



V. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2023ko maiatzaren 17, 18 eta 19a
Donostia, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 3.0

INGENIARITZA ETA ARKITEKTURA

**Mikroesfera-kontzentrazioaren
analisi gibleko
erradioenbolizazioan
computational fluid
dynamics simulazioak erabiliz**

*Unai Lertxundi Ferran,
Jorge Aramburu Montenegro,
Macarena Rodríguez Fraile,
Bruno Sangro Gómez-Acedo eta
Raúl Antón Ramírez*

85-90 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.v.03.11>

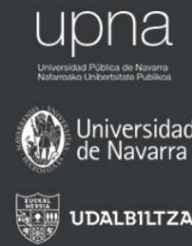
ANTOLATZAILEA:



BABESLEAK:



LAGUNTZAILEAK:



Mikroesfera-kontzentrazioaren analisisa gibelako erradioenbolizazioan *computational fluid dynamics simulazioak erabiliz*

Unai Lertxundi¹, Jorge Aramburu^{1,2}, Macarena Rodríguez-Fraile^{3,4}, Bruno Sangro^{3,5}
Raúl Antón^{1,2,3}

(1) Nafarroako Unibertsitatea, TECNUN Ingeniaritza Eskola, (2) Nafarroako Unibertsitatea, Ingeniaritza Biomedikoko Zentroa, (3) IdiSNA, Nafarroako Osasun Ikerkuntzako Institutua, (4) Medikuntza Nuklearra Saila, Nafarroako Unibertsitatea Klinika, (5) Gibelaren Unitatea eta CIBEREHD, Nafarroako Unibertsitatea Klinika.
ulertxundi@tecnun.es

Laburpena

Gibelako minbizia minbizi-moten artean hirugarren hilgarriena izan zen 2020an. Azken urteotan, erradioenbolizazioa, gibelako arterian kokatutako kateter baten bidez mikroesfera erradioaktiboak injektatuz gauzatzen den tratamendua, ordenagailu bidezko odol-fluxuaren simulazioen bidez aztertu da. Ikerketa-lan honetan, orain arte ikertu gabe zegoen gai bat aztertzen zen: injekzio-abiaduraren eragina odoleko mikroesfera-kontzentrazioan. Hiru simulazio egin ziren eta emaitzek erakutsi zuten mikroesfera-kontzentrazioaren kurban, denboran zehar, injekzio-abiadurak ez duela eragin handirik, baina bai kurba horren amplitudean. Honi esker, gertuago egon gaitezke tratamendua paziente bakoitzaren beharretara egokitzeko bidean.

Hitz gakoak: erradioenbolizazioa, hemodinamika, CFD, mikroesfera-kontzentrazioa.

Abstract

Liver cancer was the third leading cause of cancer-related deaths in 2020. In the last years, radioembolization, an intraarterial transcatheter treatment, has been studied using computational fluid dynamics. In this work, the authors study the influence of the injection velocity on the microsphere concentration in blood. Three simulations were run and results showed that the shape of the curve of the temporal microsphere concentration in blood is independent of the injection velocity, but the amplitude of the curve depends of the injection velocity. This may allow us to be closer to designing patient-specific treatments.

Keywords: radioembolization, hemodynamics, CFD, microsphere concentration.

1. Sarrera eta motibazioa

International Agency for Research on Cancer agentziak sortutako GLOBOCAN datu-basearen estimazioen arabera, mundu mailan, gibelako minbiziak 830.000 heriotza eragin zituen 2020an, minbizien artean hirugarren hilgarriena izan zelarik (Sung et al., 2021). *Asociación Española Contra el Cáncer* erakundearen datuen arabera, Euskal Autonomia Erkidegoan eta Nafarroako Foru Komunitatean gibelako minbiziak 378 heriotza eragin zituen 2022an, minbizien artean zazpigarren hilgarriena izan zelarik¹. Zenbaki hauek hobetzeko asmotan, hau da, hildakoen kopurua gutxitzeko asmotan, minbiziaren aurkako tratamendu eraginkorrak garatu behar dira. Horretarako, tratamendu berriak sor daitezke edo jada erabiltzen diren tratamenduen eraginkortasuna areagotu. Erradioenbolizazioa, adibidez, jada erabiltzen den tratamenduetako bat da, eta diziplinarteko taldeen elkarlanaren bitartez eraginkortasuna hobetzeko ahaleginak egin dira azken urteotan.

