

13. METODI DI VALUTAZIONE DELLA RESISTENZA MECCANICA DELL'OSSO *Up-to-date 2008*

Giovanni Iolascon

*Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche,
Riabilitative e Plastico-Ricostruttive,
II Università di Napoli*

Introduzione

L'osso è una struttura biologica tipicamente eterogenea, costituita da componenti dissimili (tessuto osseo, tessuto vascolare, tessuto nervoso, connettivo denso periostale, midollo osseo ecc.). Le sue proprietà meccaniche sono, quindi, altamente imprevedibili e differenti da punto a punto.

La competenza meccanica di qualsiasi struttura biologica, e quindi anche di un osso, dipende da molteplici fattori: proprietà materiali (composizione molecolare, assemblamento e distribuzione delle componenti nello spazio, grado e qualità della mineralizzazione), microarchitettura trabecolare e/o osteonale, presenza di microlesioni all'interno della struttura, geometria, forma, ampiezza e dimensione dell'osso, ampiezza e velocità di applicazione della forza deformante.

La complessità dei fattori alla base della resistenza dell'osso ai carichi rende ragione delle difficoltà ancora oggi presenti nella ricerca di una misura oggettiva di questa proprietà, fondamentale nella genesi della fragilità e del conseguente rischio di frattura.

Esistono evidenze scientifiche forti sulla relazione stretta che intercorre tra densità minerale ossea reale, misurata con la DXA, e rischio di frattura da fragilità [1].

Negli ultimi anni anche l'ultrasonometria ossea ha raggiunto un buon grado di affidabilità per la diagnosi di osteoporosi e del conseguente rischio di frattura, anche se il dato misurato con questa metodica è il risultato di un insieme di parametri del tessuto osseo non ancora ben definiti [2].

Nuove metodiche, ancora non entrate nella routine clinica della gestione del paziente osteoporotico, permettono di definire con buona approssimazione alcune delle componenti alla base delle caratteristiche biomeccaniche dell'osso. La definizione precisa della geometria del femore prossimale, con la sua particolare struttura trabecolare e corticale, costituisce l'elemento che meglio può essere indagato mediante le nuove tecniche di *imaging*.

Abbiamo, con finalità didattica, suddiviso le nuove metodiche a partire dalla tecnica di *imaging* utilizzata per fornire l'immagine da elaborare.

Metodiche derivate da immagini radiografiche tradizionali: analisi della tessitura

Nel campo dell'elaborazione dell'*imaging*, il termine "tessitura" indica una qualunque disposizione geometrica e ripetitiva dei livelli di grigio di un'immagine. Il sistema visivo umano determina e riconosce facilmente diversi tipi di tessitura, caratterizzandola in modo soggettivo come grossolana, granulare, rugosa, casuale, ordinata, filiforme, a grana fine ecc.

Dal punto di vista di una macchina di visione, possiamo associare la definizione di tessitura per un'immagine a una particolare disposizione, anche ripetitiva, dei pixel, con una data variazione locale dei livelli di grigio che identifica una o più regioni (regioni con tessitura) [3].

L'analisi della tessitura comprende tre aspetti: classificazione, segmentazione e ricostruzione della superficie (*shape from texture*).

La classificazione della tessitura riguarda la ricerca di particolari regioni di tessitura tra varie classi di tessitura predefinite. Si possono usare metodi statistici che definiscono i seguenti descrittori della tessitura: matrice di co-occorrenza, contrasto, omogeneità, entropia ecc. Un altro metodo di classificazione consiste nel confrontare le caratteristiche della tessitura osservata con un modello di tessitura precedentemente sintetizzato.

La segmentazione della tessitura determina i confini tra regioni che presentano tessiture diverse. Si ricorre alla segmentazione della tessitura quando gli approcci statistici non forniscono misure accurate delle caratteristiche di tessitura, e pertanto sono insufficienti a caratterizzare la tessitura di una regione.

