



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Dpto. de Ingeniería Mecánica y de Materiales

Caracterización estructural y valoración de riesgos de  
fractura de vertebras humanas con metástasis mediante  
Machine Learning y el Cartesian Grid FEM

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Mecánica

AUTOR/A: Gandía Vañó, Blai

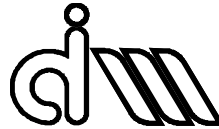
Tutor/a: Ródenas García, Juan José

Cotutor/a: Nadal Soriano, Enrique

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales



Trabajo Fin de Máster en Ingeniería Mecánica

---

Caracterización estructural y valoración de riesgos de fractura de vértebras humanas con metástasis mediante Machine Learning y el Cartesian Grid FEM

---

*Presentado por:* D. Blai Gandia Vañó  
*Dirigido por:* Dr. Juan José Rodenas García y Dr. Enrique Nadal Soriano

Valencia, septiembre de 2023

## **Resumen**

En la actualidad, los cánceres de próstata y mama se encuentran entre las principales causas de mortalidad en España. Entre las posibles complicaciones en las que puede derivar su aparición, uno de los principales problemas es la debilitación de la estructura ósea causada por la metástasis ósea del tumor, siendo las vértebras uno de sus focos más comunes. La metástasis ósea produce alteraciones en la estructura interna de la vértebra, llegando a producir en estados avanzados el colapso estructural de la fractura de la vértebra.

El estudio de la metástasis ósea ha tenido grandes avances en los últimos años, permitiendo la creación de metodologías capaces de analizar la estructura ósea y observar la evolución de tumor mediante el empleo de las imágenes médicas. Sin embargo, a pesar de estos avances, aún no resulta posible predecir el riesgo de fractura vertebral cuando aparece un tumor, por lo que este campo aun presenta un gran rango de mejora. Por esto mismo, el objetivo de este trabajo es el de definir una metodología que permita la predicción del colapso estructural, en las etapas iniciales de la metástasis ósea, facilitando la selección del tratamiento a aplicar.

Teniendo en cuenta el objetivo principal, en el proyecto se introduce la utilización del Cartesian grid Finite Element Method (cgFEM) junto con un algoritmo de Machine Learning. El cgFEM es un software capaz de generar automáticamente modelos de elementos finitos 3D específicos para cada paciente con los que realizar análisis estructurales de las vértebras.

La combinación del software cgFEM junto con el algoritmo de Machine Learning permitirá la creación de un modelo capaz de proporcionar, de manera inmediata, el resultado del análisis estructural de la vértebra para un tumor de cualquier tamaño, densidad y posición en el hueso. Para ello, el modelo se entrena, para cada vértebra de cada paciente, con los resultados de cgFEM para un muestreo de tumores diferentes.

Además, se ha implementado un criterio de fractura con el fin de evaluar el riesgo de colapso estructural de las vértebras en los diferentes posibles escenarios de crecimiento del tumor.

## **Palabras clave**

Metástasis, Vértebras, cgFEM, Método de los elementos finitos, Machine Learning, Fallo estructural óseo

## **Resum**

En la actualitat, els càncers de pròstata i mama es troben entre les principals causes de mortalitat en Espanya. Entre les possibles complicacions en les que poden derivar la seua aparició, un dels principals problemes es la debilitació de la estructura òssia causada per la metàstasi òssia del tumor, siguen les vèrtebres un dels seus focus mes comú. La metàstasi òssia produeix alteracions en la estructura interna de la vèrtebra, podent arribar a produir en estats avançats el col·lapse estructural de la fractura de la vèrtebra.

El estudi de la metàstasi òssia ha tingut grans avanços en els últims anys, permetent la creació de metodologies capaces de analitzar la estructura òssia i observar la evolució del tumor mitjançant la utilització de las imatges mèdiques. Però, a pesar d'aquestos avanços, encara no resulta possible predir el risc de fractura vertebral cuat apareix un tumor, per lo que aquest camp encara presenta un gran capacitat de millora. Per açò mateixa, el objectiu d'aquest treball es el de definir una metodologia que permeta la predicció del col·lapse estructural, en las etapes inicials de la metàstasi òssia, facilitant la selecció del tractament a aplicar.

Tenint en compte el objectiu principal, en el projecte s'introdueix la utilització del Cartesian grid Finite Element Method (cgFEM) junt un algoritme de Machine Learning. El cgFEM es un software capaç de generar automàticament models de elements finits 3D específics para cada pacient amb els quals realitzar anàlisis estructurals de las vèrtebres.

La combinació del software cgFEM junt el algoritme de Machine Learning permetrà la creació d'un model capaç de proporcionar, de manera immediata, el resultat del anàlisis estructural de la vèrtebra per a un tumor de qualsevol tamany, densitat i posició en el os. Per això, el model s'entrena, para cada vèrtebra de cada pacient, amb els resultats de cgFEM per a un mostreig de tumors diferents.

A més, s'ha implementat un criteri de fractura amb el fi d'avaluar el risc de col·lapse estructural de las vèrtebres en els diferents possibles escenaris de creixement del tumor.

## **Paraules clau**

Metàstasi, Vèrtebres, cgFEM, Mètode de los elements finits, Machine Learning, Fallada estructural òssia

## **Abstract**

Nowadays, prostate and breast cancers are among the main causes of mortality in Spain. Among the possible complications that can result from their appearance, one of the main problems is the weakening of the bone structure caused by bone metastasis of the tumour, with the vertebrae being one of its most common focal points. Bone metastasis produces alterations in the internal structure of the vertebrae, leading in advanced stages to the structural collapse of the vertebral fracture.

The study of bone metastasis has made great advances in recent years, allowing the creation of methodologies capable of analysing the bone structure and observing the evolution of the tumour using medical imaging. However, despite these advances, it is still not possible to predict the risk of vertebral fracture when a tumour appears, so there is still a great deal of room for improvement in this field. For this reason, the aim of this work is to define a methodology that allows the prediction of structural collapse in the initial stages of bone metastasis, facilitating the selection of the treatment to be applied.

Considering the main objective, the project introduces the use of the Cartesian grid Finite Element Method (cgFEM) together with a Machine Learning algorithm. The cgFEM is a software capable of automatically generating patient-specific 3D finite element models for structural analysis of the vertebrae.

The combination of the cgFEM software together with the Machine Learning algorithm will allow the creation of a model capable of providing, immediately, the result of the structural analysis of the vertebra for a tumour of any size, density, and position in the bone. For this purpose, the model is trained, for each vertebra of each patient, with the results of cgFEM for a sampling of tumours of different sizes, density, and position in the bone.

In addition, a fracture criterion has been implemented to assess the risk of structural collapse of the vertebrae in different possible scenarios of tumour growth.

## **Key words**

Metastasis, Vertebrae, cgFEM, Finite Element Method, Machine Learning, Bone structural failure

## Índice

Resumen.....	2
Palabras clave .....	2
Resum .....	3
Paraules clau.....	3
Abstract .....	4
Key words .....	4
Agradecimientos.....	10
Memoria .....	11
1. Introducción.....	12
1.1. Motivación .....	12
1.2. Estado del Arte .....	15
1.2.1. Situación actual de la predicción de la fractura ósea en vértebras .....	15
1.2.2. Comportamiento de la metástasis en la columna vertebral.....	17
1.3. Objetivos del proyecto .....	18
1.4. Ventajas de la implementación de técnicas Machine Learning y soluciones numéricas .....	19
2. Tecnologías utilizadas .....	20
2.1. Software 3DSlicer .....	20
2.2. cgFEM.....	20
2.3. Sparse Subspace Learning – SSL.....	23
3. Metodología utilizada .....	25
3.1. Extracción de la información de las vértebras.....	25
3.2. Creación del modelo de Elementos Finitos .....	28
3.2.1. Condiciones de contorno del modelo .....	31
3.3. Parametrización del Tumor artificial .....	33
3.4. Proceso seguido para la aplicación de la SSL.....	37
3.5. Criterio de fallo de la vértebra.....	38
3.6. Rendimiento del modelo SSL.....	39

4.	Validación del modelo reducido .....	40
4.1.	Modelo de Variación de la densidad del tumor.....	40
4.2.	Modelo de Variación del radio del tumor.....	43
4.3.	Modelo de Variación de todos los parámetros.....	46
5.	Aplicación del criterio de fallo.....	51
5.1.	Criterio de fallo sobre el modelo de Variación de la densidad del tumor.....	52
5.2.	Criterio de fallo sobre el modelo de Variación del radio del tumor.....	57
5.3.	Criterio de fallo sobre el modelo de Variación de todos los parámetros.....	64
5.4.	Criterio de fallo sobre el modelo de crecimiento de un Tumor y reposicionamiento del Tumor en la vértebra.....	71
6.	Conclusiones del proyecto .....	74
6.1.	Valoración de los resultados .....	74
6.2.	Posibles mejoras futuras .....	75
7.	Bibliografía .....	76
	Anexo I.....	78

## Índice de Figuras

Figura 1. TAC de vértebras afectadas por tumores metastásicos.....	13
Figura 2. TAC de una vértebra fracturada por la acción de un tumor metastásico.....	14
Figura 3. Mallado uniforme de una imagen médica .....	21
Figura 4. Mallado h-adaptada de una imagen médica.....	21
Figura 5. Diagrama de bloques del proceso seguido para el cumplimiento de los objetivos.....	25
Figura 6. Diagrama de la aplicación de la máscara lógica .....	26
Figura 7. Comparación del tamaño de la matriz resultante, antes y después de aplicar el recorte de la máscara .....	27
Figura 8. Representación del modelo de elementos finitos de la vértebra L1 .....	28
Figura 9. Posicionamiento del disco intervertebral sobre las superficies inferiores y superiores de la vértebra .....	30
Figura 10. Representación de las condiciones de contorno aplicadas al modelo cgFEM.....	32
Figura 11. Variables de la parametrización del tumor .....	34
Figura 12. Parametrización del tumor y evolución de los valores HU una vez aplicado el filtro gaussiano.....	35
Figura 13. Tumor blástico en una vértebra, aplicado un filtro gaussiano.....	36
Figura 14. Diagrama de flujo seguido para la aplicación del algoritmo SSL.....	38
Figura 15. Tensiones de Von Mises (Pa) para un tumor de $R = 8.5\text{mm}$ y naturaleza blástica (a) y lítica (b).....	41
Figura 16. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico, con cgFEM (a) y SSL (b), y un tumor blástico, con cgFEM (c) y SSL (d) .....	42
Figura 17. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor blástico de 1000 HU con cgFEM(a) y SSL(b), con radios igual a 5.48, 9.64 y 12.97 mm respectivamente..	44
Figura 18. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico de 100 HU con cgFEM(a) y SSL(b), con radios igual a [5.48 9.64 12.97] respectivamente. ....	45
Figura 19. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor blástico, variando todos los parámetros del modelo. Modelo cgFEM (a) Modelo SSL (b) .....	48
Figura 20. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico, variando todos los parámetros del modelo. Modelo cgFEM (a) Modelo SSL (b) .....	50
Figura 21. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad obtenidos para dos tumores líticos, (a) HU 50.68 (b) HU 267.4.....	52



Figura 22. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad obtenidos para dos tumores blásticos, (a) HU 876.3 (b) HU 1338.7 .....	53
Figura 23. Histogramas que representan la comparación de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico de 50.68 HU (a) y de 267.4 HU (b) .....	55
Figura 24. Histogramas que representan la comparación de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico de 876.3 HU (a) y de 1338.7 HU (b) .....	56
Figura 25. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de un tumor lítico (100 HU) con tres radios distintos, (a) R 5.48, (b) R 6.64 y (c) R 12.97.....	58
Figura 26. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de un tumor blástico (1000 HU) con tres radios distintos, (a) R 5.48, (b) R 6.64 y (c) R 12.97 .....	59
Figura 27. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (100 HU) con dos radios distintos, (a) R 5.48 y (b) R 6.64 .....	60
Figura 28. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (100 HU) con radio igual a 12.97 .....	61
Figura 29. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico (1000 HU) con dos radios distintos, (a) R 5.48 y (b) R 6.64.....	62
Figura 30. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (1000 HU) con radio igual a 12.97 .....	63
Figura 31. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de tumores líticos, (a) Tumor 1, (b) Tumor 2 y (c) Tumor 3 .....	65
Figura 32. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de tumores blásticos, (a) Tumor 1, (b) Tumor 2 y (c) Tumor 3.....	66
Figura 33. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para varios tumores líticos, (a) Tumor 1 y (b) Tumor 2 .....	67
Figura 34. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para el tercer tumor lítico .....	68
Figura 35. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para varios tumores blásticos, (a) Tumor 1 y (b) Tumor 2.....	69
Figura 36. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para el tercer tumor blástico .....	70
Figura 37. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad del primer caso, (a) R=3.4, (b) R=9.8 y (c) R=16.9 .....	72

Figura 38. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad del segundo caso, (a) Posición 1, (b) Posición 2 y (c) Posición 3 ..... 73

### **Agradecimientos**

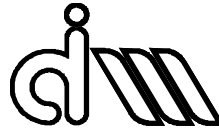
Este trabajo no hubiera sido posible sin la dirección de mis tutores, Juan José Ródenas García, Enrique Nadal Soriano y Francesc Xavier García Andrés y. Han estado presentes a lo largo de todo el proceso de creación de este Trabajo fin de Máster.

En todo momento he contado con su apoyo, disponibilidad y ayuda.

Gracias

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales



Trabajo Fin de Máster en Ingeniería Mecánica

---

Caracterización estructural y valoración de riesgos de fractura de vértebras humanas con metástasis mediante Machine Learning y el Cartesian Grid FEM

---

## Memoria

*Presentado por:* D. Blai Gandia Vañó  
*Dirigido por:* Dr. Juan José Rodenas García y Dr. Enrique Nadal Soriano

Valencia, septiembre de 2023

## **1. Introducción**

### **1.1. Motivación**

El cáncer es una alteración biológica y genética de los tejidos de los órganos del cuerpo humano, que produce el crecimiento descontrolado de las células de estos, y que da lugar a la aparición de tumores [1].

La formación de tumores sólidos se puede dar en muchos tipos de cáncer, y estos pueden ser benignos o malignos [2]. En el caso de ser benignos, estos no tienen la posibilidad de diseminarse a otros tejidos cercanos y una vez extirpados no suelen volver a aparecer en el cuerpo. Sin embargo, los tumores malignos pueden llegar a propagarse, mediante el desprendimiento de células cancerosas del tumor original y su transporte por el cuerpo a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático [3]. Este proceso crea un nuevo foco del tumor, con características similares al original, y recibe el nombre de metástasis.

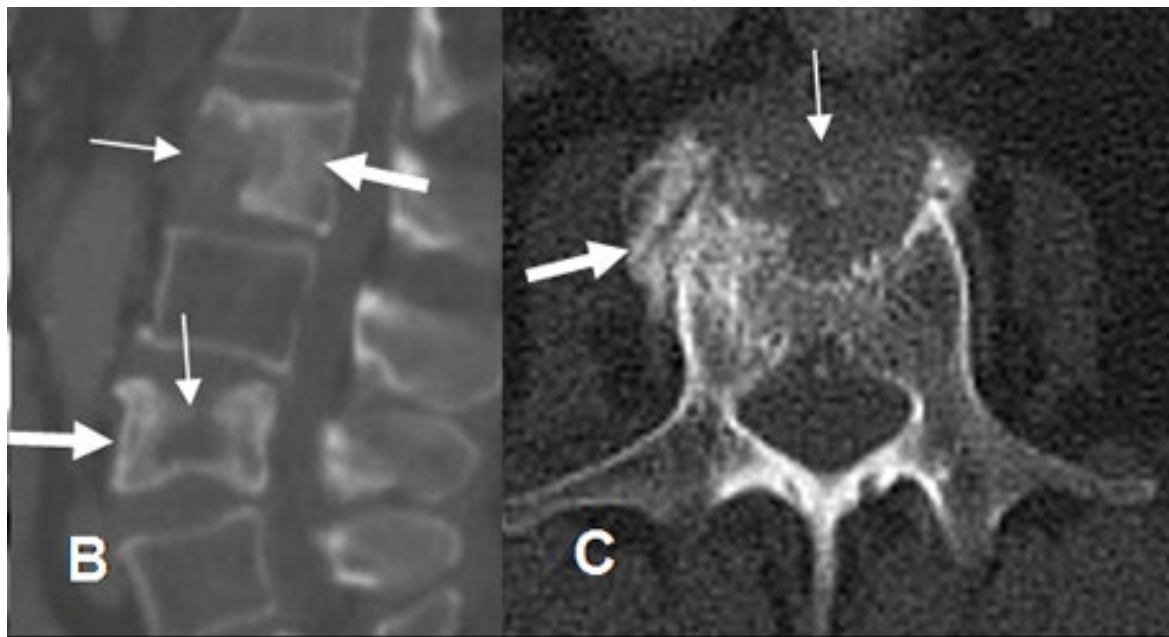
En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de la mortalidad a nivel mundial y la segunda en España, siendo la primera causa de muerte para los hombres y la segunda para las mujeres[4]. Sin embargo, debido a los recientes avances en los campos de la investigación de nuevos fármacos y la implementación de nuevas terapias, se ha conseguido reducir de manera notable la mortalidad que conlleva la enfermedad, llegando a su cronificación. Estos avances han dado lugar a la aparición de nuevas líneas de investigación, que permiten enfocarse en el análisis de los diferentes síntomas y efectos secundarios de la enfermedad, con el objetivo de aplicar los cuidados paliativos correspondientes según el estado del paciente, además, de la reducción de los costes económicos que derivan de la aplicación de estos cuidados, que pueden llegar a dañar seriamente la economía familiar del paciente afectado [5].

El cáncer puede producir diferentes efectos sobre las zonas afectadas, sin embargo, uno de los principales que se puede encontrar es la alteración de la estructura ósea, debido a la aparición de focos cancerosos metastásicos. Este tipo de metástasis se encuentra entre las tres más frecuentes actualmente, estando por detrás de las de pulmón e hígado [4].

Entre los efectos que se podría producir por la alteración de la estructura ósea se encuentran [6]:

- La activación de los osteoclastos, que conduciría a la descomposición del hueso sin crear nuevo que lo sustituya, debilitando el hueso, lo que podría conducir a su colapso estructural durante la realización de tareas cotidianas.
- La activación de los osteoblastos, que producirían la formación de hueso nuevo sin eliminar el viejo, causando un endurecimiento local del hueso. Esta alteración local de la estructura ósea hace que se descargue la zona que rodea al tumor y, como consecuencia, la reabsorción del hueso alrededor del mismo, lo que, de nuevo, puede conducir al colapso estructural del hueso.

En la Figura 1 y la Figura 2 se observan diferentes tomografías axiales computarizadas (TACs) que muestran tumores en vértebras y la fractura que puede llegar a causar el tumor en la vértebra afectada, debido a la alteración de su estructura ósea.



*Figura 1. TAC de vértebras afectadas por tumores metastásicos.*



*Figura 2. TAC de una vértebra fracturada por la acción de un tumor metastásico.*

A pesar de que la metástasis ósea puede ocurrir en cualquier hueso del cuerpo, esta se encuentra con mayor frecuencia en la columna vertebral, la pelvis, las costillas y el cráneo.

Por otro lado, esta metástasis tiene una mayor probabilidad de producirse en gran parte de los cánceres más comunes a nivel mundial, dándose en 2 de cada 3 casos de cánceres de mama y próstata que desarrollan metástasis, y teniendo un impacto elevado sobre la salud del paciente [4].

Actualmente los métodos utilizados para la predicción de posibles fracturas causadas por la metástasis ósea se basan en el estudio de la evolución del cáncer mediante la observación de imágenes médicas de diferentes formatos que permiten identificar las zonas afectadas. Entre los diferentes formatos utilizados se pueden encontrar las radiografías, las gammagrafías óseas, las tomografías axiales computarizadas y las resonancias magnéticas. Sin embargo, debido a la dificultad para la obtención de la información estructural para la predicción de la fractura, las metodologías para la identificación de la fractura ósea presentan un amplio rango de mejora [7].

Como posibles mejoras que aplicar sobre las metodologías existentes, se debe señalar la utilización de análisis cuantitativos de la estructura afectada por la metástasis, aplicando el Método de los Elementos Finitos (MEF). Este método permitiría el aumento tanto de la precisión en los diagnósticos médicos, como la información del estado del hueso durante el crecimiento del tumor, que podrían proporcionar información relevante para que el personal sanitario pudiese determinar el tratamiento más adecuado para el paciente.

## **1.2. Estado del Arte**

### **1.2.1. Situación actual de la predicción de la fractura ósea en vértebras**

En la actualidad, los tratamientos de la metástasis ósea se basan en tres principios [8]:

1. El tratamiento de las células cancerígenas que afectan al hueso en cuestión, para evitar posibles lesiones metastásicas.
2. El control constante del ataque al microentorno por parte del tratamiento a las células cancerígenas, debido a su gran impacto sobre este y la salud del paciente.
3. La aplicación de tratamientos paliativos, para aliviar los síntomas asociados a la metástasis que impactaran en la calidad de vida del paciente.

Entre los tratamientos actuales que podemos señalar, se encuentran la utilización de bisfosfonatos, que son inhibidores selectivos de la acción de los osteoclastos en el ciclo de remodelación ósea que evitan la pérdida excesiva de densidad ósea y retrasan la aparición de posibles fracturas en las vértebras, y la radioterapia, que es un tratamiento no invasivo que utiliza altas dosis de radiación con el fin de destruir células cancerosas y reducir el tamaño del tumor para facilitar su extracción por cirugía [8].

Sin embargo, con el fin de prevenir y estudiar el desarrollo de la posible fractura ósea por la metástasis, en las últimas décadas se han estado desarrollando una serie de técnicas para la predicción de fractura ósea y la obtención de información del estado del paciente para la aplicación de los tratamientos preventivos y paliativos, los cuales mejoran en gran medida la calidad de vida de los pacientes cuando son aplicados en los instantes óptimos del tratamiento.



Entre las técnicas de predicción desarrolladas en los últimos años para la predicción de la fractura ósea y la obtención de información del estado del paciente para la aplicación de los tratamientos preventivos y paliativos, se deben destacar las Tomografías Axiales Computarizadas, que permiten la identificación de lesiones líticas y blásticas en el hueso afectado, y las Resonancias Magnéticas, que facilitan la determinación de los cambios de densidad ósea por la acción del tumor. Ambas técnicas utilizan unas escalas de valores para determinar los diferentes niveles de radiodensidad de los tejidos humanos y diferenciar los órganos en el diagnóstico, entre estas se señala la escala de Hounsfield (HU Hounsfield units), para el caso de los TAC [9].

El uso de estas técnicas posibilita la creación de una representación 3D detallada del paciente, la cual podrá ser utilizada posteriormente para la generación de modelos MEF, que simularán el comportamiento estructural del cuerpo del paciente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el proceso de evaluación del hueso afectado es complicado, debido a la cantidad de formas que la metástasis ósea puede tomar en el cuerpo, y la imposibilidad de tener una única técnica de imagen que permita la evaluación de cualquier tipo de metástasis ósea en todos los cánceres.

Por esta misma razón, y por la dificultad de identificar las fuerzas reales de los modelos, para cada uno de los pacientes, éstos presentan diversos problemas que derivan en una disminución de la precisión de los resultados.

Entre los principales problemas que se pueden encontrar por la aplicación de estas técnicas, se deben destacar la necesidad del uso de mano de obra humana especializada en el campo de la sanidad con el fin de realizar la segmentación de los órganos buscados. Este inconveniente supone la utilización tanto de una gran cantidad de recursos humanos como de tiempo, con el fin de realizar la correcta segmentación. Debido a esto existe un gran rango de mejora en la implementación de una técnica que permita el procesamiento automático de las imágenes médicas.

Por otro lado, otro problema presente en la utilización de los modelos anteriores se basa en gran coste computacional necesario para la creación de los modelos MEF, a partir de su CAD. Las imágenes médicas contienen una gran cantidad de información distribuida entre los vóxeles que las conforman, siendo los vóxeles la unidad mínima de procesable de una matriz tridimensional que permite la definición de las propiedades de un punto en un espacio tridimensional. La habitual técnica de asociar un elemento finito a cada vóxel de la imagen aumenta en gran medida el coste computacional de los análisis numéricos.

Con el fin de evitar los problemas derivados de los métodos actuales, se presenta la posibilidad de utilizar técnicas que permitan la automatización de la creación de modelos MEF sin la necesidad de un CAD y la simplificación del proceso de homogeneización. Para ello, en este trabajo se ha utilizado el Cartesian Grid Finite Element Method (cgFEM), desarrollado en el I2MB, cuyas características se describen en la sección 2.2.

### **1.2.2. Comportamiento de la metástasis en la columna vertebral**

Se define metástasis como el proceso de diseminación o propagación de las células cancerosas desde su foco principal hasta un tejido u órgano del cuerpo distinto, produciendo la formación de un nuevo foco del tumor, el cual seguirá siendo del mismo tipo que el original. [3]

La metástasis se puede producir en una gran variedad de cánceres, sin embargo, ésta tiene mayores posibilidades de producirse en determinados tipos. Entre los diferentes tipos de cánceres que podemos encontrar en este grupo, se debe señalar el cáncer de mama y el cáncer de próstata, cuyas expansiones se puede darse en el cerebro, el hígado y en los huesos de la parte central del cuerpo.

La metástasis ósea que puede ser producida por la propagación de los anteriores tipos de cáncer se encuentra en la tercera localización más frecuente de expansión, después del hígado y el pulmón, y puede llegar a ocurrir en el 65 % de casos de cáncer de próstata y el 75% en el caso de cáncer de mama [4]. Siendo la metástasis ósea tan frecuente, entre un 50% y un 85% de pacientes afectados por el cáncer tienden a sufrir una metástasis de este tipo antes de morir. Se debe señalar que la principal localización de estas metástasis es la parte central de cuerpo humano, concretamente la columna vertebral, donde se pueden llegar a encontrar el 65% de casos.

A pesar de que la metástasis ósea no cuenta con una alta mortalidad, comparada con otros tipos de cáncer, su aparición está estrechamente ligada con el deterioro de la calidad de vida del paciente, debido a la posible fractura del hueso afectado, la compresión de la columna vertebral o la hipercalcemia. Estas situaciones se deben al mal funcionamiento que se puede dar en dos tipos diferentes de células afectadas por el cáncer y que podemos encontrar en los huesos.

Por un lado, se puede dar la activación excesiva de los osteoclastos, las cuales, son las células encargadas de producir la reabsorción de la matriz mineralizada del hueso, mientras que, por otro lado, también se podrá dar el mal funcionamiento de los osteoblastos, los cuales se encargan de depositar la matriz mineralizada en el hueso.

Teniendo en cuenta las diferentes células que pueden ser afectadas por la metástasis ósea, su naturaleza puede dividirse en tres grupos, la metástasis osteolítica, osteoblástica y mixta. Para el caso de la metástasis de naturaleza osteolítica, esta se caracteriza por su influencia directa, o indirecta, sobre el microentorno de la célula, causando la activación de los osteoclastos y produciendo así la eliminación de tejido óseo sin reponerlo, derivando en la fragilización del hueso y su posible rotura ante cualquier impacto. Por otro lado, la metástasis de naturaleza osteoblástica se caracteriza por el incremento de la activación de los osteoblastos, causando la creación de tejido óseo de manera descontrolada, y aumentando la dureza del propio hueso [10].

Todas las naturalezas de la metástasis ósea llevarán a la aparición de complicaciones en la estructura ósea afectada, llegando a la aparición de fracturas, dolores agudos, e incluso la compresión de la medula espinal.

### **1.3. Objetivos del proyecto**

De la motivación expresada anteriormente emana el presente Trabajo de Final de Máster, que forma parte del proyecto de investigación llamado “Modelado personalizado de la respuesta de tejido óseo de pacientes a partir de imágenes 3D mediante mallados cartesianos de elementos finitos”, dirigido por el Instituto de Ingeniería Mecánica y Biomecánica (I2MB). Su relación con el proyecto supone que los objetivos establecidos para el presente TFM guardan relación con los del proyecto de investigación.

El objetivo principal del proyecto es la obtención de una metodología que permita el análisis estructural automatizado de vértebras afectadas por metástasis ósea y la evaluación del posible fallo estructural derivado del tumor, mediante la obtención de una serie de indicadores mecánicos que faciliten la toma de decisiones. Concretamente la obtención de un indicador de integridad estructural de la vértebra de un paciente dado para cualquier configuración de tumor esférico en el cuerpo de la vértebra.

Con el fin de completar el objetivo principal propuesto, dividiremos este mismo en un conjunto de subobjetivos que se presentan en los siguientes puntos:

1. Calcular la respuesta estructural de la vértebra, aplicando sobre estas condiciones de contorno que simulen las situaciones diarias
2. Implementar técnicas de Machine Learning en el proceso de cálculo, para la obtención de un modelo de respuesta estructural de la vértebra.
3. Definir un criterio de integridad estructural para las vértebras afectadas por metástasis óseas.

Teniendo en cuenta los objetivos planteados, los resultados y cálculos del presente TFM se han plasmado en una contribución a la revista “Computers & Structures”, el paper de la cual se adjunta el **Anexo I** de la presente memoria.

#### **1.4. Ventajas de la implementación de técnicas Machine Learning y soluciones numéricas**

La automatización de los análisis estructurales de las vértebras afectadas por metástasis es un aspecto clave para que se pueda extender el uso de este tipo de herramientas de ayuda al diagnóstico, ya que permite obtener la respuesta estructural de manera inmediata por parte de usuarios no especializados en el cálculo estructural mediante Elementos Finitos.

Esta automatización no solo reduciría la dependencia humana del estudio, sino que, además, permitirá el incremento de la cantidad de información tratable por el proceso, aumentando su capacidad para el procesamiento de datos y su precisión para la identificación de posibles roturas por la acción de un tumor.

Así, mediante la utilización de la tecnología cgFEM resulta posible crear modelos numéricos de comportamiento estructural a partir de las imágenes TAC de las vértebras de los pacientes, lo que representa un notable avance en la automatización del proceso de simulación.

Aun así, la automatización del estudio de las características estructurales se deberá realizar, a ser posible, en las diferentes etapas planeadas para el estudio, abarcando desde la segmentación y adecuación del modelo 3D de la vértebra, hasta la generación del modelo de Elementos Finitos y el análisis del comportamiento estructural de las vértebras.

Con el fin de realizar la automatización del proceso buscado, se plantea, adicionalmente, la utilización de técnicas de Machine Learning. Se define Machine Learning como un campo de la ciencia computacional cuyo objetivo es la utilización de técnicas que permitan la construcción y adaptación de modelos de comportamiento, mediante el aprendizaje automático y la revisión de una alta cantidad de datos [11]. Además, estas técnicas incluirán la creación de algoritmos que se adapten a los diferentes modelos y mejoren su capacidad para realizar predicciones sobre sus comportamientos futuros, las cuales no serían posibles en las condiciones normales.

El uso de técnicas Machine Learning junto con los análisis de elementos finitos permite la obtención de una metodología automatizada del análisis estructural de vértebras, que facilitara la obtención de predicciones de la fractura vertebral más certeras.

## **2. Tecnologías utilizadas**

### **2.1. Software 3DSlicer**

Una de las principales tecnologías utilizadas en el presente proyecto es el software médico 3DSlicer. El software 3DSlicer es un programa, programado en Python, gratuito y de código abierto, para la visualización y el procesamiento de imágenes médicas, principalmente de extensión DICOM, [17]. Hay que tener en cuante que el software se trata de una plataforma de investigación traslacional, cuyo uso clínico no ha sido aprobado formalmente en ningún organismo regulador en ningún país.

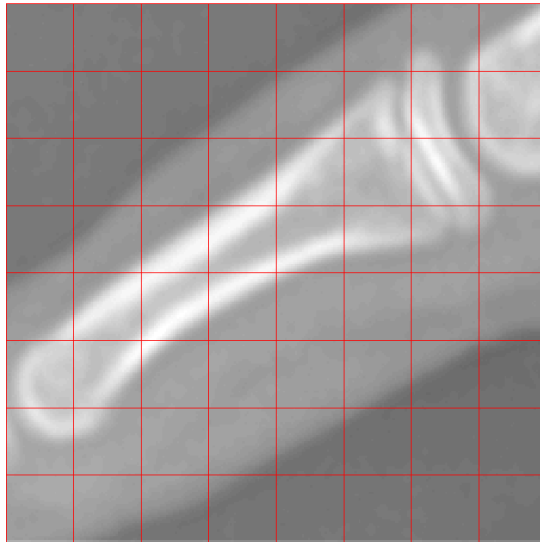
Entre las características que se pueden encontrar en el software 3DSlicer, se deben señalar, su capacidad para la gestión de imágenes DICOM y su lectura y escritura en otros formatos, la visualización interactiva de imágenes volumétricas formadas por vóxeles, su capacidad para la segmentación automática de imágenes, además, de su edición manual, y finalmente, el seguimiento de dispositivos en procedimientos guiados por imagen.

### **2.2. cgFEM**

Otra de las tecnologías que se emplearán en el presente proyecto, y que ha sido mencionada con anterioridad, es el “Cartesian Grid Finite Element Method” (cgFEM).

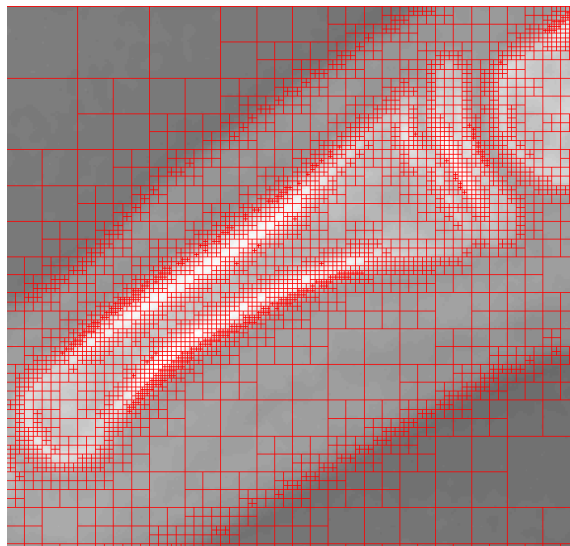
El cgFEM es una tecnología que usa mallados cartesianos independientes de la geometría, la cual puede generar modelos de elementos finitos directamente a partir de imágenes médicas 2D o 3D, permitiendo evitar varias de las problemáticas actuales con los softwares dependientes de modelos CAD y la realización de simulaciones centradas específicamente en pacientes concretos.

La aplicación del cgFEM permite centrarnos en un enfoque basado en los vóxeles, el cual permite asociar un conjunto de vóxeles a cada elemento de la imagen médica. Este enfoque superpone una malla cartesiana sobre la imagen medica original, permitiendo la lectura de la información de los vóxeles en cada uno de los elementos, obteniendo así un modelo de elementos finitos de manera sencilla [12][13]. En la Figura 3 se puede observar un ejemplo del resultado de la superposición de la malla sobre una imagen médica.



*Figura 3. Mallado uniforme de una imagen médica*

Sin embargo, para que no se produzca un excesivo el grado de homogeneización en elementos que contengan vóxeles de valores muy dispares, el cgFEM dispone de diversos algoritmos que permiten el refinamiento local de la malla (h-adaptativo). Este refinamiento se realiza considerando los valores de la escala Hounsfield en la imagen médica, aumentando el refinamiento de la malla en los elementos que presentan mayor gradiente de variación. En la Figura 4 se puede observar el resultado de la h-adaptación de la malla de la Figura 3, según la variación valores HU de la imagen médica.



*Figura 4. Mallado h-adaptada de una imagen médica*

La h-adaptación de la malla de los modelos creados resulta sencilla, debido a que estas son mallas cartesianas jerarquizadas, de elementos finitos hexaédricos en 3D, las cuales pueden variar fácilmente su tamaño de elemento gracias al refinamiento por subdivisión de elementos. A esto también se le debe añadir que cgFEM solo considera casos en los que el número de vóxeles del elemento, es potencia de 2 en cada dirección del espacio; así, cuando se aplica el refinamiento por subdivisión se obtendrá siempre un número potencia de 2 al dividir el elemento [13].

Una vez establecida la malla h-adaptada, cgFEM procede a generar el modelo de elementos finitos, sobre el cual se debe tener en cuenta que la matriz isotrópica  $\mathbf{D}$ , refleja las propiedades del material, y esta depende del  $E$  (Modulo de Young) y  $\nu$  (Coeficiente de Poisson), siendo  $\nu=0.3$ , y  $E$  calculado a partir de la escala Hounsfield de la imagen médica y las siguientes expresiones, extraídas de [14] y [15]:

$$BMD = 0.7574 \cdot \gamma + 0.5305 \quad (1)$$

$$rash = 9.53 \cdot 10^{-4} \cdot BMD + 0.0457 \quad (2)$$

$$rapp = \frac{rash}{0.6} \quad (3)$$

$$E = 4730 \cdot rash^{1.56} \quad (4)$$

En estas ecuaciones  $BMD$  hace referencia a la densidad mineral ósea (Bone Mineral Density) de la vértebra en  $g/cm^3$ ,  $\gamma$  son los valores de Hounsfield de cada uno de los vóxeles y, finalmente  $E$  es el módulo de Young del hueso, expresado en MPa.

Mediante estas expresiones somos capaces de determinar las propiedades estructurales asociadas a cada uno de los valores de Hounsfield que componen a la imagen médica. Teniendo esto en cuenta, el problema elástico lineal se define de la siguiente manera.

Encontrar  $\mathbf{u} \in V : \forall \mathbf{v} \in V$

$$a(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = l(\mathbf{v})$$

$$a(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \int_{\Omega} \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) : \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{v}) d\Omega \quad (5)$$

$$l(\mathbf{v}) = \int_{\Omega} \mathbf{b} \cdot \mathbf{v} d\Omega + \int_{\Gamma_N} \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} d\Gamma$$

donde el campo de tensiones se representa como  $\sigma$ , el campo de desplazamientos como  $u$  y las deformaciones como  $\varepsilon$ . considerándose el contorno  $\partial\Omega = \Gamma_D \cup \Gamma_N, \Gamma_D \cap \Gamma_N = \emptyset$ , siendo  $\Gamma_D$  las condiciones de contorno de Dirichlet y  $\Gamma_N$  las de Neumann aplicadas sobre el modelo de elementos finitos. Por otro lado, las tracciones impuestas se representan como  $t$ , mientras que las cargas volumétricas que se le imponen al modelo se representan como  $b$ . Se deberá tener en cuenta que  $V = \{v \mid v \in [H^1(\Omega)]^d \mid v = 0 \text{ en } \Gamma_D\}$ , siendo  $H$  el espacio de Hilbert, así como  $d$  el número de dimensiones del problema, y la relación  $\sigma(v) = D : \varepsilon(v)$ .

