



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

INGENIARITZA ETA ARKITEKTURA

**Gibeleko erradioenbolizazioaren
CFD simulazioak: odolaren
biskositatearen eragina gibeleko
hemodinamikan eta mikroesferen
distribuzioan**

*Unai Lertxundi, Jorge Aramburu,
Raúl Antón, José Ignacio Bilbao,
Macarena Rodríguez-Fraile eta
Bruno Sangro*

57-63 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.03.07>



Gibelesko erradioenbolizazioaren CFD simulazioak: odolaren biskositatearen eragina gibelesko hemodinamikan eta mikroesferen distribuzioan

Lertxundi, U.¹, Aramburu, J.¹, Antón, R.^{1,2}, Bilbao, J.I.^{2,3}, Rodríguez-Fraile, M.^{2,4},
Sangro, B.^{2,5}

¹Universidad de Navarra, TECNUN Escuela de Ingeniería, ²IdiSNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, ³Departamento de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, ⁴Departamento de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, ⁵Liver Unit and CIBEREHD, Clínica Universidad de Navarra.
ulertxundi@tecnun.es

Laburpena

Erradioenbolizazioa (RE) gibelesko minbizia tratatzeko metodoetako bat da. Bertan, mikrokateter bidez gibelesko arterian mikroesfera erradioaktiboak injektatzen dira, hauek tumoreak enbolizazio eta erradiazio bidez erasotzeko. Mikroesferen ibilbidea ordenagailu bidezko fluido dinamika simulazioekin (CFD) aztertu daiteke. Kalkulu hauen iraupen luzea arazo bat da medikuntzaren egunerokotasunean simulazioak erabili ahal izateko. Kalkuluak azkartzeko asmoz, odolaren biskositatearen izaera ez-newtondarra izaera newtondarrera sinplifikatu da. Emaitzek erakutsi dute mikroesferen banaketan eta odolaren hemodinamikan biskositate aldakorraren eragina mespretxagarria dela, odola fluido newtondar bezala aztertzearen sinplifikazioa ontzat emanez.

Hitz gakoak: erradioenbolizazioa, gibelesko minbizia, odolaren biskositatea, fluido newtondar eta ez-newtondarrak.

Abstract

Radioembolization (RE) is a treatment for patients with liver cancer. RE consists of the infusion of radioactive microspheres in the hepatic artery using a microcatheter. Microspheres treat tumors by embolization and radiation. The trajectory of the microspheres can be analyzed using computational fluid dynamics simulations (CFD). The long duration of these calculations supposes a problem for their use in the clinical setting. To decrease the simulation time, blood, a non-Newtonian fluid, was considered as a Newtonian fluid. Results show that microsphere distribution and blood flow characteristics barely change when using a Newtonian fluid approach vs. a non-Newtonian fluid approach.

Keywords: radioembolization, liver cancer, blood viscosity, Newtonian and no-Newtonian fluids.

1. Sarrera eta motibazioa

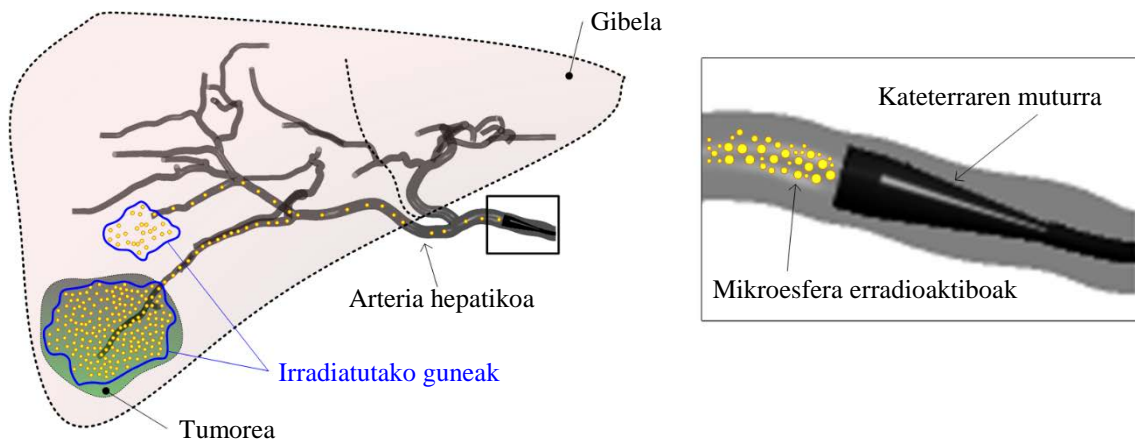
Gaur egungo arazoei aurre egiteko diziplinarteko taldeak sortzeko joera nabaria da, arlo ezberdinetako espezialisten elkarlanaz baliatuz. Gaixotasun larriei aurre egiterako garaian ere ez da gutxiagorik gertatzen. Minbiziaren aurkako tratamenduetan adibidez erradiologo interbentzionistek, erradiologo onkologoek, hepatologoek eta bestelako adituek hartzen dute parte. Tratamendu hauetako bat erradioenbolizazioa da, non mikroesfera erradioaktiboak arteria hepatikoan injektatzen diren tumoreak soilik erasotzeko helburuarekin.

