

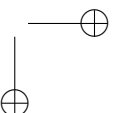
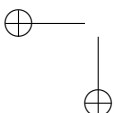
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

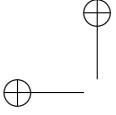
Estimación del comportamiento biomecánico del hígado y la mama *in vivo* utilizando algoritmos avanzados

Mayo de 2024

Autora: Sandra Martínez Sanchis

Directores: Dra. María José Rupérez Moreno
Dr. Carlos Monserrat Aranda

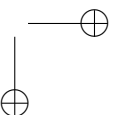
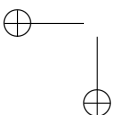


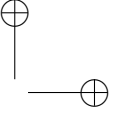
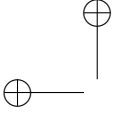


Resumen

El objetivo principal de este trabajo es la estimación de las constantes elásticas de modelos constitutivos que gobiernan el comportamiento biomecánico de órganos como el hígado y la mama, *in vivo* y para paciente específico. Para ello, se han definido dos tipos de metodologías, las cuales se diferencian por el tipo de algoritmo empleado: algoritmos genéticos (método 1) y algoritmos de aprendizaje automático (método 2).

A lo largo del presente trabajo se definen ambas metodologías desde su fase inicial, la obtención de las imágenes médicas necesarias, hasta su fase final, la definición del comportamiento biomecánico del órgano. Estas metodologías pueden ser aplicadas en cualquier órgano, independientemente de su localización (por ejemplo en un órgano interno como el hígado u órgano externo como la mama), así como de su composición (órgano compuesto de un único tipo de tejido u órgano multitejido). En ambos casos, los resultados han sido satisfactorios con una precisión aceptable para su uso en el ámbito médico. Además, el método 2 puede ser aplicado en tiempo real.

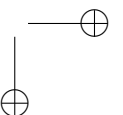
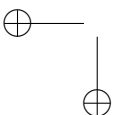


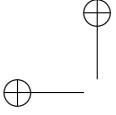


Resum

L'objectiu principal d'este treball és l'estimació de les constants elàstiques de models constitutius que governen el comportament biomecànic d'òrgans com el fetge i la mama, *in vivo* i per a pacient específic. Per a això, s'han definit dos tipus de metodologies, les quals es diferencien pel tipus d'algorisme emprat: algorismes genètics (mètode 1) i algorismes d'aprenentatge automàtic (mètode 2).

Al llarg del present treball es definixen dues metodologies des de la seua fase inicial, l'obtenció de les imatges mèdiques necessàries, fins a la seua fase final, la definició del comportament biomecànic de l'òrgan. Estes metodologies poden ser aplicades en qualsevol òrgan, independentment de la seua localització (per exemple en un òrgan intern com el fetge o òrgan extern com la mama), així com de la seua composició (òrgan compost d'un únic tipus de teixit o òrgan multiteixit). En dues casos, els resultats han sigut satisfactoris amb una precisió acceptable per al seu ús en l'àmbit mèdic. A més, el mètode 2 pot ser aplicat en temps real.

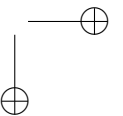
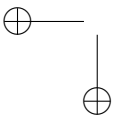


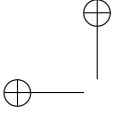


Abstract

The main objective of this work is the estimation of the elastic constants of constitutive models that govern the biomechanical behavior of organs such as the liver and breast, in vivo and for a specific patient. To this end, two types of methodologies have been defined, which are differentiated by the type of algorithm used: genetic algorithms (method 1) and machine learning (method 2).

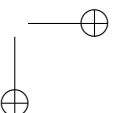
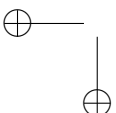
Throughout this work, both methodologies are defined from its initial phase, obtaining the necessary medical images, to its final phase, the definition of the biomechanical behavior of the organ. These methodologies can be applied to any organ, regardless of its location (for example in an internal organ such as the liver or an external organ such as the breast), as well as its composition (organ composed of a single type of tissue or multi-tissue organ). In both cases, the results have been satisfactory with acceptable precision for use in the medical field. Furthermore, method 2 can be applied in real time.



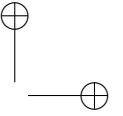
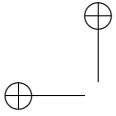


Índice general

Resumen	iii
Resum	v
Abstract	vii
Índice general	ix
Índice de figuras	xi
Índice de tablas	xv
Agradecimientos	xvii
1 Introducción	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Principales contribuciones	3
1.3 Outline	4
2 Estado del arte	7
2.1 Simulación del comportamiento biomecánico del tejido blando	7
2.2 Caracterización del comportamiento biomecánico del hígado	18
2.3 Caracterización del comportamiento biomecánico de la mama	21
2.4 Conclusión	24
3 Materiales y métodos	25

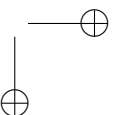
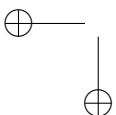


3.1	Imágenes médicas	29
3.2	Modelado biomecánico	30
3.3	Búsqueda de constantes elásticas	36
3.4	Conclusión	50
4	Comportamiento biomecánico del hígado usando AG	51
4.1	Descripción del hígado	53
4.2	Obtención de imágenes médicas	59
4.3	Modelado del tejido hepático	62
4.4	Condiciones de contorno	64
4.5	Búsqueda de k_{rel} (rigidez relativa)	67
4.6	Resultados y discusión	68
4.7	Otras contribuciones	74
4.8	Conclusión	79
5	Comportamiento biomecánico de la mama usando AA	81
5.1	Descripción de la mama	83
5.2	Obtención de imágenes médicas	89
5.3	Modelado del tejido mamario	92
5.4	Condiciones de contorno	94
5.5	Conjunto de datos	98
5.6	Búsqueda de las constantes elásticas de la mama	101
5.7	Resultados y discusión	102
5.8	Otras contribuciones	109
5.9	Conclusión	115
6	Conclusiones	117
6.1	Contribuciones del trabajo	118
6.2	Trabajo futuro	119
6.3	Literatura generada	120
	Bibliografía	123

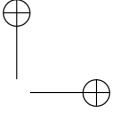
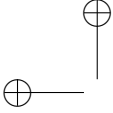


Índice de figuras

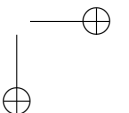
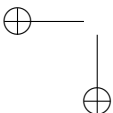
2.1	Definición gráfica del módulo de cizalladura o de corte (Novoa, 2023).	10
2.2	Respuesta a la fuerza <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> del hígado de cerdo, el cual fue recogido después de sacrificar al animal y almacenarlo en un solución salina (Suvranu et al., 2005).	17
2.3	Montaje del experimento de deformación de las muestras usd en (Kemper et al., 2010).	19
2.4	Imágenes de vídeo de alta velocidad de una prueba de tensión uniaxial típica usada en (Kemper et al., 2010).	19
2.5	Comportamiento biomecánico del tejido mamario en diferentes niveles de carga de compresión. (Ramião et al., 2016).	23
3.1	Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el primer método.	26
3.2	Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el segundo método.	27
3.3	Interpolación de un elemento tetraédrico para describir la función de forma.	32
3.4	El problema de registro de conjuntos de puntos: dados dos conjuntos de puntos, la transformación asigna un conjunto de puntos al otro (Myronenko & Song, 2010).	32
3.5	Registro CPD no rígido de conjunto de puntos 3D para distinto número de iteraciones. Alineamiento de Y (círculos azules) con X (puntos rojos).	34
3.6	Diagrama de ejecución de un AG.	38
3.7	Comparación del contorno de la geometría A (línea roja) con la geometría B (línea azul) mediante el coeficiente de solapamiento JC para los casos JC=1, JC=0.9, JC=0.6 y JC=0.4.	41

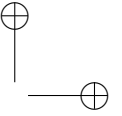
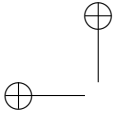


3.8	Compación de volúmenes entre cilindros con distintos ángulos de rotación utilizando coeficientes de solapamiento (Lago et al., 2012).	42
3.9	Definición de distancia de Hausdorff entre dos grupos de datos A y B.	44
3.10	Esquema del funcionamiento del algoritmo Random Forest.	48
3.11	Esquema del funcionamiento del algoritmo <i>Boosting</i> (figura modificada de (Zhang et al., 2021)).	49
4.1	Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el primer método.	52
4.2	Posición anatómica del hígado en el cuerpo humano (imagen creada por Sebastian Kaulitzki, publicada por Regina Bailey en ThoughtCo, Septiembre 2020).	54
4.3	Comparación de la apariencia del hígado en diferentes estados de salud (Ramiya, 2018).	55
4.4	Mecanismo de la Elastografía de Transición de Vibración Controlada (VCTE TM desarrollada por Echosens en 2011).	57
4.5	Esquema del funcionamiento de la ERM (Stoopen-Romettia et al., 2017).	58
4.6	Representación esquemática de los segmentos de Couinaud del hígado en vista anterior (Chernyack et al., 2018).	60
4.7	Philips Diamond Select Brilliance CT de 64 canales.	61
4.8	Esquema de una imagen CT real de tórax.	61
4.9	Imagen DICOM de torax, antes y después de la segmentación de hígado y tumor.	63
4.10	Modelo 3D del hígado de uno de los pacientes en estudio con tumor interno en estado de exhalación total e inhalación total.	63
4.11	Modelo 3D con malla de elementos finitos del hígado de uno de los pacientes en estudio con tumor interno en estado de exhalación total e inhalación total.	63
4.12	Esquema de los pasos a seguir para la obtención de un modelo biológico en MEF.	64
4.13	Esquema del proceso llevado a cabo por el algoritmo CPD.	65
4.14	Representación de los nodos de cada modelo de hígado (modelo de la izquierda corresponde al paciente 1, y modelo de la derecha al paciente 2) marcando de color los nodos con desplazamientos máximos (en rojo) y mínimos (en azul).	66
4.15	Esquema del AG para el caso de la prueba test de la metodología propuesta.	68
4.16	Esquema del AG para un caso real de la metodología propuesta.	71
4.17	Ejemplo de las condiciones de contorno aplicadas en cada hígado mediante el software de análisis de MEF, FEBio [Lorente et al., 2017].	76
5.1	Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el segundo método.	82



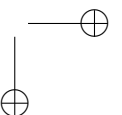
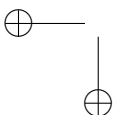
5.2	Anatomía de la mama en dos planos anatómicos: frontal y sagital (Stanford Children's Health, 2021)	84
5.3	Mamografía (National Cancer Institute (NIH), 2021).	85
5.4	Existen cuatro tipos de densidad mamaria: mama completamente grasa (A), áreas dispersas de tejido glandular y conectivo (B), muchas áreas de tejido glandular y conectivo (C), o extremadamente densos (D)(National Cancer Institute (NIH), 2021).	86
5.5	Posición del paciente para la realización de una RM (Instituto Oncológico FALP, 2021).	88
5.6	Imagen de RM de la paciente estudiada.	89
5.7	Imagen de RM de la paciente estudiada (misma paciente y corte que en la Figura 5.6).	90
5.8	Mama izquierda con ruido.	91
5.9	Mama izquierda sin ruido.	91
5.10	Segmentación para el modelo de mama.	92
5.11	Modelo de la piel de la mama izquierda.	92
5.12	Modelo del tejido graso de la mama izquierda.	92
5.13	Modelo del tejido glandular de la mama izquierda.	92
5.14	Malla original: piel.	93
5.15	Remallado: piel.	93
5.16	Malla original: grasa.	93
5.17	Remallado: grasa.	93
5.18	Malla original: tejido glandular.	94
5.19	Remallado: tejido glandular.	94
5.20	Modelo de los tres tejidos en FEBIO (vista frontal).	95
5.21	Modelo de los tres tejidos en FEBIO (vista posterior).	95
5.22	Modelo de mama sin comprimir junto con las placas creadas en FEBio	96
5.23	Distribución del error promedio en % según el valor de E_g a predecir.	105
5.24	Comparación de los valores reales y predichos de E_g	106
5.25	Distribución del error promedio en % según el valor de E_s a predecir.	106
5.26	Comparación de los valores reales y predichos de E_s	108
5.27	Distribución del error promedio en % según el valor de E_f a predecir.	108
5.28	Comparación de los valores reales y predichos de E_f	109
5.29	Vista sagital de la mama antes (izquierda) y después (derecha) de la simulación de la compresión mamaria mediante MEF usando ANSYS (Martínez-Martínez et al., 2017)	112



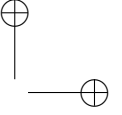
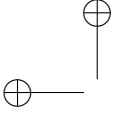


Índice de tablas

2.1	Tabla-resumen de las relaciones entre los parámetros utilizados para definir el comportamiento biomecánico de tejidos elástico lineales.	13
3.1	Error cometido en cada una de las coordenadas según diferentes fuerzas aplicadas.	36
4.1	Tabla-resumen de las imágenes disponibles para este estudio.	62
4.2	Rango de búsqueda para la optimización del factor de rigidez relativa de la muestra de prueba.	69
4.3	Resultado de la rigidez relativa entre parénquima hepática y tumor obtenido mediante AG para el caso test.	70
4.4	Resultado de la rigidez relativa entre parénquima hepático y tumor obtenido mediante GA para los dos casos reales analizados.	72
4.5	Combinaciones de las constantes elásticas usadas para el modelo de Ogden para simular el comportamiento del tejido hepático.	75
4.6	Número de nodos para cada hígado después de eliminar los nodos usados en las condiciones de contorno en MEF.	78
5.1	Número de nodos y elementos para cada uno de los tejidos del modelo de mama.	95
5.2	Parámetros utilizados para la simulación de referencia mamográfica mediante FEBio (extraídos de (Nazri et al., 2019; Singh & Chanda, 2021)).	96
5.3	Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 1.	99
5.4	Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 2.	99
5.5	Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 3.	100



5.6	Resultado obtenido en la búsqueda del parámetro biomecánico del tejido glandular usando RF.	102
5.7	Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica del tejido glandular para 1000 simulaciones usando RF, GBoost y XGBoost en el problema 2.	103
5.8	Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica del tejido glandular para 1000 simulaciones usando RF y XGBoost en el problema 3.	104
5.9	Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica de cada tejido de la mama usando RF.	107
5.10	Constantes elásticas utilizadas para cada tejido para la simulación de la compresión mamaria (Martínez-Martínez et al., 2017).	111
5.11	Volumen de la piel, del tejido graso, del tejido glandular y volumen total de cada una de las mamas (Martínez-Martínez et al., 2017).	113
5.12	Número de nodos para las diez mallas mamarias y el número de pasos elegidos por ANSYS para simular las deformaciones mamarias (Martínez-Martínez et al., 2017).	114



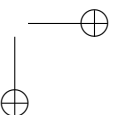
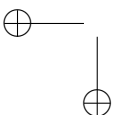
Agradecimientos

Primero de todo, agradecer a mis directores por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis.

Quiero agradecer a todos aquellos que me han dado un empujón cuando más lo necesitaba, porque el camino ha sido duro y largo, y sin ellos no hubiese sido posible. Son muchos los que han pasado por mi vida, y los que han hecho que llegara hasta aquí. Así que es casi probable que me deje alguno, pero aquí vienen los nombramientos:

Gracias a mí, por no hacer caso a esos profesores y superiores que en algún momento pensaron que no llegaría lejos y me dieron por un caso perdido. También me doy las gracias por volver a subir cuando llegué a lo más bajo, esas lecciones de vida me han sido útiles para afrontar cualquier problema y decepción que ha ido surgiendo a lo largo de este doctorado.

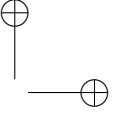
Gracias a mis compañeros del departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales de la UPV que no paraban de preguntarme cada vez que me veían: "Sandra, ¿cómo va la tesis?" (menos mal que me recordaban que tenía que ponerme a ello). En especial, agradecer a Eva por hacer de consultora y a Marga por guiarme en el tema administrativo.



Gracias a mis amigos, sobre todo a Moni por pincharme para terminar (espero que yo haya tenido el mismo efecto en ella) y a mis Rivers que han estado ahí en todos los momentos clave de los últimos años.

Gracias a toda mi familia. Gracias a mi yaya Isabel, ella fue quien me compró mi primer portátil e impulsó mis estudios. Gracias a mi sobrino Carlos por ser tan bueno, sé que llegará lejos y espero que mis pasos le sirvan de inspiración. Gracias a mi tío Miguel por darme un abrazo cuando más lo necesitaba. Gracias a mi hijo Guillem por hacerme de compi en la última fase de la tesis, él no se enteraba, pero siempre me acordaré cuando venía al ordenador a buscarme, y yo le recitaba algún párrafo buscando su aprobación. Gracias a mi mujer Sole por formar conmigo esa familia tan bonita que tenemos, y no dejarme tirar la toalla, esta tesis es también tuya. Este 2024, nuestro hijo Pablo vendrá con una tesis bajo el brazo.

Por último, he dejado a la persona que realmente hizo posible esta tesis. Gracias a Isabel Sanchis Navarro, mi madre. Por ella me embarqué en la biomecánica, y sobre todo en los estudios sobre la mama. A pesar de que ya no se encontraba con nosotros en el momento de la realización de esta tesis, quiero que se le recuerde por su implicación en este trabajo. Ella fue mi inspiración y sus consejos para seguir adelante y nunca abandonar han estado revoloteando por mi cabeza, y ahí continuarán. Para mí nunca se fue. Una de las últimas cosas que me dijo en vida fue: "No te veré terminar los estudios", en ese momento no supe que decirle, pero aunque ahora ya no está aquí, mi respuesta es: "LO CONSEGUIMOS, y sé que tu ya sabías que llegaría este día". Este trabajo es más suyo que de nadie.

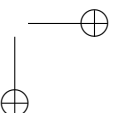
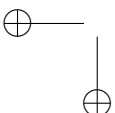


Capítulo 1

Introducción

La ingeniería biomecánica es un campo interdisciplinario que une los principios de la mecánica con los de los sistemas biológicos. Esta combinación de habilidades ha conseguido crear soluciones en diversos problemas de salud, ayudando a mejorar las metodologías médicas empleadas y reduciendo los costes en los sistemas sanitarios de todo el mundo. A día de hoy se esperan todavía muchas mejoras en lo que respecta a la medicina, por ello, es habitual la aparición de nuevas metodologías con el objetivo de conseguir un mejor futuro.

Uno de los temas más tratados en los avances biomecánicos está relacionado con la simulación del comportamiento de los órganos humanos. Este tema es de gran interés debido a sus numerosos beneficios. Conseguir el difícil reto de obtener un método que pudiese simular el comportamiento biomecánico de cualquier órgano del cuerpo humano con gran precisión, ayudaría a realizar un mejor diagnóstico, planificar futuras intervenciones, o incluso a aportar destreza a futuros cirujanos mediante entrenamientos simulados. Para conseguir este objetivo, existen varios inconvenientes entre los que destaca la estimación de las cargas y condiciones de contorno a las que están sometidos los órganos. Además, los órganos de los que está compuesto el cuerpo humano pueden sufrir grandes deformaciones, tener una composición heterogénea, e incluso variar su composición de un día a otro. Por todo ello, el modelado del comportamiento biomecánico de órganos representa uno de los grandes desafíos actuales de la



ingeniería biomédica.

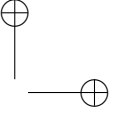
Los primeros estudios biomecánicos realizados sobre órganos se llevaron a cabo mediante experimentos *ex vivo*. Sus resultados no fueron muy fiables debido a que los órganos son más rígidos cuando éstos son extraídos del cuerpo a causa de la pérdida de fluido, es decir, su comportamiento biomecánico cambia al aplicarle cambios en sus condiciones naturales. Por ello, para la simulación de un comportamiento biomecánico realista es necesario que las investigaciones se centren en realizar la experimentación *in vivo*. Esto dificulta su estudio, ya que la experimentación no se puede hacer en laboratorio, sino que por motivos obvios, se requieren métodos indirectos como el uso de imagen médica y simulación por ordenador.

Esta tesis presenta dos posibles metodologías para la estimación del comportamiento biomecánico de los órganos *in vivo*, las cuales fueron aplicadas al hígado y a la mama como ejemplos. Para ello se dispuso de imágenes médicas de diferentes pacientes con el objetivo de obtener las constantes elásticas de los modelos constitutivos propuesto para simular el comportamiento biomecánico de los órganos paciente-específico.

Para la primera metodología propuesta se usó un procedimiento basado en la optimización de los parámetros a partir de minimizar una función de ajuste. Esta función se basó en el cálculo de la similitud entre volúmenes (comparando el modelo simulado del órgano con el modelo real del órgano) y en el cálculo de la distancia entre las superficies de estos volúmenes. Sin embargo, para la segunda metodología se utilizaron algoritmos de Aprendizaje Automático (AA). A partir de un gran número de simulaciones llevadas a cabo con el Método de Elementos Finitos (MEF), se creó un modelo capaz de predecir el comportamiento biomecánico del órgano en estudio.

1.1 Objetivos

El objetivo principal de la investigación llevada a cabo en esta tesis es desarrollar metodologías no invasivas para estimar constantes elásticas *in vivo* de modelos constitutivos elegidos para modelar el comportamiento del tejido blando. Con los métodos presentados en esta tesis se consigue estimar algunas constantes elásticas específicas de cada paciente de los modelos constitutivos característicos de dos órganos a estudiar, el hígado y la mama. De este ob-



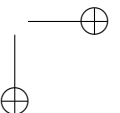
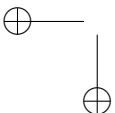
jetivo principal, derivan otros objetivos secundarios, los cuales se presentan a continuación:

- Configuración de un algoritmo iterativo para minimizar una función de coste basada en la similitud volumétrica entre el modelo simulado y el modelo real y la distancia entre la superficie de los volúmenes que nos permite obtener la rigidez relativa entre una lesión tumoral y el parénquima hepático.
- Automatización del Algoritmo Genético (AG) utilizado asegurando la convergencia de un problema basado en el MEF para la simulación de las deformaciones del órgano en estudio.
- Creación de un gran conjunto de datos para el entrenamiento de modelos de AA basados en la solución obtenida mediante el uso del MEF de simulaciones del comportamiento biomecánico de la mama a compresión.
- Obtención de un sistema capaz de predecir constantes elásticas del modelo constitutivo elegido para simular el comportamiento de la mama en tiempo real.
- Conseguir una metodología para la obtención de las constantes elásticas de los modelos biomecánicos tanto de órganos definidos con un único tipo de tejido, como órganos multitejido.

1.2 Principales contribuciones

En la presente tesis son varias las contribuciones que se realizan en el campo de la biomecánica médica, las cuales se enumeran a continuación:

1. Varios modelos biomecánicos han sido creados y utilizados para simular el comportamiento del hígado y de la mama *in vivo*.
2. La combinación de dos coeficientes ha sido utilizada para comprobar la similitud de las deformaciones simuladas con las deformaciones reales: el coeficiente de Jaccard y la distancia de Hausdorff. Estos coeficientes estaban basados en el solapamiento y la distancia entre superficies de dos volúmenes, el del órgano real y el del simulado, respectivamente. La validación basada en el análisis de coeficientes a partir de imágenes médicas permite obtener modelos válidos de órganos internos sin necesidad de utilizar métodos invasivos.



3. Se caracterizó el comportamiento de órganos *in vivo* mediante imágenes médicas, estimando constantes elásticas de cada modelo biomecánico específico propuesto para cada órgano. Gracias a la estimación de estas constantes elásticas se puede prever la localización de tumores o de cualquier otro tipo de tejido que se aleja de las características del tejido sano del órgano a estudiar.
4. Se obtuvieron las constantes elásticas de las ecuaciones constitutivas tanto de un órgano caracterizado por un único tejido como el hígado, así como de un órgano multitejido como la mama.
5. Mediante AA supervisado se han creado modelos predictivos capaces de obtener las características elásticas de órganos con un error relativo muy bajo y capaces de realizar las predicciones en tiempo real.

1.3 Outline

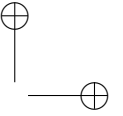
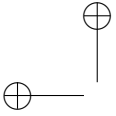
Esta tesis está organizada en 6 capítulos. En este primer capítulo se ha presentado la motivación y los objetivos. Además, se añaden las principales contribuciones obtenidas en el presente trabajo.

En el Capítulo 2 se detallan los antecedentes relacionados con los temas que son objeto de estudio, realizando una revisión bibliográfica del comportamiento biomecánico del hígado y de la mama.

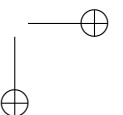
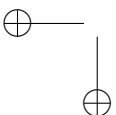
En el Capítulo 3 se realiza una descripción de la obtención de las imágenes médicas de las que se parte, así como la definición de las metodologías empleadas, las cuales fueron basadas en AG iterativo y en modelos de AA.

En el Capítulo 4 se describe la metodología basada en AG mediante su aplicación para estimar la rigidez relativa entre una lesión tumoral y el parénquima hepático.

El Capítulo 5 se centra en la descripción de la metodología basada en AA para la obtención de las propiedades elásticas de la mama como ejemplo de aplicación. Este capítulo termina con los resultados obtenidos en este tejido.



La presente tesis finaliza con el Capítulo 6 en la que se presentan las conclusiones extraídas a lo largo de todo el trabajo realizado junto con las líneas futuras que derivarían de éste.





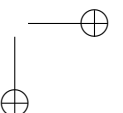
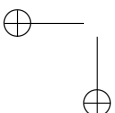
Capítulo 2

Estado del arte

Este capítulo revisa los trabajos previos sobre la caracterización biomecánica del tejido blando para establecer el marco de la presente tesis. En concreto, se profundizará en los trabajos relacionados con la caracterización de los tejidos hepático y mamario, los cuales son los órganos utilizados para comprobar la validez de las metodologías presentadas.

2.1 Simulación del comportamiento biomecánico del tejido blando

Los tejidos blandos son conocidos por su alta flexibilidad y sus propiedades mecánicas, diferenciándolos de los tejidos rígidos mineralizados como el humano (Holzapfel, 2001). Los tejidos blandos tienen una estructura compleja con un comportamiento de carácter no lineal, inelástico, viscoelástico (lo que da dependencia con la velocidad de la carga), heterogéneo y anisotrópico que varía de un punto a otro, de un momento a otro y de un individuo a otro (Humphrey, 2003). Las propiedades mecánicas de los tejidos blandos han sido objeto de muchos estudios y se han utilizado en una gran variedad de aplicaciones, como por ejemplo en la planificación de tratamientos, en diagnóstico médico o incluso en cirugía (Kohandel et al., 2008). Hay diversos modelos disponibles para



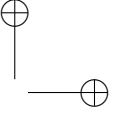
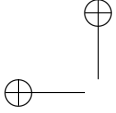
describir el comportamiento biomecánico del tejido blando. Esto es debido a que existen múltiples factores involucrados en la deformación de estos tejidos.

2.1.1 Elasticidad

Se han desarrollado diferentes modelos mecánicos para describir con mayor exactitud el comportamiento de los tejidos blandos bajo carga. Dentro de estos modelos se incluyen: elásticos (lineal), hiperelásticos (elasticidad no lineal), viscoelásticos (dependiente del tiempo) y poroelásticos (bifásico). Cada modelo tiene sus propias aplicaciones, que van desde la evaluación de la deformación del órgano hasta la distribución del fármaco dentro de los tejidos (Al-Mayah, 2018). Por ejemplo, para tejidos blandos que experimentan poca deformación durante actividades fisiológicas regulares, las propiedades elásticas lineales son suficientes para una primera representación (Chagnon et al., 2017). Sin embargo, las propiedades hiperelásticas son recomendados para una estimación precisa de la deformación del órgano, sobre todo cuando se espera una gran deformación, como es en el caso de la deformación del pulmón y del hígado (Marchesseau et al., 2017). Por otro lado, se requieren propiedades viscoelásticas y poroelásticas para las respuestas tisulares dependientes y multifásicas como en el caso de ligamentos y tendones (Su et al., 2013).

Aunque la mayoría de los modelos hiperelásticos usados para modelar el comportamiento del tejido blando son isotrópicos (Chui et al., 2007; Marchesseau et al., 2017) se han introducido algunos modelos anisotrópicos con diferentes grados de anisotropía, incluidos isotrópicos transversales (Gardiner & Weiss, 2001; Humphrey et al., 1991; Weiss et al., 1996) y ortotrópicos (Criscione, 2003; Fung, 2013; Tong & Fung, 1976). Sin embargo, el problema de la convergencia numérica está presente para su uso en modelos numéricos (Al-Mayah, 2018). Algunos de los ejemplos que nos podemos encontrar sobre el uso de la anisotropía para definir el comportamiento de ciertos órganos puede ser el estudio llevado a cabo por (Martínez-Martínez, 2014) para el modelado del hígado o el de (Ruiter et al., 2006) para la simulación de la compresión mamográfica.

Esta tesis se centrará en elasticidad lineal y en hiperelasticidad dando más importancia a este último tipo de modelo mecánico, el cual es el más usado en investigación (Babarenda-Gamage et al., 2017; Kemper et al., 2010; Lago et al., 2013; Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013), para describir el comportamiento biomecánico de los órganos.



Elasticidad lineal

Aunque no es un modelo idóneo en aplicaciones donde se espera una gran deformación y precisión. Los modelos elásticos lineales se han utilizado ampliamente para caracterizar el comportamiento de los tejidos blandos. Es posible que este tipo de modelos no proporcionen una representación completa del comportamiento del material porque está limitado a un nivel de carga baja. Sin embargo, debido a su simplicidad, este tipo de modelo es popular en el modelado mecánico de tejidos blandos. Dicho material se describe mediante una relación de tensión-deformación lineal, llamada ecuación constitutiva elástico lineal (Oomens et al., 2018).

La ecuación constitutiva puede ser escrita formalmente como:

$$\sigma(t) = \mathcal{F}\{\mathbf{F}(\tau); \tau \leq t\} \quad (2.1)$$

siendo $\sigma(t)$ el tensor de Cauchy en el tiempo t , y $\mathbf{F}(\tau)$ el tensor de deformación en rangos de tiempo anteriores, τ (con $0 \leq \tau \leq t$), asumiendo el comportamiento del material compresible. Esta ecuación se reduce a:

$$\sigma = \sigma(\mathbf{F}) \quad (2.2)$$

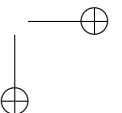
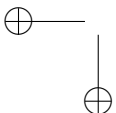
Para el caso de pequeñas deformaciones y rotaciones: $\mathbf{F} \approx \mathbf{I}$, donde \mathbf{I} es el tensor unidad. En ese caso:

$$\sigma(\mathbf{F} = \mathbf{I}) = \mathbf{0} \quad (2.3)$$

Esto solo es aplicable para comportamientos puramente elásticos. Debido a que las rotaciones se pueden ignorar en estas condiciones, el tensor de Cauchy σ se puede acoplar directamente al tensor lineal ε a través de:

$$\sigma = \sigma(\varepsilon) ; \sigma(\varepsilon = \mathbf{0}) = \mathbf{0} \quad (2.4)$$

La ley de Hooke se utiliza como primera aproximación para describir el comportamiento del material. Esta ley proporciona una relación lineal entre los componentes del tensor de tensión σ y los componentes del tensor lineal ε . Además, en elasticidad lineal se supone que el comportamiento del material es



isotrópico (el comportamiento es idéntico en todas las direcciones).

Suponiendo que el material es compresible, el módulo de compresión, K , tiene un valor finito. Basándose en la ley de Hooke:

$$\sigma = \left(K - \frac{2G}{3}\right)tr(\varepsilon)\mathbf{I} + 2G\varepsilon \quad (2.5)$$

estableciendo completamente la relación de tensor deseada $\sigma = \sigma(\varepsilon)$. Donde G es el módulo de elasticidad transversal (también conocido como módulo de cizalladura o de corte), y está representado en la Figura 2.1.

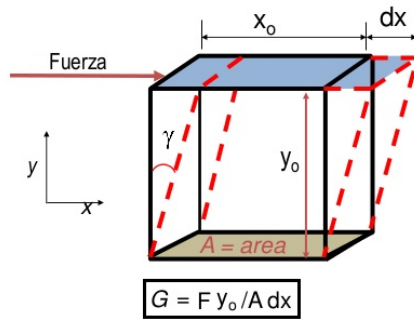


Figura 2.1: Definición gráfica del módulo de cizalladura o de corte (Novoa, 2023).

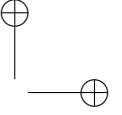
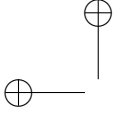
Para la relación inversa $\varepsilon = \varepsilon(\sigma)$, se tiene que:

$$\varepsilon = \left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right)tr(\sigma)\mathbf{I} + \frac{1}{2G}\sigma \quad (2.6)$$

Las matrices simétricas σ y ε están compuestas de acuerdo con:

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix}; \varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_{xx} & \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{xz} \\ \varepsilon_{yx} & \varepsilon_{yy} & \varepsilon_{yz} \\ \varepsilon_{zx} & \varepsilon_{zy} & \varepsilon_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

Para las componentes diagonales de ε :



$$\begin{aligned}\varepsilon_{xx} &= \left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right)(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}) + \frac{1}{2G}\sigma_{xx} \\ \varepsilon_{yy} &= \left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right)(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}) + \frac{1}{2G}\sigma_{yy} \\ \varepsilon_{zz} &= \left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right)(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}) + \frac{1}{2G}\sigma_{zz}\end{aligned}\tag{2.8}$$

En la práctica, es común utilizar otro conjunto de parámetros conocidos como módulo de Young (E) y coeficiente de Poisson (ν). Por tanto, siguiendo la formulación, el módulo de Young es:

$$\frac{1}{E} = \left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right) + \frac{1}{2G} = \frac{3K + G}{9KG}\tag{2.9}$$

Esto es:

$$E = \frac{9KG}{3K + G}\tag{2.10}$$

Y el coeficiente de Poisson se define como:

$$\frac{\nu}{E} = -\left(\frac{1}{9K} - \frac{1}{6G}\right) = \frac{3K - 2G}{18KG}\tag{2.11}$$

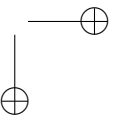
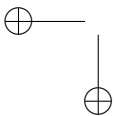
Por tanto:

$$\nu = \frac{3K - 2G}{6K + 2G}\tag{2.12}$$

donde el módulo de compresibilidad y el módulo de cizalladura son $K > 0$ y $G > 0$, respectivamente. Por tanto, $E > 0$ y $-1 < \nu < 0.5$.