### 2.3. Sparse Subspace Learning – SSL

La Sparse Subspace Learning (SSL) [16] es una técnica de reducción del orden de los modelos (Reduced Order Model-ROM), no intrusiva, que proporciona un modelo paramétrico entrenado a partir de soluciones precalculadas (en este caso mediante análisis realizados con cgFEM que permite obtener, de manera instantánea, las soluciones buscadas del problema para cualquier valor de los parámetros considerados en el espacio del modelo.

Esta técnica emplea una metodología de posicionamiento de puntos jerarquizados gracias al uso de la regla de Smolyak, haciendo posible evitar los problemas que caracterizan a las estrategias de muestreo, cuando se consideran espacios de parametrizados con una alta dimensionalidad. La utilización de la regla de Smolyak facilita la obtención de un crecimiento del número de puntos de muestreo polinomial con la dimensionalidad, definida por el número de parámetros, en vez de tener un crecimiento exponencial que llegaría a disparar el coste computacional.

Las características principales de la SSL se dividen en los siguientes puntos:

- Un enfoque que no se basa en la proyección de Galerkin y por lo tanto no requiere una estructura tensorial para el planteamiento del problema.
- Utiliza una base jerárquica junto con funciones integradas para la estimación de errores.
- El entrenamiento permite un aprendizaje incremental del modelo y la extracción de una solución aproximada de bajo rango.

La idea matemática detrás de la SSL es que dado un problema parametrizado con un campo escalar  $u(X, \mu)$  como solución, donde  $\mu$  y  $X$  pertenecen a los dominios paramétricos y físicos respectivamente, su solución se podría expresar de la siguiente manera.



$$u(X, \mu) \approx \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_\mu} S_{ij} \phi^i(x) \psi^j(\mu) \quad (6)$$

En la ecuación  $S_{ij}$  es un escalar formado por los coeficientes de representación, los cuales son necesarios para realizar la interpolación de la solución, mientras que  $\phi^i(x)$  y  $\psi^j(\mu)$  son funciones atribuidas a cada coordenada que reciben el nombre de *modos*, los cuales conforman los espacios de aproximación de la solución. Por otro lado,  $N_s$  y  $N_\mu$  son el número de grado de libertad, tanto en el plano físico como en el espacio paramétrico, respectivamente.

Los coeficientes de representación se obtienen de las soluciones del modelo seleccionado en los puntos de muestreo  $X_i$  y  $\mu_i$ , permitiendo la definición de una matriz **M**, cuyas columnas están conformadas por las soluciones obtenidas de la combinación de los parámetros correspondientes a cada iteración del modelo.

En cuanto a la relación entre los coeficientes de representación y la matriz **M**, esta se establece de la siguiente manera:

$$R \cdot S = M \quad (7)$$

Siendo S la matriz de los coeficientes de representación  $S_{ij}$  y R un operador lineal que establece la relación entre las dos matrices ( $R_{ij} = \psi^j \mu_i$ ).

Una vez la SSL finaliza el entrenamiento, el resultado final es la matriz **M**, a partir de la cual, junto con la expresión (7), se pueden obtener los coeficientes de representación que permitirán la interpolación de los resultados a partir de los parámetros establecidos para su uso en la SSL.

En el presente trabajo se utiliza cgFEM para calcular cada iteración del algoritmo SSL, variando cada uno de los valores de los parámetros establecidos. El entrenamiento del algoritmo SSL de esta manera resulta en la obtención de un modelo capaz de representar los casos estudiados del comportamiento estructural para cualquier valor de estos mismos parámetros, siempre que se encuentren dentro del espacio paramétrico usado en el entrenamiento.

### 3. Metodología utilizada

En el presente apartado se procederá a plantear la metodología seguida en el desarrollo del TFM, además, de los diferentes procedimientos aplicados con el fin de cumplir los objetivos del proyecto.

El proceso que se ha empleado para el cumplimiento de los objetivos del proyecto se divide en los siguientes bloques, en los cuales se ubican seis puntos clave en el desarrollo de la metodología:

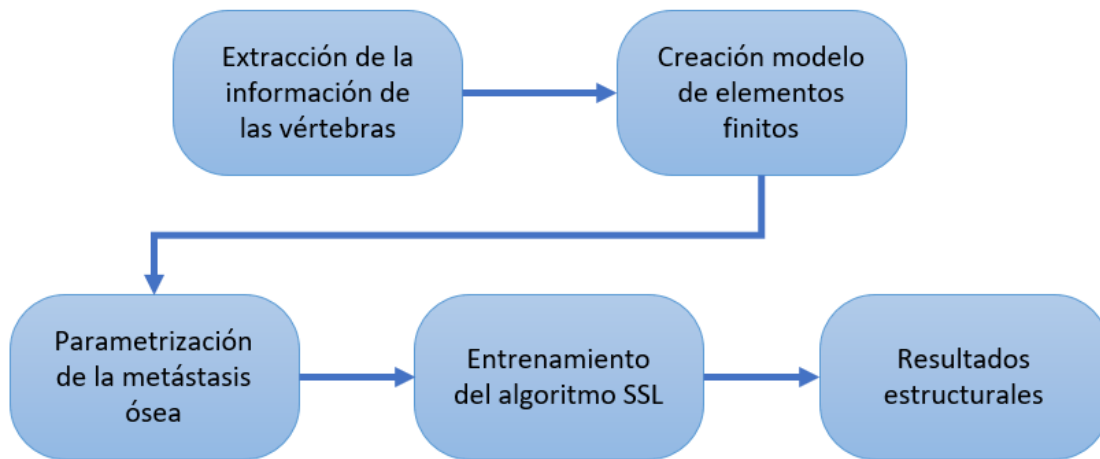


Figura 5. Diagrama de bloques del proceso seguido para el cumplimiento de los objetivos

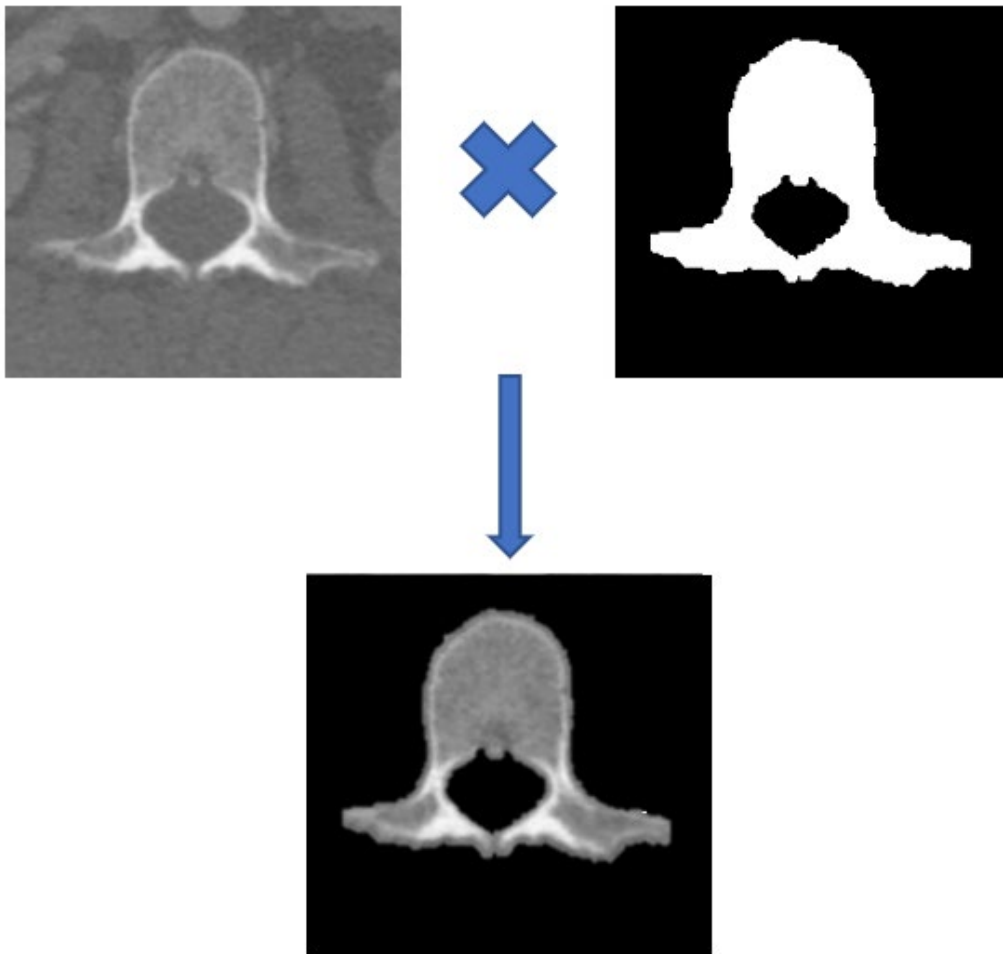
La base de datos utilizada para la realización del proyecto ha sido proporcionada por el I2MB, la cual proviene de una base de datos de acceso libre para investigación, agrupada con el nombre de Spine Project [13] [18].

#### 3.1. Extracción de la información de las vértebras

Con el fin de poder generar un modelo de modelos infinitos de una vértebra es necesaria la extracción de la información de la vértebra de su TAC, lo cual se realiza mediante el uso de su máscara lógica, la cual forma parte de la base de datos usada en el proyecto.

El uso de la máscara lógica permite la obtención de los valores HU de cada una de las vértebras mediante su multiplicación por el TAC correspondiente, el cual contiene la totalidad de la columna vertebral. Mediante este proceso se obtiene un archivo de formato DICOM, el cual es el más común para el tratamiento de imágenes médicas, y facilitara su posterior utilización en diferentes puntos del proyecto.

En la Figura 6 se puede observar un ejemplo del proceso de aplicación de la máscara sobre una imagen médica, para un mejor entendimiento.



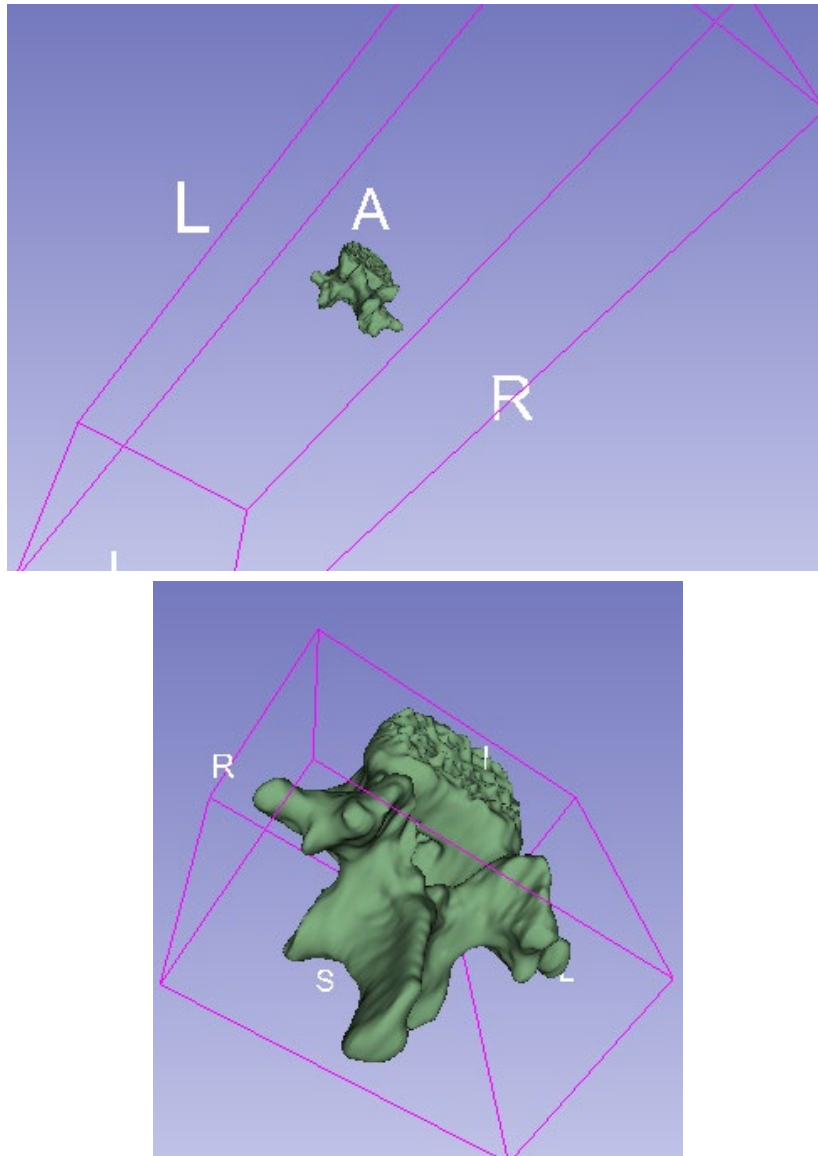
*Figura 6. Diagrama de la aplicación de la máscara lógica*

Se debe tener en cuenta que, a la hora de multiplicar la matriz lógica por el TAC correspondiente, se obtendrá una matriz de tamaño igual a la imagen medica utilizada y por lo tanto se crea una matriz compuesta mayormente por valores nulos.

Por esto mismo, la utilización de las máscaras de esta forma supone un gran coste computacional y, por lo tanto, se decide realizar un recorte de la matriz de la imagen medica únicamente en la zona de la vértebra buscada.

Este recorte permite la reducción del coste de memoria en gran medida, además de permitir la obtención de una matriz de información de la imagen médica recortada, en la cual solo se representará una única vértebra.

En la Figura 7 se puede observar la diferencia del tamaño de la matriz resultante antes y después de aplicar el recorte correspondiente.



*Figura 7. Comparación del tamaño de la matriz resultante, antes y después de aplicar el recorte de la máscara*

Una vez obtenida la vértebra se realizan una serie de reorientaciones y reposicionamientos, para facilitar la construcción del modelo de elementos finitos, el paso final para poder introducir la vértebra en el software cgFEM, consiste en el redimensionamiento de las matrices de información de las vértebras.

El redimensionamiento de la información de las vértebras se realiza mediante una función desarrollada por el personal de investigación del I2MB. Esta función es capaz de mapear la imagen original de la vértebra en otra imagen de distinta resolución, permitiendo transformar los tamaños de las matrices de las vértebras, así como el tamaño de sus vóxeles.

En este proyecto el redimensionamiento se ha aplicado sobre las matrices de las vértebras con el fin de homogeneizar el tamaño de las matrices en 256x256x256. Esto es debido a que la disparidad en las dimensiones de las matrices presenta grandes complicaciones para su introducción en el cgFEM con sus valores originales, ya que, como se había comentado en apartados anteriores, este solo acepta tamaños de matriz potencia de dos.

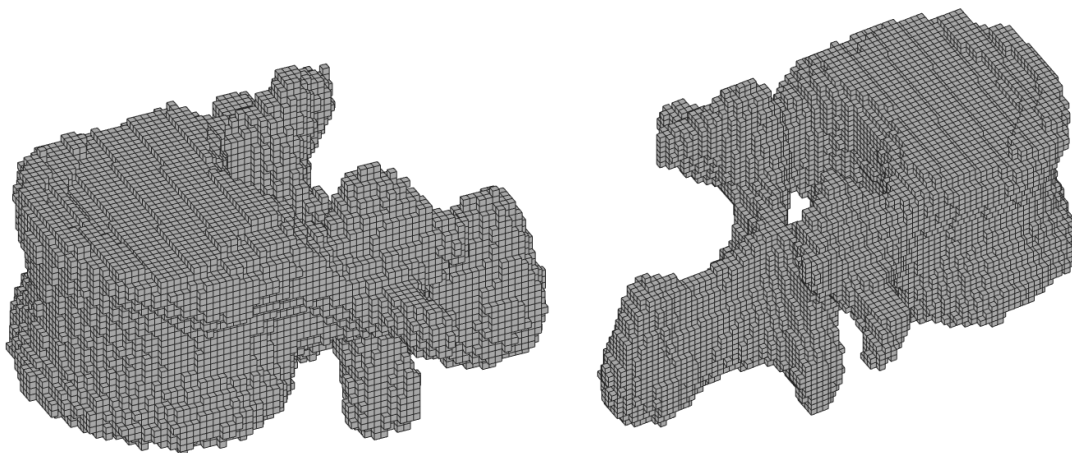
La aplicación de los diferentes procesos comentados permite la obtención de vértebra, la cual se ha repositado, reorientado, y redimensionado para facilitar su implementación en el software cgFEM. Estos procesos se realizan mediante la adecuación de procedimientos desarrollados en Matlab y 3DSlicer.

### **3.2. Creación del modelo de Elementos Finitos**

Una vez adaptada y normalizada la información de las vértebras, el siguiente paso consiste en la creación del modelo de elementos finitos a partir de esta información.

La creación del modelo de elementos finitos se ha llevado a cabo mediante la utilización del software cgFEM, el cual permite la introducción directa de la información de la imagen medica de las vértebras para la generación de una malla sobre la vértebra que se encargará de crear el modelo.

En este trabajo la creación del modelo se realiza a partir de una vértebra L1 segmentada de su TAC original, en la cual se utilizan elementos lineales de tamaño de 2.12mm para la creación de la malla la vértebra. El resultado de la introducción de la matriz de la vértebra normalizada en el cgFEM se puede observar en la Figura 8, donde se muestra la representación del modelo de elementos finitos que se ha obtenido de la imagen médica introducida.



*Figura 8. Representación del modelo de elementos finitos de la vértebra L1*

La creación del modelo de elementos finitos de la vértebra mediante cgFEM permite introducir fácilmente las condiciones de contorno del modelo y posteriormente el análisis de su comportamiento estructural. Sin embargo, tras la investigación de las diferentes fuerzas que se aplican sobre la vértebra y cómo actúan sobre esta, se decidió no aplicar las cargas y restricciones de desplazamiento directamente sobre la superficie del cuerpo principal de la vértebra. En su lugar se aplicarán sobre la superficie de unos volúmenes que hacen las veces de discos intervertebrales y alejan de la vértebra las zonas aplicación de condiciones de contorno, que pueden ser zonas donde aparezcan imprecisiones.

Las superficies que simulan los discos intervertebrales son dos y se conectan al modelo de elementos finitos en la zona superior e inferior del cuerpo de la vértebra, facilitando el posicionamiento de las condiciones de contorno del modelo. Se debe tener en cuenta que estos discos intervertebrales no tendrán las mismas propiedades que los tejidos óseos de las vértebras sino las que caracterizan al material de dichos discos.

En la Figura 9 se puede observar un ejemplo del posicionamiento de los discos vertebrales sobre la superficie inferior y superior de la vértebra [19].

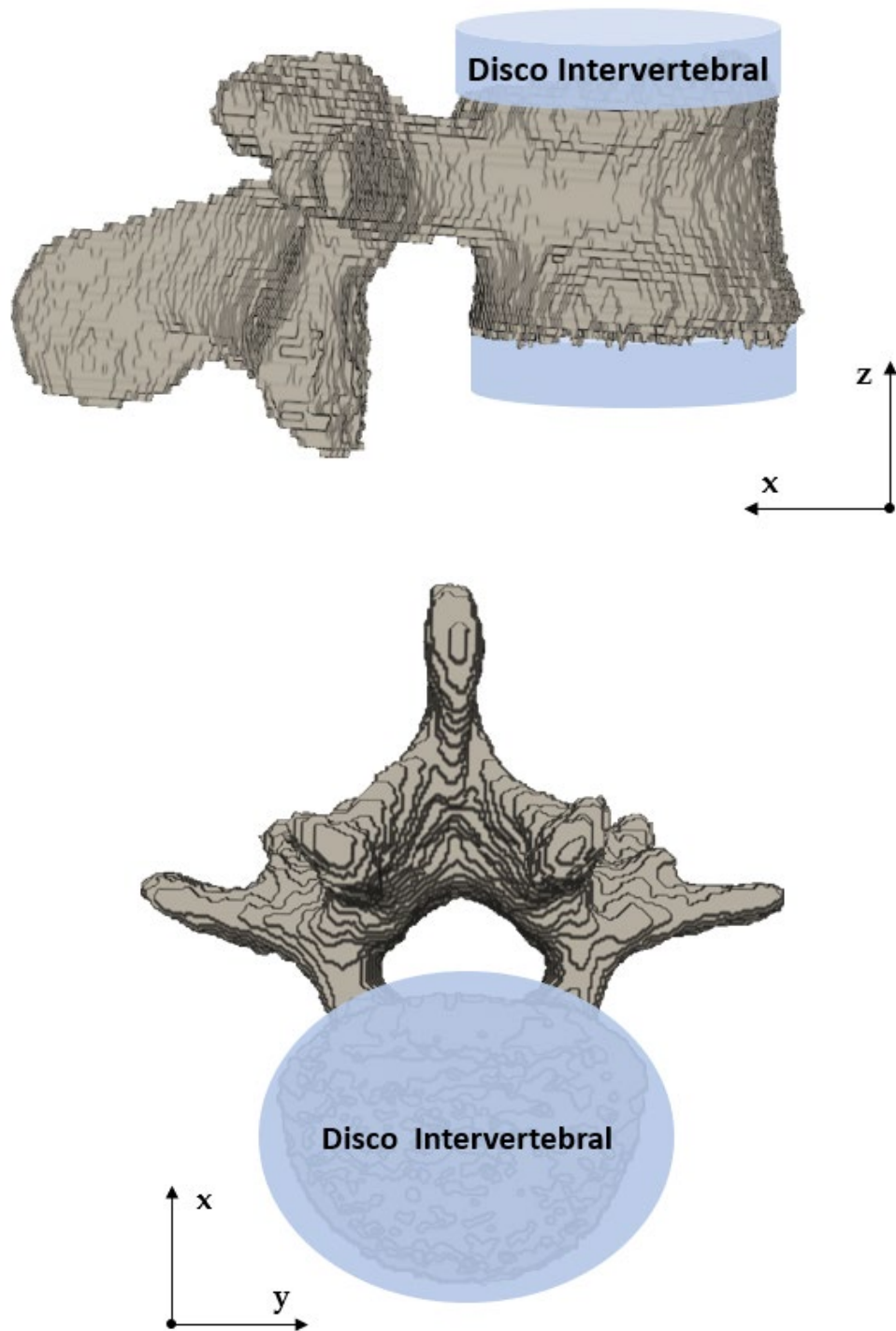


Figura 9. Posicionamiento del disco intervertebral sobre las superficies inferiores y superiores de la vértebra

Finalmente, una vez establecido el modelo de elementos finitos completo es necesario el uso de las expresiones (1) a la (4) referenciadas en el apartado cgFEM, para la obtención de las densidades y el módulo de Young correspondiente para la construcción del modelo de elementos finitos.

Sin embargo, estas expresiones únicamente se aplicarán sobre la vértebra, ya que para los discos intervertebrales se asumirá un módulo de Young de 42.3 MPa, mientras que el coeficiente de Poisson será  $\nu = 0.3$  tanto para los discos como para la vértebra.

### **3.2.1. Condiciones de contorno del modelo**

Las condiciones de contorno que se ha decidido aplicar sobre el modelo pretenden simular las fuerzas reales a las que están sometidas las vértebras en el día a día, y acercarse a la solución lo más realista posible. Estas condiciones se dividen en restricciones de desplazamiento y en fuerzas superficiales y puntuales.

En el caso de las restricciones de desplazamiento en el modelo de elementos finitos, se han considerado restricciones de empotramiento en la superficie inferior del disco intervertebral inferior.

Por otro lado, para el caso de las fuerzas superficiales y puntuales, se ha decidido aplicar una fuerza de compresión igual a 1000 N, en dirección Z negativa sobre el disco intervertebral superior, simulando la acción de compresión causada por la vértebra superior, además, de una serie de fuerzas puntuales a lo largo del cuerpo de la vértebra que simularán la acción de los tendones sobre las vértebras. Los valores de las fuerzas han sido extraídos de [20].

En la Figura 10 se puede observar una representación de colocación de las fuerzas puntuales, la fuerza de compresión superior y las restricciones de desplazamiento sobre el modelo de elementos finitos.



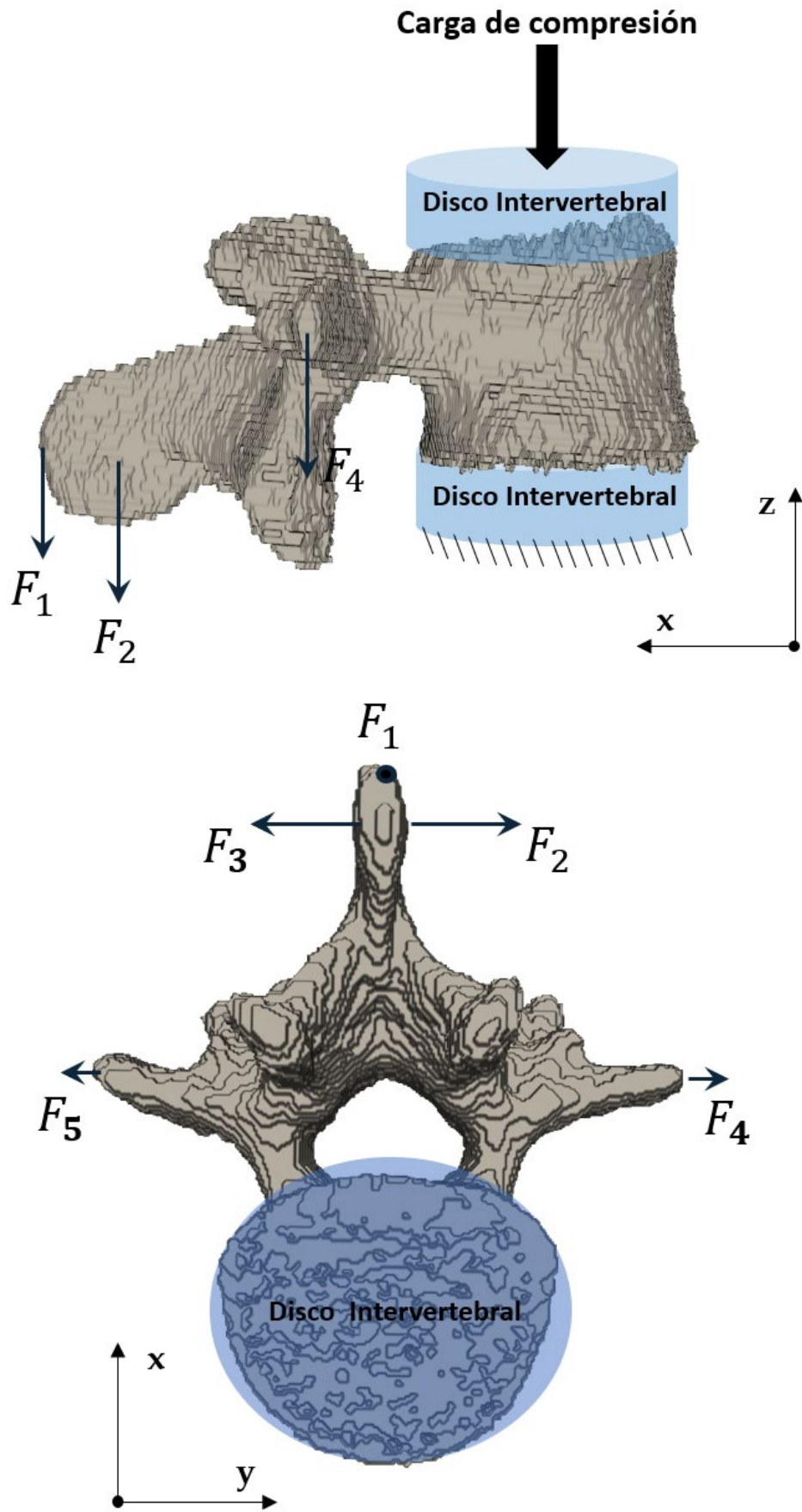


Figura 10. Representación de las condiciones de contorno aplicadas al modelo cgFEM

Los valores de las fuerzas puntuales aplicadas se pueden encontrar en la Tabla 1, en la cual, también se indican las componentes de las fuerzas.

Tabla 1. Valores de las cargas aplicadas sobre el modelo cgFEM

	$L_0$	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$ F [N]$	1000	$0.073 L_0$	$0.093 L_0$	$0.089 L_0$	$0.050 L_0$	$0.063 L_0$
$F_x[N]$	0	0	0	0	0	0
$F_y[N]$	0	0	46.5	-44.5	17.1	-21.5
$F_z[N]$	1000	-73.0	80.5	-77.1	-47.1	-59.2

### 3.3. Parametrización del Tumor artificial

Teniendo en cuenta que la metodología a crear tiene como finalidad la predicción de la fractura ósea de la vértebra por la acción de una metástasis, en el presente trabajo se ha propuesto la creación de tumores artificiales sobre una vértebra sana, con el fin de observar cómo es afectada por la metástasis y estudiar el riesgo de la fractura ósea.

Una vez establecido el modelo cgFEM de la vértebra lumbar, se procede a simular la aparición de la metástasis en la vértebra mediante la variación de las propiedades estructurales en determinadas zonas del modelo.

La simulación de la metástasis ósea se realiza mediante la introducción de un tumor artificial, el cual se ha decidido parametrizar según sus características más notables y las que más podrían influenciar en la variación de las propiedades estructurales de la vértebra. Estos parámetros que definen al tumor son los siguientes: tamaño, densidad (valor HU) y el posicionamiento de la metástasis en el modelo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, con el fin de simplificar su representación en el modelo, se ha establecido una geometría esférica para la zona afectada, debido a que la utilización de un mayor número de parámetros aumentaría el coste de entrenamiento del algoritmo SSL, y, principalmente, porque según los colaboradores de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, las metástasis en vértebras suelen tener formas aproximadamente esféricas.

Establecidos los parámetros a utilizar para la definición de la metástasis, estos mismos se representan de la siguiente manera:

- $p_{0,t} = \{x_t, y_t, z_t\}$ : posición del vóxel central del tumor
- $R$ : Radio del tumor
- $\Upsilon_t$ : valor HU asignado a los vóxels centrales del tumor.

En la Figura 11 se puede observar con mayor claridad la colocación de un tumor sobre una vértebra, y los diferentes parámetros utilizados.

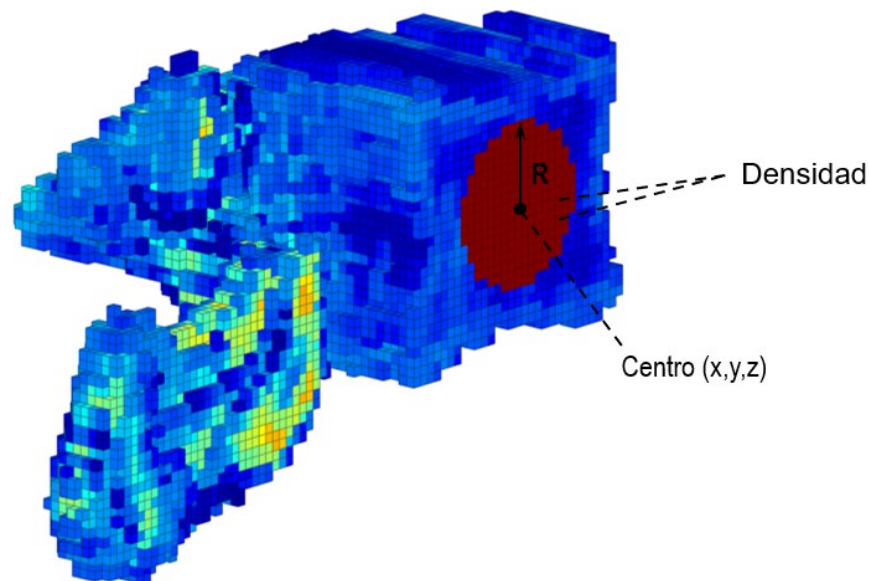


Figura 11. Variables de la parametrización del tumor

Una de las características más interesantes de la definición de estos parámetros, es que, con el establecimiento de la densidad como parámetro para la definición del tumor artificial, este permitirá la variación de la naturaleza de la metástasis presente en la vértebra, pudiendo simular tanto tumores blásticos como líticos. En el caso de los tumores de naturaleza blástica, los valores utilizados deberán estar comprendidos entre 1000 y 2000, simulando el aumento de la densidad ósea, mientras que para los tumores líticos los valores HU estarán comprendidos entre 30 y 500, imitando la pérdida de la densidad ósea por la acción de la metástasis.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que las metástasis reales no mantienen un valor de HU constante en la zona afectada, sino que en las zonas más alejadas del foco los valores HU del tumor se parecen más a los originales, teniendo solo pequeñas variaciones. Por esto mismo y con el fin de evitar cambios repentinos entre la densidad de la vértebra lumbar y la del tumor, se ha aplicado un filtro gaussiano sobre los valores de HU de los vóxeles, permitiendo una variación suave de los valores de HU en la zona exterior del tumor que entra en contacto con la vértebra.

La aplicación de este filtro no solo permite la suavización de la transición de vértebra a tumor, sino que, además, evitará inestabilidades numéricas en el modelo de SSL, que pueden aparecer por cambios bruscos en el modelo de cgFEM.

Con el fin de poder crear la metástasis en la vértebra, se deben seleccionar todos los vóxeles ubicados dentro del radio  $R$ , centrado en la posición  $p_{0,t}$ , a los cuales se les asigna un valor  $\Upsilon_t$  de densidad, el cual es una combinación de la densidad del tumor  $\Upsilon_{t,0}$  y una distribución gaussiana, siendo  $\Upsilon_t(p_{0,t}) = \Upsilon_{t,0}$  y  $\Upsilon_t(R) = \bar{\Upsilon}_R$ , habiendo obtenido  $\bar{\Upsilon}_R$  del cálculo de la media de los valores Hounsfield de los vóxeles que rodean al tumor.

Matemáticamente la distribución de los valores de Hounsfield se expresa como una desviación estándar con una distribución gaussiana, siendo la ecuación (8) para el caso del cálculo de un tumor de naturaleza blástica y la ecuación (9) para el caso lítico

$$\rho = \frac{R}{\sqrt{-2 \cdot \ln\left(\frac{\bar{\Upsilon}_R}{\Upsilon_{0,t}}\right)}} \quad (8)$$

$$\rho = \frac{R}{\sqrt{-2 \cdot \ln\left(\frac{\bar{\Upsilon}_R}{2 \cdot \Upsilon_{0,t} - \bar{\Upsilon}_R}\right)}} \quad (9)$$

En la Figura 12 se puede observar el resultado de la aplicación del filtro gaussiano sobre el tumor en una vértebra, mientras que en la Figura 13 se observa el resultado en un tumor representado por las tensiones de Von Mises (Pa) de una vértebra lumbar, en la cual se ha realizado un corte, con el fin de poder observar con mayor detenimiento el tumor blástico creado.

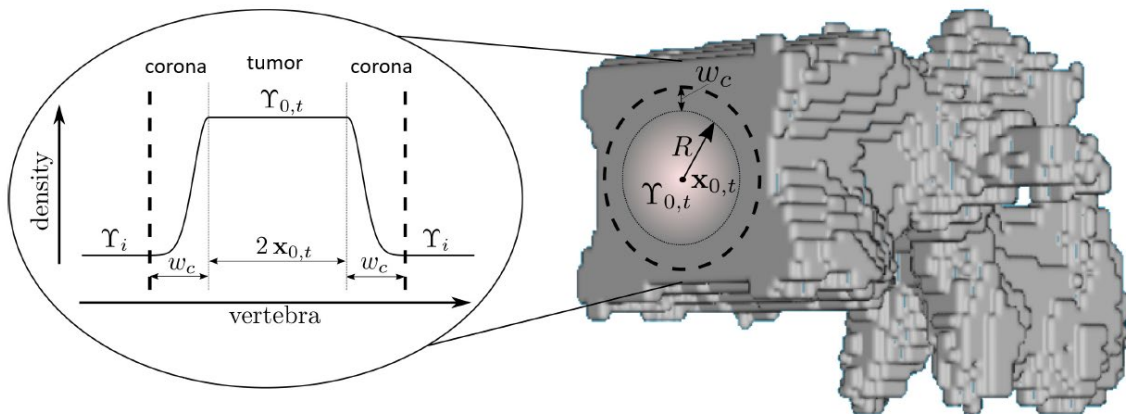


Figura 12. Parametrización del tumor y evolución de los valores HU una vez aplicado el filtro gaussiano

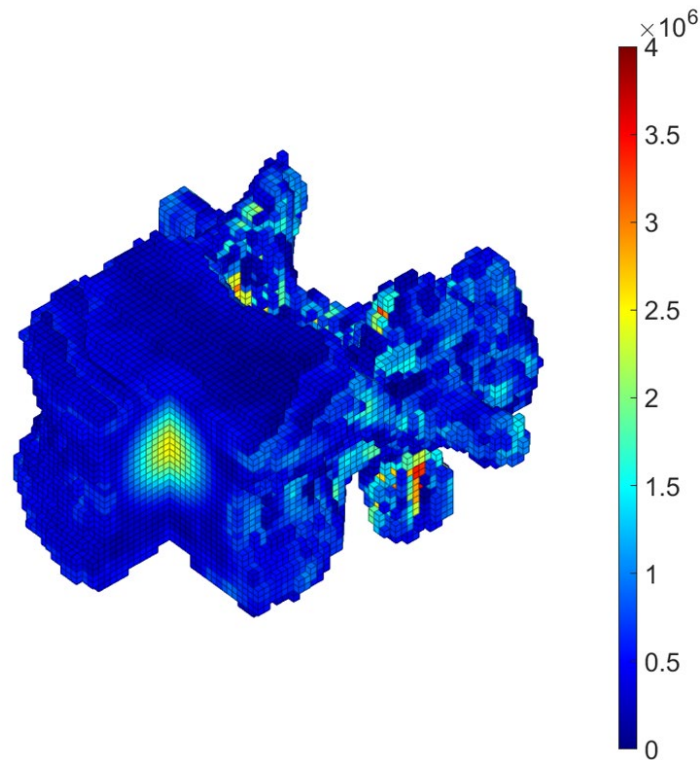


Figura 13. Tumor blástico en una vértebra, aplicado un filtro gaussiano

El procedimiento desarrollado permite obtener la respuesta estructural de la vértebra con cualquier posición, tamaño y valores Housfield del tumor. Por lo tanto, esta metodología puede ser utilizada para valorar diferentes escenarios de crecimiento de un tumor que fuese detectado en el seguimiento del paciente tras el tumor primario. La evaluación de estos escenarios de crecimiento permite obtener datos cuantitativos que pueden ser utilizados para determinar el tratamiento más adecuado para el paciente.