Gli algoritmi di *shape from texture*, invece, sono fondamentali per la ricostruzione della superficie degli oggetti partendo dalle informazioni associate alle macrostrutture quali densità, dimensione e orientamento.

Esistono apparecchi che eseguono un esame radiografico digitalizzato sul quale viene direttamente eseguita l'analisi della tessitura, che fornisce informazioni abbastanza dettagliate sulla microarchitettura ossea della regione esaminata (ROI=*region of interest*) [4].

Metodiche derivate dall'assorbimetria a raggi X: *hip structural/strength analysis (HSA)*

La *hip structural analysis* fu sviluppata da Beck (1990) [5], mentre la *hip strength analysis* venne messa a punto successivamente da Yoshikawa (1994) [6]; il relativo software è quello attualmente disponibile su alcuni apparecchi DXA di ultima generazione. Questa metodica è stata usata in diversi *trial* clinici per studiare le variazioni dei parametri geometrici dell'estremo prossimale del femore in relazione all'invecchiamento e all'azione di farmaci e per prevedere il rischio di frattura [7].

L'analisi viene eseguita, mediante l'opportuno software, su un'immagine dell'estremo prossimale del femore ottenuta con la DXA, e fornisce informazioni su alcuni parametri geometrici quali:

- CSA (*cross-sectional area*), che dà informazioni sulla resistenza ai carichi lungo l'asse longitudinale
- CSMI (*cross-sectional moment of inertia*), che descrive la capacità di un'area trasversa della regione ossea presa in esame di resistere al carico in flessione
- Z (*section modulus*), che è inversamente proporzionale al massimo carico in flessione in quella sezione ed è pari al CSMI diviso per la distanza tra il centro neutrale e il margine esterno del cilindro osseo
- *buckling ratio*, che è il rapporto tra il raggio esterno e lo spessore dello strato compatto; quando questo rapporto supera il valore di 10 si ha instabilità locale e frattura strutturale [8].

Metodiche derivate dalla CT

HR-QCT (high-resolution quantitative computed tomography). È una nuova generazione di QCT con elevata risoluzione spaziale e possibilità di definizione della singola trabecola ossea. Con tale tecnica, così come con la pQCT (*peripheral quantitative computed tomography*) standard, è possibile misurare la reale densità ossea (vBMD). Possiamo inoltre definire alcuni parametri geometrici quali l'entità dell'area corticale (Ct.Ar=la regione con attenuazione lineare) e lo spessore della corticale (Ct.Th=la distanza tra limite interno ed esterno della compatta). La resistenza dell'osso viene valutata, mediante la pQCT, calcolando l'SSIP (*polar strength strain index*), che risulta dalla formula:

$$(r^2 \times A \times CD/1200)/r_{\max}$$

dove A è l'area di un voxel (mm^2), r è la sua distanza dal centro di gravità, CD è la densità corticale (mg/mm^3), ed è divisa per la densità fisiologica dell'osso corticale ($1200 \text{ mg}/\text{mm}^3$), r_{\max} è la distanza massima di un voxel dal centro di gravità [9].

Analisi degli elementi finiti (FEA)-CT derivata. A partire da immagini di CT è possibile ottenere una definizione meccanica del rischio di frattura mediante l'analisi degli elementi finiti (FEA). È un metodo ingegneristico validato per l'analisi del comportamento meccanico di strutture complesse. In esso la struttura da esaminare viene suddivisa in piccoli pezzi assemblati (elementi finiti) chiamati *brick*. Ogni *brick* è definito con una precisa equazione matematica che descrive il suo comportamento meccanico sotto varie condizioni di carico. Si possono così costruire modelli FEA di vertebra o di estremo prossimale del femore che contengono ognuno milioni di *brick*. Viene quindi eseguita una simulazione computerizzata delle forze tipiche della condizione che si sta provando a simulare e si valutano i parametri biomeccanici conseguenti. Con questo sistema, in ingegneria civile, è possibile progettare ponti o componenti meccaniche, quali le sospensioni delle automobili, che dovranno resistere a particolari condizioni di carico. Per lo studio delle proprietà biomeccaniche dell'osso, l'analisi degli elementi finiti parte da immagini di QCT di un segmento scheletrico. Per quanto riguarda l'anca, è possibile stimare la grandezza delle forze che si esercitano sul-

l'estremo prossimale del femore durante una caduta. Se si divide la forza stimata per la resistenza dell'osso nelle stesse condizioni di carico, si ottiene un rapporto che misura il rischio di frattura [10].