Erradioenbolizazioa gibelako arterian kokatutako kateter baten bidez gauzatzen den tratamendu bat da. Kateteretik mikroesfera erradioaktiboak injektatzen dira, odol-fluxuak mikroesfera horiek garraia ditzan eta minbizi-ehunean itsats daitezten. Mikroesferek itrio-90 erradioisotopoa dute itsatsita; hau da: beta-irradiazioa igortzen dute 2,5 mm inguruko itzulunguruan eta 2,6 egunez, batez beste. Minbizi-ehuna, beraz, bi modutara tratatzen da:

1

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMWQ3MDVhZGYtMzUyZi00YzJLTGxNzYtMzViZjVlMDlkZDkVklwiidCI6ImJYTjYtJmJlYTJlYyNGMtdNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOiJh9>

erradiazioaren bitartez (erradio-) eta minbizi-ehuna odoleztatzen duten arteria txikien buxaduraren bitartez (-enbolizazioa) (Lertxundi et al., 2022a; Sangro eta Salem, 2014).

Erradioenbolizazioa planifikatzen duen diziplinarterko taldean medikuntzako hainbat esparruko medikuek dihardute lanean: hepatologoek, erradiologo interbentzionistek eta medikuntza nuklearreko espezialistek, esaterako. Azken urteotan, ingeniariak, fisikariak, eta abar batu zaizkie diziplinarterko talde horri, tratamendua hobetzeko helburuarekin. Komunikazio honetako autoreek ia hamarkada bat dihardugu *Clínica Universidad de Navarra* klinikako medikuekin elkarlanean, erradioenbolizazioa hobetzeko asmotan; gure kasuan, odol-fluxuaren dinamikaren edo hemodinamikaren azterketaren bitartez. Komunikazio honetan, egindako aurrerapenen zati bat aurkeztuko dugu.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Azken hamarkadan, ordenagailu bidezko hemodinamikaren simulazioan oinarritutako ikerketan asko argitaratu dira, *computational fluid dynamics* edo CFD delakoa tresna erabiliz. Tresna honen bitartez erradioenbolizazioa simula daiteke; gibeletako arteriaren barrutik doan odol-fluxua eta mikroesferen garraioaren simulazioa egin daiteke. Laburki esanda, CFD simulazio batean fluidoaren dinamikaren eta partikularen dinamikaren ekuazioak ebatzen dira zenbakizko metodoen bitartez. Emaizak odolaren presioaren balioa eta abiaduraren bektorea ematen ditu, espazioaren eta denboraren baitan, baita mikroesferen kokapena eta abiadura ere. Metodologia hau erabiliz hainbat parametroren eragina aztertu da, hala nola injekzio-abiadurarena, kateterraren muturraren kokapenarena eta kateter-motarena (Aramburu et al., 2022; Basciano et al., 2011; Bombarna et al., 2021; Childress et al., 2012; Kleinstreuer et al., 2012).

Gainera, azken urteotan ikusi da tratamenduaren emaitza minbizi-ehunak absorbatutako dosiaren araberakoa dela, eta erdietsi beharreko absorbatutako dosia mikroesfera-motaren araberakoa dela (erretxinazko edo beirazko itrio-90 mikroesfera, edo holmio-166 mikroesfera) (Garin et al., 2022). Erabiltzen den mikroesfera-motaren arabera, injektatu beharreko mikroesferen kopurua ere desberdina da, mikroesfera bakoitzak duen aktibitatea ere desberdina baita: erretxinazkoak 50 Bq eta beirazkoak 2500 Bq. Beraz, aktibitate bera lortzeko, erretxinazko mikroesferekin beirazkoekin baino 50 aldiz mikroesfera gehiago beharko lirateke. Horrek, eragina izan dezake arteria txikienetako mikroesferen banaketan, odolean dagoen mikroesfera-kontzentrazioan desberdintasunak egon baitaitezke. Mikroesfera-kontzentrazioan bi parametrok dute garrantzia: batetik, bialeko kontzentrazioak (hau da: mikroesferak injektatu aurretik hauek dauken edukiontziko kontzentrazioa); bestetik, injekzio-abiadurak. Bialeko kontzentrazioaren eragina dagoeneko aztertu genuen (Lertxundi et al., 2022b). Komunikazio honetan, injekzio-abiaduraren eragina aztertu genuen.

