associare a ciascun task motorio una percentuale di rischio di frattura. Tali contributi verranno poi ponderati in base alla frequenza con cui i singoli task motori vengono effettivamente svolti, per stimare un rischio di frattura complessivo.

3 Materiali e metodi

Il presente capitolo descrive i materiali e i metodi impiegati per lo svolgimento del progetto di tesi, ed è organizzato in due sezioni principali. Nella sezione materiali vengono presentati gli elementi di partenza utilizzati per lo svolgimento del lavoro: i pazienti e i codici per l'esecuzione delle simulazioni, estratti entrambi da Bentivoglio *et al.* [87], ed il database di carichi articolari *in vivo* relativi alle principali attività motorie quotidiane [88]. Nella sezione metodi viene invece descritto il lavoro svolto nell'ambito della presente tesi: la generazione dei modelli FE dei due femori, la prova di sensibilità per valutare l'effetto della meshatura sui risultati delle simulazioni FE, e la modifica del codice di simulazione di Bentivoglio *et al.* per consentire l'applicazione del carico in direzioni diverse sulla testa del femore. Vengono inoltre presentate l'analisi del database da cui sono stati ottenuti i dati necessari sulle attività motorie, con relativa estrazione e pulizia delle attività motorie di interesse, e la definizione della campagna di simulazioni svolta su entrambi i pazienti, dalla quale sono stati ricavati gli indici rappresentativi del rischio di frattura per ciascun task motorio considerato. Infine, integrando tali indici con le frequenze di svolgimento dei task riportate nella letteratura scientifica, è stato calcolato un indice complessivo del rischio di frattura per i due pazienti.

3.1 Materiali

3.1.1 Selezione dei casi di studio

Per l'applicazione del metodo proposto in questo lavoro di tesi, sono stati utilizzati i dati di due pazienti tratti dalla coorte analizzata da Bentivoglio *et al.* [87], identificati nell'articolo originale come P06 e P18. La scelta di questi due casi è motivata dalla volontà di testare la procedura elaborata su due pazienti con esiti clinici differenti, per valutare la capacità discriminante. Entrambi i pazienti presentano un punteggio di Mirels pari a 10, e sono quindi clinicamente classificati come ad alto rischio di frattura imminente.

Il paziente P06 ha subito una frattura patologica 44 giorni dopo l'acquisizione delle immagini CT, e rientra quindi nel gruppo dei fratturati; il paziente P18 è stato invece sottoposto a intervento chirurgico 137 giorni dopo la scansione CT, ed è stato quindi classificato da Bentivoglio *et al.* come non fratturato. Per semplicità di notazione, nel seguito della trattazione il paziente P06 verrà indicato come paziente fratturato (in inglese *fractured patient*, FP), mentre il paziente P18 verrà indicato come paziente non fratturato (in inglese *non-fractured patient*, NFP).

Nelle immagini CT di entrambi i pazienti era visibile solo la porzione prossimale del femore metastatico (lato sinistro in entrambi i casi). In Figura 3.1 sono riportate le immagini CT utilizzate per la generazione dei modelli FE: nel caso del FP (Figura 3.1a), la lesione osteolitica coinvolge sia il collo che la testa femorale, che risultano quasi completamente cavi a causa della marcata rarefazione dell'osso trabecolare; nel caso del NFP (Figura 3.1b), la lesione si estende dal collo femorale fino alla regione intertrocanterica.



Figura 3.1. Immagini CT del femore prossimale dei pazienti adottati: (a) paziente fratturato (FP), con lesione osteolitica che coinvolge testa e collo femorale, con marcata cavitazione della testa; (b) paziente non fratturato (NFP), con lesione osteolitica estesa dal collo femorale alla regione intertrocanterica.

Le principali caratteristiche anagrafiche, fisiche e cliniche dei due pazienti, così come riportate in [87], sono riassunte in Tabella 3.1.

Tabella 3.1. Caratteristiche anagrafiche, fisiche e cliniche dei pazienti adottati per il presente lavoro di tesi.

	FP (P06)	NFP (P18)
Sesso	F	F
Età (anni)	68	54
Massa corporea (kg)	92	93
Visibilità femore (CT)	Prossimale	Prossimale
Lato	Sinistro	Sinistro
Sede della metastasi	Testa e collo femorale	Collo femorale e regione intertrocanterica
Punteggio di Mirels	10	10
Esito clinico	Frattura	Chirurgia
Follow-up (giorni)	44	137

3.1.2 Architettura iniziale delle simulazioni FE

La procedura di simulazione sviluppata da Bentivoglio *et al.* è implementata in Ansys Mechanical APDL.

Nel modello viene definito un sistema di coordinate locale costruito a partire da tre punti notevoli (Figura 3.2):

- centro della testa femorale (in inglese *femoral head* o FH);
- centro di rotazione del ginocchio (in inglese *knee center* o KC), stimato a partire dalla coorte HFValid [89] nel caso di femore prossimale [87];
- punto ausiliario ottenuto traslando FH di 10 mm lungo l'asse X globale (sistema di riferimento dell'immagine CT), positivo verso il lato sinistro del corpo (in inglese *auxiliary point*, AP).

Sulla base di questi tre punti sono definiti gli assi del sistema di riferimento locale (Figura 3.2a-b):

- asse X: orientato lungo la retta congiungente FH e KC, positivo verso il ginocchio;

- asse Y: perpendicolare all'asse X e giacente nel piano ausiliario definito dai tre punti notevoli, positivo verso il lato destro del corpo;
- asse Z: definito come prodotto vettoriale degli assi X e Y.

Le condizioni al contorno del modello comprendono un vincolo di incastro e un carico di forza (Figura 3.2c). Il vincolo di incastro viene assegnato ai nodi appartenenti alla sezione distale del femore, individuati come quelli compresi in una fascia di 10 mm a partire dal nodo più distale; a tali nodi vengono quindi bloccati tutti i gradi di libertà.

Il carico viene applicato tramite un *multi-point constraint* (MPC) tra un nodo creato *ad hoc* nella mesh (definito in APDL come *remote point*) e una selezione di nodi della testa femorale, la cui configurazione può essere paragonata, concettualmente, ad un paracadute: il *remote point*, unico punto a cui viene effettivamente applicato il carico, corrisponde all'imbragatura, mentre la porzione di superficie della testa su cui il carico viene distribuito corrisponde alla calotta; la distanza tra il *remote point* e la calotta è vincolata dal MPC come se i nodi fossero connessi da travi rigide.

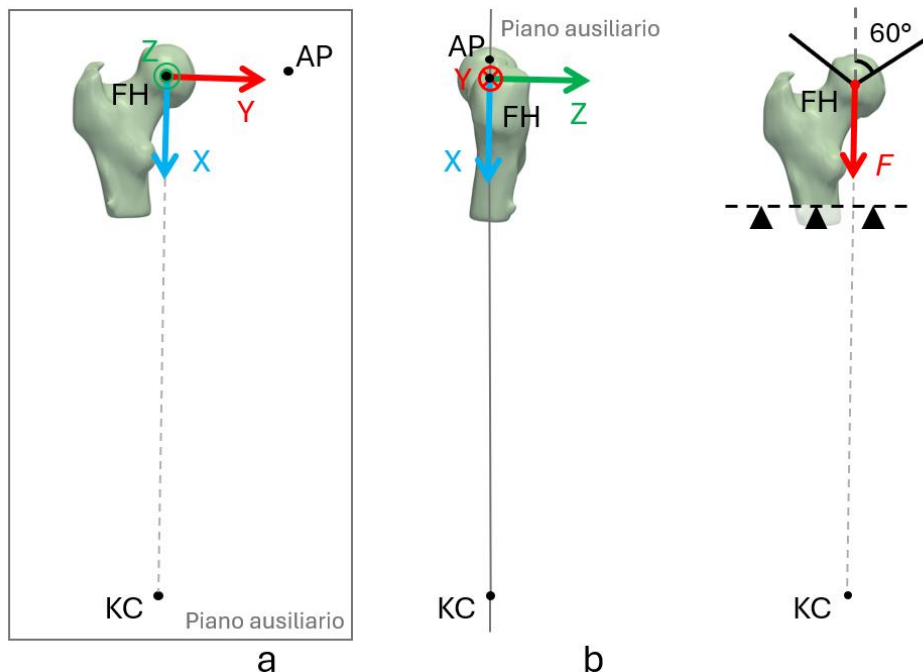


Figura 3.2. Sistema di riferimento locale del femore (a, b) e condizioni al contorno del modello FE (c). Assi X, Y, Z definiti dai punti FH, KC e AP; vincolo di incastro alla sezione distale e carico F applicato in FH entro un cono di semiapertura di 60°.

Il *remote point* è posto in FH ed è collegato ai nodi della superficie della testa femorale compresi entro un cono di semiapertura di 60° rispetto all'asse verticale delle immagini CT (Figura 3.2c). In questo modo, il carico viene distribuito su un'ampia porzione della testa femorale, evitando concentrazioni di tensione. Il carico è applicato lungo l'asse X locale.

La tecnica dell'*element killing* viene implementata mediante un ciclo adattivo di carico incrementale, secondo lo schema di Figura 3.3. Ad ogni iterazione, le deformazioni principali di trazione e compressione vengono confrontate rispettivamente con le soglie TENS=0,0073 e COMPR=0,0104 [90]. Se nessun elemento supera tali soglie, la forza viene riscalata dividendola per il maggiore tra i rapporti delle massime deformazioni principali (in modulo) in tensione e in compressione e i rispettivi valori di soglia, in modo tale che, al carico successivo, almeno un elemento raggiunga la rottura. Se uno o più elementi hanno tensioni principali che superano almeno una delle soglie TENS o COMPR, tali elementi vengono disattivati con il comando EKILL e il carico è mantenuto costante finché non vi sono più elementi da disattivare; solo allora si procede a un nuovo incremento del carico. Il valore di carico a cui viene disattivato il primo elemento è definito come la forza di innesco della frattura (I). Il processo continua finché non si ottiene il moto rigido della testa del femore; il valore a cui si verifica il moto rigido è identificato come la forza di rottura del femore (F). Entrambe le forze sono espresse in Newton.

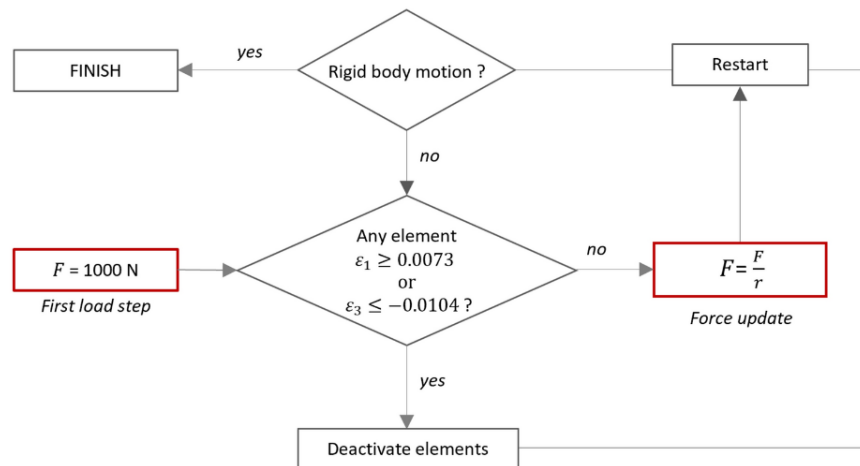


Figura 3.3. Diagramma di flusso del ciclo adattivo di carico implementato. [87]

3.1.3 Il database OrthoLoad

OrthoLoad [88] è un database pubblico e gratuito sviluppato dal Julius Wolff Institute e dall'ospedale universitario Charité di Berlino che raccoglie i carichi articolari misurati *in vivo* mediante protesi ortopediche strumentate. A partire dagli anni '80, il gruppo di ricerca berlinese ha progettato e impiantato protesi dotate di sensori e trasmettitori telemetrici per diverse articolazioni (anca, ginocchio, spalla, vertebre e fissatori spinali), raccogliendo nel tempo una delle più estese basi di dati al mondo sui carichi articolari in vivo. Il database, organizzato in dataset distinti per tipo di impianto protesico, consente di selezionare il paziente, l'attività (*task motorio*) e la singola prova (*trial*), e, per ciascuna prova, permette di scaricare un video sincronizzato (che mostra il paziente durante l'esercizio, il diagramma forza-tempo e l'evoluzione delle componenti della forza) e un file testuale contenente le misurazioni della forza nel tempo e le informazioni antropometriche del paziente, tra cui il peso corporeo. Le forze sono espresse in Newton e riferite rispetto a sistemi di riferimento anatomici, la cui definizione varia a seconda del dataset considerato.

Per la definizione delle condizioni al contorno utilizzate nelle successive simulazioni agli elementi finiti del presente lavoro di tesi è stato utilizzato il dataset Hip Joint, che comprende dati relativi a impianti di protesi d'anca impiantati tra il 1988 e il 1997 [68,69,88]. In tale dataset, le forze sono espresse in un sistema di riferimento anatomico solidale al femore, con l'asse Z diretto lungo l'asse femorale con verso positivo craniale, l'asse X in direzione medio-laterale (positivo mediale) e l'asse Y in direzione antero-posteriore (positivo anteriore). Per convenzione, tutti i dati sono riportati con riferimento a un femore sinistro: nel caso di paziente con protesi nel femore destro, i dati sono specchiati.