Metodiche derivate da immagini in MRI

High-resolution MRI. Questa metodica fornisce immagini con una risoluzione che arriva a $156 \times 156 \times 500$ micrometri cubi, fornendo dati molto precisi sulla microarchitettura, quali numero delle trabecole (TbN), spessore trabecolare (TbTh), spazio intertrabecolare (TbSp) e rapporto tra volume osseo e volume trabecolare (BV/TV). Con questa metodica si possono studiare sia l'estremità distale del radio sia quella prossimale del femore, come pure la struttura della vertebra [11].

Micro-MRI. Utilizza una tecnologia molto sofisticata che esegue una estrapolazione matematica di un volume di interesse (VOI) da un'immagine eseguita con HR-MRI. Ogni voxel dell'immagine viene classificato come *curve*, *surface* o *junction*. Anche con questa tecnica è possibile ottenere dati di estrema precisione sulla microarchitettura (BV/TV, *surface/curve*), e in particolare sulla predominanza di strutture a piatti o a chiodi, con informazioni fondamentali sulle modificazioni microarchitettiche in corso di invecchiamento, di patologia o di trattamento farmacologico [12].

Rassegna bibliografica

■ Previsione della resistenza meccanica del femore distale in un modello murino di osteolisi tumorale

Una condizione nella quale è fondamentale avere informazioni precise sulla resistenza meccanica di un segmento osseo è la presenza di un'area osteolitica da invasione neoplastica secondaria. L'osso è frequente sede di metastasi di carcinoma della mammella, della prostata, del polmone, del rene ecc. Attualmente la strategia più efficace per la prevenzione della frattura patologica è l'osteosintesi del tessuto patologico. L'indicazione alla chirurgia viene data in base a dati radiografici di distruzione ossea e di localizzazione anatomica, al dolore e al tipo di lesione (Mirels Scoring System) [13].

Tale sistema di valutazione è risultato poco specifico, con la conseguenza di sottoporre un buona percentuale di pazienti (circa 2/3) a interventi chirurgici non necessari. Il gruppo di ricercatori ortopedici dell'Università di Syracuse, nello Stato di New York, ha messo a punto un esperimento nel quale è stata valutata la capacità predittiva di varie metodiche strumentali (DXA, CT, analisi CT-derivata degli elementi finiti) sulla resistenza ossea in un modello sperimentale murino [14].

Il modello sperimentale prevedeva l'inoculazione di cellule tumorali (2×10^4 F10-*human breast cancer cell*) nella metafisi distale del femore. Sono state effet-

tuate radiografie settimanali per documentare la progressione dell'osteolisi. L'animale veniva sacrificato quando raggiungeva un determinato *score* secondo una scala adattata dallo schema sviluppato da Weber (grado 0: nessuna lisi; grado 1: lisi minima all'interno del canale midollare; grado 2: lisi moderata limitata al canale; grado 3: lisi midollare con interessamento della corticale; grado 4: lisi massiva della corticale e invasione tissutale) [15]. La DXA è stata eseguita al momento dell'inoculazione delle cellule tumorali e al sacrificio dell'animale. Dopo l'eutanasia, sul femore espuntato è stata effettuata una micro-CT, dalla quale si è proceduto all'analisi degli elementi finiti per la determinazione delle presunte proprietà meccaniche dell'osso. Ciascun osso, sia i femori affetti da lisi tumorale sia i controlaterali sani usati come controllo, è stato sottoposto a test meccanici (compressione assiale e *3-points bending test*).