El tiempo de cálculo que requiere la realización de uno de estos análisis estructurales mediante técnicas convencionales es de unos 40 segundos. Aunque este tiempo se considera reducido, resulta excesivo en los exigentes entornos médicos, limitaría la cantidad de posibles escenarios de evolución del tumor a analizar y, por tanto, dificultaría la selección del tratamiento más adecuado para el paciente. Idealmente, la realización de estos análisis estructurales debería realizarse de manera prácticamente inmediata. Para ello, en este trabajo se considera la utilización de metodologías del ámbito del aprendizaje automático con las que se pueda crear un modelo que proporcione la respuesta estructural sustituyendo la evaluación mediante el método de los elementos finitos.

En concreto, en este trabajo se ha considerado la técnica SSL, tal y como se muestra en el siguiente apartado.

### 3.4. Proceso seguido para la aplicación de la SSL

Una vez establecido el proceso basado en realización de análisis de elementos finitos considerando un tumor metastásico parametrizado en el cuerpo de la vértebra se aplicará el algoritmo SSL para la obtención de un modelo de orden reducido. Con este modelo se pretende obtener resultados iguales o muy similares a los obtenidos por el cgFEM, reduciendo en gran medida el tiempo necesario para los cálculos de cada solución.

Para la obtención de este modelo se debe realizar primero un entrenamiento offline del algoritmo SSL. En el entrenamiento offline el algoritmo SSL realiza la propuesta de puntos de evaluación  $\bar{Y}_t$ , cada uno de los cuales, definido como  $Y_{t,i} = \{p_{t,i}, R_i, \Upsilon_i\}$ , representa un tumor en el cuerpo principal de la vértebra. Cada uno de estos parámetros debe tomar valores dentro de un rango a fin de evitar, por ejemplo, tumores fuera de la vértebra.

Una vez definido el conjunto de puntos de evaluación se realizan las simulaciones estructurales de la vértebra con el tumor mediante cgFEM. Las simulaciones de cgFEM proporcionan los desplazamientos que aparecen en la vértebra. Con los resultados de los análisis de cgFEM, la técnica SSL permite crear un modelo reducido que proporciona los desplazamientos en la vértebra en función de los valores de los parámetros que se seleccionen.

Habiendo establecido la construcción del modelo reducido se debe tener en cuenta que su precisión depende directamente del número de puntos de evaluación propuestos en el algoritmo SSL. Por esto mismo, se establece como criterio de parada del algoritmo SSL, un criterio basado en el número de análisis realizados, permitiendo controlar la precisión del modelo creado.

Una vez cumplido el criterio de parada del análisis, el algoritmo SSL habrá creado un modelo del comportamiento estructural de un paciente específico para cualquier tumor representado mediante los parámetros establecidos. Teniendo esto en cuenta, se dispone de un campo de desplazamientos que dependerá de tres parámetros distintos, siendo estos: la posición del centro del tumor, el valor HU del centro del tumor y su tamaño, siendo representado de la siguiente manera  $u(p_{t,i}, \Upsilon_i, R_i)$ .

En la Figura 14 se puede observar el diagrama de flujo que se sigue para la aplicación del método SSL, para un mejor entendimiento del proceso realizado sobre la vértebra de un paciente.

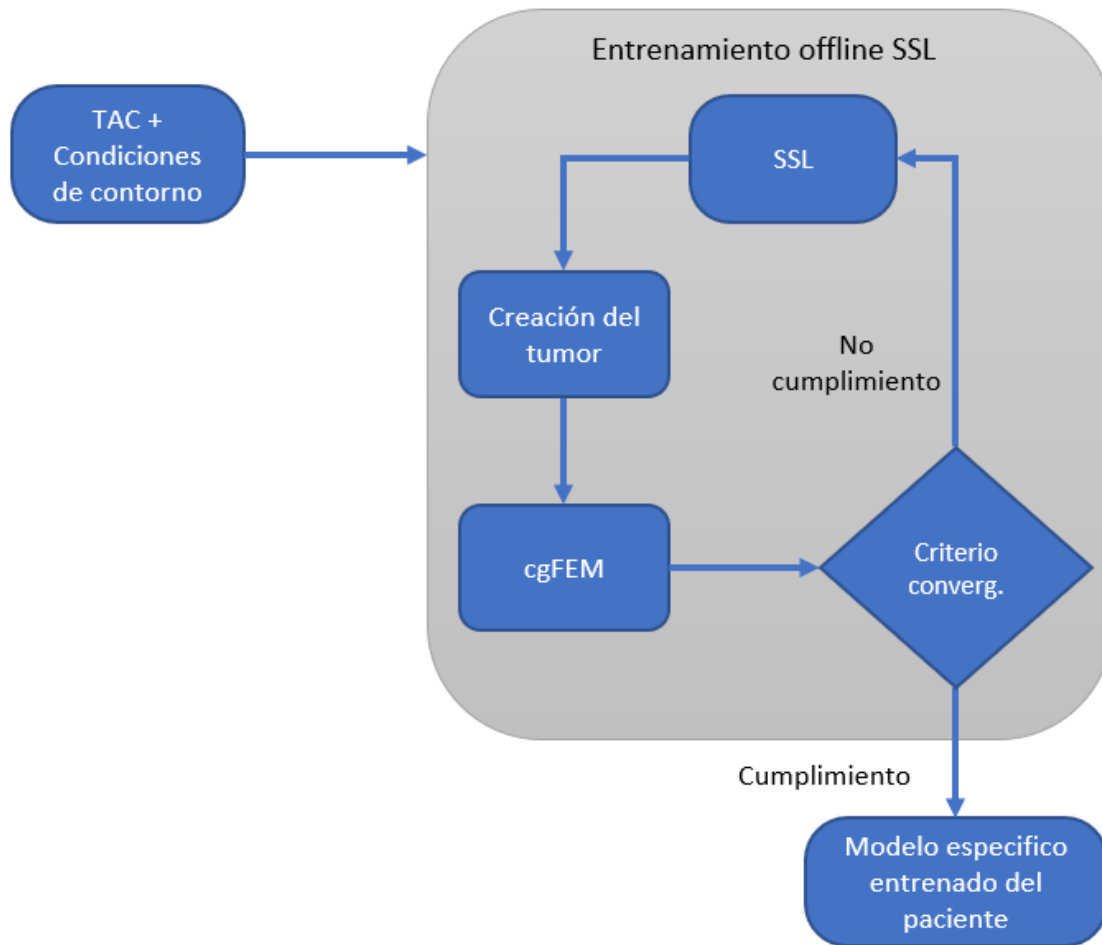


Figura 14. Diagrama de flujo seguido para la aplicación del algoritmo SSL

### 3.5. Criterio de fallo de la vértebra

Una vez se ha establecido el modelo de elementos finitos a utilizar y entrenado el algoritmo SSL para la obtención de un modelo de orden reducido, la última tarea a realizar es la selección de un criterio de fallo, con el fin de poder estudiar la estabilidad estructural de la vértebra con un tumor y la posible aparición de una fractura ósea.

En la actualidad existen muchos criterios para el estudio de la fractura de materiales y su estabilidad estructural, sin embargo, después revisar la bibliografía de este caso en particular, se ha decidido proponer los tres criterios que se pueden observar a continuación [21]:

- Von Mises-Hencky: Supone las tensiones máximas de compresión y tracción iguales y ofrece los mejores resultados cuando se utilizan propiedades de material isotrópicas.

$$\sigma_c = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2 + (\sigma_1 - \sigma_2)^2} \quad (10)$$

- Hoffman: Tiene en cuenta las diferencia entre las tensiones máximas de compresión y tracción, y se aplica sobre materiales frágiles.

$$1 = C_1(\sigma_2 - \sigma_3)^2 + C_2(\sigma_3 - \sigma_1)^2 + C_3(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + C_4\sigma_1 + C_5\sigma_2 + C_6\sigma_3 \quad (11)$$

$$C_1 = C_2 = C_3 = \frac{1}{2\sigma_t\sigma_c} \quad (12)$$

$$C_4 = C_5 = C_6 = \frac{1}{\sigma_t} - \frac{1}{\sigma_c} \quad (13)$$

- Mohr-Coulomb: Criterio isotrópico, principalmente usado en materiales con comportamiento diferentes a tracción y compresión.

$$\frac{\sigma_1}{\sigma_t} - \frac{\sigma_3}{\sigma_c} = 1 \quad (14)$$

Siendo  $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$  las tensiones principales, y  $\sigma_c$  y  $\sigma_t$  las tensiones críticas de compresión y tracción del material.

Tras realizar una serie de análisis de la fractura ósea de una vértebra con cada uno de los criterios propuestos, y tener en cuenta las diferentes características que presentan a la hora de calcular el fallo, finalmente se decide utilizar el criterio de Von Mises-Hencky para su aplicación sobre el modelo de la vértebra.

Las principales razones para la selección del criterio de Von Mises-Hencky radican en su simplicidad y su fiabilidad en la aplicación de los modelos de experimentos realizados en diferentes artículos, a pesar de la utilización de las mismas tensiones máximas de tracción y compresión en su cálculo [21].

Se debe tener en cuenta que la aplicación del criterio de fallo sobre la vértebra afectada por la metástasis es un postproceso del modelo, y, por lo tanto, este criterio tiene la posibilidad de ser remplazado por cualquier otro, en el caso de requerir otros enfoques para el análisis estructural de la vértebra.

### 3.6. Rendimiento del modelo SSL

Tras generar el modelo SSL se pudo comprobar que el proceso total de cálculo on-line con dicho modelo (incluyendo evaluación del campo de desplazamientos con el modelo SSL y el postproceso para aplicar el criterio de fallo) resulta muy reducido, 100 veces inferior al tiempo necesario para la obtención del comportamiento estructural mediante la utilización de cgFEM, pasando de 41.53 s con cgFEM a 0.41 con el modelo SSL.



Dado que el postproceso para evaluar el criterio de fallo es común a ambos procesos, resultando computacionalmente muy poco costoso por realizarse mediante cálculos locales, esta diferencia en tiempos de ejecución para el análisis de la vértebra se debe principalmente a que el modelo SSL permite obtener la solución en desplazamientos de manera casi inmediata, a diferencia de cgFEM, que requiere la resolución de un problema estructural 3D mediante el MEF.

#### **4. Validación del modelo reducido**

Establecidas las metodologías y el proceso para seguir para la obtención del modelo reducido de una vértebra de un paciente afectado por metástasis, el siguiente paso del proyecto consiste en la verificación de los resultados obtenidos del algoritmo SSL.

Con este fin se decide crear una serie de modelos mediante la SSL, que permiten su comparación con resultados homólogos calculados en cgFEM, facilitando la verificación del uso del método SSL y comprobar la precisión de los resultados.

Entre los modelos creados para su análisis, estos se dividen en los siguientes grupos;

- Modelo de la variación de la densidad del tumor, manteniendo el tamaño y la posición
- Modelo de la variación del tamaño de radio del tumor, manteniendo el resto de los parámetros
- Modelo global, en el cual se propondrá la variación de la totalidad de los parámetros en una serie de rangos establecidos.

##### **4.1. Modelo de Variación de la densidad del tumor**

Para el análisis de este caso, los parámetros que se utilizan para el entrenamiento del modelo son constantes, a excepción de la densidad del tumor  $\gamma_i$ , la cual es variada a lo largo de un rango establecido, permitiendo observar las variaciones de la naturaleza del (lítica y blástica), y como afecta esta a los resultados obtenidos con el modelo SSL, así como su comparación con los resultados originales del cgFEM.

Los valores definidos para los parámetros del tumor en este modelo son los siguientes:

- Radio  $R = 8.5\text{mm}$
- Tumor ubicado en el cuerpo principal de la vértebra en  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50.0, 65.0, 65.0\}$  mm
- Valores de densidad del tumor definidos por el siguiente rango  $\gamma_{0,t} \in [20, 1500]$  HU, abarcando desde tumores de naturaleza lítica hasta los valores de los tumores de naturaleza blástica.

En las imágenes de la Figura 15 se podrán observar las representaciones de las tensiones de Von Mises, calculadas por cgFEM, de un tumor blástico y uno lítico en la posición seleccionada, permitiendo ver el aumento de las tensiones en el tumor blástico, debido a la rigidización de la zona por el aumento de la densidad, y la disminución de las tensiones en el lítico, causadas por la pérdida de densidad ósea, unidas al incremento de las mismas en el cuerpo de la vértebra.

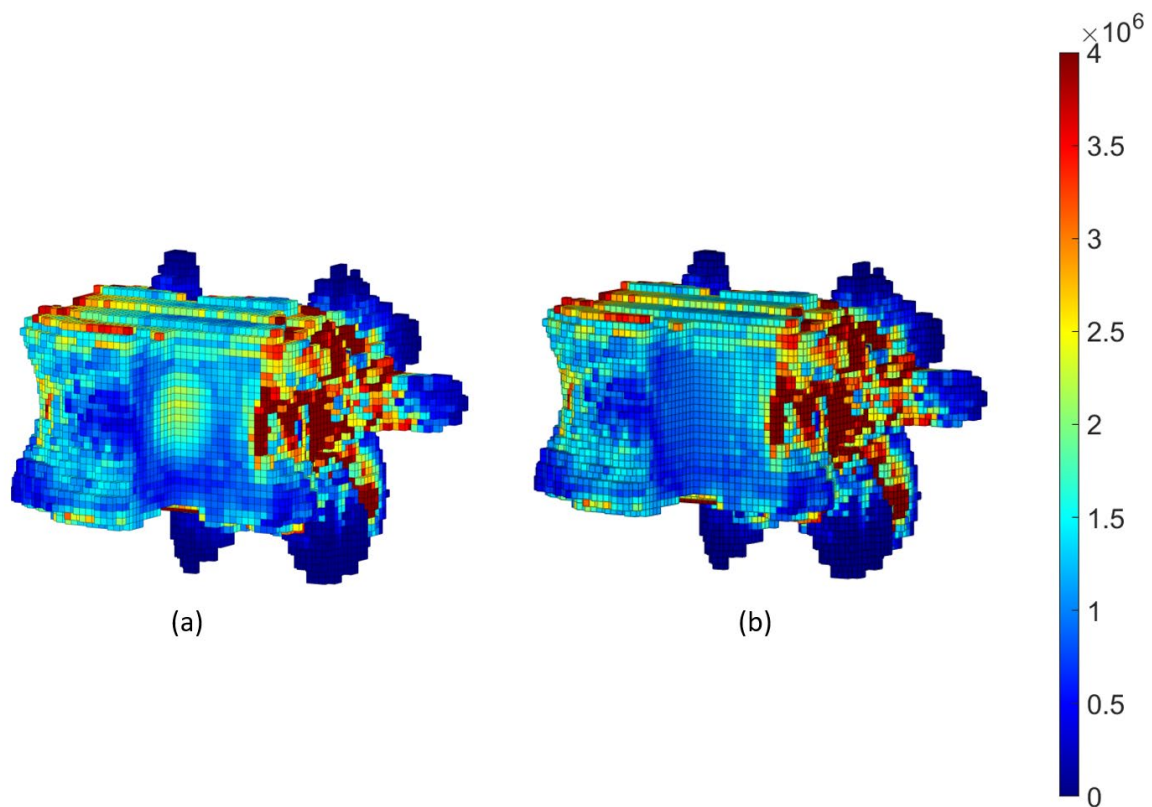


Figura 15. Tensiones de Von Mises (Pa) para un tumor de  $R = 8.5\text{mm}$  y naturaleza blástica (a) y lítica (b)

Una vez establecidos los parámetros para el entrenamiento del algoritmo SSL, se procede a realizar el entrenamiento offline. En este entrenamiento se ha necesitado de un total 1025 puntos de evaluación definidos mediante los parámetros para la obtención de un modelo que permita la predicción del comportamiento estructural de la vértebra afectada por un tumor que varía su densidad.

A continuación, se pueden observar en la Figura 16 los diferentes resultados de las tensiones obtenidas del uso del algoritmo SSL para tumores blásticos y líticos, junto con los resultados originales que se obtienen del uso del algoritmo cgFEM.

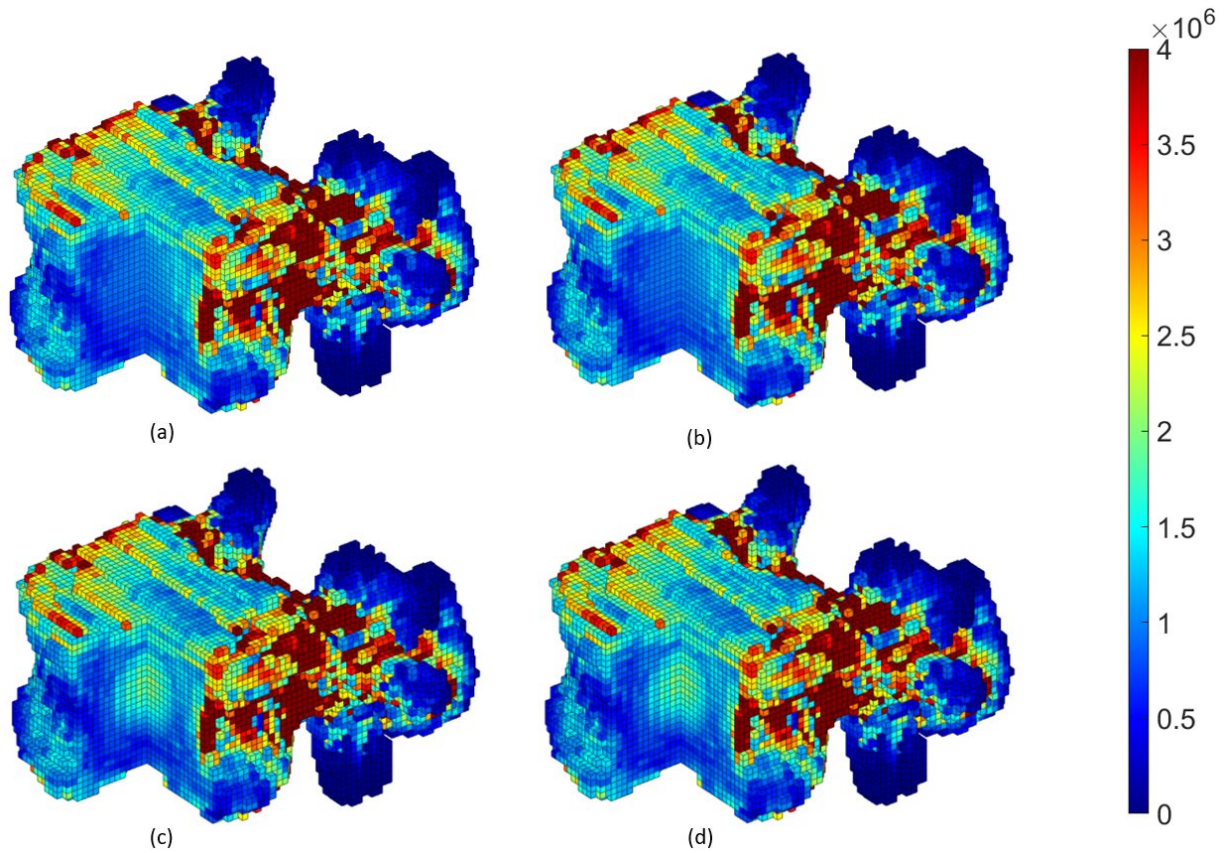


Figura 16. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico, con cgFEM (a) y SSL (b), y un tumor blástico, con cgFEM (c) y SSL (d)

Como se puede observar en la figura anterior los resultados obtenidos mediante el algoritmo SSL tienen un parecido notable a los resultados calculados por el software cgFEM. Sin embargo, debido a que la inspección visual de los resultados no es suficiente, se propone el cálculo del error relativo de los resultados de las tensiones de Von Mises obtenidos en el análisis de las vértebras afectadas por los tumores creados, con el fin de comparar numéricamente los resultados.

El cálculo del error relativo se realiza sobre dos puntos clave de la vértebra, el primero de estos aquel donde se concentran las tensiones máximas de Von Mises, ya que es un indicador que cuantificaría el riesgo de fractura de la vértebra, mientras que el segundo es donde se encuentra el mayor error relativo. La ecuación para el cálculo es la siguiente:

$$\Delta\sigma_{VM}^{rel} = \frac{\sigma_{VM}^{cgFEM} - \sigma_{VM}^{SSL}}{\sigma_{VM}^{cgFEM}} \quad (15)$$

Aplicando la ecuación anterior sobre los puntos mencionados en la vértebra, se ha obtenido que el error relativo del punto con las mayores tensiones de Von Mises es de  $\Delta\sigma_{VM}^{rel} = 3.746 \cdot 10^{-7}$ , mientras que el mayor error relativo encontrado en el cuerpo ha sido igual a  $\Delta\sigma_{VM}^{max} = 6.4 \cdot 10^{-3}$ .

El reducido error relativo obtenido demuestra el correcto funcionamiento y aplicación del algoritmo SSL, en el presente modelo, permitiendo la obtención de resultados muy similares al cgFEM, para el caso de la variación de la densidad del tumor sobre el cuerpo de la vértebra, manteniendo constante su posición y tamaño.

## 4.2. Modelo de Variación del radio del tumor

Una vez un tumor aparece en el cuerpo de una vértebra el principal parámetro que se debe considerar es su crecimiento, en este caso el radio  $R_i$ , ya que el resto de información ya se podrá extraer de el TAC original del paciente.

Se procede a realizar el análisis de un nuevo modelo entrenado, cuyos parámetros son constantes, a excepción del radio del tumor  $R_i$ , el cual, al igual que en el caso anterior se varía en un rango establecido, simulando así el crecimiento del tumor en la vértebra.

Los parámetros definidos para el entrenamiento del modelo SSL son los siguientes:

- Se utilizan dos tumores de naturalezas blástica y lítica, con densidades de  $\Upsilon_{0,b} = 1000$  HU y  $\Upsilon_{0,l} = 100$  HU respectivamente.
- Tumores ubicados en el cuerpo de la vértebra, en  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50.0, 65.0, 65.0\}$  mm.
- Radio del tumor variable, con  $R \in [3.2, 18.0]$  mm.

El establecimiento de los anteriores parámetros permite el entrenamiento offline del algoritmo SSL, sobre el cual, se definen un total de 1025 puntos de evaluación, tanto para el tumor blástico y lítico. El modelo obtenido de este entrenamiento permite la simulación del crecimiento de un tumor de naturaleza blástica y lítica, siempre que su tamaño se mantenga dentro de los rangos establecidos.

En la Figura 17 y en la Figura 18 se pueden observar las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas de la variación de los parámetros definidos, y la comparación de los resultados obtenidos con el modelo cgFEM y SSL, tanto para el caso del tumor lítico como blástico.

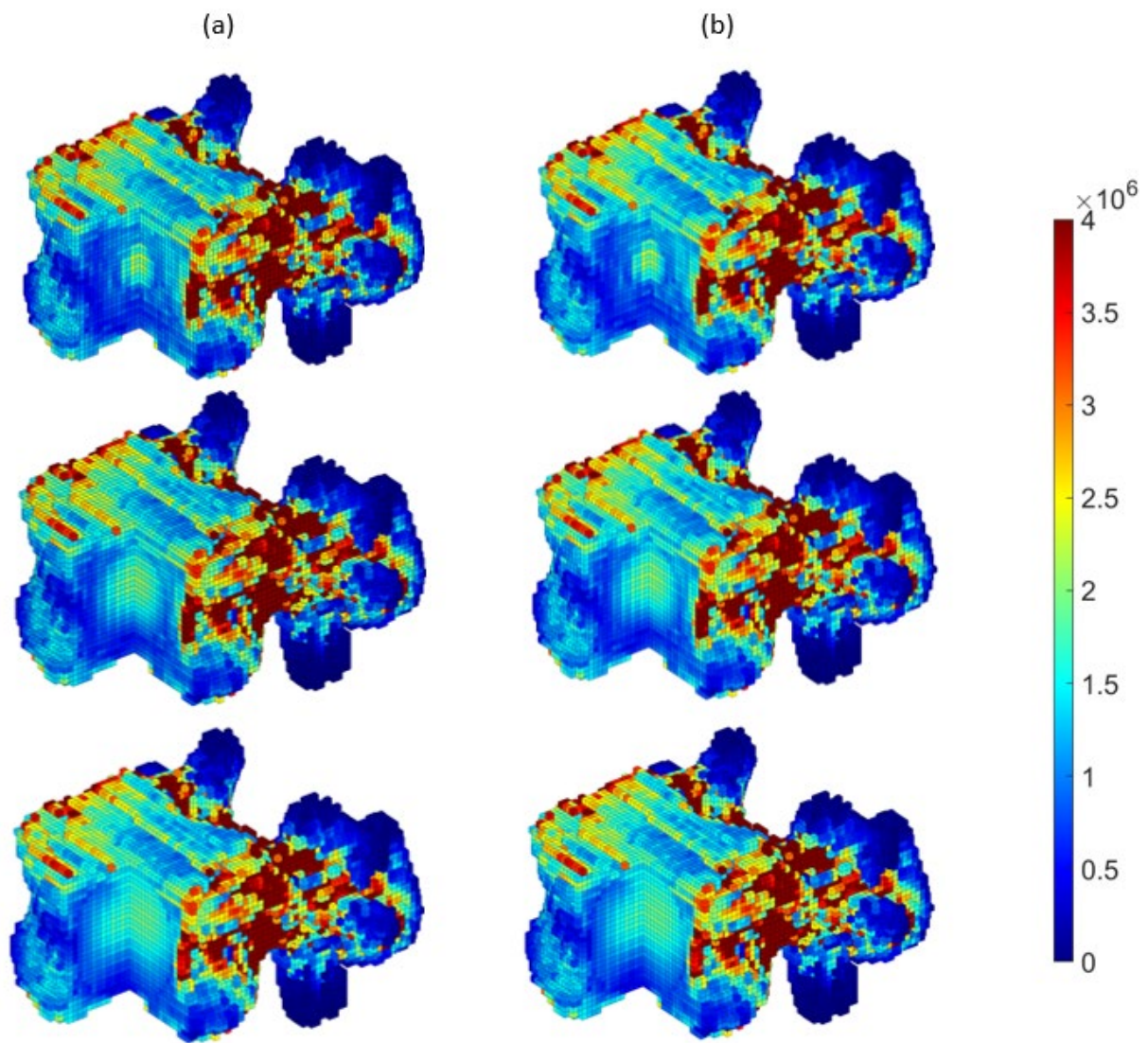


Figura 17. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor blástico de 1000 HU con cgFEM(a) y SSL(b), con radios igual a 5.48, 9.64 y 12.97 mm respectivamente.

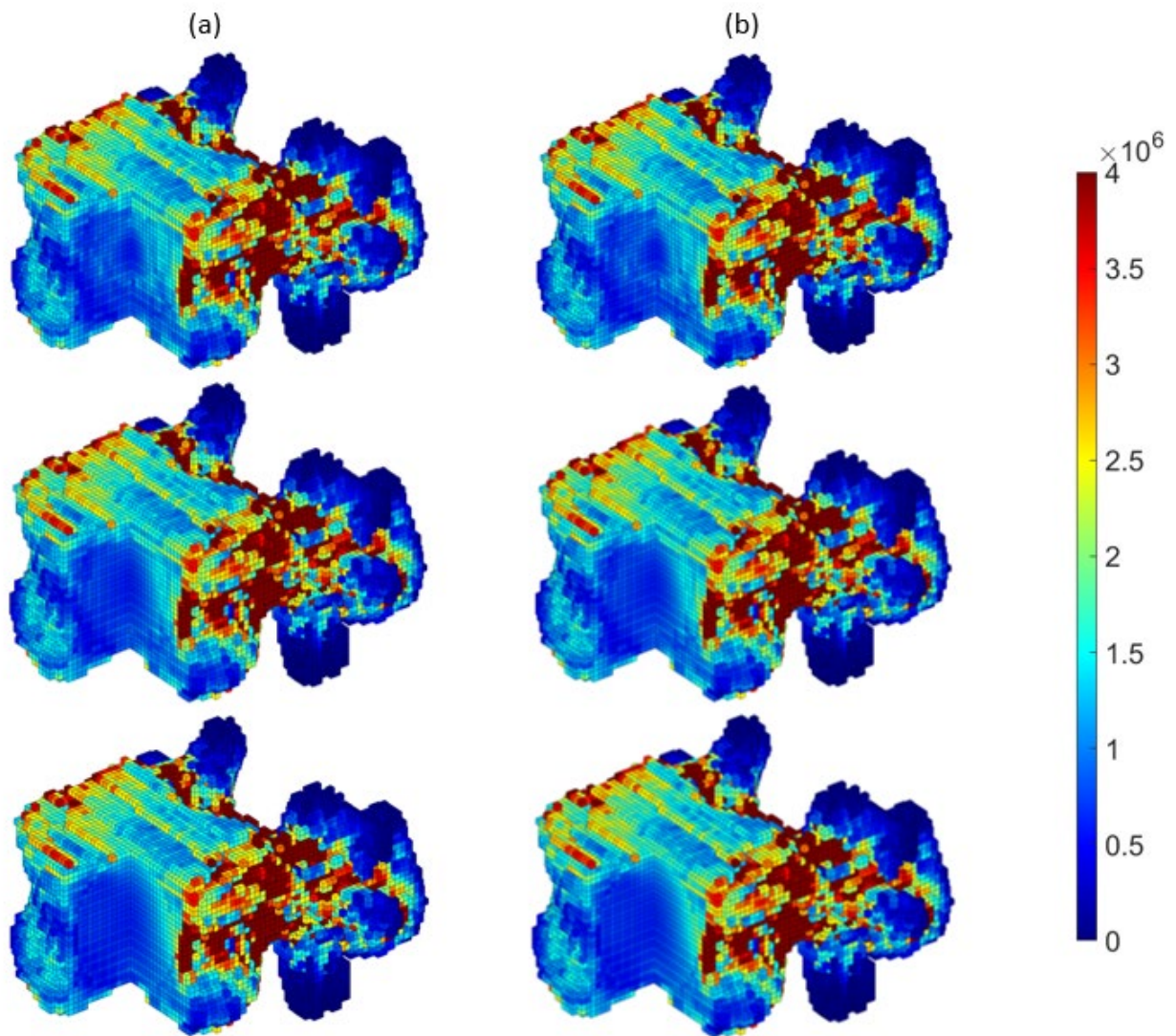


Figura 18. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico de 100 HU con cgFEM(a) y SSL(b), con radios igual a [5.48 9.64 12.97] respectivamente.

A partir de la visualización de las figuras anteriores se puede confirmar la similitud de los resultados obtenidos en los resultados del modelo cgFEM y el SSL, tanto para tumores líticos, como para tumores blásticos. Sin embargo, con el fin de verificar el correcto entrenamiento del modelo SSL y los resultados obtenidos, se debe aplicar nuevamente, el cálculo del error relativo sobre las vértebras calculadas mediante el algoritmo SSL.

Teniendo en cuenta la variedad de resultados obtenidos, se ha decidido aplicar el cálculo del error relativo únicamente sobre las vértebras cuyos tumores presenten el mayor tamaño posible. Esta selección se justifica por la aparición de un mayor cambio estructural en estas vértebras, causado por un mayor tamaño del tumor en su cuerpo principal.

Al igual que en el caso anterior, las zonas establecidas para la operación son los puntos donde se concentran las mayores tensiones de Von Mises, las cuales están directamente relacionadas con la fractura de la vértebra, y el punto de mayor error relativo del cuerpo de esta misma, el cual nos permiten comprobar la existencia de resultados erróneos que impliquen el mal entrenamiento de la SSL.

Establecidos los puntos sobre los que se calcula el error relativo, los resultados obtenidos para el caso del tumor blástico son de un  $\Delta\sigma_{VM}^{rel} = 1.04 \cdot 10^{-9}$ , para el punto con mayores tensiones de Von Mises, y  $\Delta\sigma_{VM}^{max} = 3.70 \cdot 10^{-7}$  para el punto con mayor error relativo de la vértebra.

Por otro lado, los resultados correspondientes al tumor lítico son  $\Delta\sigma_{VM}^{rel} = 2.05 \cdot 10^{-4}$ , sobre el punto que contiene las mayores tensiones de Von Mises, y  $\Delta\sigma_{VM}^{max} = 0.086$ , en el punto con mayor error relativo.

Como se pudo observar el error relativo, tanto para el tumor blástico como lítico es reducido, sin embargo, este ha aumentado su orden en el punto de mayor error relativo del tumor lítico. Una vez descubierta esta disparidad se decide investigar la causa, encontrando la existencia de un único vóxel de aire aislado que producía una variación elevada en el error relativo.

Teniendo en cuenta de que únicamente se trata de un único vóxel y sus vecinos sí que tienen valores más reducidos de error relativo, se decide obviar este punto y establecer el correcto funcionamiento del modelo entrenado mediante el algoritmo SSL, y un comportamiento consistente de la metodología utilizada con los resultados obtenidos.

### **4.3. Modelo de Variación de todos los parámetros**

El último modelo por crear para el análisis de los resultados del algoritmo SSL, tiene en cuenta los 5 parámetros definidos para la creación del tumor.

Este nuevo modelo permite la obtención del comportamiento estructural de la vértebra afectada por un tumor, de cualquier tamaño, densidad y posición, siempre que se encuentre dentro de los límites establecidos para el entrenamiento del modelo.

Los valores de los parámetros utilizados para el entrenamiento del modelo se ven reflejados en la Tabla 2, en la cual se podrá observar el entrenamiento de 2 modelos diferentes, uno enfocado en los tumores de naturaleza blásticas y otro en los tumores líticos.

Tabla 2. Valores límite de los parámetros establecidos para el entrenamiento del modelo reducido que presenta una variación en todos sus parámetros de creación del tumor

	<b>Tumor Blástico</b>	<b>Tumor Lítico</b>
$R [mm]$	[3.5-7.5]	[3.5-7.5]
$\Upsilon_{0,t}[HU]$	[850-1500]	[20-200]
$x_t [mm]$	[47.4-59.7]	[47.4-59.7]
$y_t [mm]$	[62.3-74.6]	[62.3-74.6]
$z_t [mm]$	[61.2-73.1]	[61.2-73.1]

Establecidos los rangos de los parámetros a utilizar en ambos entrenamientos del modelo, se procede a aplicar el algoritmo SSL, en el cual cada entrenamiento de los modelos ha necesitado de un total de 7763 puntos de evaluación para la simulación del tumor blástico y lítico sobre la vértebra afectada, debido a la utilización de todos los parámetros definidos.

Los parámetros utilizados para los diferentes modelos a verificar el algoritmo SSL son los establecidos en la Tabla 3. Estos parámetros han sido seleccionados teniendo en cuenta 3 diferentes disposiciones diferentes sobre la vértebra, sobre la cual varios parámetros alcanzaran sus valores límites para comprobar la generación correcta del modelo.

Tabla 3. Valores de los parámetros utilizados para la comprobación de la correcta generación del modelo por el algoritmo SSL

	<b>Tumor Blástico</b>			<b>Tumor Lítico</b>		
	Vértebra 1	Vértebra 2	Vértebra 3	Vértebra 1	Vértebra 2	Vértebra 3
$R [mm]$	3.90	5.70	7.30	3.90	5.70	7.30
$\Upsilon_{0,t}[HU]$	860.0	1205.3	1456.8	33.9	98.7	189.3
$x_t [mm]$	47.7	57.9	51.6	47.7	57.9	51.6
$y_t [mm]$	72.9	66.2	63.8	72.9	66.2	63.8
$z_t [mm]$	68.6	62.9	67.4	68.6	62.9	67.4

Posteriormente, una vez obtenidos los resultados de los modelos creados con los anteriores parámetros, se procede a comparar las tensiones de Von Mises de estos mismos con sus homólogos obtenidos mediante el cgFEM, con el fin de comprobar la precisión de los resultados obtenidos mediante el modelo SSL.



En la Figura 19 se puede observar los resultados obtenidos de las tensiones de Von Mises para el caso del tumor blástico y su comparación con los resultados originales del cgFEM, teniendo en cuenta la existencia de un cambio de posición, densidad y tamaño entre cada uno de los tumores utilizados.

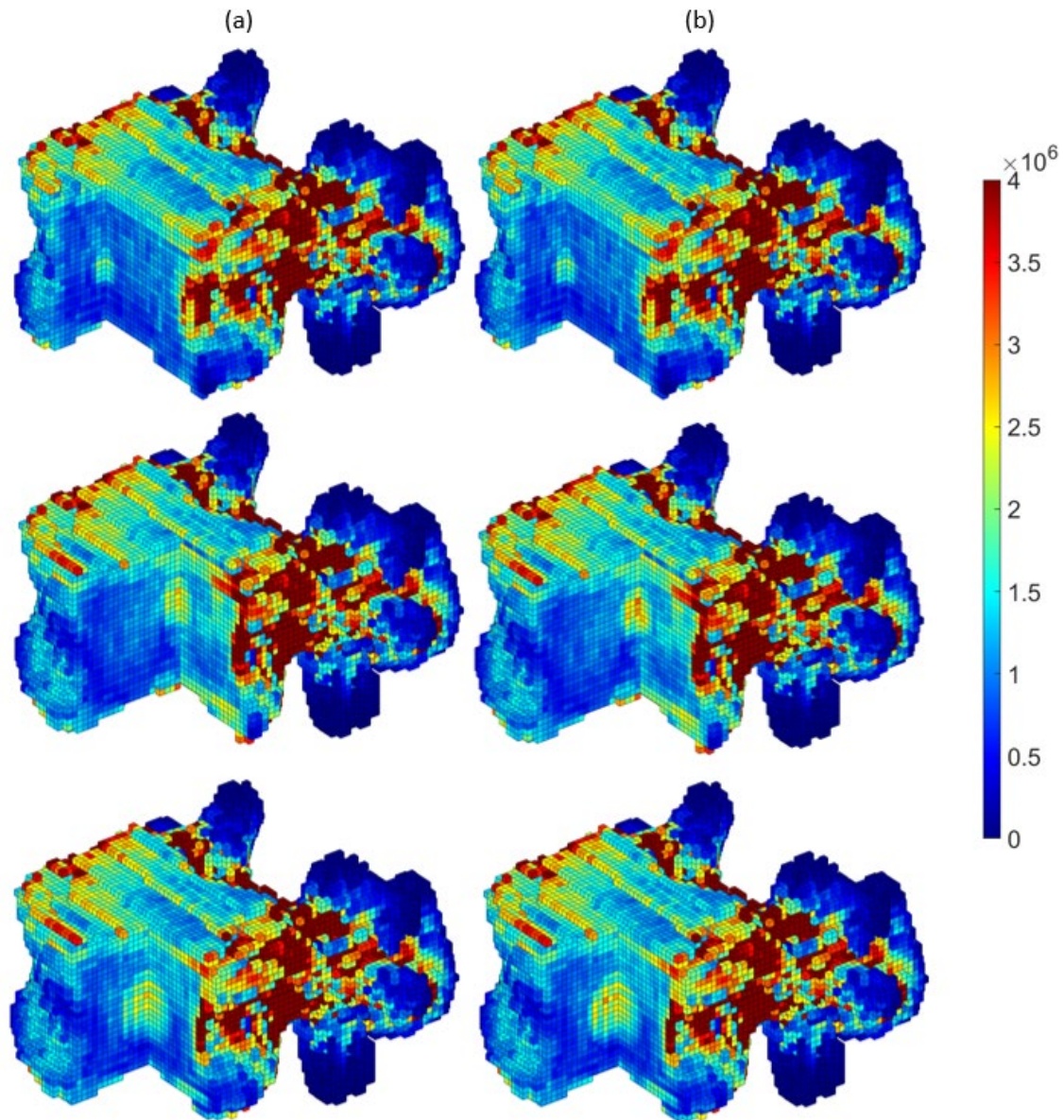


Figura 19. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor blástico, variando todos los parámetros del modelo. Modelo cgFEM (a) Modelo SSL (b)

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos de la representación de las tensiones de Von Mises para tumores blásticos, se puede observar una alta similitud entre los resultados de ambos modelos utilizados. Sin embargo, al igual que en los casos anteriores, la verificación de los resultados del modelo SSL se realiza mediante el cálculo del error relativo.