3. Ikerketaren muina

3.1 Ikerketaren deskribapena

Aurreko atalean aipatu da odol-fluxuko mikroesfera-kontzentrazioan bi aldagaik izan dezaketela garrantzia: batetik, bialeko mikroesfera-kontzentrazioak; bestetik, injekzio-abiadurak. Ikerketa-lan honetan injekzio-abiaduraren eragina aztertu zen. Autoreen aurreko lan batean oinarritu zen ikerketa-lan hau, eta bertan erabilitako pazientearen gibeletako arteria eta hemodinamikaren ezaugarriak erabili ziren simulazioak egiteko (Lertxundi et al., 2022b). Ikerketa-lan hau gauzatzeko 186/2018 protokoloa onartu zuen Nafarroako Unibertsitateko etika-batzordeak eta pazienteak baimena sinatu zuen.

Simulazio batean hiru osagai behar dira: aztertu nahi den eremuko geometria, fluidoaren eta partikulen dinamikaren ekuazioak eta muga-baldintzak (hau da, ikertu nahi den geometriaren mugetatik haratago dagoena irudikatzen dituen presio- eta abiadura-baldintzak). Hiru osagai hauek autoreen aurreko lanetik hartu ziren eta aldatu zen aldagaia mikroesferen injekzio-abiadura izan zen, injekzio-abiaduraren eragina aztertzeko. Aurreko ikerketa-lanean bialeko mikroesfera-kontzentrazioaren eragina aztertu zen eta erlazio zuzen bat ikusi zen bialeko mikroesfera-kontzentrazioaren eta odoleko

mikroesfera-kontzentrazioaren artean. Ondorio nabaria zirudien, baina ezin da ezer segurutzat jo arterietako odol-fluxu tridimentsional konplexua aztertzen denean (Lertxundi et al., 2022b).

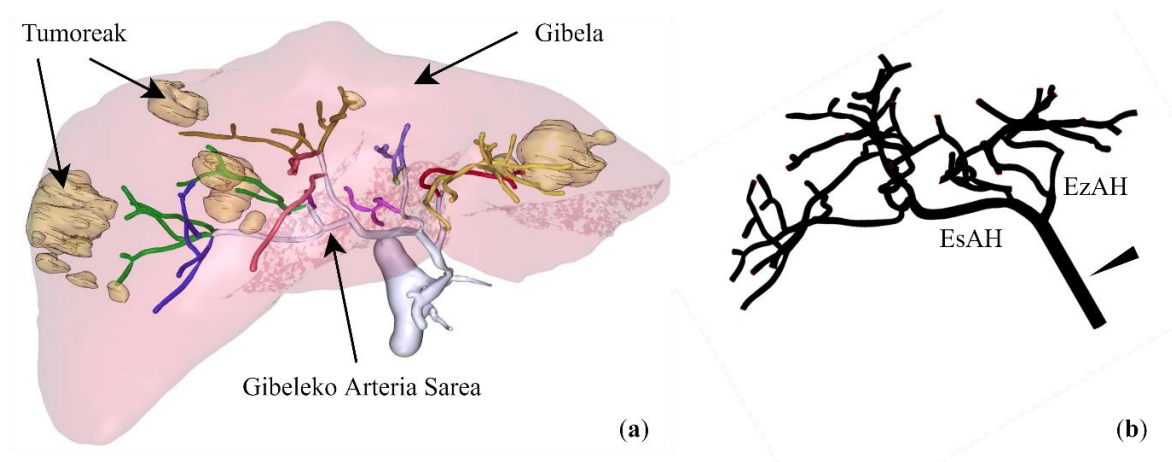
Ikerketa-lan honetan egindako hiru simulazioen ezaugarriak 1. taulan ikus daitezke. Bialeko mikroesfera-kontzentrazioa eta injezioaren denbora-tartea berdin mantenduz, injezio-abiadura aldatu zen eta, ondorioz, injeztatutako mikroesfera-kopurua ere bai.