Gli animali sono stati sacrificati in epoche diverse, così da avere una buona distribuzione di *score* radiografici. Lo *stiffness* in carico assiale è risultato molto più alto nell'analisi degli elementi finiti (sia nelle ossa con lisi tumorale sia nei controlli) rispetto al dato ottenuto quando il test è stato effettuato sulle ossa reali. Quando si sono esaminati surrogati della resistenza dell'osso, è stata rilevata un'ottima correlazione con lo *stiffness* CT-FE e con il BMD (mg) e il *bone volume* ottenuti alla CT; la correlazione era inferiore, ma ancora buona, con lo *score* radiografico e con la BMD normalizzata (*end/start*) ottenuta con la DXA. I risultati delle correlazioni sono mostrati nella Tabella 1.

La migliore predittività della resistenza si è ottenuta con l'analisi degli elementi finiti effettuata con immagini CT, come mostrato in Figura 1.

Tabella 1. Valori di correlazione tra dato reale di resistenza e dati strumentali (BMD, *score* radiografico, dati geometrici alla CT e resistenza presunta alla CT-FE) [14]

Parametro	Errore di stima standard (n)	Errore residuo massimo (n)	Correlazione (r ²)	p
BMD normalizzata (<i>end/start</i>) con DXA	11,52	24,2	0,55	0,0015
<i>Score</i> radiografico	10,93	20,96	0,62	0,0005
<i>Bone volume</i> con CT (mm ³)	9,82	19,4	0,67	0,0005
Contenuto minerale osseo con CT (mg)	9,19	18,1	0,71	0,0005
<i>Stiffness</i> CT-FE (n/mm)	5,66	10,7	0,89	0,0005

È stata effettuata una correzione secondo Bonferroni per tenere conto dei confronti multipli

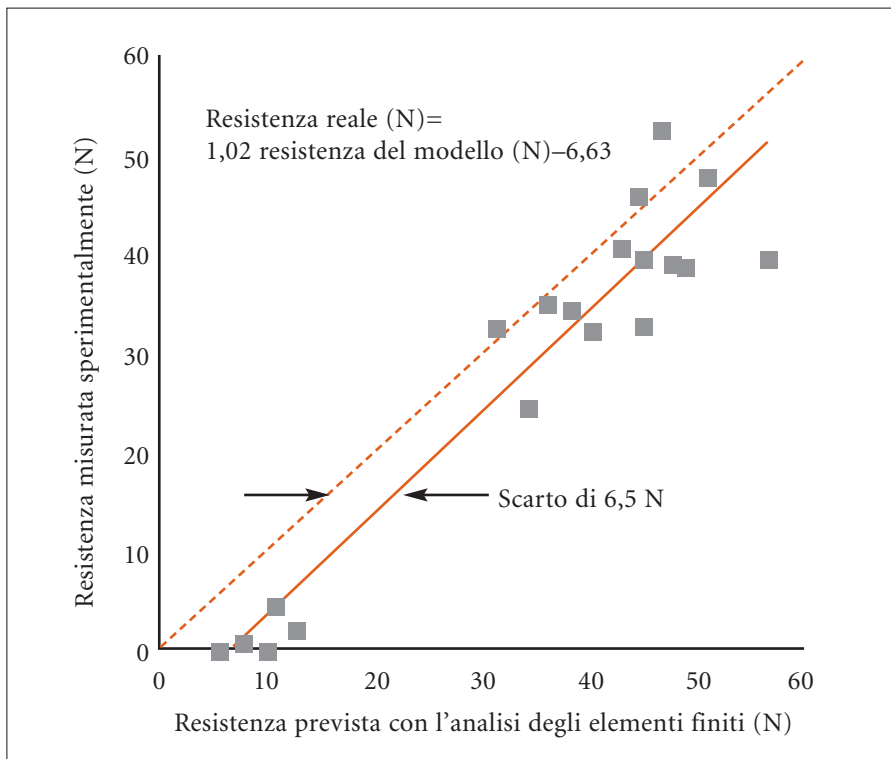


Figura 1. Correlazione tra dato reale di resistenza e dato presunto all'analisi degli elementi finiti [14]