3.2 Metodi

3.2.1 Generazione dei modelli agli elementi finiti dei pazienti

Per la generazione dei modelli FE dei femori dei due pazienti (FP e NFP) è stata seguita la medesima procedura adottata da Bentivoglio *et al.* [87]. Non è stata però

eseguita la fase di segmentazione: si è infatti partiti direttamente dalle geometrie dei due femori in formato STL già segmentate.

Per entrambi i femori, la mesh è stata generata in due fasi successive. Prima, in Ansys ICEM CFD (release 2023 R2, ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) è stata creata una mesh tetraedrica lineare a 4 nodi, con dimensione massima degli elementi pari a 2 mm, utilizzando l'algoritmo Octree, adatto alla meshatura di geometrie complesse. Successivamente, in Ansys Mechanical APDL (release 2023 R2, ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) sono stati aggiunti ad ogni elemento i 6 nodi intermedi (*midside nodes*) necessari per convertire la mesh in elementi tetraedrici quadratici a 10 nodi (SOLID187).

Il tessuto osseo è stato modellato come un materiale eterogeneo, isotropico, lineare elastico: le relative proprietà meccaniche sono state assegnate tramite il software Bonemat (versione 3.2, build 903, BIC-RIT, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italia), utilizzando le relazioni densità-modulo elastico riportate in letteratura [91]. Dapprima i valori di unità Hounsfield (HU) delle immagini CT sono state convertite in densità minerale ossea equivalente (ρ_{QCT}) (Equazione 3.1):

$$\rho_{QCT} = a + b \cdot HU \quad 3.1$$

dove i coefficienti a e b , derivati dalla calibrazione paziente-specifica, risultano differenti per i due pazienti [92]. Il valore di ρ_{QCT} è stato quindi convertito in densità minerale residua (ρ_{ash}) (Equazione 3.2) e, successivamente, nel modulo elastico E (Equazione 3.3) [90]:

$$\rho_{ash} = 0.079 + 0.8772 \cdot \rho_{QCT} \quad 3.2$$

$$E = 14664 \cdot \rho_{ash}^{1.49} \quad 3.3$$

3.2.2 Analisi di sensitività

Il metodo dell'*element killing* per la simulazione della frattura presenta una nota dipendenza dalla discretizzazione del modello [77,84]: la disattivazione di un

elemento e la conseguente redistribuzione delle tensioni sugli elementi vicini possono infatti essere influenzate in modo significativo dall'orientazione e dalla disposizione degli elementi della mesh rispetto alla geometria del femore e al carico applicato. Risulta pertanto necessario verificare quanto i risultati delle simulazioni siano sensibili a tale dipendenza.

Per l'analisi di sensitività è stato considerato il paziente non fratturato (NFP). Sono state generate 33 mesh alternative, ciascuna ottenuta applicando alla geometria di partenza una rotazione, semplice o composta, attorno agli assi del sistema di riferimento della scansione CT, con angoli e sequenze differenti (Figura 3.4). La rotazione inversa è stata poi applicata alle mesh ottenute al fine di riallinearle all'immagine CT ed eseguire la mappatura dei materiali.

Per quantificare la variazione introdotta dalla rotazione è stato definito il parametro ΔElem , calcolato come differenza, in valore assoluto, tra il numero di elementi della mesh standard (ottenuta senza alcuna rotazione della geometria) e il numero di elementi di ciascuna mesh ruotata (Equazione 3.4):

$$\Delta\text{Elem} = |\text{Elem}_{\text{reference}} - \text{Elem}_{\text{different orientation}}| \quad 3.4$$

dove $\text{Elem}_{\text{reference}}$ ed $\text{Elem}_{\text{different orientation}}$ rappresentano rispettivamente il numero di elementi della mesh di riferimento e della mesh generata a partire dalla geometria ruotata.

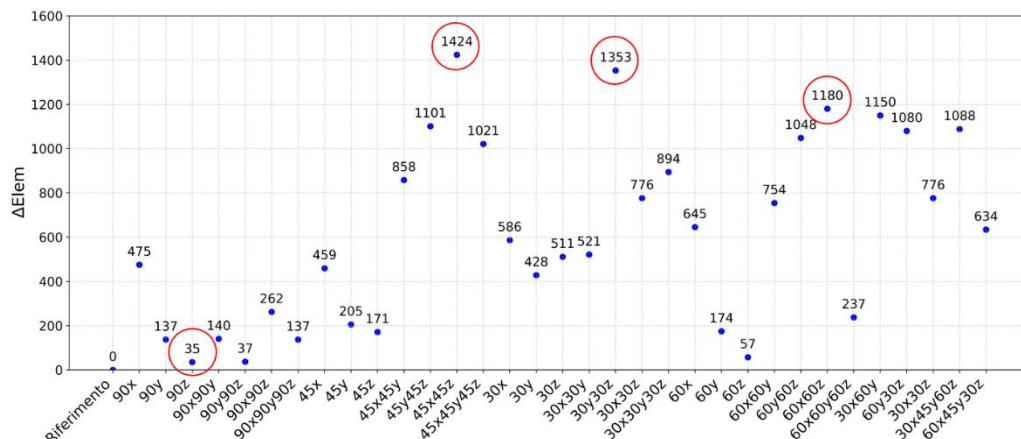


Figura 3.4. Differenza nel numero di elementi tra la mesh di riferimento e le 33 mesh generate variando l'orientazione della geometria. Il nome attribuito a ciascuna mesh riporta la sequenza di rotazioni applicate attorno ai singoli assi. Le mesh cerchiare in rosso sono quelle utilizzate nell'analisi di sensitività.

Tra le 33 mesh generate, sono stati selezionati i tre casi caratterizzati dal valore di $\Delta Elem$ più elevato, ritenuti rappresentativi delle condizioni di massima discrepanza rispetto alla mesh standard, e la mesh con il valore di $\Delta Elem$ più basso, così da non restringere l'analisi alle sole configurazioni ad alto $\Delta Elem$ (Figura 3.4). Le mesh selezionate per l'analisi di sensibilità sono quindi le seguenti:

- 45x45z: $\Delta Elem = 1424$. Rotazione di 45° attorno all'asse X e successiva rotazione di 45° attorno all'asse Z;
- 30y30z: $\Delta Elem = 1353$. Rotazione di 30° attorno all'asse Y e successiva rotazione di 30° attorno all'asse Z;
- 60x60z: $\Delta Elem = 1180$. Rotazione di 60° attorno all'asse X e successiva rotazione di 60° attorno all'asse Z;
- 90z: $\Delta Elem = 35$. Rotazione di 90° attorno all'asse Z.

Per ciascuna delle quattro mesh selezionate sono state eseguite le simulazioni FE secondo la procedura descritta nei paragrafi precedenti, utilizzando come parametri di confronto la forza di innesco della frattura (I) e la forza di rottura finale del femore (F).

3.2.3 Analisi dei task motori e stima delle frequenze giornaliere

Al fine di selezionare le attività con le condizioni di carico più gravose per il femore, si è fatto riferimento a due lavori di Cristofolini *et al.* [93,94], in cui vengono definite storie di carico per prove a fatica su protesi d'anca cementate e si identificano i task motori quotidiani più gravosi in termini di forza di contatto all'anca.

Di conseguenza, sono stati considerati i seguenti 10 task motori:

- entrata e uscita dalla vasca da bagno (*bath tub entry and exit*);
- ingresso in automobile (*car entry*);
- uscita dall'automobile (*car exit*);
- corsa (*running*);
- alzata (*sit to stand*);
- salita e discesa delle scale (*stair climbing and descending*);

- seduta (*stand to sit*);
- stazione eretta (*standing*);
- inciampo (*stumbling*);
- camminata (*walking*).

I task motori selezionati sono stati ricercati nel database OrthoLoad, selezionando i dati sperimentali acquisiti, raccolti nel dataset Hip Joint. Al fine di tenere conto della variabilità intersoggetto nell'esecuzione dei task motori, per ciascuna attività è stato considerato un campione adeguato di pazienti disponibili presenti nel database. Il dettaglio del numero di pazienti considerati per ogni task motorio è riportato nella Tabella 3.2.

I task motori elencati non vengono compiuti con la medesima frequenza nell'arco della giornata di un paziente: attività come la camminata o la stazione eretta occupano una frazione di tempo considerevolmente maggiore rispetto ad attività come l'entrata in automobile o l'inciampo. È stata quindi condotta una ricerca in letteratura volta a reperire stime quantitative della frequenza temporale dei task motori. Tra questi, Morlock *et al.* [95] e Wimmer *et al.* [96] hanno coinvolto, rispettivamente, 31 pazienti portatori di protesi d'anca e 32 portatori di protesi di ginocchio.

Sono stati inoltre considerati studi in cui sensori indossabili sono stati utilizzati per monitorare lavoratori con profili occupazionali diversificati, al fine di ottenere stime per le attività non coperte dai dati su pazienti ortopedici [97–101]. Attraverso una sintesi dei valori riportati negli studi considerati, sono stati definiti i pesi percentuali associati a ciascun task motorio, indicati con $\text{freq\%}_{\text{task}}$, riportati in dettaglio nella Tabella 3.2. Si precisa che tali pesi, ottenuti dalla sintesi degli articoli considerati, si riferiscono alla sola frazione di tempo dedicata ai task motori attivi, escludendo le attività di seduta e di riposo in modo continuativo, che non rientrano tra i task simulati. Per alcune attività, la cui frequenza non è esplicitamente riportata in letteratura, è stata effettuata una stima autonoma.

Tali pesi percentuali sono stati applicati identicamente a entrambi i pazienti, ipotizzando lo stesso stile di vita, e sono stati utilizzati nelle analisi descritte nel

paragrafo seguente: tale assunzione ha consentito di confrontare i risultati finali isolando il solo contributo delle caratteristiche biomeccaniche individuali.

Tabella 3.2. Numero di pazienti nel database OrthoLoad considerati e pesi percentuali di frequenza giornaliera per ciascuno dei 10 task motori selezionati, la maggior parte dei quali stimata mediante sintesi dei dati disponibili in letteratura.

Task motorio	n. di pazienti considerati	freq[%]_{task}	Refs.
Entrata e uscita dalla vasca da bagno	2	4	/
Ingresso in automobile	6	3	/
Uscita dall'automobile	6	3	/
Corsa	7	2	[97–99]
Alzata	3	8	[95,96,98,100]
Salita e discesa delle scale	29	5	[95–101]
Seduta	3	8	[95,96,98,100]
Stazione eretta	31	45	[95–101]
Inciampo	4	1	/
Camminata	60	21	[95–101]

Per ciascun task motorio in OrthoLoad, l'analisi ha riguardato le seguenti grandezze:

- modulo della forza risultante all'anca (F_{res});
- spazio angolare spazzato nel piano trasversale (YZ nel sistema di riferimento locale), definito dalle direzioni medio-laterale (M-L) e antero-posteriore (A-P).

I file di misure del database OrthoLoad presentano fasi transitorie e/o di stasi all'inizio e alla fine della misurazione e tra le ripetizioni del task motorio, durante le quali la forza acquisita non è rappresentativa del task motorio misurato. Ciascun file è stato quindi preliminarmente filtrato, escludendo tutti i campioni con una

forza risultante F_{res} inferiore al 75% del valore massimo rilevato nel file, così da eliminare i transitori e conservare unicamente le condizioni di interesse.

Dall'analisi di tutti i task motori, sovrapponendo nel piano trasversale le relative direzioni di carico, è stato identificato lo spazio angolare complessivamente spazzato dai task motori. A partire da tale spazio è stato definito un dominio di inviluppo rettangolare (Figura 3.5), con angoli in direzione M-L compresi tra 0° e 40° e in direzione A-P compresi tra -15° e 35° , che racchiude l'insieme delle direzioni spazzate. Tale dominio è stato utilizzato come base per la costruzione della griglia di orientazioni M-L e A-P impiegata nella serie di simulazioni FE, descritta nella sezione successiva.

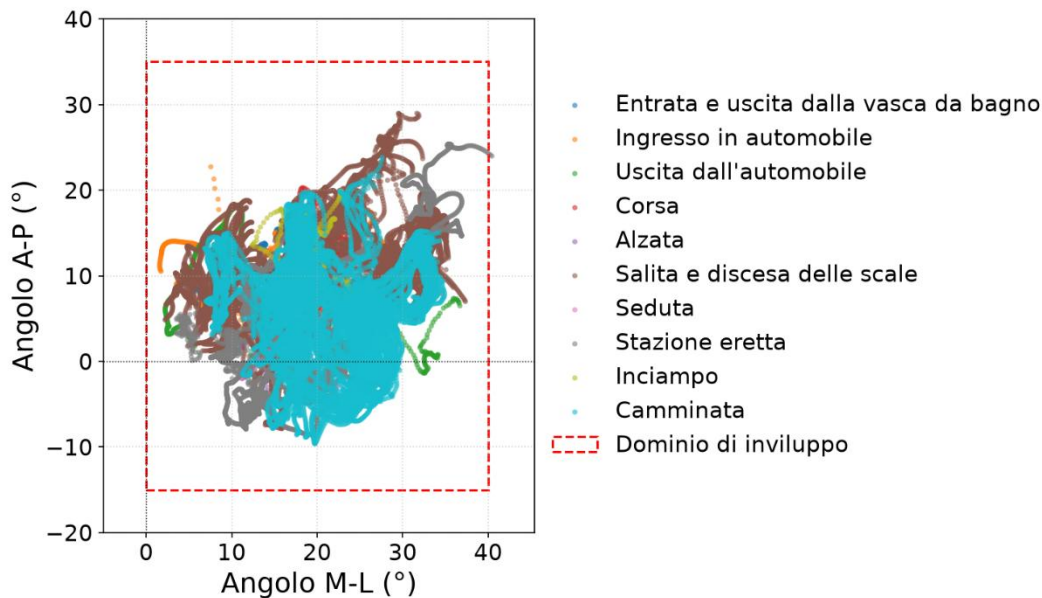


Figura 3.5. Distribuzione angolare nel piano trasversale (M-L, A-P) dei task motori selezionati e dominio di inviluppo (tratteggiato rosso) utilizzato per definire la griglia di orientazioni del carico nelle analisi FE.