Usando E y ν , obtenemos la formulación para las ecuaciones de Hooke:

$$\begin{aligned}\varepsilon_{xx} &= \left(\frac{1}{E}(\sigma_{xx} - \nu\sigma_{yy} - \nu\sigma_{zz})\right) \\ \varepsilon_{yy} &= \left(\frac{1}{E}(-\nu\sigma_{xx} + \sigma_{yy} - \nu\sigma_{zz})\right) \\ \varepsilon_{zz} &= \left(\frac{1}{E}(-\nu\sigma_{xx} - \nu\sigma_{yy} + \sigma_{zz})\right)\end{aligned}\tag{2.13}$$



La tensión en cierta dirección se acopla directamente a la tensión en esa dirección a través del módulo de Young. Sin embargo, las tensiones en las otras direcciones provocan una deformación transversal. Las ecuaciones inversas son:

$$\begin{aligned}\sigma_{xx} &= \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)}((1-\nu)\varepsilon_{xx} + \nu\varepsilon_{yy} + \nu\varepsilon_{zz}) \\ \sigma_{yy} &= \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)}(\nu\varepsilon_{xx} + (1-\nu)\varepsilon_{yy} + \nu\varepsilon_{zz}) \\ \sigma_{zz} &= \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)}(\nu\varepsilon_{xx} + \nu\varepsilon_{yy} + (1-\nu)\varepsilon_{zz})\end{aligned}\quad (2.14)$$

Para las deformaciones de cizallamiento, las componentes fuera de la diagonal de la matriz ε son:

$$\begin{aligned}\varepsilon_{xy} = \varepsilon_{yx} &= \frac{1}{2G}\sigma_{xy} = \frac{1}{2G}\sigma_{yx} \\ \varepsilon_{xz} = \varepsilon_{zx} &= \frac{1}{2G}\sigma_{xz} = \frac{1}{2G}\sigma_{zx} \\ \varepsilon_{yz} = \varepsilon_{zy} &= \frac{1}{2G}\sigma_{yz} = \frac{1}{2G}\sigma_{zy}\end{aligned}\quad (2.15)$$

Las relaciones inversas son triviales. Con todo esto, el módulo de G, se puede escribir en función del módulo de Young, E, y el coeficiente de Poisson, ν , por medio de la siguiente ecuación:

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)}\quad (2.16)$$

La tabla 2.1 relaciona los parámetros de Lamé (λ y μ) con el módulo de Young (E) y el coeficiente de Poisson (ν), y con los módulos K y G para elasticidad lineal.

Hiperelasticidad

Muchos materiales se comportan de manera no lineal bajo carga, tal y como se caracteriza por su relación entre tensión-deformación. Se han propuesto diferentes enfoques para capturar este comportamiento de material no lineal, que se remonta a 1847, cuando Wertheim demostró una relación de tensión y deformación no lineal que se desvió de la ley elástica lineal de Hooke con

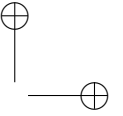
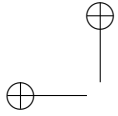


Tabla 2.1: Tabla-resumen de las relaciones entre los parámetros utilizados para definir el comportamiento biomecánico de tejidos elástico lineales.

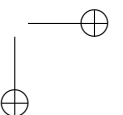
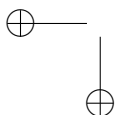
	E, ν	λ, μ	K, G
E, ν		$E = \frac{\mu}{\lambda + \mu}(2\mu + 3\lambda)$	$E = \frac{9KG}{3K + G}$
		$\nu = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)}$	$\nu = \frac{3K - 2G}{6K + 2G}$
λ, μ	$\lambda = \frac{\nu E}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)}$		$\lambda = K - \frac{2}{3}G$
	$\mu = \frac{E}{2(1 + \nu)}$		$\mu = G$
K, G	$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)}$	$K = \lambda + \frac{2}{3}\mu$	
	$G = \frac{E}{2(1 + \nu)}$	$G = \mu$	

tejidos de animales.

Por otro lado, las funciones de energía de tensión o energía potencial (W) se utilizan ampliamente para capturar una amplia gama de deformaciones finitas elásticas. Estos modelos se aplican a materiales hiperelásticos, donde se caracterizan como materiales incompresibles o casi incompresibles (es decir, el coeficiente de Poisson es aproximadamente 0.5). Esta teoría funciona bien para la mayoría de los tejidos blandos debido a su naturaleza de incompresibilidad asociada con su alto contenido en agua.

La función de energía de tensión (W) representa una medida de la energía almacenada en un material debido a la tensión aplicada. La relación entre la función de tensión-energía y la deformación del material está representada por las relaciones de estiramiento en las direcciones principales (λ_1, λ_2 y λ_3).

Se utilizan tres invariantes (I_1, I_2 e I_3) para representar las deformaciones. Estas invariantes de tensión son iguales independientemente del sistema de



coordenadas aplicado. Para materiales incompresibles, el valor de la tercera invariante (I_3) es igual a 1.

$$\begin{aligned} I_1 &= \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \\ I_2 &= \lambda_1^2\lambda_2^2 + \lambda_2^2\lambda_3^2 + \lambda_3^2\lambda_1^2 \\ I_3 &= \lambda_1^2\lambda_2^2\lambda_3^2 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Se han desarrollado diferentes funciones de energía para capturar el rendimiento de los materiales hiperelásticos. Dada una amplia variación de las respuestas de los tejidos blandos a la carga mecánica, la eficiencia de cada una de estas funciones de energía depende de su capacidad para capturar el comportamiento completo del material con un número mínimo de parámetros. En otras palabras, si los resultados del modelo propuesto concuerdan con los datos experimentales de un material sometido a una carga específica, el modelo se considera eficiente para predecir el comportamiento del material bajo esta condición de carga específica (Al-Mayah, 2018). Las formas polinómicas de la energía de la tensión son las más populares para la implementación del comportamiento no lineal del tejido hepático (Boyce & Arruda, 2000; Martins et al., 2006). A continuación se describen brevemente los modelos hiperelásticos utilizados en el modelado biomecánico utilizado en la presente tesis:

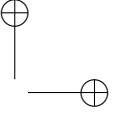
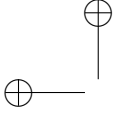
1. Modelo de Neo-Hookean

Se ha utilizado ampliamente en el modelado de tejidos biológicos debido a su precisión en la descripción del comportamiento del material bajo diferentes cargas (Marckmann & Verron, 2006).

El modelo de Neo-Hookean tiene un comportamiento de tensión-deformación no lineal, sin embargo con pequeñas deformaciones el modelo se reduce a un modelo elástico.

Su función de energía de deformación se define como:

$$W = \frac{\mu}{2}(I_1 - 3) - \mu \ln J + \frac{\lambda}{2}(\ln J)^2 \tag{2.18}$$



siendo I_1 la primera invariante del tensor de deformación de Cauchy-Green y J el determinante del tensor del gradiente de deformación.

En la tabla 2.1 se encuentra la relación de los parámetros de la función de energía de deformación del modelo Neo-Hookean con los parámetros elásticos E y ν .

2. Modelo de Mooney-Rivlin

El modelo Mooney-Rivlin consiste en una generalización del modelo Neo-Hookean, mediante la adición del segundo invariante del tensor de Cauchy-Green. Este modelo es uno de los más utilizados en diferentes órdenes para simular la respuesta mecánica no lineal de los tejidos (Chui et al., 2004; Fu & Chui, 2014; Hu & Desai, 2004a).

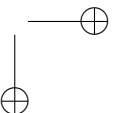
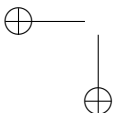
(Chui et al., 2004) demostraron que el modelo neo-hookeano y el de Mooney-Rivlin de orden bajo (hasta segundo orden) son insuficientes para reproducir todo el comportamiento de compresión/elongación del tejido hepático. Sin embargo, el uso de leyes constitutivas de Mooney-Rivlin de alto orden da como resultado la identificación de coeficientes negativos, que no son físicamente válidos (Hu & Desai, 2004a).

Rivlin propuso un modelo polinomial, el cual era una extensión del modelo de Mooney-Rivlin. Este modelo fue propuesto en forma de serie polinomial como:

$$W = \sum_{i,j=0}^{\infty} C_{ij} (I_1 - 3)^i (I_2 - 3)^j \quad (2.19)$$

donde C_{ij} son constantes del material en unidades de tensión (N/m^2).

Por tanto, el potencial de orden superior puede modelar relaciones constitutivas de tensión-esfuerzo más complejas, pero requiere más esfuerzos computacionales, datos experimentales y ajuste de parámetros. Al mismo tiempo, conforme la no linealidad se hace más fuerte, el uso de orden superior puede resultar más difícil que converja. Los modelos de



Mooney-Rivlin de tres o más parámetros pueden ser inestables. Por ello, debe evaluarse cuando se introducen términos de alto orden, ya que puede producir valores de energía de deformación inestables y/o producir soluciones no físicas.

3. Modelo de Ogden

Este modelo utiliza parámetros principales propios en la función de energía de la tensión en lugar de los invariantes de la tensión utilizados en otros modelos (Ogden, 1984). Este modelo se ha utilizado para modelar grandes casos de deformación, y su comportamiento es descrito por:

$$W = \sum_{i=1}^n \frac{\mu_i}{\alpha_i} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3) \quad (2.20)$$

donde μ (en unidades de tensión) y α (adimensional) son los parámetros que definen el material.

2.1.2 *Ex vivo vs in vivo*

Uno de los temas más tratados en investigación es la diferencia entre usar muestras *ex vivo* e *in vivo* en experimentación. ¿Es indiferente usar uno u otro, o por el contrario, esta elección puede afectar a los resultados obtenidos? Con respecto a esto, (Carter et al., 2001) demostraron que los resultados *ex vivo* podrían diferir del comportamiento *in vivo* debido a diferencias fisiológicas entre ambos tipos de tejidos como, por ejemplo, en lo que respecta a la perfusión sanguínea y al contenido de agua en el tejido (Nava et al., 2008). Según (Mazza et al., 2007), la rigidez del tejido hepático *ex vivo* aumenta un 17% con respecto al tejido hepático *in vivo*. Varios estudios han analizado estas diferencias mediante pruebas sobre las principales propiedades del parénquima hepático utilizando muestras de animales. Por ejemplo, (Suvranu et al., 2005) realizaron una comparativa de hígado *in vivo* y *ex vivo* utilizando hígado de cerdo. Sus resultados se muestran en la figura 2.2, y se observa la tendencia no lineal en la fuerza, y como la rigidez en la respuesta *ex vivo* es superior a la respuesta *in vivo*, la cual aumenta con el tiempo.

Estas conclusiones sobre tejido hepático son extensibles a cualquier otro tejido blando, tal y como demuestran (Gambarotta et al., 2005) para la piel, (Jafari et al., 2021) para pulmón, o (del Palomar et al., 2008) para la mama.

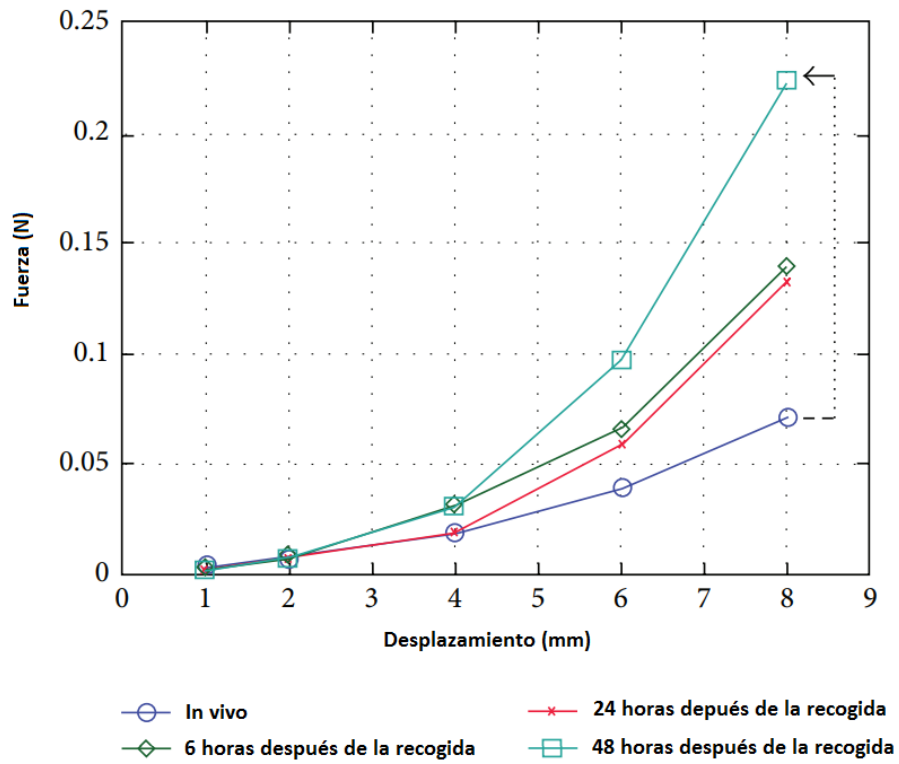


Figura 2.2: Respuesta a la fuerza *in vivo* y *ex vivo* del hígado de cerdo, el cual fue recogido después de sacrificar al animal y almacenarlo en un solución salina (Suvranu et al., 2005).

2.2 Caracterización del comportamiento biomecánico del hígado

Los primeros modelos biomecánicos de órganos internos tenían como objetivo modelar su comportamiento para su uso en la simulación quirúrgica e intentar previsualizar el órgano antes de la intervención. Estas investigaciones se basaban en la elasticidad lineal. Esto se puede observar en el trabajo de (Cotin et al., 1999), quienes utilizaron un modelo de este tipo para trabajar en tiempo real. Sin embargo, el tejido biológico se caracteriza por su naturaleza no lineal, lo que conlleva a desarrollar modelos constitutivos complejos que puedan reflejar con precisión las características de fuerza y desplazamiento de la interacción herramienta-tejido en el caso de una simulación quirúrgica. A este respecto, los avances en técnicas computacionales han fomentado el estudio de modelos de materiales complejos debido a la capacidad de utilizar modelos no lineales en simulaciones en tiempo real (Marchesseau et al., 2017; Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013).

Recientemente, el Método de Elementos Finitos (MEF) en tiempo real se ha adaptado para la simulación de modelos constitutivos no lineales. Este tipo de investigaciones han sido llevadas a cabo por autores como (Picinbono et al., 2003), cuyo modelo para simular la resección hepática era hiperelástico y estaba basado en el modelo de St. Venant-Kirchoff, teniendo en cuenta el comportamiento anisotrópico y las propiedades de incompresibilidad de los tejidos biológicos para conseguir un modelo más realista. Aunque estos modelos resultaron muy útiles para el campo de la cirugía asistida por ordenador y llegaron a conseguir el equilibrio entre realismo y coste computacional, estos resultaron ser demasiado genéricos. Por ello, estos modelos no eran adecuados en cirugía guiada o planificada, ya que el comportamiento biomecánico del órgano en estudio depende del sujeto y, por tanto, el modelo final debe ser específico para cada paciente (Barrow et al., 2020; Miller & Lu, 2013).

A este respecto, los primeros intentos de medir la respuesta mecánica se realizaron mediante la tracción uniaxial en muestras de tejido *ex vivo*. (Kemper et al., 2010) estudiaron las curvas tensión-deformación con diferentes cargas en hígado humano *ex vivo* hasta alcanzar la rotura (Figuras 2.3 y 2.4).

Autores como (Sakumar et al., 2003) desarrollaron un método basado en la prueba de compresión y elongación en la misma muestra de hígado para identificar las propiedades mecánicas en el rango de transición desde la compresión

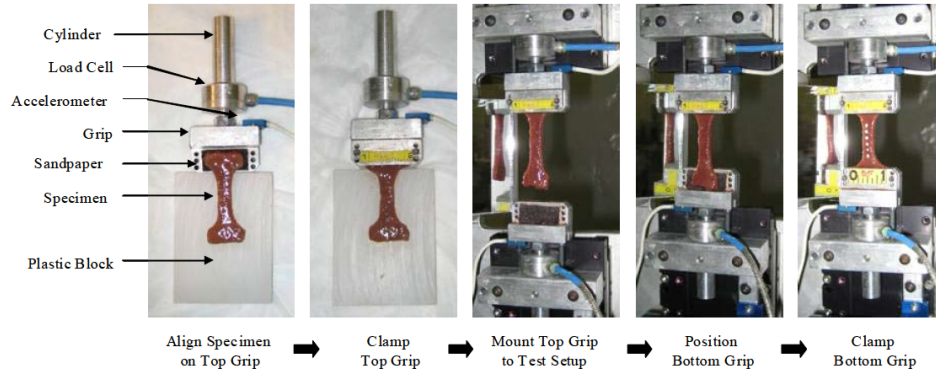


Figura 2.3: Montaje del experimento de deformación de las muestras usadas en (Kemper et al., 2010).

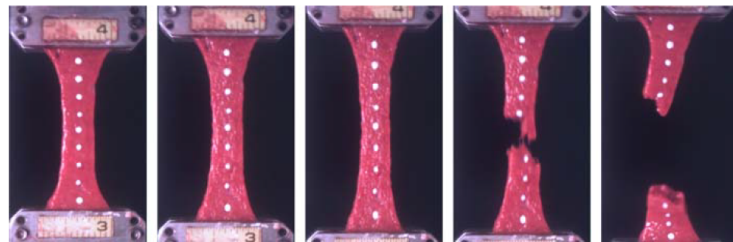


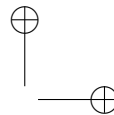
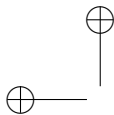
Figura 2.4: Imágenes de vídeo de alta velocidad de una prueba de tensión uniaxial típica usada en (Kemper et al., 2010).

hasta la elongación. De esta forma podrían estimar con precisión el origen de la curva de tensión-deformación en tejido hepático.

La caracterización del modelo biomecánico a través del estudio de sus propiedades mecánicas pueden aportar información útil sobre el grado de la enfermedad que puedan padecer ciertas personas a lo largo de su vida. Una de las características a las que más relevancia se da en el diagnóstico y prevención de enfermedades hepáticas es la rigidez del parénquima. El cambio de rigidez en el tejido hepático se considera un buen biomarcador (Schwimmer et al., 2017). La metodología más utilizada para esta medida de rigidez del hígado es la elastografía, la cual sigue siendo objeto de investigación debido a la sensibilidad y especificidad que presentan sus resultados. En el artículo de (Sigrist et al., 2017) se realizó un meta-análisis de varios estudios realizados entre 2006 y 2015 con los resultados de la sensibilidad y especificidad obtenida en cada uno de ellos al utilizar la elastografía. Estos estudios se utilizaron para analizar la malignidad del tejido blando en diferentes órganos como hígado, mama, tiroides, riñón, próstata y ganglios linfáticos. Para el caso del hígado, un meta-análisis de 6 estudios obtuvo una sensibilidad y especificidad de 85% y 84%, respectivamente, con una curva ROC de 0.93 (X. Ma et al., 2014). Sin embargo, otros estudios no obtuvieron resultados tan favorables como los de (Frulio et al., 2013; Heide et al., 2010). Debido a la gran variabilidad de los rangos de valores de rigidez encontradas para lesiones benignas y malignas, (Sigrist et al., 2017) afirma que la caracterización parece limitada y es necesario más investigación en la técnica de elastografía antes de recomendarla para la caracterización de lesiones.

Es importante notar que algunos autores han estudiado la rigidez como biomarcador de tumores, pero estos estudios se han realizado en células cancerígenas en diferentes órganos. Por ejemplo, (Hoyt et al., 2008)] mostraron que el aumento de la agresividad del tumor se asocia con un aumento de colágeno en el tejido sano (Fenner et al., 2014; Xu et al., 2010). Este resultado muestra que la rigidez puede usarse como biomarcador para evaluar la metástasis relativa en diferentes tipos de cáncer, porque la rigidez puede distinguir las células malignas de las células benignas, e incluso registrar la agresividad de las células cancerosas.

La simulación de la deformación del hígado humano durante el proceso respiratorio en tiempo real es también de vital importancia. Sobre todo para guiar a los cirujanos durante las intervenciones en las que es fundamental ras-

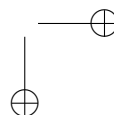
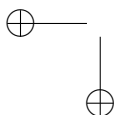


tratar lesiones hepáticas sospechosas o para rastrear tumores hepáticos para la aplicación precisa de la dosis de radioterapia. La necesidad de predecir el movimiento del hígado durante la respiración proviene principalmente del hecho de que los cambios en la geometría del hígado, impulsados principalmente por cambios fisiológicos (por ejemplo, los movimientos respiratorio y digestivos), pueden confundir la capacidad de planificar con precisión una biopsia hepática cuando el tumor es muy pequeño. Además, las variaciones en la geometría también pueden confundir la capacidad de administrar con precisión la dosis de radiación y medir la respuesta del tumor y del tejido normal circundante al tratamiento de radioterapia (Brock et al., 2006). De hecho, debido a la inmensa importancia que tiene simular la deformación hepática durante la respiración en el campo médico, algunos estudios han intentado abordar este problema utilizando modelos basados en MEF (Brock et al., 2006, 2008) con un alto coste computacional asociado. Por tanto, la inclusión de un modelo rápido y preciso de la deformación hepática durante la respiración en los sistemas CAO (Cirugía Asistida por Ordenador) podría permitir conocer la localización exacta de las lesiones internas en el hígado en cada momento. Por todo ello, uno de los factores importantes a tener en cuenta a la hora de conseguir un modelo biomecánico que describa el comportamiento mecánico de cualquier órgano es la precisión. En el caso de simuladores quirúrgicos, si el objetivo del simulador es asistir durante una intervención, la precisión es muy importante para localizar la posición de una región de interés (como por ejemplo la localización de un tumor). Para ello, se deberá tener en cuenta procesos fisiológicos, como los diferentes movimientos abdominales debidos a la respiración o la digestión.

En resumen, en esta tesis se quiere obtener el mejor modelo biomecánico que permita describir con precisión la rigidez del hígado *in vivo* para paciente específico mediante un modelo hiperelástico.

2.3 Caracterización del comportamiento biomecánico de la mama

Muchos estudios como los presentados por (del Palomar et al., 2008; Eiben et al., 2013; Georgii et al., 2016) se han centrado en la caracterización biomecánica de órganos debido a la aplicación de fuerzas externas como pueden ser las deformaciones sufridas al realizarse una mamografía. Este tipo de estudios se centran en simular cada una de las configuraciones encontradas en el ámbito médico. Por ejemplo, para el estudio mamográfico, podemos encontrarnos a las pacientes en posiciones decúbito supino o decúbito-prono, o el estudio pue-



de ser centrado en la compresión mamográfica o la deformación de la mama sufrida por la gravedad. Independientemente de la configuración en la que se centra cada estudio, en los últimos 20 años los investigadores han estudiado el comportamiento mecánico utilizando modelos basados en el MEF. Referente a esto, uno de los principales desafíos al modelar el comportamiento biomecánico de órganos es crear modelos específicos para cada paciente. Para ello, se debe considerar condiciones de contorno más personalizadas, así como una mejor representación de la anatomía del órgano en estudio, que mejoren el realismo y la precisión en un tiempo de cálculo razonable. Sin embargo, la estimación de las propiedades biomecánicas de los tejidos vivos no es sencilla. La medición de estas propiedades suele ser una tarea compleja, ya que el comportamiento de los tejidos es muy variable entre los individuos debido a la distribución interna de los tejidos, tal y como indican (Gamage et al., 2011; García et al., 2018). Por ejemplo, (Pathmanathan et al., 2008; Ruiter et al., 2006; Tanner et al., 2008) usaron propiedades mecánicas publicadas en la literatura en busca de un modelo generalizado del órgano que tenían en estudio, pero estos no eran realistas. Por ello, otros autores como (Rajagopal et al., 2008) estimaron propiedades mecánicas específicas del individuo, aunque asumieron la homogeneidad del tejido sin tener en cuenta los diferentes tipos de tejido que componen el conjunto en estudio. Tales diferencias también existen en la aplicación de las condiciones de carga y límite, ya que es difícil medir y simular con precisión las condiciones de la imagen. Según (Tanner et al., 2006), las condiciones de contorno son el factor que más puede afectar a la precisión de los modelos biomecánicos que, según sus conclusiones, cuanto mayor precisión se tenga en las condiciones de contorno, mejor será la deformación resultante de los tejidos en estudio.

Focalizando el análisis en el caso de la mama, existen principalmente cuatro tejidos que se deben modelar para el estudio del comportamiento mamario: piel, grasa, tejido glandular y ligamentos de Cooper. Cada uno de ellos tiene sus propias propiedades biomecánicas que deben estimarse para cada paciente, con el fin de construir un modelo preciso de la mama. En la Figura 2.5, se muestra la diferencia de módulo elástico en diferentes tejidos, lo que demuestra la importancia del estudio de usar un modelo heterogéneo. Cabe resaltar que los ligamentos de Cooper no son visibles en ninguna modalidad de imagen médica, por lo que generalmente su influencia en la mama se considera implícitamente en el tejido adiposo a la hora de modelar el conjunto mamario.

El comportamiento del tejido mamario ya se ha estudiado con experimentos *ex vivo* mediante pruebas de indentación o aspiración (Gefen & Dilmoney, 2007;

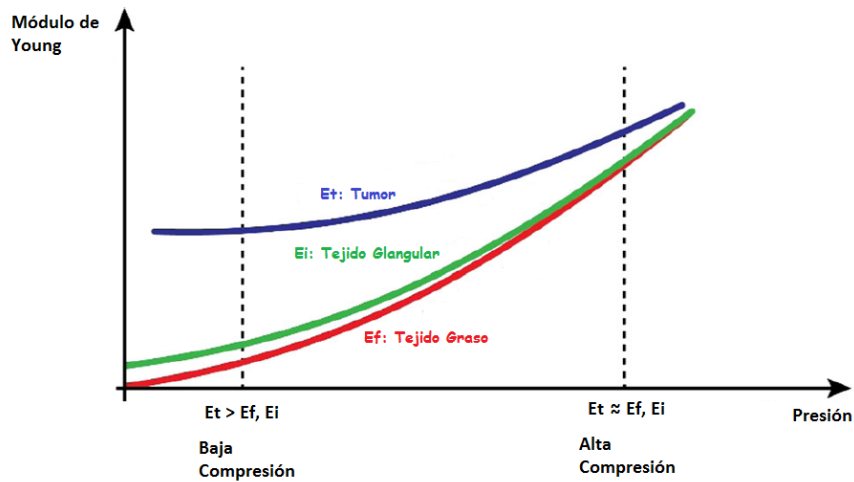


Figura 2.5: Comportamiento biomecánico del tejido mamario en diferentes niveles de carga de compresión. (Ramião et al., 2016).

O'Hagan & Samani, 2009). Desafortunadamente, tal y como ocurre con otros tipos de tejido blando, el comportamiento de las muestras fuera del cuerpo es más rígido y, por tanto, en la realidad, este comportamiento no corresponde a las propiedades mecánicas de los seres vivos.

Más investigaciones se centran en estimar la elasticidad del tejido *in vivo*, para ello utilizan la elastografía (Barr, 2012; Greenleaf et al., 2003; Krouskop et al., 1998; Mariappan et al., 2010; Ophir et al., 1991). Esta técnica mide la rigidez dinámica de un tejido mediante la aplicación cíclica de una carga. Sin embargo, esta metodología no es adecuada para construir un modelo constitutivo capaz de describir el comportamiento biomecánico. Para este problema, los métodos computacionales basados en la optimización de parámetros se aplican para caracterizar el comportamiento biomecánico de los tejidos *in vivo*.

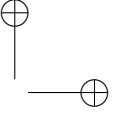
Uno de los primeros trabajos que usó la computación evolutiva heurística en la búsqueda iterativa de las constantes elásticas para caracterizar el comportamiento biomecánico de los tejidos fue el presentado por (Han et al., 2012). Sus resultados se basaron en el uso de imágenes médicas de la mama sometida

a una compresión controlada. Las constantes elásticas del modelo propuesto se proporcionaron midiendo la similitud con una simulación de esa compresión cambiando iterativamente el modelo. Sin embargo, a pesar de este enfoque novedoso, el uso de esta comparación basada en imágenes puede llevar a resultados inexactos ya que, los autores, utilizaron como función coste la Información Mutua Normalizada (IMN), y ésta no considera la distribución espacial de los tejidos, sino solo la entropía del valor de gris de ambas imágenes en 3D.

Para evaluar la precisión del modelo, (Lago et al., 2015) recomendaba que para la función de coste se considere todo el volumen, incluida la distribución interna del tejido. Sin embargo, el problema del uso de esta metodología es el gran tiempo computacional que conllevan los cálculos relacionados con la biomecánica. Es por ello que, actualmente, las investigaciones se enfocan más en el uso del AA. Por ejemplo, en los artículos de (Martínez-Martínez et al., 2017; Rupérez et al., 2018) modelaron la respuesta mecánica de la mama bajo compresión utilizando modelos de AA. Consiguieron acelerar el registro multimodal y simular el comportamiento del tejido a partir de imágenes médicas. Esto mismo también podemos encontrarlo en el artículo de (Said et al., 2023), quienes aplicaron esta mismas técnicas. En esta tesis, se seguirá esta misma línea presentada por estos últimos autores referenciados, con la diferencia de que ellos crearon modelos para predecir los desplazamientos sufridos por los nodos de los modelos del órgano en estudio y, en este trabajo, se realizará un modelo para predecir las constantes elásticas de los modelos constitutivos.

2.4 Conclusión

Este capítulo se ha centrado en exponer la literatura relacionada con la caracterización del hígado y la mama. Se ha revisado la bibliografía tanto en la investigación *ex vivo* como en *in vivo*. En los trabajos consultados se presentaron varios inconvenientes, como la necesidad de una intervención invasiva y la dificultad de medir el comportamiento biomecánico de todo un órgano. Por ello, es necesario buscar alternativas que den soluciones a estos problemas como, por ejemplo, el uso de imágenes médicas, tal y como se propone en el presente trabajo.



Capítulo 3

Materiales y métodos

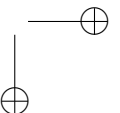
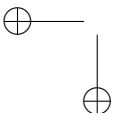
La investigación llevada a cabo para la realización de este trabajo se divide en tres etapas principales, las cuales son:

1. Obtención de imágenes médicas.
2. Obtención de los modelos a estudiar usando MEF.
3. Búsqueda de las constantes elásticas de los modelos constitutivos propuestos.

En este capítulo se describirá cada una de estas etapas. Siendo el último punto (búsqueda de las constantes elásticas) descrito de dos formas diferentes. Las metodologías usadas son:

- Método 1: algoritmos genéticos (AG). Los parámetros obtenidos serán evaluados mediante una función de similitud geométrica definida a partir de varios coeficientes.
- Método 2: algoritmos de AA supervisado, utilizando el error relativo para la evaluación de los resultados obtenidos.

En la figura 3.1 se muestra el esquema seguido para el uso del primer método, y en la figura 3.2 el esquema seguido para el segundo método.



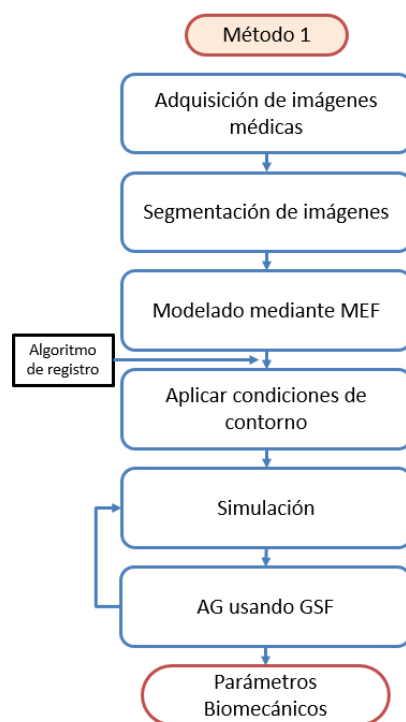


Figura 3.1: Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el primer método.

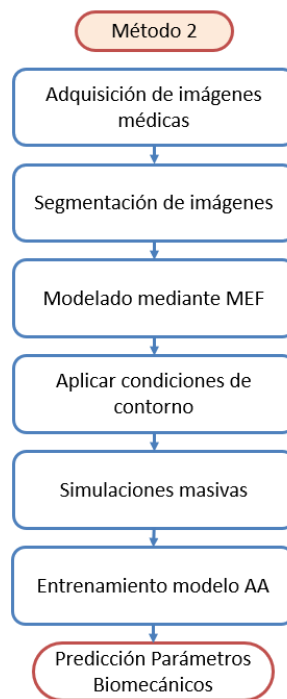


Figura 3.2: Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el segundo método.

El procedimiento a seguir en el método 1 y método 2 tienen en común los tres primeros pasos:

1. Adquisición de imágenes médicas: realización de una prueba médica por imagen (RM, TAC, rayos X, ecografía, etc.).
2. Segmentación de las imágenes: a partir de las imágenes médicas y mediante el uso de un software específico, se segmentan las imágenes para resaltar la zona de interés de la imagen, es decir, el órgano en estudio.
3. Modelado mediante MEF: a partir de la segmentación del paquete de imágenes que conforma la prueba médica de un paciente específico, se crea un modelo 3D, el cual es mallado utilizando MEF.

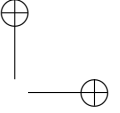
Los pasos siguientes son tomados de forma diferente según se use el método 1 o método 2.

Para el método 1, tras la obtención de la malla MEF del órgano a estudiar, los siguientes pasos son:

1. Algoritmo de registro: con este algoritmo se compara el modelo del órgano deformado con el modelo del mismo órgano sin deformar, para así obtener los desplazamientos que sufren los nodos.
2. Aplicar condiciones de contorno: a la malla de MEF del modelo sin deformar, se le aplican los desplazamientos en los nodos obtenidos en el paso anterior, y se restringe ciertos movimientos al modelo para la correcta simulación del comportamiento del órgano.
3. Crear simulación: se crea una macro o plantilla del modelo final, dejando como incógnita los parámetros biomecánicos a predecir.
4. AG: se utiliza AG para realizar una serie de simulaciones dando valores a los parámetros biomecánicos, los cuales son evaluados por una función de similitud. Estas simulaciones se realizan de forma iterativa, mejorando cada vez el resultado hasta conseguir converger al mejor valor.

Sin embargo, con el modelo de MEF del órgano, el método 2 sigue de la siguiente forma:

1. Aplicar condiciones de contorno: se aplican las fuerzas obtenidas en mediciones reales en el órgano a estudiar. Además, se aplica, ciertas restricciones de movimiento acordes a la deformación de dicho órgano.



2. Simulaciones masivas: se realizan muchas simulaciones, las cuales se basan en variar los parámetros biomecánicos dentro de unos rangos establecidos en cada una de ellas y obtener los desplazamientos de los nodos. Estos datos serán registrados en una base de datos.
3. Entrenamiento de AA: a partir de los desplazamientos de los nodos y la fuerza aplicada como datos de entrada, se entrena un modelo de AA para que prediga los parámetros biomecánicos.

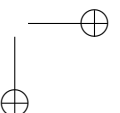
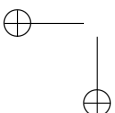
A continuación se explicará en qué consiste cada técnica y metodología que se ha empleado a lo largo de la investigación presentada a nivel teórico.

3.1 Imágenes médicas

La imagen médica es utilizada como herramienta de visualización para analizar la estructura y la función de los tejidos y órganos del cuerpo humano.

Algunas de las imágenes médicas más utilizadas son: radiografías, RM, TAC y ecografías. Dependiendo del contexto del estudio a realizar, se utilizará un tipo u otro. Por ejemplo, la RM es utilizada para obtener detalles de los tejidos blandos así como evaluar lesiones en articulaciones, enfermedades degenerativas y neurológicas. Por otra parte, el TAC es utilizado para el estudio de estructuras del cuerpo y evaluar fracturas óseas, enfermedades pulmonares, de abdomen y pelvis, y para la detección temprana de tumores (Hussain et al., 2022).

Generalmente, estas imágenes son proporcionadas en formato DICOM, por lo que en los software utilizados para el postprocesamiento de estas imágenes están preparados para soportar este tipo de formatos, tal y como ocurre con programas como Slicer3D (software libre) o Simpleware (software de pago) que sirven para segmentar imágenes médicas, y que se utilizaran a lo largo de este trabajo.