Tratamendua konplexua da oso. Prozedurak izan ditzakeen ika-mikak argitzeko asmoz, ordenagailu bidez, fluidoaren dinamika aztertzen da zenbakizko simulazioak gauzatuz (*computational fluid dynamics*, CFD). Era honetan, injektatutako mikroesferen odol-fluxuan zehar jarraitzen duten ibilbidea aztertzen da, azken batean tratamenduaren efizientzia igotzeko asmoarekin.

Lan honen motibazioa, minbiziaren inguruan sortzen diren diziplinarteko taldeetan ingeniariak egin ditzaketek ekarpenak plazaratzea eta ingeniarietan erabilitako erreminten bidez medikuek izan ohi dituzten galderei erantzunak ematea da.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Gibelesko minbizia mundu mailan hedatuenetakoa da bai intzidentzia baita hilkortasun tasari dagokionez ere (Bray et al., 2018). Hainbat tratamendu aurkitu dira minbizi hau sendatzeko, eta, horien artean, erradioenbolizazioa (RE) dago. RE metodo bikoitz bat da. Alde batetik, enbolizazioaren bidez tumoreak elikatzen dituzten odol hodiak ixtea du helburu. Bestetik, energia erradioaktiboa modu selektibo batean aplikatzen da, minbizidun ehunetan soilik aplikatuz, printzipioz. Mikrokateter bidez, itrio-90 (^{90}Y) erradiazio dosi tumorizida handia duten mikroesferak injektatzen dira arteria hepatikoan, gibelesko parenkima osasuntsu mantentzen duten bitartean (ikus 1. irudia).



1. irudia. Gibelesko erradioenbolizazioa, eskematikoki.

Tratamendu honen gakoa, mikroesfera erradioaktiboak minbizi ehunetara soilik iristea da, gibelesko ehun osasuntsua tratamenduarekin ez kaltetzeko. Honetarako, berebiziko garrantzia du mikroesferen ibilbidea aurreikusteak, injekzio-baldintzak ondo finkatu ahal izateko. Horrenbestez, lehen esan bezala, ordenagailu bidezko kalkuluak gauzatzen dira. Hainbat ikerketa garatu dira azken hamarkadan RE bitarteko gibelesko hemodinamika (odolaren dinamika) eta mikroesferen garraioa aztertzen dutenak.

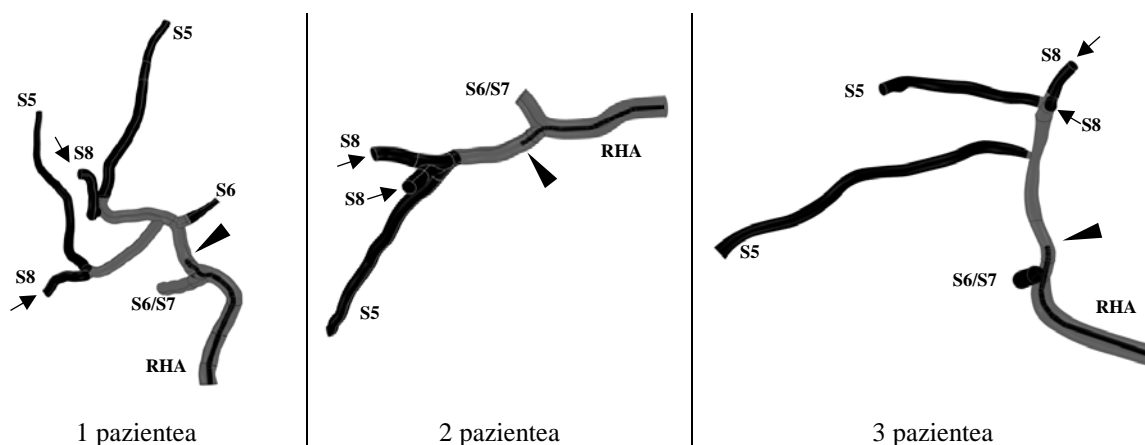
Kalkulu hauek guztiak ordea, denbora asko eskatzen dute gauzatu ahal izateko. Azken funtsa, arlo honetako medikuei, RE planifikatzeko garaian erabakiak hartzen laguntzea izanik, kalkulu hauen iraupena biziki laburtu beharra dago, benetan erabilgarriak izatea nahi bada. Kalkuludenbora gutxitzen duten hainbat ikerketa gauzatu dira. Beste askoren artean, Childress eta Kleinstreuer-ek arterien malgutasunaren eragina aztertu dute odol hodiak zurrunk balira bezala aztertu zitezkeela ondorioztatuz. Sinplifikazio honek ez du errore handirik gehitzen eta kalkuludenbora izugarri gutxitzen du (Childress eta Kleinstreuer, 2014). Bestalde, Lertxundi et al.-ek geometriari egindako sinplifikazioak aztertu dituzte emaitzen zehaztasuna mantenduz eta kalkuludenbora % 60-a inguru gutxituz (Lertxundi et al., 2021).