1. taula. Simulazioen ezaugarriak. Hiru kasuetan bialeko mikroesfera-kontzentrazioa (C_{vial} , mikroesfera mililitroko, MS/mL) eta injezioaren denbora-tartea (T) berdinak dira. Injezio-abiadura (U_{inj}) ordea, simulaziotik simulaziora aldatu egiten da: lehen simulazioan odol-fluxuaren sistoleko balioa du, bigarren simulazioan abiadura horren erdia ($\times 0,5$), odol-fluxuaren batezbesteko abiaduraren balio bera, eta hirugarren simulazioan lehenaren ehuneko hogeita bost handiagoa ($\times 1,25$). Ondorioz, injeztatutako mikroesfera-kopurua (N , mikroesfera, MS) ere desberdina da.

Simulazioa	N (MS)	C_{vial} (MS/mL)	U_{inj} (cm/s)	T (s)
1	$4,45 \times 10^5$	$6,9 \times 10^6$	19,4	1
2	$2,22 \times 10^5$	$6,9 \times 10^6$	9,7	1
3	$5,56 \times 10^5$	$6,9 \times 10^6$	24,3	1

Eredu matematikoari dagokionez, gibleko arteriaren eta kateterraren geometriak SpaceClaim eta Fluent Meshing 2021R1 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) erabiliz 2,5 milioi elementu txikitik bihurtu ziren, simulazioa egin ahal izateko (ikus 1. irudia). Ebatzi beharreko ekuazioak, odol-fluxuarentzat, masaren eta higidura-kantitatearen kontserbazioaren ekuazioak dira, erregimen laminarrean fluido konprimaegin eta ez newtondar batentzat; mikroesferen garraioarentzat, Newtonen 2. legea. Muga-baldintzen definizioa Aramburu et al. (2016) eta Bombarna et al. (2022) lanetan azaltzen den bezala egin zen eta ekuazioak zenbakizko metodoen bitartez ebatzi ziren, Fluent 2021R1 (Ansys Inc.) erabiliz, Aramburu et al. (2017) eta Basciano et al. (2010) lanetan adierazten den bezala.

1. irudia. (a) Pazientearen gibelaren, tumoreen (horiz) eta gibleko arteriaren irudia. (b) Sortutako 2,5 milioi elementuko sarea. EsAH: Eskuineko Arteria Hepatikoa; EzAH: Ezkerreko Arteria Hepatikoa. Gezi-buruak kateterraren kokapena adierazten du.



Emaitzen analisiari dagokionez, odoleko mikroesfera-kontzentrazioa kalkulatu zen, denboran zehar, geometriaren i irteera bakoitzean, (1) ekuazioa erabiliz:

