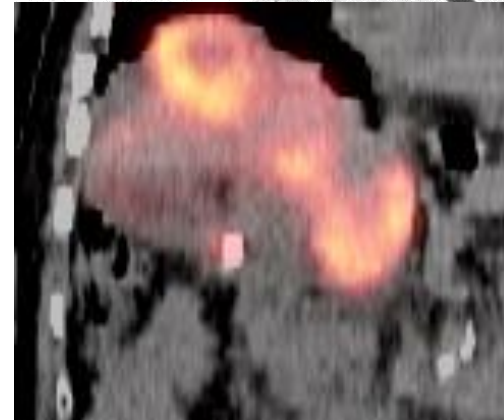
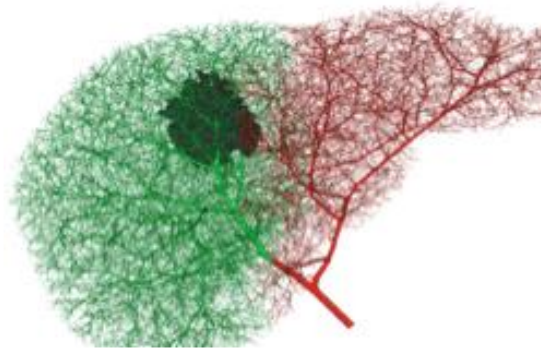


Modélisation pour le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie interne vectorisée



aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

**Institut Thématique Multi-Organismes
Technologies pour la santé**

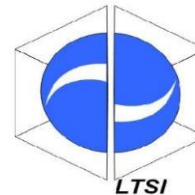
11^{ème} Réunion annuelle ITS 2-3 octobre 2019 – Le Couvent des Jacobins – Rennes

Yan Rolland, MD, PhD

Imagerie Diagnostique et Interventionnelle,
Unicancer Rennes

Métrologie pour l'Imagerie **Q**uantitative (Metriq),

LTSI, UMR 1099



Equipe METRIQ – Métrologie pour l'imagerie quantitative

Personnels permanents : 9					Personnels CDD : 5		
	MCU	PU		PUPH	PH	Doctorants	Post-doctorants
	4	1		3	1	4	1

Contexte : quantification de paramètres physiologiques (diffusion, perfusion, flux, ...)

Approche : instrumentation et méthodes, protocoles optimisés.

• Volet diagnostic :

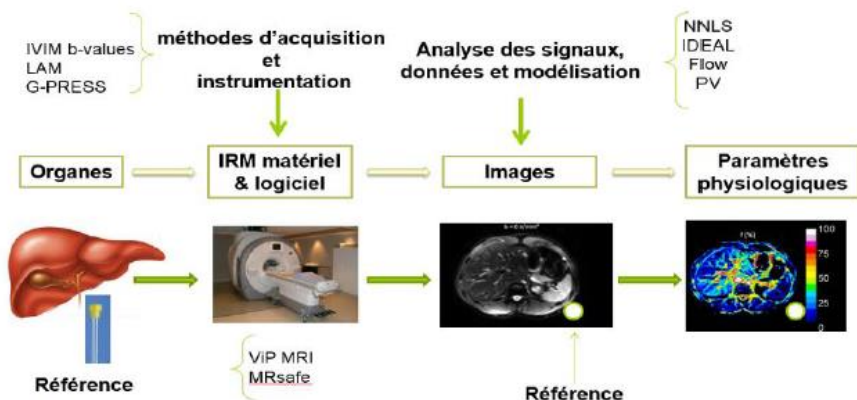
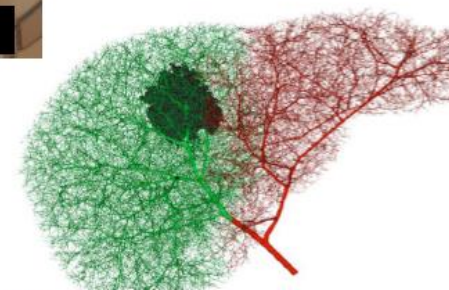
- Extraction de biomarqueurs en IRM, TEP :
moelle osseuse, foie, prostate, cerveau (gliome, AVC)
- Fiabilisation de la chaîne de mesure par quantification de toutes les étapes acquisition (objets tests physiques, virtuels, mesure en temps réel des champs magnétique..)