3. Ikerketaren muina

Artikulu honetan, garatu beharreko kalkulu eta simulazioak sinplifikatzeko asmoz, odolaren biskositatearen eragina aztertuko da. Errealitatean odolak biskositate aldakorra du (hau da, fluido ez-newtondarra) hainbat aldagaien eraginean: abiadurak, tenperaturak, zizailadura-efortzuak, eta abar. Hainbat ikerketek jokabide hau kontuan izaten dute simulazioak gauzatzeko unean (Aramburu et al., 2017; Basciano et al., 2010). Bestalde, biskositate baliokide konstante bat ere erabili daiteke fluido newtondarra balitz bezala aztertuz (Roncali et al., 2020). Gure taldearen ordenagailu bidezko kalkuluak gehiago sinplifikatzeko asmoz eta Roncali-ren taldearen hurbilketa baliatuz, odola fluido ez-newtondar edo newtondar bezala aztertzearen ezberdintasunak ikertu dira.

3.1. Eredu matematikoa eta simulazioak

Couinaud-en arabera (1992), gibela zortzi segmentuz dago osatuta (S1, S2, ..., S8). Hiru pazienteren kasuak aztertu dira ikerketa honetan. Hemendik aurrera 1 pazientea, 2 pazientea eta 3 pazientea deituko zaie. Simulazioak gauzatzeko, pazienteen beraien arteria hepatico sareak erabili dira, MeVis (*MeVis Medical Solutions AG*, Bremen, Alemania) softwarearen bidez lortuak. Hiru kasuetan fikziozko minbizi egoera bera sortu da. Egoera honek 8 segmentuan (S8) dagoen kartzinoma hepatozelular batean (HCC, *hepatocellular carcinoma*) datza. Tumorearen bolumena S8-ko ehun osasuntsuaren % 20a kontsideratu da. Segmentu bakoitzaren bolumenak ere MeVis softwarearen bidez izan dira lortuak. Arteria sare osoa erabili beharrean, Lertxundi et al. (2021) lanean adierazitakoaren baitan moztuko dira geometriak. Ondorengo irudian (ikus 2. irudia) erabilitako hiruruzko pazienteen arteria hepatico sareak ikus daitezke. Gainera, mikrokatekteraren kokapena, tumoreen kokapena eta arteria adar bakoitzak zein segmentura eramaten duen odola daude definituak.



2. irudia. Hiru pazienteen arteria hepatico sare moztuak. RHA: Eskuin Arteria Hepatiko (ingelesez: *Right Hepatic Artery*). Gezi-buruek mikrokatekteraren kokapena adierazten dute. Geziek tumoredun segmentuetara doazen adarrak adierazten dituzte.

Ikerketa honetan erabilitako eredu matematikoa Aramburu et al. (2017)-ek planteatutakoa da. Laburbilduz, arteria hepaticoko hemodinamika eta injektatutako mikroesferen garraioa kalkulatu dira. Honetarako, odola fluido isotermo eta konprima ezina dela suposatu da, fluxua erregimen laminarrean aztertuz eta jarrera ez-newtondarra izanik aztergai. Mikroesferen gain eragiten duten indarren inguruan, grabitate-indarra, presio-gradientearen indarra, herrestatze-indarra eta masa birtualaren indarra izan dira kontuan. Odolaren biskositatea ez-newtondar gisa aztertzean, Quemada biskositate eredu erabili da (Buchanan et al., 2000). Newtondar gisa aztertzean ordea, ebakidura-esfortzua handitzean lortzen den biskositate balio konstantea finkatu da, hots, 0,00309 Pa·s.