3.2 Modelado biomecánico

A partir de la base de datos de imágenes médicas obtenidas se crean las mallas y modelos que servirán para el estudio computacional de cada uno de los métodos en los que se basa la investigación de esta tesis.

El desarrollo de las metodologías está basadas en MEF. Por ello, es importante introducir el MEF, y la aplicación de las condiciones de contorno que se realizará en los modelos creados para obtener las simulaciones necesarias para el análisis del comportamiento biomecánico de los órganos en estudio.

Básicamente, la resolución de cualquier problema usando MEF se describe con los siguientes pasos:

1. Descripción geométrica: El primer paso es definir el modelo con el que se va a trabajar, ya sea por métodos de segmentación a partir de imágenes o por herramientas de diseño como los usados en CAD (diseño asistido por ordenador).
2. Discretización del modelo: En este segundo paso, se discretiza el modelo creado mediante MEF, es decir, se pasa de un modelo continuo a un modelo discreto.
3. Simulación: El tercer paso es aplicar las condiciones de contorno adecuadas a nuestro modelo para conseguir la simulación por ordenador del caso real que se tiene como problema. Esto es, aplicar cargas (desplazamientos, fuerzas, etc.) sobre el modelo.
4. Visualización de resultados: Como último paso, se resuelven las ecuaciones de MEF usando alguno de los software que hay en el mercado como ANSYS, ABAQUS, FEBio, etc. y se observan los resultados obtenidos. Finalmente, se obtienen las conclusiones oportunas del problema.

A continuación, se hablará con más detalle del MEF y de cómo definir las condiciones de contorno.



3.2.1 Método de elementos finitos

El MEF es uno de los métodos numéricos más extendidos y utilizados para la simulación del comportamiento mecánico de cuerpos continuos. Se ha aplicado en diversos campos, entre ellos, en la biomecánica para modelar la deformación de órganos.

El MEF transforma los cuerpos continuos en modelos discretos aproximados, es lo que se conoce como discretización. Los modelos discretos están formados por elementos ensamblados entre ellos por medio de puntos llamados nodos. El conjunto de todo ello es lo que se conoce como malla.

Por lo tanto, la solución obtenida mediante el MEF es una aproximación de la solución real cuya semejanza será directamente proporcional al número de elementos. El comportamiento en el interior de cada elemento, es decir, la relación entre la posición de los elementos y sus respectivas coordenadas en el espacio continuo, queda definido a partir del comportamiento de los nodos mediante las llamadas funciones de forma. En base a esto, las incógnitas del problema dejan de ser funciones matemáticas y pasan a ser funciones de los nodos.

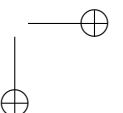
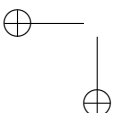
Matemáticamente, para cada elemento e , el vector desplazamiento de cualquier punto del espacio continuo \mathbf{u} puede aproximarse a un vector $\tilde{\mathbf{u}}$ que puede ser obtenido a partir de las funciones de forma \mathbf{N} , obteniendo así los desplazamientos nodales de ese elemento \mathbf{u}^e en notación funcional (figura 3.3):

$$\mathbf{u}(x, y, z) \approx \tilde{\mathbf{u}}(x, y, z) = \mathbf{N}(x, y, z)\mathbf{u}^e \quad (3.1)$$

A partir de los desplazamientos se pueden obtener las ecuaciones que describen las deformaciones utilizando diferenciación, es decir:

$$\varepsilon = \mathbf{B}\mathbf{u}^e; \mathbf{B} = \mathbf{L}\mathbf{N} \quad (3.2)$$

Siendo \mathbf{L} la matriz operador diferencial que actúa sobre las funciones de forma. En el caso elástico, el operador \mathbf{L} contiene las primeras derivadas con respecto a las coordenadas (por ejemplo, los desplazamientos).



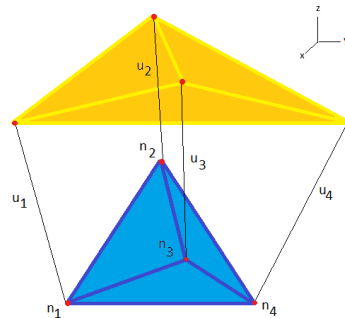


Figura 3.3: Interpolación de un elemento tetraédrico para describir la función de forma.

3.2.2 Algoritmo de registro para obtener las condiciones de contorno

Para obtener las condiciones de contorno siguiendo el método 1, se utilizó un algoritmo de registro desarrollado por (Myronenko et al., 2007).

El registro de conjunto de puntos es una componente clave en muchas tareas de computación, como el reconocimiento de formas o segmentación de imágenes. En la figura 3.4 se muestra un ejemplo del problema de registro de conjunto de puntos.

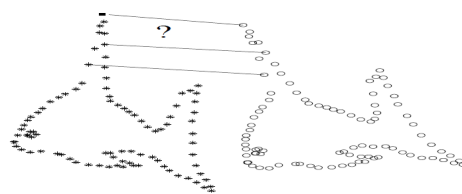
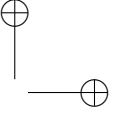
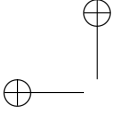


Figura 3.4: El problema de registro de conjuntos de puntos: dados dos conjuntos de puntos, la transformación asigna un conjunto de puntos al otro (Myronenko & Song, 2010).

Según la metodología descrita por (Myronenko et al., 2007) sobre el algoritmo de registro, primero se dan dos conjuntos de puntos, de los cuales, el conjunto



de puntos \mathbf{Y} (expresado como una matriz $M \times D$) debe alinearse con el conjunto de puntos de referencia \mathbf{X} (expresado como una matriz $N \times D$). Para conseguir que se alineen estos conjuntos de puntos es necesario que aparezca una transformación en alguno de ellos. Esta transformación pueden ser de dos tipos:

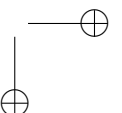
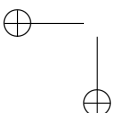
- Rígida: permite solo la traslación, rotación y escalado.
- No rígida: permite la traslación, rotación, escalado, escalado anisotrópico y los sesgos.

La transformación no rígida aparece en muchos problemas del mundo real, incluido el reconocimiento de formas y el registro de imágenes médicas. Por lo tanto, esta será la usada en este trabajo.

El modelo de transformación no rígido, a menudo, es desconocido y difícil de modelar, por lo que se utilizan aproximaciones simples. La mayoría de los algoritmos de registro de conjuntos de puntos rígidos y no rígidos actuales son adecuados para casos 2D y 3D, pero las degradaciones como el ruido, los valores atípicos (puntos que se extraen incorrectamente de la imagen) y los puntos faltantes complican significativamente el problema.

Siguiendo esta línea, (Myronenko & Song, 2010) propusieron un algoritmo de registro de puntos conocido como *Coherent Point Drift* (CPD). En él consideraron la alineación de dos conjuntos de puntos como un problema de estimación de densidad de probabilidad, donde un conjunto de puntos representa los centroides del Modelo de Mezcla Gaussiana (MMG) y el otro representa los puntos de datos. Se ajustaron los centroides de MMG a los datos al maximizar la probabilidad. En el nivel óptimo, los conjuntos de puntos se alinean y la correspondencia se obtiene utilizando las probabilidades posteriores de los componentes de MMG. El núcleo de este método es forzar a los centroides MMG a moverse de manera coherente como grupo, lo que preserva la estructura topológica de los conjuntos de puntos.

En la figura 3.5 se puso en práctica este algoritmo de registro CPD no rígido sobre un caso biomecánico. Concretamente se utilizó para obtener los desplazamientos nodales que sufre un modelo de hígado al pasar del estado de inhalación al estado de exhalación respiratorio, en el cual el hígado sufre ciertas deformaciones. El registro CPD se realizó entre estos dos conjuntos de puntos variando el número de iteraciones: 5, 10, 15, 20 y 32 iteraciones. Según



el número de iteraciones que se realizan, el ajuste será más o menos exacto. A pesar de que se le indique un número más elevado de iteraciones del que se muestra en la figura 3.5, la ejecución del algoritmo finalizará al alcanzar el número de iteraciones idóneo, que en este caso es de 32 iteraciones. Esto se debe a que el algoritmo se detiene al alcanzar un máximo de iteraciones o cuando el error cometido no mejora en iteraciones posteriores. En esta figura se puede observar como, en todos los casos, se puede diferenciar ambos grupos de puntos (rojo y azul) a excepción de la última figura en la que solo se observa el grupo de puntos en rojo. Esto es debido a que, en este caso (cuando se tiene 32 iteraciones) los puntos de ambos conjuntos coinciden y, por tanto, un conjunto de puntos (en este caso, el rojo) termina tapando a los puntos del otro conjunto (los puntos azules).

En todos los cálculos realizados a lo largo de este trabajo se indicó un número alto de iteraciones (en concreto de 100 iteraciones) de forma que los resultados no rígidos de registro de CPD obtenidos alcanzaban siempre el mejor valor posible.

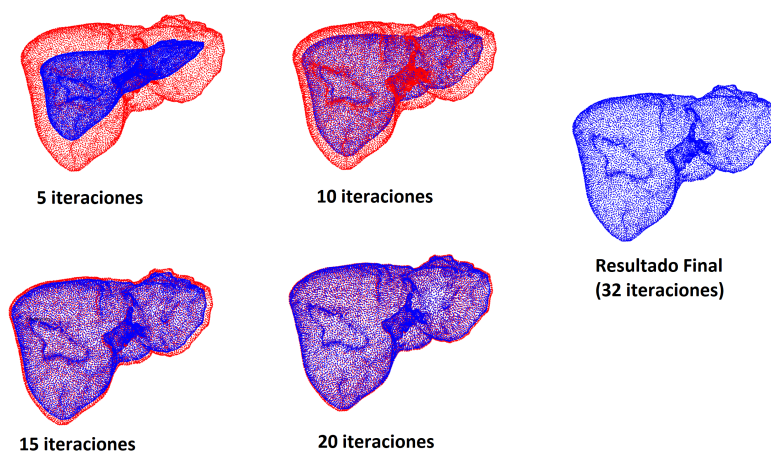


Figura 3.5: Registro CPD no rígido de conjunto de puntos 3D para distinto número de iteraciones. Alineamiento de Y (círculos azules) con X (puntos rojos).

En el trabajo de (Myronenko & Song, 2010), la distancia cuadrática media entre los puntos correspondientes después del registro se utilizó como medida de error. En ese estudio también se indica que el error máximo obtenido fue



de alrededor del 2%, y los autores concluyen que CPD muestra un rendimiento robusto y preciso, especialmente en casos con ruido, valores atípicos y puntos faltantes, los cuales son los parámetros más preocupantes en todo problema estadístico. Siguiendo el trabajo de (Myronenko & Song, 2010), en esta tesis se ha realizado una comprobación de dicho error para estudiar la validación del algoritmo CPD antes de su uso en la metodología presentada para la obtención de las constantes elásticas del hígado. Los pasos que se siguen para dicha comprobación fueron los siguientes:

- Preparación de datos:

Primero, a partir de un modelo sin deformar, se obtuvieron nodos A y elementos A, correspondientes al estado sin deformar.

A continuación, se simuló un estado deformado del modelo a partir de ciertas condiciones de contorno impuestas.

Finalmente, se obtuvieron nodos B y elementos B, correspondientes al estado deformado, a partir del software libre de FEBio.

- Método simple

Extracción de los desplazamientos directamente del software FEBio.

- Método con CPD

Aplicación del algoritmo de CPD, obteniendo los desplazamientos entre nodos A y nodos B.

- Comparación de los desplazamientos obtenidos con ambos métodos.

Estos pasos se repitieron para diferentes fuerzas y, así, evaluar el error cometido según la fuerza aplicada. En la tabla 3.1 aparece un resumen del error obtenido en cada uno de los ejes junto con la fuerza aplicada en cada caso.

La fuerza aplicada se ha variado de 1 a 5 N, fuerza que se le debería aplicar al hígado para obtener los desplazamientos que suele experimentar el hígado cuando se deforma. Esto se conoce al comparar los desplazamientos de la fuerza aplicada con los desplazamientos de los casos reales que se tienen, siendo la diferencia relativa no superior al 5%.

Se observa la variación del error según la fuerza aplicada en el modelo para cada uno de los ejes. Como se puede comprobar, el error aumenta con la fuer-

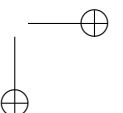
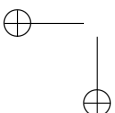


Tabla 3.1: Error cometido en cada una de las coordenadas según diferentes fuerzas aplicadas.

Fuerza Aplicada (N)	Error en x (%)	Error en y (%)	Error en z (%)
-1	0.3	0.24	0.53
-2	0.6	0.49	1.06
-3	0.91	0.73	1.59
-4	1.21	0.98	2.13
-5	1.51	1.23	2.67

za (dependiendo del nivel de deformación) y respecto a unas coordenadas con otras.

Por tanto, según esta comprobación, el algoritmo de CPD es suficientemente exacto para utilizarlo en investigaciones científicas tras obtener un error por debajo del 3% (Martínez-Martínez, 2014).

3.3 Búsqueda de constantes elásticas

Una vez se obtienen los modelos mallados mediante MEF junto con las condiciones de contorno aplicadas se llega al último paso, el cual consiste en la búsqueda de las constantes elásticas que definen los modelos constitutivos de cada órgano. Para ello, se hace uso de:

- Algoritmos heurísticos (usado para el Método 1).
- Técnicas de AA (usado para el Método 2).

Los cuales se describen a continuación.



3.3.1 Optimización por algoritmo genético

Uno de los elementos más importantes y más complejos en la búsqueda de las constantes elásticas de los modelos constitutivos para caracterizar el comportamiento mecánico de órganos es el algoritmo de optimización de parámetros conocido como AG.

Los AG son algoritmos de búsqueda heurística adaptativa basados en las ideas evolutivas de la selección natural. Estos se aplican ampliamente en ciencia e ingeniería como algoritmos adaptativos para resolver problemas prácticos (Goldberg, 1989).

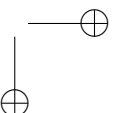
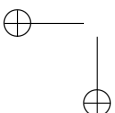
En general, se reconoce que los AG son particularmente adecuados para los problemas de búsqueda global multidimensional en los que el espacio de búsqueda contiene múltiples mínimos locales. A diferencia de otros métodos de búsqueda, la correlación entre las variables de búsqueda generalmente no son un problema.

Un AG es una heurística basada en la computación evolutiva utilizada para optimizar problemas (Chatterjee et al., 1996). Esta heurística permite la reducción del coste computacional mediante la optimización de parámetros, ya que se enfoca en los más prometedores.

Los algoritmos AG se utilizan a menudo para optimizar una función de ajuste $f(X)$ con una forma desconocida cambiando los parámetros de entrada X y utilizando la salida para minimizar (o maximizar) su valor.

Solo las evaluaciones de la función objetivo y las restricciones son necesarias para determinar la aptitud, por lo que no se requiere información de gradiente. Los AG son versátiles y tienen la capacidad de lidiar con problemas complicados de la función de forma, donde la derivada es difícil de obtener o no existe (funciones no diferenciables).

El AG comienza con un conjunto de posibles soluciones seleccionadas al azar para el problema en cuestión (padres), y las hace evolucionar aplicando iterativamente un conjunto de operadores estocásticos, generando nuevas soluciones candidatas (hijos). Estos operadores son:



- Selección: los mejores individuos (padres) son seleccionados.
- Cruce: la combinación de dos padres forman un hijo.
- Mutación: los padres son modificados al azar para formar un hijo.

Estos tres operadores son utilizados para que la población evolucione mediante cambios en los individuos, cuyo resultado es la convergencia a una solución óptima del problema. En cada iteración, el valor promedio es igual o mejor al anterior, puesto que sólo los mejores individuos pasan a la siguiente generación. Por tanto, el espacio de búsqueda, que inicialmente es tan amplio como el usuario lo desee, se va reduciendo en cada iteración.

La proporción de hijos generados por cada uno de los tres operadores descritos es definido por el usuario del AG para conseguir los mejores resultados.

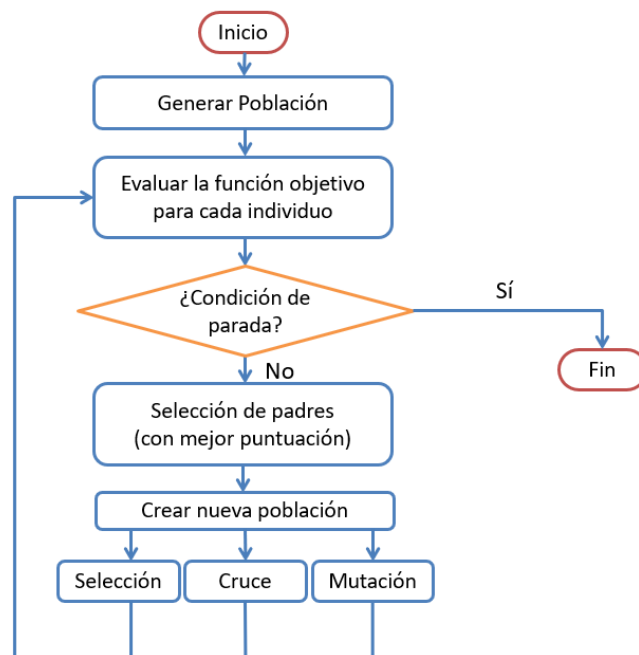


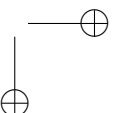
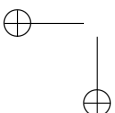
Figura 3.6: Diagrama de ejecución de un AG.



En la figura 3.6 se muestra en forma de esquema los pasos que sigue el AG. Estos pasos son:

1. Iniciación: Se crea una población aleatoria de muestras \mathbf{X}_0 . Se establece un intervalo para cada parámetro de búsqueda, de forma que el algoritmo se oriente en la zona de interés.
2. Generación de nueva población: el algoritmo crea un nuevo conjunto candidato de parámetros \mathbf{X}_i de forma iterativa mediante los siguientes pasos:
 - (a) El algoritmo calcula la función de ajuste $f(x)$ para cada individuo en el conjunto \mathbf{X}_i .
 - (b) Se selecciona los individuos (padres) con mejor puntuación.
 - (c) Los padres con mejor puntuación son etiquetados como élite y pasan directamente a la siguiente población.
 - (d) Los padres generan nuevos hijos mediante selección, mutación o cruzamiento.
 - (e) Una población candidata \mathbf{X}_{i+1} es creada con individuos élite e hijos.
3. Finalización: El paso 2 se repite hasta alcanzar la condición de parada, la cual puede ser el alcanzar un número específico de generaciones, o cuando la solución converge a un valor con un error dentro de un rango de tolerancia.

Los AG ya han sido utilizados en investigaciones anteriores relacionados con el comportamiento biomecánico de órganos blandos. Por ejemplo, (Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013) presentaron un estudio basado en algoritmos evolutivos para la caracterización *ex vivo* de la biomecánica del comportamiento de un hígado sometido a una tracción controlada por los investigadores. La conclusión fue que los algoritmos genéticos registraron mejores resultados que otros algoritmos para estimar las constantes elásticas de cualquier modelo biomecánico arbitrario propuesto para simular el comportamiento del hígado. A esta misma conclusión llegaron (Nair et al., 2007), quienes acoplaron un AG con el MEF para optimizar los parámetros materiales del miocardio ventricular. En (Frauziols et al., 2016), también se utilizó un AG para identificar in vivo las propiedades mecánicas pasivas de los tejidos blandos profundos de la pierna humana. Por ello, se puede concluir que los métodos basados en AG son ideales para la identificación de parámetros en tejidos biológicos blandos.



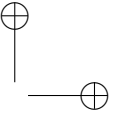
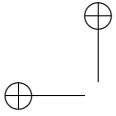
Evitando, de este modo, las medidas invasivas para la obtención de la respuesta mecánica de los órganos.

Coefficientes de similitud geométrica

Uno de los puntos más importantes a la hora de aplicar metodologías o parámetros son la validación de los mismos. Por ello, es necesario definir unas métricas que ayuden a evaluar los resultados obtenidos en cualquier investigación. En esta Tesis doctoral se usa como métrica los coeficientes de similitud para comparar el comportamiento real del órgano con la simulación obtenida para el caso del hígado.

Según (Taha & Hanbury, 2015), existen varios tipos de medidas que se usan para comparar diferentes conjuntos de datos, entre los cuales se encuentran: información teórica (usando el concepto de entropía), probabilidad (usando densidades probabilísticas), distancia espacial (comparando las distancias entre conjuntos de puntos) y, por último, el solapamiento (calculando la intersección entre conjuntos de datos). Esto dará a los resultados y conclusiones una mayor aceptación en la comunidad científica. En este trabajo se utilizarán dos tipos de medidas: por solapamiento y por distancia espacial. Esta elección se basa en el uso de conjuntos de puntos dados por los nodos del MEF, por lo que el método por distancia espacial será uno de los más indicados para su uso. Aún así, también se usará la medida por solapamiento comparando modelos de MEF. De esta forma, se reforzará la toma de decisión entre qué combinación de parámetros es la más idónea para representar el comportamiento biomecánico del órgano en estudio.

Los métodos para validar el solapamiento entre modelos son fácilmente aplicables a la comparación de volúmenes y pueden proporcionar diferentes medidas de ajuste dependiendo del tipo de error que midan los coeficientes. Siguiendo las conclusiones de estudios previos (Lago et al., 2012; Martínez-Martínez, Lago et al., 2013), para esta tesis se utilizaron dos tipos de coeficiente: Coeficiente de Jaccard, basado en solapamiento, y Distancia de Hausdorff Modificada, basado en la distancia. Su selección se basa en que estos coeficientes poseen los mayores niveles de discriminación entre volúmenes en comparación con otros (Cárdenes et al., 2009).



Coefficientes de solapamiento (Balocco et al., 2010) utilizaron los coeficientes de Jaccard (JC) y Dice (DC) para medir los resultados de un algoritmo de registro para casos de aneurisma cerebral. Estos mismos coeficientes fueron estudiados por (Martínez-Martínez, Lago et al., 2013) para seleccionar el mejor coeficiente entre estos dos para el estudio del solapamiento entre volúmenes. Este estudio parte inicialmente del estudio de (Cárdenes et al., 2009), el cual ya descartaba otros parámetros de solapamiento como es el caso de los coeficientes de Tanimoto (TN) y de similitud volumétrica (VS) que, según indicaban, podrían llevar a decisiones erróneas, lo cual no ocurre con DC y JC.

- Coeficiente de Jaccard: JC mide la similitud entre dos conjuntos finitos de datos, y es definido como el tamaño de la intersección dividido entre el tamaño de la unión de ambos conjuntos. Es decir, dado dos volúmenes, A y B, JC mide el solapamiento entre estos dos de la siguiente forma:

$$JC = \frac{A \cap B}{A \cup B} \quad (3.3)$$

Los valores que puede tomar JC son: $0 \leq JC \leq 1$. En el caso de que los volúmenes A y B fuesen idénticos, el valor de JC sería igual a 1. En la figura 3.7 se muestra un ejemplo de algunos casos sencillos con distintos valores de JC en los que se compara el contorno de la geometría A (línea roja) con el de la geometría B (línea azul), y se relaciona el resultado de cada uno de ellos con la calidad de éste.

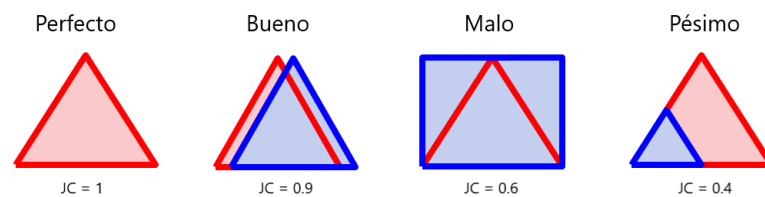
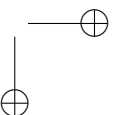
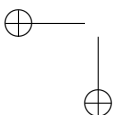


Figura 3.7: Comparación del contorno de la geometría A (línea roja) con la geometría B (línea azul) mediante el coeficiente de solapamiento JC para los casos JC=1, JC=0.9, JC=0.6 y JC=0.4.

- Coeficiente de Dice: DC da más importancia a la superposición y menos a la diferencia entre volúmenes a diferencia de JC.



La definición del coeficiente de Dice viene dada por la siguiente ecuación:

$$DC = \frac{2|V_1 \cap V_2|}{|V_1| + |V_2|} = \frac{2JC}{JC + 1} \quad (3.4)$$

Para decidir entre ambos coeficientes de solapamiento cuál es el más idóneo para nuestro estudio, (Lago et al., 2012) realizaron un experimento que se basaba en comparar un cilindro con otro, del mismo tamaño y forma, pero con una rotación sobre su propio eje. En la figura 3.8 se muestra los valores obtenidos para JC y DC en función del ángulo de rotación del cilindro.

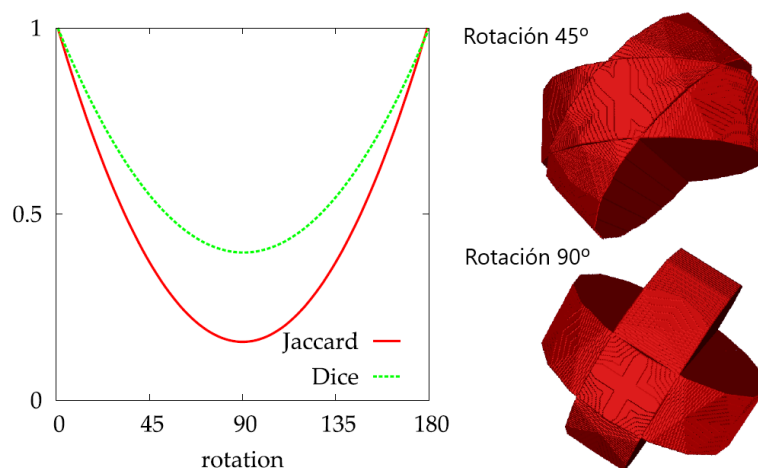
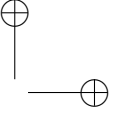
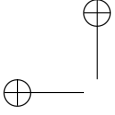


Figura 3.8: Compación de volúmenes entre cilindros con distintos ángulos de rotación utilizando coeficientes de solapamiento (Lago et al., 2012).

Como se puede observar en la gráfica, los valores de JC discriminan mucho más que los valores de DC, ya que el decaimiento de este último es más lento. Por ello, se concluye que JC es un mejor coeficiente de similitud y, por tanto, siguiendo con este razonamiento, JC es el que se usará para este trabajo.



Distancia de Hausdorff Para seleccionar el mejor coeficiente basado en distancia, seguimos el trabajo realizado por [Dubuisson y Jain, 1994], quien afirma que la mejor opción para evaluar la coincidencia de volúmenes es la Distancia de Hausdorff Modificada (MHD) debido a su poder discriminatorio. Esta afirmación quedó confirmada con el experimento realizado por (Lago et al., 2012), quienes realizaron un estudio comparativo entre 24 modificaciones del coeficiente de Hausdorff basado en la aplicación de fuerzas sobre una viga tridimensional.

MHD proporciona un valor de similitud entre dos conjuntos de datos, A y B, y se define como el máximo valor de las distancias mínimas entre todos los voxels del volumen A a los voxels del volumen B, es decir:

$$H(A, B) = \max(d(A, B), d(B, A)) \quad (3.5)$$

$$d(A, B) = \frac{1}{N_a} \left(\sum_{a \in A} d(a, B) \right) \quad (3.6)$$

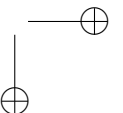
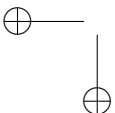
Donde a son los vóxeles de A. El parámetro $H(A, B)$ queda representado en la figura 3.9.

En el caso de este coeficiente, cuanto más cercano a 0 sea el valor de H, más coincidencia se tendrá entre volúmenes.

Función de similitud geométrica En estudios previos se ha demostrado que JC y MHD son coeficientes muy fiables para valorar cuantitativamente la comparación entre un modelo simulado y otro real de un órgano *in vivo*. El uso de un único coeficiente no aporta suficiente información al comparar dos volúmenes, por ello es necesario la combinación de ambos. Esta combinación consigue una buena distribución de errores a lo largo de todo el volumen, ya que JC detecta errores globales, y MHD se centra en los errores locales.

En anteriores trabajos (Martínez-Martínez, Lago et al., 2013) propusieron una ecuación que combinaba JC con MHD llamada Función de Similitud Geométrica (GSF), y que se define como:

$$GSF = \ln((1 - JC) \times MHD) \quad (3.7)$$



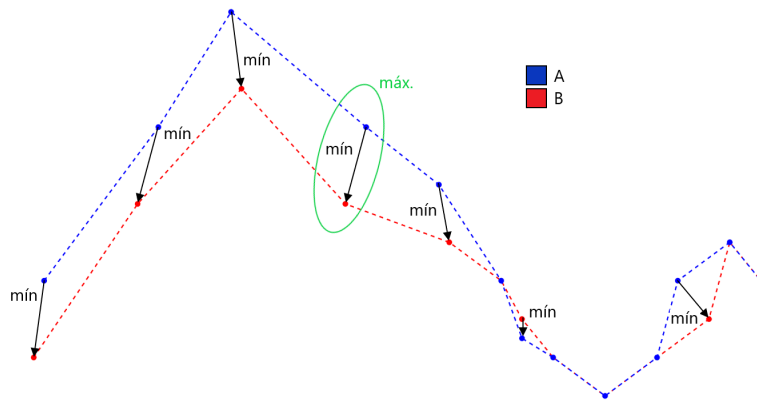


Figura 3.9: Definición de distancia de Hausdorff entre dos grupos de datos A y B.

Cuando los dos volúmenes a comparar son idénticos, GSF toma el valor $-\infty$. Se añadió una función del tipo logaritmo a la ecuación de GSF para distinguir valores cercanos a cero con más precisión. En el caso ideal, es decir, en el caso de obtener la máxima superposición, se tendría que:

- JC tiende a 1
- MHD tienda a 0
- GSF tiende a $-\infty$

Cuanto menor sea GSF, menor será el error cometido, y por tanto, el resultado obtenido coincidirá más con el resultado real.

Es importante notar que estos coeficientes, JC y MHD, se utilizan comúnmente en el análisis de imágenes médicas para la comparación entre volúmenes. Por ello, las mallas en MEF que se deben comparar se voxelizan antes de dicha comparación.

En concreto, en este trabajo, GSF proporciona el error cometido en la comparación entre la forma deformada de dos estructuras auxiliares: una correspondiente a la estructura real y la otra correspondiente a la estructura simulada. Esta utiliza el modelo biomecánico con los parámetros elásticos propuestos y el mejor valor de la rigidez relativa proporcionada por el AG.



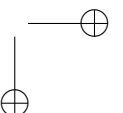
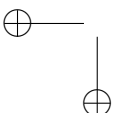
3.3.2 Aprendizaje automático

A pesar de la alta precisión del AG, su uso es limitado debido al alto coste computacional que involucra. Por lo tanto, el AG ha sido difícil introducirlo en los sistemas CAO debido a los requisitos que exige el ámbito médico según la condición de tiempo real.

Se han propuesto varias técnicas para reducir el tiempo de cálculo del AG convencional en aplicaciones clínicas, como los algoritmos de procesamiento paralelo (Inoue et al., 2006; Székely et al., 2000), el uso de unidades de procesamiento de gráficos (GPU (Courtecuisse et al., 2010)) o técnicas de reducción de modelos (González et al., 2016; Niroomandi et al., 2008, 2013). Dado que la capacidad computacional está aumentando rápidamente con los años, se espera que, en el futuro, las simulaciones basadas en MEF se ejecuten en tiempo real y, por lo tanto, se puedan utilizar para aplicaciones clínicas.

Una posible alternativa a los modelos basados en AG para simular el comportamiento mecánico de los órganos humanos en tiempo real podría proporcionar el uso de modelos basados en datos. Los datos se utilizan para alimentar un modelo de AA supervisado con el fin de encontrar una función de las variables de entrada (por ejemplo, una carga externa aplicada al tejido) que puede aproximarse a las salidas conocidas (por ejemplo, la deformación del tejido blando) siendo esta función capaz de generar una salida para futuras entradas (Izenman, 2008). El rendimiento de un modelo AA depende principalmente de los datos recopilados y del algoritmo de aprendizaje elegido. Así que el MEF se puede utilizar para generar muestras de entrenamiento y los modelos AA pueden extraer las propiedades de estas deformaciones conocidas para predecir la deformación de un nuevo tejido blando al ejercer una nueva carga. La principal ventaja del modelado basado en datos en comparación con AG es que, aunque el proceso de entrenamiento puede llevar cierto tiempo, una vez realizado este paso, los modelos AA pueden brindar soluciones en tiempo real para complejos comportamientos biomecánicos de los órganos.

La mayoría de los trabajos de investigación que siguen esta línea se han centrado en la simulación en tiempo real de interacciones con órganos como el hígado (Abdelrahman et al., 2011; Morooka et al., 2008; Zhong et al., 2006)), el estómago (De et al., 2011; Deo & De, 2009) y la próstata (Jahya et al., 2013).



Según (Jalloul et al., 2023), las técnicas de AA han mejorado el procesamiento de imágenes médicas, el diagnóstico asistido por computadora, la segmentación, la terapia guiada por imágenes, la recuperación de imágenes y el análisis de imágenes, entre otras.

Los algoritmos de AA se suelen dividir en dos grupos:

- Supervisado: producen una función a partir de datos etiquetados previamente. Buscan la relación entre los datos de entrada y la solución conocida, para luego hacer predicciones sobre nuevos datos.
- No supervisado: se parte de un conjunto de datos no etiquetados previamente e intenta buscar la relación entre ellos.

En esta tesis se utilizaron algoritmos de AA supervisado. Dentro de este tipo, existen varias técnicas como *bagging* y *boosting*. A continuación se explicaran estas técnicas únicamente, ya que son las que se utilizaran siguiendo los consejos de la bibliografía consultada (Martínez-Martínez et al., 2017; Said et al., 2023).

Bagging

Bagging es una abreviatura de *bootstrap aggregating*. Se trata de una técnica de AA usada para mejorar la precisión y estabilidad de los algoritmos de clasificación y regresión, para ello combina varios clasificadores débiles para formar un clasificador fuerte

El *bagging* genera diversos conjuntos de datos de entrenamiento mediante muestreo con reemplazo (llamado muestra de arranque) del conjunto de datos. Cada conjunto de datos de entrenamiento se usa para entrenar un modelo de AA diferente. Una vez se han entrenado todos los modelos, se selecciona el resultado más repetido (en caso de clasificación) o se realiza un promedio de los resultados obtenidos (en caso de regresión).

Según (Breiman, 2001), *bagging* es un método de reducción de varianza que mejora el error cuadrático medio (MSE) para cualquier modelo de selección de variables aleatorias como puede ser Random Forest (RF). Por tanto, el método *bagging* crea un conjunto de clasificadores, cuyas salidas dependen de la selección de los atributos de entrada del conjunto de los datos muestreados. Para la obtención de los resultados, todas las salidas se combinan para formar



un clasificador compuesto. Puesto que las muestras tienen doble aleatoriedad (según los atributos de entrada), esto hace que el método ofrezca mayor diversidad en los datos de muestreo.