3.2.4 Simulazioni FE e modifica dei codici di Ansys APDL

Sulla base del dominio angolare ricavato dall'analisi dei task motori, è stata costruita una griglia di 30 orientazioni della forza agente sul femore nel piano trasversale (Figura 3.6), tramite una discretizzazione a passo regolare di 10° nelle direzioni medio-laterale (M-L) e antero-posteriore (A-P). Il valore di passo angolare

è stato scelto come compromesso tra convergenza dei risultati e l'onere computazionale, come riportato in Aldieri *et al.* [102].

Per consentire l'implementazione delle nuove direzioni di applicazione della forza, è stato modificato lo script Ansys APDL. In particolare, i nodi appartenenti alla calotta della testa femorale sono stati selezionati con un sistema di riferimento solidale all'orientazione della forza, in modo da evitare l'insorgenza di componenti di taglio nelle simulazioni in cui la forza assume orientamenti fortemente obliqui rispetto alla configurazione di riferimento.

L'insieme di simulazioni così definito è stato eseguito per entrambi i pazienti considerati, FP e NFP. Per ciascuna coppia di angoli simulati sono stati ottenuti i corrispondenti valori di forza di innesco (I) e di rottura (F).

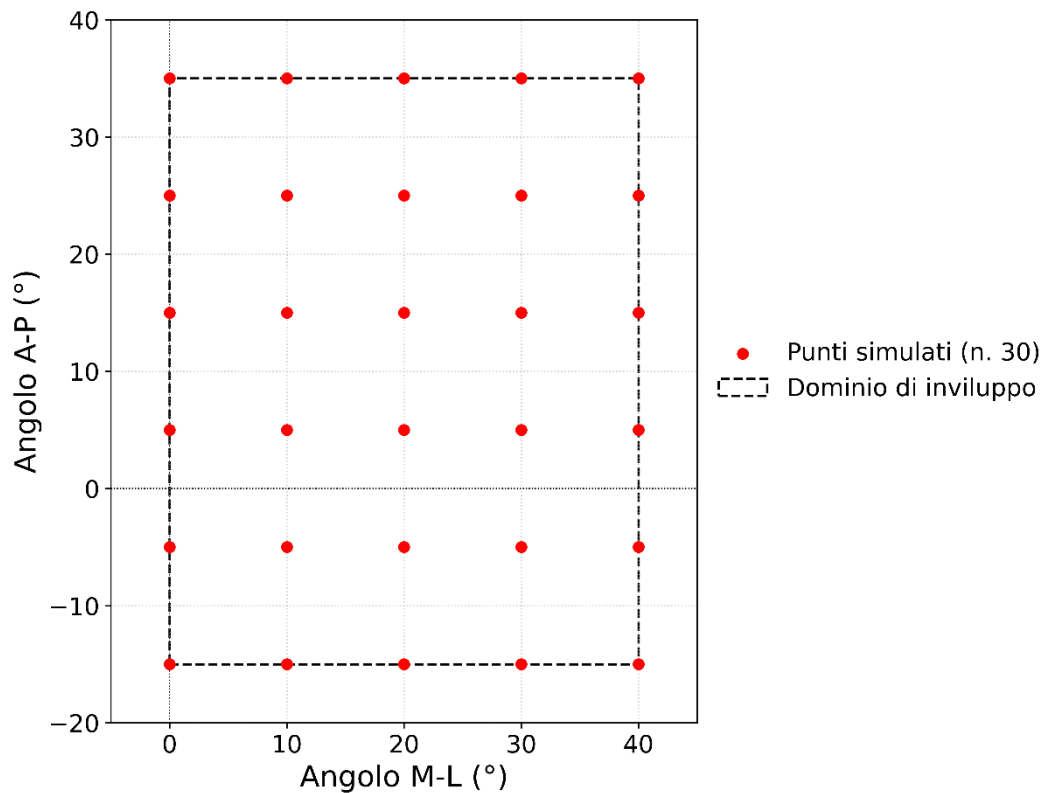


Figura 3.6. Griglia di orientazioni della forza nel piano trasversale (M-L, A-P): in rosso i 30 punti simulati con passo angolare di 10° all'interno del dominio di inviluppo (tratteggio nero).

3.2.5 Analisi dei risultati delle simulazioni

Dalle simulazioni FE, per ciascun paziente e per ogni coppia di angoli della griglia, sono stati ottenuti i valori della forza di innesco $I(\alpha, \beta)$ e della forza di rottura $F(\alpha, \beta)$, dove α indica l'angolo medio-laterale e β quello antero-posteriore, così da costruire superfici di risposta. Al fine di rendere i valori confrontabili tra i due pazienti, tali grandezze sono state normalizzate al peso corporeo del rispettivo paziente, espresso in Newton, ottenendo quindi le superfici di risposta dei parametri $I_s(\alpha, \beta)$ e $F_s(\alpha, \beta)$ espresse in unità di peso (in inglese *body weight*, BW). Anche i dati di forza del database OrthoLoad sono stati normalizzati al peso corporeo del rispettivo soggetto, così da essere espressi in BW e quindi direttamente confrontabili con I_s e F_s .

Per quantificare il rischio di frattura in relazione ai carichi fisiologici registrati in vivo, le superfici di risposta di I_s e F_s di ciascun paziente sono state confrontate con i dati di forza del database OrthoLoad. Per ciascun task motorio e per ogni punto della griglia è stata calcolata la percentuale di misure di forza con valori superiori al corrispondente valore di I_s o F_s . Sono stati definiti così definiti due indicatori percentuali di rischio di frattura, $I_s\%(\alpha, \beta, \text{task})$ [%] (Equazione 3.5) e $F_s\%(\alpha, \beta, \text{task})$ [%] (Equazione 3.6):

$$I_s\%(\alpha, \beta, \text{task}) = \frac{\#\{F_{\text{task}} > I_s(\alpha, \beta)\}}{\#F_{\text{task}}} \cdot 100 \quad 3.5$$

$$F_s\%(\alpha, \beta, \text{task}) = \frac{\#\{F_{\text{task}} > F_s(\alpha, \beta)\}}{\#F_{\text{task}}} \cdot 100 \quad 3.6$$

dove:

- $\#\{F_{\text{task}} > I_s(\alpha, \beta)\}$ e $\#\{F_{\text{task}} > F_s(\alpha, \beta)\}$ sono il numero di campioni di forza del task F_{res} di valore superiore, rispettivamente, alla forza di innesco I_s e alla forza di rottura F_s nella specifica orientazione in esame;
- $\#F_{\text{task}}$ è il numero di campioni di forza F_{res} disponibili per il task motorio.

L'applicazione delle Equazioni 3.5 e 3.6 produce, per ogni paziente e per ogni task motorio, due griglie di percentuali di rischio di frattura: una per $I_s\%$ e una per $F_s\%$. Per ricondurre tali griglie di percentuale di rischio a singoli valori per task è

necessario integrare il rischio rispetto agli angoli di orientazione della forza possibili nel task motorio. In questa integrazione si è tenuto conto della probabilità che, durante l'esecuzione di task, il carico all'anca agisca effettivamente nella direzione corrispondente. Per ciascun task motorio è stata quindi stimata una funzione di densità di probabilità $\rho_{\text{task}}(\alpha, \beta)$ tramite *Kernel Density Estimation* (KDE) a partire dalla distribuzione angolare dei dati di OrthoLoad. Sulla base del dominio di inviluppo precedentemente delimitato, è stata definita una griglia di campionamento ad alta densità nella quale sono state valutate la funzione densità di probabilità ρ e le funzioni di rischio $I_s\%$ e $F_s\%$ per ogni task. I valori scalari di percentuale di rischio per task motorio, definiti come $I_s\%_{\text{task}}$ [%] e $F_s\%_{\text{task}}$ [%], sono stati calcolati come integrazione discreta del prodotto tra i valori di rischio per task $I_s\%$ e $F_s\%$ e la funzione densità di probabilità ρ (Equazioni 3.7 e 3.8):

$$I_s\%_{\text{task}} = \iint I_s\%(\alpha, \beta, \text{task}) \cdot \rho_{\text{task}}(\alpha, \beta) d\alpha d\beta \quad 3.7$$

$$F_s\%_{\text{task}} = \iint F_s\%(\alpha, \beta, \text{task}) \cdot \rho_{\text{task}}(\alpha, \beta) d\alpha d\beta \quad 3.8$$

I valori scalari di rischio per task $I_s\%_{\text{task}}$ e $F_s\%_{\text{task}}$ sono stati infine combinati con le frequenze di svolgimento dei task $\text{freq}\%_{\text{task}}$ definite precedentemente per ottenere degli indici di rischio globale legato alle attività quotidiane. Gli indici di rischio complessivi dei pazienti $I_s\%_{\text{tot}}$ e $F_s\%_{\text{tot}}$ sono stati calcolati rispettivamente come somme delle percentuali di rischio per task $I_s\%_{\text{task}}$ e $F_s\%_{\text{task}}$ pesate per le frequenze di svolgimento dei task motori $\text{freq}\%_{\text{task}}$ (Equazioni 3.9 e 3.10).

$$I_s\%_{\text{tot}} = \sum_{\text{task}} \frac{[I_s\%_{\text{task}} \cdot \text{freq}\%_{\text{task}}]}{100} \quad 3.9$$

$$F_s\%_{\text{tot}} = \sum_{\text{task}} \frac{[F_s\%_{\text{task}} \cdot \text{freq}\%_{\text{task}}]}{100} \quad 3.10$$

L'elaborazione dei dati è stata effettuata in Python (versione 3.10.19, Python Software Foundation) con script sviluppati appositamente.

4 Risultati e discussione

In questo quarto capitolo vengono presentati i risultati ottenuti nelle diverse fasi del lavoro di tesi. Si riportano dapprima i risultati delle analisi agli elementi finiti e le relative superfici di risposta, seguiti dall'analisi dei task motori selezionati e, infine, dal calcolo del rischio di frattura globale. Il capitolo si conclude con la discussione dei risultati ottenuti e il confronto con la letteratura, includendo una breve analisi delle limitazioni del modello e dei possibili sviluppi futuri.

4.1 Analisi di sensitività

Per la prova di sensitività sono state considerate cinque configurazioni di mesh: quella di riferimento, generata con l'orientazione standard della geometria, e quattro mesh ottenute ruotando la geometria del femore prima della meshatura (Sezione 3.2.2). I valori di I e F ricavati sono riassunti in Tabella 4.1.

Tabella 4.1. Valori di forza di innesco I e forza di rottura F per le cinque configurazioni di mesh analizzate nella prova di sensitività.

	45x45z	30y30z	60x60z	90z	Riferimento
I (N)	3720	3490	3410	3560	3420
F (N)	4120	4240	3790	3770	4120

A partire da questi dati sono stati calcolati, per ciascuna grandezza in uscita dalle simulazioni, il valor medio, la deviazione standard e il coefficiente di variazione (CV), riportati in Tabella 4.2.

La forza di innesco I risulta il parametro meno disperso, con un CV pari a 0,031; la forza di rottura F presenta una dispersione leggermente superiore, con un CV pari a 0,067. Tale stabilità dei risultati numerici trova riscontro anche a livello qualitativo: il pattern di frattura ottenuto per le cinque configurazioni di mesh risulta sostanzialmente lo stesso, come mostrato in Figura 4.1.