• Volet thérapie :

- IRM pour la radiothérapie externe (ORL, prostate)



- Optimisation de la radiothérapie interne ciblée CHC (msphères)



• Plateforme PRISM Bio-SCANs (UMS Biosit) : ISO9001, IBiSA, FLI

Metriq

Rennes



Hervé Saint-Jalmes
Johanne Bézy
Pierre-Antoine Eliat



Costanza Simoncini PhD,
Sahadatou Touré PhD Première année
Elena Cutri: Post Doc



Yan Rolland



Etienne Garin



Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image

LTSI



Centre
Eugène Marquis
RENNES

Bialystok Poland



Kretowski Marek



Jurczuk, K

Tumeurs primitives du foie

Carcinome Hépato Cellulaire (CHC)

Développement sur cirrhose (75 à 80% des cas)
exceptionnellement sur un foie sain

Incidence annuelle H: 12,1/100000, F: 2,4/100000 (France, 2012)

Forte augmentation d'incidence depuis 20 ans

Facteurs présence d'une cirrhose (alcool, infections VHB et VHC)
identification diagnostique améliorée (dépistage échographique)
meilleure prise en charge des autres complications de cirrhose

Nombre de nouveaux cas:

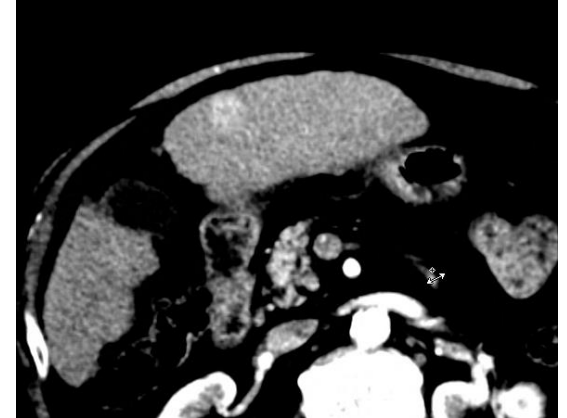
8723 en 2012

7100 en 2008

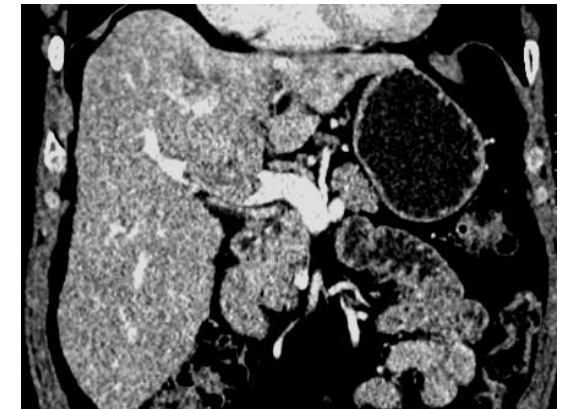
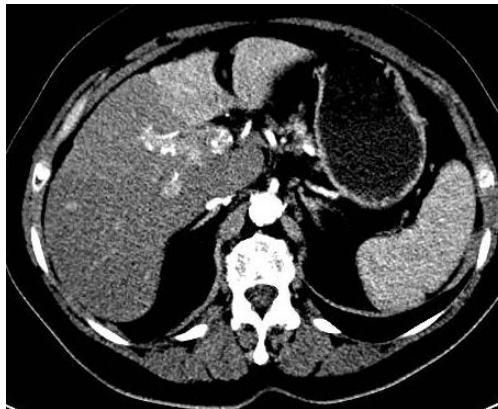
1800 en 1980

Bilan clinique, biologique et Imagerie

- Evaluer l'état général
l'état du foie non tumoral
- D'avoir la certitude du diagnostic
évalué l'extension tumorale



Maladie diffuse



Extension vasculaire

Tumeurs primitives du foie

CholangioCarcinome Intrahépatique (CCI)

