



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

II. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2017ko maiatzaren 10, 11 eta 12
Iruñea, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

INGENIARITZA ETA ARKITEKTURA

**Gibeleko erradioenbolizazioa:
CFD simulazioetan oinarritutako
hemodinamikaren eta mikroesferen
garraioaren analisisia**

*Jorge Aramburu, Raúl Antón,
Alejandro Rivas, Juan Carlos Ramos,
Bruno Sangro eta José Ignacio Bilbao*

91-96 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.ii.03.13>

ANTOLATZAILEA:



ELKARLANEAN:



LAGUNTZAILEAK:



Gibeleko erradioenbolizazioa: CFD simulazioetan oinarritutako hemodinamikaren eta mikroesferen garraioaren analisisia

Aramburu, Jorge¹; Antón, Raúl^{1,2}; Rivas, Alejandro¹; Ramos, Juan Carlos¹; Sangro, Bruno^{2,3,4}; Bilbao, José Ignacio^{2,3}

¹Universidad de Navarra, TECNUN Escuela de Ingenieros, ²IdiSNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra), ³Clínica Universidad de Navarra, ⁴CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas)
jaramburu@tecnun.es

Laburpena

Erradioenbolizazioak gibeleko minbiziari egiten dio aurre. Arterian kokatutako kateterraren bitartez, mikroesfera erradioaktiboak injektatzen dira odol-fluxuan, eta partikula horiek tumoreak odolez hornitzen dituzten arterioletan itsasten dira. Tratamendu segurua eta eraginkorra izan arren, konplikazioak sor daitezke partikulak gibelean modu desegokian banatzen badira. Artikulu honek bi lan berraztertzen ditu, simulazioen bitartez fluidoaren mekanikarekin zerikusia duten hainbat parametroen eragina aztertzen duten bi lan; injekzioa adarkadura batetik gertu edo urruti egitearen eragina berraztertzen du, hain zuzen. Emaitzek erakutsi dute partikulen banaketak odol-fluxuarenaren itxura hartzen duela, injekzio-puntutik adarkadurainoko zatia nahikoa luze eta bihurria bada.

Hitz gakoak: erradioenbolizazioa, gibeleko minbizia, arteria hepaticoa, adarkadura

Abstract

Radioembolization is a treatment option for combating liver cancer. It consists of administering radioactive microspheres via an intraarterially placed catheter with the aim of lodging these particles in the tumoral bed. Even though it is a safe and effective treatment, some complications may arise due to nontarget radiation. This paper re-analyzes two studies published by the authors in which the influence of several fluid mechanics-related parameters is analyzed via computer simulations. Specifically, the influence of injecting near a bifurcation is re-analyzed. Results re-indicate that particle distribution tends to match blood-flow split if the distance from the injection point to bifurcation is long enough.

Keywords: radioembolization, liver cancer, hepatic artery, bifurcation

1. Sarrera eta motibazioa

Espezialisten elkarlana ezinbestekoa da gaixotasun larrienei aurre egiteko. Beharrezkoa da, behinik behin, gibeleko erradioenbolizazioan. Minbiziaren aurkako tratamendu horretan, erradiologo interbentzionistek, erradiologo onkologoen, hepatologoen eta bestelako adituen hartzten dute parte, lankidetzan. Beste modurik ez dago mikroesfera erradioaktiboak arteria hepaticoan xiringatu eta tumoreak (soilik tumoreak) erasotzeko. Tratamendu konplexua da zinez; hain, ezen, maiz, eztabaidak sortzen baitiuen medikuen artean.

