

Modélisation spécifique patient de la radioembolisation des tumeurs : de l'acquisition des images à l'initialisation des modèles

SAHADATOU TOURE¹, ELENA CUTRI¹, YAN ROLLAND¹, HERVE SAINT-JALMES¹, JOHANNE BEZY-WENDLING¹,
PIERRE-ANTOINE ELIAT²

¹ Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, Inserm, LTSI - UMR 1099, F-35000, Rennes, France ;

² Univ Rennes, CNRS, Inserm, BIOSIT - UMS 3480, US_S 018, F-35000 Rennes, France.

¹sahadatou.toure@univ-rennes1.fr, elena.cutri@univ-rennes1.fr, y.rolland@rennes.unicancer.fr, herve.saint-jalmes@univ-rennes1.fr, johanne.bezy@univ-rennes1.fr, ²pierre-antoine.eliat@univ-rennes1.fr

Résumé - La radioembolisation est une modalité de traitement par voie intra-artérielle hépatique des tumeurs primitives et secondaires du foie. Elle consiste en l'injection de microsphères radioactives marquées à l'Yttrium -90 à travers l'artère hépatique.

Le travail présenté ici s'inscrit dans une approche de développement d'un modèle de simulation de flux et de transport des sphères, dans le but d'optimiser le protocole d'injection des microsphères lors du geste clinique. Des données spécifiques des patients telles que la géométrie des vaisseaux, le débit sanguin et la pression sont nécessaires à l'initialisation de ce modèle de simulation.

Dans un premier temps, une segmentation des vaisseaux basée sur une application adaptative du filtre de Frangi, permettant l'extraction des artères hépatiques en respectant leurs tailles initiales, est proposée. Puis la vitesse du sang dans l'artère hépatique et la veine porte sont obtenues à partir d'IRM de contraste de phase 3D. Enfin, dans l'objectif de disposer d'outils de validation, nous proposons d'utiliser des modèles physiques de vaisseaux imprimés en 3D de deux types : d'une part des modèles présentant des géométries simples et d'autre part des modèles plus complexes d'arbres vasculaires spécifiques patients.

Abstract - Radioembolization is an intra-arterial treatment of primary and secondary liver tumors. It consists in the injection of radioactive microspheres labelled with Yttrium -90 through the hepatic artery.

The work presented here is part of an approach developing a model for simulating flow and transport of the spheres, with the aim of optimizing the microsphere injection protocol during clinical procedure. Patient-specific data such as vessel geometry, blood flow and pressure are required to initialize this simulation model.

First, a segmentation of the vessels based on an adaptive application of the Frangi filter, allowing the extraction of the hepatic arteries while respecting their initial sizes, is proposed. Then the blood velocity in the hepatic artery and portal vein are obtained from 3D phase contrast MRI. Finally, in order to have validation tools at our disposal, we propose to use physical models of 3D printed vessels of two types: on the one hand models with simple geometries and on the other hand more complex models of specific patient vascular trees.

1 Introduction

La radio-embolisation (RE) est une technique thérapeutique reconnue dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) chimio-résistants et non résecables [1]. Elle consiste en l'administration intra hépatique de microsphères radioactives marquées à l'Yttrium-90 (⁹⁰Y) par voie intra-artérielle. Les tumeurs du foie étant majoritairement vascularisées par l'artère hépatique, une fois injectées, ces microsphères suivent naturellement le flux sanguin artériel pour aller se loger dans la tumeur, entraînant ainsi sa dégradation. L'un des enjeux du traitement est d'améliorer le ciblage, afin de provoquer la destruction de la tumeur tout en préservant les tissus sains.

Dans le cadre de l'optimisation du protocole d'injection des microsphères, un modèle de simulation de flux et de transport des sphères a été développé dans [2] afin d'améliorer le ciblage tout en garantissant une toxicité

minimum. Ce modèle de simulation spécifique patient nécessite des données d'entrées géométriques (structures vaisseaux) et physiologiques (débit sanguin et pression) liées au patient. A notre connaissance, il n'existe pas d'études sur la modélisation spécifique de patients, intégrant toutes ces données extraites des images acquises sur patients.

L'objectif du travail présenté ici est de proposer i) des outils de quantification de données spécifiques patients pour initialiser la simulation des flux et le modèle de transport des microsphères dans les vaisseaux du patient et ii) une méthode de génération de modèles physiques qui serviront dans une étape de validation.