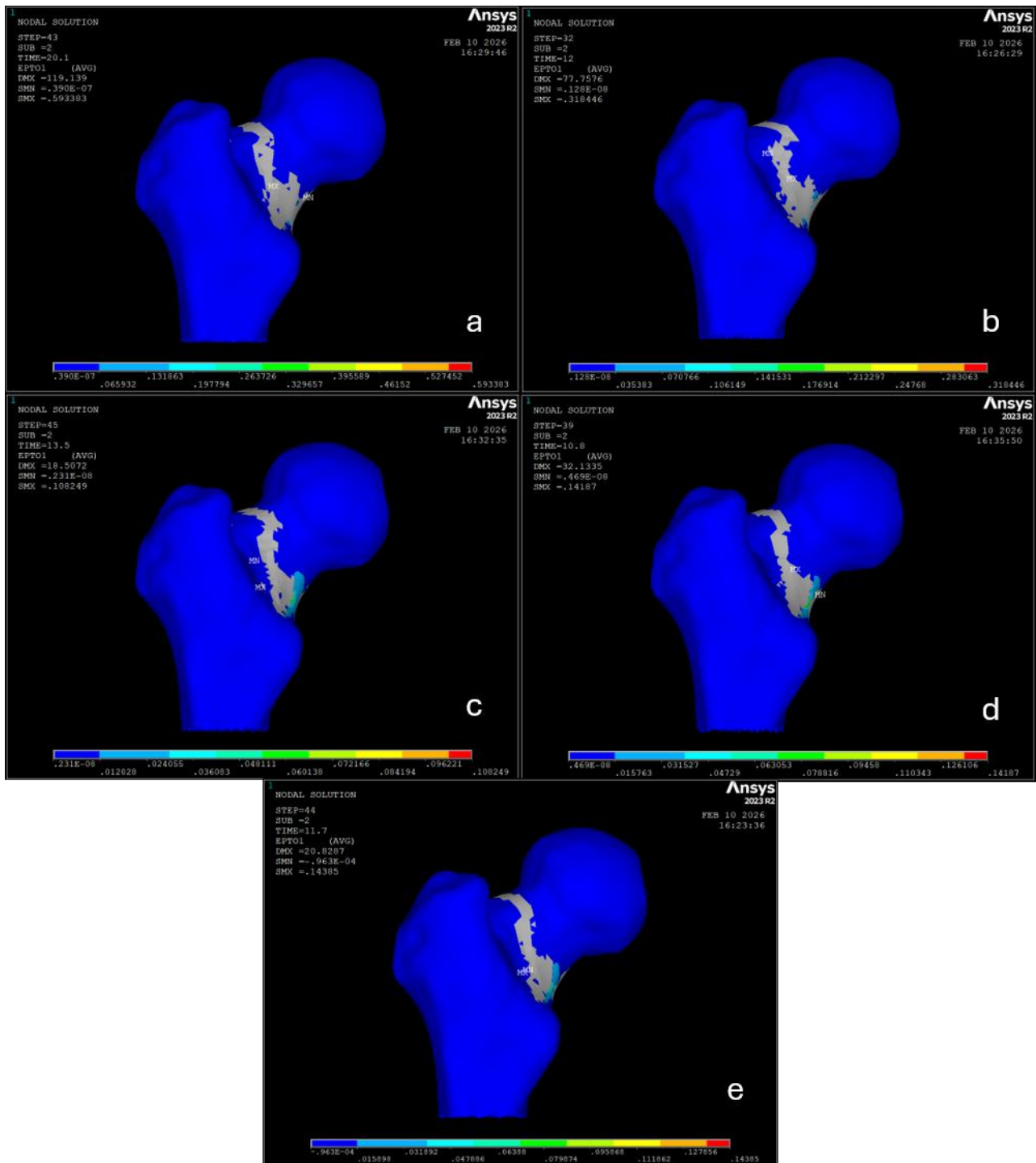


Figura 4.1. Pattern di frattura (in grigio gli elementi disattivati) ottenuto per le cinque configurazioni di mesh analizzate nella prova di sensitività: (a) 45x45z; (b) 30y30z; (c) 60x60z; (d) 90z; (e) riferimento.

Tabella 4.2. Valor medio, deviazione standard e coefficiente di variazione della forza di innesco I e della forza di rottura F ottenuti dalla prova di sensitività.

	Valor medio (N)	Deviazione standard (N)	Coefficiente di variazione (-)
I	3430	108	0,031
F	3908	260	0,067

4.2 Simulazioni FE e superfici di risposta

Dalle simulazioni FE sono stati ottenuti, per ciascuna coppia di angoli della griglia e per entrambi i pazienti, i valori di forza di innesco I e di forza di rottura F , in newton; tali valori sono stati normalizzati al peso corporeo del rispettivo paziente, ottenendo così i parametri I_s e F_s espressi in unità di peso corporeo (BW), confrontabili tra i due soggetti. A partire da questi risultati normalizzati al peso corporeo sono state costruite le superfici di risposta.

Per entrambi i pazienti, le superfici di risposta di I_s e F_s (Figura 4.2 e Figura 4.3) presentano un andamento regolare. Per FP, i valori minimi di I_s (Figura 4.2a) e F_s (Figura 4.3a), pari a circa 1 BW, si registrano in corrispondenza di angoli A-P compresi tra 20 e 30 gradi; il valore massimo, pari a circa 6 BW, si raggiunge invece per angoli M-L compresi tra 30 e 40 gradi e angoli A-P compresi tra -10 e 10 gradi. Per NFP le superfici di risposta di I_s (Figura 4.2b) e F_s (Figura 4.3b) presentano un picco pronunciato di circa 10 BW circoscritto ad angoli M-L compresi tra 15 e 25 gradi e angoli A-P compresi tra 0 e 15 gradi, con una progressiva diminuzione verso angoli A-P più elevati e verso combinazioni a bassi angoli M-L (3 BW).

Il confronto tra i due pazienti ha messo in evidenza come FP presenti valori di I_s e F_s complessivamente inferiori rispetto a NFP su tutto il dominio angolare.

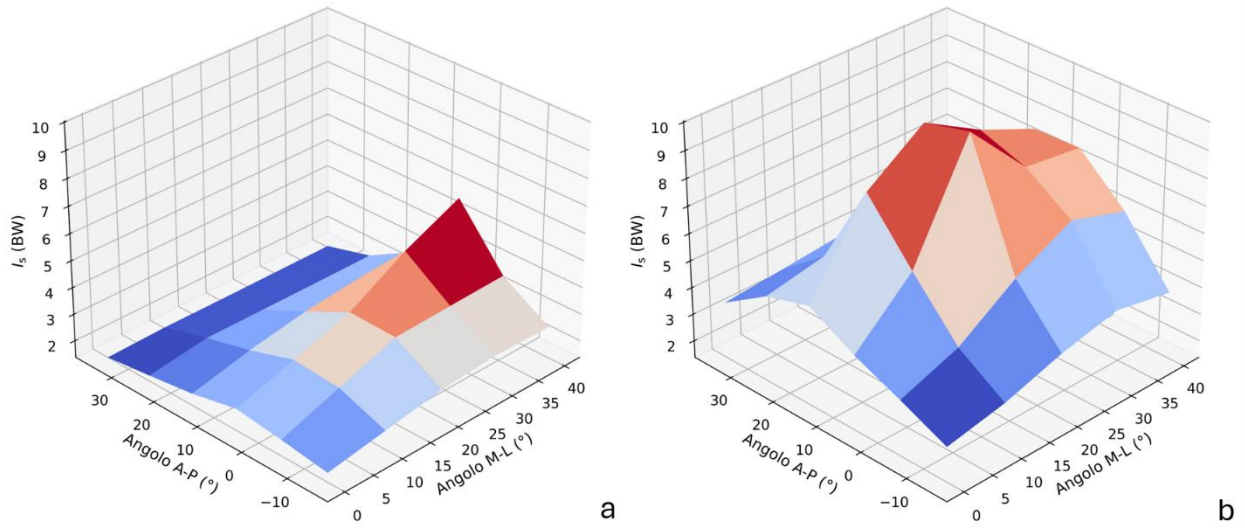


Figura 4.2. Superfici di risposta della forza di innescio I_s in funzione degli angoli M-L e A-P: (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

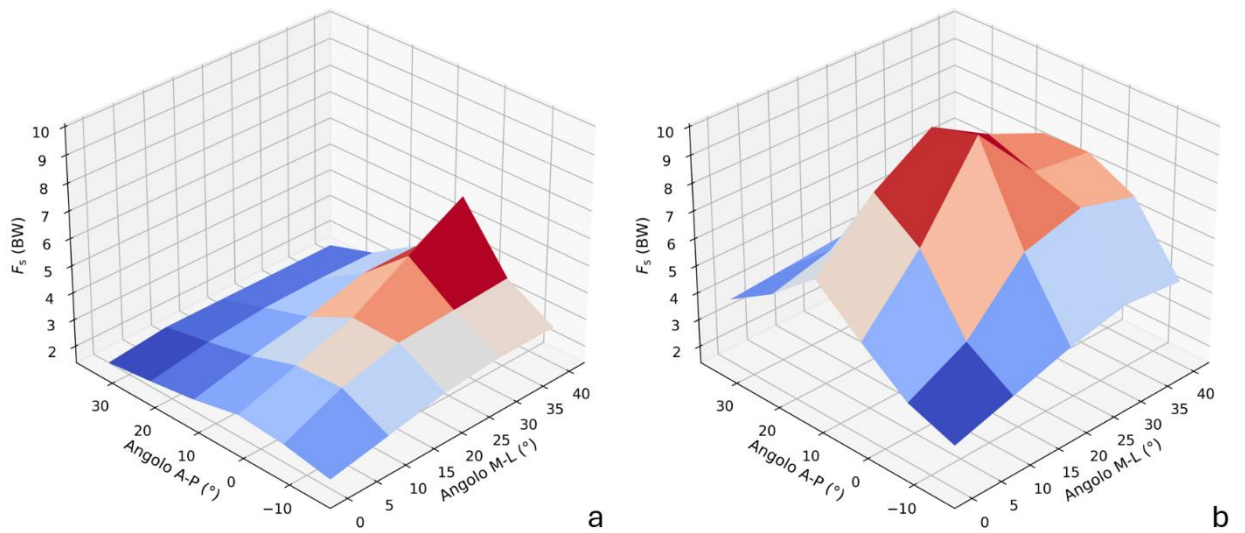


Figura 4.3. Superfici di risposta della forza di rottura F_s , in funzione degli angoli M-L e A-P; (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

4.3 Analisi del dataset Hip Joint e indicatori di rischio

Dall'analisi del dataset Hip Joint si sono ottenute le distribuzioni di F_{res} e le funzioni densità di probabilità ρ_{task} per ciascun task motorio, usate in combinazione con le superfici di risposta per calcolare gli indici di rischio scalare per ciascun task e per ciascun paziente. Di seguito sono riportati alcuni dei risultati ottenuti dall'analisi dei task del dataset, al fine di illustrare con maggiore chiarezza quanto svolto; data la mole di dati elaborata per la totalità dei task e delle combinazioni angolari considerate, si riportano a titolo esemplificativo solamente alcuni grafici rappresentativi.

Le Figura 4.4 e Figura 4.5 mostrano rispettivamente gli istogrammi delle forze di reazione normalizzate F_{res} ottenute per i task della camminata (Figura 4.4) e della salita e discesa dalle scale (Figura 4.5), confrontati con I_s e F_s dei due pazienti per specifici angoli. La frazione di distribuzione di F_{res} che ricade oltre ciascuna soglia rappresenta l'indicatore percentuale di rischio di frattura ($I_s\%$ o $F_s\%$) per quel task motorio con quella specifica direzione di carico.

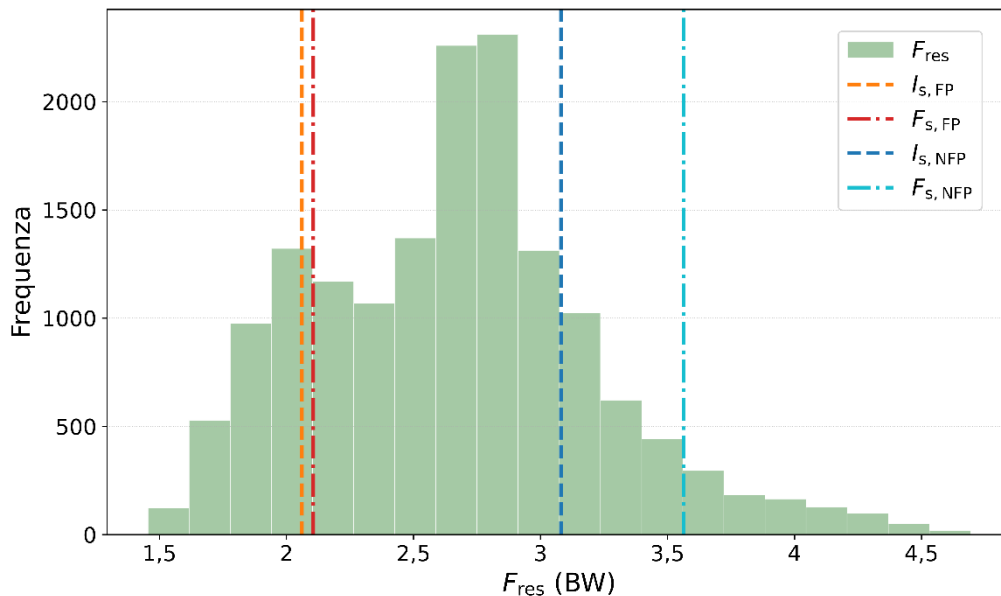


Figura 4.4. Distribuzione di F_{res} per il task motorio della camminata con i valori di innesco e di frattura per FP e NFP per la coppia di angoli 10° M-L e 15° A-P.

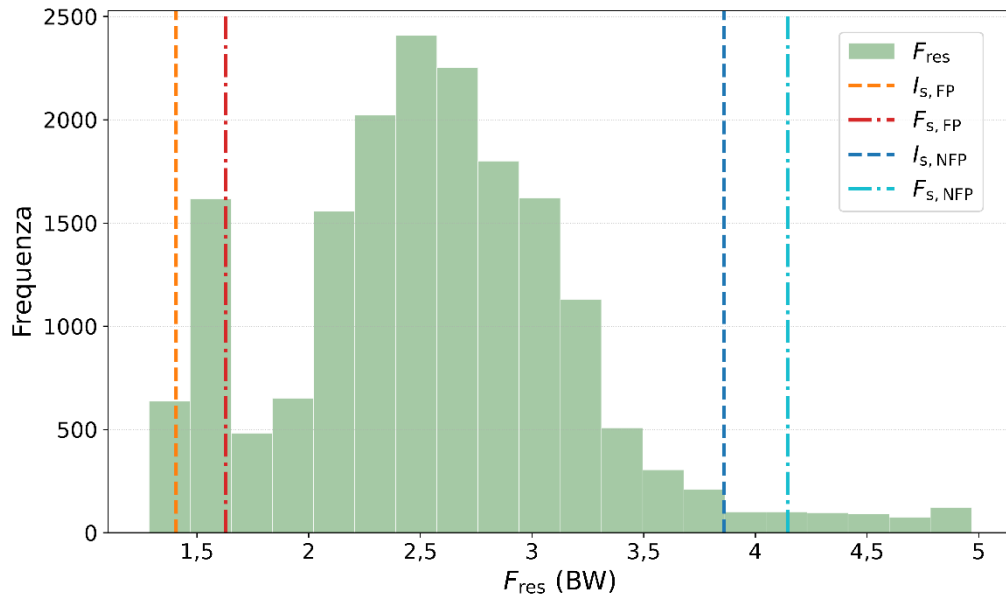


Figura 4.5. Distribuzione di F_{res} per il task motorio di salita e discesa delle scale con i valori di innesco e di frattura per FP e NFP per la coppia di angoli 20° M-L e 35° A-P.