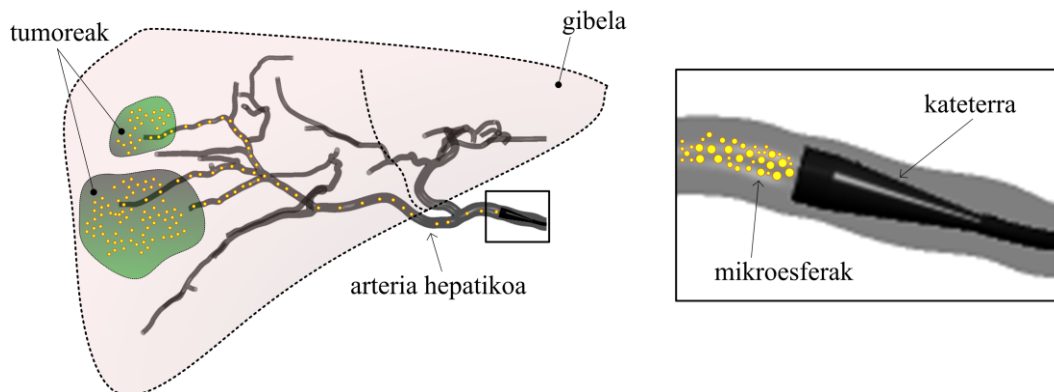
Ika-mika horiei irtenbidea emateko-edo, fluidoaren dinamikaren zenbakizko simulazioak (*computational fluid dynamics*, CFD) egin dira Fluent[®] 15.0 software komertzialarekin (ANSYS[®] Inc., Canonsburg, PA, USA). Horrela, odolak mikroesferak nola garraiatzen dituen aztertu da. Beraz, lan honen motibazio nagusia izan da frogatzea ingeniarietarako aterabidea eman diezaiekeela eztabaida horiei eta medikuek plazaratutako kezkei.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Gibeleko minbiziak 745.500 heriotza inguru eragin zituen 2012an; minbizien artean, hilgarrietan bigarrena izan zen (Torre et al., 2015). Horrek kezka sortu zuen, noski, adituen artean. Zorionez, badira hainbat tratamendu eraginkorrak direnak. Horien artean, erradioenbolizazioa ari da nagusitzen azken urteotan. Metodo horretan, mikroesfera erradioaktiboak injektatzen dira arteria hepaticoan, kateter batekin, odol-fluxuak tumoreetara

garraia ditzan partikulak (1. irudia). Kateterraren kokapena eta partikulen injekzio-abiadura aurretratamenduan erabakitzen dira. Prozesu horretan, albumina makroitsatsi inerteak injektatzen dira kalteak gutxitzeko, eta horien jomuga aztertzen da. Asumitzen da makroitsatsiek aurretratamenduan hartutako bidea hartuko dutela mikroesfera erradioaktiboek tratamenduan (Kennedy et al., 2007).

1. irudia: gibelesko erradioenbolizazioa, eskematikoki



Nahiz eta tratamendu segurua eta eraginkorra izan, hainbat albo-ondorio eragin ditzake erradioenbolizazioak (Bilbao eta Reiser, 2014). Haatik, badira arazo horiek gutxitzeko edota, kasurik onenean, desagerrarazteko helburuarekin egindako ikerlan itzaropentsuak. Hiru multzotan sailka daitezke: lehenengo multzoan, aurretratamenduaren balioari buruzko saiakuntza klinikoak (Jiang et al., 2012) eta simulazio bidezko ikerlanak (Aramburu et al., 2017); bigarrenean, kateterraren diseinuaren ingurukoak (Rose et al., 2013); eta hirugarrenean, azkenengoan, tratamenduaren simulazioen ingurukoak. Azken multzo horretako ikerketetan, fluidoaren mekanikarekin zerikusia duten hainbat parametro aztertu izan dira; batzuetan, tratamendua bera diseinatzeko (Basciano et al., 2010; Kleinstreuer et al., 2014), eta, besteetan, aztertzeko kasu errealistetan nola eragiten duten (Aramburu et al., 2016b, 2016c).

Artikulu honetan, Aramburu et al. (2016b) lanean ondorioztatutakoa aztertuko da Aramburu et al. (2016c, 2017) lanetan izan duen eraginaren arabera, ondorio garrantzitsua baita ikuspegi medikotik. Aramburu et al. (2016b) lanean ondorioztatzen dena hau da: partikulek ibilbideko lehen adarkadura topatu aurretik nahikoa luze eta bihurria den arteria zatia zeharkatzen badute, horiek odol-fluxuarekin lerrotatuko dira eta azken hau banatzen den bezala banatuko.