Dans cet article, nous proposons une méthode de segmentation basée sur une application adaptative du filtre de Frangi[3] pour extraire les artères hépatiques à partir d'images d'angiographie Cone-Beam CT (CBCT) artérielles du foie. De plus, nous proposons d'utiliser

l'IRM de contraste de phase pour estimer les flux [4] ainsi qu'une mesure *in-situ* de pression dans l'artère hépatique, applicable en routine clinique. Enfin un protocole d'impression 3D est proposé afin de générer des modèles physiques de l'artère hépatique en vue de valider la simulation et la segmentation des vaisseaux.

2 Méthodes

La première étape (prétraitement) de la RE comprend une artériographie hépatique permettant d'évaluer la vascularisation du foie (angiographie Cone-Beam CT). Puis un tir à blanc est réalisé par injection de macro-agrégats d'albumine (MAA) marqués au technétium 99m. Une scintigraphie permet de vérifier l'absence de shunt pulmonaire et d'estimer la dose à délivrer pendant le traitement. La seconde étape est le traitement à proprement parlé, qui consiste en l'injection intra-artérielle des microsphères chargées à l'⁹⁰Y.

Un examen IRM ou une scintigraphie est réalisé quelques semaines plus tard pour évaluer l'efficacité du traitement.

C'est pendant ces étapes que nous recueillons les données du patient (géométrie des vaisseaux, débit, pression) permettant d'alimenter le modèle de simulation.

2.1 Domaine spatial pour la simulation des flux

Le résultat de la segmentation des vaisseaux a un impact sur la simulation du flux [2] car il est utilisé pour générer le maillage du domaine. Il est donc nécessaire de développer une méthode de segmentation qui prend en compte la variabilité des vaisseaux hépatiques et estime au mieux la taille des vaisseaux.

Les images recueillies pendant le prétraitement sont des images volumiques d'angiographie CBCT artérielle (Fig.1). Chaque volume est de 512×512×372 voxels, avec une résolution spatiale de 0.46x0.46×0.46mm³.

La méthode de segmentation proposée repose sur l'utilisation adaptative du filtre de Frangi (FF).

Le FF est un filtre multi-échelle qui définit un critère de tubularité (F) basé sur l'utilisation de la matrice Hessienne pour détecter les vaisseaux dans une image. Avec les trois valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) de la matrice Hessienne il définit des rapports mesurant une déviation par rapport à une forme sphérique (Ra) ou par rapport à une forme plane (Rb) respectivement modulée par α et β :

$$F \begin{cases} 0 & \text{si } \lambda_2 > 0 \text{ ou } \lambda_3 > 0 \\ \left(1 - \exp\left(-\frac{R_a^2}{2\alpha^2}\right) \exp\left(-\frac{R_b^2}{2\beta^2}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{S^2}{2\gamma^2}\right)\right) \right) \sin(\theta) & \text{sinon} \end{cases} \quad (1)$$

Dans le FF, l'image est lissée avec un noyau gaussien d'écart-type σ pour réduire le bruit, et la fonction F est définie à différentes échelles de σ pour tenir compte des tailles des vaisseaux.

Dans notre cas, chaque volume 3D est divisé en plusieurs sous-volumes d'intérêt (VOI) selon la taille des vaisseaux et la localisation de la tumeur. Trois cas

sont considérés : gros, moyens et petits vaisseaux. Pour chaque VOI, un filtrage adaptatif (FA) est appliqué en faisant varier les intervalles de σ de [0.1 – 1], [1 – 3] et [3 – 5] respectivement pour les petits, moyens, et gros vaisseaux. Puis la segmentation est complétée par un seuillage adaptatif.

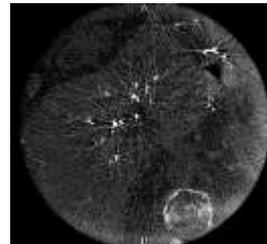


Figure 1 : Angiographie CBCT 3D artérielle de patient souffrant de tumeur de foie. Les images sont artefactées du fait du mode d'acquisition faible dose.

2.2 Données physiologiques : vitesse, pression

2.2.1 Vitesse

La vitesse du sang dans l'artère hépatique et la veine porte a été mesurée par IRM sur l'appareil IRM 1.5T (GE Healthcare) chez 21 patients au Centre Eugène Marquis (CEM), Rennes.