2^{de} tumeur primitive maligne du foie

10% des tumeurs primitives

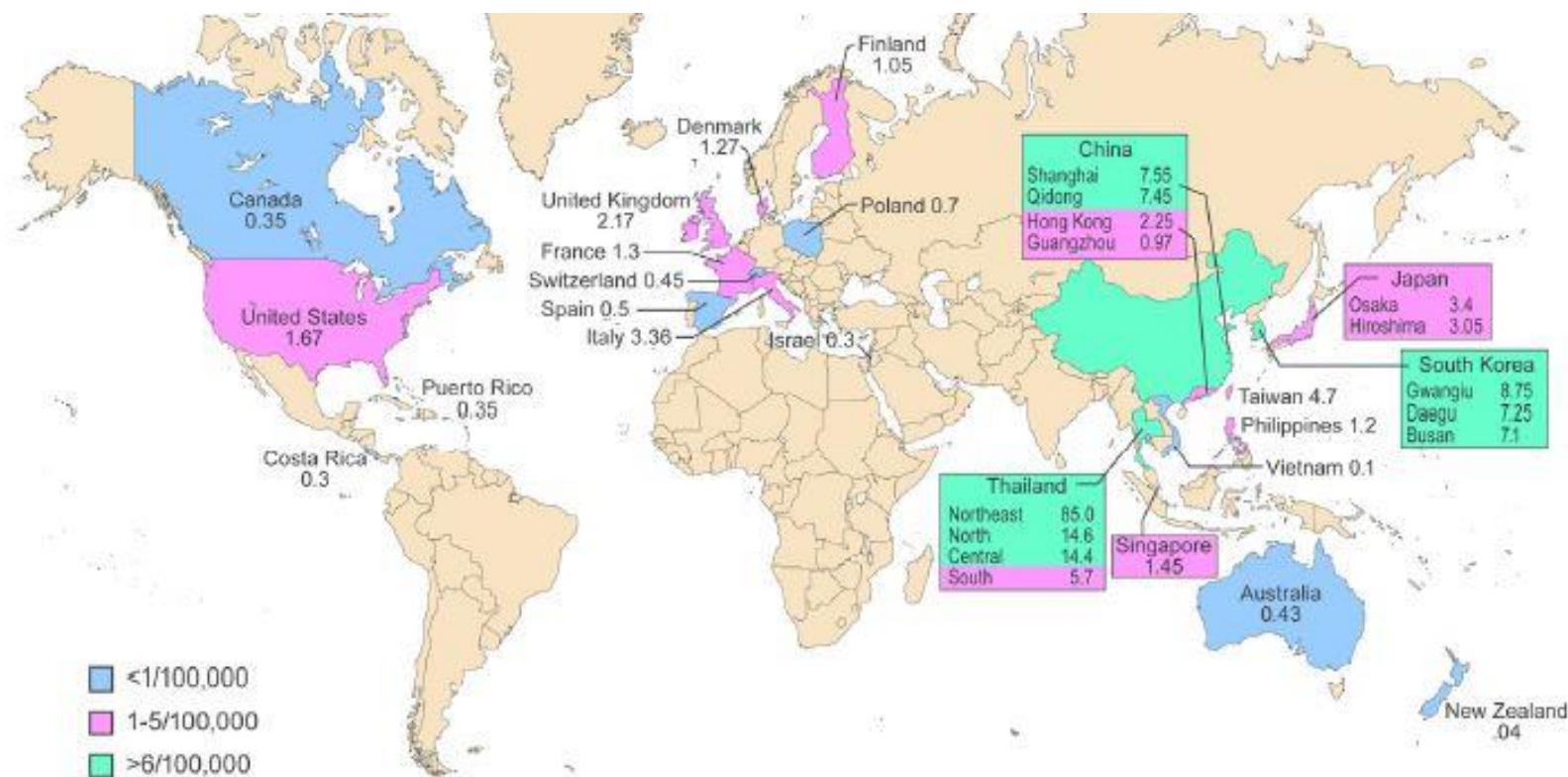


Fig. 1. Incidence of cholangiocarcinoma worldwide where reported.