3. Ikerketaren muina

3.1 Ikerketaren deskribapena

Aipatutako ikerketa oinarri duten lanetan (Aramburu et al. 2016b, 2016c, 2017), hainbat parametro aztertu dira, erradioenbolizazioaren emaitzan eragina izan dezaketelakoan. Aldagaiak partikulen banaketan nola eragiten duten aztertuz egin da hori. Aramburu et al. (2017) lanak, adibidez, aurretratamenduaren inguruan dihardu eta honako aldagaiak ditu aztergai: minbiziaren egoera, partikula mota, kateterraren muturraren posizioa (adarkadurarekiko) eta muturraren posizio longitudinala; Aramburu et al. (2016b) lanak, aldiz, honakoak: minbiziaren egoera, kateter mota eta kateterraren muturraren posizioa (adarkadurarekiko); azkenik, Aramburu et al. (2016c) lanak, hauek: injekzio-abiadura eta kateterraren norabide distala. Gainera, aurreko atalean esan bezala, Aramburu et al. (2016c, 2017) lanetako simulazioen emaitzak aztertu dira, Aramburu et al. (2016b) lanean ondorioztatutakoa betetzen den frogatzeko.

3.2 Eredu matematikoa eta simulazioak

Arteria hepatikoko hemodinamika eta partikulen garraioa aztertu dira lan honetan. Hemodinamikaren ereduari dagokionez, odola fluido isoterma, konprimaezina eta ez-

newtondarra dela asumitu da, eta odol-fluxua Navier–Stokes-en ekuazioek (Batchelor, 2000) definitzen dutela fluxu laminarrean. Partikulen garraioari dagokionez, onartu da Newtonen bigarren legeak definitzen duela haien mugimendua. Grabitatearen indarra, presio-gradientearen indarra, herrestatze-indarra eta masa birtualaren indarra hartu dira kontuan (Aramburu et al., 2017). Basciano et al. (2010) lanean, antzeko eredu bat erabili zen, eta Richards et al. (2012) lanak baliozkotu egin zuen.

Arteriaren geometria tridimentsionala eta muga-baldintzak ezagutu behar dira CFD simulazioak egin ahal izateko, odol-fluxua eta partikulen garraioa deskribatzen dituen eredu matematikoaz gain. Geometria tridimentsionala bolumen txikietan zatitu behar da (diskretizazio prozesua) eta muga-baldintzak definitu behar dira; hau da, odol-fluxuak eta partikulek geometriaren mugetan dituzten ezaugarriak (abiadura edota presioa). Horrela, CFD simulazioetan, Navier–Stokes-en ekuazio diferentzialak ekuazio algebraiko bihurtzen dira garapen matematikoen bitartez, eta diskretizatutako geometriako bolumen txikietan ebazten dira ordenagailu bidez. Aramburu et al. (2015) lanean deskribatzen da lan honetan erabili den arteria hepatikoaren geometria (1. irudian ikus daiteke aurretiko bista). Muga-baldintzak definitzerako orduan, Aramburu et al. (2016a) lanean deskribatutako metodologia erabili da.

Berraztertu diren simulazioen ezaugarriak 1. taulak laburbiltzen ditu. Aramburu et al. (2017) laneko simulazioak 1.01-tik 1.12-ra doazenak dira eta Aramburu et al. (2016c) laneko simulazioak 2.01-tik 2.12-ra doazenak. Minbiziren egoerari buruz: 1 egoeran, gibeledu %10 koloneko minibizi metastasiz osatuta dago; 2 egoeran, gibeledu %30. Partikulei dagokionez: makroitsatsiak (aurretratamenduko partikulak) eta mikroesferak (tratamenduko partikulak) erabili dira. Erabili diren injekzio-abiadurak 5 mL/min eta 18,5 mL/min dira. Muturraren kokapenari dagokionez, adarkaduratik gertu edo urrun kokatu da eta, gainera, 5 mm-ko mugimendua aplikatu da kasu batzuetan. Azkenik, Aramburu et al. (2016c) lanaren arabera definitu da kateterraren norabide distala. Taularen helburua da simulazio guztiak desberdinak direla erakustea eta bakoitzaren ezaugarriak laburbiltzea.

3.3 Emaitzak eta emaitzen eztabaida

Azalduko diren emaitzak kualitatiboki aztertuko dira. Eskuineko lobulura iristen diren odol-fluxua eta partikula kopurua aztertuko dira. Couinaud-en arabera (1992), gibela zortzi segmentuz dago osatuta, eta eskuineko lobulua 5, 6, 7 eta 8 segmentuek (S5, S6, S7 eta S8) osatzen dute. Fluxuaren banaketa eta partikulen banaketa aztertuko dira bertan.