Si osserva come, a seconda del paziente, della combinazione angolare e del task considerato, i valori di innesco e di frattura si collochino in porzioni più o meno centrali della distribuzione dei carichi possibili, determinando valori di $I_s\%$ e $F_s\%$ anche molto diversi tra loro.

Nelle figure seguenti (Figura 4.6, Figura 4.7, Figura 4.8 e Figura 4.9) sono riportate le superfici di risposta di $I_s\%$ e $F_s\%$ ottenute al variare delle combinazioni angolari A-P e M-L per i task di camminata e di salita e discesa delle scale, sia per il paziente fratturato (FP) che per quello non fratturato (NFP), quest'ultimo caratterizzato, in generale, da valori percentuali di rischio più bassi rispetto al primo.

Figura 4.10 e Figura 4.11 mostrano invece, per gli stessi due task, la densità di probabilità della direzione del carico stimata tramite KDE a partire dai dati sperimentali del dataset Hip Joint. Queste mappe permettono di constatare come le direzioni di carico effettivamente registrate *in vivo* non siano distribuite in modo uniforme nello spazio angolare, ma si concentrino in regioni specifiche per ogni task motorio.

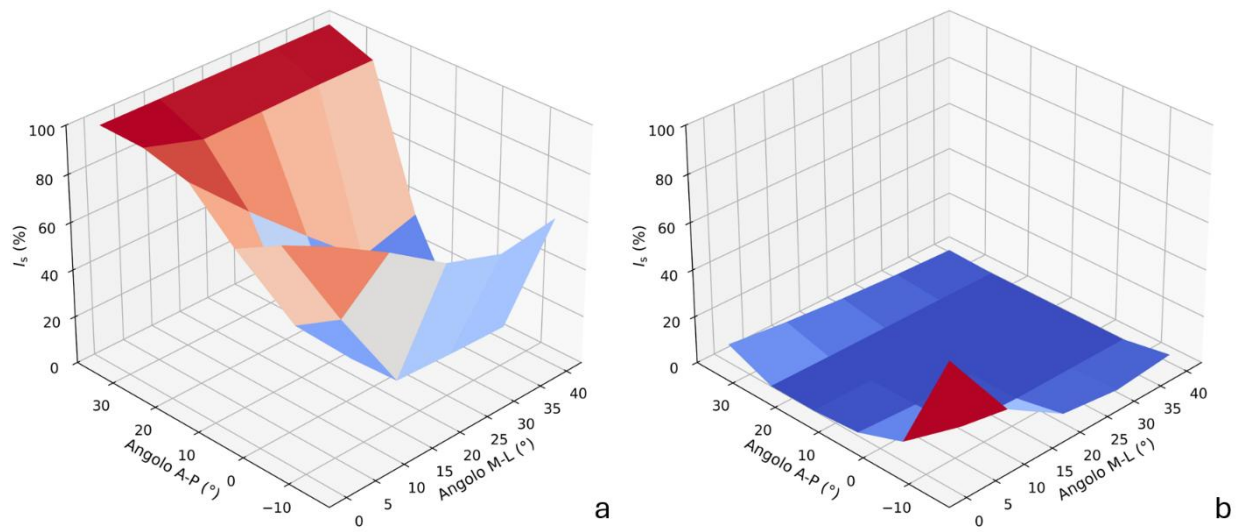


Figura 4.6. Superfici di risposta dell'indice di rischio I_s % per il task della camminata, in funzione degli angoli M-L e A-P: (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

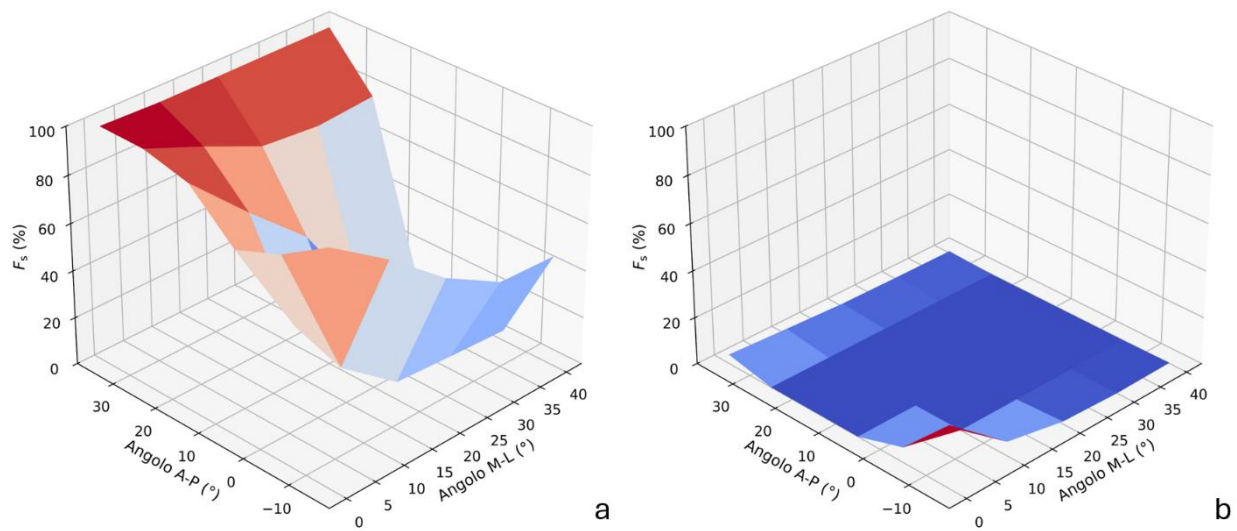


Figura 4.7. Superfici di risposta dell'indice di rischio F_s % per il task della camminata, in funzione degli angoli M-L e A-P: (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

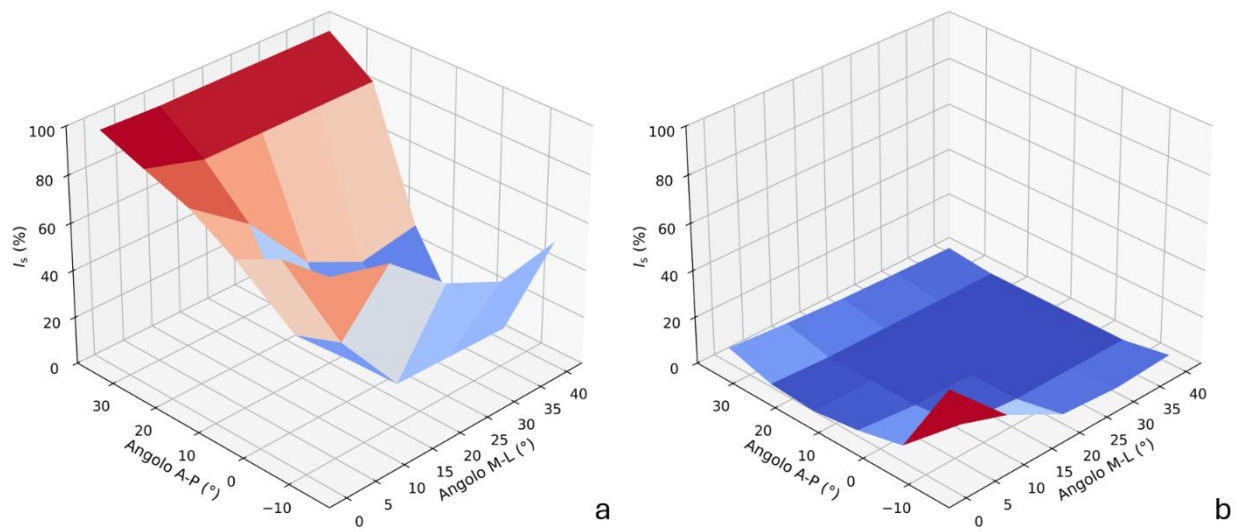


Figura 4.8. Superfici di risposta dell'indice di rischio I_s % per il task di salita e discesa delle scale, in funzione degli angoli M-L e A-P: (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

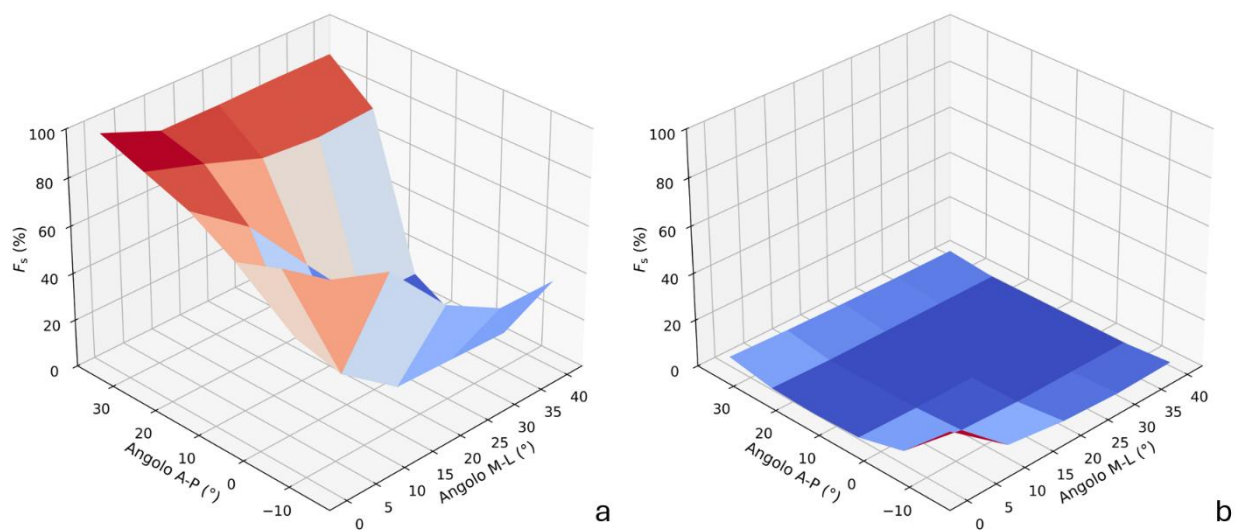


Figura 4.9. Superfici di risposta dell'indice di rischio F_s % per il task di salita e discesa delle scale, in funzione degli angoli M-L e A-P: (a) paziente fratturato (FP); (b) paziente non fratturato (NFP).

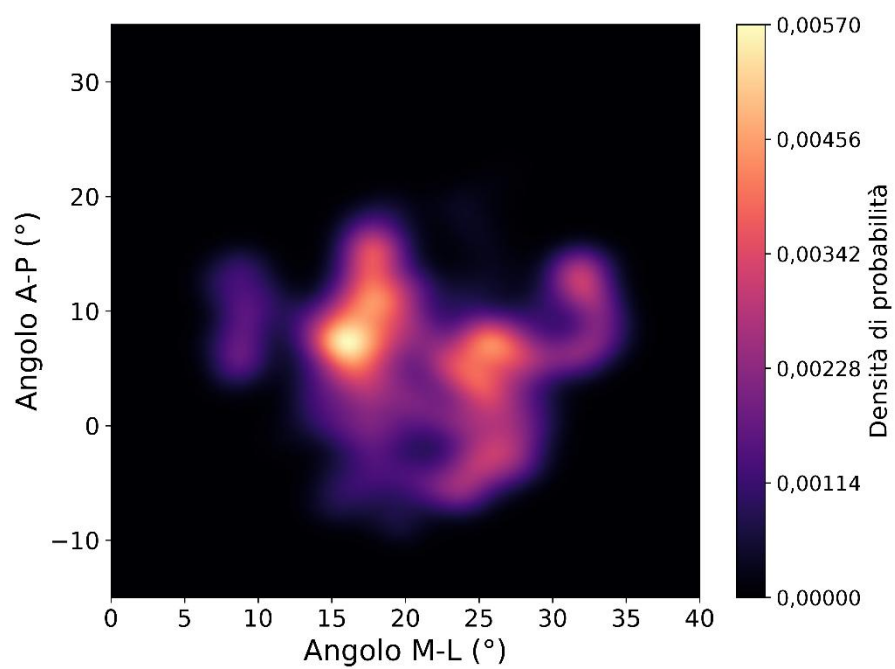


Figura 4.10. Mappa di densità di probabilità delle direzioni di carico nel piano trasversale per il task della camminata.