Commento

Gli Autori hanno realizzato un originale modello sperimentale di osteolisi tumorale dell'estremo distale del femore nel topo. Hanno così potuto determinare progressivamente, nelle varie fasi del processo d'invasione neoplastica, la modificazione dei parametri geometrici e la relativa ripercussione sulla resistenza meccanica dell'osso. Inoltre hanno potuto studiare la correlazione tra i dati presuntivi di resistenza ottenuti dall'analisi dell'immagine con quelli reali ottenuti con le prove biomeccaniche eseguite sui segmenti espianati. In tutti i casi gli Autori hanno riscontrato una magnificazione del dato di resistenza presunto rispetto al reale (le ossa erano in realtà meno resistenti di quanto l'analisi con le varie tecniche di *imaging* avesse fatto presumere). Comunque i dati presuntivi di resistenza ricavati mediante DXA, l'analisi degli elementi finiti ottenuta da immagini di micro-CT e lo *score* radiografico presentano una buona correlazione con la reale resistenza esibita dall'osso alle prove meccaniche. Il modello a elementi finiti è quello che ha mostrato la maggiore correlazione al dato reale e quindi potrebbe in futuro essere un fattore determinante nell'indicazione all'osteosintesi preventiva. Anche questo lavoro conferma la validità della micro-CT nel definire la

geometria e la microarchitettura del femore prossimale. L'analisi degli elementi finiti fornisce ulteriori informazioni sulla resistenza dell'osso simulando, in maniera verosimile, condizioni di carico paragonabili a quelle della vita reale.

■ Rilevanza clinica dell'analisi della tessitura ossea nell'osteoporosi: studio multicentrico caso-controllo

In questo studio un gruppo di studiosi francesi ha sviluppato una metodica, già presentata in precedenti lavori, che, attraverso l'utilizzo di un *device* a raggi X ad alta risoluzione e con digitalizzazione diretta dell'immagine (BMA), fornisce informazioni precise sulla microarchitettura dell'osso [16]. Nel presente studio multicentrico caso-controllo [17] gli Autori riportano i primi dati sull'applicazione clinica del *device* nella diagnostica dell'osteoporosi e del rischio di frattura.

Il *device* da loro sviluppato analizza la tessitura di una regione del calcagno fornendo dati numerici correlati significativamente alla resistenza meccanica dell'osso stesso. Gli Autori si sono proposti di dimostrare il potere discriminante, tra soggetti sani e soggetti con frattura da fragilità, dell'analisi della tessitura ossea eseguita su un'immagine radiografica ad alta definizione e digitalizzata.

Sono state reclutate 544 donne (149 con fratture da fragilità e 385 controlli) sulle quali è stata eseguita una densitometria con metodica DXA all'anca e al rachide lombare. Sono state acquisite e digitalizzate, mediante il *device* sviluppato da alcuni degli Autori, le immagini a raggi X del calcagno. Era possibile selezionare la medesima regione di interesse da misurare mediante l'uso di un marcatore anatomico, che veniva localizzato da un operatore sull'immagine permettendo il posizionamento della ROI a opera del software del *device*. Quindi sono stati calcolati i parametri di tessitura sulla ROI per ottenere una valutazione della microarchitettura ossea (H_{mean} , *run length*, *co-occurrence*) (Figura 2).



Figura 2. ROI (*region of interest*) del calcagno sulla quale viene eseguita l'analisi della tessitura [17]

I due gruppi (donne con frattura e controlli) erano significativamente differenti sia per la densità minerale ossea calcolata con la DXA femorale e lombare sia per i valori di tutti e tre i parametri dell'analisi della tessitura ossea della ROI calcaneare. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

Anche se si effettuava una correzione dei risultati ottenuti per il valore di BMD, i valori dei parametri di tessitura rimanevano significativamente differenti nei due gruppi.