Tumeurs primitives du foie

CholangioCarcinome Intrahépatique (CCI)

Développement maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires (Asie)
 présence d'une cirrhose (alcool, infections VHB et VHC)

Incidence annuelle 3/100000

Forte augmentation d'incidence

Facteurs présence d'une cirrhose (alcool, infections VHB et VHC)
 pas de dépistage échographique

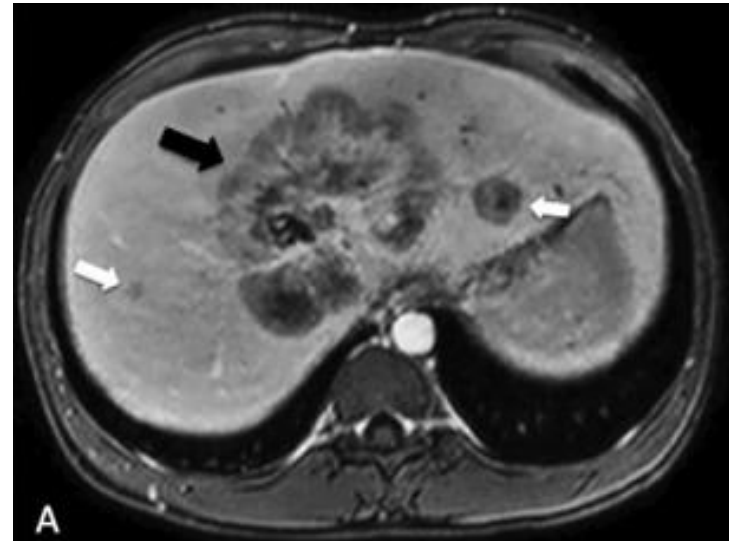
Nombre de nouveaux cas

2000 en 2014

Bilan clinique, biologique et Imagerie

Evaluer l'état général
l'état du foie non tumoral

D'avoir la certitude ou une forte probabilité du diagnostic
évalué l'extension tumorale (extension vasculaire +++)
recherché le caractère infiltrant de la tumeur



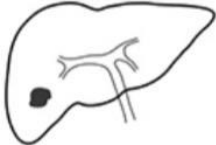
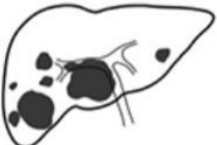
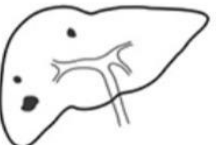
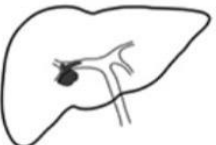
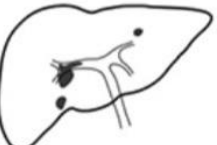
Caractéristiques de la Tumeur (Asie)