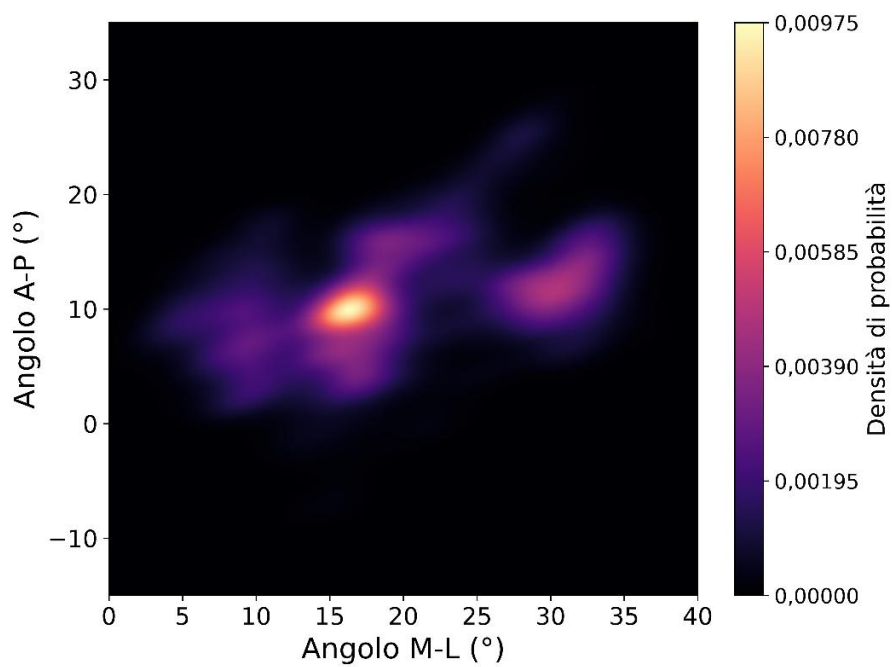


Figura 4.11. Mappa di densità di probabilità delle direzioni di carico nel piano trasversale per il task della salita e discesa delle scale.

4.4 Rischio di frattura globale

I valori scalari di rischio per task motorio $I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$ per ciascun paziente sono calcolati tramite integrazione discreta delle superfici di risposta di $I_s\%$ e $F_s\%$ pesate per le rispettive funzioni di densità di probabilità ρ_{task} , eseguita secondo le equazioni 3.7 e 3.8.

I valori di $I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$ ottenuti per il paziente fratturato (FP) sono riportati in Tabella 4.3. I task motori di corsa e di inciampo risultano essere quelli a maggior rischio, con $I_s\%_{task}$ pari rispettivamente al 71,7% e al 62,5% e $F_s\%_{task}$ pari rispettivamente al 71,3% e al 62,0%. Il task motorio di salita e discesa delle scale presenta valori intermedi, insieme all'entrata e uscita dalla vasca da bagno, alla camminata e alla stazione eretta. I task motori di entrata ed uscita dall'automobile mostrano valori più contenuti, con $I_s\%_{task}$ pari rispettivamente al 13,1% e all'8,8% e $F_s\%_{task}$ pari rispettivamente al 12,2% e all'8,5%. I task motori di seduta ed alzata presentano rischio nullo per entrambi gli indici.

Tabella 4.3. Indici di rischio di frattura per task motorio ($I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$) calcolati per il paziente fratturato (FP).

Task motorio	$I_s\%_{task}$	$F_s\%_{task}$
Entrata e uscita dalla vasca da bagno	23,1	20,7
Ingresso in automobile	13,1	12,2
Uscita dall'automobile	8,8	8,5
Corsa	71,7	71,3
Alzata	0	0
Salita e discesa delle scale	33,8	30,2
Seduta	0	0
Stazione eretta	17,5	15,9
Incidente	62,5	62
Camminata	22,6	20,6

I valori di $I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$ ottenuti per il paziente non fratturato (NFP) sono riportati in Tabella 4.4. Per NFP, i valori di rischio risultano praticamente nulli per quasi tutti i task motori. L'unica eccezione di rilievo è rappresentata dal task motorio di inciampo, per il quale si registrano $I_s\%_{task} = 6,0\%$ e $F_s\%_{task} = 5,3\%$; valori trascurabili, non superiori allo 0,1%, si osservano per la stazione eretta, la salita e la discesa delle scale e la camminata. Per tutti gli altri task, entrambi gli indici risultano pari a zero.

Il confronto tra FP e NFP evidenzia una netta separazione, con FP che presenta valori di $I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$ superiori a quelli di NFP per tutti i task motori considerati.

Tabella 4.4. Indici di rischio di frattura per task motorio ($I_s\%_{task}$ e $F_s\%_{task}$) calcolati per il paziente non fratturato (NFP).

Task motorio	$I_s\%_{task}$	$F_s\%_{task}$
Entrata e uscita dalla vasca da bagno	0	0
Ingresso in automobile	0	0
Uscita dall'automobile	0	0
Corsa	0	0
Alzata	0	0
Salita e discesa delle scale	0,1	0
Seduta	0	0
Stazione eretta	0,1	0
Inciampo	6	5,3
Camminata	0,1	0

I valori scalari di rischio per task sono stati quindi combinati con le percentuali di frequenza giornaliera $freq\%_{task}$ riportate in Tabella 3.2, applicando le Equazioni 3.9 e 3.10 per il calcolo degli indici di rischio complessivi $I_s\%_{tot}$ e $F_s\%_{tot}$. Per i due pazienti sono stati ottenuti i seguenti indici di rischio complessivi: per FP $I_s\%_{tot} = 17,8\%$ e $F_s\%_{tot} = 16,4\%$, mentre per NFP $I_s\%_{tot} = 0,1\%$ e $F_s\%_{tot} = 0,1\%$.

4.5 Discussione

La prova di sensitività eseguita ha mostrato che i valori delle forze di innesco I e di rottura F non subiscono variazioni di entità rilevanti al variare dell'orientazione della geometria durante la generazione della mesh, con coefficienti di variazione pari al 3% per I e inferiori al 7% per F . Tale risultato è indicativo di una soddisfacente stabilità numerica del modello e di una non eccessiva dipendenza della procedura elaborata dalla discretizzazione adottata, confermando quindi l'affidabilità delle soluzioni ottenute.

I valori di I_s e F_s nella direzione neutra di carico definita da Bentivoglio *et al.* [87] riportati nell'articolo ed interpolati dalle superfici di risposta hanno una differenza inferiore al 3% per I_s e al 6% per F_s , paragonabili alla variabilità dell'orientazione della meshatura. Le superfici di risposta calcolate costituiscono quindi un'approssimazione efficace del comportamento del modello FE al variare della direzione di applicazione del carico. Più in generale, i valori delle forze ottenuti dalle analisi FE per entrambi i pazienti sono in linea con quanto riportato in altri lavori della letteratura, tra cui quello di Falcinelli *et al.* [103], che osserva una variazione superiore al 100% tra il minimo e il massimo carico di innesco al variare dell'angolo di applicazione della forza.

Per quanto riguarda la capacità discriminante della procedura elaborata, i risultati ottenuti mostrano come gli indici globali $I_s\%_{\text{tot}}$ e $F_s\%_{\text{tot}}$ assumano valori marcatamente differenti tra il paziente fratturato (FP) e il paziente non fratturato (NFP). La procedura si è dimostrata quindi in grado di distinguere le due categorie di pazienti, ottenendo indici più elevati nel caso di FP, in linea con le attese cliniche.

Un'ulteriore osservazione riguarda il confronto tra i due indici globali calcolati per uno stesso paziente: i valori di $I_s\%_{\text{tot}}$ e $F_s\%_{\text{tot}}$ risultano infatti tra loro piuttosto simili, tanto per FP quanto per NFP. Tale correlazione suggerisce che l'impiego del solo indice $I_s\%_{\text{tot}}$ possa essere sufficiente ai fini della valutazione del rischio di frattura: a differenza di $F_s\%_{\text{tot}}$, il cui calcolo richiede l'esecuzione di numerosi step di simulazione FE con l'introduzione indiretta di non linearità, $I_s\%_{\text{tot}}$ si basa su singole simulazioni lineari, che hanno un costo computazionale circa 60–100 volte

inferiore, sia in termini di tempi di simulazione sia di occupazione di spazio su disco.

Il presente lavoro presenta tuttavia alcune limitazioni che è opportuno esplicitare. In primo luogo, la procedura è stata applicata a soli due pazienti, il che non consente di trarre conclusioni statisticamente significative. In secondo luogo, la scelta dei task motori considerati e la conseguente selezione degli angoli medio-laterali e antero-posteriori che definiscono la griglia di direzioni per le analisi FE è limitata al dataset Hip Joint di OrthoLoad, e le frequenze delle attività sono state stimate da lavori incentrati su popolazioni di lavoratori. Inoltre, è stata fatta l'ipotesi che entrambi i pazienti conducessero il medesimo stile di vita, che potrebbe discostarsi da quello effettivo.

Gli sviluppi futuri del lavoro potrebbero muoversi in due direzioni principali: validazione e irrobustimento del modello, e personalizzazione dello stile di vita del paziente. Da un lato, infatti, è necessario validare la procedura su una coorte di pazienti più numerosa al fine di verificarne la capacità discriminante in modo statisticamente robusto, e dall'altro integrare altri database di forze articolari potrebbe fornire una stima più generale dei possibili carichi quotidiani. Infine, è necessario descrivere i task motori in modo più personalizzato, ad esempio tramite sensori indossabili in grado di monitorare i task motori svolti nella vita quotidiana dal soggetto. Questo approccio permetterebbe di superare i limiti delle distribuzioni di frequenza ricavate da studi su popolazioni generiche.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi ha sviluppato un approccio multidirezionale per la valutazione del rischio di frattura patologica del femore in presenza di metastasi osteolitiche. Partendo da un metodo di analisi agli elementi finiti soggetto-specifico, le simulazioni sono state estese a una griglia di configurazioni di carico nel piano trasversale, superando così il limite delle analisi a singola direzione presenti in letteratura. I risultati delle analisi sono stati successivamente pesati attraverso distribuzioni di densità di probabilità derivate da misure sperimentali del carico articolare dell'anca e dalle frequenze di esecuzione dei principali compiti motori riportate in letteratura, ottenendo indici globali di rischio capaci di sintetizzare l'esposizione meccanica del femore all'insieme delle attività quotidiane.

Il metodo è stato applicato a due casi clinici, un paziente fratturato e uno non fratturato. I valori degli indici globali ottenuti sono risultati nettamente differenti tra i due pazienti, con l'indice di rischio del paziente fratturato sensibilmente più elevato rispetto al non fratturato. Questo risultato, coerente con l'esito clinico noto, suggerisce che l'integrazione della variabilità nella direzione del carico e della frequenza di svolgimento delle attività quotidiane possa costituire un contributo rilevante, aumentando la capacità del modello di rappresentare le condizioni meccaniche reali a cui il femore è esposto. Inoltre, l'indice di rischio basato sull'innescò della frattura ha fornito risultati paragonabili alla simulazione dell'intero pattern di frattura, consentendo un abbattimento del costo computazionale.

Lo studio di sensitività ha confermato la stabilità dei risultati rispetto alle scelte di discretizzazione adottate, fornendo un elemento di affidabilità alla procedura di simulazione.

I risultati ottenuti su due soli casi clinici non consentono generalizzazioni, e la validazione su casistiche più ampie rappresenta il naturale sviluppo futuro di questo lavoro. Ulteriori approfondimenti riguarderanno il miglioramento della stima delle distribuzioni di probabilità delle attività motorie e l'estensione dell'analisi a

popolazioni di pazienti con caratteristiche cliniche differenti, con l'obiettivo di consolidare il metodo come strumento di supporto alle decisioni terapeutiche in ambito oncologico.