Para la metodología desarrollada se ha utilizado RF, la cual está compuesta de árboles de decisión como elemento básico (Sawarn et al., 2020). Los árboles de decisión están compuestos de nodos, los cuales se basan en dividir los datos según si cumple o no cierta condición. Los datos van pasando por estos nodos hasta converger a un resultado final.

El algoritmo RF puede ser usado tanto en datos compuestos por variables continuas (problemas de regresión) como por variables categóricas (problemas de clasificación).

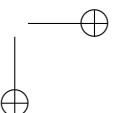
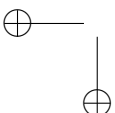
En el algoritmo de RF se siguen los siguientes pasos:

1. Se selecciona un subconjunto de datos y un subconjunto de características de forma aleatoria para construir cada árbol a partir de un conjunto de entrenamiento.
2. Se construye un árbol de decisión para cada conjunto de muestras.
3. Cada árbol de decisión genera un resultado.
4. En este caso, dado que se tiene un problema de regresión, se calculará la media de las predicciones.

En la figura 3.10 se muestran estos pasos descritos de forma esquemática.

Existen ciertos hiperparámetros que ayudan a aumentar el poder predictivo a la hora de llamar al algoritmo RF. Estos hiperparámetros son:

- *n_estimators*: Número de árboles que construye el algoritmo.
- *max_features*: Número máximo de características que se considera al dividir un nodo.
- *mini_sample_leaf*: Número mínimo de hojas para dividir un nodo.
- *criterion*: Criterio seguido para dividir el nodo en cada árbol. Puede ser: por entropía, por impureza Gini o por función pérdida logarítmica.



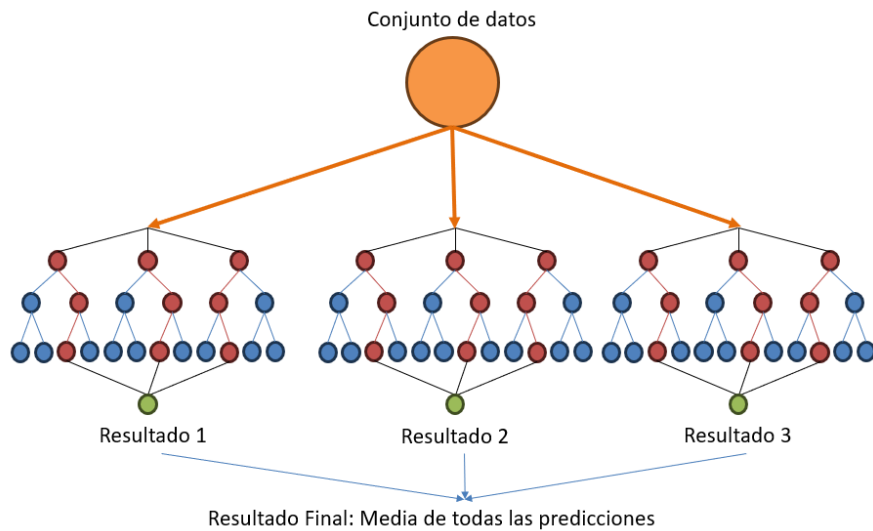


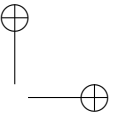
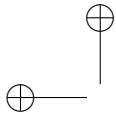
Figura 3.10: Esquema del funcionamiento del algoritmo Random Forest.

- *max_leaf_nodes*: Máximas hojas en cada nodo.

Además, existen otros hiperparámetros para aumentar la velocidad, que son:

- *n_jobs*: Indica el número de procesadores a usar.
- *random_state*: Controla la aleatoriedad de la muestra.
- *oob_score*: Método de validación cruzada, en el cual un tercio de la muestra no se utiliza para entrenar los datos, y es usado para evaluar su rendimiento.

En resumen, la idea principal detrás de RF es que al combinar múltiples árboles de decisión, se puede reducir el sobreajuste (*overfitting*) y aumentar la precisión y la generalización del modelo. Además, RF también puede proporcionar una medida de importancia de las variables predictoras, lo que permite identificar qué características son las más relevantes en la predicción.



Boosting

Al igual que ocurre con *bagging*, *Boosting* forma un clasificador fuerte a partir de combinar clasificadores débiles. Cada clasificador débil se entrena de forma secuencial, dándole más peso a las instancias que han sido clasificadas incorrectamente por los clasificadores anteriores. De esta manera, el algoritmo se enfoca en clasificar correctamente las instancias que fueron difíciles de clasificar previamente. El clasificador fuerte resultante tiene la capacidad de manejar datos complejos y tomar decisiones más precisas (Friedman, 2001). En la figura 3.11 está esquematizado todo este proceso.

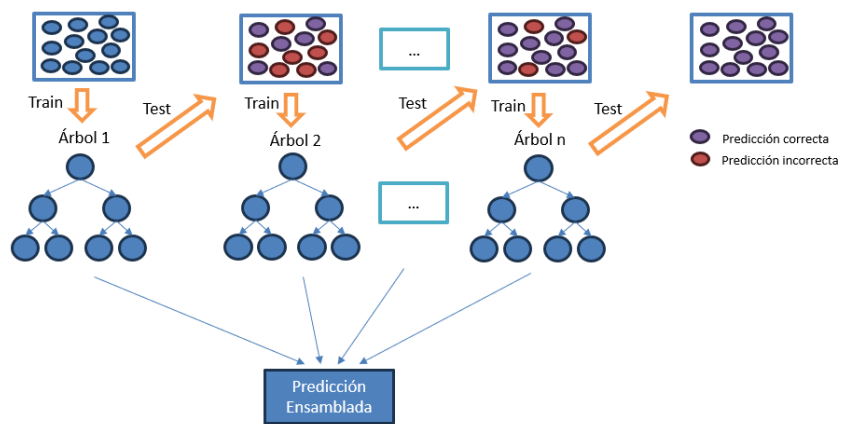
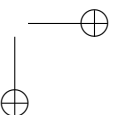
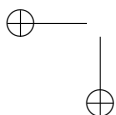


Figura 3.11: Esquema del funcionamiento del algoritmo *Boosting* (figura modificada de (Zhang et al., 2021)).

El *boosting* tiene varias variantes, como AdaBoost, Gradient Boosting y XGBoost, que utilizan diferentes enfoques para mejorar los resultados de clasificación. Estas técnicas se utilizan ampliamente en muchas áreas, como la detección de spam, el reconocimiento de voz, la detección de fraudes y la medicina, entre otros. Además, los algoritmos tipo *boosting* contienen ciertos hiperparámetros, los cuales son los mismos que en RF. Este tipo de algoritmo es muy popular debido a su gran potencial de encontrar cualquier relación no lineal entre el objetivo y las características de las que parten los datos de entrada (Friedman, 2001). En el presente trabajo, dentro del grupo de modelos *boosting*, se utilizarán: Gradient Boosting (GradBoost) y XGBoost, dado que son los que mejores resultados dan históricamente.

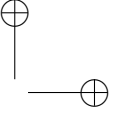
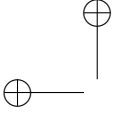


3.4 Conclusión

En este capítulo se explica cada una de las técnicas utilizadas para llevar a cabo cada una de las metodologías presentada en esta tesis.

Para el método 1, se presentó el algoritmo de CPD como base para la definición de las condiciones de contorno. La heurística genética también fue descrita como el algoritmo de búsqueda iterativo implementado para estimar las constantes elásticas de los modelos en dominios complejos en esta primera metodología. También se explicaron los coeficientes utilizados para comparar dos volúmenes. Estos coeficientes permitieron que la heurística genética utilizara la definición de la función de similitud geométrica, la cual considera la información de los dos tipos de coeficientes de similitud descritas: JC (basado en la superposición entre volúmenes) y MHD (basada en la distancia). Todo ello, forma el núcleo de la búsqueda iterativa de parámetros basados en AG.

Por último, se detallaron las bases de los algoritmos de AA utilizados en el segundo método, los cuales son: RF, GradBoost y XGBoost, siendo el primero del tipo *bagging* y los otros dos del tipo *boosting*.



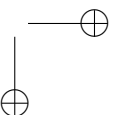
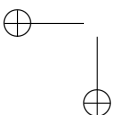
Capítulo 4

Comportamiento biomecánico del hígado usando AG

Tal y como se ha expuesto en los capítulos anteriores, existen diversas investigaciones abiertas en el campo de la biomecánica relacionadas con la obtención de las constantes elásticas de los modelos que describen el comportamiento de cada uno de los órganos del cuerpo humano (Lemine et al., 2023; Qasim et al., 2022; Sedaghat et al., 2021). Estas búsquedas pueden resultar complejas debido a que estos parámetros varían según el individuo por multitud de factores como edad, sexo, peso, hábitos alimentarios, enfermedades, etc.

Uno de los propósitos de este trabajo es presentar una metodología novedosa para la estimación, específica del paciente, de la rigidez relativa entre una lesión hepática y el hígado sano, bajo la hipótesis de que puede ser un biomarcador del tipo de lesión. En la figura 4.1 se muestra el esquema seguido para el uso de la metodología presentada en este capítulo.

Esta metodología parte con la adquisición de imágenes médicas. Esta adquisición puede realizarse mediante cualquier técnica disponible como ecografía, TAC, etc. Pero en concreto, para la prueba realizada en esta tesis, se ha partido de imágenes de RM. Con estas imágenes y un software especializado, se



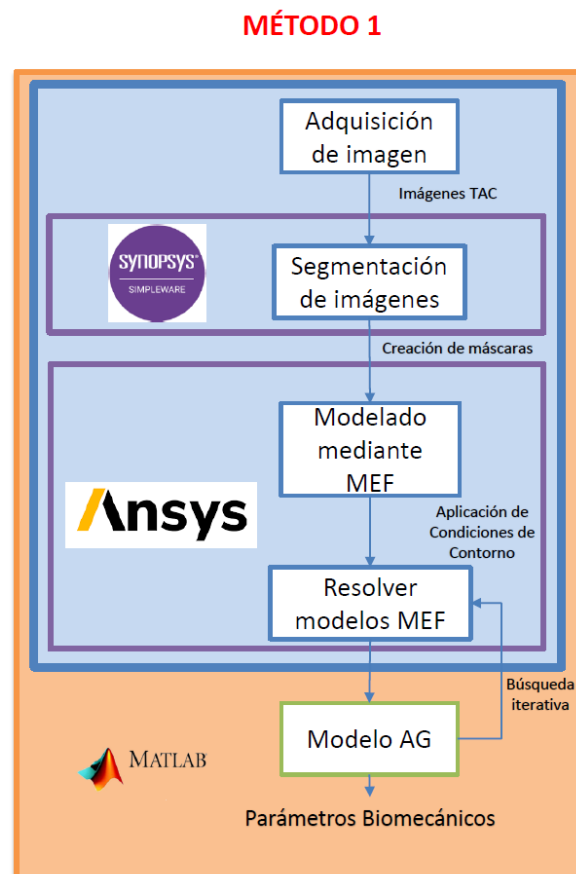
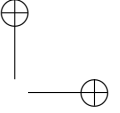


Figura 4.1: Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el primer método.



segmentó el órgano utilizado para la aplicación de este método. Además de la segmentación, el software utilizado para esta parte, también proporcionó los modelos mallados mediante MEF de los pacientes en dos estados diferentes de deformación del órgano. Una simulación mediante el MEF de la deformación del órgano ha sido incluida dentro de una rutina de optimización destinada a estimar la rigidez relativa entre tejido sano y tejido dañado específico para cada paciente evitando técnicas invasivas que podrían perjudicar al paciente. Los pasos para esta estimación se pueden resumir en los siguientes pasos:

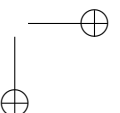
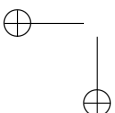
1. Se obtuvieron dos mallas de EF del hígado correspondientes a sus dos estados de deformación (inhalación total y exhalación total).
2. Se aplicó un algoritmo de registro del conjunto de puntos externos (nodos) de las mallas para obtener las condiciones de contorno (en este caso, desplazamientos) a aplicar para simular la deformación que sufre el órgano al pasar de un estado a otro.
3. Se utilizaron AGs de forma iterativa para encontrar la rigidez relativa entre el tejido dañado y el tejido sano, seleccionando entre todos los valores obtenidos para esta rigidez el valor que proporcionara el error más bajo entre el volumen del órgano deformado experimentalmente y el volumen del órgano deformado en la simulación.

Aunque esta metodología, se ha aplicado al hígado, podría aplicarse en cualquier órgano que presente dos estados de deformación diferentes.

Esta parte de la tesis se realizó como parte del proyecto *Sistema de seguimiento de lesiones tumorales hepáticas mediante aproximaciones biomecánicas para diagnóstico temprano y planificación de tratamiento* financiado por Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

4.1 Descripción del hígado

El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo humano, con un peso de aproximadamente 1400 gr. en mujeres y 1800 gr. en hombres en cadáver adulto, según (Sibulesky, 2013). En personas vivas, este peso aumenta por la cantidad de fluidos que posee, y los cuales se pierden tras la muerte.



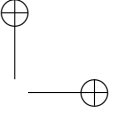
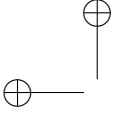
El hígado se encuentra en la parte superior derecha del abdomen. En la parte superior del hígado se encuentra el diafragma, en el que están apoyados los pulmones. Además, en la parte inferior del hígado, y en contacto con él, se encuentran el esófago, estómago, duodeno, colon transverso, riñón, glándula suprarrenal y vesícula biliar (figura 4.2). Debido a su posición, el hígado experimenta deformaciones dadas, principalmente, por la respiración (movimiento que le trasmite el diafragma) y el estómago (cuando esté se encuentra lleno).



Figura 4.2: Posición anatómica del hígado en el cuerpo humano (imagen creada por Sebastian Kaulitzki, publicada por Regina Bailey en ThoughtCo, Septiembre 2020).

Existen 4 tipos principales de células en el hígado (Kimiec, 2001): Hepatocitos (o células parenquimales), células Kupffer, células endoteliales y células estelares. Las células hepáticas pueden ser atacadas por agentes externos, sobre todo los hepatocitos, dando lugar a anomalías hepáticas. Existen muchas enfermedades que pueden atacar al hígado, las cuales pueden dividirse en cuatro grupos:

- Enfermedades causadas por virus, como hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C.
- Enfermedades causadas por drogas, venenos o toxinas, como hígado graso por alcohol, fibrosis, y cirrosis.
- Cáncer de hígado, como el carcinoma hepatocelular (CHC).
- Enfermedades hereditarias, como hemocromatosis y enfermedad de Wilson.



A pesar de esta agrupación de enfermedades, alguna de las patologías puede llevar a otra perteneciente a otro grupo. Por ejemplo, un paciente que padece hepatitis C puede desarrollar cirrosis, o incluso CHC. Es por ello que, aunque este trabajo se centra en hígado tumoral, es importante mencionar algunas de las enfermedades más comunes, ya que muchas veces las fases previas del CHC pueden corresponder a otras enfermedades hepáticas. De este modo, si están diagnosticadas y tratadas antes de llegar a estadios avanzados se podría evitar el desarrollo del CHC (Tsochatzis et al., 2014). En la figura 4.3, se muestra una comparación de la apariencia del hígado cuando éste padece alguna de las enfermedades más comunes comentadas en este apartado.

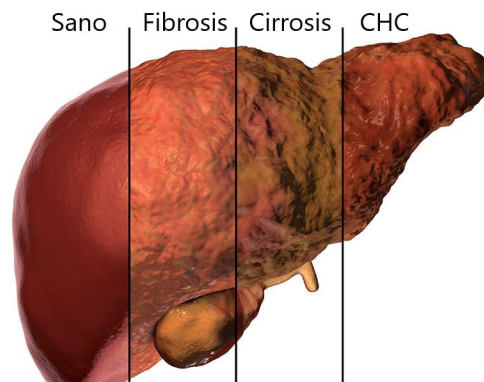
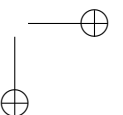
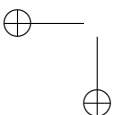


Figura 4.3: Comparación de la apariencia del hígado en diferentes estados de salud (Ramíya, 2018).

Tradicionalmente, la biopsia era la prueba más efectiva para identificar el daño en el hígado. Sin embargo, hoy en día, también se utilizan diversos tipos de pruebas como las analíticas, conocidas como pruebas de función hepática (LFT), que sirven para extraer información adicional sobre el estado del hígado, o la imagen médica que sirve para estudiar el grado de la enfermedad y la localización del tejido dañado. En este último caso, los más utilizados son TAC y RM (Cequera & de León Méndez, 2014; Giannini et al., 2005; Oliva & Sini, 2004).

En los últimos años se ha ido buscando una solución para diagnosticar las enfermedades hepáticas mediante el uso de métodos no invasivos. Por ello, se ha ido buscando ciertos biomarcadores hepáticos que dieran con una solución a



este problema.

De acuerdo con (Cequera & de León Méndez, 2014), según las necesidades clínicas y de investigación, un biomarcador debe reunir ciertos requisitos:

- Alta sensibilidad y especificidad para una correcta identificación de las distintas etapas de fibrosis.
- Resultados reproducibles, baratos, y seguros.
- Bajo número de falsos positivos, es decir, que se pueda diferenciar la fibrosis de otras patologías que producen también inflamación hepática.

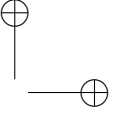
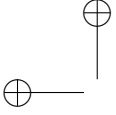
Los biomarcadores hepáticos encontrados por el momento se pueden clasificar como:

- Biomarcadores biológicos: se basa en pruebas biológicas como análisis sanguíneo.
- Biomarcadores físicos: se basan en aproximaciones físicas como la medición de la rigidez del hígado.

Dentro de los biomarcadores biológicos, existen diferentes tipos, entre ellos, las pruebas de transaminasas hepáticas, utilizadas como indicadores de necrosis hepática (Vilar-Gomez & Chalasani, 2018). Este tipo de biomarcadores no son muy fiables en los resultados ya que existe alta probabilidad de aparecer falsos positivos para el diagnóstico de enfermedades hepáticas. Por ello, se suele combinar varias pruebas biológicas o con biomarcadores físicos, de forma que apoye el diagnóstico (Derosa & Maffioli, 2017).

Según (Cequera & de León Méndez, 2014), los biomarcadores biológicos presentan una serie de inconvenientes:

1. Ninguno de ellos es específico para el hígado.
2. Su evaluación se limita a una enfermedad específica (por ejemplo, enfermedad hepática alcohólica).
3. Diferencias entre la sensibilidad y la especificidad.
4. La mayoría de estos marcadores no pueden detectar etapas intermedias de enfermedades, siendo solo útiles en etapas muy tempranas o estadios avanzados de la enfermedad.



Los biomarcadores físicos ayudan a caracterizar el tejido hepático, y obtener sus propiedades mecánicas, lo cual ayuda a establecer el grado de la enfermedad. Por ejemplo, en el CHC, la rigidez del tejido tumoral es mayor que la rigidez del tejido normal, lo que influye en la progresión de la enfermedad y la probabilidad de transformación de células normales en células malignas (Mouw et al., 2014)], (Paszek et al., 2005). Por lo tanto, la diferencia de rigidez entre el tejido de un tumor y el tejido del parénquima puede usarse como biomarcador físico.

Hoy en día, la elastografía por ultrasonido (USE) es la metodología más utilizada para medir la rigidez de los tejidos. USE es una técnica basada en ultrasonidos que mide la rigidez hepática de acuerdo con la velocidad de propagación de la onda elástica a través del tejido como se muestra en la Figura 4.4 (Kuo et al., 2010).

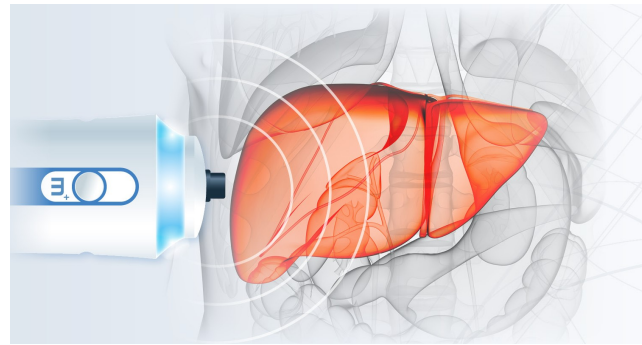
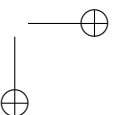
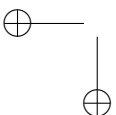


Figura 4.4: Mecanismo de la Elastografía de Transición de Vibración Controlada (VCTETM desarrollada por Echosens en 2011).

Teóricamente, la elastografía puede evaluar la rigidez de los tumores, y son varios autores los que han estudiado la utilidad de esta técnica para la caracterización de tumores hepáticos (Frulio & Trillaud, 2013; Guo et al., 2015; Heide et al., 2010; X. Ma et al., 2014), entre otros). Para las lesiones hepáticas focales, la elastografía sigue siendo una investigación abierta, ya que este método no puede distinguir entre lesiones benignas y malignas (Frulio & Trillaud, 2013; Heide et al., 2010).

Existen algunas limitaciones en USE, algunas de las cuales son:



- La señal de ultrasonido se atenúa en función de la profundidad. Por esta razón, la evaluación de la rigidez de los tejidos más profundos es limitada.
- El líquido y la grasa atenúan la propagación del estímulo externo aplicado en la superficie de la piel, como sucede con FibroScan (Echosens, París, Francia) (Palmeri & Nightingale, 2011).
- Previamente, los pacientes deben ser entrenados en la respiración, ya que la respiración profunda puede aumentar los errores en las mediciones de rigidez (Barr, 2012).

Recientemente, la ERM (figura 4.5) ha aparecido como una nueva técnica de imagen no invasiva para describir el comportamiento biomecánico de los tejidos blandos *in vivo*, reduciendo las limitaciones del método tradicional de USE (Thompson et al., 2017; Venkatesh et al., 2013).

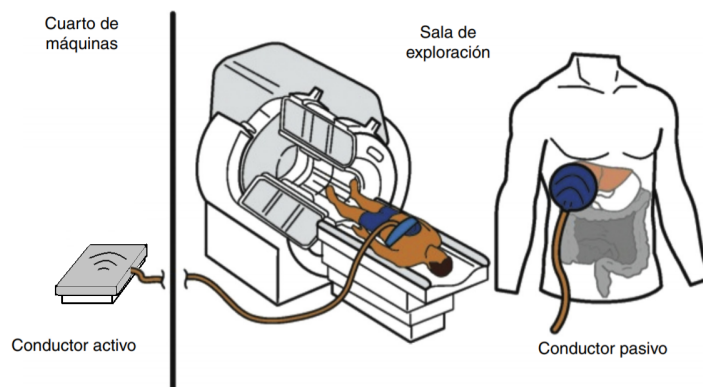


Figura 4.5: Esquema del funcionamiento de la ERM (Stoopen-Romettia et al., 2017).

Sin embargo, el método ERM también tiene algunas limitaciones:

- El estado de sobrecarga de hierro puede provocar que la señal de MRI sea demasiado baja para la detección de ondas de corte en una secuencia ERM.
- Un posible error de diagnóstico de fibrosis del órgano parenquimatoso que confunde las causas que producen un aumento de la rigidez del tejido (Low et al., 2016). Por ejemplo, en el hígado, las causas de rigidez elevada incluyen inflamación aguda, obstrucción biliar, congestión hepática pasiva por insuficiencia cardíaca y obstrucción venosa hepática.



- Aunque ERM demuestra ser capaz de diferenciar tumores benignos de tumores malignos en una variedad de sistemas de órganos, una superposición de las causas de rigidez en el hígado puede ser un factor limitante, y se requieren estudios prospectivos que involucren a un mayor número de pacientes para la validación.

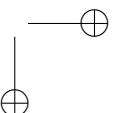
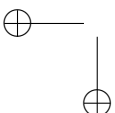
Este repaso de pruebas diagnósticas demuestra la necesidad de una nueva propuesta de metodología que evite todas estas limitaciones enumeradas y que dé toda la información necesaria sin necesidad de apoyarse en ninguna otra prueba secundaria.

Para ello, esta tesis propone en este capítulo una nueva metodología para estimar un biomarcador físico como es la rigidez relativa utilizando la simulación por Elementos Finitos (EF) de la deformación hepática durante un proceso natural como la respiración humana, a partir de, únicamente, imágenes médicas. Con esta metodología se pretende reducir algunas de las limitaciones que presentan las técnicas de elastografía usadas actualmente. Por ejemplo, permite evaluar tejidos u órganos independientemente de la profundidad a la que se encuentran y eliminar el problema de sobrecarga de hierro.

Este capítulo se centra en la descripción de la metodología propuesta y empleada para la estimación de la rigidez relativa entre el parénquima hepático y una lesión hepática, como es el caso de un tumor, partiendo de imágenes de TAC. La parte central de toda esta metodología viene descrita por un algoritmo de búsqueda iterativo utilizando simulaciones de la deformación debido a la respiración de hígados con tumor de pacientes *in vivo* obtenidas a partir del MEF y la función de similitud para seleccionar el valor óptimo de rigidez relativa que mejor se adaptaba al comportamiento del hígado real.

4.2 Obtención de imágenes médicas

Para presentar la primera metodología propuesta para la obtención del comportamiento biomecánico del hígado se partió de imágenes de TAC del abdomen y la pelvis de dos pacientes anónimos. Estas imágenes fueron obtenidas por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València junto con los consentimientos firmados por los pacientes para su uso en esta investigación (dichas imágenes no están disponibles públicamente, ya que son propiedad del hospital). El hígado de estos pacientes presentaba un tumor interno, concretamente en el lóbulo de-



recho, entre las secciones de la V a la VIII según la clasificación de Couinaud (ver figura 4.6).

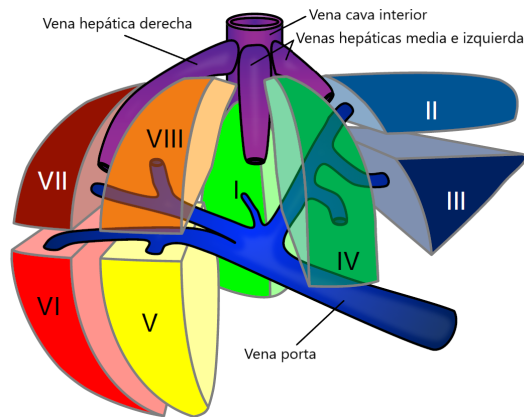


Figura 4.6: Representación esquemática de los segmentos de Couinaud del hígado en vista anterior (Chernyack et al., 2018).

Además, se obtuvieron dos paquetes de imágenes de TAC de cada paciente, correspondientes a dos estados diferentes de la deformación hepática relacionados con la posición del diafragma en la respiración: exhalación total e inhalación total.

La máquina utilizada para escanear el abdomen de cada paciente fue Philips Diamond Select Brilliance CT de 64 canales (figura 4.7).

Los parámetros de escaneo fueron 120 kVp y 86 mA s. Las imágenes de CT del hígado se adquirieron en formato DICOM con un tamaño de 512 x 512 x 258 vóxeles, con un tamaño de vóxel de 0.64 x 0.64 x 1.5 mm (figura 4.8).

De esta forma, se disponía de imágenes de tórax de dos pacientes, cuya diferencia entre ellos era la forma, el tamaño del hígado y la cantidad de tejido hepático sano o tumoral existente. En la tabla 4.1 se muestra un resumen del estado de la patología y el número de cortes que se muestra en cada paquete de imágenes de cada uno de los pacientes.

A partir de estas imágenes, se obtuvieron los modelos y mallas hepáticas correspondientes.

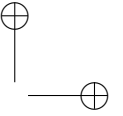
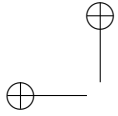


Figura 4.7: Philips Diamond Select Brilliance CT de 64 canales.



Figura 4.8: Esquema de una imagen CT real de tórax.

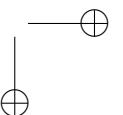
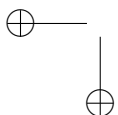


Tabla 4.1: Tabla-resumen de las imágenes disponibles para este estudio.

Paciente	Patología	Número de cortes
1	Tumor Interno	inspiración: 244, espiración: 141
2	Tumor Interno	inspiración: 159, espiración: 275

El estado no deformado del hígado es un problema de gran dificultad, el cual está sin resolver. Esto es debido a que existen muchas interacciones entre el hígado y el resto de órganos y fluidos internos del cuerpo. Para aplicar de forma correcta el algoritmo que determina el estado sin deformar, todas las interacciones deben ser conocidas. Por ello, en esta propuesta de metodología, se tomó el estado en exhalación total como el estado del hígado totalmente sin deformar y el estado de inhalación total como el estado del hígado totalmente deformado.

4.3 Modelado del tejido hepático

En esta sección, se describen los pasos a seguir para obtener las simulaciones de la deformación del hígado *in vivo* de los dos pacientes voluntarios.

El software Simpleware (versión 4.2; Synopsys, Inc., Mountain View, California, EE. UU.) se utilizó para procesar las dos series de imágenes con el fin de obtener las mallas EF de los modelos. Primero, se segmentaron el hígado y el tumor (figura 4.9). Después, se generaron los dos modelos geométricos 3D (uno para el estado final de inhalación y otro para el estado final de exhalación). Posteriormente, se utilizó un filtro gaussiano de alisado para obtener superficies suavizadas para ambos modelos (figura 4.10). Finalmente, se generaron las dos mallas del MEF correspondientes a cada estado, utilizando tetraedros lineales como tipo de elemento para cada tipo de tejido (parénquima hepático y tumor, figura 4.11).

A continuación, en la figura 4.12, se muestra un resumen del proceso llevado a cabo para la preparación de cada uno de los modelos mallados en MEF para cada uno de los pacientes y para cada uno de los estados de respiración.

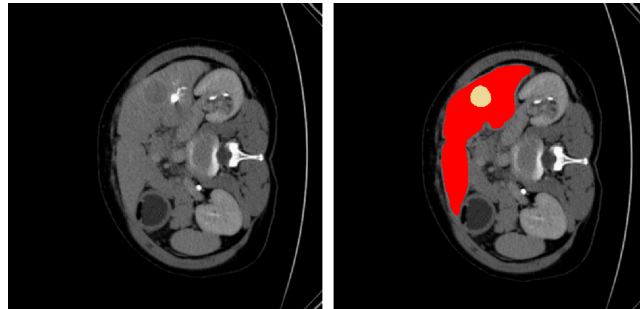


Figura 4.9: Imagen DICOM de torax, antes y después de la segmentación de hígado y tumor.

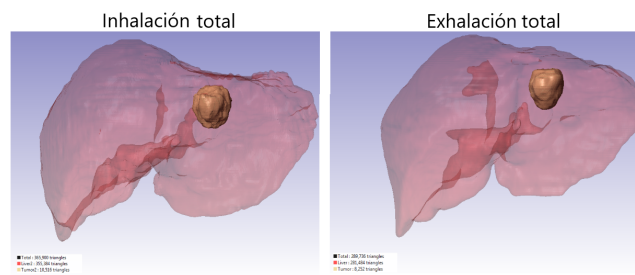


Figura 4.10: Modelo 3D del hígado de uno de los pacientes en estudio con tumor interno en estado de exhalación total e inhalación total.

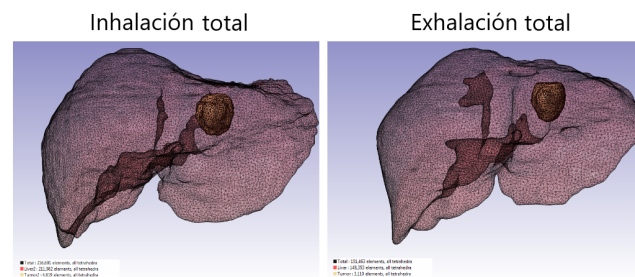


Figura 4.11: Modelo 3D con malla de elementos finitos del hígado de uno de los pacientes en estudio con tumor interno en estado de exhalación total e inhalación total.

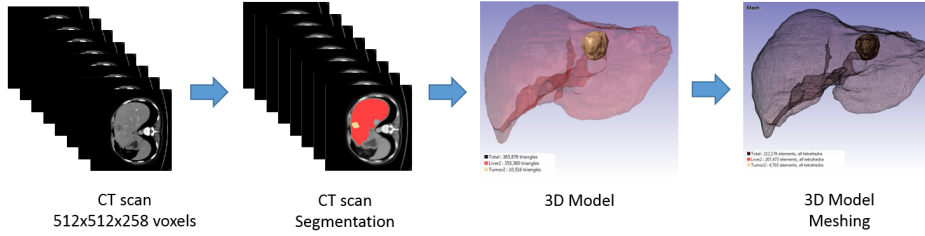


Figura 4.12: Esquema de los pasos a seguir para la obtención de un modelo biológico en MEF.

4.4 Condiciones de contorno

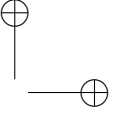
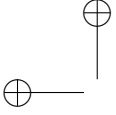
Las mallas en cada estado (exhalación total e inhalación total) son comparadas entre sí mediante el algoritmo de registro CPD descrito en el capítulo 3, obteniendo de esta forma los desplazamientos que hay que aplicar al hígado en exhalación total (modelo sin deformar) para llegar al estado de inhalación total (modelo deformado). Es decir, las condiciones de contorno.

Con este objetivo, después de construir las mallas de EF de los modelos a estudiar, fue necesario definir las condiciones de contorno del problema y un modelo constitutivo adecuado para el hígado y el tumor a fin de realizar la simulación de su deformación en la respiración. En este estudio, se escogió el modelo de Ogden de primer orden para representar el comportamiento mecánico del hígado y del tumor en función de los resultados obtenidos en las investigaciones llevadas a cabo por (Martínez-Martínez, Lago et al., 2013; Untaroiu & Lu, 2013) (ver sección 2.1.1).

Denotando las constantes elásticas del modelo constitutivo de Ogden del tumor, μ_T y α_T y las del parénquima hepático, μ_L y α_L , podemos definir la rigidez relativa como expresa la siguiente ecuación y asumiendo $\alpha_T = \alpha_L$:

$$\mu_T = k_{rel}\mu_L \quad (4.1)$$

$$(4.2)$$



Para el presente trabajo, las constantes elásticas del parénquima hepático se fijaron en $\mu_1^L = 364.74$ Pa y $\alpha_1^L = 16.19$, según los valores obtenidos por (Martínez-Martínez, Lago et al., 2013). Por lo tanto:

$$\mu_T = k_{rel}\mu_L = 364.74k_{rel} \quad (4.3)$$

$$\alpha_T = \alpha_L = 16.19 \quad (4.4)$$

El módulo de compresibilidad K_0 se fijó en 10^4 Pa, basándose en los resultados medidos por (Hostettler et al., 2010) para el hígado humano *in vivo*.

Después, para definir las condiciones de contorno, se utilizó CPD, el cual generó un fichero con los desplazamientos de cada uno de los nodos que componía el modelo del hígado en exhalación. De tal forma que, si a los nodos que constituyen el modelo en exhalación total se le aplicaban estos desplazamientos registrados, se obtenía el modelo en inhalación total.

En la figura 4.13 se muestra el proceso llevado a cabo por el algoritmo CPD para la obtención de las condiciones de contorno aplicadas.