Este cálculo se aplica sobre cada una de los resultados anteriormente evaluados con cgFEM y SSL, centrándonos en los puntos que están sometidos a mayores tensiones de Von Mises y los que presenten el mayor error relativo, los cuales permiten justificar la correcta construcción del modelo SSL.

En la Tabla 4 se pueden observar los resultados del cálculo del error relativo para cada una de las comparaciones de los modelos cgFEM y SSL, de la vértebra con distintos tumores presentada anteriormente.

*Tabla 4. Error relativo de las máximas tensiones de Von Mises, y máximo error relativo de los modelos cgFEM y SSL, para un tumor blástico*

	$\Delta\sigma_{VM}^{rel}$	$\Delta\sigma_{VM}^{max}$
Vértebra 1	$1.48 \cdot 10^{-5}$	0.224
Vértebra 2	$7.17 \cdot 10^{-5}$	0.302
Vértebra 3	$1.36 \cdot 10^{-4}$	0.310

A partir de la anterior tabla se puede observar la obtención de valores reducidos de error relativo, por la comparación de las máximas tensiones de Von Mises, demostrando la consistencia del modelo SSL en los puntos más críticos de la vértebra.

Se puede observar también que el máximo error relativo obtenido en cada una de las vértebras supera los valores obtenidos en los anteriores modelos entrenados con la SSL. Esta situación se da en los vóxeles donde la tensión de Von Mises es muy reducida, produciendo que cualquier error en el cálculo de las tensiones pueda llegar a dar valores muy elevados del error relativo.

Una vez finalizado el análisis de la metástasis de naturaleza blástica, se procede de igual manera para el caso lítico, calculando las tensiones de Von Mises de los modelos cgFEM y SSL, y comparando los resultados obtenidos.

En la Figura 20 se pueden observar los resultados obtenidos de la creación de los tumores líticos, mediante los dos modelos a nuestra disposición y teniendo en cuenta los parámetros establecidos en la Tabla 3.

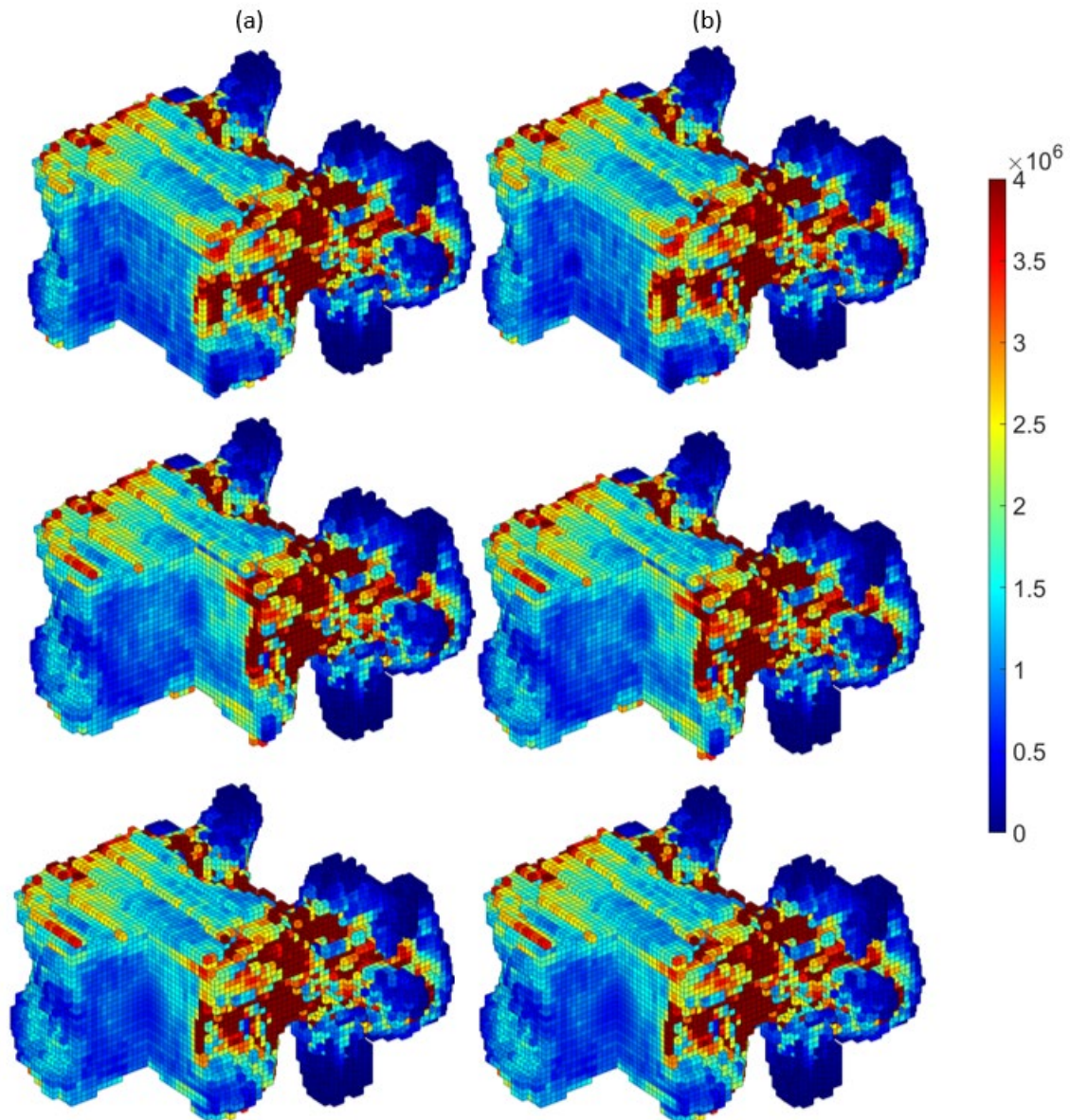


Figura 20. Comparación de las tensiones de Von Mises (Pa) obtenidas para un tumor lítico, variando todos los parámetros del modelo. Modelo cgFEM (a) Modelo SSL (b)

Como se puede observar en la figura anterior, al igual que en el caso blástico, los resultados obtenidos de las tensiones de Von Mises resultan ser muy similares entre el modelo cgFEM y SSL. No obstante, de igual manera se decide aplicar sobre estos el mismo cálculo del error relativo utilizado en anteriores análisis.

Similarmente a los análisis anteriores, el cálculo del error relativo se aplica sobre las zonas con mayores tensiones de Von Mises, ya que son un factor importante a la hora de ubicar los posibles puntos de la rotura del hueso, y se calcula el máximo error relativo presente en la vértebra, con el fin de comprobar los resultados del modelo SSL.

En la Tabla 5 se pueden observar los resultados obtenidos del cálculo del error relativo para las dos zonas establecidas, utilizando los modelos cgFEM y SSL, de las vértebras afectadas por tumores de naturaleza lítica.

*Tabla 5. Error relativo de las máximas tensiones de Von Mises, y máximo error relativo de los modelos cgFEM y SSL, para un tumor lítica*

	$\Delta\sigma_{VM}^{rel}$	$\Delta\sigma_{VM}^{max}$
Vértebra 1	$3.77 \cdot 10^{-5}$	0.126
Vértebra 2	$7.51 \cdot 10^{-6}$	0.146
Vértebra 3	$1.06 \cdot 10^{-4}$	0.136

Al igual que en el caso del tumor de naturaleza blástica, los resultados del error relativo de los modelos cgFEM y SSL son muy reducidos a la hora de comparar los puntos que contienen las máximas tensiones del modelo.

Así mismo, se observa que los tumores líticos también presentan valores del error relativo máximo superiores a los modelos anteriores, sin embargo, al igual que en el caso blástico la causa de su aparición son las discrepancias de valores en vóxeles de reducidas tensiones. Sin embargo, con el fin de observar si estos puntos resultan clave en el fallo de la vértebra, en el siguiente apartado se estudian los coeficientes de seguridad de estos vóxeles.

## **5. Aplicación del criterio de fallo**

Una vez establecida la metodología para la obtención del comportamiento estructural de una vértebra afectada por un tumor mediante el uso del algoritmo SSL, se procede a comprobar la posible fractura que pueda ocurrir sobre estas por la acción tumor metastásico en su cuerpo principal.

La predicción de la fractura de la vértebra se realiza mediante el uso de un criterio de fallo comentado en apartados anteriores. Este criterio de fallo resulta ser el criterio de Von Mises-Hencky, ecuación (8), el cual como se ha comentado anteriormente se ha seleccionado gracias a su simplicidad de aplicación y la obtención de una mayor fiabilidad en los resultados de los modelos, a pesar de tener en cuenta la utilización de tensiones de compresión y tracción iguales en el cálculo.

El criterio de fractura se aplica sobre los modelos creados en el anterior apartado, permitiendo obtener también el factor de seguridad de los puntos más problemáticos de los modelos.

## 5.1. Criterio de fallo sobre el modelo de Variación de la densidad del tumor

El primer modelo sobre el cual se aplica el criterio de fallo de Von Mises-Hencky, es el modelo entrenado donde el único parámetro que varía para la definición del tumor es la densidad de este, manteniendo igual la posición y el tamaño en todo momento.

Así mismo, con el fin de continuar los análisis realizados sobre el modelo en apartados anteriores, se ha determinado que los parámetros a utilizar serán los mismos que los empleados en el apartado 4.1 Modelo de Variación de la densidad del tumor.

En total se ha decidido utilizar cuatro densidades diferentes, dos blásticas y dos líticas, para poder observar cómo afectan el factor de seguridad del criterio de fallo, siendo estas [50.68, 267.4] HU, para el caso lítico, y [876.3, 1338.7], para el caso blástico.

En la Figura 21 y en la Figura 22 se pueden observar los resultados obtenidos de los factores de seguridad, tanto para los tumores blásticos como líticos, además de poder comparar estos resultados con las tensiones de Von Mises originales, con el fin de identificar mejor las zonas con factores de seguridad reducidos.

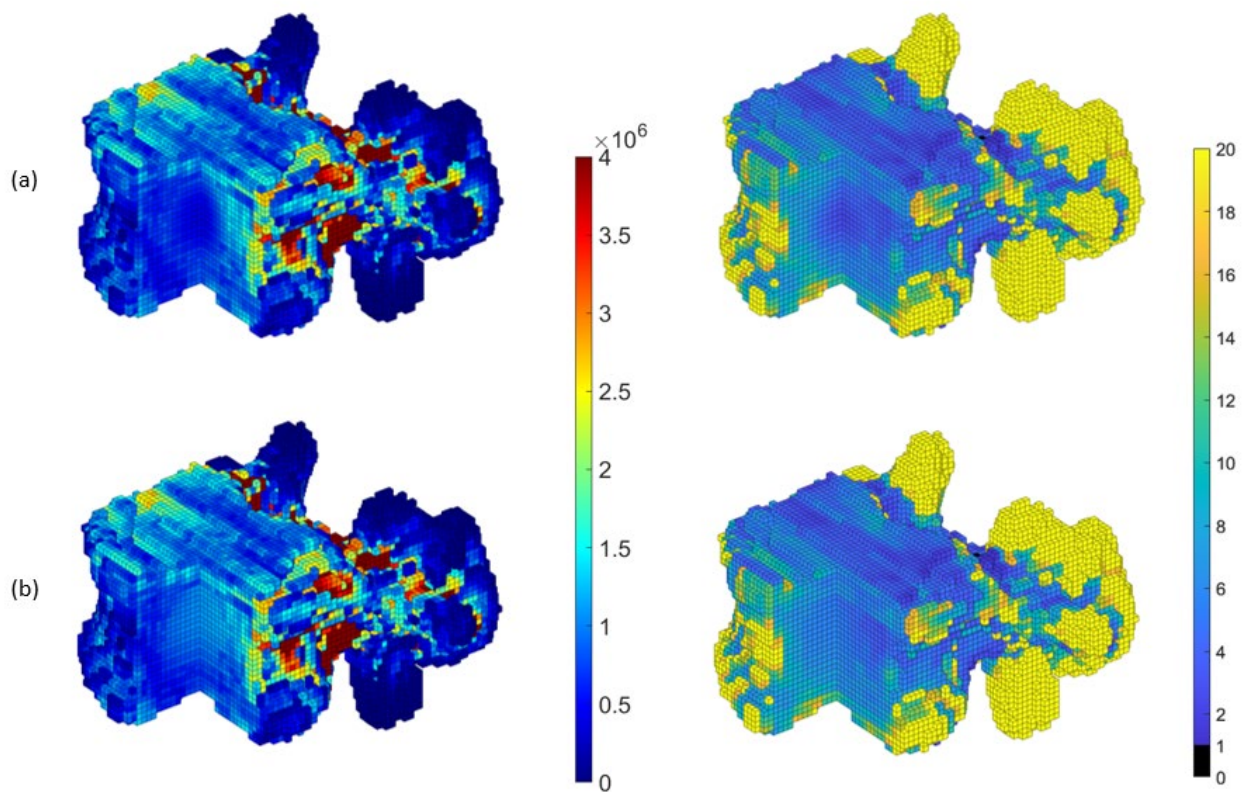


Figura 21. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad obtenidos para dos tumores líticos, (a) HU 50.68 (b) HU 267.4

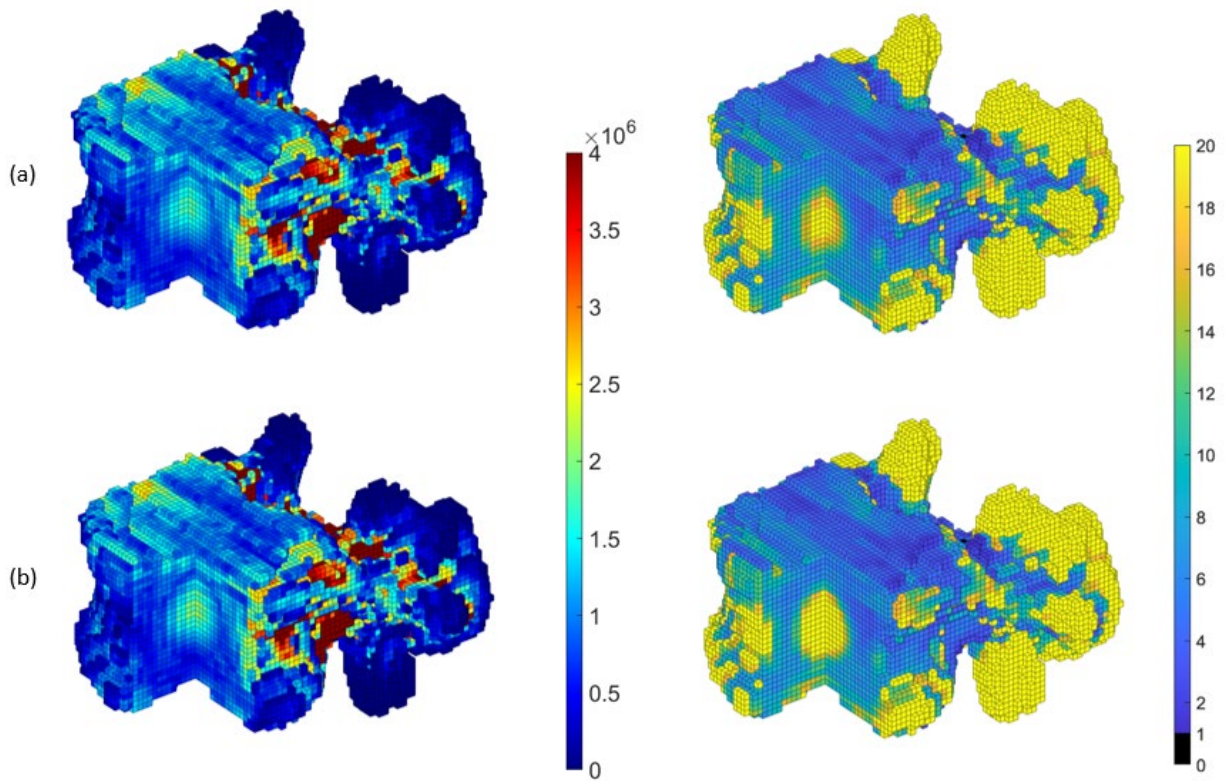


Figura 22. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad obtenidos para dos tumores blásticos, (a) HU 876.3 (b) HU 1338.7

A partir de las figuras anteriores se puede observar una gran influencia de los valores HU del tumor en el coeficiente de seguridad calculado, debido a su importancia en el cálculo del Módulo de Young, ecuaciones (1) a la (4), y al mismo tiempo la variación de las tensiones principales utilizadas para el cálculo de las tensiones críticas de fallo, ecuación (10).

En el caso de los tumores líticos, la disminución de los valores HU de la zona de la metástasis supone una reducción de los valores del coeficiente de seguridad de la zona afectada, que será tanto mayor cuanto mayor sea la diferencia con los valores originales de densidad.

Por otro lado, en el caso de los tumores blásticos, el aumento de los valores de HU, aumenta los coeficientes de seguridad en la zona afectada, ya que esto supone un aumento en la densidad del hueso de la vértebra en la zona metastásica y una rigidización de la misma, la cual puede llegar a producir la fractura frágil del conjunto debida a la reabsorción del hueso alrededor del tumor.

Se debe comentar que el criterio de fallo utilizado para el tumor también ha sido el de Von Mises-Hencky, debido a la falta de datos, y por lo tanto no se puede asegurar completamente su aplicabilidad real en la zona.

Finalmente, con el fin de asegurar que los resultados obtenidos mediante la aplicación del criterio de Von Mises-Hencky sobre el algoritmo SSL son correctos, se ha decidido compararlos con sus homólogos extraídos mediante la aplicación del cgFEM. La comparación de los resultados se realiza mediante la creación de histogramas que contendrán los resultados del coeficiente de seguridad de los casos calculados con la SSL junto con los de cgFEM, además del cálculo del error relativo de la diferencia de ambos resultados. La ecuación utilizada para el cálculo del error relativo es la siguiente:

$$\Delta X_f^{rel} = \frac{X_f^{cgFEM} - X_f^{SSL}}{X_f^{cgFEM}} \quad (16)$$

En la Figura 23 y en la Figura 24 se pueden observar los resultados de los coeficientes de seguridad de Von Mises-Hencky obtenidos en el modelo SSL y cgFEM, además, de los resultados obtenidos del cálculo del error relativo, mediante la comparación de los resultados del modelo cgFEM, con el modelo creado con el algoritmo SSL.

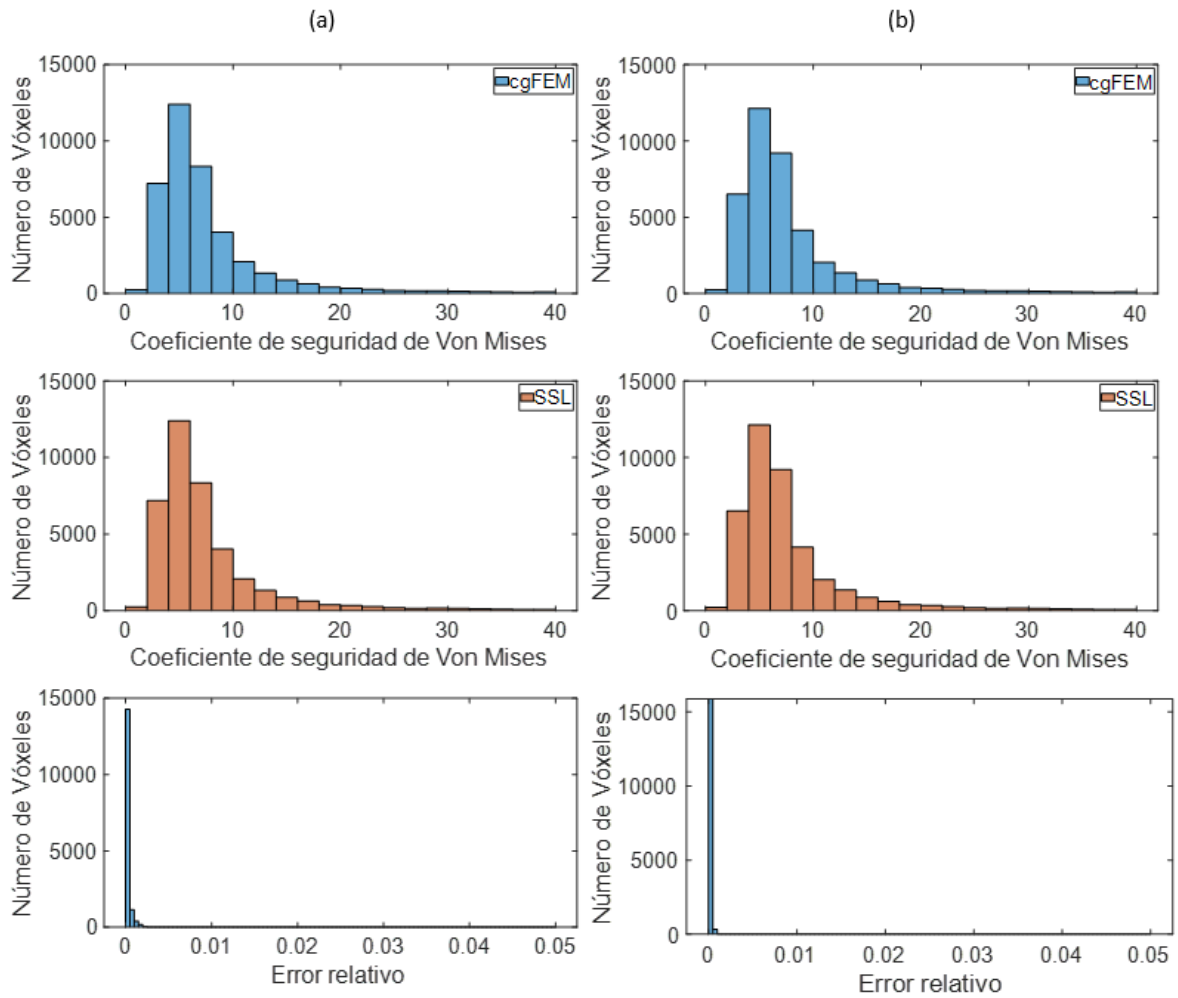


Figura 23. Histogramas que representan la comparación de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico de 50.68 HU (a) y de 267.4 HU (b)



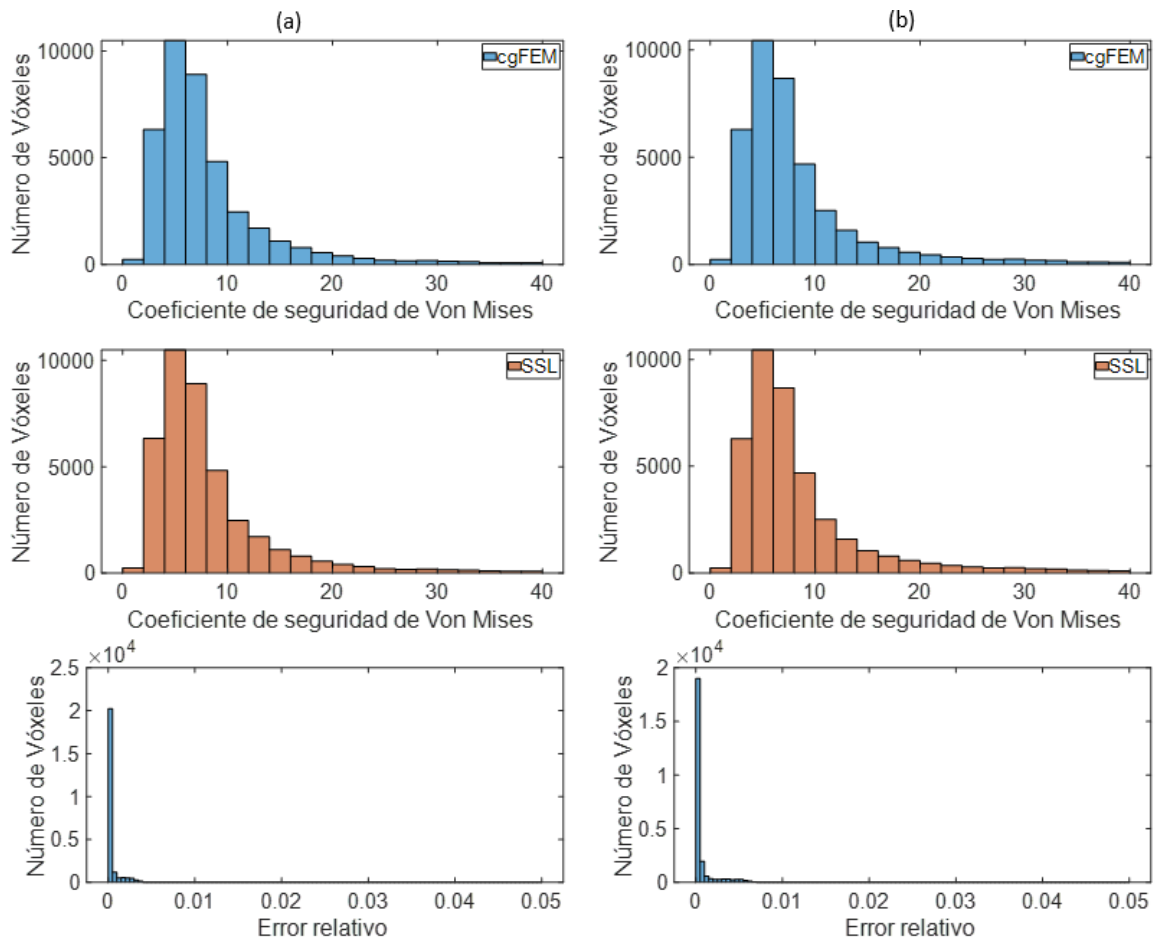


Figura 24. Histogramas que representan la comparación de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico de 876.3 HU (a) y de 1338.7 HU (b)

Gracias a las figuras anteriores, se pueden obtener una serie de conclusiones de los resultados obtenidos con la aplicación del criterio de fallo de Von Mises-Hencky en los modelos obtenidos por cgFEM y el algoritmo SSL.

Entre ellas, se señala, gracias a la precisión de los desplazamientos evaluados con el modelo SSL, existe una similitud muy elevada entre el coeficiente de seguridad obtenido con cgFEM y el obtenido con el modelo SSL, además, de un reducido error relativo en este coeficiente, permitiendo así corroborar la precisión de los resultados obtenidos con el modelo SSL.

Sin embargo, como se ha comentado en apartados anteriores, a pesar de las reducidas diferencias entre los resultados obtenidos mediante ambos procedimientos, aún existen vóxeles que contienen valores de error relativo mucho más elevados que el resto. Por esto mismo, se ha decidido comprobar el factor de seguridad en estos puntos, con el fin de observar si estos puntos pudiesen llegar a ser puntos críticos en lo que a la estabilidad estructural de la vértebra se refiere.

En la Tabla 6 se pueden observar resultados de los coeficientes de seguridad, así como los errores relativos máximos de las vértebras, sobre los cuales se han realizado los cálculos.

Tabla 6. Puntos de los errores relativos máximos y sus factores de seguridad, para la primera aplicación del criterio de seguridad

	$\Delta\sigma_{VM}^{max}$	Coef. Seg.
Tumor lítico (50.68HU)	$3.160 \cdot 10^{-2}$	7.8524
Tumor lítico (267.4 HU)	$2.930 \cdot 10^{-2}$	8.0067
Tumor blástico (876.3 HU)	$2.560 \cdot 10^{-2}$	9.4156
Tumor blástico (1338.7 HU)	$2.393 \cdot 10^{-2}$	9.6229

A partir de los resultados obtenidos de los diferentes análisis, se puede observar que, a pesar de los elevados valores de error relativo, los coeficientes de seguridad calculados siguen asegurando la estabilidad estructural del cuerpo de la vértebra, y por lo tanto estos resultados de error relativo no deberían tenerse en cuenta para el fallo de la vértebra.

## 5.2. Criterio de fallo sobre el modelo de Variación del radio del tumor

En este apartado, al igual que el anterior, se aplica el criterio de fallo de Von Mises-Henky sobre un modelo de la vértebra calculado mediante el algoritmo SSL, y sobre el cual el único parámetro que varía es el radio del tumor, manteniendo constantes su densidad y su posición en el cuerpo de la vértebra.

Los parámetros utilizados para la metástasis serán los mismos del apartado Modelo de Variación del radio del tumor, permitiendo la creación de un tumor lítico y blástico, con radios de tamaño [5.48, 9.64, 12.97] mm para el análisis del fallo.

De igual manera que en el apartado anterior, se procederá a calcular los resultados del factor de seguridad y las tensiones de Von Mises de los tumores blásticos y líticos, para cada uno de los radios propuestos. Los resultados se muestran en la Figura 25 y en la Figura 26.

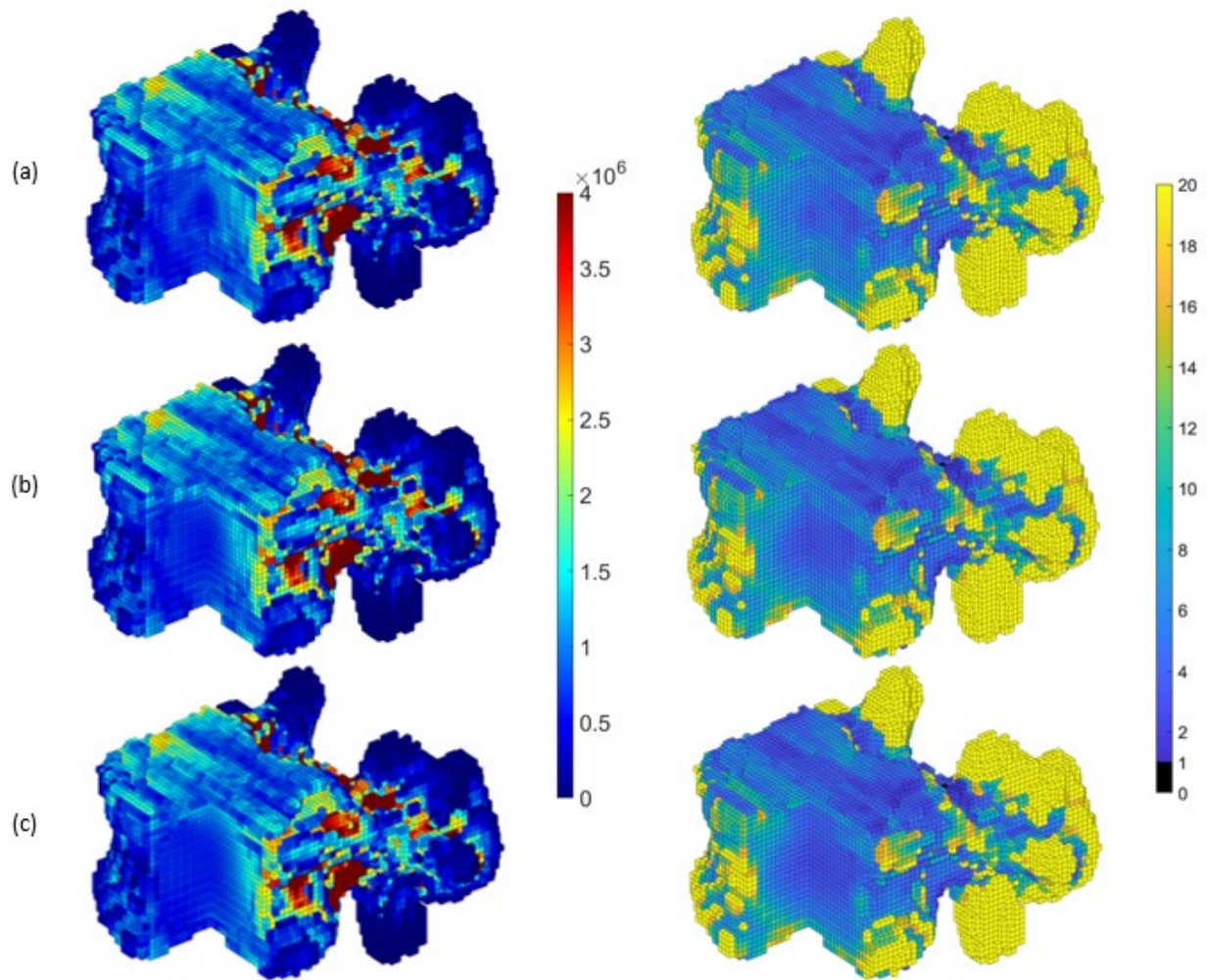


Figura 25. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de un tumor lítico (100 HU) con tres radios distintos, (a) R 5.48, (b) R 6.64 y (c) R 12.97

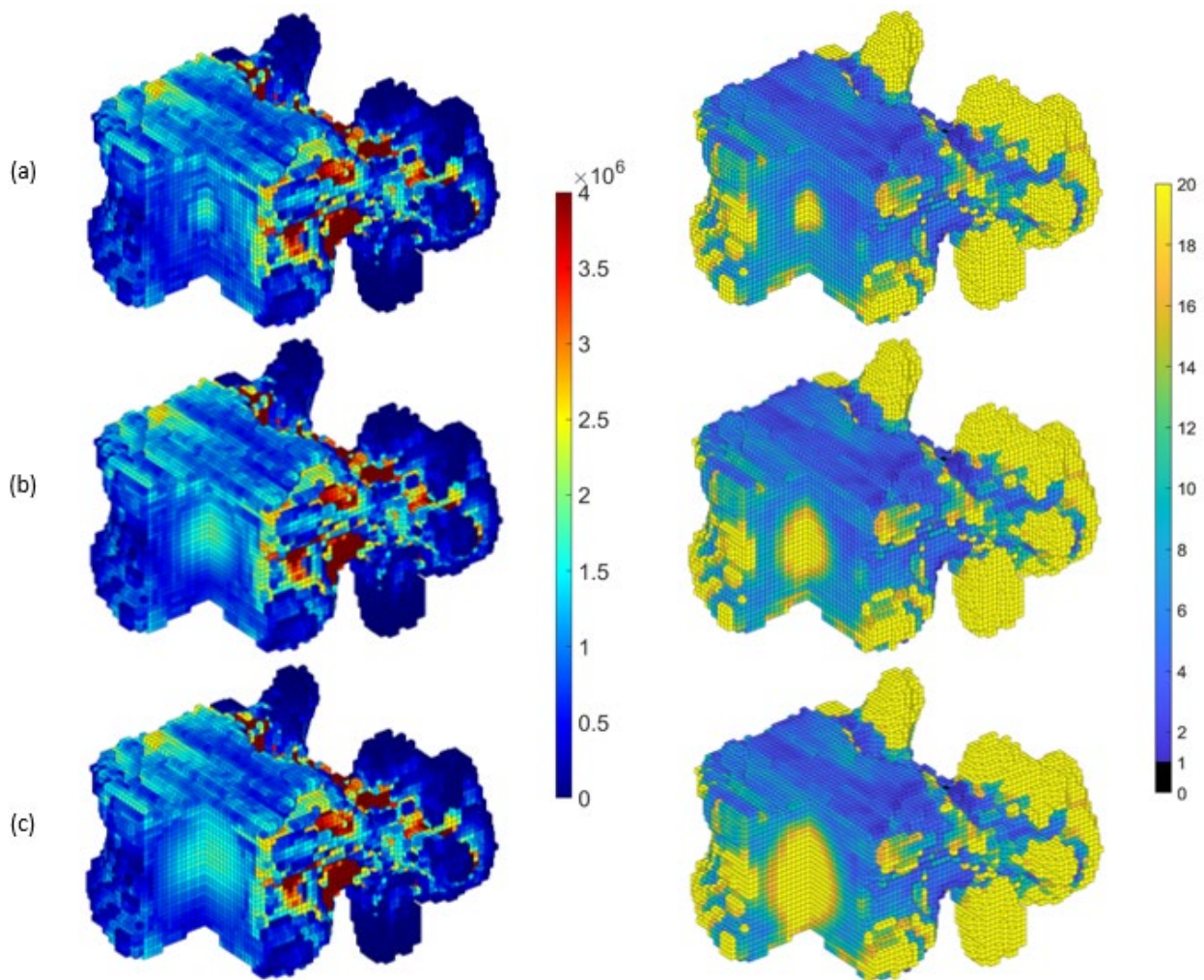


Figura 26. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de un tumor blástico (1000 HU) con tres radios distintos, (a) R 5.48, (b) R 6.64 y (c) R 12.97

A partir de las figuras anteriores, se puede observar una gran influencia del radio del tumor en la evolución del coeficiente de seguridad de la vértebra, tanto para tumores de naturaleza lítica como blástica. El aumento o disminución del radio supone al mismo tiempo la extensión o reducción de la zona a la que la metástasis afecta, produciendo cambios en la vértebra mucho más pronunciados a medida que el tumor aumenta de tamaño.

Establecidos los resultados del criterio de fallo en el algoritmo SSL, se procede a cuantificar la precisión de estos resultados con respecto a los obtenidos cuando se utiliza cgFEM.

En las imágenes desde la Figura 27 a la Figura 30 se observan los resultados de los coeficientes de seguridad de Von Mises-Hencky obtenidos a partir de cgFEM, además del error relativo entre los resultados obtenidos con el modelo SSL y con cgFEM.