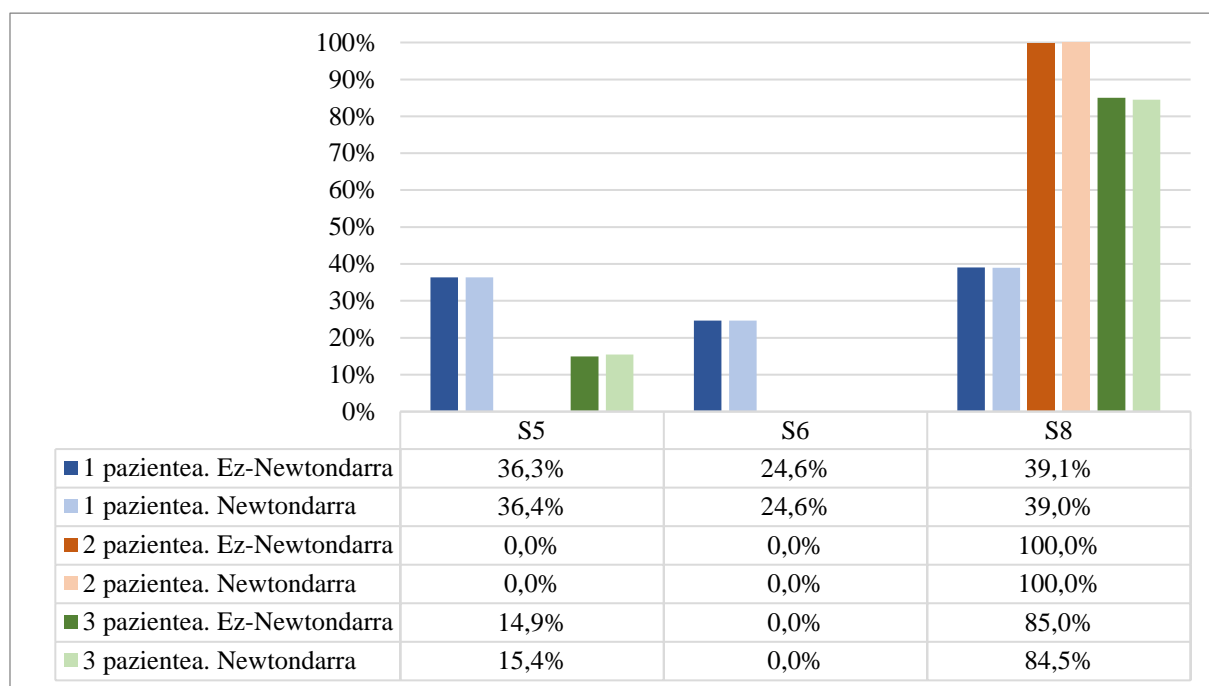
Ordenagailu bidezko kalkuluak burutu ahal izateko, lehenik, geometria tridimentsionala bolumen txikitzen zatitu behar da—diskretizazio prozesua. Bolumen txikitzen zatitutako geometriari sarea deitzen zaio. Aztertutako geometria guztien sareak, prozedura bera erabiliz garatu dira. Horretarako Fluent Meshing 2020R1 (ANSYS Inc., Canonsburg, PA, USA) softwarea erabili da. Sarea garatzeko erabilitako elementuak poliedro-hexaedro motakoak izan dira, elementu mota honek geometria konplexuetara egokitzeko duen erraztasunagatik eta beste elementu mota batzuekin alderatuz duen elementu kantitate murrizketagatik. Sarearen elementu bakoitzaren, hots, bolumen txiki bakoitzaren, neurri maximoa 0,2 mm-koa eta minimoa 0,02 mm-koa da arterian zehar. Mikrokatekterra ordea, 0,05 mm-ko elementuetan zatitu da. Azkenik, pareta inguruko fluxua egoki modelizatu ahal izateko, 4 kapako inflazio geruza sortu da, lehen geruzaren lodiera 0,01 mm-koa izanik, 1,1-eko hazkunde ratioarekin. Geometria bakoitzak, batez beste, 0,8 milioi elementu ditu. Ondoren, muga-baldintzak definitzen dira: sarrera eta irteeretakoa abiadura edo presioak, eta paretetako baldintzak. Azkenik, injektatuko

diren mikroesferen ezaugarriak finkatzen dira: kopurua, materiala, tamaina, injekzio-abiadura, eta abar. Aldagai hauek guztiak, Aramburu et al. (2017) lanean definituta bezala guzatu dira.