Emaitza hauen azterketaren helburua hau da: ikustea ea eskuineko arteria hepatikoa nahikoa luze eta bihurria den zera eragiteko, partikulak odol-fluxuarekin lerrokatu eta berau bezala banatzea. Horixe ikusi da Aramburu et al. (2016b) lanean, eta horri esker jakin ahal izan da ikertutako gainerako aldagaiek (minbiziaren egoera eta kateter mota) ez dutela eraginik partikulen banaketan. Eta ez hori bakarrik; ikusi da partikulek joera dutela odol-fluxua banatzen den bezala banatzeko.

2. irudian, 1.01–1.12 simulazioen emaitzak ageri dira (a) eta (b) grafikoetan, eta 2.01–2.12 simulazioenak (c) grafikoan. Minbiziren egoeraren arabera zatitu dira 1.01–1.12 simulazioak (a) eta (b) grafikoetan, odol-fluxua aldatu egiten baita aldagai horren arabera. 2. irudia aztertuz gero, argi ikus daiteke partikulen banaketak odol-fluxuaren antza hartzeko joera duela.

Hala ere, desberdintasun nabariak ikus daitezke: 1.01–1.12 simulazioak aztertuz gero, 2. irudiko (a) grafikoan ikusten da (minbiziaren 1 egoera) 1.01, 1.02 eta 1.09 simulazioetan %20 inguruko aldea dagoela S6 eta S8 segmentuetara iristen den partikulen ehunekoaren eta odol-fluxuaren ehunekoaren artean. 2. irudiko (b) grafikoan (minbiziaren 2 egoera) aldiz, ikusten da txikiagoa dela partikulen ehunekoaren eta odol-fluxuaren ehunekoaren artean dagoen aldea. Minbiziaren egoera da horren arrazoi nagusia. Minbiziaren 2 egoeran odol-fluxua handiagoa da eta, ondorioz, partikulak garraiatzeko gaitasuna ere bai. 2. irudiko (c) grafikoan ikus daiteke aldakortasun handiagoa dagoela partikulen banaketan odol-fluxuaren banaketarekiko. Hala ere, ezin uka partikulak odol-fluxua bezala banatzen direla orokorrean.

1. taula: Aramburu et al. (2017) eta Aramburu et al. (2016c) lanetako simulazioen ezaugarriak

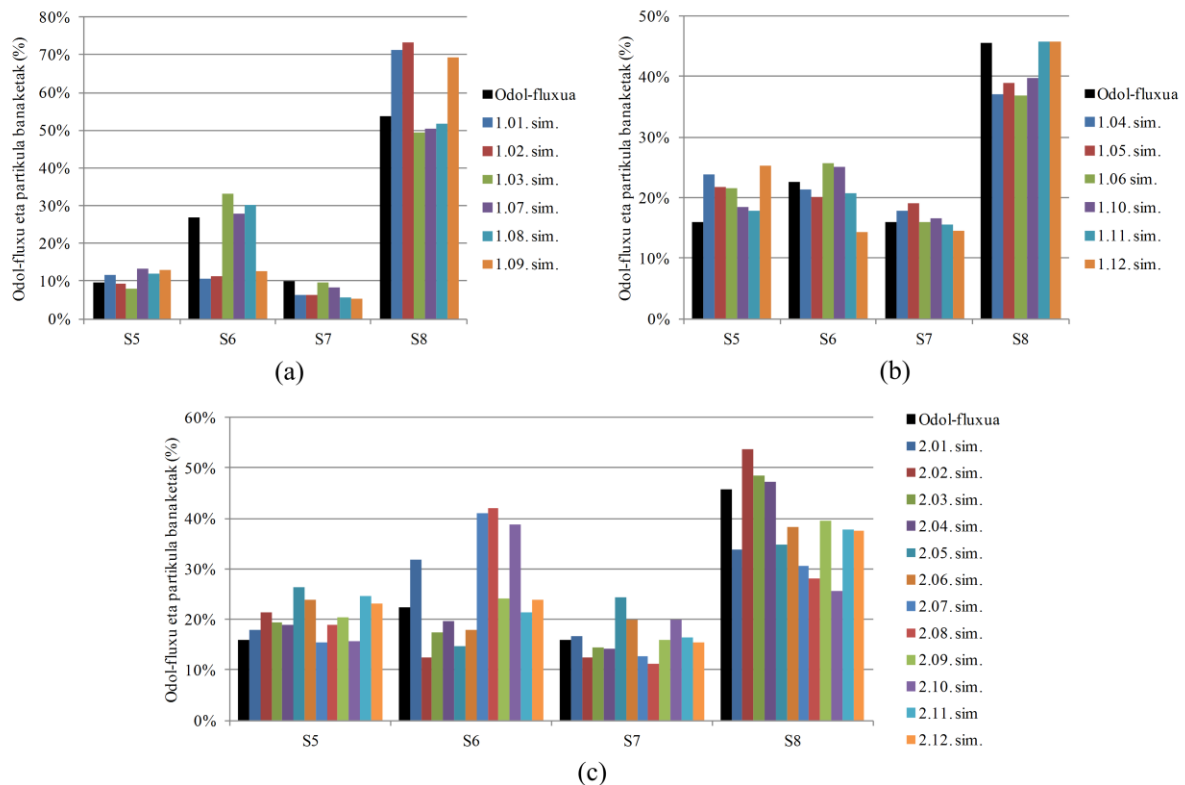
Sim.	Minbizi egoera	Partikula mota	Injekzio abiadura (mL/min)	Muturra adarkaduratik urrun ala gertu	Kateter norabidea
1.01	1 egoera	Makroitsatsiak	18.5	Urrun	O-O
1.02	1 egoera	Mikroesferak	18.5	Urrun	O-O
1.03	1 egoera	Mikroesferak	18.5	Urrun (-5 mm)	O-O
1.04	2 egoera	Makroitsatsiak	18.5	Urrun	O-O
1.05	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Urrun	O-O
1.06	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Urrun (-5 mm)	O-O
1.07	1 egoera	Makroitsatsiak	18.5	Gertu	O-O
1.08	1 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	O-O
1.09	1 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu (-5 mm)	O-O
1.10	2 egoera	Makroitsatsiak	18.5	Gertu	O-O
1.11	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	O-O
1.12	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu (-5 mm)	O-O
2.01	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	N-S
2.02	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	E-S
2.03	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	E-W
2.04	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	W-W
2.05	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	E-E
2.06	2 egoera	Mikroesferak	18.5	Gertu	W-E
2.07	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	N-S
2.08	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	E-S
2.09	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	E-W
2.10	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	W-W
2.11	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	E-E
2.12	2 egoera	Mikroesferak	5.0	Gertu	W-E