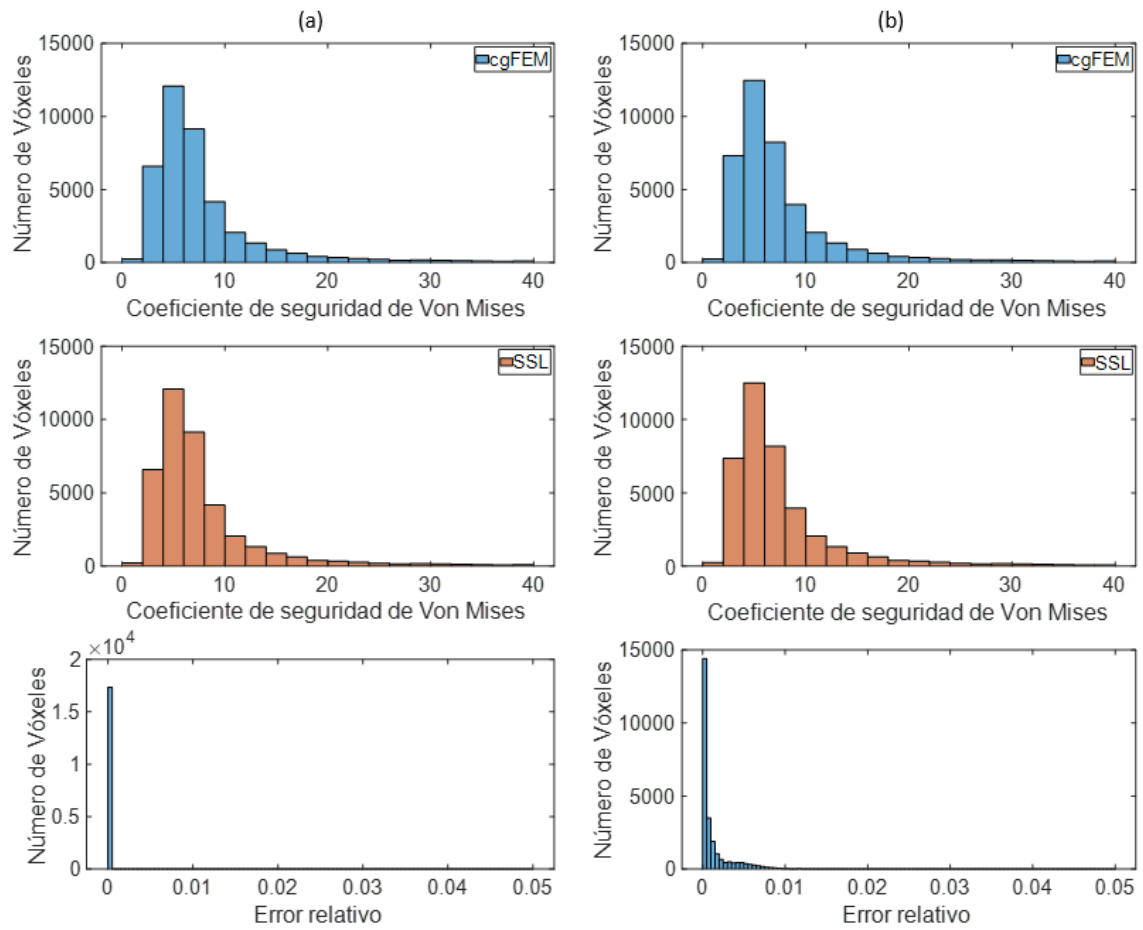


Figura 27. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (100 HU) con dos radios distintos, (a) R 5.48 y (b) R 6.64

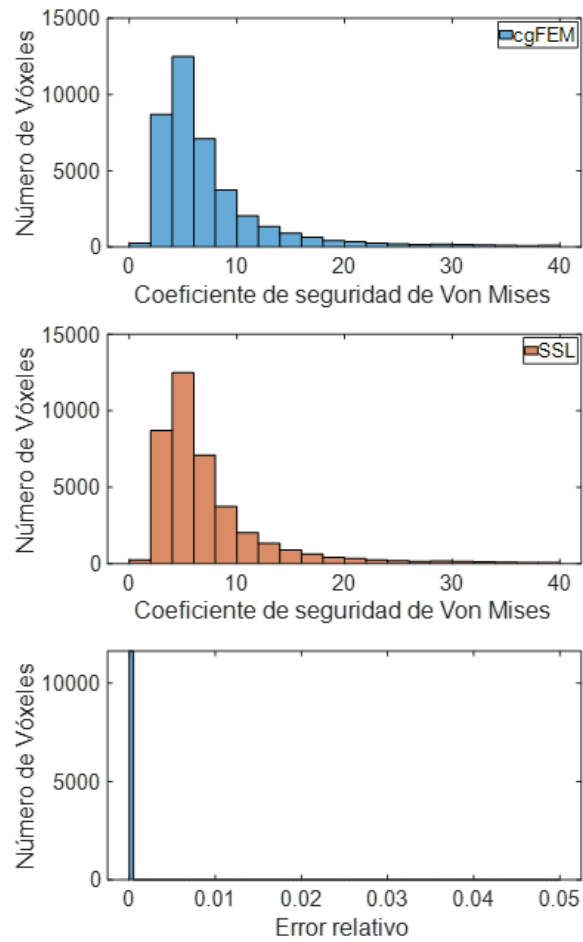


Figura 28. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (100 HU) con radio igual a 12.97

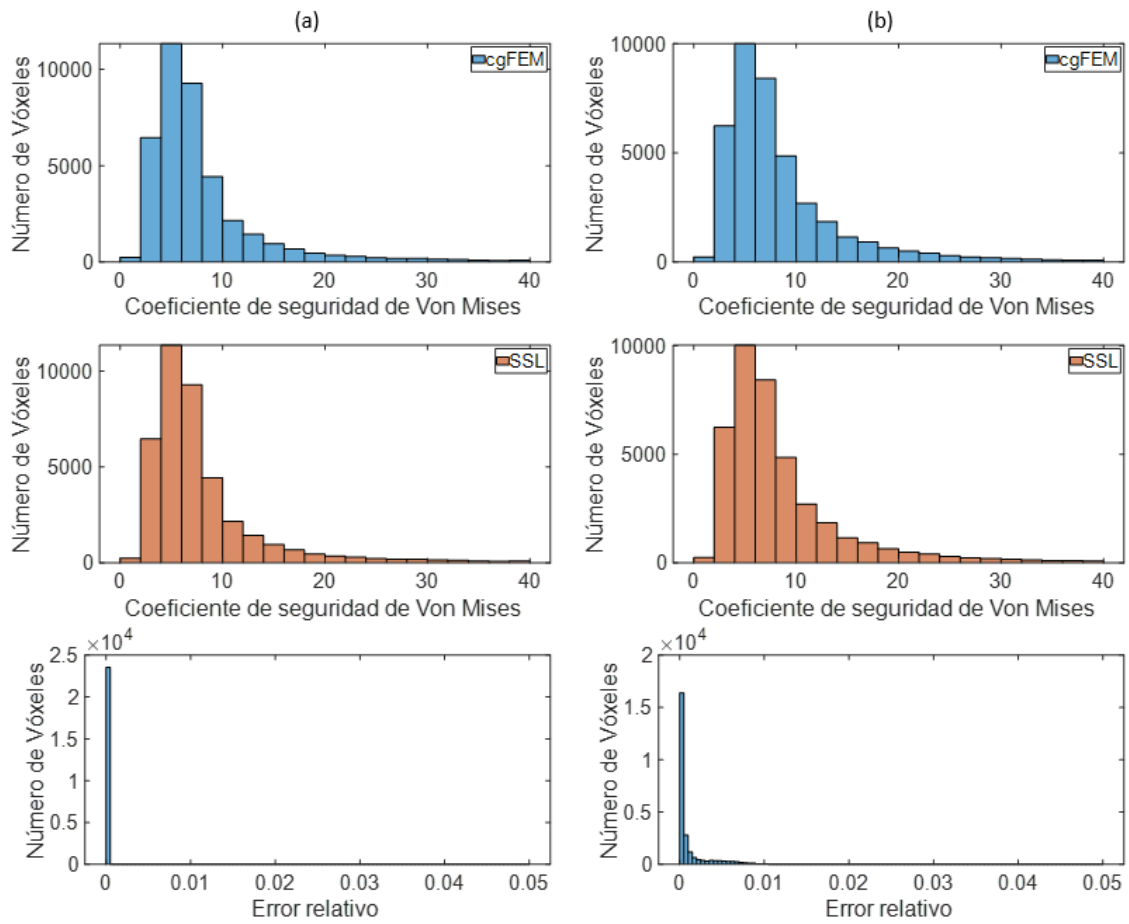


Figura 29. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor blástico (1000 HU) con dos radios distintos, (a) R 5.48 y (b) R 6.64

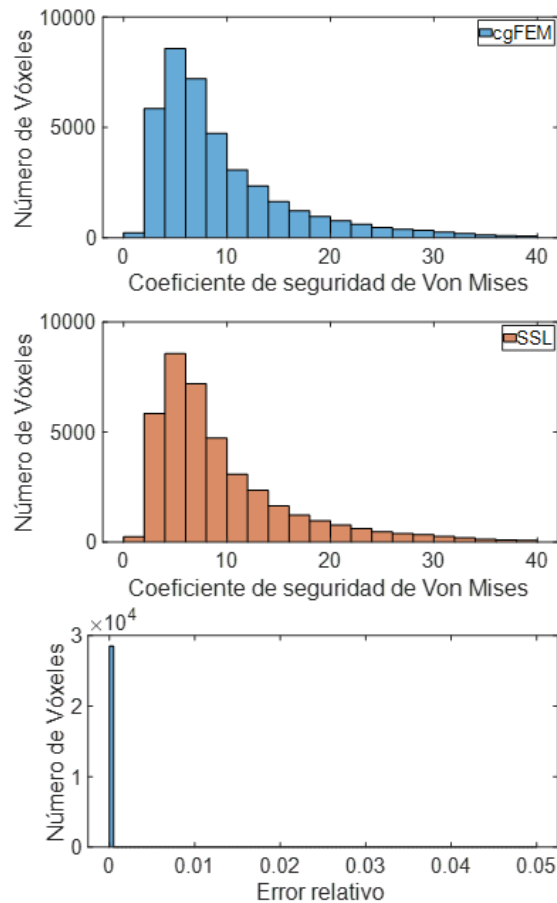


Figura 30. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para un tumor lítico (1000 HU) con radio igual a 12.97

Al igual que en el apartado anterior, los resultados obtenidos en los histogramas de las figuras establecen similitudes elevadas en los coeficientes de seguridad obtenidos por los modelos cgFEM y SSL, además, de errores relativos muy reducidos que no llegan a superar en la mayor parte de los casos el valor de 0,01.

Teniendo en cuenta estos resultados, se puede dar por correcta la aplicación del criterio de seguridad de Von Mises-Hencky sobre el modelo SSL, lo cual facilita y acelera la extracción de posibles fallos estructurales de la vértebra, debido a la aplicación del algoritmo SSL en el proceso.

Finalmente, se ha decidido calcular los factores de seguridad de los vóxeles con mayores errores relativos, al igual que en anteriores comprobaciones del modelo. Esta acción se debe a la necesidad de comprobar posibles fallos en el cálculo del criterio de fallo y evitar así la obtención de puntos críticos falsos.

En la Tabla 7 se pueden observar resultados de los coeficientes de seguridad, así como los errores relativos máximos de las vértebras, sobre los cuales se ha realizado los cálculos.



Tabla 7. Puntos de los errores relativos máximos y sus factores de seguridad, para la segunda aplicación del criterio de seguridad

	$\Delta\sigma_{VM}^{max}$	Coef. Seg.
Tumor lítico (R 5.48 mm)	$9.472 \cdot 10^{-7}$	6.250
Tumor lítico (R 9.64 mm)	$1.020 \cdot 10^{-2}$	5.867
Tumor lítico (R 12.97 mm)	$1.621 \cdot 10^{-5}$	5.017
Tumor blástico (R 5.48 mm)	$2.738 \cdot 10^{-6}$	6.142
Tumor blástico (R 9.64 mm)	$8.700 \cdot 10^{-3}$	8.614
Tumor blástico (R 12.97 mm)	$3.703 \cdot 10^{-7}$	5.620

En la tabla anterior se puede observar que, a pesar de obtener valores de error relativo elevados en varios de los tumores, los valores de los coeficientes de seguridad obtenidos para estos mismos puntos se mantienen elevados y siguen confirmando la estabilidad estructural de la vértebra. Teniendo esto en cuenta, estos puntos se consideran no relevantes para el estudio del fallo estructural, al igual que se había establecido en anteriores comprobaciones.

### 5.3. Criterio de fallo sobre el modelo de Variación de todos los parámetros

Habiendo observado las variaciones que suponen los cambios de las densidades y tamaños de los tumores, individualmente, sobre el coeficiente de seguridad de la vértebra, se procede a aplicar el criterio de fallo de Von Mises-Hencky sobre el último modelo creado en el apartado anterior, el cual presenta variaciones en todos los parámetros de la metástasis.

La aplicación del criterio de fallo sobre este modelo permite observar cómo afectan la variación de varios parámetros al coeficiente de seguridad, además de permitir comprobar las zonas más críticas del cuerpo de la vértebra donde se pueda dar la metástasis.

Teniendo en cuenta la necesidad de utilizar tumores con diferentes características y naturalezas, se ha decidido utilizar los mismos parámetros establecidos en las anteriores comprobaciones de este modelo. Estos parámetros se pueden observar en la Tabla 3, mediante la cual se crearán 3 metástasis óseas de naturaleza blástica y otras 3 de naturaleza lítica, teniendo metástasis de diferentes valores de posicionamiento en el cuerpo de la vértebra, dimensiones y valor de densidad.

Siguiendo el mismo procedimiento utilizado en apartados anteriores, se empezará por el cálculo del factor de seguridad de cada una de las vértebras, además de las tensiones de Von Mises, facilitando así la comparación de resultados y ubicación de las zonas más conflictivas (Figura 31 y Figura 32).

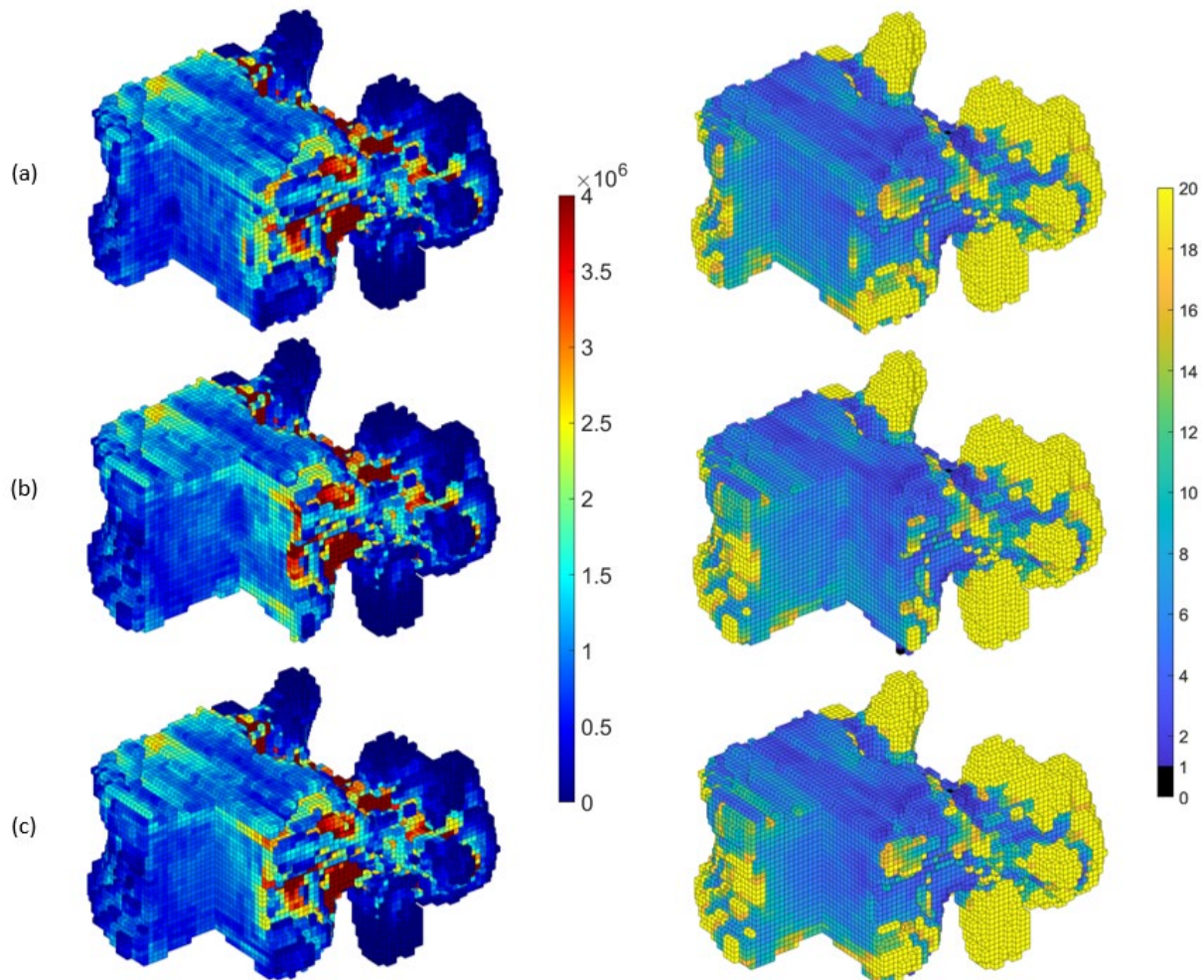


Figura 31. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de tumores líticos, (a) Tumor 1, (b) Tumor 2 y (c) Tumor 3

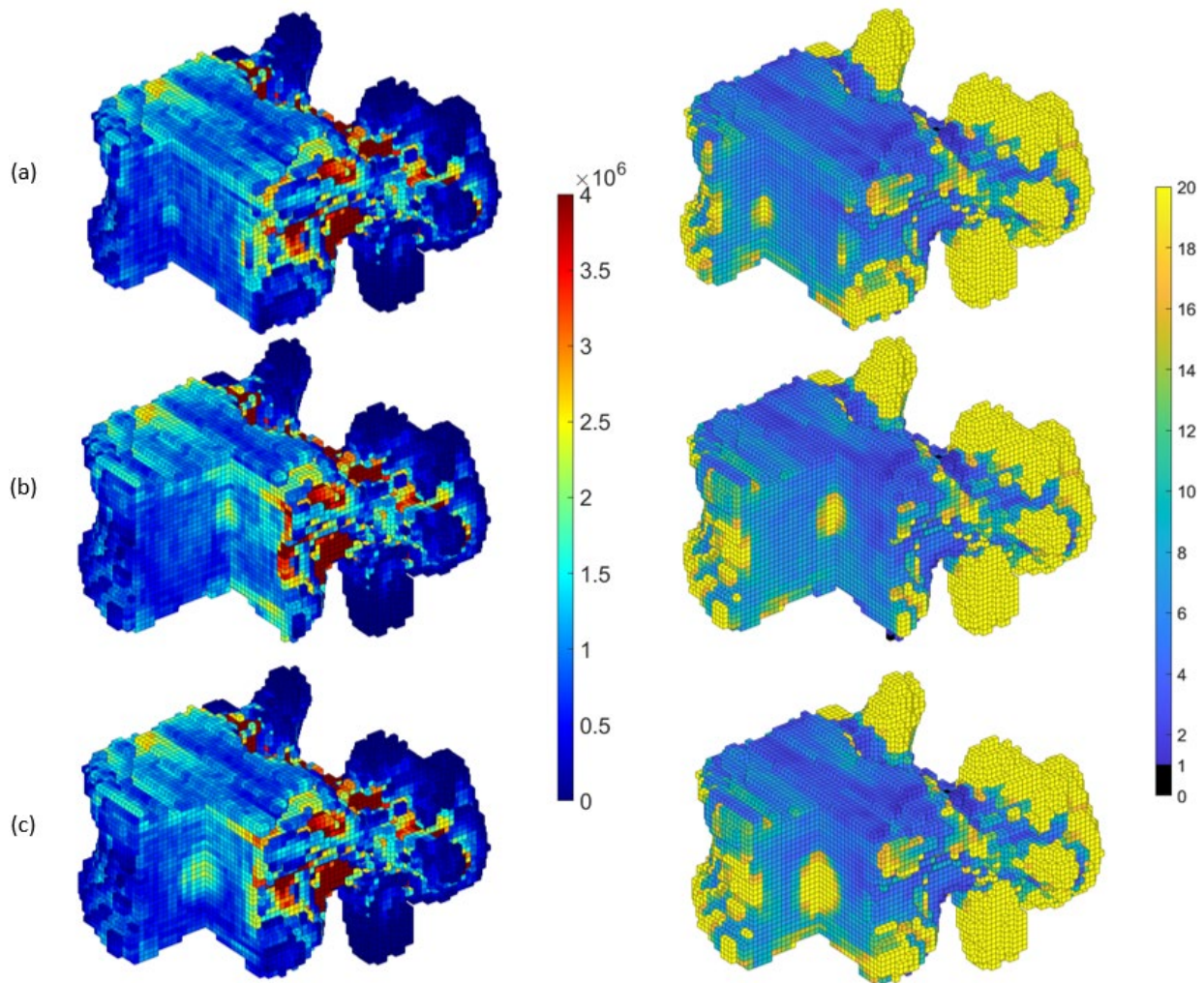


Figura 32. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad de tumores blásticos, (a) Tumor 1, (b) Tumor 2 y (c) Tumor 3

A partir de las imágenes anteriores, se pueden encontrar resultados similares a los obtenidos en los apartados anteriores, relacionados con el comportamiento de la metástasis en el cuerpo de la vértebra.

Sin embargo, la variación de la posición del tumor en la vértebra permite observar que, en el caso de solo afectar al tejido trabecular, el coeficiente de seguridad solo se ve afectado en zona definida de la metástasis, sin llegar a extenderse demasiado al resto del cuerpo de la vértebra. Se ha deducido que esta situación es causada debido a que el tumor afecta únicamente al hueso trabecular, manteniendo intacto el hueso cortical el cual se encarga de mantener la estabilidad estructural de la vértebra.

Por otro lado, al igual que en las anteriores comprobaciones de los modelos, se calcula el error relativo del criterio de Von Mises-Hencky y la comparación del criterio de seguridad de Von Mises-Hencky obtenidos en los modelos SSL y cgFEM.

Las imágenes de la Figura 33 a la Figura 36 muestran los resultados de los coeficientes de seguridad de Von Mises-Hencky obtenidos a partir modelo cgFEM, además, de los resultados obtenidos del cálculo del error relativo de las tensiones.

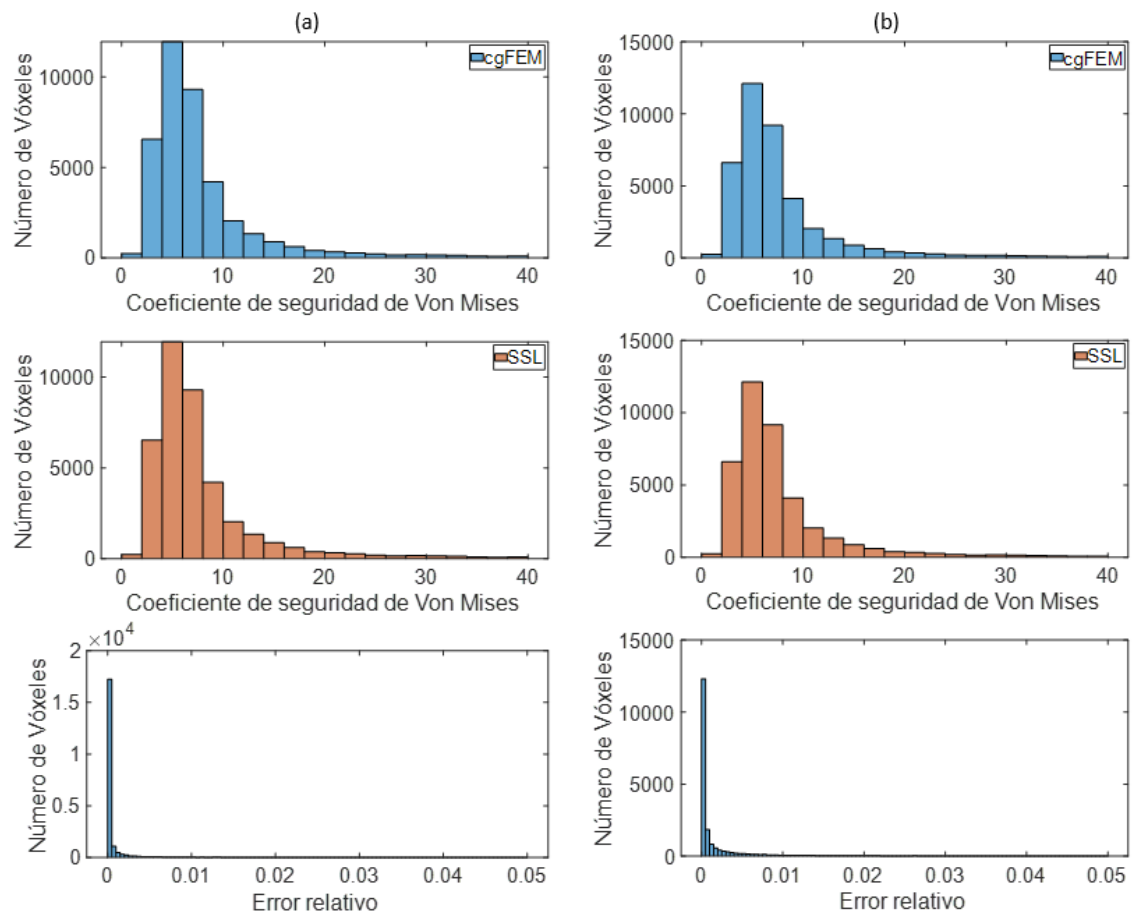


Figura 33. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para varios tumores lógicos, (a) Tumor 1 y (b) Tumor 2

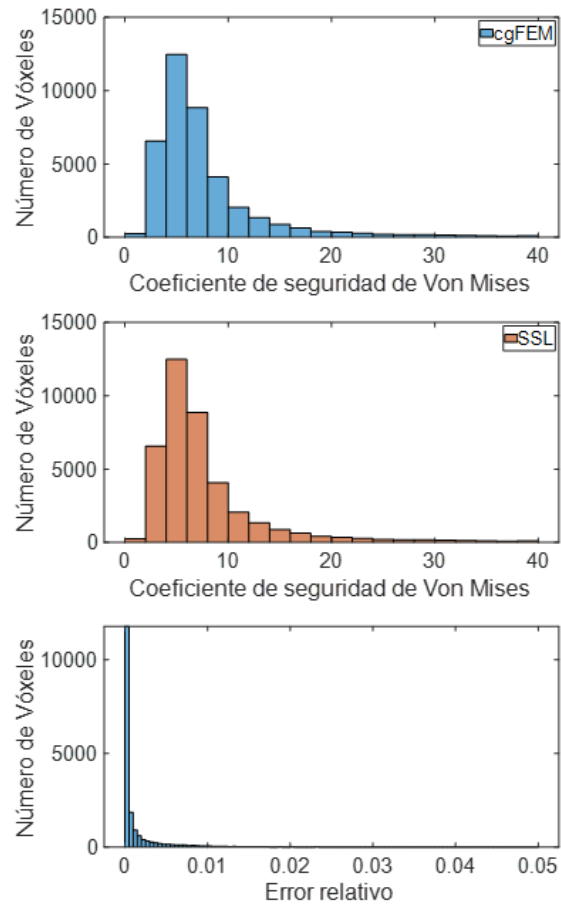


Figura 34. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para el tercer tumor lítico

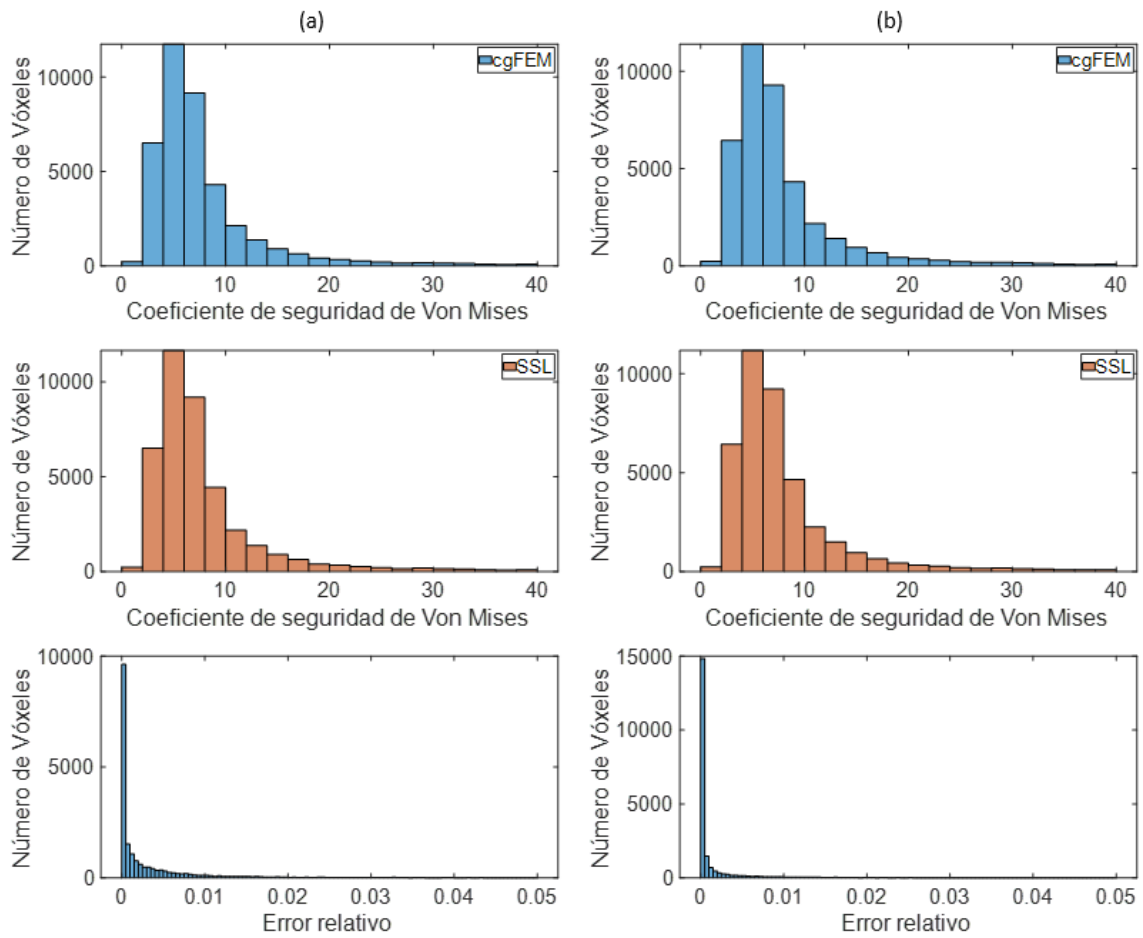


Figura 35. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para varios tumores blásticos, (a) Tumor 1 y (b) Tumor 2

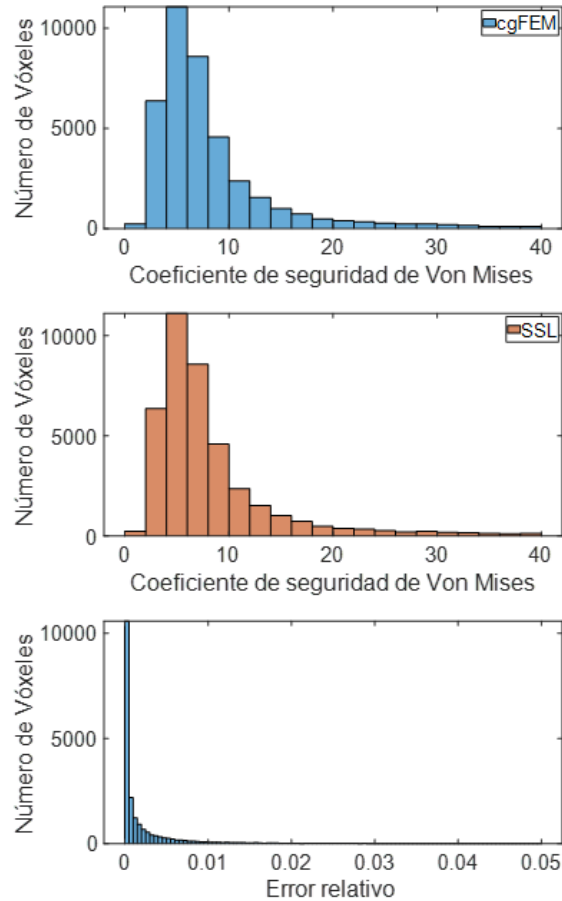


Figura 36. Histogramas de los coeficientes de seguridad de los modelos cgFEM y SSL, y el error relativo para el tercer tumor blástico

De los histogramas obtenidos en las anteriores figuras, se puede observar una gran similitud de los coeficientes de seguridad entre los modelos SSL y cgFEM. Esto queda más claro con la observación del error relativo, el cual no llega a obtener valores muy elevados.

Sin embargo, en los resultados existen varios picos de errores relativos. Por lo tanto, siguiendo los mismos pasos que en anteriores comprobaciones, se procede a calcular el error relativo máximo de cada uno de los casos, junto con su coeficiente de seguridad correspondiente.

Estos cálculos se pueden observar en la Tabla 8, para cada una de los tumores en vértebras que se han considerado.

Tabla 8. Puntos de los errores relativos máximos y sus factores de seguridad, para la tercera aplicación del criterio de seguridad

	$\Delta\sigma_{VM}^{max}$	Coef. Seg.
<i>Tumor lítico 1</i>	$1.267 \cdot 10^{-1}$	4.722
<i>Tumor lítico 2</i>	$1.468 \cdot 10^{-1}$	8.586
<i>Tumor lítico 3</i>	$7.670 \cdot 10^{-2}$	4.804
<i>Tumor blástico 1</i>	$2.241 \cdot 10^{-1}$	26.92
<i>Tumor blástico 2</i>	$3.027 \cdot 10^{-1}$	45.51
<i>Tumor blástico 3</i>	$3.102 \cdot 10^{-1}$	36.55

A partir de los resultados de la tabla anterior, se puede observar la aparición de picos elevados en el cálculo del error relativo. Sin embargo, estos picos se tratan de valores puntuales, y de igual manera que en los casos anteriores han sido causados por diferencias elevadas de los modelos en determinados vóxeles, produciendo un aumento drástico del error relativo en estos puntos.

Sin embargo, a pesar de la aparición de estos picos, estos presentan coeficientes de seguridad elevados, permitiendo confirmar la seguridad de las vértebras y no considerarlos como errores para el estudio del fallo estructural de las vértebras.

#### **5.4. Criterio de fallo sobre el modelo de crecimiento de un Tumor y reposicionamiento del Tumor en la vértebra**

Una vez finalizadas las comprobaciones del criterio de fallo de Von Mises-Hencky sobre los modelos entrenados, se propone la aplicación de este mismo criterio de fallo sobre dos nuevos casos, extraídos de los modelos obtenidos. El primero de estos consiste en la simulación del crecimiento de la metástasis en el cuerpo de la vértebra, mientras que el segundo caso se centrará en el estudio de un mismo tumor reposicionado en varias zonas de la vértebra.

Se debe señalar, que al pretenderse realizar el estudio de integridad estructural de la vértebra mediante el criterio de fallo de Von Mises-Hencky, únicamente se utilizarán modelos de tumores de naturaleza lítica, debido a la singular naturaleza de los tumores blásticos, sobre la que se deberían aplicar modelos específicos de reabsorción de hueso para realizar las simulaciones deseadas.



Los parámetros empleados para el primer caso son los siguientes:

- Densidad  $\gamma_{0,l} = 30$  HU
- Centro del tumor en  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50.0, 65.0, 65.0\}$  mm
- Radios  $R = [3.4 \ 9.8 \ 16.9]$  mm

Por otro lado, los parámetros para el segundo caso utilizan la misma densidad ( $\gamma_{0,l} = 30$  HU), pero tienen un radio de  $R = 7.6$  mm, y sus posiciones son  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{49.8, 64.3, 67.3\}$  mm,  $\{49.8, 58.7, 67.3\}$  mm y  $\{49.8, 52.45, 67.3\}$  mm.

Establecidos los parámetros para los dos distintos casos se procede a calcular las tensiones de Von Mises y a aplicar el criterio de fractura, con el objetivo de observar su efecto en la integridad estructural de la vértebra. Los resultados se pueden observar en las Figura 37 y en la Figura 38.