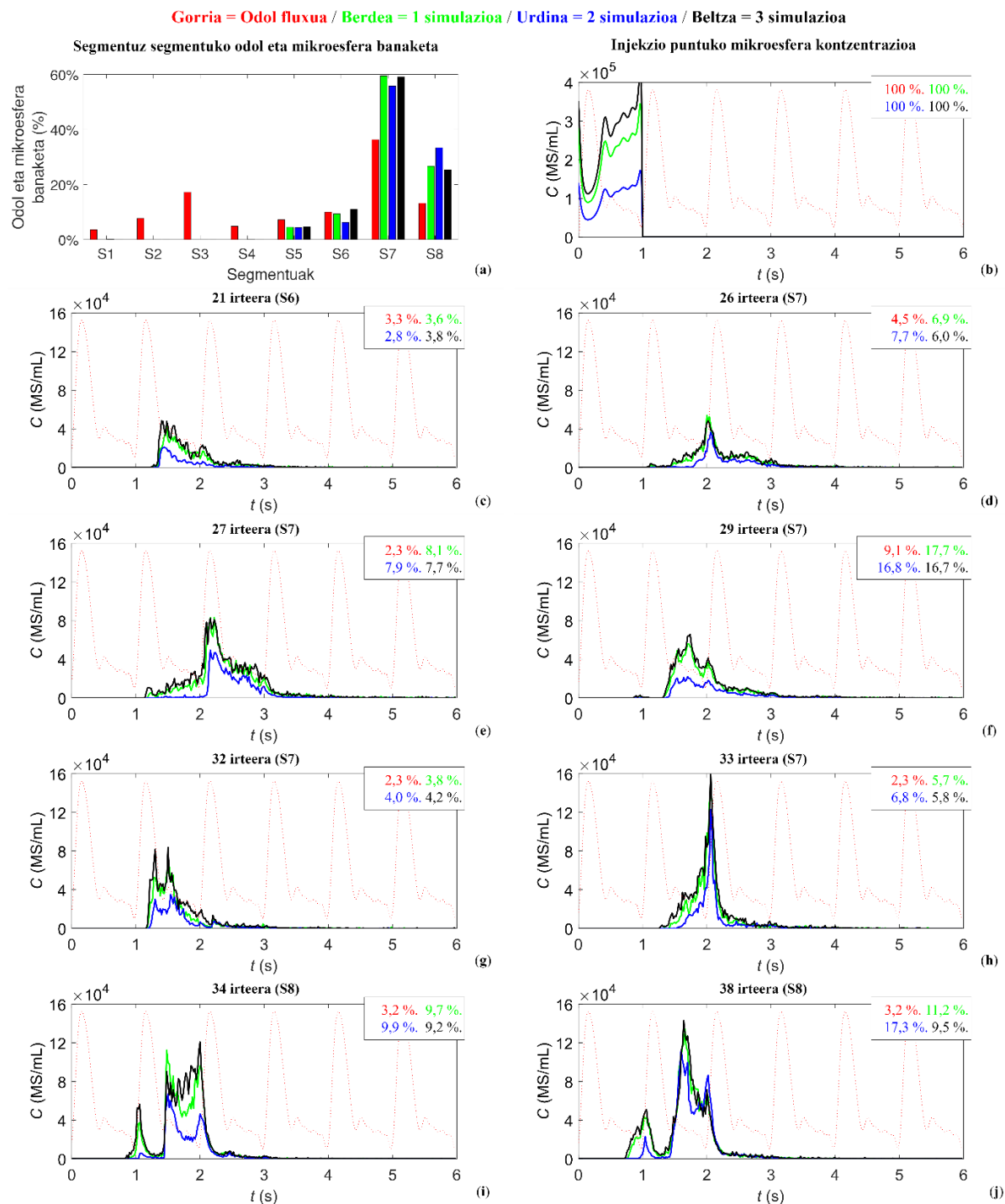
$$C_i = N_i / V_{\text{blood},i}, \quad (1)$$

non C_i (mikroesfera mililitroko, MS/mL) odoleko mikroesfera-kontzentrazioa den i irteerarako (i 1-etik 43-ra doa), denbora-tarte jakin baterako kalkulaturik, N_i (MS) denbora-tarte horretan i irteeratik atera den mikroesfera-kopurua den eta $V_{\text{blood},i}$ (mL) denbora-tarte horretan i irteeratik irten den odol bolumena den. Hogei milisegundoko denbora-tartea erabili zen.

3.2 Emaizak eta emaitzen eztabaida

Irteera kopurua handia dela eta, komunikazio honetan ondorengo baldintzak betetzen dituzten irteerak hautatu dira emaitzak aztertzeko: mikroesfera-kontzentrazioa 40.000 MS/mL baino handiagoa izatea eta irteera horretatik doan odol-fluxua fluxu guztiaren % 1 baino gehiago izatea. Irteera horien emaitzak 2. irudian ikus daitezke.