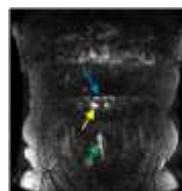
Pour ce faire, une séquence de contraste de phase 3D a été intégrée au protocole d'IRM clinique réalisé dans le cadre du traitement de la RE. Il s'agit d'une séquence d'écho de gradient qui présente des gradients bipolaires (IRM de contraste de phase) permettant d'encoder la vitesse du sang dans une direction donnée. L'axe de la coupe d'intérêt est choisi de telle sorte qu'elle soit perpendiculaire à l'axe du vaisseau dans lequel on souhaite mesurer la vitesse. Pour chaque séquence, une image de magnitude et une image de phase sont acquises (Fig. 2). La vitesse est calculée en utilisant les vitesses d'encodage ainsi que les images de phase et de magnitude.

La vitesse en mm/s est donnée par[5] :

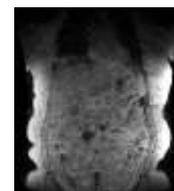
$$Vitesse = \frac{Valeur_{Pixel_{phase}}}{\frac{Valeur_{Pixel_{magnitude}}}{V_{scale}}}$$

Avec $Valeur_{Pixel_{phase}}$ et $Valeur_{Pixel_{magnitude}}$ les valeurs des pixels dans l'image de phase et dans l'image de magnitude respectivement et,

$V_{scale} = \frac{V_{encScale} \times \pi}{V_{enc}}$ avec $V_{encScale}$ (mm/s) l'échelle d'encodage de vitesse, et V_{enc} (mm/s) la vitesse d'encodage maximale.



(a) Image de phase 3D



(b) Image de magnitude 3D

Figure 2 : Images IRM de foie acquises sur un patient avec la séquence de phase 3D coronale. La flèche bleue indique

l'artère hépatique, la jaune la veine porte, et la verte la veine cave.

2.2.2 Pression

La mesure de pression est réalisée au cours de l'artériographie pendant le prétraitement. Le capteur de pression est utilisé (GE Healthcare CARESCAPE Monitor B650) avec un module de pression qui s'adapte sur le cathéter permettant une mesure directement dans les vaisseaux. Une image montrant la position du cathéter est faite à chaque mesure, pour permettre le repérage de la zone de mesure.

Pour la simulation trois mesures sont essentielles : la pression à l'entrée de l'artère hépatique, celle dans la branche alimentant la tumeur et celle dans la branche complémentaire.

2.3 Modèles physiques et mesures de flux

Dans le but de valider la simulation des flux, nous avons généré des modèles physiques correspondant aux vaisseaux du patient, et aussi à des structures géométriques simples, par impression 3D.

Des modèles physiques des vaisseaux de patients ont été générés à partir des maillages des vaisseaux extraits des images CBCT segmentées, avec le logiciel de génération de maillage Orobix [6]. Une épaisseur est ensuite ajoutée aux maillages obtenus avec le logiciel de modélisation 3D Blender [7]. Dans le cas des géométries simples, les modèles sont dessinés directement sur Blender. Les modèles numériques obtenus sur Blender sont exportés au format STL (stereoLithography) et les modèles physiques sont fabriqués par impression 3D avec la machine Form2 de FormLab. Le procédé utilisé est la stéréolithographie, qui consiste à solidifier une matière liquide de manière localisée grâce à un rayonnement UV. Couche par couche, la lumière transforme le mélange liquide en pièces solides (polymérisation), ce qui permet d'avoir un bon rendu des détails (résolution de 25 micromètres) et de fabriquer les pièces étanches.

Des modèles géométriques simples sont également générés. Il s'agit de modèles en « Y » dont la branche principale est la continuité de l'entrée du modèle et la branche secondaire orientée d'angles donnés (Fig. 3).

Les expérimentations préliminaires *in vitro* avec les modèles physiques à géométrie simple ont été effectuées au Laboratoire de Mécanique des Structures Biologiques de l'institut Politecnico Di Milano (Italie).

Le modèle est alimenté par une pompe, et les microsphères d'un diamètre moyen de 40 micromètres mélangées dans de l'eau sont injectées à l'aide d'une seringue. La solution contenant les microsphères en sortie est récupérée dans des filtres placés du côté de chaque branche. Les microsphères sont ensuite séparées du liquide puis quantifiées : elles sont chauffées pour enlever l'excédent d'eau puis pesées à l'aide d'une balance électrique.