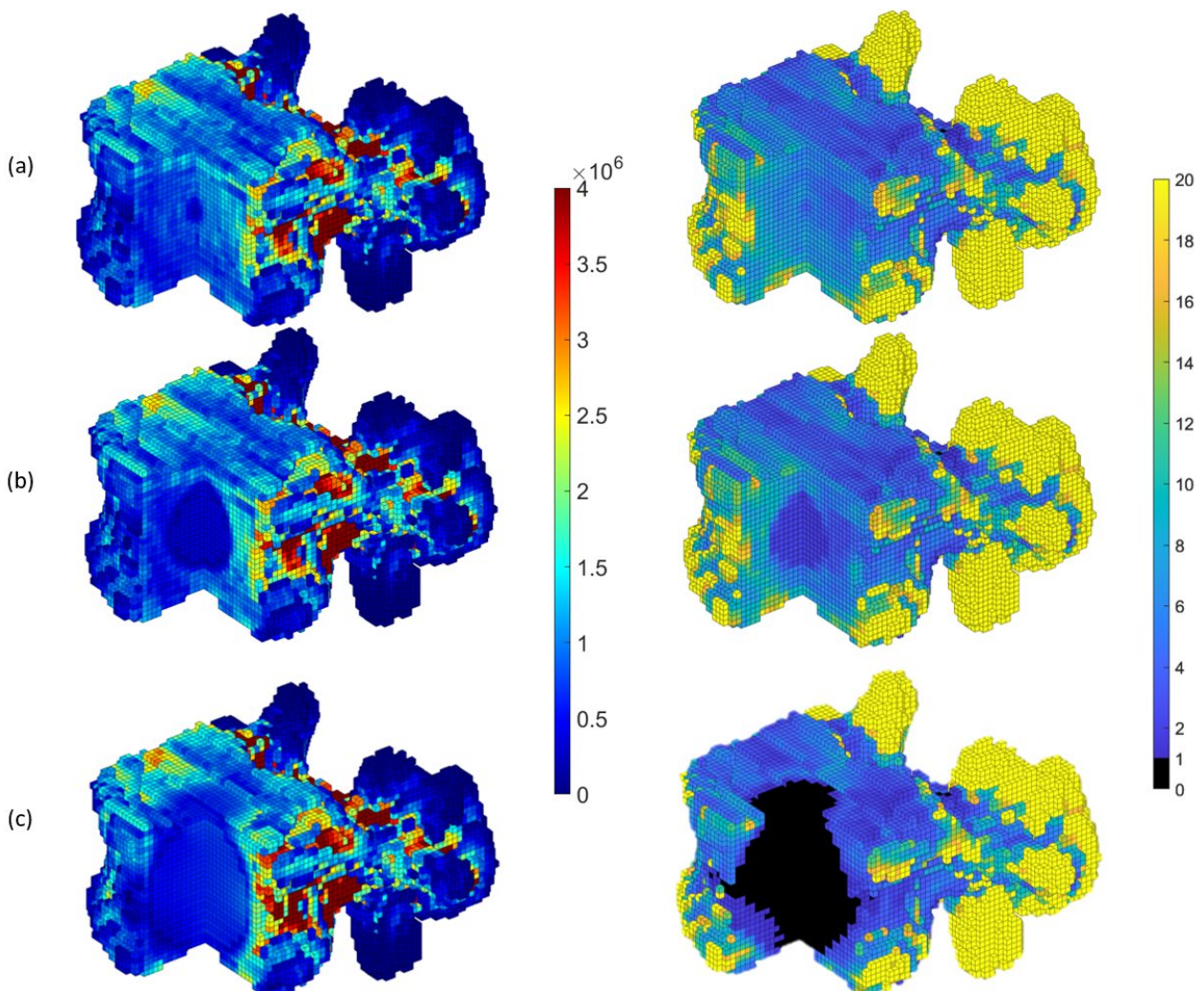


Figura 37. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad del primer caso, (a)  $R = 3.4$ , (b)  $R = 9.8$  y (c)  $R = 16.9$

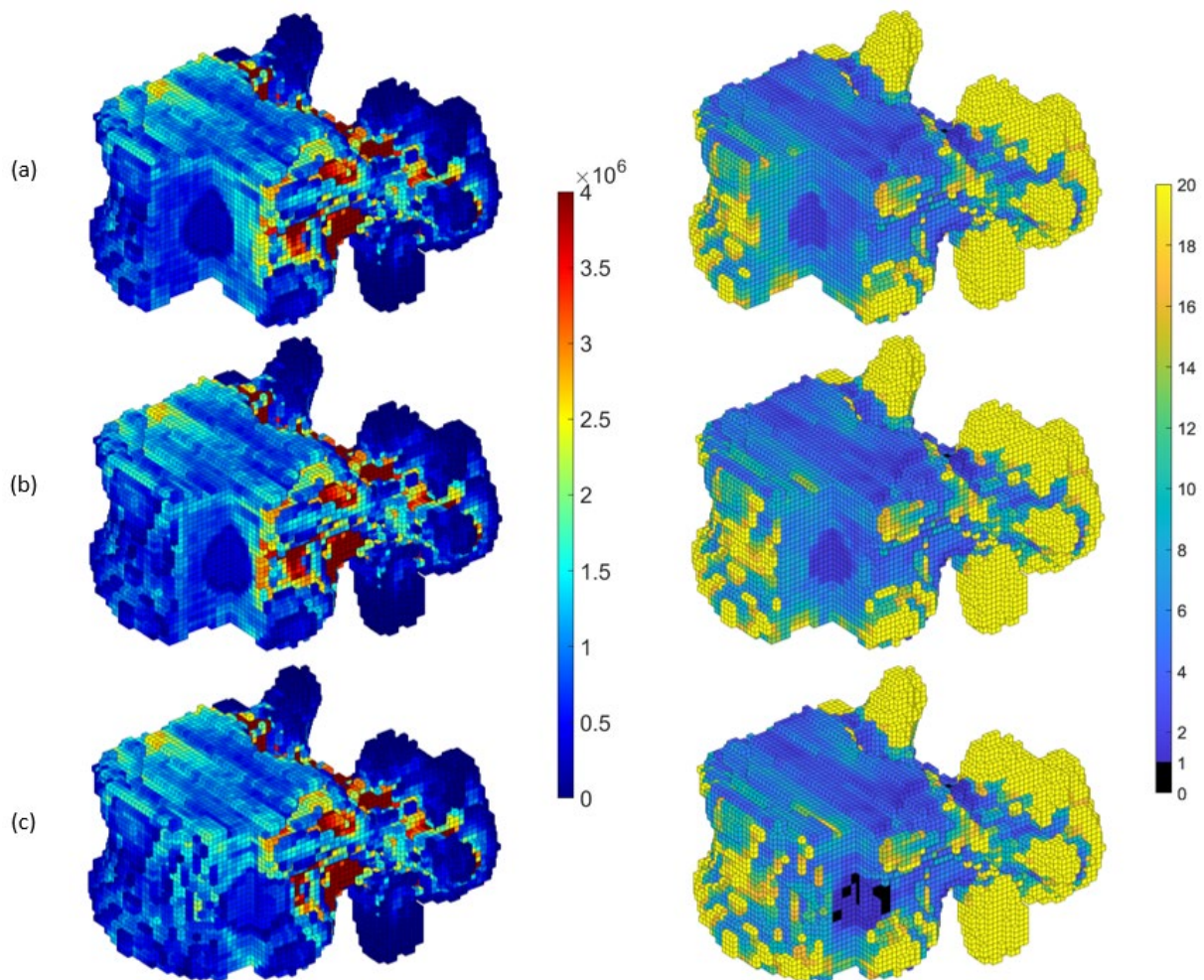


Figura 38. Tensiones de Von Mises (Pa) y coeficientes de seguridad del segundo caso, (a) Posición 1, (b) Posición 2 y (c) Posición 3

A partir de las anteriores figuras se puede ver que una de las causas principales del fallo estructural de la vértebra es la reducción del espacio entre la metástasis y el tejido cortical. Esta situación se puede ver más claramente en los casos (c) de las figuras obtenidas.

En el primer caso, el coeficiente de seguridad se mantiene por encima de la fractura mientras el tumor únicamente afecta al tejido trabecular de la vértebra, lo cual cambia radicalmente una vez entra en contacto, o está lo suficientemente cerca del tejido cortical.

Por otro lado, en el segundo caso presentado, el coeficiente de seguridad del tumor se mantiene mayoritariamente constante dentro de la esfera en la que ha sido definido, sin llegar a causar la fractura, a pesar de su reposicionamiento en diferentes lugares del interior de cuerpo de la vértebra. Sin embargo, se puede observar que en el caso de reposicionar el tumor cerca, o en contacto, con el tejido cortical el factor de seguridad

de la zona indicaría la fractura, a pesar de tener un tamaño mucho menor respecto al primer caso.

A partir de la observación de estos casos se determina que la causa de estos sucesos radica en la mayor densidad del tejido cortical, ya que es el encargado de mantener la estabilidad de la estructura ósea de la columna y, por lo tanto, la aparición de cualquier disminución o variación en su estructura puede conducir rápidamente a la fractura ósea.

Se debe señalar, que, a pesar de no aparecer en las figuras, este comportamiento de fallo es más reducido en las zonas inferiores y superiores del cuerpo, concentrándose especialmente en las caras laterales y frontales.

## **6. Conclusiones del proyecto**

El presente capítulo se centra en la valoración de los resultados extraídos y el cumplimiento de los objetivos establecidos anteriormente, además, de la presentación de posibles ideas y mejoras futuras que aplicar sobre el presente proyecto.

### **6.1. Valoración de los resultados**

Mediante el uso del software cgFEM y partiendo de la imagen segmentada de una vértebra se ha establecido una metodología que permite la obtención de las características estructurales de las vértebras afectadas por la metástasis ósea, cumpliendo así el primer objetivo propuesto para el proyecto.

El uso del software cgFEM permite la obtención automática de modelos de elementos finitos directamente a partir de las imágenes médicas, manteniendo la información de todos los vóxeles de la imagen, reduciéndose el tiempo de cálculo hasta obtener la solución y mejorando la precisión de las simulaciones con respecto a la generación de modelos de elementos finitos tradicionales. Por otro lado, la aplicación del software también permite la inclusión de fuerzas puntuales y distribuidas en las superficies, facilitando el posicionamiento de las condiciones de contorno que simulen las fuerzas del día a día que debe soportar una vértebra.

Establecida la metodología a utilizar para el análisis de las vértebras, se decide incorporar el algoritmo de SSL, el cual permite la creación de modelos de orden reducido, que favorecen la reducción del tiempo invertido en el proceso de cálculo y la reducción de la intervención humana en este mismo, obteniendo resultados muy similares a los establecidos por el modelo de cgFEM.

Finalmente, se ha aplicado un criterio de fallo sobre los resultados de los modelos, el cual permite realizar un seguimiento de los efectos de los diferentes parámetros de definición del tumor establecidos, sobre el cuerpo de la vértebra. Se observa que cuando el tumor afecta a la parte cortical, la integridad estructural de la vértebra se ve más fuertemente afectada.

## **6.2. Posibles mejoras futuras**

Como posibles mejoras futuras del proyecto se debe señalar principalmente el desarrollo de un procedimiento automatizado para la segmentación semántica de las vértebras.

En el actual proyecto se han utilizado vértebras previamente extraídas de la columna mediante sus mascarar lógicas, creadas por expertos. Debido a esto se propone el futuro estudio de diferentes metodologías Machine Learning para la automatización de esta misma segmentación semántica, con el fin de reducir el coste humano y económico de proceso manual.

## 7. Bibliografía

- [1] Fundación Instituto Valenciano de Oncología. (s.f.). Qué es el cáncer. Recuperado el 12 de septiembre de 2022, de <https://www.ivo.es/el-cancer/que-es-el-cancer/>
- [2] Instituto Nacional del Cáncer. (5 de Mayo de 2021). ¿Qué es el cáncer? Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- [3] Instituto Nacional del Cáncer. (s.f.). Definición de Metástasis. Recuperado el 12 de septiembre de 2022, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/metastasis>
- [4] Sociedad Española de Oncología Médica. (2022). Las cifras del cáncer en España. Obtenido de [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
- [5] Hernández, A. L. (2016). Nuevos retos en el tratamiento y la investigación del cáncer de mama. Obtenido de [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2016000400012](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2016000400012)
- [6] Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Goncalves, F. (9 de mayo de 2017). Bone Metastases: An Overview. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444408/>
- [7] Łukaszewski, B., Nazar, J., Goch, M., Łukaszewska, M., Stępiński, A., & U. Jurczyk, M. (2017). Diagnostic methods for detection of bone metastases. Contemporary oncology (Poznan, Poland), 98-103. Obtenido de <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68617>
- [8] Gdowski, A. S., Ranjan, A., & Vishwanatha, J. K. (2017). Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 36, 108. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0578-1>
- [9] Turpin, A., Duterque-Coquillaud, M., & Vieillard, M. H. (2020). Bone Metastasis: Current State of Play. Translational Oncology, 308-320. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523319305546>
- [10] Bach, C. (30 de septiembre de 2022). OncoLink. Obtenido de Metástasis óseas: <https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/canceres-del-hueso/bone-metastases/metastasis-oseas>
- [11] DeepAI. (s.f.). DeepAI. Recuperado el 5 de octubre de 2022, de <https://deepai.org/machine-learning-glossary-and-terms/machine-learning>

- [12] Nadal, E., Ródenas, J.J., Albelda, J., Tur, M., & Fuenmayor, J. T. (2013). Efficient Finite Element Methodology Based on Cartesian Grids: Application to Structural Shape Optimization. *Abstract and Applied Analysis*, Open Access. Obtenido de <http://www.hindawi.com/journals/aaa/2013/953786/>
- [13] Giovannelli, L., Ródenas, J.J., Navarro-Jiménez, J.M., & Tur, M. (2017). Direct medical image-based Finite Element modelling for patient-specific simulation of future implants. En *Finite Elements in Analysis and Design* (Vol. 136, págs. 37-57).
- [14] Summers, R. M., Baecher, N., Yao, J., Liu, J., Pickhardt, P. J., Choi, J. R., & Hill, S. (Marzo de 2011). Feasibility of simultaneous computed tomographic colonography and fully automated bone mineral densitometry in a single examination. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 35, 212-216.
- [15] Öhman-Mägi, C., Holub, O., Wu, D., Hall, R. M., & Persson, C. (oviembre de 2021). Density and mechanical properties of vertebral trabecular bone - A review. *JOR Spine*, e1176.
- [16] Borzacchiell, D., J. A., & F. C. (16 de Noviembre de 2018). Non-intrusive sparse subspace learning for parametrized. *Archives of Computational Methods in Engineering*. Obtenido de <https://hal.science/hal-01925360/document>
- [17] Pumar, N. (30 de Agosto de 2018). Slicer-int. Obtenido de [https://mt4sd.ulpgc.es/slicer-int/index.php/3D\\_Slicer](https://mt4sd.ulpgc.es/slicer-int/index.php/3D_Slicer)
- [18] SpineWeb. (s.f.). SpineWeb. Recuperado el 23 de Octubre de 2022, de <http://spineweb.digitalimaginggroup.ca/Index.php?n=Main.Datasets>
- [19] Yang, H., Jekir, M. G., Davis, M. W., & Keaveny, T. M. (Mayo de 2016). Effective modulus of the human intervertebral disc and its effect on vertebral bone stress. *Journal of biomechanics*, 49, 1134.
- [20] García-Aznar, J., Bayod, J., Rosas, A., Larrainzar, R., García-Bógalo, R., Doblaré, M., & Llanos, L. (2009). Load transfer mechanism for different metatarsal geometries: a finite element study. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131(2).
- [21] Doblaré, M., García, J., & Gómez, M. (2004). Modelling bone tissue fracture and healing: a review. En *Engineering Fracture Mechanics* (Vol. 71, págs. 1809-1840).

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales



Trabajo Fin de Máster en Ingeniería Mecánica

---

Caracterización estructural y valoración de riesgos de fractura de vértebras humanas con metástasis mediante Machine Learning y el Cartesian Grid FEM

---

## Anexo I

*Presentado por:* D. Blai Gandia Vañó  
*Dirigido por:* Dr. Juan José Rodenas García y Dr. Enrique Nadal Soriano

Valencia, septiembre de 2023

# Methodology for the assessment of the risk of failure of metastatic vertebrae through ROM-based patient-specific simulations

Xavier Garcia-Andrés<sup>1</sup>, Enrique Nadal<sup>1</sup>, Estanislao Arana<sup>2</sup>, Blai Gandia-Vañó<sup>1</sup>,  
Juan José Ródenas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Ingeniería Mecánica y Biomecánica (I2MB)  
Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain  
xagaran@upv.es, ennasos@upvnet.upv.es, blganva@upv.edu.es, jjrodena@mcm.upv.es

<sup>2</sup> Dept Radiology. Foundation IVO. Prof Beltrán Báguena, 19. 46009 Valencia  
estanis.arana@ext.uv.es

## Abstract

The structural performance of a vertebra can be significantly undermined if it develops a tumour, that could even lead to the vertebra's structural collapse. In cancers with a high prevalence of spinal metastasis, like prostate and breast cancer, this supposes an additional problem to account for on top of the regular treatment. In this work, we propose a patient-specific methodology capable of immediately predicting the structural behaviour and risk of failure of a vertebra with a spherical tumour of arbitrary characteristics. This immediate evaluation of the results, together with the ease of use of the proposed methodology, that includes the creation of a personalized computational model from a CT scan of the patient's vertebra, makes this methodology suitable for its use in clinical practice. By running several personalized structural analyses of vertebrae with simulated tumours, using the Cartesian grid FEM (*cgFEM*) in combination with the Sparse Subspace Learning (SSL) technique, we generate a surrogate model of the vertebra. This model is able to predict the vertebra's behaviour for different tumour growth scenarios, and could be useful as a clinical decision support tool.

## 1 Introduction

Spinal metastases in cancer patients represent a major public health problem, both because of the severity of the condition itself, as well as because it is among the most common locations for metastases to occur within the skeletal system. According to [1], 30-50% of cancer patients will develop spinal metastases, with the incidence increasing up to 70% when considering advanced stages of breast or prostate tumours [2]. Complications linked to its diagnosis include an elevated chance of fracture and other Skeletal Related Events (SRE) associated with increased pain and loss of the patient's quality of life. These SRE occur in up to 64% without treatment and, particularly, spinal cord compression in 4.98-9.68% [3].

Such SREs are produced as spinal metastases can cause lytic (reducing density of bone tissue) and blastic lesions (increasing the density of bone tissue). Lytic lesions are the most frequent in bone metastasis [4, 5] and are associated with increased pain and SRE [6]. In the zones where this kind of lesion appears, the capacity of the vertebra to withstand the stresses functional loads decreases. Structural failure would then occur as a direct consequence of the reduced mechanical



properties. In contrast, the blastic lesions generate new load transfer paths along the tumour, decreasing the load the surrounding bone regions and, therefore, causing their reabsorption due to bone remodelling. In this case, structural damage would be an indirect consequence of the presence of the tumour, caused by the associated stress shielding effect. In both kind of lesions, the structural integrity of the vertebra may be compromised, and the vertebra may eventually collapse, damaging the spinal cord. Independently of the source of the primary tumour, it is required to perform more studies on the incidence of these complications, both by pathological groups and final outcomes [8].

The therapeutic approach to spinal metastases is challenging. External radiotherapy is the most frequent treatment, while surgery is chosen for those cases with a better prognosis. Trying to stop bone resorption through antiresorptive drug treatments can also postpone the occurrence of SRE for some time. Thus, if the most appropriate treatment is to be selected and applied well in advance, there is a strong need for accurate and reliable tools for predicting pathological fractures and estimating the risk of structural collapse due to metastatic lesions.

In order to continue progressing towards more effective and beneficial treatments for patients, there has been a significant advance in the development of personalised treatments. Currently, medical imaging (Computed tomography, CT, and Magnetic Resonance Imaging, MRI) is commonplace in clinical practice. These images play a crucial role in the development of personalised medicine by providing an accurate method to describe the inside of the human body with great detail. However, these techniques have certain limitations when it comes to the effects of bone metastasis. For example, in the case of CT scans, it has been shown in [9] that the most widely used test for tumour assessment, RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria, a standard conformed by a set of guidelines for the assessment of the change in tumour burden [10], is not adequate for the measurement of bone disease. Nonetheless, alternative usages based on CT image acquisition have been shown to be more effective, as in [11], which reports the detection of neoplastic disease through a CT post-process.

A further step to personalised treatments is the emergence of the so-called patient-specific models. Thus, combining the information gathered through medical imaging with the laws defining the process to be studied makes it possible to create mathematical models specific to the particular organ and patient treated. These models, beyond their associated graphical description, can predict the structural behaviour that will occur in a manner wholly suited to each particular patient, for instance, by generating numerical models capable of simulating a patient's bone structural behaviour from the acquired bone medical images. This would provide us with the *digital-avatar* of the bone with which to accurately quantify different phenomena, such as its risk of structural collapse or its evolution after the placement of an implant. Several examples can be found in literature in which *digital-avatars* are created for *in-silico* simulations, usually by combining a Finite Element Method (FEM) approach with the acquisition of medical images [12]. Applications range from bone quality assessment studies at the microscopic level for analysing osteoporosis [13] to simulations of the mechanical behaviour of bone systems that integrate multi-body kinematic models [14]. More interesting for the present work are those which aim to predict or quantify the risk of fracture generated in vertebrae due to the incidence of metastasis [15, 16, 17]. Unfortunately, at the moment, they present either a low level of personalisation or employ highly invasive techniques, e.g.  $\mu$ CT, that are incompatible with clinical practice due to excessive radiation losses.

In addition, there are important issues to overcome if these promising techniques are to be used in clinical practice, mainly the amount of time and computational resources needed, as well as the common need of human intervention during the process. *Geometry-based* FE traditional modelling approaches require the previous segmentation of the image to identify the different tissues, select those to be analysed, create a geometric model to define the selected region and to create an FE mesh to define the FE model. Such a task can be arduous due to the lack of clear borders among regions of interest and is usually needed to be carried out by a health specialist. Other alternatives, such as pixel-based methods, opt for creating a hexahedral finite element for each voxel (or pixel, in 2D cases) [12]. They are, though, computationally expensive. Instead, techniques based on non-geometry-conforming FE meshes use grey level values of image voxels to define mesh characteristics. In the Finite Cell Method (FCM), for example, the properties

of each element are defined according to the voxel values of all voxels within the element and adapting the interpolation polynomials degree for achieving a precise solution [18]. Similarly, the Cartesian grid FEM (*cgFEM*) [19, 20, 21] uses the values of the voxels inside an element to evaluate the associated element matrices, although it makes use of the more straightforward h-adaptive refinement to improve the model’s accuracy [20, 22, 18, 23, 24].

*cgFEM* is capable of creating a *digital-avatar* of a vertebra if fed with a sample of a segmented vertebra of a patient but without a vertebra CAD models as standard FE approaches. If a *digital-avatar* is available, it could be used to analyse the behaviour of the vertebra under different tumour growth scenarios to better assess the risk of collapse or dysfunction of the vertebra. The use of this *digital-avatar* in the clinical practice to analyse different tumour growth scenarios requires to obtain the result of the analyses in real time, i.e less than a second. Neither the standard FE implementations nor *cgFEM* would be able, using today’s computers suitable for clinical practice capabilities, to provide the results in real time.

In the interest of reducing the amount of computational time needed to enable real-time simulations, a particularly promising approach is using Reduced Order Model (ROM) techniques. Examples of these techniques are the Proper Orthogonal Decomposition (POD) [25], Singular Value Decomposition (SVD) [26], Proper Generalized Decomposition (PGD) [27] or Sparse Subspace Learning (SSL) [28]. These techniques, when properly trained, can provide results in the required timespan with a high degree of accuracy. Therefore, in the present research, we decided to make use of this kind of techniques to accelerate the computations. In particular, we have chosen the SSL technique since it incorporates a strategy for selecting the sampling points as opposite to the standard POD techniques. In comparison with the PGD, the SSL technique is a non-intrusive technique and, therefore, it can be trained with any existing FEM software. This technique is of interest in this work due to the advantages of using *cgFEM*. In particular, the SSL is a non-intrusive technique based on the hierarchical collocation point method capable of deriving a surrogate model to calculate the desired results for any given set of parameters inside the solution space considered [28]. Different examples of applications in patient-specific models [29] or real-time simulations [30] can be found in the published literature.

In this work, we propose a patient-specific methodology capable of immediately predicting the structural behaviour and risk of failure of a vertebra with a spherical tumour of arbitrary characteristics. This methodology is able to provide the desired results from a CT image of a patient, with the speed and ease of use required for its use in clinical practice. To this end, a surrogate model has been generated using a ROM technique, the SSL technique, combined with *cgFEM*, allowing to calculate the resulting displacement field, and, therefore, any other fields derived from the displacements in the patient’s vertebra with a tumour of any radius, position and density, under functional loading conditions.

The outcomes of the methodology could provide helpful information to the doctors and guidance in selecting the most appropriate treatment to be prescribed. The standard procedure after the treatment of prostate or breast cancers is to obtain regular follow-up CT scans after the primary tumour has been treated. The initial CT scan is used in the proposed methodology in an offline phase to create a numerical model of the vertebra that will be used to train a surrogate model of the patient’s vertebrae structural behaviour. Upon detection of a new tumour in any vertebra, it would be possible to assess, online, the impact that the tumour would have on the structural integrity of the patient’s spine, as well as to carry out prospective studies about the risk of collapse due to the growth of the tumour in different possible scenarios thanks to the surrogate model, that considers all possible tumour configurations, already obtained through the combination of the SSL and *cgFEM* techniques.

This paper is organised as follows: first, the *cgFEM* and SSL methods are introduced in section 2; then, in section 3, the proposed methodology and all the steps followed to develop it are detailed; afterwards, the results obtained with the methodology, its usefulness and accuracy are shown in section 4 and, later, a brief practical example of application of the methodology is described in section 5; finally, the most important conclusions are summarised in section 6 together with the possible future developments of the work carried out.

## 2 Background

This section will introduce the different analysis methodologies employed in developing the present work. More precisely, in the following paragraphs, we will briefly introduce the chosen FE analysis and MOR techniques, *cgFEM* and SSL, respectively.

### 2.1 Cartesian Grid Finite Element Method - *cgFEM*

The Cartesian Grid Finite Element Method (*cgFEM*) is a FE methodology in which the geometry of the problem is embedded into a Cartesian mesh, that is, into a mesh whose meshing domain is a square for 2D problems or a cube for the 3D case. *cgFEM* was initially developed to analyse domains defined by CAD models [19]. It was later adapted to analyse objects defined by images [20].

We will consider the linear elasticity problem defined by a stress field  $\boldsymbol{\sigma}$ , displacement field  $\mathbf{u}$ , and strain field  $\boldsymbol{\varepsilon}$ , with the boundary denoted by  $\partial\Omega$ ; with body loads  $\mathbf{b}$  and the prescribed tractions  $\mathbf{t}$  imposed over the part  $\Gamma_N$  of the boundary together with displacements  $\bar{\mathbf{u}}$  over the complementary part  $\Gamma_D$  of the boundary, imposed through Lagrange multipliers. The interested reader is addressed to [31] for more details.

Digital images are defined as matrices, fully compatible with the Cartesian data structure of *cgFEM*. Hence, *cgFEM* was adapted to easily model objects defined by images. The basic idea in *cgFEM* for images [20] is that each Cartesian element will contain a number of voxels and the volume defined by each of them will be considered as an integration subdomain. Each of these subdomains (voxels) will have different material properties, defined as a function of the image value associated to the voxel, that will be taken into account in the numerical integration of the stiffness matrices. These stiffness matrices thus calculated will represent the homogenized behaviour of the voxels contained in the elements. Mesh refinement by element splitting is used to increase the accuracy of the FE mode. To simplify mesh refinement, the number of voxels along each Cartesian dimension in the element is always a power of 2. As shown in [20], our numerical experience shows that a minimum of 2 voxels must be considered along each Cartesian dimension in the element.

For clarification purposes, figure 1 depicts an example of a CT image embedded in a mesh defined by *cgFEM* and the detail of an element belonging to such mesh. More precisely, figure 1a shows a section of the CT scan of a cranium, with a *cgFEM* mesh superposed, in which one of its elements has been highlighted. Figure 1b presents the element, the pixels within and the corresponding integration points (in blue). In this case we only considered one integration point at each of the subdomains, but other integration strategies can be defined, as shown in [20]. Therefore, the FE model preserves all the information contained in the image using FE models of reasonable size.

### 2.2 Sparse Subspace Learning - SSL

The Sparse Subspace Learning technique is a non-intrusive *a posteriori* Model Order Reduction (MOR) technique [28] that allows for the derivation of a parametric solution on the only basis of the results evaluated by a solver. Once the parametric solution has been obtained, the SSL technique is able to provide the required solution of the problem for any set of values of the problem parameters in the solution space. SSL uses a hierarchical collocation point methodology by using a Smolyak's rule [32], with the evaluation points located in a Gauss-Chebyshev-Lobatto (GCL) space. With that, it is possible to alleviate the issue of the exponential growth with the dimension of the problem of the hierarchical refinement that characterise tensor-based sampling strategies when considering high-dimensional parameter spaces [28]. Thus, the four main characteristics of the methodology are [28]: a collocation approach not based on Galerkin projection that does not require an affinity or tensor structure in the problem setting; hierarchical basis together with integrated error estimation capabilities; incremental subspace learning for the extraction of a low rank approximation; and a sparse adaptative sampling in order to extend hierarchical collocation to higher dimensions.

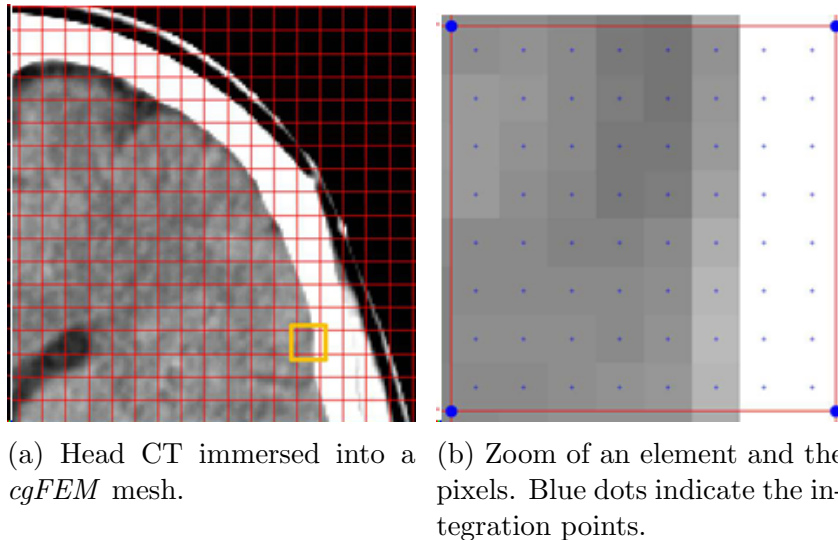


Figure 1: Example of the domain integration procedure in the image-based  $cgFEM$  technology. Copyright (©2013) From *Direct Creation of Finite Element Models from Medical Images using Cartesian Grids* in *Computational Vision and Medical Image Processing IV: VIPIMAGE 2013* by L. Giovannelli et al., Edt, JMRS Tabares & RM Natal Jorge. Reproduced by permission of Taylor and Francis Group, LLC, a division of Informa

The basic mathematical idea behind SSL is that, given a parametrized problem with the scalar field  $u(\mathbf{x}, \mu)$  as its solution, where  $\mathbf{x}$  and  $\mu$  belong to the physical and parametric domains, respectively, the solution can be expressed as

$$u(\mathbf{x}, \mu) \approx \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_\mu} S_{ij} \phi^i(\mathbf{x}) \psi^j(\mu) \quad (1)$$

where  $\phi^i(\mathbf{x})$  and  $\psi^j(\mu)$  are the modes conforming the approximation spaces and  $S_{ij}$  are the representation coefficients.  $N_s$  and  $N_\mu$  refer to the number of functions in the physical and parametric spaces, respectively. For instance, in the context of this contribution,  $\phi^i(x)$  is a linear element-wise interpolation while  $\psi^j(\mu)$  is a spectral approximation.

Such representation coefficients will be derived from the solutions of the selected solver at sampling points  $\mathbf{x}_i$  and  $\mu_l$ . Let  $\mathbf{M}$  be a snapshot matrix  $\mathbf{M}$  whose columns are the solutions obtained for the combinations of parameters corresponding to each of the snapshots. The relation between the representation coefficients and the snapshots can be established as

$$\mathbf{M} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} \quad (2)$$

with matrix  $\mathbf{S}$  being the matrix representation of coefficients  $S_{ij}$  and  $\mathbf{R}$  is a linear operator

$$R_{ij} = \psi^j \mu_l \quad (3)$$

that maps the relation between both matrices. Once the training of the SSL finishes and matrix  $\mathbf{M}$  is, therefore, available, the representation coefficients are obtained with (3) and the parametric solution derived through (2). For a more detailed description of the SSL and its applications, the lector is referred to the outstanding work by D. Borzachiello, J.V. Aguado and F. Chinesta [28].

The SSL methodology offers several advantages for the problem at hand, and its use can be found in several applications [29, 33]. As it is non-intrusive, it can be coupled, like in our case, with the  $cgFEM$  solver used in the structural analysis without any additional effort. The efficiency of hierarchical collocation grants the obtention of a precise surrogate model with fewer snapshots and guides the sampling in the training process.

In the present work, as previously indicated,  $cgFEM$  is used for the evaluation of the solutions, in particular, the displacement fields, of each of the snapshots used to train the reduced model. The dimensions taken into account will be those corresponding to the parametrisation of the tumour, as defined in section 3.3: position, radius and density of the tumour.

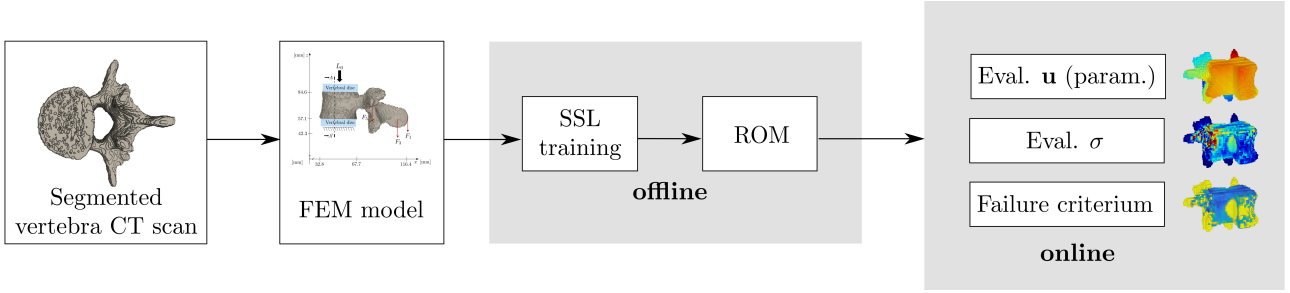


Figure 2: General procedure of usage of the proposed methodology for a real-time patient-specific model of the structural behaviour of a tumorous vertebra

### 3 Methodology

The proposed methodology to develop a real-time patient-specific model of the structural behaviour of a tumorous vertebra requires several steps, from the initial acquisition of a segmented vertebra to the final structural study of the patient’s vertebra. A brief outline of such a workflow, comprehensively explained in this section, is represented in fig. 2.

Thus, when used in clinical practice, the first step in the proposed methodology would be to obtain a segmented representation of the patient’s vertebra from a CT scan. Once the image of the segmented vertebra is ready, it is then used to generate a patient-specific FEM model. The model must consider the study’s specific features, including the presence of the intervertebral discs, appropriate boundary conditions and the defined tumour. That also includes the parametrisation of the tumour according to its most relevant characteristics: radius, density and position within the main body of the vertebra. A more detailed description of the FE model and tumour parametrisation can be found in sections 3.2 and 3.3, respectively.

We then proceed to the training using the SSL technique, which will enable us to obtain the patient’s ROM. This stage of the methodology is conducted offline. Throughout the training, several snapshots of the vertebra with different tumour characteristics are generated, which are analysed with the previously defined FE model. A thorough explanation of the SSL training workflow is provided in section 3.1.

Once the ROM is ready, the structural behaviour of the vertebra can be evaluated for different tumour growth scenarios, as the model is able to provide the results for any set of parameters. This is all done during the post-processing phase, which includes the evaluation of the resulting displacement field in the vertebra corresponding to the tumour defined by the parameters, the corresponding stresses and the application of the chosen failure criterion. The whole post-processing phase is carried out entirely online and in real time, making its usage time compatible with that required by clinical practice. The complete procedure for the online phase is outlined in section 3.4.

#### 3.1 Training workflow

As mentioned, in the initial step before the training phase, a patient-specific FEM model is directly generated after manual segmentation from the initial CT scan image with the *cgFEM* technology. At this point, the offline training process of the SSL can proceed. The algorithm proposes a collection of evaluation points  $\bar{\mathbf{X}}_t$  (also named as snapshots), each of them being defined by a set of parameters  $\mathbf{X}_{t,i} = \{\mathbf{x}_{0,t,i}, \Upsilon_{0,t,i}, R_i\}^T$  that define the characteristics of the tumour generated in the vertebra for snapshot  $i$ , as seen in section 3.3. The SSL algorithm works hierarchically. That is, at each one of the levels, the SSL technique will propose a number of snapshots that must be evaluated with *cgFEM*. This process is repeated recursively, increasing the level of approximation until reaching the stopping criterion. The resulting displacements for the vertebra corresponding to each snapshot are obtained using *cgFEM*, and once all proposed snapshots of the current level have been evaluated, the stopping criterion is checked. More precisely, in our case we propose a stopping criterion simply defined as a function of the number of loops reached, but more sophisticated conditions could be used. If the stopping criterion is

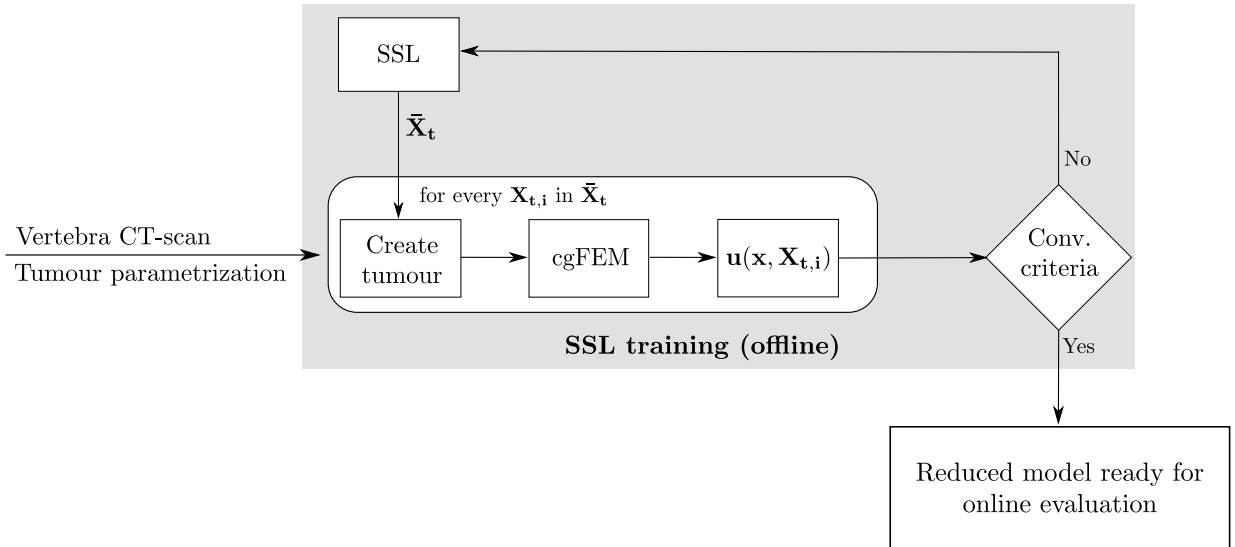


Figure 3: Flow diagram of the offline SSL training procedure.

not met, the procedure keeps repeating the steps described above with the new evaluation points provided by the SSL in each loop. Upon completion, the SSL technique will have generated a comprehensive patient-specific model of the structural behaviour of the vertebra when a tumour of arbitrary characteristics is present, which considers the whole solution space.

Hence, once the model is trained, we will be able to evaluate the displacement field at any point  $\mathbf{x}$ , as a function of the tumour parameters considered:  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_{0,t}, \Upsilon_{0,t}, R)$ . We only need to particularise the solution  $\mathbf{u}$  at the required spatial and parametric coordinates to obtain the vertebra’s structural behaviour with a given tumour. During this post-process, both the stress field and the safety factor computed with the Von Misses-Hencky failure criterion are derived. However, other related quantities, such as the strain field or any desired bone failure criteria, could be derived instead, if necessary, due to the modular nature of the post-process design. In all cases, the quantities would be computed online in real-time calculations, that is, compatible with clinical practice workflows.

For further clarification, figure 3 shows a workflow diagram describing the process related in the preceding paragraphs.