2. irudia. (a) Gibelesko segmentuz segmentuko odol-fluxuaren eta mikroesferen banaketak, ehunekotan biak. (b) Odoleko mikroesfera-kontzentrazioa injektio puntuan. (c–j) Odoleko mikroesfera-kontzentrazioa denboran zehar, 21, 26, 27, 29, 32, 33, 34 eta 38 irteeratan. Irteera hauek tumorea duten gibelesko S6, S7 eta S8 segmentuak hornitzen dituzte odolez. Panel bakoitzean (b–j), mikroesfera-kontzentrazioaz gain, odol-fluxuaren forma irudikatzen da puntuzko marra gorriz, eta irteera bakoitzetik irtendako odol-fluxu eta mikroesfera portzentaiak adierazten dira.



Lehenik eta behin, mikroesferen segmentuz segmentuko banaketa aztertu da. 2. irudiak erakusten duen moduan, simulazioen artean aldaketa nabaririk ez da ematen. Izan ere, desberdintasun guztiak % 10aren azpitik daude, diferentzia handiena S8 segmentuan ematen delarik, % 8,1eko balioarekin. Joera berdina ikusiko litzateke azterketa hau segmentuz segmentu egin beharrean irteeraz irteera egingo balitz. Nahiz eta 38 irteeran % 7,8ko desberdintasuna egon, orokorrean % 2aren azpitik daude desberdintasunak. Hortaz, ondorioztatu daiteke injekzio-abiaduraren aldaketak, eta aldaketa horrek dakarren injektatutako mikroesfera-kopuruaren igoerak, mikroesferen banaketan ez duela eragin nabarmenik.

Mikroesfera-kontzentrazioari dagokionez, ikus daiteke mikroesfera-kontzentrazioa mikroesferen garraioaren etapa bakoitzean magnitude-ordena bat murrizten doala: bialean kontzentrazioa 10^6 MS/mL zen, injekzio puntuan 10^5 MS/mL eta irteeretan 10^4 MS/mL (edo baxuagoa). Gainera, espero zen bezala, injekzio-abiadura azkarragoak mikroesfera-kontzentrazio altuagoak gauzatzen ditu. Honez gain, ikusi da kontzentrazio igoerak ez duela eraginik mikroesferen garraioan. Izan ere, irteeretako mikroesferen banaketa eta denboran zehar ematen den kontzentrazioaren kurbaren itxura ez dira aldatzen. Kontzentrazioaren kurbaren inguruan, 2. irudian ikus daiteke irteera bakoitzeko kurbek itxura antzekoa dutela, anplitudea kontuan hartu gabe; hau da: tontorrak eta bailarak momentu berdinetan dituztela. Gainera, mikroesfera-kontzentrazioko tontor eta bailarak odol-fluxuren tontor eta bailarekiko independenteak direla ikus daiteke. Kasu batzuetan guztiz bat badatoz ere (27 irteeran, adibidez), ez dute zertan bat etorri. Honen arrazoi nagusia injekzio puntutik irteerara dagoen distantzia izan daiteke, baina hipotesi hori oraindik ez da frogatu.

4. Ondorioak

Emaitzek erakusten dutenaren arabera, injekzio-abiadurak garrantzia du denboran zehar lortzen den mikroesfera-kontzentrazioaren anplitudean. Zenbat eta injekzio-abiadura handiagoa, hainbat eta handiagoa mikroesfera-kontzentrazioaren anplitudea. Aldiz, denboran zehar lortzen den mikroesfera-kontzentrazioaren kurbaren itxura ez da injekzio-abiaduraren araberakoa; hau da: maximoak, minimoak, eta abar momentu berdinean ematen dira. Ondorio hau interesgarria izan daiteke tratamendu optimoa diseinatzerako orduan, mikroesfera-kontzentrazioa injekzio-abiadurarekin eta bialeko mikroesfera-kontzentrazioarekin kontrolatzeko aukera egon baitaiteke.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lan honetatik eta ikerketa-taldeak egindako aurreko lanetatik abiatuta planteatu daitekeen erronka nagusia da plataforma birtual bat sortzea non erradioenbolizazioaren tratamendu optimoa diseina daitekeen. Mediku-taldeari lagungarria izango zaion informazio gehigarria emango dio plataformak erabakiak hartzeko prozesuan. Horretarako, mikroesferen garraioaren simulazioak denbora-tarte labur batean egiteko prozedura garatu behar da, mikroesferak kateterraren muturretik irteten direnetik ehunean itsasten diren arte.