Odolaren biskositatearen eragina aztertzeke bi aldagai aztertu dira. Alde batetik, modu kuantitatibo batean aztertuz, injektatutako mikroesferak zein segmentutara iritsi diren aztertu da. Era honetara, biskositate aldakorretik konstantera pasatzean gerta daitezkeen mikroesferen ibilbideen aldaketak aztertu dira. Bestalde, modu kualitatibo batean aztertuz, mikrokateter-puntaren zeharkako planoko fluxu-patroiak aztertu dira abiaduraren magnitude eta bektoreak aztertuz. Era honetara, biskositate aldaketaren ondorioz hemodinamikan gerta litezkeen aldaketak ikusi nahi dira.

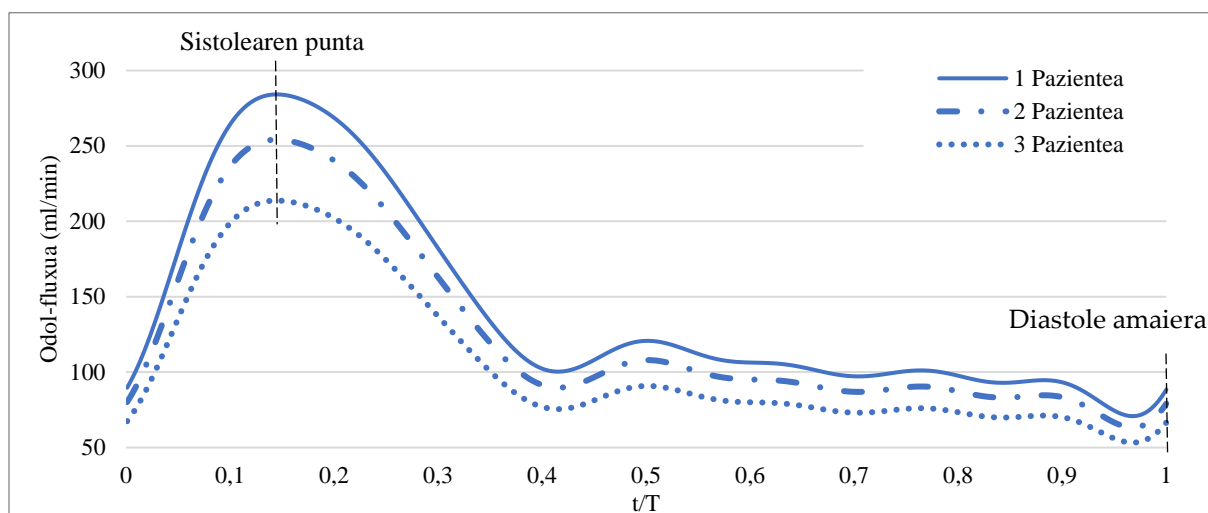
3.2. Emaitzak

Esan bezala, lortu diren emaitzak bai kuantitatiboki eta bai kualitatiboki aztertuko dira. Emaitza kuantitatiboei dagokionez mikroesferen segmentuz-segmentuzko distribuzioak alderatu dira aztertutako 3 pazienteetan. Hau da, injektatutako mikroesferak zein “irteeretara” iritsi diren ikertu da. 3. irudian ikus daitezkeen bezala, eredu newtondarretik, ez-newtondarrerako ezberdintasunak txikiak dira, diferentzia handiena % 0,5-ekoa izanik. Zehatzago aztertuz, 1 pazientean mikroesferak 5, 6 eta 8 segmentuetara iristen dira, eredu batetik besterako aldea % 0,1, % 0 eta % 0,1 izanez hurrenez hurren. 2 pazienteari dagokionez, mikroesfera guztiak 8 segmentura heltzen dira bi kasuetan (% 0ko ezberdintasuna). Eta 3 pazienteari dagokionez, 5 eta 8 segmentuetara iristen dira mikroesferak, % 0,5-eko ezberdintasunarekin bi segmentuetan.



3. irudia. Segmentuz-segmentuko mikroesfera distribuzioak pazienteka.