### 3.2 FEM model

A FEM model of the vertebra is needed to perform structural simulations in *cgFEM*. In the numerical example considered in this work, the model has been created from a previously segmented L1 vertebra obtained from a CT scan as would be expected if the methodology were to be employed in clinical practice, acquired from a public database [34]. Besides the vertebra itself, two regions connected through the respective upper and lower surfaces of the main body of the vertebra are added above and below the vertebra representing the intervertebral discs.

A vertical external compressive load of  $L_0 = 1000$  N acting in the Z-direction and distributed over the surface is considered on the upper disc, while the displacements of the lower part of the intervertebral disc below the vertebra are constrained. Furthermore, in order to represent the action of the muscles on the vertebra, five point forces are applied with their modulus being set as a function of load  $L_0$  [35]. The values of these forces can be found in table 1. As in the biomechanical model formulated in [35], muscles are not forced to behave symmetrically and the full three-dimensional nature of its behaviour is captured. Therefore, different values are assigned for the forces representing left and right muscular actions. A schematic depiction of the described model is shown in fig. 4.

Regarding the mesh, linear elements are used with size  $h_e = 2.12mm$  per side, considering eight ( $2^3$ ) voxels per element. According to [20] this relation between the element and voxel sizes provides the best accuracy. For finer CT scans, increasing the number of voxels embedded into each element, as described in section 2.1, could preserve the computational efficiency, while

Table 1: Loads applied to the vertebra in the FEM model (in Newtons).

	$L_0$	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$ \mathbf{F} $	1000.0	73.0	93.0	89.0	50.0	63.0
$F_x$	0	0	0	0	0	0
$F_y$	0	0	46.5	-44.5	17.1	-21.5
$F_z$	1000.0	-73.0	80.5	-77.1	-47.1	-59.2

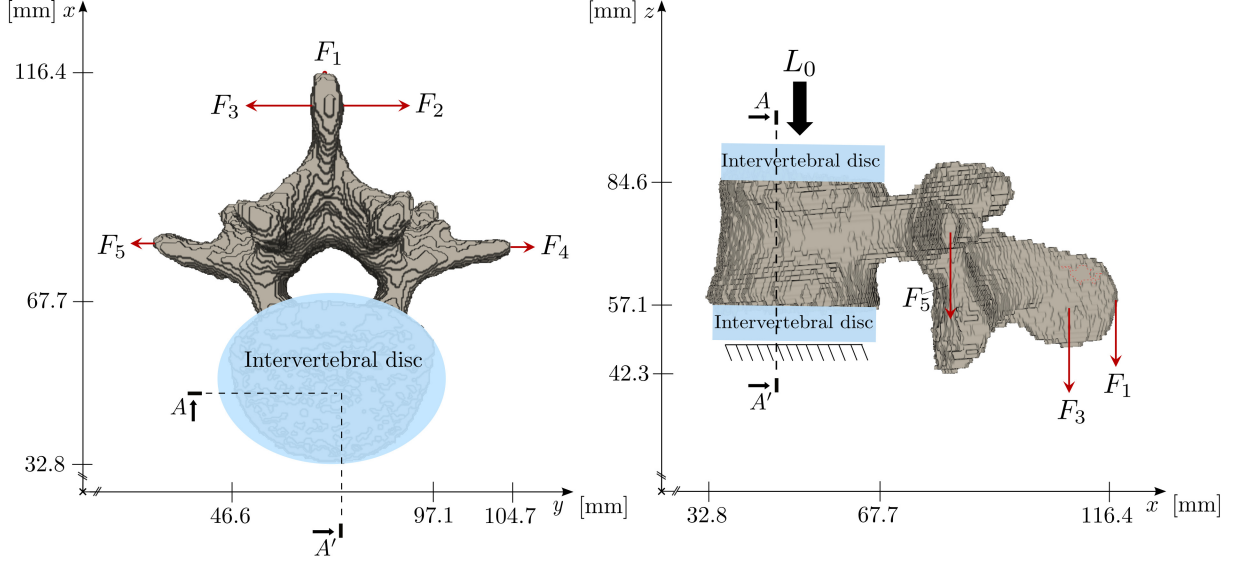


Figure 4: Model defined for the structural analysis in *cgFEM*. The dotted lines from  $A$  to  $A'$  refer to the planes used in section 4 to represent results.

maintaining all the wealth of information from the CT scan.

The original CT image is defined in Hounsfield units (HU). The following conversion laws obtained from the published literature [36, 37] are considered for deriving Young's modulus  $E$  from the image voxel HU values:

$$\text{BMD} = 0.7574 \Upsilon + 0.5305 \quad (4)$$

$$\rho_{ash} = 9.53 \cdot 10^{-4} \text{BMD} + 0.0457 \quad (5)$$

$$\rho_{app} = \frac{\rho_{ash}}{0.6} \quad (6)$$

$$E = 4730 \rho_{app}^{1.56} \quad (7)$$

where BMD refers to the Bone Mineral Density in  $g/cm^3$ ,  $\Upsilon$  to the Hounsfield value of each voxel and Young's modulus  $E$  is expressed in MPa. For the intervertebral discs, a constant values of  $E = 42.3$  MPa [38] was assumed. In all cases a Poisson's ratio  $\nu = 0.3$  was adopted. Note that the relation between the Hounsfield value and the Young's modulus of the bones was also considered for the tumour, although a different relation could be considered if available.

It should be noted that once the FE model has been established, combined with the parametrisation of the tumour in sec. 3.3, it is already possible to derive the structural behaviour of the vertebra when a tumour with some selected properties appears. Unfortunately, obtaining such a scenario directly with *cgFEM* would require a computation time of  $\sim 1$  minute, which makes its use in real-life clinical practice infeasible. This is solved by the use of the ROM obtained through the SSL technique, allowing us to derive the exact same structural analysis on the fly.

### 3.3 Tumour Parametrisation

In the *cgFEM* model, the vertebral metastasis will be represented as a variation of the structural properties of the material in the region of the tumour. Thus, a parametrisation of the vertebral

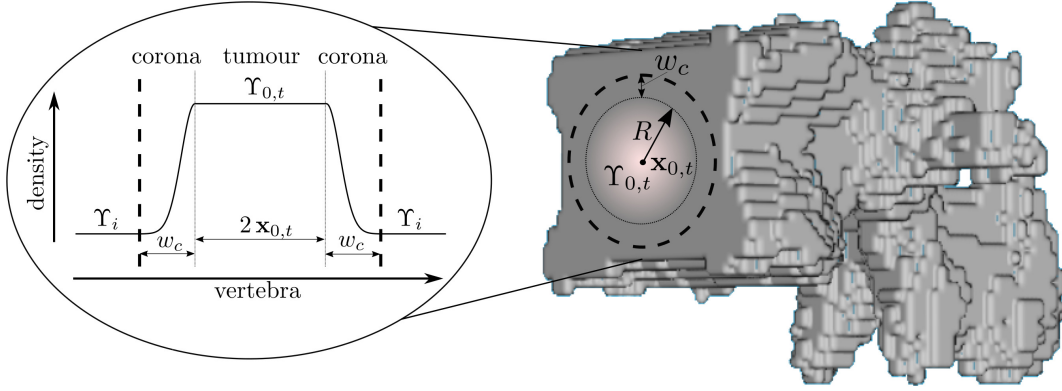


Figure 5: Design variables of the tumour parametrisation and densities in corona according to eq. (8).

tumour is defined on the basis of the most relevant parameters of the tumour [15]. The tumour, which is also considered as a perfect sphere, as a first approach as in [7], is therefore defined in terms of 5 parameters: position  $\mathbf{x}_{0,t} = \{x_t, y_t, z_t\}$ , representing the location of the spherical tumour's centre;  $R$ , that defines its radius; and  $\Upsilon_{0,t}$ , which is the Hounsfield value assigned to the tumour's central voxel. Such parametrisation grants that the analysis could take into account different ranges of both lytic and blastic tumours. In this work, the tumour's centre is placed along the main body of the vertebra, which is the most frequent initial anatomic location of metastases within vertebrae, representing  $\sim 80\%$  of cases [39]. The vertebral body also contains most of the red bone marrow of the vertebra. This relates to the role of blood circulation in the formation of bone metastasis [40].

To assure a smoother transition from tumour to vertebra's voxels and resemble the appearance that such transition would represent in an acquired CT scan, a corona of voxels surrounding the tumour is selected in which a Gaussian filter is applied to the Hounsfield values of the corona. Figure 5 offers a schematic of this configuration. The smoothed zone mimics the smooth transition that would appear in a CT scan caused by the voxel size homogenising the materials in the volume associated with the voxel. In addition to a more faithful depiction of an actual image, it also ensures a proper definition of the parametric model given by the SSL, as sudden variations in density could cause numerical instabilities due to the smoothness requirements of this technique. The smoothness of the transition can be adjusted by modifying both the Gaussian filter and the length in voxels of the corona.

Thus, when creating a tumour inside the vertebral body, all voxels within the sphere of radius  $R$  centred on  $\mathbf{x}_{0,t}$  are selected and their Hounsfield value modified to that chosen for the tumour,  $\Upsilon_{0,t}$ . Then, a corona of width  $w_c$  is set surrounding the sphere. For every voxel placed inside the corona, either totally or partially, their  $\Upsilon_i$  is established as a weighted interpolation of the initial value  $\Upsilon_{i,ini}$  and that resulting of a Gaussian distribution that changes from  $\Upsilon_{0,t}$  to the Hounsfield value associate with their nearest voxel on the external border of the corona itself,  $\Upsilon_{i,Gauss}$ . That is, for a voxel inside the corona with a position  $\mathbf{x}_i$ , its  $\Upsilon_i$  is defined as:

$$\Upsilon_i = N_1 \Upsilon_{i,Gauss} + N_2 \Upsilon_{i,ini} \quad (8)$$

where weights  $N_1(\mathbf{x}_i) = \frac{(R+w_c)-|\mathbf{x}_i|}{w_c}$  and  $N_2(\mathbf{x}_i) = \frac{|\mathbf{x}_i-R|}{w_c}$ , and  $\Upsilon_{i,Gauss}$  is the aforementioned Gaussian distribution with the standard deviation being

$$\sigma = \frac{w_c}{\sqrt{-2 \ln\left(\frac{\Upsilon_i}{\Upsilon_{0,t}}\right)}}, \quad (9)$$

for the blastic case and

$$\sigma = \frac{w_c}{\sqrt{-2 \ln\left(\frac{\Upsilon_i}{2\Upsilon_i - \Upsilon_{0,t}}\right)}} \quad (10)$$



in the lytic one.

### 3.4 Post-process

In the post-processing phase of the methodology, we will derive all information needed to establish the risk of structural damage in the patient's vertebra. By making use of the obtained ROM, the displacements for the whole vertebra  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_{0,t}, \Upsilon_{0,t}, R)$  resulting for the tumour of interest are evaluated. After that, it is possible to compute the stress field  $\boldsymbol{\sigma}$  at each voxel as

$$\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{D} \mathbf{B} \mathbf{u} \quad (11)$$

where  $\mathbf{B}$  is the strain matrix and  $\mathbf{D}$  is the material properties matrix evaluated in the centre of the voxel and  $\mathbf{u}$  is the displacement field evaluated at that point. In order to avoid artifacts caused by the partial volume effect in the elements with voxels partially enclosing the material surrounding the vertebra, matrix  $\mathbf{D}$  is multiplied by a correction factor

$$C_{PV} = \frac{\max(\mathbf{D}_e)}{\text{mean}(\mathbf{D}_e)} \quad (12)$$

with  $\max(\mathbf{D}_e)$  referring to the maximum value of  $\mathbf{D}$  among the voxels corresponding to each element and  $\text{mean}(\mathbf{D}_e)$  to their mean value.

Additionally, as already mentioned, our goal is to develop a methodology to predict the collapse of a vertebra due to a tumour. This requires the use of a failure criterion. In the present work, we considered the von Mises-Hencky criterion [41]. This criterium, widely used as a bone fracture criterion, has been chosen due to its simplicity and reliability [41]. It is important to note that, as such computation is a post-processing step of the outcomes returned by the reduced model, the modular nature of the proposed methodology would grant the possibility of employing any desired criterion instead. In our case, we will consider that there is risk of failure in those voxels which do not fulfill the condition imposed by the von Mises-Hencky criterion, which defines a safety factor

$$X = \frac{\sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2}}{\sigma_c} \geq 1 \quad (13)$$

where  $\sigma_i$ , with  $i = 1, 2$  or  $3$  are the principal stresses, derived from the stresses obtained in eq. (11), and  $\sigma_c$  is the ultimate strength in compression, defined as [41]

$$\sigma_c = 117 \rho_{ash}^{1.97}. \quad (14)$$

## 4 Validation of ROM

In this section, for validation purposes, we will compare the results obtained by the reduced model for a range of different scenarios with those resulting from *cgFEM* for the same cases, considered as our ground truth.

### 4.1 Variation of tumour stiffness through the variation of Hounsfield values

In the study of the variation of the tumour stiffness, the model is trained to keep tumour parameters constant except for the Hounsfield value in the region of the tumour, that is related to its density and to the Young's modulus. Specifically, a tumour centred in  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50.0, 65.0, 70.4\}$  mm with a radius  $R = 8.46$  mm and corona of  $w_c = 3.2$  mm wide is considered. We will consider  $\Upsilon_{0,t} \in [20, 1500]$  HU. For generating the surrogate (or reduced) model, 65 *cgFEM* evaluations were needed.

A comparison of the results obtained with *cgFEM* and those provided by the SSL model for the value  $\Upsilon_{0,t} = 758.8$  HU is represented in fig. 6. The density chosen represents the furthest possible point to any of the sampling points used for the SSL training, thus, this case represents

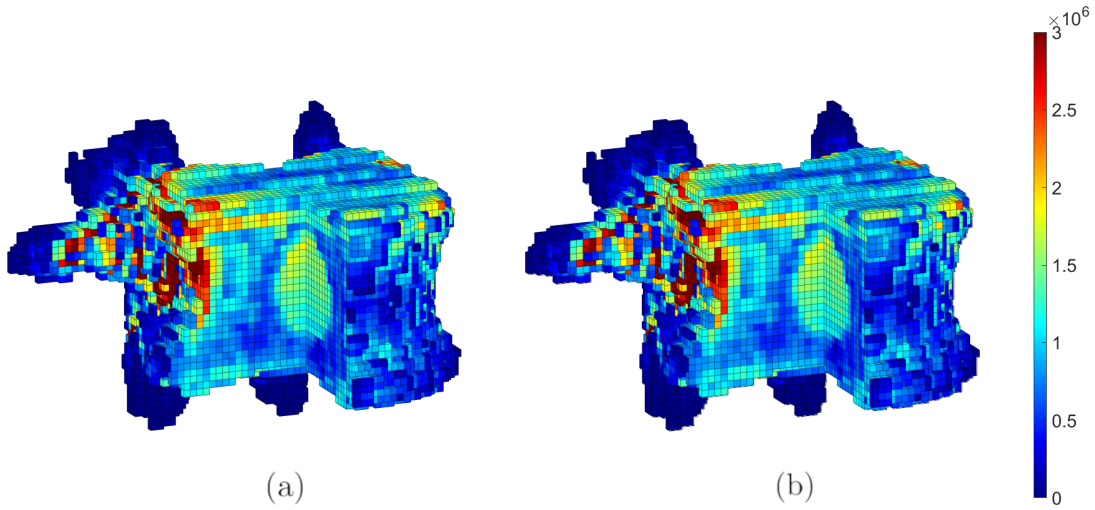


Figure 6: Von Misses stress for the case  $\Upsilon_{0,t} = 758.8$  HU derived by (a) *cgFEM* and (b) the reduced model.

the case more prone to show discrepancies with the equivalent evaluation with *cgFEM*. As clearly observed, there is no appreciable difference between both results.

For the same  $\Upsilon_{0,t}$  case, the safety factor when using the Von Misses-Hencky failure criterion voxel-wise obtained by each methodology, *cgFEM* and ROM, is shown in fig. 7. Both results are, again, indistinguishable at first glance. For a more detailed analysis of the differences in both outcomes, an histogram of the relative differences between the results of the safety factor is represented in fig. 8. The relative error observed is close to 0 for every voxel, with a mean value of  $8.97 \cdot 10^{-4}$ . The maximum error observed of 0.05 corresponds to a voxel with a high safety factor of 10. In fact, high relative errors in the evaluation of the safety factor are due to small differences in the evaluated stresses in voxels subjected to low stress levels, i.e. far from failing. Hence these biggest differences between the results evaluated with *cgFEM* and with the ROM, which in any case are below 5%, are not relevant in the evaluation of the risk of collapse of the vertebra.

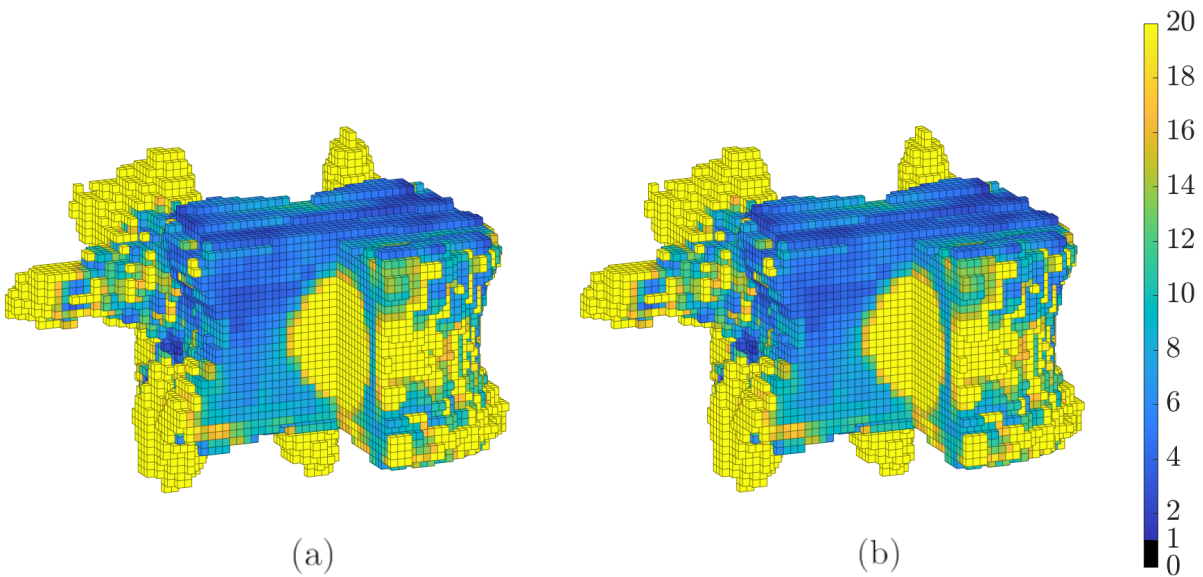


Figure 7: Safety factor computed with the Von Misses-Hencky failure criterion for the case  $\Upsilon_{0,t} = 758.8$  HU derived by (a) *cgFEM* and (b) the reduced model.

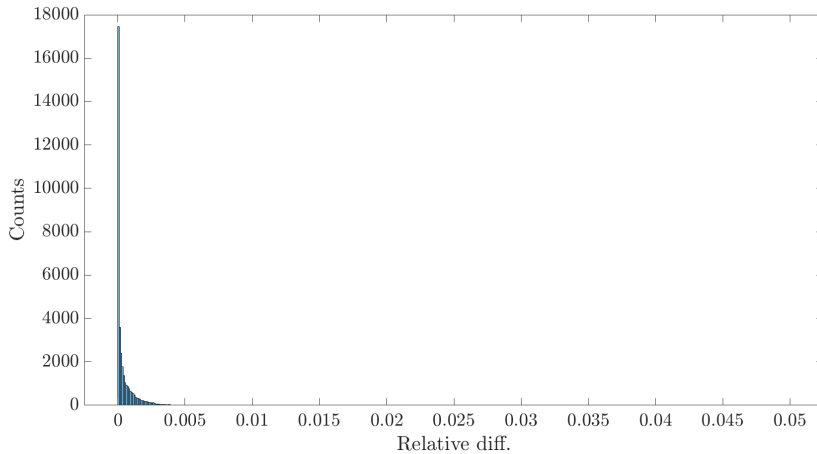


Figure 8: Histogram of the relative error between *cgFEM* and SSL results for the safety factor in each voxel of the vertebra for the case  $\Upsilon_{0,t} = 758.8$  HU .

We can therefore conclude that the reduced model successfully gives results that are entirely analogous to those obtained with *cgFEM*.

## 4.2 Variation of the tumour’s radius

In this section we present the results obtained for a study in which the tumour’s radius is the only design variable to consider. To do so, a reduced model is generated with a tumour centred in the vertebral body at  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50.0, 65.0, 70.4\}$  mm, for both the lytic and the blastic cases, using 1025 sampling points. The solution space considers  $R \in [3.2, 18.0]$  mm, with the corona having a fixed value of  $w_c = 3.2$  mm. The Hounsfield values defined for each case were taken as  $\Upsilon_{0,t} = 100$  HU and  $\Upsilon_{0,t} = 1000$  HU for the lytic and the blastic case, respectively.

As seen in fig. 9, when comparing the most disadvantageous case,  $R = 10.6$  mm, i.e. the furthest possible point to any of the sampling points used for the SSL training, the results offered by the *cgFEM* analysis and by the proposed methodology are indistinguishable for both kinds of tumour.

Likewise in fig. 10, the voxel-level comparison of the von Mises-Hencky criterium safety factor derived from *cgFEM* and from the reduced model offers great agreement. With an average relative error of  $4.30 \cdot 10^{-4}$  and  $3.97 \cdot 10^{-4}$  for the lytic and blastic tumours, it can be stated that the results of the proposed methodology are consistent with those expected. This is corroborated by fig. 11, with the distributions of relative differences, very close to 0, in figs. 11a and 11b. The maximum relative error registered in any voxel, 0.0145, corresponds to a non-relevant voxel for establishing the potential failure of the vertebra, with a safety factor of 72.34.

## 4.3 Variation of all parameters

When taking into account all five parameters during the SSL training, the surrogate model will be able to predict the structural behaviour of the vertebra for a tumour of any size, position or density within the solution space presented in table 2. Both lytic and blastic metastases were taken into account, considering typical ranges of Hounsfield values for these tumours. Each training used a total of 7763 snapshots.

The results provided by the reduced model in the present case are again similar to those of the *cgFEM* analyses, as shown in figs. 12 and 15. There, the comparison of the Von Mises stress distributions obtained with *cgFEM* and the SSL model for the set of parameter values shown in table 3 are presented for lytic (fig. 12) and blastic (fig. 15) tumours, respectively. The values used in the figures correspond to representative values of the solution space, at the furthest possible point from the sampling points in their corresponding solution spaces, as in previous sections.

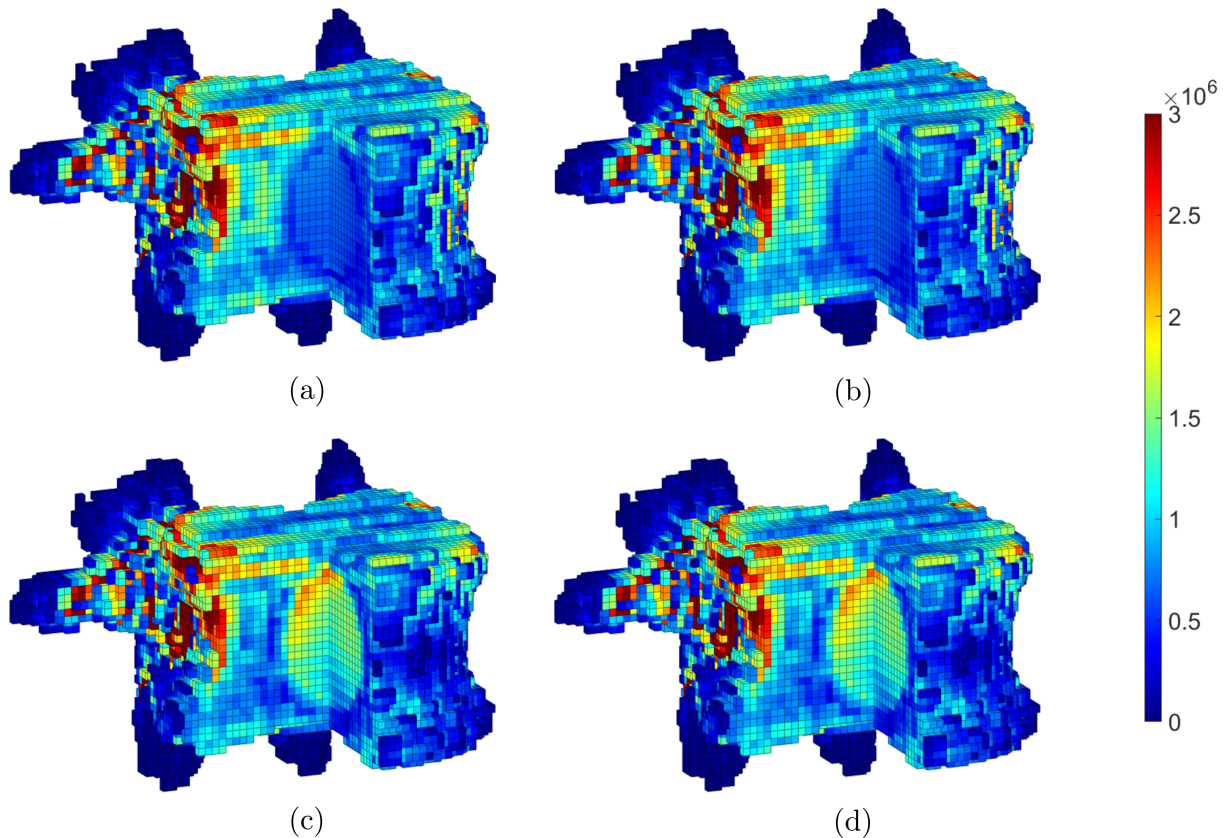


Figure 9: Von Mises stress for the case of the lytic tumour with  $R = 10.6$  mm evaluated by (a) *cgFEM* and (b) the reduced model; and for a blastic tumour with  $R = 10.6$  mm case evaluated by (c) *cgFEM* and (d) the reduced model.

When comparing the von Mises-Hencky criterium safety factor resulting from both techniques, the results provided by the reduced model are in complete agreement with those obtained with *cgFEM* (see Figures 13 for lytic tumours and 15 for blastic tumours). Furthermore, if the safety factor distributions and relative error histograms are analysed, see figs. 14 and 17, there is still no relevant variation in the safety factor distributions for *cgFEM* and the proposed methodology. In all cases, most of the relative error values gather close to 0 values. The mean relative errors are also low, with the highest values being  $6.6 \cdot 10^{-2}$  and  $1.1 \cdot 10^{-2}$  for the lytic and blastic tumours. As expected, these cases correspond to each sample 2, the furthest point in the solution space to a training sample of the SSL. That is also reflected in the maximum relative error registered, which reaches high levels: 0.19 for the lytic case and 0.94 for the blastic one. However, these values are found in voxels far from failing, with safety factors of 7.46 and 6.92, respectively. It should be bear in mind that this high values are caused due to relative error computation in voxels subjected to low stress levels, as already explained in sec. 4.1.

The greater differences observed when compared to those in sections 4.1 and 4.2 are caused by a coarser discretisation of the sampling points due to the higher number of dimensions to account for. That is, the parametric space exploration is not as rich as in the previous cases.

Table 2: Design range for the solution space of the reduced model in the case considering the variation of all defined parameters.

	<b>Lytic tumour</b>	<b>Blastic tumour</b>
$R$ [mm]	[3.2, 7.4]	[3.2, 7.4]
$x_t$ [mm]	[47.6, 58.2]	[47.6, 58.2]
$y_t$ [mm]	[63.5, 74.1]	[63.5, 74.1]
$z_t$ [mm]	[63.5, 74.0]	[63.5, 74.0]
$\Upsilon_{0,t}$ [HU]	[20, 200]	[800, 1500]

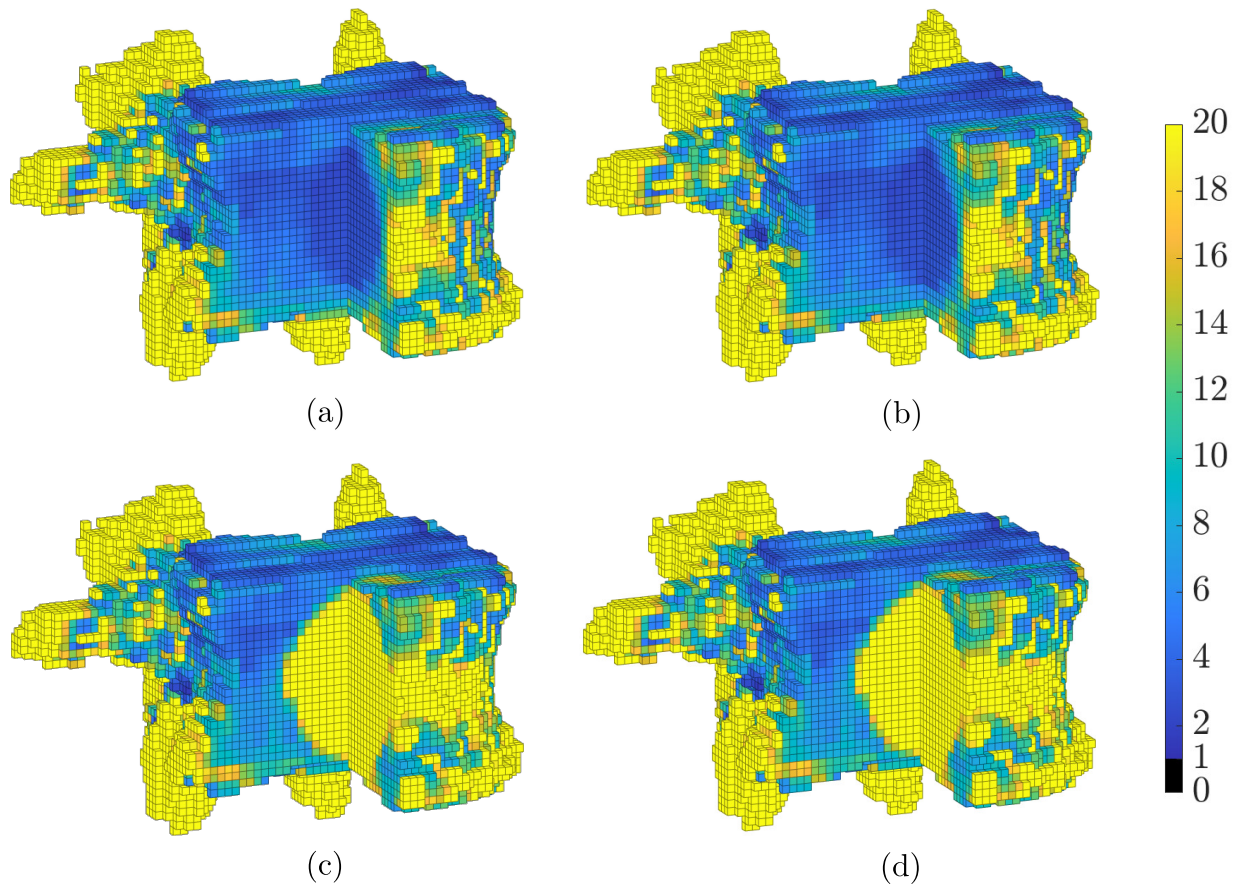
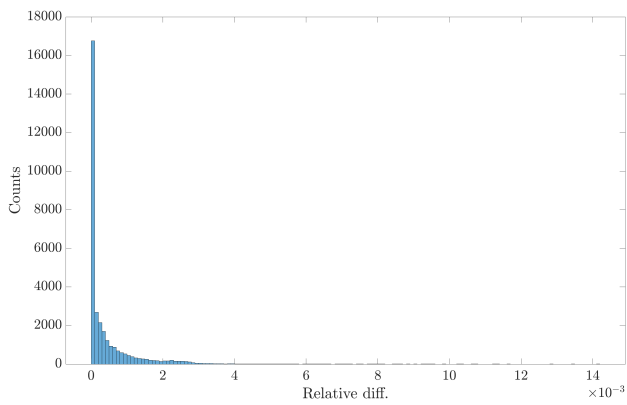


Figure 10: Safety factor computed with the Von Misses-Hencky failure criterion for the case of the lytic tumour with  $R = 10.6$  mm evaluated by (a) *cgFEM* and (b) the reduced model; and for a blastic tumour with  $R = 10.6$  mm case evaluated by (c) *cgFEM* and (d) the reduced model.

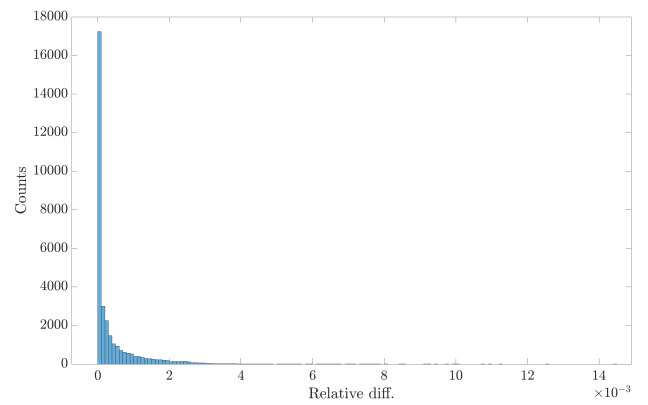
However, as shown above, the results offered by the reduced model are still accurate for all cases, with few discrepancies when compared with our ground truth.

Table 3: Sampling candidates used to verify the behaviour of the proposed methodology

	Lytic tumour			Blastic tumour		
	sample 1	sample 2	sample 3	sample 1	sample 2	sample 3
$R$ [mm]	4.2	5.2	7.4	4.2	5.2	7.4
$x_t$ [mm]	47.8	52.6	58.2	47.8	52.6	58.2
$y_t$ [mm]	63.6	68.5	74.0	63.6	68.5	74.0
$z_t$ [mm]	73.9	69.0	63.5	73.9	69.0	63.5
$\Upsilon_{0,t}$ [HU]	22.8	105.6	199.9	811.0	1132.8	1495.8



(a)



(b)

Figure 11: Histogram of the relative error between  $cgFEM$  and SSL results for the safety factor in each voxel of the vertebra with a tumour of  $R = 10.6$  mm for: b) lytic tumour case; d) blastic tumour case.

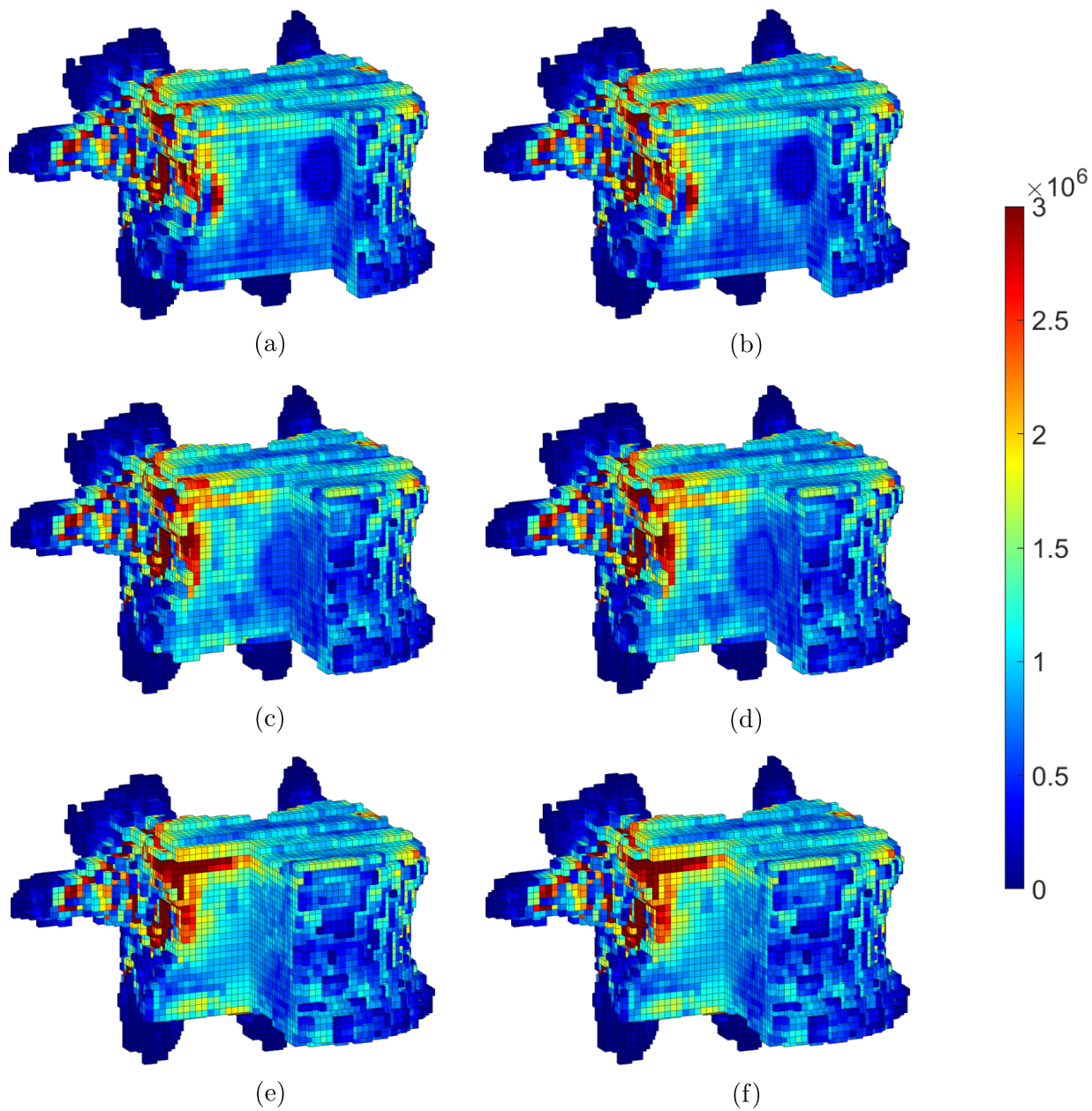


Figure 12: Von Mises stress for the case of lytic tumours obtained by *cgFEM* and the proposed methodology. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3. The right column corresponds to results obtained with *cgFEM*, whereas the results shown on the left were obtained with the ROM.