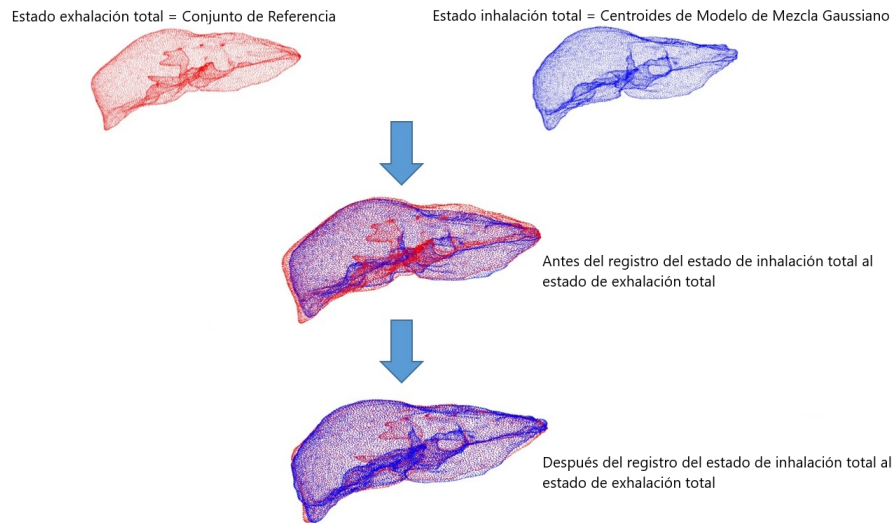
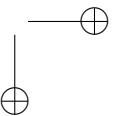
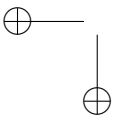


Figura 4.13: Esquema del proceso llevado a cabo por el algoritmo CPD.



Puesto que este algoritmo nos proporciona los desplazamientos de los nodos externos del hígado, se planteó el representar las zonas de la superficie hepática con mayores y menores desplazamientos producidos al comparar los modelos en inhalación y exhalación total. En la figura 4.14 se observa cómo los desplazamientos máximos, correspondientes al modelo del paciente 1 (imagen izquierda de la figura), se encuentran en la parte derecha del plano transversal. Por otro lado, en este mismo modelo, los desplazamientos con menos magnitud se producen en la parte caudal del hígado, la cual está próxima al estómago. Sin embargo, en el paciente 2 (imagen de la derecha), los desplazamientos mínimos aparecen en la zona superior del eje longitudinal del hígado, que esta próximo al diafragma.

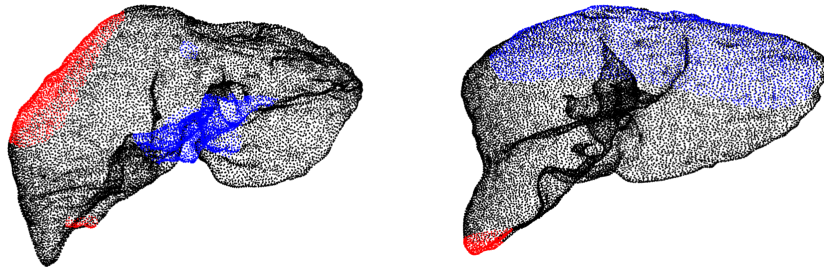


Figura 4.14: Representación de los nodos de cada modelo de hígado (modelo de la izquierda corresponde al paciente 1, y modelo de la derecha al paciente 2) marcando de color los nodos con desplazamientos máximos (en rojo) y mínimos (en azul).

Los desplazamientos obtenidos del paciente 2, en un principio, se tendería a pensar que no correspondería a la realidad ya que, como se ha comentado anteriormente, está demostrado que el hígado sufre mayor deformación en la zona próxima al diafragma debido a la respiración. Pero, en este caso, cabe la posibilidad que la respiración sea más relajada que la del paciente 1, lo cual lleva a que no se experimente grandes deformaciones en esta zona. En conclusión, los resultados mostrados en esta última figura refuerzan el uso del concepto de paciente específico, tal y como se ha ido mencionado a lo largo del presente trabajo.

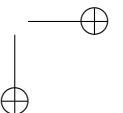
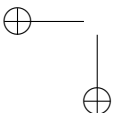


4.5 Búsqueda de k_{rel} (rigidez relativa)

En el estudio presentado, se obtuvo una simulación del estado deformado (estado en inhalación total) mediante MEF tras aplicar los desplazamientos nodales obtenidos con el algoritmo CPD, al estado de exhalación final (estado sin deformar). A continuación, esta simulación fue incluida dentro de una rutina de optimización iterativa basada en AGs. Este proceso iterativo se llevó a cabo minimizando una función de error dependiente del factor de rigidez relativo llamado función de coste. En esta tesis, el método metaheurístico, es decir, AG (Chatterjee et al., 1996), fue elegido para la optimización global del factor de rigidez relativo del modelo biomecánico. Este está basado en el resultado de una investigación previa (Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013), donde el rendimiento de varios algoritmos de descenso de gradiente fueron comparados con el rendimiento de varios algoritmos evolutivos. El método completo de este proceso se implementó en un script de MATLAB (versión: MATLAB TAH 2018a, MathWorks, Inc.), que se comunica con el software MEF llamado ANSYS (versión 13).

En el algoritmo de búsqueda basado en AG, se fijó el factor de rigidez relativa específico del paciente entre el tumor y parénquima hepático dentro de ciertos límites. La elección de estos límites se basó en valores provistos en la literatura. Estos límites se normalizaron para permitir que la optimización convergiera más rápido, evitando que la función de coste tomase formas sesgadas.

En primer lugar, los AG generaron aleatoriamente una población inicial en la primera generación que contenían, en este caso, 50 soluciones candidatas individuales. Los AG crearon una nueva población, con otros 50 individuos, procedente de la generación anterior (30 individuos se crearon a través del proceso de cruzamiento, y los 20 restantes a través de la mutación). En cada generación, las dos soluciones individuales con mejores valores de GSF, se eligieron como élite, y se replicaron en la siguiente generación como padres. La condición de parada del AG se produce cuando la función de coste se encuentra por debajo de un umbral dado.



4.6 Resultados y discusión

Para comprobar el correcto funcionamiento del método, primero se realizó una búsqueda de la rigidez relativa entre tumor e hígado conociendo de antemano un valor. Después se llevó a cabo la búsqueda con los casos reales. En este caso, la distancia entre los centros de masas del tumor en el estado de inhalación total del hígado real con el del tumor en el estado simulado.

En este apartado se presentan los resultados obtenidos al aplicar la metodología propuesta tanto en el caso test como en el caso real.

4.6.1 Caso test

Antes de aplicar la metodología en un caso real, se probó la viabilidad de la propuesta utilizándola en un caso test, siguiendo el esquema de la figura 4.15.

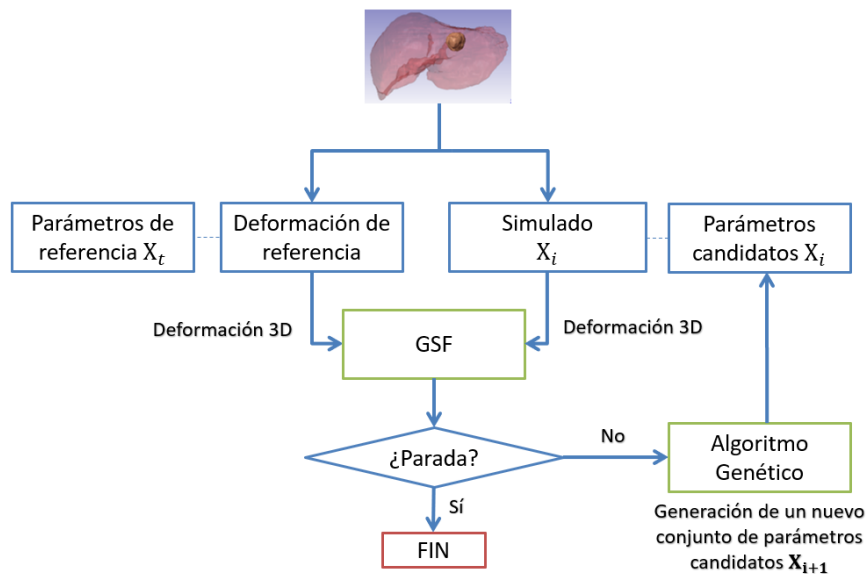


Figura 4.15: Esquema del AG para el caso de la prueba test de la metodología propuesta.

Este caso se basó en obtener una deformación de referencia para el hígado y el tumor. El estado de referencia deformado se obtuvo a partir del modelo del hígado en el estado final de exhalación usando una rigidez relativa de referencia



fijada. En esta tesis, la rigidez relativa se fijó en $k_{rel} = 10$ como valor a estimar y los parámetros elásticos propuestos para el modelo de Ogden para el hígado y para el tumor, comentados anteriormente (ver sección 4.3).

De forma paralela, se obtuvieron una serie de simulaciones del modelo deformado del hígado, que se fueron comparando una a una con el modelo deformado de referencia a través de AG conforme se iban creando y se evaluaron mediante la función de coste GSF.

Los estados simulados se crearon a partir del modelo de hígado en exhalación total aplicándole las condiciones de contorno, es decir, los desplazamientos obtenidos con el algoritmo CPD. En todos los estados simulados se usaban los mismos parámetros elásticos del modelo de Ogden utilizados en el modelo de referencia y solo se variaba el valor escogido para el factor de rigidez relativa. La elección del valor de k_{rel} venía dada por el AG. El objetivo de este caso test era encontrar el modelo simulado que más se asemejase al modelo de referencia. El rango de búsqueda del factor de rigidez son mostrados en la tabla 4.2.

Tabla 4.2: Rango de búsqueda para la optimización del factor de rigidez relativa de la muestra de prueba.

Caso	Intervalo
Test	$1 \leq k_{rel} \leq 50$

El algoritmo realizó una búsqueda a ciegas del factor de rigidez relativa eligiendo el mejor valor de GSF de entre todos los valores obtenidos en el proceso iterativo. Para la comparación entre modelo simulado y modelo de referencia se usó como objeto el tumor. Es decir, la función de similaridad geométrica se aplicó sobre los volúmenes del tumor en el modelo simulado y en el de referencia. El AG iba reduciendo el rango de búsqueda según mejoraba el valor de GSF dado en cada generación hasta converger a al mejor valor.

Este valor óptimo del factor de rigidez relativo obtenido por GA para el caso test se muestra en la tabla 4.3.

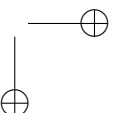
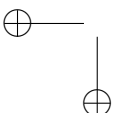


Tabla 4.3: Resultado de la rigidez relativa entre parénquima hepática y tumor obtenido mediante AG para el caso test.

Caso	k_{rel}	JC	MHD (mm)	GSF
Test	10.003	0.99983	0.5493	-9.2906

En esta caso se obtuvo una superposición superior al 99%, con un valor de factor de rigidez relativo de 10.003. En teoría este valor debería ser 10, tal y como se había impuesto en el modelo de referencia. Por tanto, el error relativo cometido en la estimación de este factor fue solo del 0.03%. De esta manera, la capacidad del algoritmo para realizar la estimación del factor de rigidez relativa fue probado con éxito.

4.6.2 Caso real

Tras demostrar los buenos resultados que se obtienen al utilizar la metodología propuesta en el caso test, ésta se aplicó en dos casos reales. La figura 4.16 muestra un esquema de la metodología utilizada para el caso real.

En este tipo de casos, los dos estados reales del hígado, estado en inhalación total y estado en exhalación total, se compararon a través de AG para encontrar el factor de rigidez relativa entre tumor y parénquima hepático.

En estos casos, el hígado en el estado de inhalación total se correspondía con el estado deformado, sustituyendo el modelo de referencia del caso test. Al igual que antes, cada simulación se realizó a partir del estado de exhalación total al que se le aplicaron los desplazamientos de los nodos de la superficie externa del hígado obtenidos con el algoritmo CPD.

En este caso, el valor de k_{rel} era desconocido y, por lo tanto, el error cometido solo se pudo evaluar estudiando los valores de JC y MHD (superposición entre volúmenes, y distancia entre bordes) al comprar las dos formas tumorales.

Para los casos reales a tratar, se eligió el mismo rango de búsqueda que los usados en el caso test, es decir, $1 \leq k_{rel} \leq 50$. De la misma forma, como en el

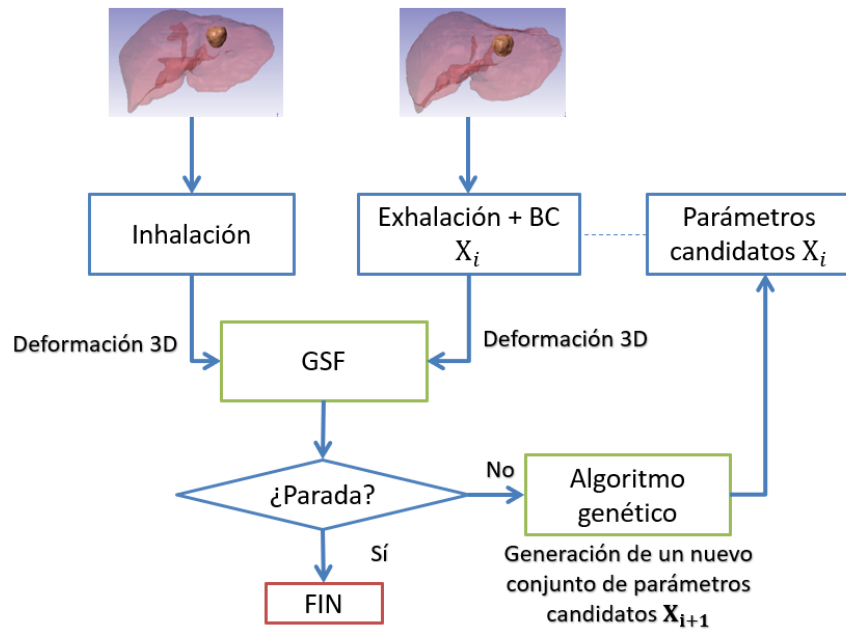


Figura 4.16: Esquema del AG para un caso real de la metodología propuesta.

caso test, el resultado final se obtuvo eligiendo el mejor valor de GSF entre los valores obtenidos en el proceso iterativo.

El factor de rigidez relativa obtenido por AG para cada uno de los casos reales tratados se muestran en la tabla 4.4.

Tabla 4.4: Resultado de la rigidez relativa entre parénquima hepático y tumor obtenido mediante GA para los dos casos reales analizados.

Caso	k_{rel}	JC	MHD (mm)	GSF
Paciente 1	31.186	0.85744	1.4342	-1.5874
Paciente 2	41.502	0.92189	1.2886	-2.2996

En nuestro caso, el paciente 1 había sufrido metástasis, mostrando calcificaciones en el hígado debidas a la quimioterapia. Sin embargo, el paciente 2 había sufrido una embolización portal y presentaba cirrosis y hepatocarcinoma. Por lo tanto, la naturaleza diferente de los tumores y el parénquima hepático se refleja en la diferente rigidez relativa obtenida entre un paciente y otro.

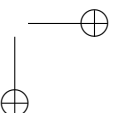
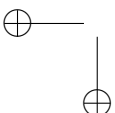
4.6.3 Discusión

El método propuesto se probó mediante un caso test, donde se conocía la rigidez relativa y se realizaba una búsqueda a ciegas usando AG. En este caso, el error fue muy bajo, solo 0.03%. Además, la superposición entre el volumen tumoral en el estado de referencia y el tumor en el estado simulado fue muy alta, el coeficiente JC fue del 99.98% y la MHD fue de 0.55 mm. Teniendo en cuenta el hecho de que el tamaño del vóxel era de 0.64 x 0.64 x 1.5 mm, estos valores demostraron que la metodología logra buenos resultados y puede usarse para estimar la rigidez relativa entre el tumor y el parénquima hepático debido a que el valor de MHD es menor que el tamaño del vóxel. Una metodología similar se había aplicado para establecer las constantes elásticas de un modelo constitutivo para la córnea (Lago et al., 2015) y para la mama (Lago et al., 2015). Sin embargo, ésta es la primera vez que se aplicaba para estimar la rigidez relativa entre el tumor y el parénquima hepático *in vivo*.



Con respecto a los casos reales, la superposición entre el tumor del modelo deformado real con el del modelo simulado es menor que para el caso de prueba, pero siguen obteniéndose resultados aceptables. Como los valores de la rigidez relativa para los casos reales eran desconocidos, el error cometido puede analizarse observando los valores de JC y MHD. Para el paciente 1, la superposición obtenida en la comparación de la forma del volumen del tumor fue del 85% con una distancia máxima entre bordes (MHD) de 1.4 mm, y para el paciente 2 la superposición obtenida fue del 92% y la distancia entre los bordes fue 1.3 mm. La diferencia entre el caso de prueba y la de ambos casos reales podría deberse al modelo de material utilizado, aunque también podría estar implicada la calidad de la segmentación. En otras palabras, en el caso test, el estado de referencia del hígado se obtuvo del mismo estado utilizado para realizar la simulación (el hígado al final de la exhalación). Por lo que, el error de segmentación no afectó a la búsqueda, ya que se estaban comparando modelos con la misma segmentación. Sin embargo, para los casos reales, se utilizaron dos estados diferentes, es decir, dos segmentaciones distintas, correspondientes al estado de inhalación final (usado como estado de referencia) y al estado de exhalación final (usado como estado inicial para realizar la simulación). Por esta razón, el error cometido en los procesos de segmentación podría haber afectado la comparación entre el tumor en el estado deformado real y el tumor en la configuración simulada. Resaltar que la segmentación se realizó de forma semiautomática, y a pesar de que fue realizada por la misma persona, puede existir cierto error humano difícil de medir.

Es importante notar que la rigidez relativa estimada no es la rigidez relativa real ya que hay que recordar que se tomó el estado de exhalación final del hígado como el estado no deformado. Como se comentó anteriormente, ésta es una aproximación que nos permite establecer un parámetro adecuado para medir la rigidez relativa que puede usarse como biomarcador de una lesión hepática, ya que el hígado está pretensado dentro del cuerpo. También es importante notar que se obtuvo la rigidez relativa porque se aplicaron condiciones de contorno del tipo Dirichlet al problema. Sin embargo, los parámetros de Ogden, μ_T y μ_L , también podrían obtenerse si se aplicaran las fuerzas que sufre el hígado en el proceso de respiración, tal y como ya se realizó para la caracterización mecánica de la córnea (Lago et al., 2015) o para la estimación de las constantes elásticas de la mama (Lago et al., 2013). Sin embargo, la medición *in vivo* de estas fuerzas sigue siendo un desafío debido al difícil acceso a los órganos internos. Esto hace que sea muy difícil establecer condiciones límite y cargas para el proceso de simulación de la deformación hepática durante el proceso de respiración. Por tanto, el trabajo presentado puede considerarse un paso



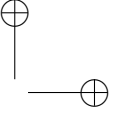
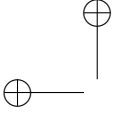
importante en la caracterización *in vivo* del comportamiento biomecánico del hígado y del tumor. En estos casos, los resultados sobre la rigidez relativa se pueden respaldar con otro tipo de pruebas, como pruebas analíticas o elastografía para determinar el estado del parénquima hepático. Aunque este último tiene limitaciones, puede usarse como prueba para verificar los resultados. En este estudio no se ha verificado los resultados con otro tipo de pruebas, debido a que el hospital solo pudo proporcionar las imágenes médicas. Aunque con el caso test y el caso real, la metodología ha sido validada.

4.7 Otras contribuciones

Además del trabajo presentado sobre la obtención de la rigidez relativa entre tejido sano y tumor aplicado en el hígado, durante el doctorado se participó en otra investigación basada en AA aplicada también en hígado y presentado en el artículo de (Lorente et al., 2017). Este trabajo tenía como objetivo predecir la deformación del tejido hepático al aplicar una nueva carga. La participación en este trabajo se basó principalmente en la preparación de los modelos biomecánicos de hígado y su posterior aplicación de cargas para obtener los valores de entrada utilizados por el resto de investigadores en el entrenamiento de los modelos de AA. A continuación se detallará el proceso que se siguió para la realización de la primera parte de la investigación en la que se participó.

Para este estudio se partió de ocho hígados humanos *ex vivo* de donantes anónimos (descartados para trasplante) obtenidos de una base de datos de investigaciones anteriores (Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013). El modelo biomecánico elegido fue el modelo de Ogden (siguiendo las recomendaciones de [Hu y Desai, 2004b] y [Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013]). El modelo utilizado fue de orden $N = 2$, por lo que se requirieron cuatro constantes de material elástico: μ_1 , α_1 , μ_2 y α_2 .

Las constantes elásticas del modelo se obtuvieron de (Martínez-Martínez, 2014), quien obtuvo las constantes elásticas de tres hígados *ex vivo* diferentes y sus valores fueron comparables en orden de magnitud con los mostrados para el hígado humano en la literatura (Lu et al., 2013). El valor del módulo Bulk (K_0) se estableció en 10 kPa, siguiendo los resultados obtenidos por (Hostettler et al., 2010) para el hígado humano *in vivo*. Por tanto, para cada uno de los ocho hígados, se modelaron tres comportamientos biomecánicos diferentes utilizando las combinaciones de constantes de material elástico que se muestran

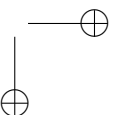
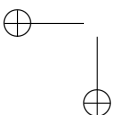


en la tabla 4.5. De esta forma, cada hígado tenía una geometría diferente y cada uno de ellos tenía los tres comportamientos biomecánicos. Con estas combinaciones se creó un conjunto de datos más robusto de los ocho hígados humanos *ex vivo*, con el objetivo de crear una gran base de datos en las que aprendiese el algoritmo basado en AA.

Tabla 4.5: Combinaciones de las constantes elásticas usadas para el modelo de Ogden para simular el comportamiento del tejido hepático.

Combinaciones	μ_1 (kPa)	α_1	μ_2 (kPa)	α_2
Combinación 1	66.17	61.17	22.03	98.75
Combinación 2	59.34	-50.0	66.91	21.50
Combinación 3	11.90	-36.46	57.67	99.70

Se utilizó el software libre para el análisis de EF no lineal, FEBio (versión 1.5), para recrear la deformación que sufre el hígado durante la respiración. El proceso respiratorio se puede dividir en dos etapas diferentes: inhalación y exhalación. Durante la inhalación, el diafragma se contrae y se mueve en la dirección superior-inferior alrededor de 15 mm. Este valor es aproximadamente el rango medio del desplazamiento del diafragma durante la respiración en varios pacientes según el artículo de (Balter et al., 2001). Por tanto, el volumen de la cavidad torácica se agranda y el hígado se empuja hacia el resto de los órganos abdominales. Las condiciones de contorno de (Martínez-Martínez, Rupérez et al., 2013) fueron replicadas para simular la compresión hepática durante el proceso de inhalación. Se aplicaron diez desplazamientos externos diferentes a cada hígado en la dirección del eje z, desde un desplazamiento inicial de 1.5 mm hasta un desplazamiento final de 15 mm en pasos de 1.5 mm, obteniendo así diez estados deformados para cada hígado. Como se muestra en la Figura 4.17, cada desplazamiento externo se aplicó al 10% de los nodos superiores de la superficie de cada malla hepática, orientados en el plano frontal, es decir, en el plano xy, simulando así el movimiento de la superficie superior del hígado durante la inhalación. El 10% de los nodos inferiores de la superficie de cada malla hepática fueron restringidos en todas las direcciones, intentando así imitar el contacto directo del hígado humano con el resto de órganos abdominales durante el proceso de inhalación. Cada estado de defor-



mación hepático se definió mediante los desplazamientos nodales en el espacio euclidiano 3D proporcionado por FEBio después de la simulación.

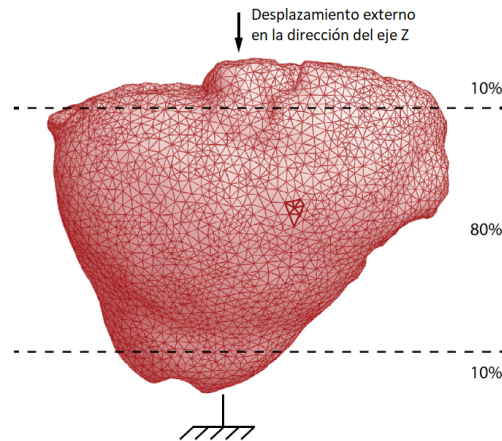


Figura 4.17: Ejemplo de las condiciones de contorno aplicadas en cada hígado mediante el software de análisis de MEF, FEBio [Lorente et al., 2017].

Un aspecto a comentar es que las condiciones de contorno utilizadas en MEF fueron elegidas como una forma simple de simular las condiciones de contorno reales durante la respiración. Esta simplificación se realizó debido a la dificultad de medir las cargas reales que sufre el hígado dentro del cuerpo durante la respiración o los desplazamientos reales a los que están sometidas algunas partes del hígado por la compresión producida por el diafragma.

El objetivo era predecir el comportamiento del hígado humano ante diferentes desplazamientos externos que recreaban la compresión hepática durante la respiración. Este problema se abordó mediante modelos de regresión de AA. La naturaleza supervisada de los modelos de regresión requirió el uso de un conjunto de n muestras etiquetadas, x_i, y_i $i = 1, \dots, n$, donde x_i era el vector de entrada m -dimensional para la i -ésima muestra con un vector de salida objetivo k -dimensional asociado y_i , que deseamos predecir. Particularmente, una vez que se modeló el comportamiento biomecánico de los hígados humanos utilizando MEF, se construyó un conjunto de datos que contenía información sobre los ocho hígados humanos. Cada órgano fue descrito por una malla de puntos (o nodos) distribuidos por todo el volumen del hígado. La geometría (es decir, tamaño y forma) y , en consecuencia, la malla de EF, varió de un



hígado a otro, y se modelaron tres comportamientos biomecánicos diferentes para cada hígado. Además, se dispuso de las siguientes variables para cada nodo hepático:

- disp: Desplazamiento externo aplicado al hígado al que pertenecía el nodo. Esta variable podría tomar diez valores diferentes, desde un desplazamiento inicial de 1,5 mm hasta un desplazamiento final de 15 mm en pasos de 1,5 mm.
- V: Volumen del hígado.
- x, y, z: Coordenadas iniciales del nodo en el espacio 3D antes de aplicar cualquier desplazamiento.
- μ_1 , α_1 , μ_2 y α_2 : Constantes de material elástico que caracterizan el comportamiento biomecánico del tejido hepático.
- dx, dy, dz: Desplazamiento del nodo en el espacio 3D, obtenido mediante MEF.

Cada uno de los ocho hígados estaba compuesto por un número ligeramente diferente de nodos, como se muestra en la tabla 4.6, incluidos los diez estados de deformación del hígado para cada uno de los tres comportamientos biomecánicos, lo que da como resultado un conjunto de datos etiquetados con un total de $n = 3.154.980$ muestras. En resumen, cada muestra contenía nueve variables de entrada (disp, V, x, y, z, μ_1 , α_1 , μ_2 y α_2), y 3 variables de salida (dx, dy y dz, es decir, el desplazamiento del nodo correspondiente de la malla hepática).

Para los cálculos realizados mediante el algoritmo de AA para obtener la predicción deseada, se tuvieron en cuenta dos enfoques:

- Enfoque 1: Se eligió un hígado como test (con 420.690 muestras, aproximadamente el 13% de las muestras), y los 7 restantes como conjunto de entrenamiento (con 2.734.290 muestras, aproximadamente el 87% del total).
- Enfoque 2: El 70% de las muestras totales (2.208.486 muestras), extraídas al azar del conjunto de datos se utilizaron como el conjunto de entrenamiento, mientras que el 30% restante de las muestras (946.494 muestras) se utilizaron como conjunto de prueba. Este enfoque aportó una variabilidad de geometrías hepáticas al conjunto de entrenamiento.

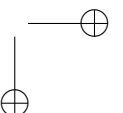
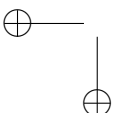
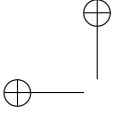


Tabla 4.6: Número de nodos para cada hígado después de eliminar los nodos usados en las condiciones de contorno en MEF.

Hígado	Número de nodos
Hígado 1	379.800
Hígado 2	326.520
Hígado 3	318.960
Hígado 4	494.310
Hígado 5	331.830
Hígado 6	390.390
Hígado 7	492.480
Hígado 8	420.690

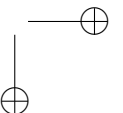
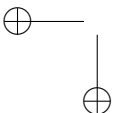
Como resultados finales, se concluyó que todas las muestras fueron pronosticadas con un error euclidiano menor o igual a 1 mm utilizando el método de división de datos del 70%/30%, superando así, en gran medida, los resultados de precisión de aproximadamente 3-5 mm logrados en otros estudios de investigación similares sobre el modelado de deformaciones de órganos humanos como los presentados por (Brock et al., 2008). Además, se obtuvo una reducción de aproximadamente 18 veces el coste computacional con modelos de AA en comparación con MEF.

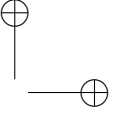
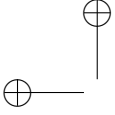


4.8 Conclusión

En este capítulo se ha presentado un método computacional que permite la medición de la rigidez relativa entre tejido sano y tejido lesionado mediante el uso de imágenes médicas. Para la aplicación de esta metodología se ha utilizado el hígado como órgano de validación. Para ello, se partió de dos imágenes de TAC del órgano a estudiar en dos estados diferentes de deformación. Para estimar el factor de rigidez relativo se utilizó un algoritmo iterativo basado en la simulación mediante el MEF de la respiración humana. Para establecer las condiciones de contorno del problema de EF, un algoritmo de registro proporciona los desplazamientos que se aplicarán para alcanzar el estado final de inhalación desde el estado final de exhalación.

Esta metodología intenta superar las limitaciones que presentan otros métodos, por ejemplo, las limitaciones en la elastografía. El método podría usarse también para modelar el comportamiento del tumor durante las intervenciones guiadas por imágenes (como biopsia o radioterapia) mejorando la precisión de la orientación del tumor, reduciendo los márgenes del tejido irradiado, o reduciendo la duración del tratamiento.





Capítulo 5

Comportamiento biomecánico de la mama usando AA

Este capítulo se centra en describir con detalle la propuesta de la segunda metodología desarrollada para la obtención de los parámetros biomecánicos del tejido de la mama. En la figura 5.1 se ha esquematizado el proceso seguido para la búsqueda de parámetros biomecánicos de la mama mencionando los programas y lenguajes utilizados en cada parte del proceso.

El primer paso es la adquisición de imágenes médicas, para ello el estudio realizado por (Saha et al., 2018) disponía de un banco de imágenes de RM tomadas desde el 1 de enero de 2000 al 23 de marzo de 2014 en el Departamento de Radiología de la Universidad de Duke (Durham, USA) de pacientes con cáncer de mama invasivo. A partir de este banco, se seleccionó un paquete de imágenes de RM de una paciente para crear el modelo mamario que servirá en este estudio para realizar los experimentos de la validación de la metodología propuesta. Con ello se creó un modelo mallado mediante MEF para el órgano en estudio. Los pasos realizados se enumeran a continuación:

1. Segmentación de imágenes: a partir de las imágenes de RM se realizó la segmentación de los tejidos a estudiar.

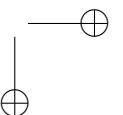
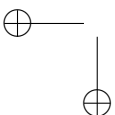




Figura 5.1: Esquema de las técnicas utilizadas en cada etapa de la investigación utilizando el segundo método.



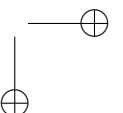
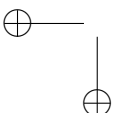
2. Modelado y mallado por MEF: se creó el modelo 3D del órgano segmentado y se malló mediante el MEF.
3. Condiciones de Contorno: al modelo mallado se le aplicaron unas condiciones de contorno, de forma que se obtuvo una deformación del órgano. A partir de este modelo deformado, se obtuvieron los desplazamientos de los nodos (que servirán como datos de entrada en la búsqueda de parámetros biomecánicos).
4. Conjunto de datos: se crearon cientos de modelos deformados con diferentes parámetros biomecánicos definidos.
5. Entrenamiento de modelos de AA: se entrenaron varios modelos de AA para su posterior comparación usando los desplazamientos de los modelos deformados como datos de entrada.

A lo largo de este capítulo, se expondrá con más detalle cada uno de estos pasos.

Para validar esta metodología se ha usado la mama para demostrar que es posible aplicar estas metodologías en órganos multitejido, los cuales resultan más complejos. Además, la mama es uno de los órganos más importantes en la investigación médica debido a que es uno de los que más patologías graves desarrolla. Según la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* el cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Es por ello, que esta investigación se ha querido centrar también en este órgano tan indefenso y en el que detectar lesiones graves de forma temprana resulta tan complicado (Chiao et al., 2019; Sassi et al., 2023).

5.1 Descripción de la mama

Biológicamente, la mama humana es un órgano glandular formado por diferentes estructuras internas. La mama está compuesta de tejido glandular y adiposo unidos por un tejido de fibras conocidos como ligamentos de Cooper. Cada mama está formada por 15-20 secciones denominadas lóbulos, las cuales están separados entre sí por tejido conectivo y adiposo. Cada lóbulo contiene varios lobulillos que finalizan en bulbos diminutos. Los lóbulos, lobulillos y bulbos se unen mediante conductos finos denominados ductos. La grasa rellena los espacios entre los lóbulos y los ductos. Los ductos llegan al pezón, formado por tejido eréctil, y a la areola, la cual contiene unos corpúsculos pequeños



llamados tubérculos de Montgomery que lubrican la piel durante la lactancia. Los senos no poseen tejido muscular propiamente dicho. Los músculos que interaccionan con la mama son los pectorales, los cuales se encargan de sostener los senos a las costillas segunda y sexta mediante ligamentos suspensorios (Muñoz-Sánchez, 2007).

Otra de las partes más importantes de la anatomía de la mama son los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos. Estos últimos conducen a los nodos linfáticos que se encuentran en diversas partes del cuerpo como axila, pecho, clavícula, etc., y que forman parte del sistema inmunitario.

Por último, la mama está envuelta por piel, una combinación de capas cutánea y subcutánea con un espesor entre 0.5 y 3.1 mm (Ulger et al., 2003).

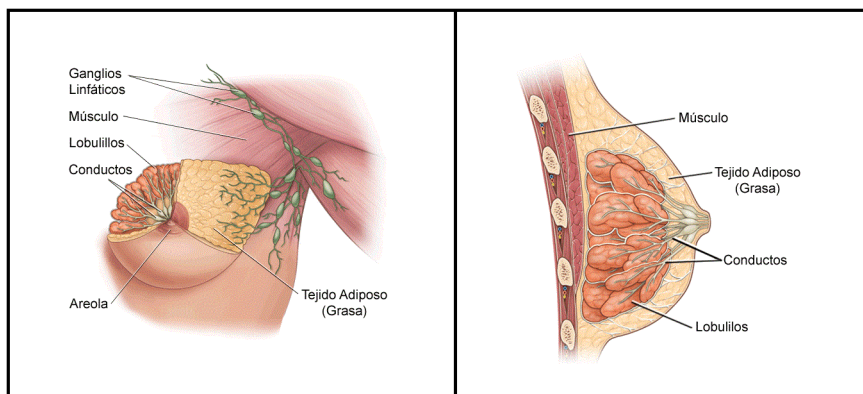


Figura 5.2: Anatomía de la mama en dos planos anatómicos: frontal y sagital (Stanford Children's Health, 2021)

Las enfermedades de la mama pueden unificarse como: benignas o malignas. Aunque los trastornos benignos son los más frecuentes, las enfermedades malignas son las más preocupantes, sobre todo el cáncer de mama, el cual es el más común en la población general y el que más mortalidad causa entre las mujeres mundialmente. Según la OMS, en el 2020 se registraron 2.26 millones de casos causando 685.000 muertes. Este cáncer surge en las células de revestimiento de los conductos (85%) o en los lóbulos (15%) del tejido glandular de la mama, tal y como indica la OMS. Con el tiempo, estos cánceres pueden invadir el tejido mamario circundante (cáncer de mama invasivo), diseminarse



a los ganglios linfáticos (metástasis regional) o pasar a otros órganos del cuerpo (metástasis a distancia). Este último es el causante de la muerte en pacientes con cáncer de mama.