Analisi kualitatiboari dagokionez, abiadura-inguruak eta abiadura-bektoreak aztertu dira paziente bakoitzean, eredu newtondarraren emaitzak ez-newtondarrarekin alderatuz. Aldagai hauek mikrokateteraren puntaren zeharkako planoan aztertu dira. Bestalde, abiaduraren balioa denboran zehar aldatzen denez (ikus 4. irudia ziklo kardiako batentzako), emaitzak aztertuko diren denbora unea ere finkatu beharra dago. Emaitzak ziklo kardiakoaren bi denbora unea esanguratsutan aztertzea erabaki da: sistolearen puntan, non odolaren abiadura maximoa den, eta diastole amaieran, non abiadurak balio baxuenetarikoa hartzen duen eta zikloaren amaiera den.



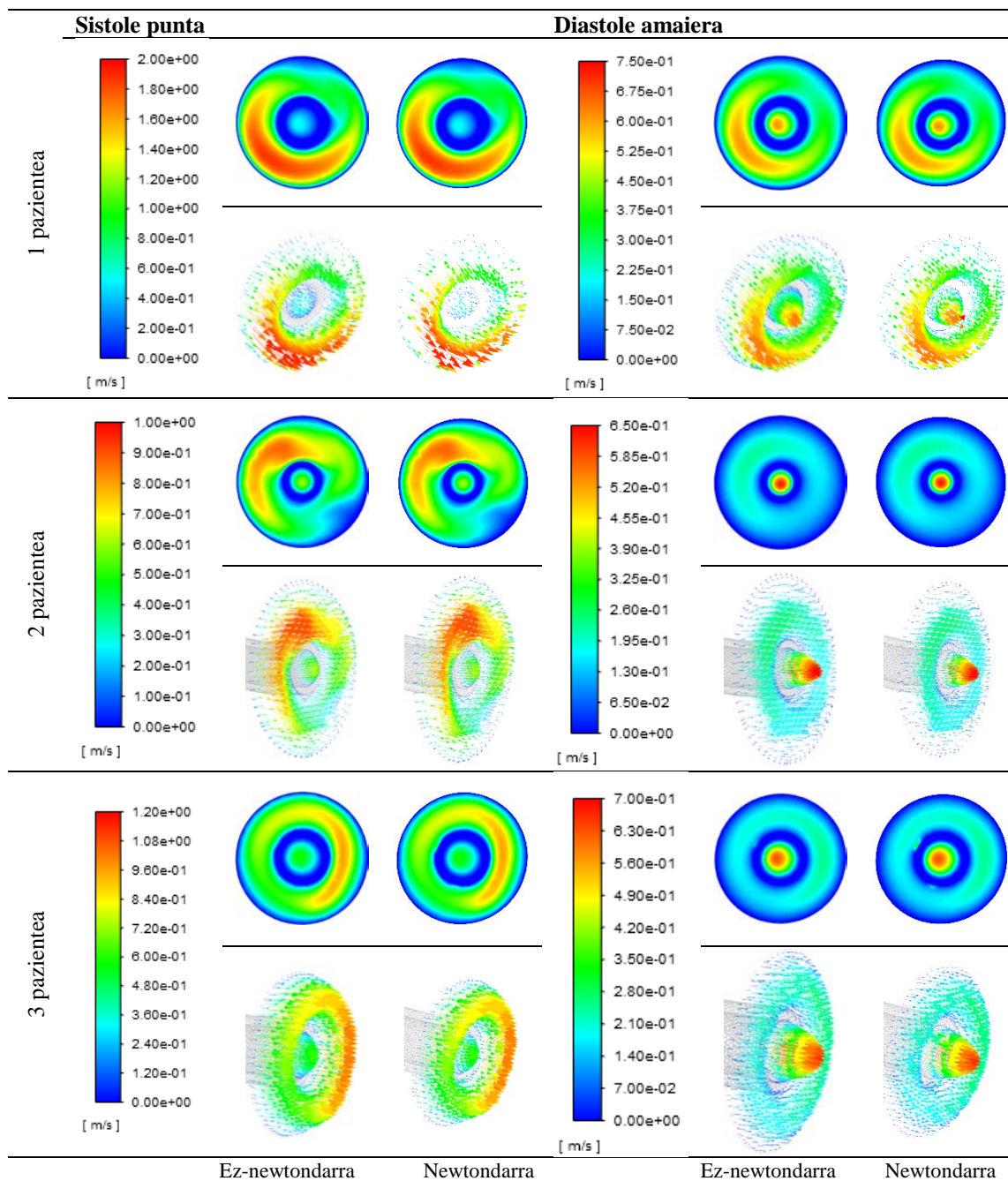
4. irudia. Sarrerako odol-fluxua (inposatutako ziklo kardiakoa). Sistolearen punta ($t/T = 0,15$, $T = 1$ s) eta diastole amaiera ($t/T = 1$, $T = 1$ s) dira emaitzak aztertuko diren puntuak.