4. Ondorioak

Artikulu honek autoreen emaitzak berraztertu ditu. Zehazki, Aramburu et al. (2016b) lanean ondorioztatutakoa berrikusi eta berretsi da, hau da, arteria zati jakinera bideratutako partikulak odol-fluxuarekin lerrotatuko direla eta odol-fluxuaren banaketa hartuko dutela, arteria zatia nahikoa luze eta bihurria bada. Hori gertatzen da, behinik behin, eskuineko arteria hepatikora iristen diren partikulekin (eskuineko lobulura bideratzen direnekin); odol-fluxuaren arabera banatzen dira.

Nabarmena da ondorio horrek medikuen eguneroko lanean izan dezakeen garrantzia. Gibela tumoreez josita duen paziente bat tratatzeko, partikulek odol-fluxuaren banaketa izatea komeni da, partikulak tumoreetara iris daitezzen; horregatik, injekzioa adarkaduratik urrun egin behar da, modu horretan lortuko baita partikulak odol-fluxuarekin lerrotatzea eta, ondorioz, partikulak odol-fluxua banatzen den bezala banatzea.

2. irudia: (a) Aramburu et al. (2017) laneko simulazioak minbiziaren 1 egoeran, (b) Aramburu et al. (2017) laneko simulazioak minbiziaren 2 egoeran (c) Aramburu et al. (2016c) laneko simulazioak



5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Etorkizunerako erronka nagusia da paziente bakoitzari egokitutako tratamendua diseinatu ahal izatea. Simulazioen bidez egindako tratamenduaren diseinuak denbora asko behar du gaur-gaurkoz; kateter mota erabaki behar da, kateterraren kokapena, partikulen injekzio-abiadura eta abar. Aproposena zera litzateke, prozesu guztia ordu gutxiren buruan egin ahal izatea, hots, gaixoaren gibelaren egoeraren irudi medikoa lortzetik tratamendua diseinatzera arteko denbora tartea laburra izatea. Horretarako, ordenagailuen memoria eta prozesadoreen abiadura handitu behar dira.

Bestalde, lan honetatik abiatuta planteatzen den bideetako bat da kualitatiboki ikusi dena kuantitatiboki aztertzea. Hau da, “urruti” eta “gertu” bezalakoak alde batera utzi eta neur daitezkeen parametroen araberako azterketa egitea. Proposatzen den beste ikerketa-lerroa da egun merkatuan dauden kateterren ezaugarriak hobetuko dituen kateterra diseinatzeko saiatzea.