Actualmente, existen diversos tipos de pruebas que sirven para la detección y diagnóstico de las distintas enfermedades mamarias. Las pruebas más usadas son: ecografía, mamografía y RM en lo que respecta a la imagen médica. Por ello, en la presentación de esta segunda metodología se centrará en estudiar la deformidad de la mama producida por la compresión mamográfica dada en este tipo de pruebas (mamografía).

Una mamografía es una radiografía de la mama capaz de detectar anomalías en ella. Consiste en aplicar una pequeña dosis de radiación mientras la mama se coloca entre dos placas, y es sometida a compresión mamaria. En la figura 5.3 se puede ver como se debe colocar la paciente para dicha prueba.

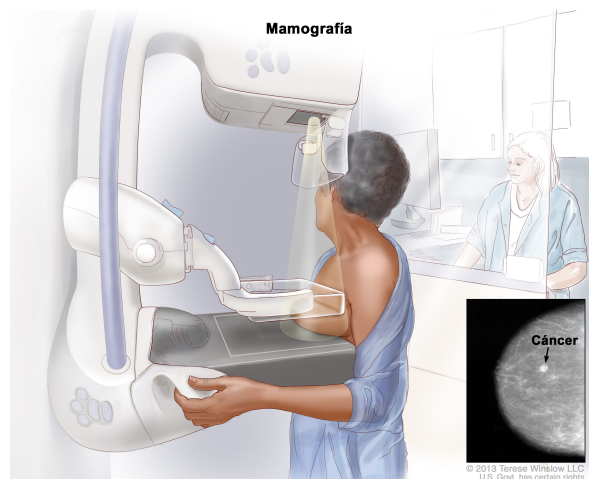
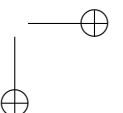
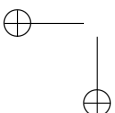


Figura 5.3: Mamografía (National Cancer Institute (NIH), 2021).

La presión a la que es sometida la mama produce una deformación del 50%, aunque esa compresión no es fija, y depende de cada situación y/o paciente. Esto ayuda a mejorar la calidad de la radiografía, ya que se distribuyen mejor los rayos.



Hay dos tipos de compresión:

- Compresión cráneo-caudal (CC): Las placas se colocan horizontalmente.
- Compresión mediolateral oblicua (MLO): Las placas se giran un 45%.

Aunque es un método que produce incomodidad, e incluso en ocasiones dolor a los pacientes, este tipo de prueba es el que más se usa en pacientes mayores de 50 años cuando se realizan revisiones rutinarias debido a que tiene mayor precisión que otras pruebas como la ecografía, y a partir de esa edad, la probabilidad de padecer enfermedades mamarias aumenta.

Esta prueba también es utilizada para estudiar la densidad mamaria. Se trata de estudiar la cantidad relativa de los diferentes tejidos que forman el tejido mamario, es decir, tejido conectivo, adiposo y glandular. Se consideran senos densos cuando las cantidades relativas de tejido glandular y conectivo son altas y se tiene baja cantidad de tejido adiposo. Las mamas densas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. En la Figura 5.4 se muestra la clasificación de los senos según su nivel de densidad mamaria.



Figura 5.4: Existen cuatro tipos de densidad mamaria: mama completamente grasa (A), áreas dispersas de tejido glandular y conectivo (B), muchas áreas de tejido glandular y conectivo (C), o extremadamente densos (D)(National Cancer Institute (NIH), 2021).

Por tanto, las mamografías son imágenes de rayos X y, en ocasiones, es necesario tener mayor calidad en la imagen para realizar un mejor diagnóstico de la mama. Es por ello que se utiliza mamografías por RM.



La RM es un fenómeno físico en el que ciertas partículas absorben energía electromagnética de radiofrecuencia. En este tipo de aparatos, para ello, se estimulan núcleos (en clínica, los núcleos de hidrógeno son los más utilizados) mediante un campo magnético de 1.5 o 3 Teslas, con el que entran en resonancia, absorbiendo energía. Los núcleos liberan el exceso energético absorbido por radiofrecuencia. Este proceso es conocido como relajación. Los tiempos de relajación pueden ser de dos tipos:

- T1: Tiempo necesario para que la excitación de la magnetización se reduzca al 63%.
- T2: Tiempo necesario para que la excitación de la magnetización se reduzca al 37%.

El tiempo de relajación es de suma importancia para obtener el contraste deseado. Por ejemplo, con tiempo de relajación T2 se visualizan mejor los tumores, ya que este tipo de imágenes se caracterizan por ser oscuras. Sin embargo, con tiempos de relajación T1 se consiguen alto nivel de contraste, es decir, imágenes más brillantes, los cuales son útiles para identificar tejidos como la grasa [Acuña-Bedoya y Sánchez, 2013]. Desde el año 2000, la RM se ha convertido en una técnica muy importante para la detección, la estadificación y el seguimiento de alto riesgo del cáncer de mama (Radhakrishna et al., 2018). Este riesgo viene dado por ciertos factores como son los cambios en los genes BRCA1 o BRCA2, antecedentes familiares o ciertos síndromes genéticos (Vasileiou et al., 2020).

Para la realización de una RM, el paciente se coloca en posición decúbito prono (figura 5.5), y se administra un contraste intravenoso, el cual es necesario en todos los casos a excepción de la evaluación de implantes de silicona.

Es importante tener cuidado con la selección del campo de visión para mantener la resolución espacial y asegurar la toma de imágenes en la región de interés. Este campo de visión se extiende desde la clavícula hasta el pliegue inframamario, donde se incluye la axila (Anthony et al., 2016). En las imágenes de RM se observan cambios de señal al comparar el tejido del parénquima mamario enfermo con el tejido mamario normal adyacente. La supresión de grasa también es otra señal para la detección del cáncer. Además, las lesiones malignas suelen ser más grandes, y tienen forma irregular con realce heterogéneo (Radhakrishna et al., 2018).

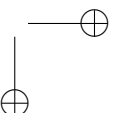
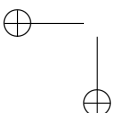
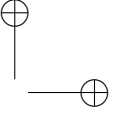
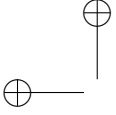




Figura 5.5: Posición del paciente para la realización de una RM (Instituto Oncológico FALP, 2021).

La elección de la mama como órgano de validación para esta tesis no ha sido al azar. La mama es una estructura muy deformable, es decir, adopta diferentes formas dependiendo de la posición de la paciente y si hay o no compresión de la mama (como ocurre en una mamografía convencional, entre otras dificultades). Por ello, parece que una de las soluciones más viables es el desarrollo de algoritmos de registro basados en la simulación del comportamiento biomecánico del tejido mamario. Pero el avance en esta idea no ha sido tan rápido como se esperaba, ya que existen ciertas limitaciones como: establecer un modelo constitutivo que describa el comportamiento mamario de forma correcta, obtención de las constantes elásticas para cada paciente, usar unas condiciones de contorno adecuadas, conseguir un tiempo de computo válido para la práctica médica u obtener un margen de error clínicamente aceptable (Martínez-Martínez et al., 2017).

En el trabajo que se presenta aquí, se intenta resolver todas estas dificultades mediante una metodología viable que consiga describir el comportamiento mecánico del tejido blando bajo fuerzas externas a partir de imágenes de pacientes reales *in vivo*. En este capítulo se expondrá la metodología sugerida y desarrollada en este trabajo para aportar en futuras mejoras a la hora de diagnosticar anomalías y planificar cirugías relacionadas con tejido blando mamario. Para ello, se partirá de imágenes obtenidas mediante RM y se describirán los pasos seguidos para desarrollar los modelos 3D. A continuación, se realizarán experimentos computacionales con estos modelos simulando la compresión



mamográfica. En base a estos experimentos, se han obtenido los parámetros biomecánicos que describen el comportamiento del tejido. Al final del capítulo se presentarán y discutirán los resultados obtenidos y se expondrán otras contribuciones relacionadas en las que la autora ha participado.

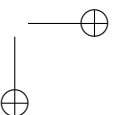
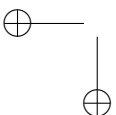
5.2 Obtención de imágenes médicas

En concreto, para este trabajo, las imágenes procedían de un escaner de RM de 1.5T, y las secuencias fueron ponderadas en T1 sin grasa saturada. Se seleccionó un paquete de imágenes médicas (en formato DICOM) de un paciente que participó en el estudio de (Saha et al., 2018). Los tamaños de estas imágenes son de 512x512 px (siendo cada píxel de un tamaño de 0.68 mm) y el paquete de la paciente tiene un total de 166 cortes. Por tanto, se segmentaron en total 166 imágenes (una por cada corte). En la figura 5.6 se puede ver uno de los cortes de la paciente que se ha estudiado.



Figura 5.6: Imagen de RM de la paciente estudiada.

En el artículo de (Saha et al., 2018) (del que fueron extraídas las imágenes médicas) se hablaba de modelos 3D creados a partir de una segmentación automática. Ahora bien, tras descargarlos, se vio que esta segmentación no está



disponible para todas las imágenes y, por tanto, nos faltaría información para crear los modelos. Por ello, se decidió realizar la segmentación y modelado desde cero para esta investigación para el paquete de imágenes de RM utilizado. Pero, antes de comenzar con la segmentación, se realizó una limpieza de estas imágenes para mejorar la calidad y desechar las que no aportaban información y, por tanto, podían ser descartadas del paquete.

Cada uno de los cortes se dividieron en dos: mama izquierda y mama derecha, de forma que las imágenes quedaban con un tamaño reducido, el cual dependería de la forma de cada mama. De estas dos, se seleccionó la mama izquierda, descartando la zona pectoral, como objeto de estudio, ya que no aporta información a este estudio y complica la realización de la tarea de segmentación. En la figura 5.7 se muestra como quedaría uno de los cortes para esta mama.

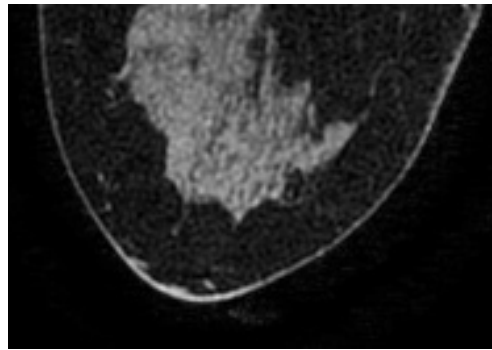
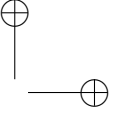
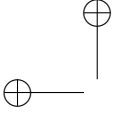


Figura 5.7: Imagen de RM de la paciente estudiada (misma paciente y corte que en la Figura 5.6).

Como se puede comprobar en esta última figura 5.7, en la imagen de RM existe cierto ruido. Por tanto, el siguiente paso, fue eliminar este defecto de las imágenes para que no interfiriera a la hora de realizar la segmentación de la mama.

Para eliminar el ruido de la imagen, en este estudio se ha utilizado la función *fastNlMeansDenoising(input, output, h, block_size, search_window)* de la librería OpenCV de Python (versión 3.11.5). Donde los parámetros a incluir son:

- *h*: parámetro que regula la resistencia del filtro (un valor de *h* grande elimina perfectamente el ruido pero también elimina los detalles de la



imagen, un valor h más pequeño conserva los detalles pero también algo de ruido).

- *block_size*: tamaño en píxeles del parche de plantilla que se utiliza para calcular los pesos (valor recomendado 7 píxeles).
- *search_window*: tamaño en píxeles de la ventana que se utiliza para calcular el promedio ponderado para un píxel determinado (valor recomendado 21 píxeles).

Esta función realiza la eliminación de ruido de la imagen utilizando el algoritmo de eliminación de ruido de medios no locales con varias optimizaciones computacionales. Es decir, se reemplaza el color de un píxel con un promedio de colores de píxeles similares (no solo estudiando previamente los píxeles vecinos, sino gran parte de la imagen total). En las figuras 5.8 y 5.9 se puede ver una muestra de como han mejorado las imágenes tras aplicar esta función.

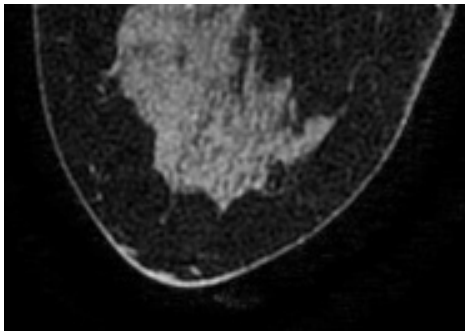


Figura 5.8: Mama izquierda con ruido.

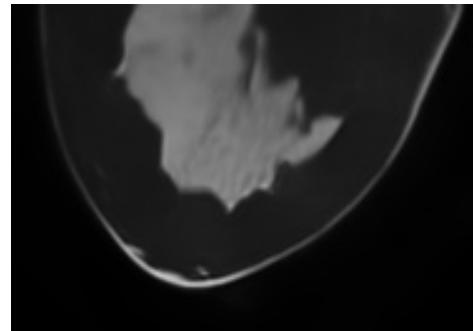


Figura 5.9: Mama izquierda sin ruido.

Después, se eliminaron las imágenes que correspondían a zonas en las que ya no se visualizaba la mama y, por ello, no aportaban ninguna información útil para el estudio.

Se crearon tres máscaras en total: correspondientes a cada uno de los tipos de tejidos a tener en cuenta en el estudio (piel, grasa y glandular), obteniendo así un modelo heterogéneo, es decir, multitejido. Para la parte de segmentación se utilizó el software libre 3DSlicer (versión 5.4.0). En la figura 5.10 se visualiza la segmentación realizada en uno de los cortes del paquete.

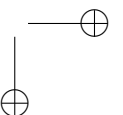
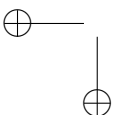




Figura 5.10: Segmentación para el modelo de mama.

5.3 Modelado del tejido mamario

A continuación, se exportaron las máscaras al software Meshmixer con el objetivo de mejorar las segmentaciones y realizar una inspección de la calidad de cada modelo. En las figuras 5.11, 5.12 y 5.13 se visualiza el modelo final de cada uno de los tejidos.

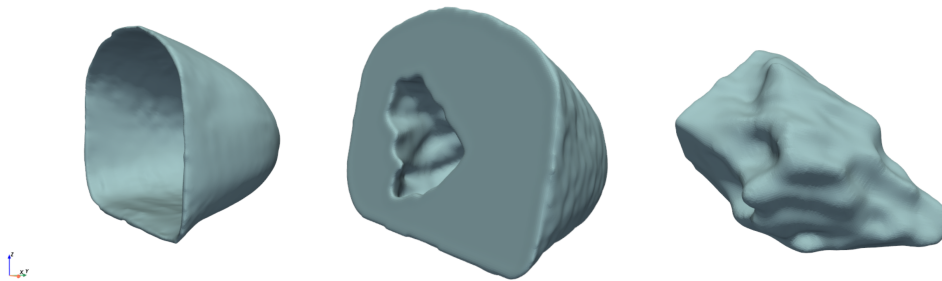
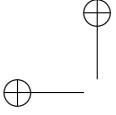


Figura 5.11: Modelo de la piel de la mama izquierda.

Figura 5.12: Modelo del tejido graso de la mama izquierda.

Figura 5.13: Modelo del tejido glandular de la mama izquierda.

Cada modelo está compuesto de una nube de puntos. Esta nube será utilizada para realizar la malla del modelo, pero, dado que es una nube de puntos hecha por defecto con los parámetros de los programas utilizados, ésta puede ser demasiado densa para este estudio.



Que una malla sea densa, puede beneficiarnos a la hora de reducir el error de cálculo mediante el MEF, pero también nos puede perjudicar, ya que cuanto más densa, más tiempo de cómputo se necesitará. Por tanto, hay que buscar un equilibrio entre precisión y tiempo de cálculo. Por tanto, la nube final de puntos se definió con un total de 5000 puntos en cada tipo de tejido. Este cambio descrito se puede visualizar en las figuras 5.14 y 5.15 para el caso de la piel, en las figuras 5.16 y 5.17 para el tejido graso y en las figuras 5.18 y 5.19 para el tejido glandular.



Figura 5.14: Malla original: piel.



Figura 5.15: Remallado: piel.



Figura 5.16: Malla original: grasa.

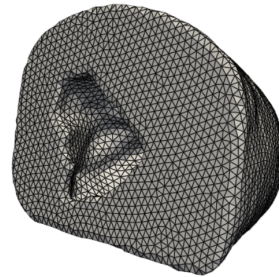


Figura 5.17: Remallado: grasa.

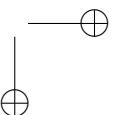
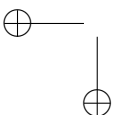




Figura 5.18: Malla original: tejido glandular.

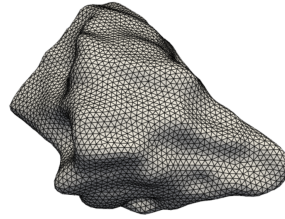


Figura 5.19: Remallado: tejido glandular.

5.4 Condiciones de contorno

Una vez mallada la mama, se creó un modelo en FEBio (versión 2.3.0) manualmente, que se guardó con extensión .feb, y que sirvió como plantilla para crear todas las simulaciones necesarias para entrenar el modelo de AA para la búsqueda de las constantes elásticas de los modelos constitutivos definidos para cada tejido. Cada uno de los casos creados se diferenció del resto porque tenían constantes elásticas diferentes, las cuales fueron los parámetros que debía aprender nuestro modelo para luego realizar la predicción del comportamiento biomecánico de la mama conociendo ciertos valores de entrada. Los pasos a seguir para la creación de esta plantilla se detallan a continuación:

1. Primero, se cargaron las geometrías de cada tejido (figuras 5.11, 5.12 y 5.13), es decir, los archivos en formato .stl en FEBio (un software libre de MEF).
2. Después se malló cada geometría (es decir, cada nube de puntos) usando el panel de mallado de FEBio (figuras 5.20 y 5.21). Hay que tener en cuenta que FEBio carga cada geometría como objetos no conformes. Por ello se debe realizar el mallado por separado. Como tipo de elemento se usaron tetraedros (Tet4) usando TetGen como método de mallado (método que está implementado como opción dentro del software FEBio).

El número de nodos y elementos obtenidos para cada uno de los modelos mallados se muestra en la tabla 5.1.

En las figuras 5.20 y 5.21 se puede ver el modelo completo de la mama heterogénea mallada en FEBio.

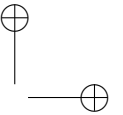
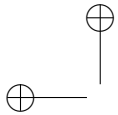


Tabla 5.1: Número de nodos y elementos para cada uno de los tejidos del modelo de mama.

Tejido	Número nodos	Número elementos
Piel	5000	14974
Grasa	5484	17041
Glandular	5738	18045

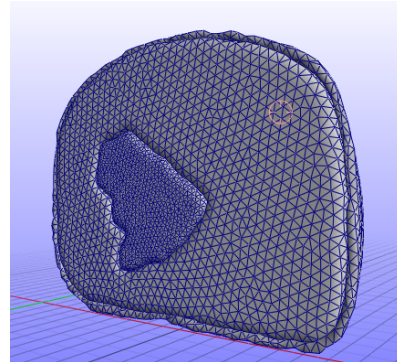
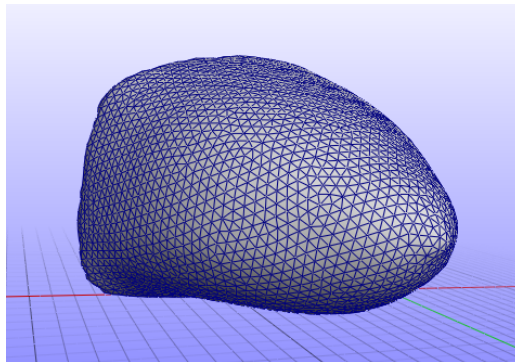
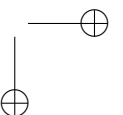
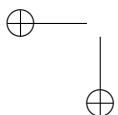


Figura 5.20: Modelo de los tres tejidos en FEBIO (vista frontal).

Figura 5.21: Modelo de los tres tejidos en FEBIO (vista posterior).

3. Se crearon dos placas, una en cada lado de la mama de forma rectangular con un tamaño de 130x130 mm. El grosor de dichas placas fue de 0.1 mm, y el tipo de elemento utilizado para su mallado fue QUAD4, es decir, cuadriláteros lineales.
4. Luego, se asignó a cada objeto (es decir, a cada tejido) un material. En este estudio, los tres tejidos se definieron como materiales elásticos del tipo Neo-Hookean y las placas como objetos rígidos. Los parámetros usados para esta plantilla se muestran en la tabla 5.2.
5. El siguiente paso fue definir los contactos entre objetos. Para poder realizarlo fue necesario definir nuevas superficies. En FEBio viene por defecto definida una superficie por cada tejido que se ha importado pero, para definir los contactos, cada tejido debe estar dividido en dos superficies: la



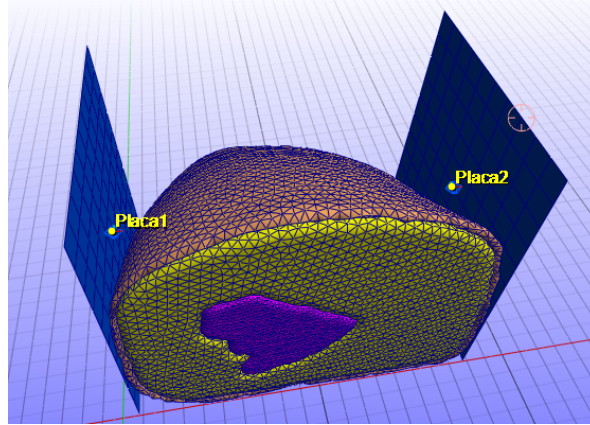


Figura 5.22: Modelo de mama sin comprimir junto con las placas creadas en FEBio

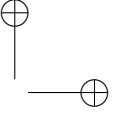
parte interna y la parte externa del tejido. Por tanto, se definieron las superficies interna y externa para cada tejido (piel, grasa y tejido glandular).

En FEBio los contactos pueden ser de varios tipos:

- *Rigid*: conecta una malla deformable a un cuerpo rígido.
- *Sliding*: permite que las superficies se separen y deslicen una sobre otra, pero no se permite que penetren entre sí.

Tabla 5.2: Parámetros utilizados para la simulación de referencia mamográfica mediante FEBio (extraídos de (Nazri et al., 2019; Singh & Chanda, 2021)).

Tejido	E (Pa)	ν	ρ (kg/m^3)
Piel	0.2×10^6	0.495	1050
Grasa	18×10^3	0.495	918
Glandular	28×10^3	0.495	1060



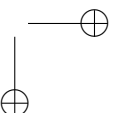
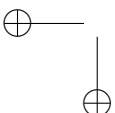
- *Tied*: ata dos superficies no conformes juntas.

Para el caso que se trata en esta tesis, se usaran contactos del tipo *Rigid* y *Tied*. Dentro del tipo *Tied* existen subtipos, de los cuales se usó el subtipo *Sticky*. Este no permite que las superficies se deslicen o se separen entre sí, además el usuario puede tener mayor control del contacto definido. Además, a la hora de definir los contactos, hay que indicar qué superficie actúa como primaria y cual como secundaria. Generalmente, se debe elegir como superficie secundaria la que tenga la malla más fina. Por tanto, los contactos que se definieron fueron:

- Sticky:
 - Superficie primaria: Piel interna.
 - Superficie secundaria: Grasa externa.
- Sticky:
 - Superficie primaria: Grasa interna.
 - Superficie secundaria: Glandular externa.
- Rigid:
 - Superficie primaria: Placa 1.
 - Superficie secundaria: Piel externa.
- Rigid:
 - Superficie primaria: Placa 2.
 - Superficie secundaria: Piel externa.

Además, en los contactos del tipo *Sticky* se definió un valor de penalización de 6000, para reducir al mínimo posible la penetración entre tejidos tras aplicar la fuerza como carga.

6. Se aplicó una serie de condiciones de contorno, las cuales fueron:
 - Desplazamiento nulo en la dirección antero-posterior en los nodos pertenecientes a la pared torácica.
 - Desplazamiento nulo en la placa inferior en todas las direcciones, la cual simula la placa fija (Placa 1).
 - Desplazamiento nulo en la dirección perpendicular a la placa en los nodos que están en contacto con la placa inferior.



- Carga aplicada sobre el nodo que se encuentra en el centro de la placa superior (Placa 2), simulando el desplazamiento que realiza la placa superior al comprimir la mama. Esta carga fue de 2×10^6 N.
7. Por último, se definió el problema como estático, con un número de pasos de 10 y un tamaño de 0.1. Además, como datos de salida se registraron los desplazamientos en todos los grados de libertad para cada paso.

Una vez obtenida la plantilla de un caso que servía de referencia, se pasó a generar los resultados de varios modelos de mama que sirvieron como datos de entrada en el entrenamiento del modelo de AA.

5.5 Conjunto de datos

Para generar diversas simulaciones a partir de la plantilla creada, se utilizaron las librerías pandas y scikit-learn de Python. Se cargó el fichero .feb de la plantilla y se modificaron las líneas en las que aparecían definidas las constantes elásticas de los tejidos y de la fuerza aplicada. Los valores de estos parámetros se sustituyeron por valores escogidos al azar dentro de unos rangos establecidos.

El objetivo fue crear un modelo que predijera el valor del módulo de Young de cada tejido teniendo como entrada el valor de la fuerza aplicada, los desplazamientos que sufre cada nodo, y las constantes elásticas de dos de los tejidos.

Crear un modelo que prediga los parámetros biomecánicos de los tres tejidos es complicado, ya que la solución no solo converge a una sola, sino que el modelo de AA se puede encontrar con conflictos a la hora de decidir la combinación adecuada. Por ello, se creó un modelo de aprendizaje para uno de los tejidos a definir, fijando el resto. En esta tesis, se realizaron tres tipos de experimentos, de forma que se iba aumentando la complejidad del problema en cada paso. Esta complejidad reside únicamente en el número de parámetros que se varían en las simulaciones y que sirven como entrada para el entrenamiento del modelo. De esta forma, se diferenciaron 3 problemas:

- **Problema 1**

Primero, se estudiaron las deformaciones modificando únicamente el módulo de Young del tejido glandular. Los valores que se usaron se muestran en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3:** Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 1.

Tejido	E (Pa)	ν	ρ (kg/m^3)	Fuerza (N)
Piel	0.2×10^6	0.495	1050	
Grasa	18×10^3	0.495	918	
Glandular	$[28 - 35] \times 10^3$	0.495	1060	
				2×10^6

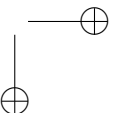
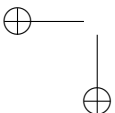
Se escogió este tejido de entre los tres, ya que la gran cantidad de tejido graso que existe en la mama puede hacer que los valores medios sean menos significativos. Además, el tejido glandular es el tipo de tejido con mayor interés en conocer su comportamiento, ya que la mayoría de los cánceres de mama comienzan en este tipo de tejido (Boyd et al., 2010). En total, se crearon 1000 simulaciones de este tipo. Fijando la fuerza aplicada a 2×10^6 N en todas las simulaciones creadas.

- **Problema 2**

En este problema, se realizaron otras 1000 simulaciones, variando el módulo de Young del tejido glandular y la fuerza aplicada dentro de los rangos que aparecen en la tabla 5.4.

Tabla 5.4: Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 2.

Tejido	E (Pa)	ν	ρ (kg/m^3)	Fuerza (N)
Piel	0.2×10^6	0.495	1050	
Grasa	18×10^3	0.495	918	
Glandular	$[28 - 35] \times 10^3$	0.495	1060	
				$[2 - 8] \times 10^6$



• **Problema 3**

Por último, se realizaron otras 1000 simulaciones, variando el módulo de Young del tejido glandular, del tejido graso y de la piel, además de la fuerza aplicada dentro de los rangos que aparecen en la tabla 5.5.

Tabla 5.5: Parámetros utilizados para las simulaciones del Problema 3.

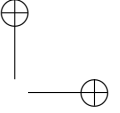
Tejido	E (Pa)	ν	ρ (kg/m^3)	Fuerza (N)
Piel	$[0.2 - 3] \times 10^6$	0.495	1050	
Grasa	$[18 - 22] \times 10^3$	0.495	918	
Glandular	$[28 - 35] \times 10^3$	0.495	1060	$[2 - 8] \times 10^6$

Como se ha comentado, en los tres problemas el parámetro de predicción fue el módulo de Young del tejido glandular. Además, todos los rangos y valores se fijaron tomando como referencia lo descrito en el artículo de (Singh & Chanda, 2021).

Todas las simulaciones fueron ejecutadas en FEBio automáticamente usando un script en Matlab. El tiempo empleado para crear cada una de las simulaciones fue de aproximadamente 2 minutos. Por tanto, se tardó unas 100 horas en crear todo el conjunto de datos. Estos tiempos dependerán del equipo utilizado el cual, en este caso, fue un portátil con Intel(R) Core(TM) i7-8750H CPU@2.20GHz, con memoria RAM de 16 GB. Por tanto, el uso de un equipo con GPU, reduciría este tiempo de cómputo considerablemente.

Después de obtener todas las simulaciones necesarias para cada problema, se pasaron los datos a un archivo csv en las que se diferenciaron las siguientes columnas:

- Desplazamientos en X de cada nodo.
- Desplazamientos en Y de cada nodo.



- Desplazamientos en Z de cada nodo.
- Fuerza aplicada.
- Módulo de Young del tejido glandular (Eg).
- Módulo de Young del tejido graso (Ef).
- Módulo de Young de la piel (Es).

Por lo que, el conjunto de datos con el que se entrenaran los modelos estará compuesto de 1000 filas x 48670 columnas. El número de columnas es tan elevado, porque se tienen 16222 nodos y de cada nodo se tiene el desplazamiento en las tres direcciones (X, Y y Z) en columnas separadas, además de las tres columnas correspondientes al módulo de Young de cada tejido y la fuerza aplicada en otra columna.

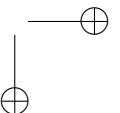
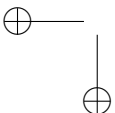
5.6 Búsqueda de las constantes elásticas de la mama

Una vez ya se tiene preparado el conjunto de datos, ya se puede pasar a entrenar el modelo que nos servirá para hacer predicciones del valor del módulo elástico del tejido glandular (en este caso de ejemplo) a partir de ciertos parámetros de entrada.

El primer paso de todo proceso de AA es dividir el conjunto de datos en conjunto de entrenamiento y en conjunto test. La división del conjunto de datos suele ser 70/30 u 80/20, dependiendo del número de datos del que se disponga se usa una división u otra. En este caso, se usó 80/20, es decir, el 80% de los datos se utilizaron para el entrenamiento y el 20% restante se usó para realizar el test.

Para esta parte se usaron como modelos de entrenamiento RF, GBoost y XGBoost. Se eligieron estos modelos, ya que son los que mejores resultados suelen dar en este tipo de problemas, tal y como especifican los artículos de (Martínez-Martínez et al., 2017) y (Said et al., 2023).

Como se trata de un modelo de AA supervisado, para conocer la precisión de los resultados obtenidos en nuestro conjunto test, se utilizó como métrica la distancia promedio entre los datos reales y los datos predichos (*Mean Absolute Error*, MAE):



$$error(\%) = \frac{|Eg_{real} - Eg_{pred}|}{Eg_{real}} * 100 \quad (5.1)$$

Siendo Eg_{real} el valor real del módulo de Young del tejido glandular, el cual conocemos, y Eg_{pred} el valor predicho por el modelo de AA.

5.7 Resultados y discusión

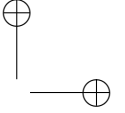
Existen muchos modelos que podríamos utilizar para entrenar modelos que predigan los parámetros biomecánicos, pero entre todos ellos, se optó por utilizar RF, GBoost y XGBoost, dado el éxito obtenido en los estudios de (Martínez-Martínez et al., 2017; Said et al., 2023).

Se ejecutaron tres tipos de problemas (ver sección 5.5) con el objetivo de aumentar la complejidad de los cálculos progresivamente y para seleccionar el mejor modelo de AA para la estimación de las constantes elásticas de la mama.

La complejidad de los cálculos se ve reflejado en los resultados que se muestran en la tabla 5.6. En esta tabla aparece el tiempo empleado para entrenar el mismo modelo de AA (en este caso se usó el de RF) para cada uno de los problemas descritos. Este tiempo empleado aumenta directamente proporcional a la dificultad del problema.

Tabla 5.6: Resultado obtenido en la búsqueda del parámetro biomecánico del tejido glandular usando RF.

Problema	Parámetros	Tiempo
1	ux, uy, uz/Eg	14 min
2	ux, uy, uz, F/Eg	17 min
3	ux, uy, uz, F, Ef, Es/Eg	58 min



Se comenzó programando el problema 1 dado su sencillez, el cual sirvió para establecer la validez del proceso y el funcionamiento de las librerías y modelos a utilizar.

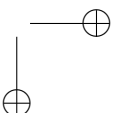
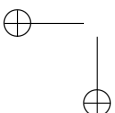
A continuación, se programó el problema 2, es decir que para la obtención del conjunto de datos se varió tanto E_g como la fuerza aplicada en cada simulación, manteniendo el resto de parámetros fijados. Este tipo de problema se resolvió tanto usando RF como GBoost y XGBoost, de forma que sirviera para estudiar qué tipo de modelo sería más idóneo para este tipo de problemas. Se seleccionó el tipo de problema 2 por su nivel de complejidad intermedia.

En la tabla 5.7 se muestra el tiempo empleado para entrenar el problema 2 para cada uno de los modelos seleccionados junto con el error medio obtenido tras realizar las pruebas de predicción con estos modelos. En total se realizaron 200 predicciones como prueba, las cuales tardaron 0.363 segundos en realizarse todas ellas. El error que aparecen en las tablas es el error promedio obtenido en este test.

Tabla 5.7: Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica del tejido glandular para 1000 simulaciones usando RF, GBoost y XGBoost en el problema 2.