Emaitza kualitatiboek dagokienez, ez da fluxu-patroi aldaketarik nabari eredu batetik bestera (ikus 5. irudia). Hau dela eta, fluidoak jasaten dituen biskositate aldaerak fluxuan duten eragina mespretxagarria dela ondorioztatzen da. Mikrokateterra kokatua dagoen planoan azertu direnez abiadurak, 5. irudiko kasu bakoitzean azaltzen den abiadura baxuko eraztuna mikrokateterraren muturreko paretara da, hau dela eta, bertako abiaduraren balioa zero da. Eraztun honen barruko gunea mikrokateterretik txertatutako fluxua da. Gainerako guztia, arteriatik datorren odol-fluxua da.

Bai 3. eta bai 5. irudietan aurkeztutako emaitzetan, ezberdintasunak nabari dira paziente batetik bestera. Ezberdintasun hauek geometria ezberdinak izatearen ondorio zuzena dira. Odol-fluxua arterian zehar doan heinean, inertzia hartzen doa arteriak duen formaren baitan (kurbak, adibidez). Esate baterako, gorputz bat txirrista batetik botatzen bada, kurba bat hartzean, alde batera gerturatuko da. Gauza bera gertatzen zaio odolari arterietan zehar. Hau dela eta, geometriak ezberdinak direnez, abiadurak ere ezberdinak dira paziente bakoitzean. Adibidez, abiadura altuagoko puntuak irudiaren beheko aldean azaldu litezke (ikus 5. irudia, 1 paziente), beste batzuetan goikoan ikusten dira (ikus 5. irudia, 2 paziente), edo baita alde batean ere (ikus 5. irudia, 3 paziente).

Emaitza hauetan ez da azertu tratamenduaren eraginkortasuna—ea mikroesferak tumoreak dituen segmentura bideratu diren ala ez—eta ezin izan da modu alderagarri batean neurtu simulazioek behar izan duten denbora. Dena den, eredu newtondarra erabiltzean ekuazio bat gutxiago ebatzi behar da, Quemadaren ereduaren ekuazioa, hain zuzen ere. Frogatu egin beharko litzatekeen arren, uste dugu eredu newtondarraren erabilerarekin simulazio-denbora murriztu egiten dela eredu ez-newtondarra erabiltzen duen kasuarekin alderatuta.

Azkenik, emaitzak balioztatu beharko lirateke. Izan ere, nahiz eta odolaren portaera newtondarra ala ez-newtondarraren artean ezberdintasunik ia ez dagoen, emaitza hauek errealitatea islatzean dutela ziurtatu beharra dago. Honetarako simulazio bidez lortutako mikroesfera distribuzioak errealitatean gauzatutako ebakuntzarekin alderatu beharko lirateke. Hau Antón et al. (2021)-ek balioztatu dute berriki. Lan honetan aztertutako kasuetako arteria sareak benetako paziente batzuenak badira ere, sortu diren minbizi egoerak fikziozkoak dira, hortaz, kasu zehatz honetan ezin daiteke konparaketa garatu.



5. irudia. Abiaduraren magnitudearen inguruak eta bektoreak. Irudi honetan, ehunekotarako puntua (“.”) erabili da, koma (“,”) beharrean.