Tabella 2. Confronto dei parametri di tessitura ossea nei due gruppi: donne con frattura e controlli [17]					
	Donne con frattura Media±DS (n=149)	Controlli media ±DS (n=219)	Valore grezzo statistico	Significatività P corretta per età	P corretto per età e BMD TH
Età (anni)	72,1±11,3	69,5±9,6	0,02		
Peso (kg)	63,9±13,2	63,5±12,2	NS		
Altezza (cm)	155,6±7,1	155,8±12,4	NS		
BMI (kg/m ²)	26,4±5,4	26,1±4,8	NS		
BMD LS (g/cm)	0,838±0,149	0,903±0,153	<0,0001	<0,0001	
BMD FN (g/cm)	0,613±0,114	0,680±0,100	<0,0001	<0,0001	
BMD TH (g/cm)	0,724±0,141	0,808±0,128	<0,0001	<0,0001	
<i>H_{mean}</i>	0,600±0,035	0,612±0,031	0,004	0,003	0,01
<i>Run length</i>	2,247±0,068	2,274±0,061	<0,0001	<0,0001	0,0005
<i>Co-occurrence</i>	2,761±0,087	2,799±0,079	0,0001	<0,0001	0,0003

LS=rachide lombare; FN=collo femorale; TH=femore totale

Commento

L'originalità dello studio risiede nella validazione clinica di una metodica raffinata di *imaging* radiologico che aveva riscontri finora solo in ambiente di ricerca scientifica e tecnologica. Gli stessi Autori hanno già dimostrato che il parametro di tessitura *H_{mean}* è correlato alla porosità e alla connettività rilevate mediante immagini di micro-MR.

In questo studio gli Autori hanno utilizzato un nuovo *device* che riesce a eseguire una immagine radiografica digitalizzata del calcagno sulla quale viene automaticamente effettuata un'analisi della tessitura di una determinata ROI. Tale analisi consente di avere informazioni sulla struttura tridimensionale dell'estremo prossimale del femore e quindi anche sulla sua resistenza meccanica.

È probabile che, come proposto dagli Autori, un corretto abbinamento tra misurazione della BMD femorale o lombare e analisi della tessitura eseguita su

una ROI calcaneare sia la giusta soluzione per l'individuazione dei soggetti a rischio di frattura da fragilità.

È ipotizzabile, in futuro, la possibilità di eseguire contemporaneamente, con apparecchi di DXA periferici, sia una misurazione della BMD sia un'analisi della tessitura ossea. Attualmente tali strumenti non hanno una definizione di immagine sufficientemente alta per consentire una buona analisi della tessitura.

■ Confronto tra *hip structural analysis* (HSA) mediante DXA e QCT volumetrica

Esiste un discreto accordo nel considerare la QCT, eseguita a livello dell'estremo prossimale del femore, una tecnica ottimale per fornire informazioni sulla struttura tridimensionale, e quindi sulla geometria, di questo segmento scheletrico. Nel presente studio [18], gli Autori si sono proposti di confrontare, in soggetti sani, i dati strutturali ottenuti mediante HSA con quelli ottenuti con la pQCT, al fine di realizzare una validazione della prima come tecnica precisa e accurata nella quantificazione della resistenza meccanica del femore prossimale.

Per questo studio gli Autori hanno reclutato 121 donne sane in post-menopausa. Sono state sottoposte sia a DXA, con apparecchi che eseguivano successivamente la HSA, sia a pQCT dell'estremo superiore del femore, con misurazione dei parametri strutturali tridimensionali e di resistenza meccanica dell'osso.