6. Erreferentziak

- Aramburu, J., Antón, R., Rivas, A., Ramos, J.C., Sangro, B., & Bilbao, J.I. (2016) 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 tumor-bearing liver scenarios. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 32, e02764. <https://doi.org/10.1002/cnm.2764>
- 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. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 33, e02791. <https://doi.org/10.1002/cnm.2791>
- Aramburu, J., Antón, R., Rodríguez-Fraile, M., Sangro, B., & Bilbao, J.I. (2022) Computational fluid dynamics modeling of liver radioembolization: a review. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 45, 12–20. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02956-5>

- Basciano, C. A., Kleinstreuer, C., & Kennedy, A. S. (2011). Computational Fluid Dynamics Modeling of 90Y Microspheres in Human Hepatic Tumors. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*, 01(01). <https://doi.org/10.4172/2155-9619.1000112>
- 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. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(5), 1862–1879. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-9955-z>
- Bomberna, T., Koudehi, G. A., Claerebout, C., Verslype, C., Maleux, G., & Debbaut, C. (2021). Transarterial drug delivery for liver cancer: numerical simulations and experimental validation of particle distribution in patient-specific livers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 18(3), 409–422. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1853702>
- Bomberna, T., Vermijs, S., Lejoly, M., Verslype, C., Bonne, L., Maleux, G., & Debbaut, C. (2022). A Hybrid Particle-Flow CFD Modeling Approach in Truncated Hepatic Arterial Trees for Liver Radioembolization: A Patient-specific Case Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 915. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.914979>
- Childress, E. M., Kleinstreuer, C., & Kennedy, A. S. (2012). A New Catheter for Tumor-Targeting With Radioactive Microspheres in Representative Hepatic Artery Systems—Part II: Solid Tumor-Targeting in a Patient-Inspired Hepatic Artery System. *Journal of Biomechanical Engineering*, 134(5). <https://doi.org/10.1115/1.4006685>
- Garin, E., Guiu, B., Edeline, J., Rolland, Y., & Palard, X. (2022) Trans-arterial radioembolization dosimetry in 2022. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 45, 1608–1621. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03215-x>
- Kleinstreuer, C., Basciano, C. A., Childress, E. M., & Kennedy, A. S. (2012). A New Catheter for Tumor Targeting With Radioactive Microspheres in Representative Hepatic Artery Systems. Part I: Impact of Catheter Presence on Local Blood Flow and Microsphere Delivery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 134(5). <https://doi.org/10.1115/1.4006684>
- Lertxundi, U., Aramburu, J., Antón, R., Bilbao, J.I., Rodríguez-Fraile, M., & Sangro, B. (2022a) Gibealeko erradioenbolizazioaren CFD simulazioak: odolaren biskositatearen eragina gibealeko hemodinamikan eta mikroesferen banaketan. *EKAIA Euskal Herriko Unibertsitateko Zientzia eta Teknologia Aldizkaria*, 42, 339–348. <https://doi.org/10.1387/ekaia.23082>
- Lertxundi, U., Aramburu, J., Rodríguez-Fraile, M., Sangro, B., & Antón, R. (2022b) Computational study of the microsphere concentration in blood during radioembolization. *Mathematics*, 10, 4280. <https://doi.org/10.3390/math10224280>
- Sangro, B., & Salem, R. (2014). Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in Liver Disease*, 34(4), 435–443. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1394142>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa-lan hau Gipuzkoako Foru Aldundiak finantzaturako 2021-CIEN-000076-04-01 proiektuaren baitan gauzatu da.

Lertxundik bere esker ona aitortu nahi dio Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailari, doktoreak ez diren ikertzaileak prestatzeko Doktoratu Aurreko Programa laguntzaren bidez emandako laguntza ekonomikoagatik.