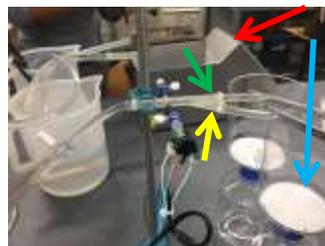


Figure 3 : Dispositif expérimental permettant l'étude de la distribution de flux et des sphères dans un modèle physique à géométrie simple. La flèche rouge indique la pompe, le vert la branche principale (MB), la jaune la branche secondaire (SB) et la bleue le filtre.

3 Résultats

3.1 Segmentation des vaisseaux

La méthode de segmentation décrite dans la section 2.1 a été appliquée sur 5 bases de données CBCT d'angiographies 3D artérielles de patients souffrant de tumeurs de foie. Pour chacune de ces bases nous disposons d'une segmentation manuelle approuvée par un radiologue. Nous avons ensuite évalué la qualité de la segmentation à l'aide de trois métriques classiques d'évaluation de segmentation: le coefficient de Dice (DICE), le coefficient de corrélation de Matthews (MCC) et l'aire sous la courbe ROC (ROC) [8].

Ces métriques montrent une bonne corrélation entre la segmentation manuelle et la segmentation semi-automatique proposée (Tab 1).

La méthode permet de segmenter les vaisseaux de petites tailles (~0.4mm) et également les gros vaisseaux comme le montre la figure 4.

Table 1 : Mesure de similarités (moyenne et écart-type) entre la segmentation semi-automatique et la vérité terrain.

Méthode	DICE	ROC	MCC
Valeur	0.750±0.003	0.996±0.002	0.723±0.005

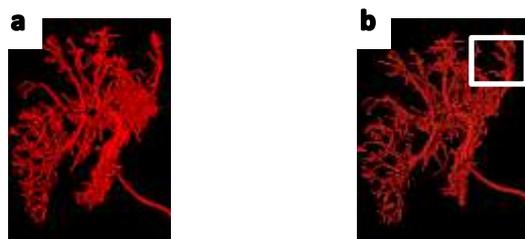


Figure 4 : Segmentation manuelle (a) et résultat de segmentation semi-automatique sur une base d'images d'angiographie CBCT 3D artérielle de foie (b). La méthode permet de segmenter des vaisseaux jusqu'aux plus petits calibres (~0.4mm).

3.2 Quantification des données physiologiques

Les résultats du calcul des vitesses montrent un écart important entre les vitesses du sang d'un patient à un autre. La vitesse est de 107.8 ± 43.23 mm/s dans l'artère hépatique et de 162.67 ± 29 mm/s dans la veine porte (Fig. 5). Les valeurs restent cohérentes avec celles des littératures[9].

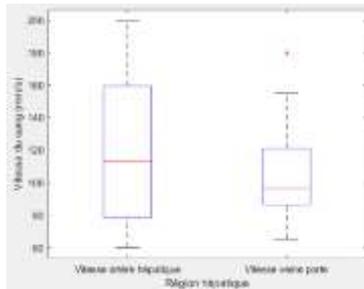


Figure 5 : Boxplot des vitesses dans l'artère hépatique et dans la veine porte.

Des mesures de pression ont été effectuées sur quatorze patients. La pression moyenne mesurée est de 114 ± 15 mmHg dans l'artère hépatique commune et 107 ± 13 mmHg dans l'artère hépatique propre.

Afin de valider les mesures faites avec le module de pression du CEM, des mesures ont été réalisées sur un objet test avec une unité de mesure de pression différentielle (MPX5500DP). Ces tests ont confirmé l'exactitude des mesures obtenues par le module utilisé en clinique, mais aussi révélé que pour une fiabilité des mesures il est nécessaire d'attendre 12 secondes avant la mesure.

3.3 Modèles physiques

Trois modèles simples ont été générés avec des bifurcations de 30, 45 et 60 degrés.

Les résultats de la répartition des microsphères selon l'angle des bifurcations sont présentés figure 6. On observe que les microsphères vont préférentiellement dans la branche principale quel que soit l'angle.

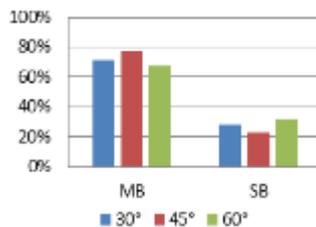


Figure 6 : Distribution des sphères dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) en fonction de l'angle de bifurcation.