Bibliografia

- [1] Waugh, A., and Grant, A., 2018, *Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness*, Elsevier.
- [2] Mohanakrishnan, V., Sivaraj, K. K., Jeong, H.-W., Bovay, E., Dharmalingam, B., Bixel, M. G., Dinh, V. V., Petkova, M., Paredes Ugarte, I., Kuo, Y.-T., Gurusamy, M., Raftrey, B., Chu, N. T. L., Das, S., Rios Coronado, P. E., Stehling, M., Sävendahl, L., Chagin, A. S., Mäkinen, T., Red-Horse, K., and Adams, R. H., 2024, “Specialized Post-Arterial Capillaries Facilitate Adult Bone Remodelling,” *Nat Cell Biol*, **26**(12), pp. 2020–2034. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01545-1>.
- [3] Hall, J. E., Hall, M. E., and Guyton, A. C., 2021, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Elsevier, Philadelphia, PA.
- [4] Wagner, D. O., and Aspenberg, P., 2011, “Where Did Bone Come from?: An Overview of Its Evolution,” *Acta Orthopaedica*, **82**(4), pp. 393–398. <https://doi.org/10.3109/17453674.2011.588861>.
- [5] Betts, J. G., Desaix, P., Carolina, N., Hill, C., Johnson, E., Johnson, J. E., Korol, O., Kruse, D., Poe, B., Wise, J. A., Womble, M., and Young, K. A., “Anatomy and Physiology 2e.”
- [6] Fung, Y.-C., 1993, *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, Springer New York, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2257-4>.
- [7] Rho, J.-Y., Kuhn-Spearing, L., and Zioupos, P., 1998, “Mechanical Properties and the Hierarchical Structure of Bone,” *Med. Eng. Phys.*, **20**(2), pp. 92–102. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(98\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(98)00007-1).
- [8] Breeland, G., Sinkler, M. A., and Menezes, R. G., 2026, “Embryology, Bone Ossification,” *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539718/>. [Accessed: 22-Apr-2026].
- [9] Cristofolini, L., 2015, “In Vitro Evidence of the Structural Optimization of the Human Skeletal Bones,” *Journal of Biomechanics*, **48**(5), pp. 787–796. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.12.010>.
- [10] Taddei, F., Balestri, M., Rimondi, E., Viceconti, M., and Manfrini, M., 2009, “Tibia Adaptation after Fibula Harvesting: An in Vivo Quantitative Study,” *Clinical Orthopaedics & Related Research*, **467**(8), pp. 2149–2158. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0776-z>.
- [11] Kapandji, I. A., 1991, *The Physiology of the Joints 2: Lower Limb.*, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- [12] Netter, F. H., and Machado, C. A. G., 2019, *Atlas of Human Anatomy*, Elsevier, Philadelphia.
- [13] Bartoniček, J., Alt, J., and Naňka, O., 2023, “Internal Architecture of the Proximal Femur: Calcar Femorale or Adams’ Arch?,” *International Orthopaedics (SICOT)*, **47**(7), pp. 1871–1877. <https://doi.org/10.1007/s00264-023-05764-3>.
- [14] Chambers, A. F., Naumov, G. N., Varghese, H. J., Nadkarni, K. V., MacDonald, I. C., and Groom, A. C., 2001, “Critical Steps in Hematogenous

- Metastasis,” *Surgical Oncology Clinics of North America*, **10**(2), pp. 243–255. [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(18\)30063-2](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(18)30063-2).
- [15] Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., and Gonçalves, F., 2017, “Bone Metastases: An Overview,” *Oncol Rev.* <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321>.
- [16] Cecchini, M. G., Wetterwald, A., Pluijm, G. V. D., and Thalmann, G. N., 2005, “Molecular and Biological Mechanisms of Bone Metastasis,” *EAU Update Series*, **3**(4), pp. 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.euus.2005.09.006>.
- [17] Coleman, R. E., 2006, “Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity,” *Clinical Cancer Research*, **12**(20), pp. 6243s–6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>.
- [18] Selvaggi, G., and Scagliotti, G. V., 2005, “Management of Bone Metastases in Cancer: A Review,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **56**(3), pp. 365–378. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.011>.
- [19] Weilbaecher, K. N., Guise, T. A., and McCauley, L. K., 2011, “Cancer to Bone: A Fatal Attraction,” *Nat Rev Cancer*, **11**(6), pp. 411–425. <https://doi.org/10.1038/nrc3055>.
- [20] Coleman, R. E., 2001, “Metastatic Bone Disease: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment Strategies,” *Cancer Treatment Reviews*, **27**(3), pp. 165–176. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>.
- [21] Ryan, C., Stoltzfus, K. C., Horn, S., Chen, H., Louie, A. V., Lehrer, E. J., Trifiletti, D. M., Fox, E. J., Abraham, J. A., and Zaorsky, N. G., 2022, “Epidemiology of Bone Metastases,” *Bone*, **158**, p. 115783. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115783>.
- [22] Clézardin, P., Coleman, R., Puccio, M., Ottewill, P., Bonnelye, E., Paycha, F., Confavreux, C. B., and Holen, I., 2021, “Bone Metastasis: Mechanisms, Therapies, and Biomarkers,” *Physiological Reviews*, **101**(3), pp. 797–855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>.
- [23] Yang, W., Pan, Q., Huang, F., Hu, H., and Shao, Z., 2023, “Research Progress of Bone Metastases: From Disease Recognition to Clinical Practice,” *Front. Oncol.*, **12**, p. 1105745. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1105745>.
- [24] Lüftner, D., Lorusso, V., Duran, I., Hechmati, G., Garzon-Rodriguez, C., Ashcroft, J., Bahl, A., Ghelani, P., Wei, R., Thomas, E., and Hoefeler, H., 2014, “Health Resource Utilization Associated with Skeletal-Related Events in Patients with Advanced Breast Cancer: Results from a Prospective, Multinational Observational Study,” *SpringerPlus*, **3**(1), p. 328. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-328>.
- [25] Pereira, J., Body, J.-J., Gunther, O., Sleeboom, H., Hechmati, G., Maniadas, N., Terpos, E., Acklin, Y. P., Finek, J., and Von Moos, R., 2016, “Cost of Skeletal Complications from Bone Metastases in Six European Countries,” *Journal of Medical Economics*, **19**(6), pp. 611–618. <https://doi.org/10.3111/13696998.2016.1150852>.
- [26] Hechmati, G., Cure, S., Gouépo, A., Hoefeler, H., Lorusso, V., Lüftner, D., Duran, I., Garzon-Rodriguez, C., Ashcroft, J., Wei, R., Ghelani, P., and Bahl, A., 2013, “Cost of Skeletal-Related Events in European Patients with Solid Tumours and Bone Metastases: Data from a Prospective Multinational Observational Study,” *Journal of Medical Economics*, **16**(5), pp. 691–700. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.779921>.

- [27] Body, J.-J., Pereira, J., Sleeboom, H., Maniadas, N., Terpos, E., Acklin, Y. P., Finek, J., Gunther, O., Hechmati, G., Mossman, T., Costa, L., Rogowski, W., Nahi, H., and Von Moos, R., 2016, "Health Resource Utilization Associated with Skeletal-Related Events: Results from a Retrospective European Study," *Eur J Health Econ*, **17**(6), pp. 711–721. <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0716-7>.
- [28] Taylor, H. H., Huffman, H. S., Parker, K. G., and Morris, R. W., 2024, "Top 10 Facts to Know about Bone Lesions Identified on Radiographs," *JMSMA*, **65**(9/10). [Online]. Available: <https://jmsma.scholasticahq.com/article/124334-top-10-facts-to-know-about-bone-lesions-identified-on-radiographs>. [Accessed: 15-May-2026].
- [29] Soares Do Brito, J., Lopes-Brás, R., Abrunhosa-Branquinho, A., Fernandes, I., Gomes, I., Casimiro, S., and Costa, L., 2022, "A Tailored Approach for Appendicular Impending and Pathologic Fractures in Solid Cancer Metastases," *Cancers*, **14**(4), p. 893. <https://doi.org/10.3390/cancers14040893>.
- [30] Nguyễn, M.-V., Carlier, C., Nich, C., Gouin, F., and Crenn, V., 2021, "Fracture Risk of Long Bone Metastases: A Review of Current and New Decision-Making Tools for Prophylactic Surgery," *Cancers*, **13**(15), p. 3662. <https://doi.org/10.3390/cancers13153662>.
- [31] Axelrod, D., Gazendam, A. M., and Ghert, M., 2021, "The Surgical Management of Proximal Femoral Metastases: A Narrative Review," *Current Oncology*, **28**(5), pp. 3748–3757. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050320>.
- [32] Coleman, R., Hadji, P., Body, J.-J., Santini, D., Chow, E., Terpos, E., Oudard, S., Bruland, Ø., Flamen, P., Kurth, A., Van Poznak, C., Aapro, M., and Jordan, K., 2020, "Bone Health in Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines," *Annals of Oncology*, **31**(12), pp. 1650–1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>.
- [33] Damron, T. A., and Mann, K. A., 2020, "Fracture Risk Assessment and Clinical Decision Making for Patients with Metastatic Bone Disease," *Journal Orthopaedic Research*, **38**(6), pp. 1175–1190. <https://doi.org/10.1002/jor.24660>.
- [34] Benca, E., Patsch, J. M., Mayr, W., Pahr, D. H., and Windhager, R., 2016, "The Insufficiencies of Risk Analysis of Impending Pathological Fractures in Patients with Femoral Metastases: A Literature Review," *Bone Reports*, **5**, pp. 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2016.02.003>.
- [35] DeVita, V. T., Hellman, S., and Rosenberg, S. A., eds., 2001, *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [36] Mirels, H., 2003, "The Classic: Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures:," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **415**, pp. S4–S13. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000093045.56370.dd>.
- [37] Logan, D. L., 2023, *A First Course in the Finite Element Method*, Cengage, Boston, MA.
- [38] Hutton, D. V., 2004, *Fundamentals of Finite Element Analysis*, McGraw-Hill, Boston.

- [39] Thompson, M. K., and Thompson, J. M., *ANSYS Mechanical APDL for Finite Element Analysis*.
- [40] Huiskes, R., and Chao, E. Y. S., 1983, "A Survey of Finite Element Analysis in Orthopedic Biomechanics: The First Decade," *Journal of Biomechanics*, **16**(6), pp. 385–409. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(83\)90072-6](https://doi.org/10.1016/0021-9290(83)90072-6).
- [41] Erdemir, A., Guess, T. M., Halloran, J., Tadepalli, S. C., and Morrison, T. M., 2012, "Considerations for Reporting Finite Element Analysis Studies in Biomechanics," *Journal of Biomechanics*, **45**(4), pp. 625–633. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.11.038>.
- [42] Rayleigh, J. W. S., and Lindsay, R. B., eds., 2011, *The Theory of Sound*, Dover, New York.
- [43] Courant, R., 1943, "Variational Methods for the Solution of Problems of Equilibrium and Vibrations," *Bull. Amer. Math. Soc.*, **49**(1), pp. 1–23. <https://doi.org/10.1090/S0002-9904-1943-07818-4>.
- [44] Mchenry, D., "A Lattice Analogy for the Solution of Stress Problems."
- [45] Hrennikoff, A., 1941, "Solution of Problems of Elasticity by the Framework Method."
- [46] Turner, M. J., Clough, R. W., Martin, H. C., and Topp, L. J., 1956, "Stiffness and Deflection Analysis of Complex Structures," *Journal of the Aeronautical Sciences*, **23**(9), pp. 805–823. <https://doi.org/10.2514/8.3664>.
- [47] Clough, R. W., 1960, "The Finite Element Method in Plane Stress Analysis." [Online]. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209965642>.
- [48] Zannoni, C., Mantovani, R., and Viceconti, M., 1999, "Material Properties Assignment to Finite Element Models of Bone Structures: A New Method," *Med. Eng. Phys.*, **20**(10), pp. 735–740. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(98\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(98)00081-2).
- [49] Taddei, F., Pancanti, A., and Viceconti, M., 2004, "An Improved Method for the Automatic Mapping of Computed Tomography Numbers onto Finite Element Models," *Med. Eng. Phys.*, **26**(1), pp. 61–69. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(03\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(03)00138-3).
- [50] Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.-C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. V., Pieper, S., and Kikinis, R., 2012, "3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network," *Magnetic Resonance Imaging*, **30**(9), pp. 1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>.
- [51] Viceconti, M., Bellingeri, L., Cristofolini, L., and Toni, A., "A Comparative Study on Different Methods of Automatic Mesh Generation of Human Femurs."
- [52] Schileo, E., Balistreri, L., Grassi, L., Cristofolini, L., and Taddei, F., 2014, "To What Extent Can Linear Finite Element Models of Human Femora Predict Failure under Stance and Fall Loading Configurations?," *Journal of Biomechanics*, **47**(14), pp. 3531–3538. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.08.024>.
- [53] Rho, J. Y., Hobatho, M. C., and Ashman, R. B., 1995, "Relations of Mechanical Properties to Density and CT Numbers in Human Bone," *Med. Eng. Phys.*, **17**(5), pp. 347–355. [https://doi.org/10.1016/1350-4533\(95\)97314-F](https://doi.org/10.1016/1350-4533(95)97314-F).

- [54] Ciarelli, M. J., Goldstein, S. A., Kuhn, J. L., Cody, D. D., and Brown, M. B., 1991, "Evaluation of Orthogonal Mechanical Properties and Density of Human Trabecular Bone from the Major Metaphyseal Regions with Materials Testing and Computed Tomography," *Journal Orthopaedic Research*, **9**(5), pp. 674–682. <https://doi.org/10.1002/jor.1100090507>.
- [55] Helgason, B., Perilli, E., Schileo, E., Taddei, F., Brynjólfsson, S., and Viceconti, M., 2008, "Mathematical Relationships between Bone Density and Mechanical Properties: A Literature Review," *Clinical Biomechanics*, **23**(2), pp. 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.08.024>.
- [56] Cheal, E. J., Hipp, J. A., and Hayes, W. C., 1993, "Evaluation of Finite Element Analysis for Prediction of the Strength Reduction Due to Metastatic Lesions in the Femoral Neck," *Journal of Biomechanics*, **26**(3), pp. 251–264. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(93\)90363-J](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90363-J).
- [57] Sas, A., Tanck, E., Sermon, A., and Van Lenthe, G. H., 2020, "Finite Element Models for Fracture Prevention in Patients with Metastatic Bone Disease. A Literature Review," *Bone Reports*, **12**, p. 100286. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100286>.
- [58] Tanck, E., Van Aken, J. B., Van Der Linden, Y. M., Schreuder, H. W. B., Binkowski, M., Huizenga, H., and Verdonchot, N., 2009, "Pathological Fracture Prediction in Patients with Metastatic Lesions Can Be Improved with Quantitative Computed Tomography Based Computer Models," *Bone*, **45**(4), pp. 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.009>.
- [59] Eggermont, F., Van Der Wal, G., Westhoff, P., Laar, A., De Jong, M., Rozema, T., Kroon, H. M., Ayu, O., Derikx, L., Dijkstra, S., Verdonchot, N., Van Der Linden, Y., and Tanck, E., 2020, "Patient-Specific Finite Element Computer Models Improve Fracture Risk Assessments in Cancer Patients with Femoral Bone Metastases Compared to Clinical Guidelines," *Bone*, **130**, p. 115101. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115101>.
- [60] Biot, M. A., 1941, "General Theory of Three-Dimensional Consolidation," *Journal of Applied Physics*, **12**(2), pp. 155–164. <https://doi.org/10.1063/1.1712886>.
- [61] Cowin, S. C., 1999, "Bone Poroelasticity," *Journal of biomechanics*, **32**(3), pp. 217–238.
- [62] Falcinelli, C., Di Martino, A., Gizzi, A., Vairo, G., and Denaro, V., 2020, "Fracture Risk Assessment in Metastatic Femurs: A Patient-Specific CT-Based Finite-Element Approach," *Meccanica*, **55**(4), pp. 861–881. <https://doi.org/10.1007/s11012-019-01097-x>.
- [63] Falcinelli, C., Di Martino, A., Gizzi, A., Vairo, G., and Denaro, V., 2019, "Mechanical Behavior of Metastatic Femurs through Patient-Specific Computational Models Accounting for Bone-Metastasis Interaction," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **93**, pp. 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.01.014>.
- [64] Stadelmann, M. A., Schenk, D. E., Maquer, G., Lenherr, C., Buck, F. M., Bosshardt, D. D., Hoppe, S., Theumann, N., Alkalay, R. N., and Zysset, P. K., 2020, "Conventional Finite Element Models Estimate the Strength of Metastatic Human Vertebrae despite Alterations of the Bone's Tissue and Structure," *Bone*, **141**, p. 115598. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115598>.