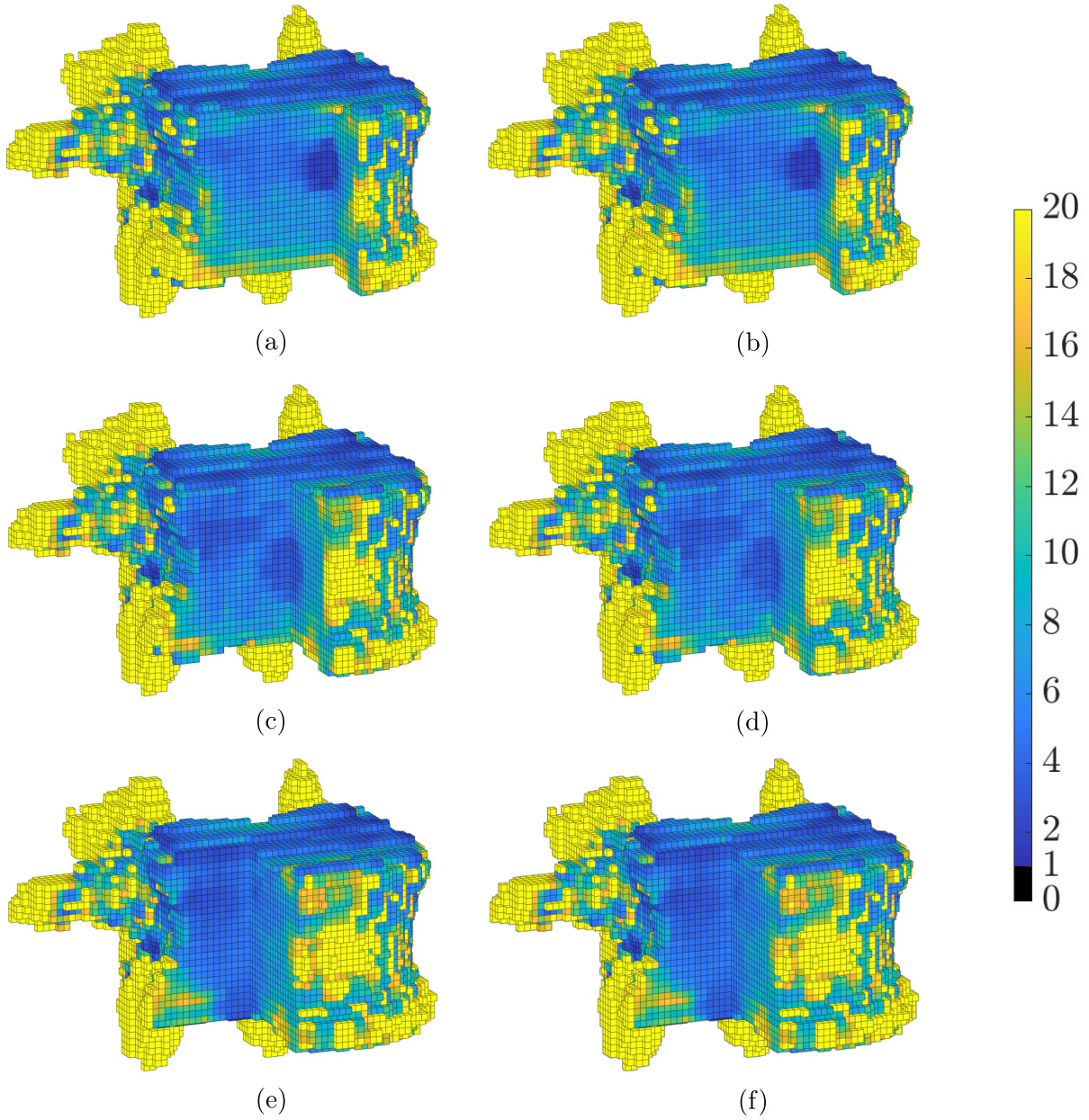
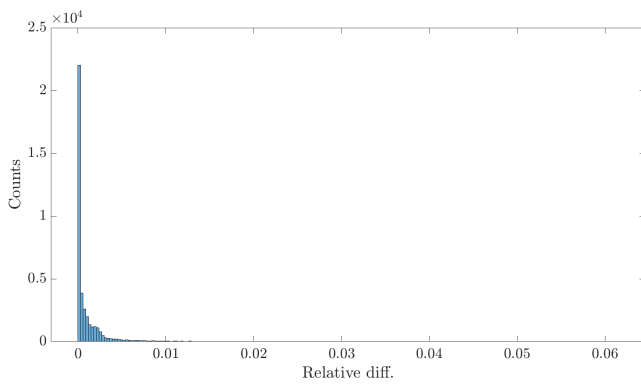
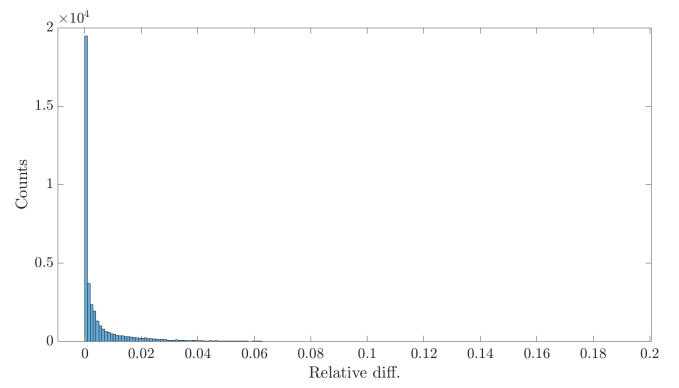


Figure 13: Safety factor computed with the Von Misses-Hencky failure criterion for the case of lytic tumours obtained by *cgFEM* and by the reduced order model. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3. The right column is obtained with the *cgFEM*, and the left with the reduced model.

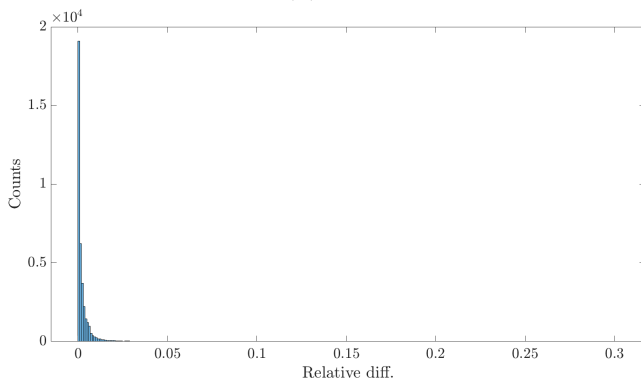




(a)



(b)



(c)

Figure 14: Histogram of the relative error between  $cgFEM$  and SSL results in each voxel's safety factor. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3.

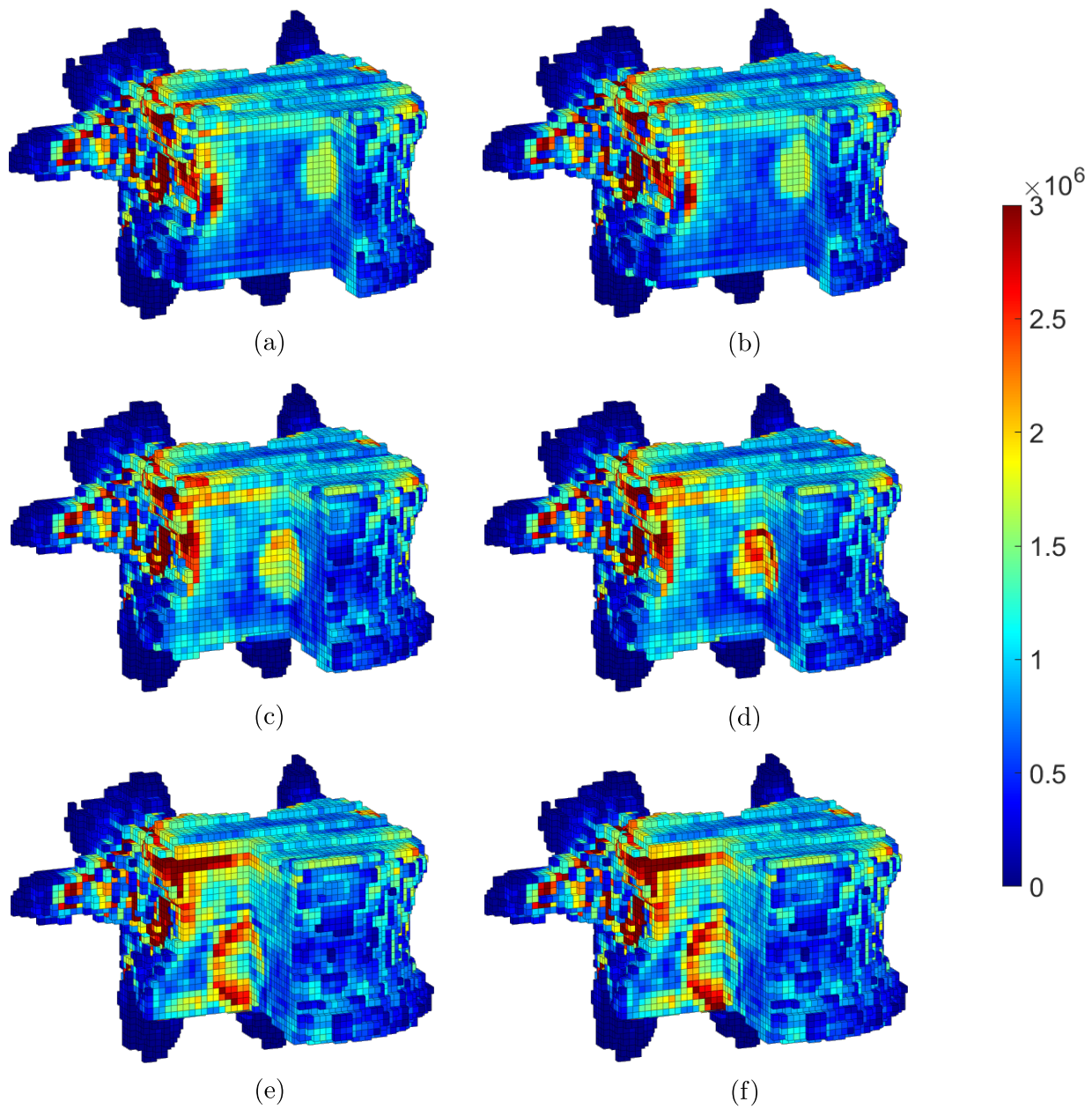


Figure 15: Von Mises stress for the case of the blastic tumours obtained by *cgFEM* and the proposed methodology. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3. The right column is obtained with the *cgFEM*, and the left with the reduced model.

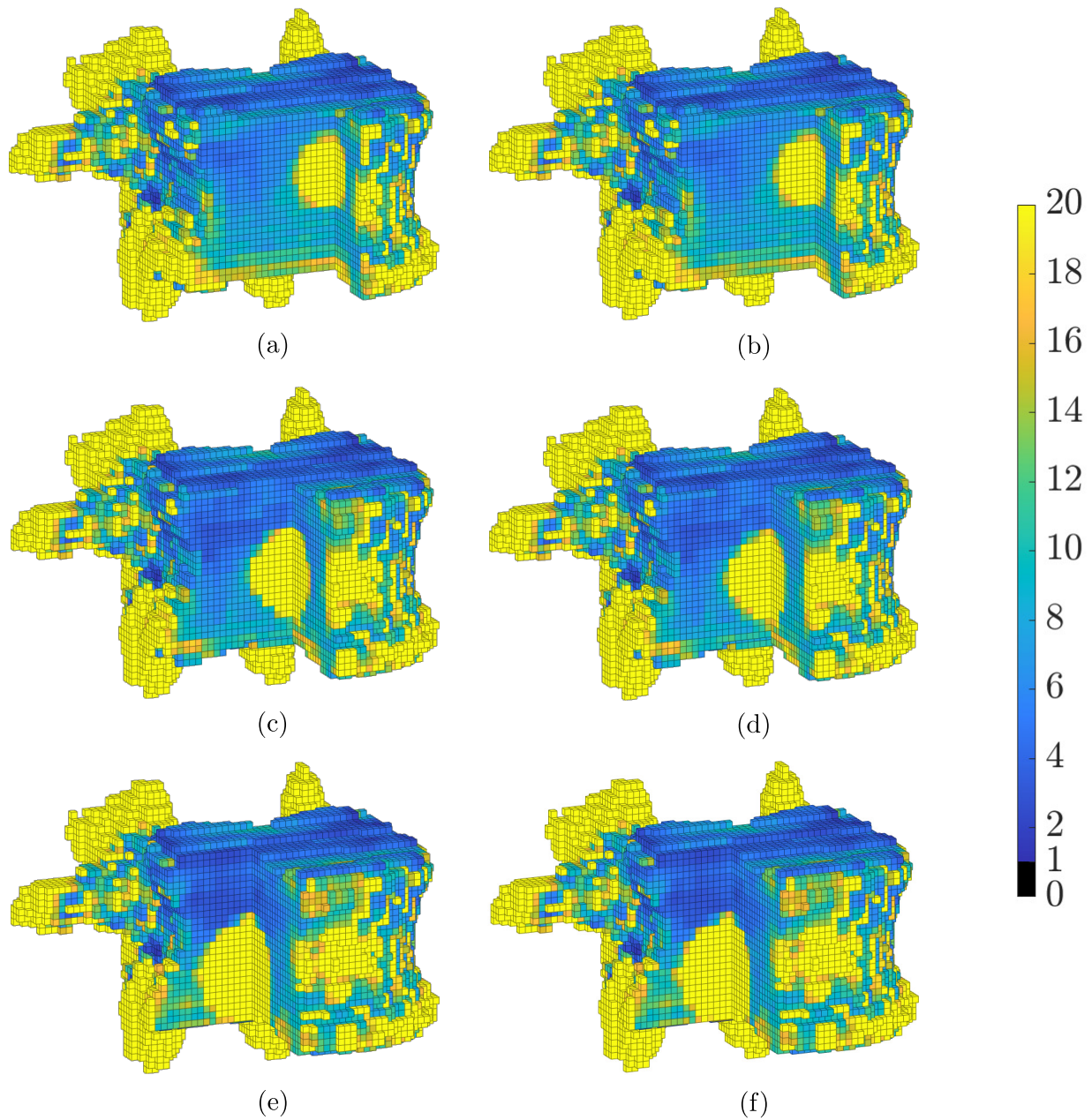
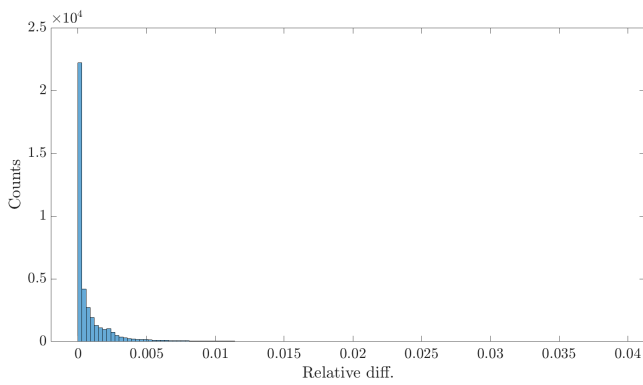
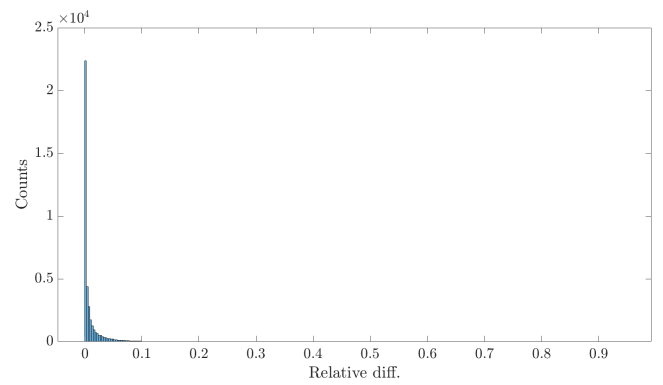


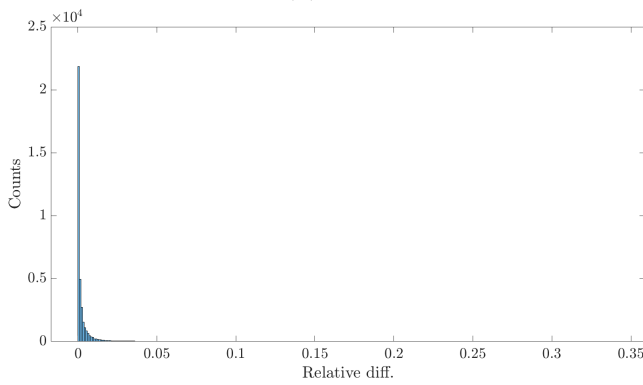
Figure 16: Safety factor computed with the Von Misses-Hencky failure criterion for the case of the blastic tumours obtained by *cgFEM* and the proposed methodology. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3. The right column is obtained with the *cgFEM*, and the left with the reduced model.



(a)



(b)



(c)

Figure 17: Histogram of the relative error between  $cgFEM$  and SSL results in each voxel's safety factor. Each row corresponds to samples 1, 2 and 3, according to table 3.

## 5 Practical application of a clinical case

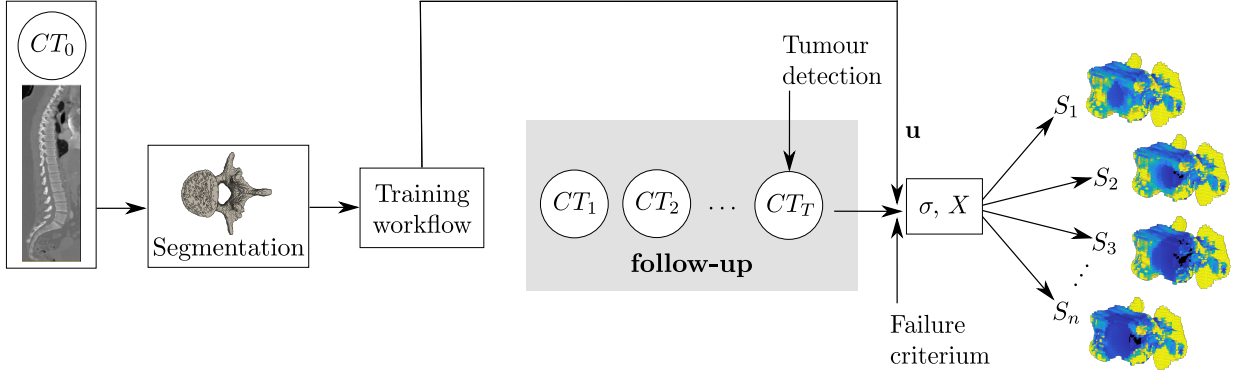


Figure 18: Proposed workflow for the application of the methodology in a clinical case.

We will now proceed to give a practical example of how the methodology developed in this work would be applied to a clinical case.

After the treatment of the primary tumour, follow-up is usually performed with CT. Consequently, let's assume that in the first of these CT scans,  $CT_0$ , the vertebrae are healthy. Then, vertebrae are segmented from  $CT_0$ . We will train the SSL algorithm from these images using the procedure described in section 3 to obtain the corresponding surrogate model or ROM for each vertebra. This procedure is performed entirely offline without the intervention of the patient or the physician.

In the meantime, the patient's regular follow-up CT scans continue. If at any time a tumour is detected in one of these scans,  $CT_T$ , the ROM will be available to analyse the evolution of the disease. In that moment, the position and the equivalent radius can be estimated from the image and in real time the structural integrity prediction can be obtained in the clinical workflow. Additionally, variations or progressions scenarios  $S_n$  of the tumour growth can be also analysed to increase the information for the medical decisions. These predictions can be obtained online in real time during clinical practice, with computing times in the order of  $\sim 0.4$  seconds, 100 times faster than *cgFEM*.

So, for instance, let us suppose that, in one of the routine CT scans, we discover that metastasis has occurred in the patient's L1 vertebra, showing a lytic tumour in its initial stage in the central part of the vertebral body. In the proposed example, this is represented by a lytic tumour with  $\Upsilon_{0,t} = 20$  HU in position  $\{x_t, y_t, z_t\} = \{50, 65, 70.4\}$  mm and with radii  $R = 3.70$  mm. By means of the ROM, it is immediate to verify that there is still no risk of fracture with a tumour of these characteristics, as shown in fig. 19a. Next, we want to study how the vertebra

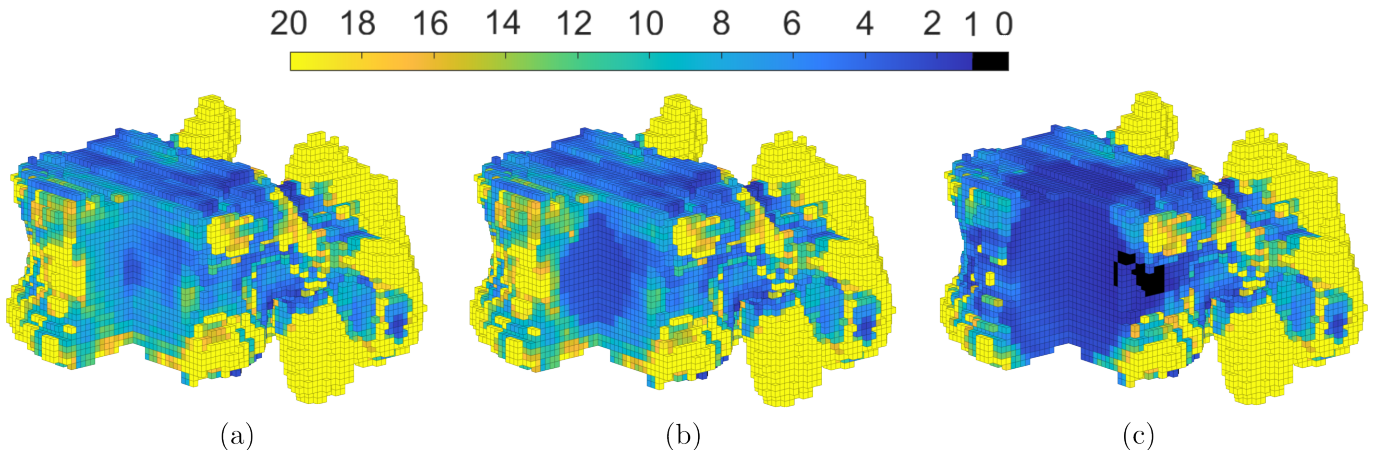


Figure 19: Safety factor computed with the Von Mises-Hencky failure criterion for different examples of growth scenarios for a lytic tumour with: a)  $R = 3.70$  mm, b)  $R = 10.58$  mm and c)  $R = 17.46$  mm.

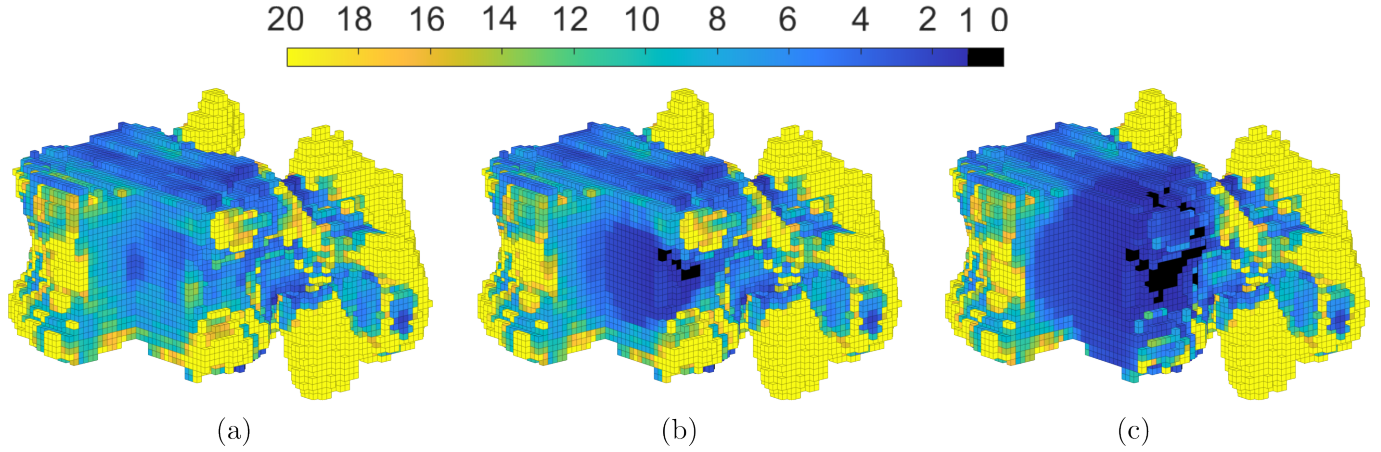


Figure 20: Safety factor computed with the Von Mises-Hencky failure criterion for different examples of growth scenarios in the case of a lytic tumour growing towards a lateral of the vertebra’s main body: a)  $R = 3.70$  mm, b)  $R = 9.05$  mm and c)  $R = 16.40$  mm.

will be structurally affected by the growth of the tumour, and so, we propose the analysis of two scenarios, one in which the tumour has reached a radius  $R = 10.58$  mm and another in which it presents  $R = 17.46$  mm. In such scenarios, represented in figs. 19b and 19c, respectively, it is possible to observe how, as the tumour shortens the distance between its boundary and the cortical bone, the structural integrity is undermined. When the area affected reaches the cortical region, as seen in figs. 20b and 20c, this becomes especially relevant. As shown, as soon as the tumour reaches the cortical bone, the safety factor for the surrounding voxels shows failure or a status close to it. However, although still relevant, this behaviour appears less critical for the upper and lower parts of the vertebral body.

Now, we could also be interested in exploring another scenario with a different growth pattern. For example, one in which the tumour grows towards one of the sides of the vertebral body. This is represented by a tumour approaching the cortical layer and increasing its radius while always enclosing the voxels previously affected by the tumour. Fig. 20 shows that, again, as the tumour gets closer to the cortical region, the structural integrity of the tumour declines, especially in the lateral cortical area of the vertebra. In this second scenario, the signs of structural failure appear earlier as the growth is directed towards the cortical bone. Fig. 20b, with a tumour of  $R = 9.05$  mm, smaller than that in fig. 19b, for example, already show several voxels that do not fulfil the failure criterium. As the size keeps increasing, the number of voxels structurally compromised becomes significantly larger, as shown in fig. 19c.

With the information obtained from the subsequent analyses, the specialist will have more resources to choose the most appropriate treatment for the patient in each case and determine whether any additional intervention is necessary.

## 6 Conclusions

In this work we propose a patient-specific methodology to instantaneously predict the structural behaviour of a vertebra with a tumour, thus compatible with clinical practice.

The ability to perform patient-specific simulations is a direct consequence of using *cgFEM*, which can automatically create a patient-specific FE model from the segmented CT scan of the vertebra to be studied, keeping all the voxel-level information contained in the image. The *cgFEM* model makes it possible to predict the structural behaviour of the vertebra, in particular, the safety factor at each point of the vertebra, by simulating the existence of spherical tumours of any size, position and density merely by varying the structural properties of the region that would be affected by the tumour. However, since it takes about a minute to perform each structural analysis, the methodology would be too slow for an efficient use in clinical practice.

Therefore, to solve this problem, we propose the use of a reduced order model capable of providing the structural response immediately. Specifically, we propose to create this ROM

using the SSL technique that, in an offline training phase, would make use of *cgFEM* to create the results of the snapshots needed to create the model. The numerical results show that the SSL ROM results are a very accurate approximation to the ground truth, the *cgFEM* results, but are obtained in real time.

As the results of the structural analyses are obtained in  $\sim 0.4$  seconds, the proposed methodology could be used in clinical setups as a fast tool to predict the risk of vertebral collapse under different tumour growth scenarios, providing valuable information to select the most appropriate treatment for the patient. Hence, we consider that the proposed methodology, shown in this contribution as a proof of concept, has the potential to develop new standard clinical processes in the context of personalised medicine for patients with vertebral metastasis. The high percentage of the population that could suffer from this pathology clearly shows the relevance of the proposed methodology.

**Acknowledgements** The authors gratefully acknowledge the financial support of the Agencia Estatal de Investigación (PEJ2018-003672-A-AR), Generalitat Valenciana (Prometeo/2021/046), Ministerio de Universidades, Universitat Politècnica de València and European Union-Next generation EU (Margarita Salas, MS/35), Vicerrectorado de Investigación de la Universitat Politècnica de València (PAID-11-22) and Universitat Politècnica de València for the Programa de Ayudas de Investigación y Desarrollo (PAID-01-22).

## References

- [1] R. Harel and L. Angelov, “Spine metastases: Current treatments and future directions,” *European Journal of Cancer*, vol. 46, no. 15, pp. 2696–2707, 2010.
- [2] D. G. Ju, A. Yurter, Z. L. Gokaslan, and D. Sciubba, “Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine,” *World J Clin Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 263–271, 2014.
- [3] A. T. Stopeck, A. Lipton, J.-J. Body, G. G. Steger, K. Tonkin, R. H. de Boer, M. Lichinitser, Y. Fujiwara, D. A. Yardley, M. Viniegra, M. Fan, Q. Jiang, R. Dansey, S. Jun, and A. Braun, “Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 35, pp. 5132–5139, 2010.
- [4] J. J. Yin, C. B. Pollock, and K. Kelly, “Mechanisms of cancer metastasis to the bone,” *Cell Research*, vol. 15, pp. 57–62, 1 2005.
- [5] A. Parkes, K. Clifton, A. Al-Awadhi, O. Oke, C. L. Warneke, J. K. Litton, and G. N. Hortobagyi, “Characterization of bone only metastasis patients with respect to tumor subtypes,” *npj Breast Cancer*, vol. 4, p. 2, 1 2018.
- [6] A. Parkes, C. L. Warneke, K. Clifton, A. Al-Awadhi, O. Oke, R. C. Pestana, O. Alhalabi, J. K. Litton, and G. N. Hortobagyi, “Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases,” *The Oncologist*, vol. 23, pp. 1282–1288, 11 2018.
- [7] M. Costa, L. B. Campello, M. Ryan, J. Rochester, M. Viceconti, and E. Dall’Ara, “Effect of size and location of simulated lytic lesions on the structural properties of human vertebral bodies, a micro-finite element study,” *Bone Reports*, vol. 12, p. 100257, 2020.
- [8] M. Norgaard, A. Jensen, J. Jacobsen, K. Cetin, J. Fryzek, and H. Sorensen, “Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: A population based cohort study in Denmark (1999 to 2007),” *J Urol.*, vol. 184, pp. 162–167, 2010.
- [9] C. Costelloe, H.H.Chuang, J. Madewell, and N. Ueno, “Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST,” *J Cancer*, vol. 1, pp. 80–92, 2010.
- [10] E. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij, “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1),” *European Journal of Cancer*, vol. 45, no. 2, pp. 228–247, 2009.

- [11] S. O'Connor, J. Yao, and R. Summers, "Lytic metastases in thoracolumbar spine: Computer-aided detection at CT—preliminary study," *Radiology*, vol. 242, pp. 811–816, 2007.
- [12] A. Alberich-Bayarri, D. Moratal, J. Ivirico, J. Hernández, A. Vallés-Lluch, L. Martí-Bonmatí, J. Estellés, J. Mano, M. Pradas, J. Ribelles, and M. Salmerón-Sánchez, "Microcomputed tomography and microfinite element modeling for evaluating polymer scaffolds architecture and their mechanical properties," *J Biomed Mater Res.*, vol. 1, no. 91B, pp. 191–202, 2009.
- [13] W. Roque, K. Arcaro, and A. Alberich-Bayarri., "Tortuosity and elasticity study of distal radius trabecular bone," in *2012 7th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI 2012)*, pp. 20–23:963–966, 2012.
- [14] J. García-Aznar, J. Bayod, A. Rosas, R. Larrainzar, R. García-Bógalo, M. Doblaré, and L. Llanos, "Load transfer mechanism for different metatarsal geometries: a finite element study," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 131, no. 2, p. 021011, 2009.
- [15] F. Galbusera, Z. Qian, G. Casaroli, T. Bassani, F. Costa, B. Schlager, and H.-J. Wilke, "The role of the size and location of the tumors and of the vertebral anatomy in determining the structural stability of the metastatically involved spine: a Finite Element study," *Translational Oncology*, vol. 11, no. 3, pp. 639–646, 2018.
- [16] A. Berton, G. Salvatore, H. Giambini, M. Ciuffreda, U. G. Longo, V. Denaro, A. Thoreson, and K.-N. An, "A 3d finite element model of prophylactic vertebroplasty in the metastatic spine: Vertebral stability and stress distribution on adjacent vertebrae," *The Journal of Spinal Cord Medicine*, vol. 43, no. 1, pp. 39–45, 2020.
- [17] M. A. Stadelmann, D. E. Schenk, G. Maquer, C. Lenherr, F. M. Buck, D. D. Bosshardt, S. Hoppe, N. Theumann, R. N. Alkalay, and P. K. Zysset, "Conventional finite element models estimate the strength of metastatic human vertebrae despite alterations of the bone's tissue and structure," *Bone*, vol. 141, p. 115598, 2020.
- [18] M. Ruess, D. Tal, N. Trabelsi, Z. Yosibash, and E. Rank, "The finite cell method for bone simulations: verification and validation," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 11, no. 3-4, pp. 425–437, 2012.
- [19] E. Nadal, J. Ródenas, J. Albelda, M. Tur, J. Tarancón, and F. Fuenmayor, "Efficient Finite Element Methodology Based on Cartesian Grids: Application to Structural Shape Optimization," *Abstract and Applied Analysis*, vol. Open Access <http://www.hindawi.com/journals/aaa/2013/953786/>, 2013.
- [20] L. Giovannelli, J. Ródenas, J. Navarro-Jiménez, and M. Tur, "Direct medical image-based Finite Element modelling for patient-specific simulation of future implants," *Finite Elements in Analysis and Design*, vol. 136, pp. 37–57, 2017.
- [21] J. Gutiérrez-Gil, E. Nadal, K. Bouza, M. Tur, C. M. Atienza, O. Allix, and J. J. Ródenas, "Bone remodelling-based numerical evaluation of personalized masticatory forces from CT-scans," *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 401, p. 115635, 2022.
- [22] L. Giovannelli, *Direct creation of patient-specific Finite Element models from medical images and preoperative prosthetic implant simulation using h-adaptive Cartesian grids*. PhD thesis, Universitat Politècnica de València, 2018.
- [23] A. Düster, H. G. Sehlhorst, and E. Rank, "Numerical homogenization of heterogeneous and cellular materials utilizing the finite cell method," *Computational Mechanics*, vol. 50, no. 4, pp. 413–431, 2012.
- [24] H. Wille, E. Rank, and Z. Yosibash, "Prediction of the mechanical response of the femur with uncertain elastic properties," *Journal of Biomechanics*, vol. 45, no. 7, pp. 1140–1148, 2012.
- [25] G. Berkooz, P. Holmes, and J. L. Lumley, "The proper orthogonal decomposition in the analysis of turbulent flows," *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 25, no. 1, p. 539 – 575, 1993.



- [26] G. H. Golub and C. Reinsch, “Singular value decomposition and least squares solutions,” *Numerische Mathematik*, vol. 14, no. 5, p. 403 – 420, 1970.
- [27] F. Chinesta, P. Ladeveze, and E. Cueto, “A short review on model order reduction based on proper generalized decomposition,” *Archives of Computational Methods in Engineering*, vol. 18, no. 4, p. 395 – 404, 2011.
- [28] D. Borzacchiello, J. V. Aguado, and F. Chinesta, “Non-intrusive Sparse Subspace Learning for Parametrized Problems,” *Archives of Computational Methods in Engineering*, vol. 26, no. 2, pp. 303–326, 2019.
- [29] N. Lauzeral, D. Borzacchiello, M. Kugler, D. George, Y. Rémond, A. Hostettler, and F. Chinesta, “A model order reduction approach to create patient-specific mechanical models of human liver in computational medicine applications,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 170, pp. 95–106, 2019.
- [30] A. Sapena-Bano, F. Chinesta, R. Puche-Panadero, J. Martinez-Roman, and M. Pineda-Sanchez, “Model reduction based on sparse identification techniques for induction machines: Towards the real time and accuracy-guaranteed simulation of faulty induction machines,” *International Journal of Electrical Power & Energy Systems*, vol. 125, p. 106417, 2021.
- [31] M. Tur, J. Albelda, O. Marco, and J. J. Ródenas, “Stabilized method of imposing Dirichlet boundary conditions using a recovered stress field,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 296, pp. 352–375, aug 2015.
- [32] K. L. Judd, L. Maliar, S. Maliar, and R. Valero, “Smolyak method for solving dynamic economic models: Lagrange interpolation, anisotropic grid and adaptive domain,” *Journal of Economic Dynamics and Control*, vol. 44, pp. 92–123, 2014.
- [33] F. Chinesta, E. Cueto, E. Abisset-Chavanne, J. L. Duval, and F. E. Khaldi, “Virtual, Digital and Hybrid Twins: A New Paradigm in Data-Based Engineering and Engineered Data,” *Archives of Computational Methods in Engineering*, vol. 27, no. 1, pp. 105–134, 2020.
- [34] J. Yao, J. E. Burns, D. Forsberg, A. Seitel, A. Rasouljan, P. Abolmaesumi, K. Hammernik, M. Urschler, B. Ibragimov, R. Korez, T. Vrtovec, I. Castro-Mateos, J. M. Pozo, A. F. Frangi, R. M. Summers, and S. Li, “A multi-center milestone study of clinical vertebral CT segmentation,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 49, pp. 16–28, apr 2016.
- [35] V. K. Goel, W. Kong, J. S. Han, J. N. Weinstein, and L. G. Gilbertson, “A combined finite element and optimization investigation of lumbar spine mechanics with and without muscles,” *Spine*, vol. 18, no. 11, p. 1531 – 1541, 1993.
- [36] R. M. Summers, N. Baecher, J. Yao, J. Liu, P. J. Pickhardt, J. R. Choi, and S. Hill, “Feasibility of simultaneous computed tomographic colonography and fully automated bone mineral densitometry in a single examination,” *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 35, pp. 212–216, mar 2011.
- [37] C. Öhman-Mägi, O. Holub, D. Wu, R. M. Hall, and C. Persson, “Density and mechanical properties of vertebral trabecular bone - A review,” *JOR Spine*, p. e1176, nov 2021.
- [38] H. Yang, M. G. Jekir, M. W. Davis, and T. M. Keaveny, “Effective modulus of the human intervertebral disc and its effect on vertebral bone stress,” *Journal of biomechanics*, vol. 49, p. 1134, may 2016.
- [39] P. R. Algra, J. J. Heimans, J. Valk, J. J. Nauta, M. Lachniet, and B. V. Kooten, “Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? imaging study in 45 patients..” *American Journal of Roentgenology*, vol. 158, pp. 1275–1279, 6 1992.
- [40] R. E. Coleman, “Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity,” *Clinical Cancer Research*, vol. 12, pp. 6243s–6249s, 10 2006.
- [41] M. Doblaré, J. García, and M. Gómez, “Modelling bone tissue fracture and healing: a review,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 71, no. 13, pp. 1809–1840, 2004.