REVIEW

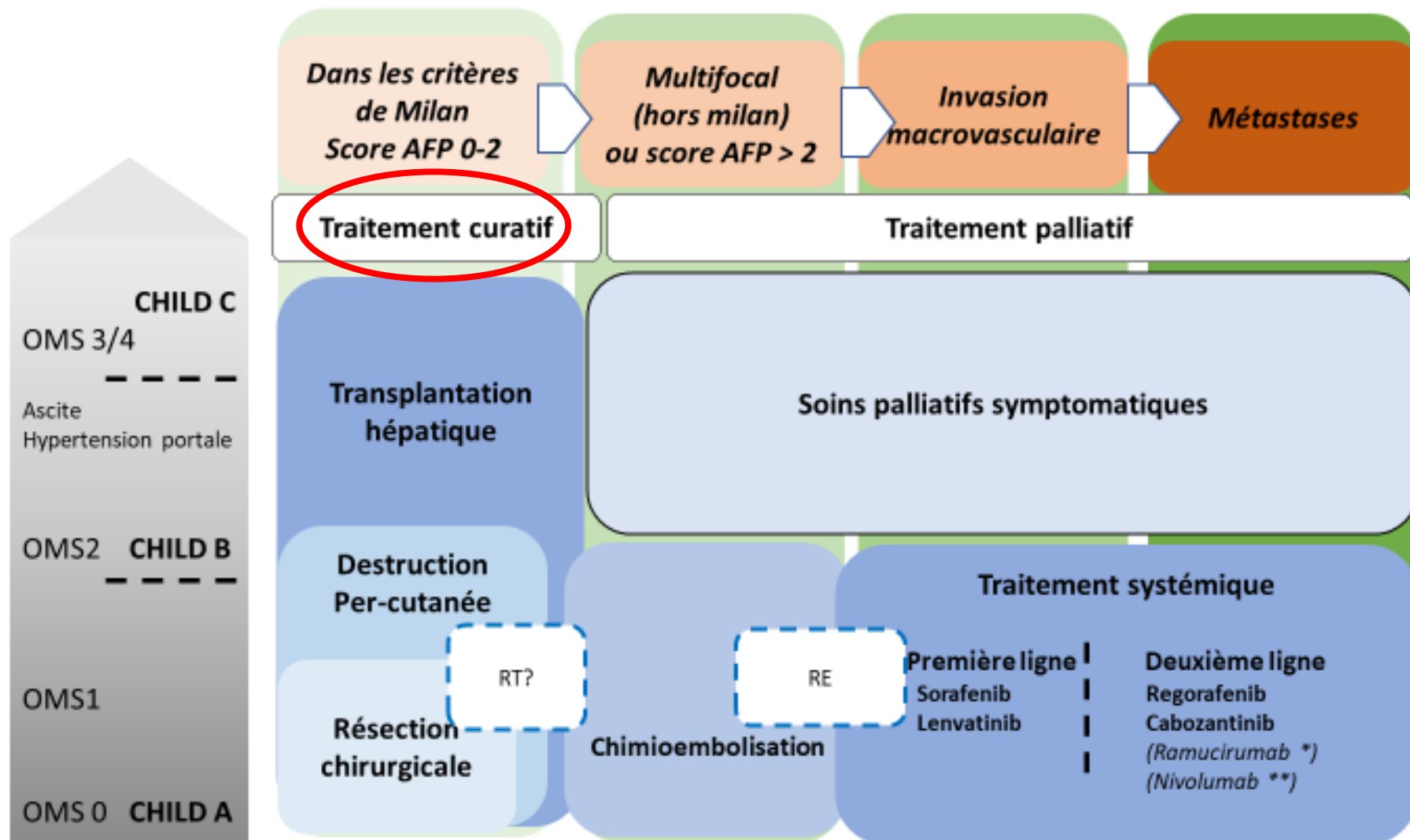
Gut and Liver, Vol. 13, No. 3, May 2019, pp. 227-299

2018 Korean Liver Cancer Association–National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma

Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC), Korea

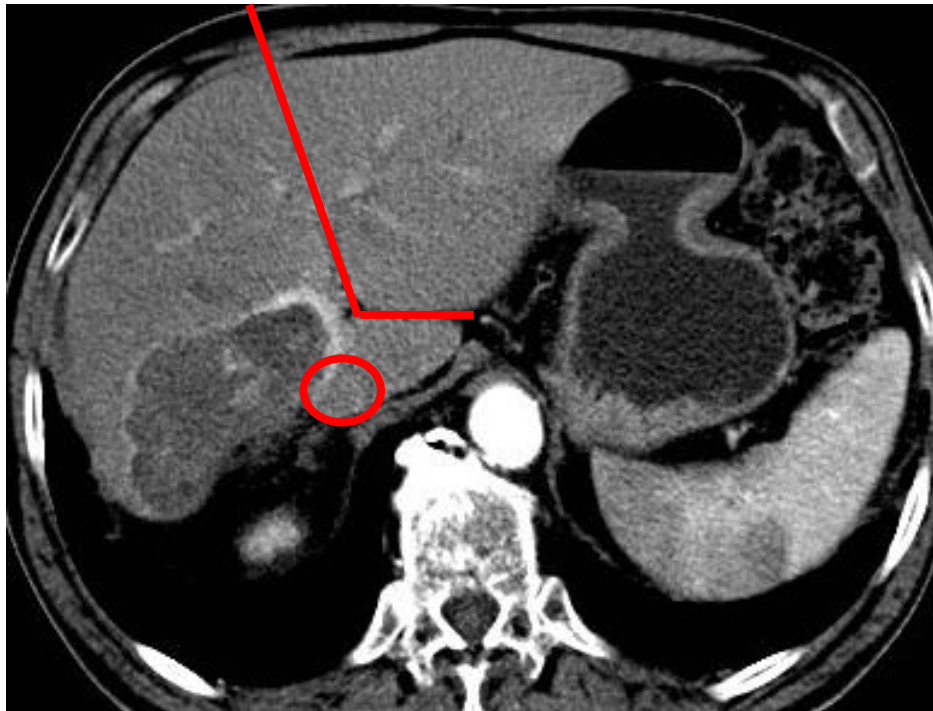
Criteria	T1	T2	T3	T4
(1) Number of tumors: solitary	All three criteria are fulfilled	Two of the three criteria are fulfilled	One of the three criteria is fulfilled	None of the three criteria are fulfilled
(2) Diameter of the largest tumor ≤ 2 cm				
(3) No vascular or bile duct invasion				
Vp0, Vv0, B0				