4. Ondorioak

Emaitzak aztertzeko garaian, mikroesferen segmentuz-segmentuzko distribuzioan eta odolaren hemodinamikan (mikrokater puntaren zeharkako planoko fluxu-patroietan) jarri da arreta. Kuantitatiboki aztertuz, mikroesferen distribuzioari dagokionez, ezberdintasun handiena % 0,5-ekoa da. Balio hau guztiz onargarriztat hartzen da. Bestalde, kualitatiboki aztertuz, fluxu-patroien artean ez da inongo ezberdintasunik ikusi. Lortutako emaitzen arabera, mikroesferen distribuzioari eta odolaren hemodinamikari dagokionez jarrera ez-newtondarraren eragina mespretxagarria dela ondorioztatu da, ez baita ezberdintasunik nabari modelo batetik bestera. Hortaz, odola fluido newtondar kontsideratzean egiten den sinplifikazioa ontzat hartzen da. Dena den, erradioenbolizazioaren kasurako eredu newtondarra erabil badaiteke ere, ondorio hau ezin daiteke orokortu. Adibidez, oso arteria txikietan edo odol-fluxua asko murrizten den kasuetan eredu ez-newtondarra erabili beharko da.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Ikerketa-lerro honen helburu nagusia paziente bakoitzari egokitutako erradioenbolizazio tratamendua garatu ahal izatea da. Tratamendu honetan aldagai ezberdin ugari finkatu behar dira, hala nola, erabiliko den mikrokateter eta mikroesferak, mikrokateterraren kokapena, mikroesferen injekzio-abiadura, eta abar. Aldagai hauetako asko ordenagailu bidezko CFD simulazioen bidez finkatu daitezke zuzenean. Gainera, paziente bakoitzari egokitua dela ziurtatzeko, bakoitzaren arteria-sarearen kopia digital batean gauzatzen dira beharrezkoak diren kalkuluak. Metodo hau erabilgarria izan dadin, prozesu osoaren iraupena (gaixoaren gibelaren irudia hartzetik tratamendua planteatu arteko iraupena) ordu gutxi batzuetara murriztu beharra dago, kalkuluetan erabiliko den gibelaren irudia (hau da, arteria-sareak, tumoreen kokapen eta neurriak) aldatu ez daitezen prozesuak irauten duen bitartean.

Gaur gaurkoz, prozesu honen iraupena altuegia da oraindik. Kalkulu-denbora gutxitu ahal izateko eredia sinplifikatu beharra dago. Hau dela eta, azken ikerketak, artikulua hau barne, ildo honetan ari dira lanean. Bestalde, lan ugari geratzen da oraindik. Bide ezberdinak daude helburua lortu ahal izateko, geometriari eginiko sinplifikazioak (Lertxundi et al., 2021), kalkulu matematikoen sinplifikazioa (artikulua hau bera), 3D-tik 1D / 0D-ko ereductara sinplifikatzea, eta abar. Dena den, sinplifikazio bakoitzak zehaztasuna mantentzen duela ziurtatu beharra dago, adibidez, simulazioen emaitzak benetako pazienteen emaitzekin alderatuz, errealitatea irudikatzen duen erreminta garatzen dela egiaztatzeko.

6. Erreferentziak

- Antón, R., Antoñana, J., Aramburu, J., Ezponda, A., Prieto, E., Andonegui, A., Ortega, J., Vivas, I., Sancho, L., Sangro, B. (2021), A proof-of-concept study of the in-vivo validation of a computational fluid dynamics model of personalized radioembolization, *Sci. Rep.*, 11, 1–12.
- Aramburu, J., Antón, R., Rivas, A., Ramos, J.C., Sangro, B., Bilbao, J.I. (2017), Computational particle-haemodynamics analysis of liver radioembolization pretreatment as an actual treatment surrogate, *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.*, 33, e02791.
- 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.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA. Cancer J. Clin.*, 68, 394–424.
- Buchanan, J.R., Kleinstreuer, C., and Comer, J.K. (2000), Rheological effects on pulsatile hemodynamics in a stenosed tube, *Comput. Fluids.*, 29, 695–724.
- Childress, E.M., Kleinstreuer, C. (2014), Impact of fluid-structure interaction on direct tumor-targeting in a representative hepatic artery system, *Ann. Biomed. Eng.*, 42, 461–474.
- Couinaud, C. (1992), The anatomy of the liver, *Ann. Ital. Chir.*, 63, 693-697.
- Lertxundi, U., Aramburu, J., Ortega, J., Rodríguez-Fraile, M., Sangro, B., Bilbao, J.I., Antón R. (2021), CFD Simulations of Radioembolization: A Proof-of-Concept Study on the Impact of the Hepatic Artery Tree Truncation, *Mathematics*, 9, 839.
- Roncali, E., Taebi, A., Foster, C., Vu, C.T. (2020), Personalized Dosimetry for Liver Cancer Y-90 Radioembolization Using Computational Fluid Dynamics and Monte Carlo Simulation, *Ann. Biomed. Eng.*, 48, 1499–1510.

7. Eskerrak eta oharrak

Autoreek Cátedra Fundación Antonio Aranzábal - Universidad de Navarra-ren laguntza eskertu nahi dute. U. Lertxundi-k bere esker ona aitortu nahi dio Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Saila-ri “Doktore ez diren ikertzaileak prestatzeko Doktoratu Aurreko Programako laguntza”-ren bidez emandako laguntza ekonomikoagatik.