Per confrontare i dati misurati, gli Autori hanno eseguito un'analisi della regressione tra parametri di HSA e di QCT e tra HSA and DXA femorale standard. I parametri HSA sono risultati ben correlati con quelli di QCT. Come era prevedibile, la correlazione tra DXA femorale e HSA è risultata forte, in particolare quando si prende in considerazione il *bone mineral content* (BMC) del collo femorale. Le varie correlazioni sono espone nella Tabella 3.

Tabella 3. Correlazione tra parametri di HSA e parametri QCT e DXA [18]

	QCT (aBMD, CSA, CSMI)	aBMD collo femorale	BMC collo femorale
aBMD HSA	0,67 (0,07)	0,82 (0,06)	0,58 (0,09)
CSA HSA	0,16 (0,18)	0,8 (0,09)	0,92 (0,05)
CSMI HSA	0,5 (0,17)	0,22 (0,2)	0,62 (0,15)

aBMD=densità minerale ossea areale

Commento

Lo studio ha avuto come finalità la comparazione tra DXA, HSA e QCT nella definizione delle proprietà geometriche, e quindi meccaniche, del femore prossi-

male. Il raffronto tra la quantificazione della CSMI derivata da immagini di QCT e di DXA ha mostrato che la DXA fornisce risultati attendibili, pur con limitazioni dell'accuratezza, dal momento che la compatta superiore del collo femorale tende a essere estremamente sottile. La maggiore limitazione dello studio, come evidenziato dagli stessi Autori, consiste nel considerare la QCT come misura surrogata del rischio di frattura, anche se ciò non è sufficientemente supportato da studi robusti. È inoltre da ricordare che la stessa QCT ha problemi rilevanti di accuratezza.

Concordiamo comunque con gli Autori quando affermano che la HSA basata su immagini DXA, correlando in maniera forte sia ai valori densitometrici ottenuti con la DXA standard sia ad alcuni parametri di struttura tridimensionale dell'estremo prossimale del femore, possa dare informazioni preziose sulla resistenza meccanica di questo segmento scheletrico.

Bibliografia

1. Watts NB (2004) Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int* 15:847-854
2. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S et al (2008) Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 11:163-187
3. Link TM, Bauer JS (2002) Imaging of trabecular bone structure. *Semin Musculoskelet Radiol* 6:253-261
4. Benhamou CL, Poupon S, Lespessailles E et al (2001) Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 16:697-704
5. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE et al (1990) Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 25:6-18
6. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock M et al (1994) Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 9:1053-1064
7. Khoo BC, Beck TJ, Qiao QH et al (2005) In vivo short-term precision of hip structure analysis variables in comparison with bone mineral density using paired dual-energy X-ray absorptiometry scans from multicenter clinical trials. *Bone* 37:112-121
8. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR et al (2005) Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 36:948-958
9. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD (2005) In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6508-6515
10. van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, Odgaard A (1995) A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech* 28:69-81
11. Link TM, Vieth V, Langenberg R et al (2003) Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 72:156-165
12. Gomberg BR, Saha PK, Wehrli FW (2005) Method for cortical bone structural analysis from magnetic resonance images. *Acad Radiol* 12:1320-1332
13. Mirels H (1989) Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 249:256-264
14. Mann KA, Lee J, Arrington SA et al (2008) Predicting distal femur bone strength in a murine model of tumor osteolysis. *Clin Orthop* 466:1271-1278
15. Weber KL, Doucet M, Price JE et al (2003) Blockade of epidermal growth factor receptor signaling leads to inhibition of renal cell carcinoma growth in the bone of nude mice. *Cancer Res* 63:2940-2947
16. Lespessailles E, Gadois C, Lemineur G et al (2007) Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif Tissue Int* 80:97-102
17. Lespessailles E, Gadois C, Kousignian I et al (2008) Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. *Osteoporos Int* 19:1019-1028
18. Prevrhal S, Shepherd JA, Faulkner KG et al (2008) Comparison of DXA hip structural analysis with volumetric QCT. *J Clin Densitom* 11:232-236