Problema	Parámetros	Error (%)	Tiempo
RF	ux, uy, uz, F/Eg	0.24	17 min
GBoost	ux, uy, uz, F/Eg	0.29	2h26 min
XGBoost	ux, uy, uz, F/Eg	0.27	8 min

Como se puede observar, con todos los modelos que se han probado se consigue un error medio por debajo del 0.3%. La diferencia no es muy significativa entre los resultados obtenidos de uno y otro. El orden de preferencia según el error cometido es: RF, XGBoost y GBoost. Sin embargo, al comparar los tiempos de entrenamiento de RF y XGBoost, el primero es aproximadamente el doble que el segundo modelo y el tiempo utilizado para entrenar el modelo GBoost es de unas 18 veces mayor que el tiempo empleado para entrenar el modelo de XGBoost. Por lo que, el orden de preferencia según el tiempo empleado para el entrenamiento de los modelos es: XGBoost, RF y GBoost. Como conclu-



sión, se puede descartar el modelo GBoost de entre los mejores modelos de AA.

Para seleccionar entre RF y XGBoost se entrenó el problema 3 siguiendo el mismo procedimiento que el realizado con anterioridad para descartar el modelo GBoost.

En la tabla 5.8 se muestran estos resultados. Según estos, el tiempo de cómputo y el error es menor en XGBoost. Sin embargo, como modelo final se seleccionó el modelo RF ya que exige menos requisitos de memoria computacional para su ejecución, lo cual es idóneo para las limitaciones que puede presentar la máquina utilizada para dichos cálculos, tal y como ocurre aquí. Además, los errores cometidos en el modelo RF y XGBoost son similares, por lo que XGBoost no muestra una gran mejora en comparación con RF, a excepción del tiempo de entrenamiento utilizado.

Tabla 5.8: Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica del tejido glandular para 1000 simulaciones usando RF y XGBoost en el problema 3.

Problema	Parámetros	Error (%)	Tiempo
RF	ux, uy, uz, F, Es, Ef/Eg	1.17	58 min
XGBoost	ux, uy, uz, F, Es, Ef/Eg	1.06	8 min

Por tanto, las características principales del modelo final son:

- Modelo empleado: RF.
- Número de simulaciones: 1000.
- Parámetros de entrada: Desplazamientos, fuerza aplicada, Es y Ef.
- Parámetros de salida: Eg.

El error promedio cometido para el modelo RF es de 1.17%, con un rango de error entre 0.005% y 5.39%, siendo los errores más típicos por debajo del 3%. En la figura 5.23 se visualiza la distribución de los errores según los valores de Eg reales. Como se puede observar, la distribución no sigue ningún orden concreto según el valor Eg que se quiere predecir.

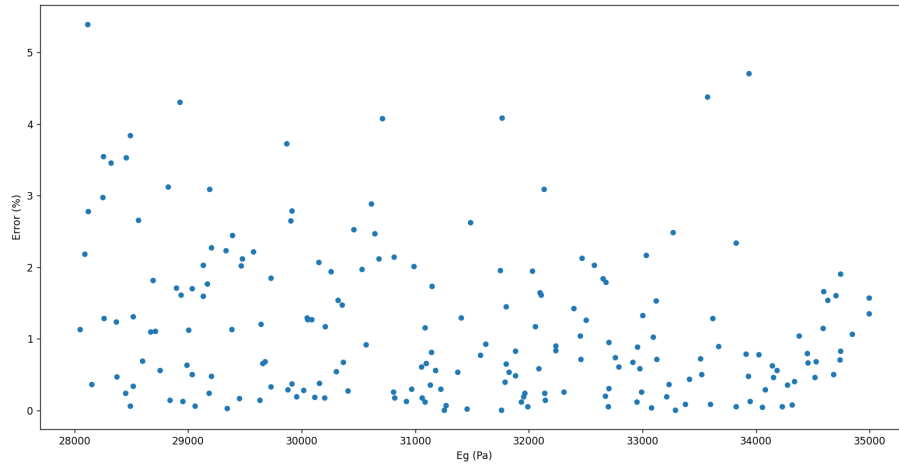
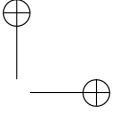
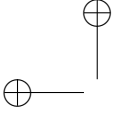


Figura 5.23: Distribución del error promedio en % según el valor de E_g a predecir.

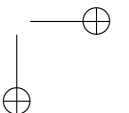
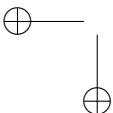
En la figura 5.24 se representa los valores predichos y los valores reales de E_g por pares para los 20 primeros valores predichos del conjunto test. Como se puede observar, las barras que representan los valores de las constantes elásticas reales son casi idénticas a las barras que representan las constantes elásticas predichas, a penas hay diferencia entre unos valores y otros.

Dado los excelentes resultados obtenidos para la búsqueda de las constantes elásticas del tejido glandular, se calcularon también las constantes elásticas de los otros dos tejidos: piel y grasa. Los resultados obtenidos son mostrados en la tabla 5.9.

Para el caso de la piel, el error promedio cometido para el modelo RF es de 1.90%, con un rango de error entre 0.007% y 8.40%, siendo los errores más típicos por debajo del 6%. En la figura 5.25 se visualiza la distribución de los errores según los valores de E_s reales.

En la figura 5.26 se representa los valores predichos y los valores reales de E_s por pares para los 20 primeros valores predichos del conjunto test. Como ocurre con el tejido glandular, los valores predichos y los valores reales de la constante elástica son muy similares.

Por último, para el caso del tejido graso, el error promedio cometido para el modelo RF es de 0.72%, con un rango de error entre 0.003% y 4.60%, siendo



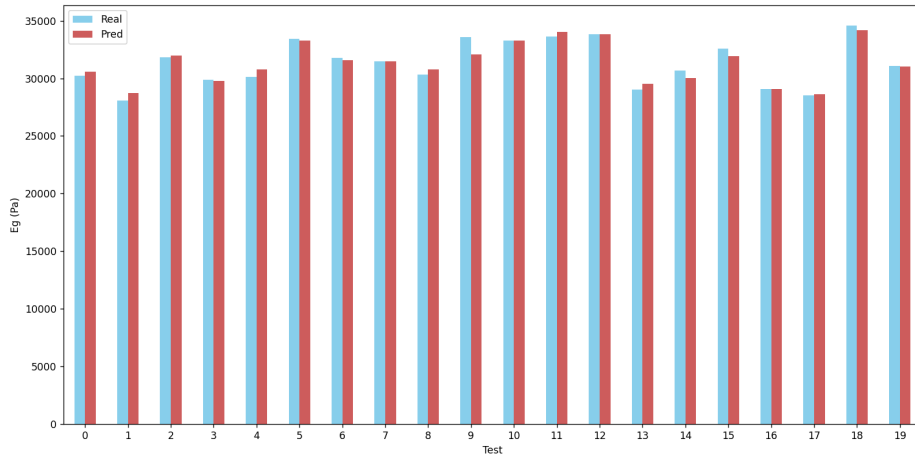


Figura 5.24: Comparación de los valores reales y predichos de E_g .

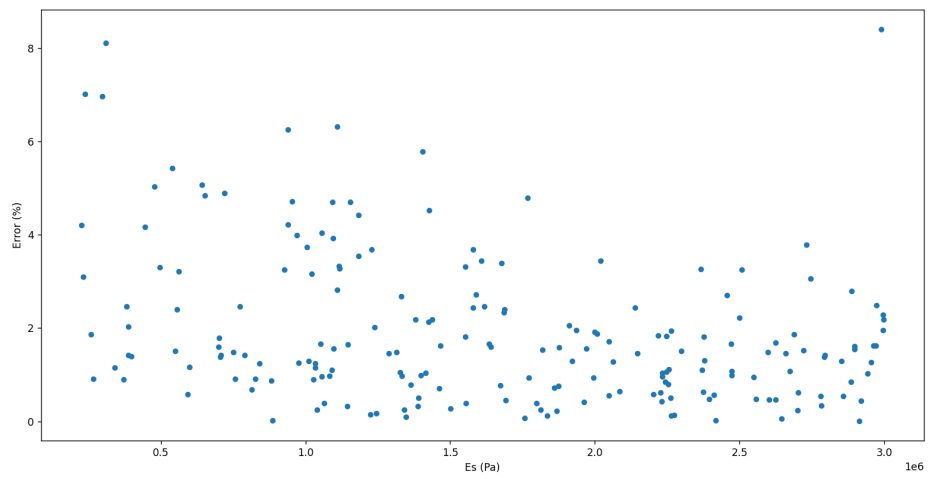


Figura 5.25: Distribución del error promedio en % según el valor de E_s a predecir.

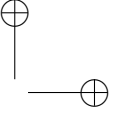
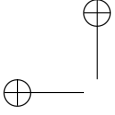


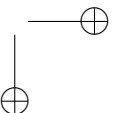
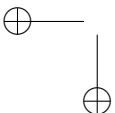
Tabla 5.9: Resultados obtenidos en la búsqueda de la constante elástica de cada tejido de la mama usando RF.

Tejido	Parámetros	Error (%)
Glandular	$u_x, u_y, u_z, F, E_s, E_f/E_g$	1.17
Piel	$u_x, u_y, u_z, F, E_g, E_f/E_s$	1.90
Grasa	$u_x, u_y, u_z, F, E_s, E_g/E_f$	0.72

los errores más típicos por debajo del 2%. Este es el tejido que mejor predice el modelo. En la figura 5.27 se visualiza la distribución de los errores según los valores de E_f reales.

En la figura 5.26 se representa los valores predichos y los valores reales de E_f por pares para los 20 primeros valores predichos del conjunto test.

Los resultados obtenidos son muy satisfactorios dado el bajo error obtenido. Este es uno de los objetivos que se persiguen en clínica. Por ello, se puede decir que este tipo de metodologías abren las puertas a la aplicación de técnicas de inteligencia artificial en aplicaciones médicas, dado las ventajas aportadas. Entre las ventajas que podemos distinguir: errores bajos y tiempo de cálculo extremadamente bajos. Esto facilita el trabajo de su implantación en medicina, ya que es posible trabajar en tiempo real. Además de estas ventajas, la metodología que se ha descrito en este capítulo también proporciona avances en la medicina personalizada, en la que los parámetros biomecánicos encontrados no se refieren a un paciente generalizado, sino al paciente específico. Esto último es uno de los campos en los que se están dirigiendo las últimas investigaciones (Z. Ma et al., 2024), y en la que contribuye la presente tesis.



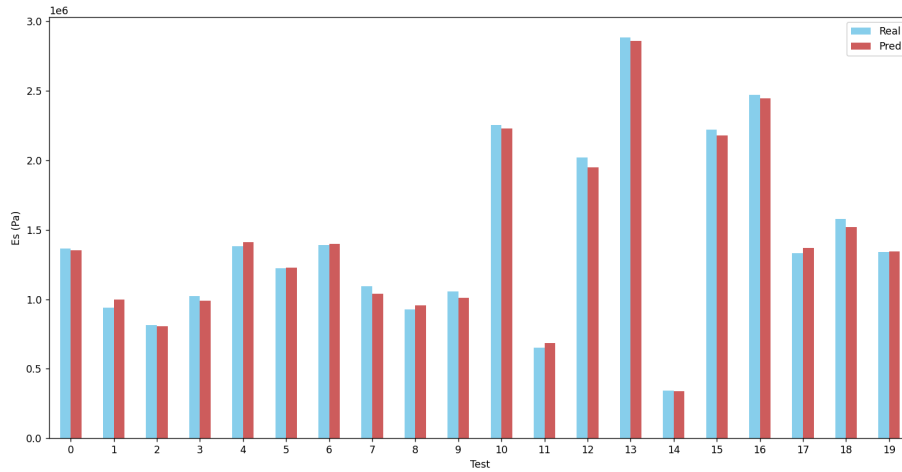


Figura 5.26: Comparación de los valores reales y predichos de E_s .

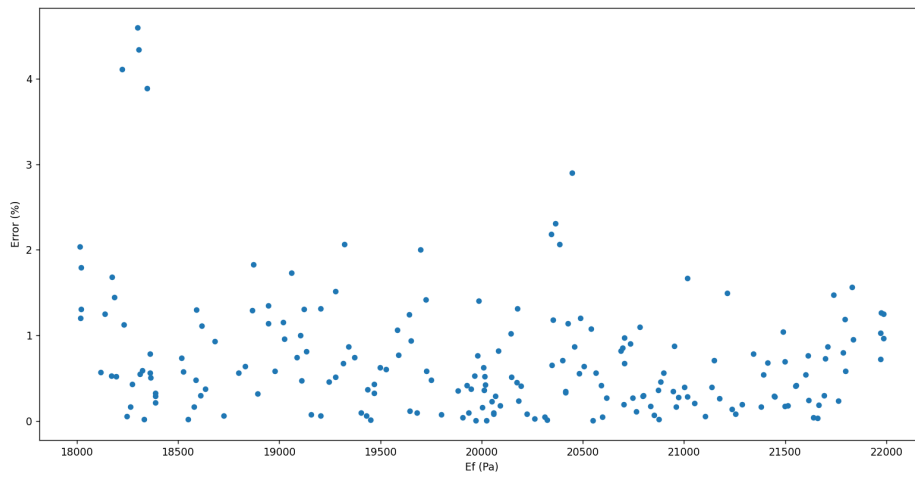


Figura 5.27: Distribución del error promedio en % según el valor de E_f a predecir.

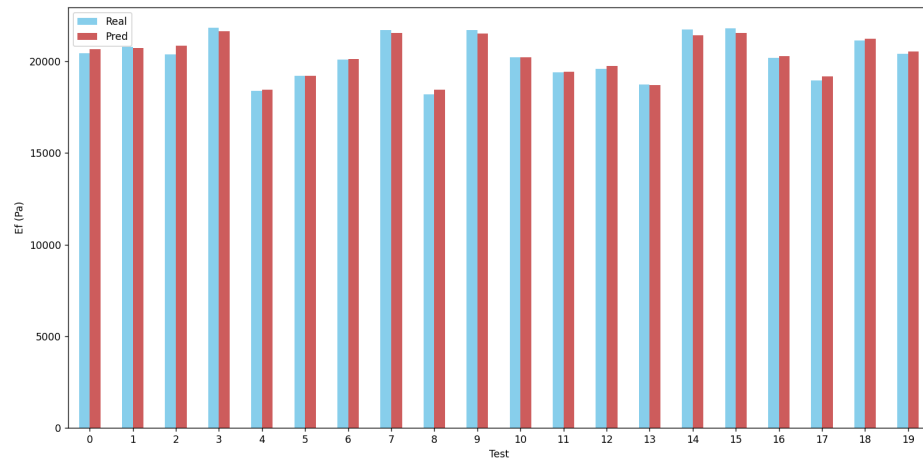
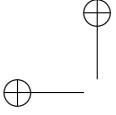


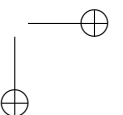
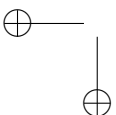
Figura 5.28: Comparación de los valores reales y predichos de Ef.

5.8 Otras contribuciones

En relación con el trabajo realizado sobre el comportamiento biomecánico de la mama, se participó en el trabajo presentado por (Martínez-Martínez et al., 2017) mientras se realizaba la presente Tesis, el cual también se centró en este órgano.

La participación en esta investigación se basó en la preparación de la base de datos utilizada para el entrenamiento de modelos de AA a partir de las deformaciones mamográficas simuladas. Para ello, se partió de imágenes médicas de diez mamas reales. Se simuló la deformación de éstas debido a la compresión de dos placas utilizando MEF. Después, se entrenaron tres modelos de AA con los datos obtenidos de las simulaciones para predecir en tiempo real la deformación de los tejidos mamarios.

Este trabajo presentó un método basado en datos para simular en tiempo real la compresión mamaria debido a dos placas simulando las utilizadas en una radiografía mamografía o en un dispositivo de biopsia guiado por RM. El método obtiene la precisión con la que se puede estimar la simulación mediante MEF de la compresión mamaria con el uso de AA.

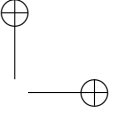
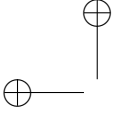


En este trabajo, primero, los tejidos mamarios fueron segmentado a partir de imágenes de RM. Las mallas de EF se generaron a partir de imágenes segmentadas y la compresión mamaria se simuló mediante MEF. Los desplazamientos calculados después de la simulación, es decir, el desplazamiento de la placa, la fracción de piel, grasa y tejido glandular de cada mama y las características de las mallas (las coordenadas nodales y la cantidad de elementos de la piel, la grasa y el tejido glandular) se utilizaron para entrenar varios modelos de AA. Durante el entrenamiento, estos modelos aprendieron la relación entre la malla característica y los desplazamientos nodales, pudiendo así predecir en tiempo real los estados deformados de la mama que no se utilizaron durante el entrenamiento.

Se utilizaron imágenes de RM de diez mamas reales en formato DICOM. Estas imágenes se adquirieron con un escáner Philips Achieva 1.5 T. Se seleccionó la secuencia T2 debido a su capacidad para mostrar claramente la estructura de la mama, es decir, con menos ruido interno que otras secuencias. Además, esta secuencia no emplea ninguna supresión de señal para enmascarar tejidos. T2 se configuró con $TR = 5000$ ms, $TE = 120$ ms, ángulo $ip = 90$, grosor de corte de 2 mm, tamaño de imagen de 512×512 píxeles correspondiente a 0.78×0.78 mm, y un tamaño de matriz de 448×512 . Tenía 80 cortes con una separación de 2 mm y 65.535 niveles de gris diferentes.

El primer paso para generar la compresión virtual de la mama es obtener una malla de EF a partir de la imagen de RM segmentada. Se utilizó el software Simpleware v5.1 para construir esa malla. Antes de construir la malla, las imágenes de RM segmentadas se suavizaron con un filtro gaussiano (con un valor sigma de 0.75). Con Simpleware se creó una malla de tetraedros para tres tipos de tejidos: tejido glandular, grasa y piel. Las mallas construidas tenían una media de 313.000 elementos y 62.000 nodos con un tamaño medio de tetraedro de 2 mm. Las mallas comprimidas se exportaron a ANSYS v13.0 para obtener las deformaciones producidas por la compresión mamográfica.

El comportamiento físico de la mama fue descrito por un modelo de material y unas condiciones de contorno. Obtener el verdadero modelo de material para cada conjunto de datos de un paciente no es una tarea fácil. En este trabajo, el modelo de material fue el mismo para todos los pacientes y sus parámetros elásticos fueron constantes para cada tipo de tejido. Para simular el comportamiento biomecánico de los tejidos mamarios bajo compresión, se utilizó el modelo de Mooney-Rivlin, cuyo potencial de energía de deformación



fue descrito en la sección 2.1. Las constantes elásticas utilizadas para cada tejido se muestran en la tabla 5.10.

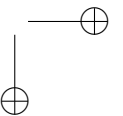
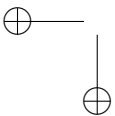
Tabla 5.10: Constantes elásticas utilizadas para cada tejido para la simulación de la compresión mamaria (Martínez-Martínez et al., 2017).

Tejido	C_{01} (MPa)	C_{10} (MPa)	d (MPa^{-1})
Piel	0.0040	0.0020	3.36
Graso	0.0020	0.0013	6.04
Glandular	0.0035	0.0023	3.45

A continuación, se utilizó ANSYS para simular la compresión de la mama (figura 5.29). En una proyección cráneo-caudal durante una mamografía de rayos X, la mama es comprimida debido al movimiento vertical de una placa superior que empuja el pecho contra una segunda placa que se fija. La malla del pecho estaba ubicada entre dos cuerpos rígidos que simulaban las dos placas de una radiografía mamográfica. El movimiento de los ganglios mamarios que pertenecían a la pared torácica estaba restringida en dirección anteroposterior. Además, los desplazamientos de los nodos inicialmente en contacto con la placa superior estaban restringidos en la dirección lateral y los nodos más cercanos o en contacto con la placa inferior estaban restringidos en todas direcciones. Finalmente, la placa superior se desplazó en dirección de la placa inferior a lo largo del eje longitudinal mientras que la placa inferior estaba totalmente fijada. El problema se resolvió como un contacto sin fricción. Por tanto, se trata de un problema entre un cuerpo rígido (ambas placas) y un cuerpo deformable (la mama).

Diez pacientes sanos firmaron un formulario de consentimiento informado para utilizar sus datos clínicos. La edad promedio de estas pacientes fue de 56,8 años, variando entre 34 y 90 años. Se utilizaron imágenes de RM de 10 senos para los experimentos de esta investigación. El volumen de piel, grasa y tejido glandular de cada mama, así como el volumen total queda indicado en la tabla 5.11.

Se obtuvieron las diez mallas correspondientes. Se aplicó un desplazamiento en la placa superior correspondiente al 20% de la altura del pecho en el eje



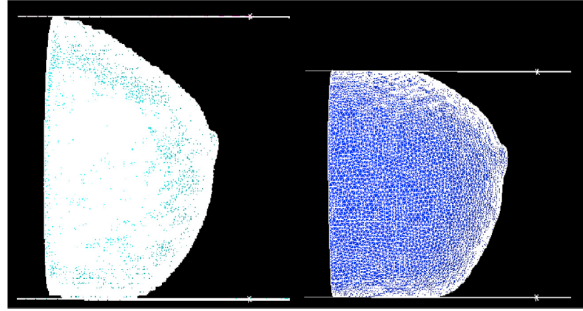


Figura 5.29: Vista sagital de la mama antes (izquierda) y después (derecha) de la simulación de la compresión mamaria mediante MEF usando ANSYS (Martínez-Martínez et al., 2017)

longitudinal. ANSYS resolvió el problema en varios pasos de carga obteniendo una simulación de la deformación en cada uno. Estos pasos de carga fueron elegidos automáticamente por ANSYS para cada pecho. La tabla 5.12 muestra el número de nodos para las diez mallas mamarias y el número de pasos utilizados para simular las deformaciones mamarias.

Un total de 162 deformaciones se obtuvieron de las diez mallas de mama. En este trabajo, los datos utilizados para entrenar los modelos fueron los resultados de las simulaciones FE de la compresión mamaria. En particular, el conjunto de datos constaba de 11 funciones (variables de entrada):

- Las tres coordenada euclidianas modales de cada malla mamaria.
- La fracción (base unitaria) de piel, grasa y tejido glandular de cada seno obtenido de la siguiente ecuación:

$$\hat{V}_{tejido} = \frac{V_{tejido}}{V_{piel} + V_{graso} + V_{glandular}} \quad (5.2)$$

donde V_{tejido} representa el volumen de piel, grasa o tejido glandular.

- El volumen normalizado de cada mama dado por:

$$\hat{V}_i = \frac{V_i - \bar{V}}{\sigma} \quad (5.3)$$

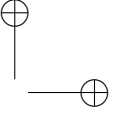
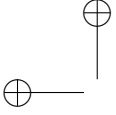


Tabla 5.11: Volumen de la piel, del tejido graso, del tejido glandular y volumen total de cada una de las mamas (Martínez-Martínez et al., 2017).

Mama	Piel(cm^3)	Graso(cm^3)	Glandular(cm^3)	Total(cm^3)
1	26.39	159.61	38.18	217.18
2	25.59	149.17	48.85	223.61
3	29.11	229.16	50.57	308.84
4	83.15	464.00	60.74	607.89
5	29.55	507.12	69.48	606.15
6	30.03	235.53	47.21	312.77
7	29.07	239.45	39.50	308.02
8	29.33	321.86	172.99	524.19
9	78.62	839.73	44.82	963.17
10	82.21	979.03	43.19	1104.43

donde V_i , \bar{V} y σ representan el volumen total de la mama i , el volumen medio, y la desviación estándar estimada sobre las 10 mamas respectivamente.

- El número normalizado de elementos en la piel, en el tejido graso y en el tejido glandular de la malla a la que pertenece cada nodo. Asegurando que la suma de los elementos de la piel, el tejido graso y glandular era igual a la unidad.
- El valor del desplazamiento de la placa en cada paso.

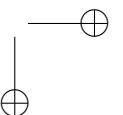
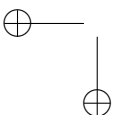


Tabla 5.12: Número de nodos para las diez mallas mamarias y el número de pasos elegidos por ANSYS para simular las deformaciones mamarias (Martínez-Martínez et al., 2017).

Mama	Número de nodos	Número de simulaciones
1	31745	15
2	46248	19
3	29930	14
4	121210	11
5	58507	15
6	55999	24
7	37772	15
8	77507	21
9	84649	10
10	80376	18

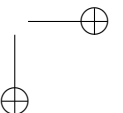
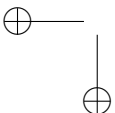
Con todo ello, se construyó la base de datos que se utilizó para entrenar los modelos AA que predijeron la deformación con un error del 0.2% utilizando unos tiempos cercanos al tiempo real.

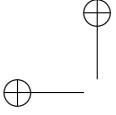


5.9 Conclusión

En este capítulo se ha presentado una metodología para la obtención de las constantes elásticas de los modelos constitutivos que se usan para modelar el comportamiento biomecánico de la mama. El objetivo principal era conseguir simular las deformaciones del tejido mamario cuando está sometido a la compresión mamográfica en tiempo real.

Primero se hizo una descripción de la mama, y se repasaron las enfermedades en las que sería útil aplicar esta metodología a la hora de diagnosticarlas. También, se describieron las actuales pruebas mamarias que se realizan para detectar las distintas patologías que puede sufrir la mama, dando más importancia a los resultados obtenidos por la RM, debido a su alta calidad. A continuación, se describió cada uno de los pasos que se siguieron en la metodología 2 propuesta para conseguir el objetivo de caracterizar el comportamiento biomecánico de cada tejido que conforma la mama. Por último se entrenó un modelo de AA que sirviera para predecir el comportamiento del tejido glandular conociendo ciertos datos de entrada, fáciles de obtener clínicamente. Este modelo fue aplicado a ciertos datos de prueba, en los que se obtuvieron errores medios próximos al 1%, 2% y 0.7% para los tejidos glandular, piel y graso, respectivamente, en tiempos del orden del milisegundo (próximos al tiempo real), los cuales demuestra el éxito de la metodología aplicada.





Capítulo 6

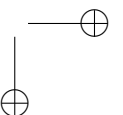
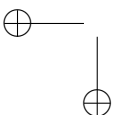
Conclusiones

En esta Tesis se han presentado dos metodologías para la caracterización *in-vivo* del comportamiento biomecánico de los órganos. Cada una de estas metodologías fueron aplicadas a dos órganos concretos: hígado y mama. Tanto en un método como en otro se han construido modelos biomecánicos a partir de imágenes médicas reales de manera no invasiva.

Las metodologías empleadas trataban de estimar las constantes elásticas específicas a cada paciente utilizando algoritmos avanzados.

Para el método 1 se utilizaron AGs para estimar la rigidez relativa entre tejido sano y tejido maligno, de manera que se evitase caer en mínimos locales. En este caso, la búsqueda se realizó utilizando una función de similitud volumétrica como función de forma. Para definir esta función de similitud se tuvo en cuenta el solapamiento, dado por el coeficiente de JC, y la distancia entre nodos, dado por MHD. Esta búsqueda se hizo para dos casos concreto: caso test (donde se comparó la deformación de referencia con la deformación simulada), y caso real (donde se comparó la deformación real con la deformación simulada).

Para el método 2 se utilizó algoritmos de AA, dado su reducido tiempo computacional en comparación con los AGs, y por su alto rendimiento. En concreto,



se utilizaron dos tipos de modelos: *bagging* (en concreto, RF) y *boosting* (se probó con GBoost y XGBoost). Además, se realizaron diversas pruebas hasta dar con el modelo que obtenía los mejores resultados. Como datos de entrada al modelo se utilizaron los desplazamientos de las tres direcciones (X, Y y Z) y la fuerza aplicada, obteniendo como dato de salida el parámetro biomecánico del tejido a estudiar. Los resultados obtenidos fueron muy prometedores, dado el bajo error cometido y la rápida respuesta del modelo.

6.1 Contribuciones del trabajo

En esta sección se enumeran las mejoras que ha aportado este trabajo a la hora de afrontar futuras investigaciones en el campo de la biomecánica en tejido blando.

- Estimación de la rigidez relativa entre tejido sano y tejido maligno: se desarrolló una metodología (método 1) capaz de estimar la rigidez relativa entre dos tipos de tejidos a partir de imágenes médicas en dos fases distinta de deformación del órgano con un error por debajo de 1.5 mm utilizando AGs. Para validar la metodología se utilizó el hígado como órgano de prueba.
- Estimación de los parámetros biomecánicos de tejido blando: se desarrolló otra metodología (método 2) para un caso más complejo de estructura, donde el órgano sano a estudiar estaba compuesto de diferentes tipos de tejidos. En este método se definió un procedimiento para obtener los parámetros biomecánicos de uno de los tejidos de los que está compuesto el órgano en cuestión. El error obtenido fue aproximadamente del 1%, y en este procedimiento se utilizaron algoritmos de AA. Para la demostración de esta metodología se utilizó como órgano de validación la mama.
- Procedimiento de modelado 3D real: Se crearon modelos de órganos en paciente específico siguiendo dos procedimientos diferentes a partir de imágenes médicas reales. Estos procedimientos se diferenciaban principalmente por el uso de software libre o de pago. Dando opción a seguir el trabajo de ambas formas, independientemente de la financiación de la que se disponga en las líneas de investigaciones. Además, se realizó el modelado para órganos compuesto de un único tipo de tejido y para órganos del tipo multitejido.
- Procedimiento en tiempo real: la metodología basada en AA (método 2) proporcionó un método capaz de aplicarse en tiempo real, gracias al

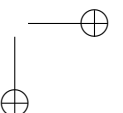
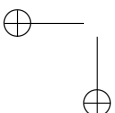


poco tiempo de cómputo (del orden de milisegundos) necesario para el cálculo de los parámetros biomecánicos, una vez se tiene el algoritmo de AA necesario entrenado.

6.2 Trabajo futuro

Para la parte del modelado de los órganos se partió de imágenes médicas de cierta calidad, de las cuales se segmentaron diferentes tejidos. Esta segmentación se realiza de forma manual habitualmente, lo cual se convierte en una tarea pesada debido a la gran cantidad de imágenes a procesar. Recordar que un paquete de un único paciente suele tener entre 200 y 400 imágenes. Actualmente, se utilizan herramientas de procesado de imagen para que esta tarea sea menos manual. Para ello se hace uso de los niveles de gris o de ciertos filtros para diferenciar los tejidos. Pero en muchas ocasiones, estas herramientas no son suficientes, y se termina retocando la segmentación de forma manual. Por ello, uno de los trabajos futuros sería crear modelos que fuesen capaz de generar las segmentaciones de forma totalmente automática. Para esto, sería idóneo poseer de un gran conjunto de imágenes previamente segmentadas y entrenar un modelo de AA, en concreto, un modelo de redes neuronales que fuese capaz de generar la segmentación automática. Pero esta tarea es complicada de llevar a cabo, debido al gran número de imágenes necesarias para entrenar el modelo y por la diversidad de tipos de imágenes médicas en las que se puede presentar el caso de cada paciente.

El adquirir un número ilimitado de modelos lleva a las dos siguientes líneas futuras de investigación a realizar tras este trabajo. Una estaría relacionada con crear una base de datos según cada enfermedad. Por ejemplo, en el caso hepático, la base de datos estaría compuesta de las enfermedades más habituales en este órgano como tumor, fibrosis, cirrosis, etc. A partir de esta base de datos, obtener el valor de la rigidez (k_{rel}) de cada caso, lo cual podría servir como biomarcador para diagnosticar y definir el estado de la enfermedad en cada paciente. En esta misma línea, al tener un proceso automático y rápido para la obtención de modelos biomecánicos, se podría ampliar el trabajo presentado en esta Tesis con diferentes geometrías, es decir, crear un modelo de AA que sea válido para cualquier paciente.



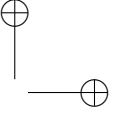
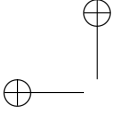
6.3 Literatura generada

Artículos Científicos:

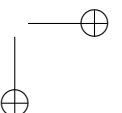
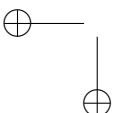
- **Martínez-Sanchis, S.**; Rupérez Moreno, M. J.; Monserrat, C. 2024. Estimating the elastic constants of the biomechanical behavior of the breast tissues in real-time using machine learning. *In progress*.
- **Martínez-Sanchis, S.**; Rupérez Moreno, M. J.; Nadal, E.; Pareja, E. ; Brugger, S.; Borzacchiello, D.; López-Andújar, R.; Monserrat, C. 2018. Estimating the relative stiffness between a hepatic lesion and the liver parenchyma through biomechanical simulations of the breathing process. *Mathematical Problems in Engineering*.
- Lorente D.; Martínez Martínez, F.; Rupérez Moreno, M.J.; Lago, M.A.; Martínez Sober, M.; Escandell Montero P.; Martínez Martínez, J.M.; **Martínez-Sanchis, S.**; Serrano López, A.J.; Monserrat, C.; Martín Guerrero, J.D. 2017. A framework for modelling the biomechanical behaviour of the human liver during breathing in real time using machine learning. *Expert Systems with Applications*.
- Martínez Martínez, F.; Rupérez Moreno, M.J.; Martínez-Sober, M.; Solves Llorens, J.A.; Lorente, D.; Serrano-Lopez, A.J.; **Martínez-Sanchis, S.**; Monserrat, C.; Martín-Guerrero, J.D. 2017. A finite element-based machine learning approach for modeling the mechanical behavior of the breast tissues under compression in real-time. *Computers in Biology and Medicine* (9)116 - 124.

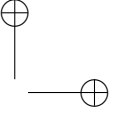
Congresos:

- **Martínez-Sanchis, S.**; Rupérez Moreno, M. J.; Budia A.; Romero-Martín J.A.; Pérez González A.; Monserrat C. 2018. Caracterización del comportamiento mecánico de la mama in vivo. VIII Reunión del Capítulo Nacional Español de la Sociedad Europea de Biomecánica. Castellón de la Plana, España: Universitat Jaume I.
- **Martínez-Sanchis, S.**; Rupérez Moreno, M. J.; Lorente D.; Martínez Martínez, F.; Lago, M. A.; Martínez-Sober, M.; Escandell-Montero P.; Martínez-Martínez, J.M.; Serrano-López, A.J.; Monserrat, C.; Martín Guerrero, J.D. 2017. Machine Learning for modeling the biomechanical behavior of the human liver. EN 1st Workshop on data-based engineering, science and technology (Data-BEST 2017). Nantes, France.



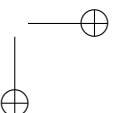
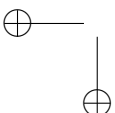
- **Martinez-Sanchis, S.;** Rupérez Moreno, M. J.; Monserrat, C.; Pareja, E.; Brugger, S.; López-Andújar, R. 2017. Estimación de los parámetros biomecánicos específicos de paciente del hígado humano in-vivo. EN VI Reunión del Capítulo Nacional Español de la Sociedad Europea de Biomecánica. (1 - 2). Badajoz, España. Finalista en los premios a mejores investigaciones.
- **Martinez-Sanchis, S.;** Rupérez Moreno, M. J.; Monserrat, C.; Pareja, E.; Brugger, S.; López-Andújar, R. 2017. Patient-Specific Characterization Of The Mechanical Behavior Of The Human Liver In Vivo. EN 23rd Congress of the European Society of Biomechanics (ESB 2017). Seville, Spain.
- **Martinez-Sanchis, S.;** Rupérez Moreno, M. J.; Nadal, E.; Borzacchello, D.; Monserrat, C.; Pareja, E.; Brugger, S.; López-Andújar, R. 2017. Estimating the Patient-Specific Relative Stiffness Between a Hepatic Lesion and the Liver Parenchyma. EN 6th ECCOMAS Thematic Conferences on Computational Vision and Medical Image Processing (VipIMAGE 2017). (485 - 494). Porto, Portugal: Springer.