Amaitzeko, aipatu Sznitman eta Steinman-ek (2016) CFDaren garrantzia azpimarratu zutela. Ingeniaritza biomedikoaren garapenean izango duen garrantzia, hain zuzen. Dena den, fenomeno fisikoak deskribatzen dituzten eredu matematikoak baliozkotu behar dira, simulazioen bidez egindako aurkikuntzak medikuek gaixoekin aplikatu aurretik (Ballyk, 2015).

6. Erreferentziak

Aramburu, J., Antón, R., Bernal, N., Rivas, A., Ramos, J. C., Sangro, B., Bilbao J. I. (2015): Physiological outflow boundary conditions methodology for small arteries with multiple outlets: a patient-specific hepatic artery haemodynamics case study. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*, 229, 291-306.

- Aramburu, J., Antón, R., Rivas, A., Ramos, J. C., Sangro, B., Bilbao J. I. (2016a): Liver cancer arterial perfusion modelling and CFD boundary conditions methodology: a case study of the haemodynamics of a patient-specific hepatic artery in literature-based healthy and tumour-bearing liver scenarios. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.*, 32, e02764.
- , (2016b): Computational assessment of the effects of the catheter type on particle-hemodynamics during liver radioembolization. *J. Biomech.*, 49, 3705-3713.
- , (2016c): Numerical investigation of liver radioembolization via computational particle-hemodynamics: the role of the microcatheter distal direction and microsphere injection point and velocity. *J. Biomech.*, 49, 3714-3721.
- , (2017): Computational particle-haemodynamics analysis of liver radioembolization pretreatment as an actual treatment surrogate. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.*, 33, e02791.
- Ballyk, P. D. (2015): Numerical/experimental synergy: more than just a reality check. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 26, 259-261.
- Basciano, C. A., Kleinstreuer, C., Kennedy, A. S., Dezarn, W. A., Childress, E. (2010): Computer modeling of controlled microsphere release and targeting in a representative hepatic artery system. *Ann. Biomed. Eng.*, 38, 1862-1879.
- Batchelor, G. K. (2000): *An Introduction to Fluid Dynamics*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Bilbao, J. I. eta Reiser M. F. (2014): *Liver Radioembolization with 90Y Microspheres*, Springer, Berlin.
- Couinaud, C. (1992): The anatomy of the liver. *Ann. Ital. Chir.*, 63, 693-697.
- Jiang, M., Fischman, A., Nowakowski, F. S., Heiba, S., Zhang, Z., Knesaurek, K., Weintraub, J., Machac, J. (2012): Segmental perfusion differences on paired Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and yttrium-90 (Y-90) bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: Associations with angiography. *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.*, 3.
- Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., Murthy, R., McEwan, A. J., Nutting, C., Benson, A., Espat, J., Bilbao, J. I., Sharma, R. A., Thomas, J. P., Coldwell, D. (2007): Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 68, 13-23.
- Kleinstreuer, C., Feng, Y., Childress, E. (2014): Drug-targeting methodologies with applications: A review. *World J. Clin. Cases*, 2, 742-756.
- Richards, A. L., Kleinstreuer, C., Kennedy, A. S., Childress, E., Buckner, G. D. (2012): Experimental microsphere targeting in a representative hepatic artery system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 59, 198-204.
- Rose, S. C., Kikolski, S. G., Chomas, J. E. (2013): Downstream hepatic arterial blood pressure changes caused by deployment of the Surefire antireflux expandable tip. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 36, 1262-1269.
- Sznitman, J. eta Steinman, D. A. (2016): Relevance and challenges of computational fluid dynamics in the biomedical sciences. *J. Biomech.*, 49, 2101.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A. (2015): Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.*, 65, 87-108.

7. Eskerrak eta oharrak

Lan hau oinarri duen proiektua Espainiako Gobernuako Ministerio de Economía y Competitividad-en finantzaketarekin burutu da, DPI2012-35277 proiektuaren bitartez. Fundación Antonio Aranzábal-Universidad de Navarra-ren laguntza ere ezinbestekoa izan da. Iker Iñigo “Antxus”-en laguntza ere eskertu nahiko genuke euskararen zuzentasuna berrikustegatik.