- [65] Yosibash, Z., Plitman Mayo, R., Dahan, G., Trabelsi, N., Amir, G., and Milgrom, C., 2014, “Predicting the Stiffness and Strength of Human Femurs with Real Metastatic Tumors,” *Bone*, **69**, pp. 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.09.022>.
- [66] Sternheim, A., Giladi, O., Gortzak, Y., Drexler, M., Salai, M., Trabelsi, N., Milgrom, C., and Yosibash, Z., 2018, “Pathological Fracture Risk Assessment in Patients with Femoral Metastases Using CT-Based Finite Element Methods. A Retrospective Clinical Study,” *Bone*, **110**, pp. 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.011>.
- [67] Goodheart, J. R., Cleary, R. J., Damron, T. A., and Mann, K. A., 2015, “Simulating Activities of Daily Living with Finite Element Analysis Improves Fracture Prediction for Patients with Metastatic Femoral Lesions,” *Journal Orthopaedic Research*, **33**(8), pp. 1226–1234. <https://doi.org/10.1002/jor.22887>.
- [68] Bergmann, G., Deuretzbacher, G., Heller, M., Graichen, F., Rohlmann, A., Strauss, J., and Duda, G. N., 2001, “Hip Contact Forces and Gait Patterns from Routine Activities,” *Journal of Biomechanics*, **34**(7), pp. 859–871. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(01\)00040-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(01)00040-9).
- [69] Bergmann, G., Graichen, F., and Rohlmann, A., 1993, “Hip Joint Loading during Walking and Running, Measured in Two Patients,” *Journal of Biomechanics*, **26**(8), pp. 969–990. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(93\)90058-M](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90058-M).
- [70] Johnson, J. E., Brouillette, M. J., Miller, B. J., and Goetz, J. E., 2023, “Finite Element Model-Computed Mechanical Behavior of Femurs with Metastatic Disease Varies Between Physiologic and Idealized Loading Simulations,” *Biomed Eng Comput Biol*, **14**, p. 11795972231166240. <https://doi.org/10.1177/11795972231166240>.
- [71] Johnson, J. E., Brouillette, M. J., Permeswaran, P. T., Miller, B. J., and Goetz, J. E., 2020, “Simulated Lesions Representative of Metastatic Disease Predict Proximal Femur Failure Strength More Accurately than Idealized Lesions,” *Journal of Biomechanics*, **106**, p. 109825. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.109825>.
- [72] Eggermont, F., Derikx, L. C., Verdonshot, N., Van Der Geest, I. C. M., De Jong, M. A. A., Snyers, A., Van Der Linden, Y. M., and Tanck, E., 2018, “Can Patient-Specific Finite Element Models Better Predict Fractures in Metastatic Bone Disease than Experienced Clinicians?: Towards Computational Modelling in Daily Clinical Practice,” *Bone & Joint Research*, **7**(6), pp. 430–439. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.76.BJR-2017-0325.R2>.
- [73] Moës, N., Dolbow, J., and Belytschko, T., “A Finite Element Method for Crack Growth without Remeshing.”
- [74] Belytschko, T., Liu, W. K., Moran, B., and Elkhodary, K. I., “Nonlinear Finite Elements for Continua and Structures.”
- [75] Lemaitre, J., 1985, “A Continuous Damage Mechanics Model for Ductile Fracture,” *Journal of Engineering Materials and Technology*, **107**(1), pp. 83–89. <https://doi.org/10.1115/1.3225775>.
- [76] Lemaitre, J., 1992, *A Course on Damage Mechanics*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-02761-5>.

- [77] Brekelmans, W. A. M., and De Vree, J. H. P., 1995, “Reduction of Mesh Sensitivity in Continuum Damage Mechanics,” *Acta Mechanica*, **110**(1–4), pp. 49–56. <https://doi.org/10.1007/BF01215415>.
- [78] Kuna, M., 2013, *Finite Elements in Fracture Mechanics: Theory - Numerics - Applications*, Springer Netherlands, Dordrecht. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6680-8>.
- [79] Hambli, R., and Allaoui, S., 2013, “A Robust 3D Finite Element Simulation of Human Proximal Femur Progressive Fracture Under Stance Load with Experimental Validation,” *Ann Biomed Eng.*, **41**(12), pp. 2515–2527. <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0864-9>.
- [80] Ali, A. A., Cristofolini, L., Schileo, E., Hu, H., Taddei, F., Kim, R. H., Rullkoetter, P. J., and Laz, P. J., 2014, “Specimen-Specific Modeling of Hip Fracture Pattern and Repair,” *Journal of Biomechanics*, **47**(2), pp. 536–543. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.10.033>.
- [81] Miles, B., Kolos, E., Walter, W. L., Appleyard, R., Shi, A., Li, Q., and Ruys, A. J., 2015, “Subject Specific Finite Element Modeling of Periprosthetic Femoral Fracture Using Element Deactivation to Simulate Bone Failure,” *Med. Eng. Phys.*, **37**(6), pp. 567–573. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.03.012>.
- [82] Marco, M., Giner, E., Larraínzar-Garijo, R., Caeiro, J. R., and Miguélez, M. H., 2018, “Modelling of Femur Fracture Using Finite Element Procedures,” *Engineering Fracture Mechanics*, **196**, pp. 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.engfracmech.2018.04.024>.
- [83] Marco, M., Giner, E., Caeiro-Rey, J. R., Miguélez, M. H., and Larraínzar-Garijo, R., 2019, “Numerical Modelling of Hip Fracture Patterns in Human Femur,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **173**, pp. 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.03.010>.
- [84] Gustafsson, A., Tognini, M., Bengtsson, F., Gasser, T. C., Isaksson, H., and Grassi, L., 2021, “Subject-Specific FE Models of the Human Femur Predict Fracture Path and Bone Strength under Single-Leg-Stance Loading,” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **113**, p. 104118. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104118>.
- [85] Cui, Y., Xiang, D., Shu, L., Duan, Z., Liao, Z., Wang, S., and Liu, W., 2022, “Incremental Element Deletion-Based Finite Element Analysis of the Effects of Impact Speeds, Fall Postures, and Cortical Thicknesses on Femur Fracture,” *Materials*, **15**(8), p. 2878. <https://doi.org/10.3390/ma15082878>.
- [86] Petrucci, M., La Mattina, A. A., Curreli, C., Tassinari, E., and Viceconti, M., 2025, “A Finite Element Model to Simulate Intraoperative Fractures in Cementless Hip Stem Designs,” *Med. Eng. Phys.*, **135**(1), p. 104274. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2024.104274>.
- [87] Bentivoglio, D., Curreli, C., Dozza, B., Mammone, A., Bruatto, E., Campanacci, L., and La Mattina, A. A., 2026, “Femur Fracture Risk Assessment in Patients with Lytic Metastases Using CT-Based Finite Element Models and Bone Crack Simulations Technique,” *Ann Biomed Eng.* <https://doi.org/10.1007/s10439-026-04144-3>.
- [88] 2015, “OrthoLoad.” [Online]. Available: <https://orthoload.com/>. [Accessed: 15-June-2026].

- [89] Aldieri, A., La Mattina, A. A., Szyszko, J. A., Baruffaldi, F., and Viceconti, M., 2025, “HFValid Collection: Hip-Fracture Validation Collection.” <https://doi.org/10.6092/unibo/amsacta/8431>.
- [90] Schileo, E., Taddei, F., Cristofolini, L., and Viceconti, M., 2008, “Subject-Specific Finite Element Models Implementing a Maximum Principal Strain Criterion Are Able to Estimate Failure Risk and Fracture Location on Human Femurs Tested in Vitro,” *Journal of Biomechanics*, **41**(2), pp. 356–367. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.09.009>.
- [91] Taddei, F., Schileo, E., Helgason, B., Cristofolini, L., and Viceconti, M., 2007, “The Material Mapping Strategy Influences the Accuracy of CT-Based Finite Element Models of Bones: An Evaluation against Experimental Measurements,” *Med. Eng. Phys.*, **29**(9), pp. 973–979. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.10.014>.
- [92] Szyszko, J. A., Aldieri, A., La Mattina, A. A., and Viceconti, M., 2024, “Phantomless Calibration of CT Scans for Hip Fracture Risk Prediction in Silico: Comparison with Phantom-Based Calibration,” *PLoS ONE*, **19**(6), p. e0305474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305474>.
- [93] Cristofolini, L., Erani, P., Savigni, P., Grupp, T., Thies, O., and Viceconti, M., 2007, “Increased Long-Term Failure Risk Associated with Excessively Thin Cement Mantle in Cemented Hip Arthroplasty: A Comparative in Vitro Study,” *Clinical Biomechanics*, **22**(4), pp. 410–421. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2006.09.001>.
- [94] Cristofolini, L., Savigni, P., Teutonico, A. S., and Viceconti, M., “In Vitro Load History to Evaluate the Effects of Daily Activities on Cemented Hip Implants.”
- [95] Morlock, M., Schneider, E., Bluhm, A., Vollmer, M., Bergmann, G., Müller, V., and Honl, M., 2001, “Duration and Frequency of Every Day Activities in Total Hip Patients,” *Journal of Biomechanics*, **34**(7), pp. 873–881. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(01\)00035-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(01)00035-5).
- [96] Wimmer, M. A., Nechtow, W., Schwenke, T., and Moio, K. C., 2015, “Knee Flexion and Daily Activities in Patients Following Total Knee Replacement: A Comparison with ISO Standard 14243,” *BioMed Research International*, **2015**, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/157541>.
- [97] Loef, B., Van Der Beek, A. J., Holtermann, A., Hulsege, G., Van Baarle, D., and Proper, K. I., 2018, “Objectively Measured Physical Activity of Hospital Shift Workers,” *Scand J Work Environ Health*, **44**(3), pp. 265–273. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3709>.
- [98] Holtermann, A., Fjeldstad Hendriksen, P., Greby Schmidt, K., Jagd Svendsen, M., and Nørregaard Rasmussen, C. D., 2020, “Physical Work Demands of Childcare Workers in Denmark: Device-Based Measurements and Workplace Observations Among 199 Childcare Workers from 16 Day Nurseries,” *Annals of Work Exposures and Health*, **64**(6), pp. 586–595. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa041>.
- [99] Oestergaard, A. S., Gupta, N., Smidt, T. F., Sandal, L. F., and Søgaard, K., 2022, “The Objectively Measured Physical Work Demands and Physical Capacity of Offshore Wind Technicians: An Observational Field Study,” *Applied Ergonomics*, **102**, p. 103716. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2022.103716>.

- [100] Tjøsvoll, S. O., Wiggen, Ø., Gonzalez, V., Seeberg, T. M., Elez Redzovic, S., Frostad Liaset, I., Holtermann, A., and Steiro Fimland, M., 2022, “Assessment of Physical Work Demands of Home Care Workers in Norway: An Observational Study Using Wearable Sensor Technology,” *Annals of Work Exposures and Health*, **66**(9), pp. 1187–1198. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxac052>.
- [101] Tjøsvoll, S. O., Steiro Fimland, M., Gonzalez, V., Seeberg, T. M., Holtermann, A., Færevik, H., and Wiggen, Ø., 2023, “Physical Work Demands of Maintenance Workers on Onshore Petroleum Facilities in Norway: An Observational Study Utilizing Wearable Sensor Technology,” *Annals of Work Exposures and Health*, **67**(6), pp. 706–719. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxad022>.
- [102] Aldieri, A., Curreli, C., Szyszkowski, J. A., La Mattina, A. A., and Viceconti, M., 2023, “Credibility Assessment of Computational Models According to ASME V&V40: Application to the Bologna Biomechanical Computed Tomography Solution,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **240**, p. 107727. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107727>.
- [103] Falcinelli, C., Schileo, E., Balistreri, L., Baruffaldi, F., Bordini, B., Viceconti, M., Albisinni, U., Ceccarelli, F., Milandri, L., Toni, A., and Taddei, F., 2014, “Multiple Loading Conditions Analysis Can Improve the Association between Finite Element Bone Strength Estimates and Proximal Femur Fractures: A Preliminary Study in Elderly Women,” *Bone*, **67**, pp. 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.06.038>.