Bibliografía

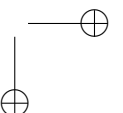
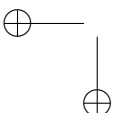
- Abdelrahman, W., Farag, S., Nahavandi, S., & Creighton D, D. (2011). A comparative study of supervised learning techniques for data-driven haptic simulation. *In Proceedings of the 2011 IEEE international conference on systems, man, and cybernetics*, 2842-2846 (vid. pág. 45).
- Acuña-Bedoya, L., & Sánchez, S. Á. (2013). La tomografía computarizada y la resonancia magnética en patologías frecuentes de órbita y vía óptica. Una revisión. *Cien. tecnol. salud. vis. ocul.*, 11(1), 93-115 (vid. pág. 87).
- Al-Mayah, A. (2018). *Biomechanics of soft tissues: Principles and Applications* (Taylor & Francis, Eds.). CRC Press. (Vid. págs. 8, 14).
- Anthony, M., Nguyen, D., Friedlander, L., Mango, V., Wynn, R., & Ha, R. (2016). Artifacts in Breast Magnetic Resonance Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*, 45(4), 271-277 (vid. pág. 87).
- Babarenda-Gamage, T., Nielsen, P., & Nash, M. (2017). *Biomechanics of Living Organs Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling. Chapter 10: Clinical Applications of Breast Biomechanics*. Academic Press. (Vid. pág. 8).
- Balocco, S., Camara, O., Vivas, E., Sola, T., Guimaraens, L., van Andel, H. G., C.B. Majoie and, J. P. B. B., & Frangi, A. (2010). Feasibility of estima-



- ting regional mechanical properties of cerebral aneurysms in-vivo. *Medical Physics*, 37(4), 1689-706 (vid. pág. 41).
- Balter, J., Dawson, L., Kazanjian, S., McGinn, C., Brock, K., & et al., T. L. (2001). Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 51(1), 267-70 (vid. pág. 75).
- Barr, R. (2012). Sonographic breast elastography: A primer. *J Ultrasound Med*, 31(5), 773-83 (vid. págs. 23, 58).
- Barrow, M., Chao, A., He, Q., Ramamoorthy, S., Sirlin, C., & Kastner, R. (2020). Patient Specific Biomechanics Are Clinically Significant In Accurate Computer Aided Surgical Image Guidance (vid. pág. 18).
- Boyce, M., & Arruda, E. (2000). Constitutive Models of Rubber Elasticity: A Review. *Rubber Chemistry and Technology*, 73, 504-523 (vid. pág. 14).
- Boyd, N., Martin, L., Bronskill, M., Yaffe, M., & Minkin, N. D. S. (2010). Breast Tissue Composition and Susceptibility to Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102(16), 1224-1237 (vid. pág. 99).
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning* (vid. pág. 46).
- Brock, K., Dawson, L., Sharpe, M., Moseley, D., & Jaffray, D. (2006). Feasibility of a novel deformable image registration technique to facilitate classification, targeting, and monitoring of tumor and normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(4), 1245-54 (vid. pág. 21).
- Brock, K., Hawkins, M., Eccles, C., Moseley, J., Moseley, D., Jaffray, D., & Dawson, L. (2008). Improving image-guided target localization through deformable registration. *Acta Oncol*, 47(7), 1279-85 (vid. págs. 21, 78).
- Cárdenes, R., de Luis-García, R., & Bach-Cuadra, M. (2009). A multidimensional segmentation evaluation for medical image data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 96(2), 108-124 (vid. págs. 40, 41).



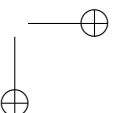
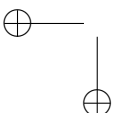
- Carter, F., Frank, T., Davies, P., McLean, D., & Cuschieri, A. (2001). Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs. *Medical Image Analysis*, 5, 231-236 (vid. pág. 16).
- Cequera, A., & de León Méndez, M. G. (2014). Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. *Revista de Gastroenterología de México*, 79(3), 187-199 (vid. págs. 55, 56).
- Chagnon, G., Ohayon, J., Martiel, J., & Favier, D. (2017). *Biomechanics of Living Organs Series (Chapter 1)* (J. Ohayon & Y. Payan, Eds.). Academic Press. (Vid. pág. 8).
- Chatterjee, S., Laudato, M., & Lynch, L. (1996). Genetic algorithms and their statistical applications: an introduction. *Comput. Stat. Data Anal.*, 22, 633-651 (vid. págs. 37, 67).
- Chernyack, V., Fowler, K., & Sirlin, C. (2018). Liver Anatomy. American College Radiology. (Vid. pág. 60).
- Chiao, J., Chen, K., Liao, K., Hsieh, P., Zhang, G., & Huang, T. (2019). Detection and classification the breast tumors using mask R-CNN on sonograms. *Medicine (Baltimore)*, 98(19) (vid. pág. 83).
- Chui, C., Kobayashi, E., Chen, X., Hisada, T., & Sakuma, I. (2004). Combined compression and elongation experiments and non-linear modelling of liver tissue for surgical simulation. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 42(6), 787-798 (vid. pág. 15).
- Chui, C., Kobayashi, E., Chen, X., Hisada, T., & Sakuma, I. (2007). Transversely isotropic properties of porcine liver tissue: experiemtns and constitutive modelling. *Medical and Biological Engineering and Computing* (vid. pág. 8).
- Cotin, S., Delinguette, H., & Ayache, N. (1999). Real-time Elastic Deformations of Soft Tissues for Surgery Simulation. *RR-3511, INRIA* (vid. pág. 18).
- Courtecuisse, H., Jung, H., Allard, J., Duriez, C., Lee, D., & Cotin, S. (2010). GPU-based real-time soft tissue deformation with cutting and haptic feed-



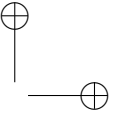
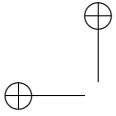
- back. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 103(2-3), 159-168 (vid. pág. 45).
- Criscione, J. (2003). Rivlin's Representation Formula is Ill-Conceived for the Determination of Response Functions via Biaxial Testing. *Journal of Elasticity*, 70, 129 (vid. pág. 8).
- De, S., Deo, D., Sankaranarayanan, G., & Arikatla, V. (2011). A physics-driven neural networks-based simulation system (PhyNNeSS) for multi-modal interactive virtual environments involving nonlinear deformable objects. *Presence*, 20(4), 289-308 (vid. pág. 45).
- del Palomar, A. P., Calvo, B., Herrero, J., López, J., & Doblaré M, M. (2008). A finite element model to accurately predict real deformations of the breast. *Medical Engineering and Physics*, 30(9), 1089-1097 (vid. págs. 16, 21).
- Deo, D., & De, S. (2009). PhyNeSS: A physics-driven neural networks-based surgery simulation system with force feedback. *In Proceedings of the third joint eurohaptics conference and symposium on haptic interfaces for virtual environment and teleoperator systems, world haptics*, 30-34 (vid. pág. 45).
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2017). *Biomarkers in Liver Disease*. Springer. (Vid. pág. 56).
- Dubuisson, M., & Jain, A. (1994). A modified hausdorff distance for object matching. En I. C. S. Press (Ed.), *12th International Conference on Pattern Recognition* (pp. 566-568, Vol. 1). (Vid. pág. 43).
- Eiben, B., Han, L., Hipwell, J., Mertzaniidou, T., Kabus, S., Buelow, T., Lorenz, C., Newstead, G., Abe, H., Keshtgar, M., Ourselin, S., & Hawkes, D. (2013). Biomechanically guided prone-tosupine image registration of breast MRI using an estimated reference state. *IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*, 214-217 (vid. pág. 21).
- Fenner, J., Stacer, A., Winterroth, F., Johnson, T., Luker, K., & Luker, G. (2014). Macroscopic Stiffness of Breast Tumors Predicts Metastasis. *Sci Rep*, 4, 5512 (vid. pág. 20).



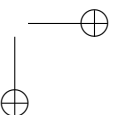
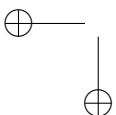
- Frauziols, F., Chassagne, F., Badel, P., Navarro, L., Molimard, J., Curt, N., & Avril, S. (2016). In vivo Identification of the Passive Mechanical Properties of Deep Soft Tissues in the Human Leg. *An international journal for experimental mechanics*, 52(5), 400-411 (vid. pág. 39).
- Friedman, J. (2001). Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *Ann. Statist.*, 29(5), 1189-1232 (vid. pág. 49).
- Frulio, N., Laumonier, H., Carteret, T., Laurent, C., Maire, F., Balabaud, C., Bioulac-Sage, P., & Trillaud, H. (2013). Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *J Ultrasound Med*, 32(1), 121-30 (vid. pág. 20).
- Frulio, N., & Trillaud, H. (2013). Ultrasound elastography in liver. *Diagn. Interv. Imaging*, 94(5), 515-534 (vid. pág. 57).
- Fu, Y., & Chui, C. (2014). Modelling and simulation of porcine liver tissue indentation using finite element method and uniaxial stress-strain data. *Journal of biomechanics*, 47(10), 2430-2435 (vid. pág. 15).
- Fung, Y. (2013). *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. Springer Science & Business Media. (Vid. pág. 8).
- Gamage, T. P. B., Rajagopal, V., Nielsen, P. M. F., & Nash, M. (2011). *Patient-Specific Modeling of Breast Biomechanics with Applications to Breast Cancer Detection and Treatment* (A. Gefen, Ed.; Vol. 9). Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering; Biomaterials. (Vid. pág. 22).
- Gambarotta, L., Massabo, R., Morbiducci, R., Raposio, E., & Santi, P. (2005). In vivo experimental testing and model identification of human scalp skin. *Journal of Biomechanics*, 38, 2237-2247 (vid. pág. 16).
- García, E., Diez, Y., Diaz, O., Lladó, X., Martí, R., Martí, J., & Oliver, A. (2018). A step-by-step review on patient-specific biomechanical finite element models for breast MRI to x-ray mammography registration. *Med Phys*, 45(1), e6-e31 (vid. pág. 22).
- Gardiner, J., & Weiss, J. (2001). Simple Shear Testing of Parallel-Fibered Planar Soft Tissues. *J Biomech Eng. Apr*, 123(2), 170-175 (vid. pág. 8).



- Gefen, A., & Dilmoney, B. (2007). Mechanics of the normal woman's breast. *Technol Health Care*, 15(4), 259-71 (vid. pág. 22).
- Georgii, J., Paetz, T., Harz, M., Stoecker, C., Rothgang, M., Colletta, J., Schilling, K., M. Schlooz-Vries, R. M. M., & Hahn, H. K. Simulation and Visualization to Support Breast Surgery Planning. En: En *Lecture Notes in Computer Science*. 2016, 257-264 (vid. pág. 21).
- Giannini, E., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*, 172(3) (vid. pág. 55).
- Goldberg, D. (1989). *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*. Addison Wesley. (Vid. pág. 37).
- González, D., Aguado, J., Cueto, E., Abisset-Chavanne, E., & Chinesta, F. (2016). kPCA-based parametric solutions within the PGD framework. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 1-18 (vid. pág. 45).
- Greenleaf, J., Fatemi, M., & Insana, M. (2003). Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu Rev Biomed Eng*, 5, 57-78 (vid. pág. 23).
- Guo, L., Wang, S., Xu, H., Sun, L., Zhang, Y., & et al, J. X. (2015). Differentiation of benign and malignant focal liver lesions: value of virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse elastography. *Medical oncology*, 32, 68 (vid. pág. 57).
- Han, L., Hipwell, J., Tanner, C., Taylor, Z., Mertzaniidou, T., Cardoso, J., Ourselin, S., & Hawkes, D. (2012). Development of patient-specific biomechanical models for predicting large breast deformation. *Phys Med Biol*, 57(2), 455-72 (vid. pág. 23).
- Heide, R., Strobel, D., Bernatik, T., & Goertz, R. (2010). Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. *Ultraschall Med*, 31(4), 405-9 (vid. págs. 20, 57).
- Holzapfel, G. (2001). *Biomechanics of Soft Tissue* (LMT-Cachan, Ed.). Bio-mech Preprint Series. (Vid. pág. 7).



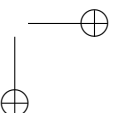
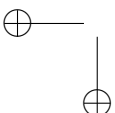
- Hostettler, A., George, D., Rémond, Y., Nicolau, S., Soler, L., & Marescaux, J. (2010). Bulk modulus and volume variation measurement of the liver and the kidneys in vivo using abdominal kinetics during free breathing. *Comput. Methods Programs Biomed*, 100(2), 149-157 (vid. págs. 65, 74).
- Hoyt, K., Castaneda, B., Zhang, M., Nigwekar, P., di Sant'agnese, P., Joseph, J., Strang, J., Rubens, D., & Parker, K. (2008). Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark*, 4(4-5), 213-25 (vid. págs. 20).
- Hu, T., & Desai, J. (2004a). *Characterization of Soft-Tissue Material Properties: Large Deformation Analysis* (S. Cotin & D. Metaxas, Eds.; Vol. 3078). Springer. (Vid. págs. 15).
- Hu, T., & Desai, J. (2004b). Modeling large deformation in soft-tissues: experimental results and analysis. *In Proceedings of the 2004 eurohaptics* (vid. págs. 74).
- Humphrey, J., Halperin, H., & Yin, F. (1991). Small indentation superimposed on a finite equibiaxial stretch implications for cardiac mechanics. *Journal of Applied Mechanics-Transactions of the ASME*, 58(4), 1108-1111 (vid. págs. 8).
- Humphrey, J. (2003). Continuum biomechanics of soft biological tissues. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 459, 3-46 (vid. págs. 7).
- Hussain, S., Mubeen, I., Ullah, N., Shah, S. S. U. D., Khan, B. A., Zahoor, M., Ullah, R., Khan, F. A., & Sultan, M. A. (2022). Modern Diagnostic Imaging Technique Applications and Risk Factors in the Medical Field: A Review. *Biomed Res Int*. (vid. págs. 29).
- Inoue, Y., Masutani, Y., Ishii, K., Kumai, N., Kimura, F., & Sakuma, I. (2006). Development of surgical simulator with high-quality visualization based on finite-element method and deformable volume rendering. *Systems and Computers in Japan*, 37(5), 67-76 (vid. págs. 45).
- Izenman, A. (2008). *Modern multivariate statistical techniques: regression, classification, and manifold learning*. Springer-Verlag. (Vid. págs. 45).



- Jafari, P., Dempsey, S., Hoover, D., Karami, E., Gaede, S., Sadeghi-Naini, A., Lee, T., & Samani, A. (2021). In-vivo lung biomechanical modeling for effective tumor motion tracking in external beam radiation therapy. *Computers in Biology and Medicine*, 130, 104231 (vid. pág. 16).
- Jahya, A., Herink, M., & Misra, S. (2013). A framework for predicting three-dimensional prostate deformation in real time. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, 9(4), 52-60 (vid. pág. 45).
- Jalloul, R., Chethan, H., & Alkhatib, R. (2023). A Review of Machine Learning Techniques for the Classification and Detection of Breast Cancer from Medical Images. *Diagnostics*, 13(14) (vid. pág. 46).
- Kemper, A., Santago, A., Stitzel, J., Sparks, J., & Duma, S. (2010). Biomechanical response of human liver in tensile loading. *Ann Adv Automot Med*, 54, 15-26 (vid. págs. 8, 18, 19).
- Kimiec, Z. (2001). Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anta. Embryol. Cell Biol*, 161(III-XIII), 1-151 (vid. pág. 54).
- Kohandel, M., Sivaloganathan, S., & Tenti, G. (2008). Estimation of the quasi-linear viscoelastic parameters using a genetic algorithm. *Mathematical and Computer Modelling*, 47, 266-270 (vid. pág. 7).
- Krouskop, T., Wheeler, T., Kallel, F., Garra, B., & Hall, T. (1998). Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging*, 20(4), 260-274 (vid. pág. 23).
- Kuo, Y., Sheng-Nan, L., Hung, C., Kee, K., Chen, C., Tsung-Hui, H., Lee, C., Changchien, C., & Wang, J. (2010). Liver stiffness measurement in the risk assessment of hepatocellular carcinoma for patients with chronic hepatitis. *Hep. Intl.*, 4(4), 700-706 (vid. pág. 57).
- Lago, M., Martínez-Martínez, F., Rupérez, M., Martín-Guerrero, J., Monserat, C., & Alcaniz, M. (2012). A study about coefficients to estimate the error in biomechanical models used to virtually simulate the organ behaviors. *International Conference on Medicine Meets Virtual Reality*, 173, 250-256 (vid. págs. 40, 42, 43).



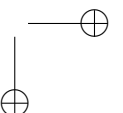
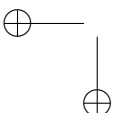
- Lago, M., Rupérez, M., Martínez-Martínez, F., Bakic, P., Maidment, A., & Monserrat, C. (2013). Methodology based on genetic heuristics for in-vivo characterizing the patient-specific biomechanical behavior of the breast tissues. *Expert Systems with Applications*, 42, 7942-7950 (vid. págs. 8, 73).
- Lago, M., Rupérez, M., Martínez-Martínez, F., Monserrat, C., Larra, E., Güell, J., & Peris-Martínez, C. (2015). A new methodology to in-vivo estimate the elastic constant that characterize the patient-specific biomechanical behavior of the human cornea. *J Biomech*, 48(1), 38-43 (vid. págs. 24, 72, 73).
- Lemine, A. S., Ahmad, Z., Al-Thani, N. J., A.Hasan & Bhadra, J. (2023). Mechanical properties of human hepatic tissues to develop liver-mimicking phantoms for medical applications. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* (vid. pág. 51).
- Lorente, D., Martínez-Martínez, F., Rupérez, M., Lago, M., Martínez-Sober, M., Escandell-Montero, P., Martínez-Martínez, J., Martínez-Sanchis, S., Serrano-López, A., Monserrat, C., & Martín-Guerrero JD, J. (2017). A framework for modelling the biomechanical behaviour of the human liver during breathing in real time using machine learning. *Expert Systems with Applications*, 7, 342-357 (vid. págs. 74, 76).
- Low, G., Kruse, S., & Lomas, D. (2016). General review of magnetic resonance elastography. *World J Radiol*, 8(1), 59-72 (vid. pág. 58).
- Lu, Y., Kemper, A., Gayzik, S., Untaroiu, C., & Beillas, P. (2013). Statistical modeling of human liver incorporating the variations in shape, size, and material properties. *Stapp Car Crash Journal*, 57, 285-311 (vid. pág. 74).
- Ma, X., Zhan, W., Zhang, B., Wei, B., Wu, X., Zhou, M., Liu, L., & Li, P. (2014). Elastography for the differentiation of benign and malignant liver lesions: a meta-analysis. *Tumour Biol*, 35(5), 4489-97 (vid. págs. 20, 57).
- Ma, Z., Zhuang, Y., Long, X., Yu, B., Li, J., Yang, Y., & Yu, Y. (2024). Modeling and evaluation of biomechanics and hemodynamic based on patient-specific small intracranial aneurysm using fluid-structure interaction. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 244 (vid. pág. 107).



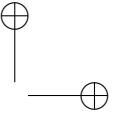
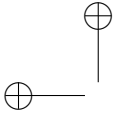
- Marchesseau, S., Chatelin, S., & Delingette, H. (2017). *Biomechanics of Living Organs Series (Chapter 11)* (J. Ohayon & Y. Payan, Eds.; Vol. 1). Academic Press. (Vid. págs. 8, 18).
- Marckmann, G., & Verron, E. (2006). Comparison of Hyperelastic Models for Rubber-Like Materials. *Rubber Chemistry and Technology*, 79(5), 835-858 (vid. pág. 14).
- Mariappan, Y., Glaser, K., & Ehman, R. (2010). Magnetic resonance elastography: A review. *Clin Anat*, 23(5), 497-511 (vid. pág. 23).
- Martínez-Martínez, F. (2014). *Simulation of the biomechanical behavior of the human liver* (UPV, Ed.). Ph.D. thesis. (Vid. págs. 8, 36, 74).
- Martínez-Martínez, F., Lago, M., Rupérez, M., & Monserrat, C. (2013). Analysis of several biomechanical models for the simulation of lamb liver behaviour using similarity coefficients from medical image. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.*, 16(7), 747-757 (vid. págs. 40, 41, 43, 64, 65).
- Martínez-Martínez, F., Rupérez, M., Martínez-Sobre, M., Solves-Llorens, J., Lorente, D., Serrano-López, A., Martínez-Sanchis, S., Monserrat, C., & Martín-Guerrero, J. (2017). A finite element-based machine learning approach for modeling the mechanical behavior of the breast tissues under compression in real-time. *Computers in Biology and Medicine*, 90, 116-124 (vid. págs. 24, 46, 88, 101, 102, 109, 111-114).
- Martínez-Martínez, F., Rupérez, M., Martín-Guerrero, J., Monserrat, C., Lago, M., Pareja, E., Brugger, S., & López-Andújar, R. (2013). Estimation of the elastic parameters of human liver biomechanical models by means of medical images and evolutionary computation. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 111(3), 537-549 (vid. págs. 8, 18, 39, 67, 74, 75).
- Martins, P., Natal-Jorge, R., & Ferreira, A. (2006). A Comparative Study of Several Material Models for Prediction of Hyperelastic Properties: Application to Silicone-Rubber and Soft Tissues. *Strain*, 42(3), 135-147 (vid. pág. 14).
- Mazza, E., Nava, A., D. Hahnloser and, W. J., & Bajka, M. (2007). The mechanical response of human liver and its relation to histology: An in vivo study. *Medical Image Analysis*, 11, 663-672 (vid. pág. 16).



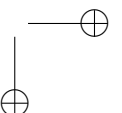
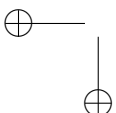
- Miller, K., & Lu, J. (2013). On the prospect of patient-specific biomechanics without patient-specific properties of tissues. *J Mech Behav Biomed Mater*, *27*, 154-66 (vid. pág. 18).
- Morooka, K., Chen, X., Kurazume, R., Uchida, S., Hara, K., & et al, Y. I. (2008). Real-time nonlinear FEM with neural network for simulating soft organ model deformation. In *Lecture Notes in Computer Science*, *5242*, 742-749 (vid. pág. 45).
- Mouw, J., Yui, D., Damiano, L., Bainer, R., Lakins, J., Acerbi, I., Guanqing, O., Wijekoon, A., Levental, K., & et al, P. G. (2014). Tissue mechanics modulate microrna-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat. Med.*, *20*(4), 360-367 (vid. pág. 57).
- Muñoz-Sánchez, M. (2007). Los senos: Anatomía, evolución y cuidados dermo-cosméticos. *Offarm*, *26*(11), 64-68 (vid. pág. 84).
- Myronenko, A., & Song, X. (2010). Point set registration: coherent point drift. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, *32*(12), 2262-2275 (vid. págs. 32-35).
- Myronenko, A., Song, X., & Carreira-Perpiñan, M. (2007). *Non-rigid point set registration: Coherent Point Drift*. Advances in Neural Information Processing Systems. (Vid. pág. 32).
- Nair, A., Taggart, D., & Vetter, F. (2007). Optimizing cardiac material parameters with a genetic algorithm. *Journal of Biomechanics*, *40*, 1646-1650 (vid. pág. 39).
- Nava, A., Mazza, E., Furrer, M., Villiger, P., & Reinhart, W. (2008). In vivo mechanical characterization of human liver. *Medical Image Analysis*, *12*, 203-216 (vid. pág. 16).
- Nazri, N., Aris, H., Sauli, Z., & Norhaimi, W. Assessment of Stress and Strain on women's Breast Tissue Caused by Single Round Malignant Tumor. En: *The 2nd International conference on Applied Photonics and Electronics (InCAPE)*. 2019 (vid. pág. 96).



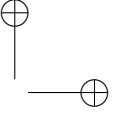
- Niroomandi, S., Alfaro, I., Cueto, E., & Chinesta, F. (2008). Real-time deformable models of non-linear tissues by model reduction techniques. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 91(3), 223-231 (vid. pág. 45).
- Niroomandi, S., González, D., Alfaro, I., Bordeu, F., Leygue, A., & et al, E. C. (2013). Real-time simulation of biological soft tissues: a PGD approach. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 29, 586-600 (vid. pág. 45).
- Novoa, D. (2023, abril). *Introducción a la reología*. (Vid. pág. 10).
- Ogden, R. (1984). *Non-linear elastic deformation*. Dover Publications, Inc. (Vid. pág. 16).
- O'Hagan, J., & Samani, A. (2009). Measurement of the hyperelastic properties of 44 pathological ex vivo breast tissue samples. *Phys Med Biol*, 54(8), 2557-69 (vid. pág. 22).
- Oliva, M., & Sini, S. (2004). Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging*, 4, 542-546 (vid. pág. 55).
- Oomens, C., Brekelmans, M., Loerakker, S., & Baaijens, F. (2018). *Biomechanics: Concepts and Computation (Cambridge Texts in Biomedical Engineering)*. Cambridge: Cambridge University Press. (Vid. pág. 9).
- Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991). Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 13(2), 111-34 (vid. pág. 23).
- Palmeri, M., & Nightingale, K. (2011). What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging in medicine*, 3, 433-44 (vid. pág. 58).
- Paszek, M., Zahir, N., Johnson, K., Lakins, J., Rozenberg, G., Gefen, A., Reinhart-King, C., Margulies, S., Dembo, M., & et al, D. B. (2005). Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*, 8(3), 241-254 (vid. pág. 57).



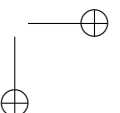
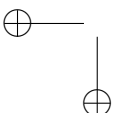
- Pathmanathan, P., Gavaghan, D., Whiteley, J., Chapman, S., & Brady, J. (2008). Predicting tumor location by modeling the deformation of the breast. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55(10), 2471-80 (vid. pág. 22).
- Picinbono, G., Delinguette, H., & Ayache, N. (2003). Non-linear anisotropic elasticity for real-time surgery simulation. *Graphical Models*, 65, 305-321 (vid. pág. 18).
- Qasim, M., Puigjaner, D., Herrero, J., López, J. M., Olivé, C., Fortuny, G., & Garcia-Bennett, J. (2022). Biomechanical modelling of the pelvic system: improving the accuracy of the location of neoplasms in MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *BMC Cancer*, 22 (vid. pág. 51).
- Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P., Kaur, K., Panwar, S., Sharma, S., Dey, A., Saxena, K., Chandra, M., & Sud, S. (2018). Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian J Cancer*, 7(2), 69-71 (vid. pág. 87).
- Rajagopal, V., Lee, A., Chung, J., Warren, R., Highnam, R. P., Nash, M. P., & Nielsen, P. M. (2008). Creating Individual-specific Biomechanical Models of the Breast for Medical Image Analysis. *Academic Radiology*, 15(11), 1425-1436 (vid. pág. 22).
- Ramião, N., Martins, P., Rynkevic, R., Fernandes, A., Barroso, M., & Santos, D. (2016). Biomechanical properties of breast tissue, a state-of-the-art review. *Biomech Model Mechanobiol*, 15(5), 1307-23 (vid. pág. 23).
- Ramiya, S. (2018). *Study reveals biomarker for advanced liver fibrosis in patients with NAFLD* (inf. téc.). (Vid. pág. 55).
- Ruiter, S., Stotzka, R., Müller, T., Gemmeke, H., Reichenbach, J., & Kaiser, W. (2006). Model-Based Registration of X-Ray Mammograms and MR Images of the Female Breast. *IEEE Transactions on nuclear science*, 53(1) (vid. págs. 8, 22).
- Rupérez, M., Martínez-Martínez, F., Martínez-Sober, M., Lago, M., Lorente, D., Bakic, P., Serrano-López, A., Martínez-Sanchis, S., Monserrat, C., & Martín-Guerrero, J. Modeling the mechanical behavior of the breast tissues under compression in real time (S. I. Publishing, Ed.). En: *VipIMAGE 2017* (S. I. Publishing, Ed.). Ed. por Publishing, S. I. 2018 (vid. pág. 24).



- Saha, A., Harowicz, M. R., Grimm, L. J., Kim, C. E., Ghate, S. V., Walsh, R., & Mazurowski, M. A. (2018). A machine learning approach to radiogenomics of breast cancer: a study of 922 subjects and 529 DCE-MRI features. *Br J Cancer.*, 119(4), 508-516 (vid. págs. 81, 89).
- Said, S., Z. Yang, Clauser, P., Ruiter, N., Baltzer, P., & Hopp, T. (2023). Estimation of the biomechanical mammographic deformation of the breast using machine learning models. *Clinical Biomechanics*, 110 (vid. págs. 24, 46, 101, 102).
- Sakumar, I., Nishimura, Y., Chui, C., Kobayashi, E., Inada, H., Chen, X., & Hisada, T. (2003). In vitro Measurement of Mechanical Properties of Liver Tissue under Compression and Elongation Using a New Test Piece Holding Method with Surgical Glue. Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling. *Lecture Notes in Computer Science*, 2673, 284-292 (vid. pág. 18).
- Sassi, A., Salminen, A., Jukkola, A., Tervo, M., Mäenpää, N., Turtiainen, S., Tiainen, L., Liimatainen, T., Tolonen, T., Huhtala, H., Rinta-Kiikka, I., & Arponen, O. (2023). Breast density and the likelihood of malignant MRI-detected lesions in women diagnosed with breast cancer. *Breast*, 33, 8080-8088 (vid. pág. 83).
- Sawarn, A., Ankit & Gupta, M. (2020). Comparative Analysis of Bagging and Boosting Algorithms for Sentiment Analysis. *Computer Science*, 173, 210-215 (vid. pág. 47).
- Schwimmer, J., C, B., JE, A., M, P., J, D., J, A., KP, N., EM, B., JE, L., SH, A., P, M., R, K., K, W., RL, E., M, Y., KJ, G., B, D., T, W., AC, G., ... CB, S. (2017). Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 66(5), 1474-1485 (vid. pág. 20).
- Sedaghat, M., Momeni-Moghaddam, H., Roberts, C. J., Maddah, N., Jr, R. A., & Hosseini, S. R. (2021). Corneal biomechanical parameters in keratoconus eyes with abnormal elevation on the back corneal surface only versus both back and front surfaces. *Scientific Reports*, 11 (vid. pág. 51).
- Sibulesky, L. (2013). Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*, 2(S1) (vid. pág. 53).



- Sigrist, R., Liao, J., Kaffas, A., Chammas, M., & Willmann, J. (2017). Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*, 7(5), 1303-1329 (vid. pág. 20).
- Singh, G., & Chanda, A. (2021). Mechanical properties of whole-body soft human tissues: a review. *Biomed. Mater.*, 16 (vid. págs. 96, 100).
- Stoopen-Romettia, M., Encinas-Escobar, E., Ramirez-Carmona, C., Wolpert-Barraza, E., Kimura-Hayama, E., Sosa-Lozano, L., Favila, R., Kimura-Fujikami, Y., Saavedra-Abril, J., & Castillo, A. L.-d. (2017). Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(1), 32-45 (vid. pág. 58).
- Su, M., Chang, H., Chiang, Y., Cheng, J., Fuh, L., Wang, C., & Lin, C. (2013). Modeling viscoelastic behavior of periodontalligament with nonlinear finite element analysis. *Journal of Dental Sciences*, 8, 121-128 (vid. pág. 8).
- Suvranu, D., Jung, K., Yi-Jen, L., & Mandayan, A. (2005). The point collocation-based method of finite spheres (PCMFS) for real time surgery simulation. *Computers and Structures*, 83, 1515-1525 (vid. págs. 16, 17).
- Székely, G., Brechbühler, C., Hutter, R., Rhomberg, A., Ironmonger, N., & Schmid, P. (2000). Modelling of soft tissue deformation for laparoscopic surgery simulation. *Medical Image Analysis*, 4(1), 57-66 (vid. pág. 45).
- Taha, A., & Hanbury, A. (2015). An Efficient Algorithm for Calculating the Exact Hausdorff Distance. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 37, 2153-2163 (vid. pág. 40).
- Tanner, C., Hipwell, J. H., & Hawkes, D. J. Statistical Deformation Models of Breast Compressions from Biomechanical Simulations. En: En *Digital Mammography*. 2008, 426-432 (vid. pág. 22).
- Tanner, C., Schnabel, J., Hill, D., Hawkes, D., Leach, M., & Hose, D. (2006). Factors influencing the accuracy of biomechanical breast models. *Med Phys*, 33(6), 1758-69 (vid. pág. 22).



- Thompson, S., Wang, J. J., Chandan, V., Glaser, K., Roberts, L., Ehman, R., & Venkatesh, S. (2017). MR Elastography of Hepatocellular Carcinoma: Correlation of Tumor Stiffness with Histopathology Features—Preliminary Findings. *Magn Reson Imaging*, *37*, 41-45 (vid. pág. 58).
- Tong, P., & Fung, Y. (1976). The stress-strain relationship for the skin. *J Biomech*, *9*(10), 649-657 (vid. pág. 8).
- Tsochatzis, E., Bosch, J., & Burroughs, A. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*, *383*, 1749-61 (vid. pág. 55).
- Ulger, H., Erdogan, N., Kumanlioglu, S., & Unur, E. (2003). Effect of age, breast size, menopausal and hormonal status on mammographic skin thickness. *Skin Res. Technol*, *9*, 284-289 (vid. pág. 84).
- Untaroiu, C., & Lu, Y. (2013). Material characterization of liver parenchyma using specimen-specific finite element models. *J Mech Behav Biomed Mater* (vid. pág. 64).
- Vasileiou, G., Costa, M., Long, C., Wetzler, I., Hoyer, J., Kraus, C., Popp, B., Emons, J., Wunderle, M., Wenkel, E., Uder, M., Beckmann, M., Jud, S., Fasching, P., Cavallaro, A., Reis, A., & Hammon, M. (2020). Breast MRI texture analysis for prediction of BRCA-associated genetic risk. *BMC Medical Imaging*, *20*, 86 (vid. pág. 87).
- Venkatesh, S., Yin, M., & Ehman, R. (2013). Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis and Clinical Applications. *J Magn Reson Imaging*, *37*(3), 544-555 (vid. pág. 58).
- Vilar-Gomez, E., & Chalasani, N. (2018). Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *Journal of Hepatology*, *68*, 305-315 (vid. pág. 56).
- Weiss, J., Maker, B., & Govindjee, S. (1996). Finite element implementation of incompressible, transversely isotropic hyperelasticity. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, *135*(1-2), 107-128 (vid. pág. 8).



- Xu, T., Zuo, W., Xu, T., Song, G., & Li, R. (2010). An adaptive reanalysis method for genetic algorithm with application to fast truss optimization. *Acta Mech Sin*, 26, 225-234 (vid. pág. 20).
- Zhang, T., Lin, W., Vogelmann, A., Zhang, M., Xie, S., Qin, Y., & Golaz, J. (2021). Improving Convection Trigger Functions in Deep Convective Parameterization Schemes Using Machine Learning. *Journal of Advances in Modeling Earth Systems*, 13(5) (vid. pág. 49).
- Zhong, Y., Shirinzadeh, B., Alici, G., & Smith, J. (2006). Cellular neural network based deformation simulation with haptic force feedback. In *Proceedings of the ninth IEEE international workshop on advanced motion control*, 380-385 (vid. pág. 45).