4 Discussion – Conclusion

Les données de patients sont capitales pour la précision des simulations de flux et de transport de sphère dans le cadre de la recherche d'un ciblage optimal pour le traitement de radioembolisation des tumeurs du foie. Nous avons proposé une méthode qui permet d'extraire, à partir des données acquises lors des examens cliniques, et sans perturber le protocole d'acquisition, les données majeures nécessaires à la simulation (domaine spatial, pression, vitesse).

La méthode de segmentation que nous proposons, permet d'extraire les vaisseaux en conservant la taille initiale et donne des résultats plus précis que la segmentation basée sur un rehaussement par le filtre à

flux orienté, ou le filtre proposé par Jerman ou encore le filtre de Frangi non adapté à la taille des vaisseaux [10]. Une automatisation de la subdivision des fenêtres des images reste à envisager pour réduire le temps de traitement, et la validation va être complétée par le traitement d'images CBCT de modèles physiques.

Pour le calcul des vitesses en IRM de phase, les valeurs sont cohérentes avec celles de la littérature [11]. La méthode présente l'avantage d'être robuste et facilement intégrable au protocole clinique habituel. Un travail de comparaison entre des acquisitions IRM 2D et 3D est actuellement en cours. En effet, les acquisitions 2D peuvent être réalisées pendant une apnée du patient, offrant une meilleure qualité d'image, ce qui pourrait augmenter la précision de la quantification. Le risque de manquer des vaisseaux d'intérêt serait cependant à évaluer dans ce cas. En 3D le temps d'acquisition de l'ordre de la minute (contre une dizaine de secondes en 2D) ainsi que les mouvements respiratoires génèrent des artefacts, même si cette séquence fournit plus d'informations (images volumétriques). Des expérimentations préliminaires ont été menées sur les modèles physiques. Les résultats permettent d'envisager d'une part la validation de la simulation numérique par des tests *in vitro* plus complets, et d'autre part la validation de la méthode de segmentation proposée.

Remerciements

Les auteurs remercient l'IUT de Rennes pour la mise à disposition de l'imprimante 3D ainsi que Monica Piergiovanni, Francesco De Gaetano et Marco Ferroni pour leur aide dans ce travail, en particulier sur les tests *in vitro* sur modèles physiques.

5 Références

- [1] R. Bastiaannet, S. C. Kappadath, B. Kunnen, A. J. A. T. Braat, M. G. E. H. Lam, and H. W. A. M. de Jong, "The physics of radioembolization," *EJNMMI Phys.*, vol. 5, no. 1, p. 22, Nov. 2018.
- [2] C. Simoncini *et al.*, "Blood Flow Simulation in Patient-Specific Segmented Hepatic Arterial Tree," *IRBM*, vol. 38, no. 3, pp. 120–126, Jun. 2017.
- [3] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever, "Multiscale vessel enhancement filtering," Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, pp. 130–137.
- [4] J. Lotz, C. Meier, A. Leppert, and M. Galanski, "Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation," *RadioGraphics*, vol. 22, no. 3, pp. 651–671, May 2002.
- [5] Q. Shang, L. Clements, R. L. Galloway, W. C. Chapman, and B. M. Dawant, "Adaptive directional region growing segmentation of the hepatic vasculature," 2008, vol. 6914, p. 69141F.
- [6] "Orobix." [Online]. Available: <https://orobix.com/index.html>. [Accessed: 22-Feb-2019].
- [7] "blender.org - Home of the Blender project - Free and Open 3D Creation Software." [Online]. Available: <https://www.blender.org/>. [Accessed: 22-Feb-2019].
- [8] S. Moccia, E. De Momi, S. El Hadji, and L. S. Mattos, "Blood vessel segmentation algorithms-Review of methods, datasets and evaluation metrics."
- [9] H. A. Dyvorne *et al.*, "Quantification of Hepatic Blood Flow Using a High-Resolution Phase-Contrast MRI Sequence With Compressed Sensing Acceleration," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 204, no. 3, pp. 510–518, Mar. 2015.
- [10] S. Toure, "Segmentation of Hepatic arterial Cone-beam CT Angiography : Comparison of vessels enhancement methods," CARS 2019.
- [11] Documentation IRM - Données constructeur - GE Healthcare.