Algorithme thérapeutique



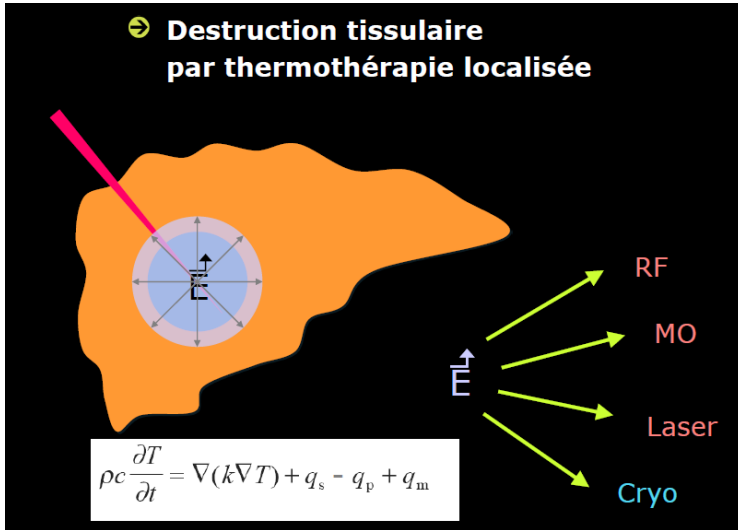
Traitement curatif Chirurgie

Exemple CCI: maladie locale, traitement local



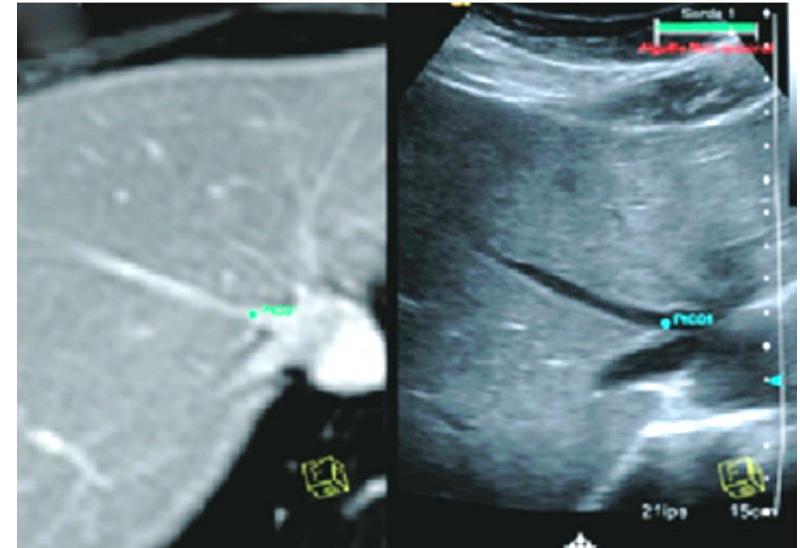
Le patient est il opérable ?

Ablation

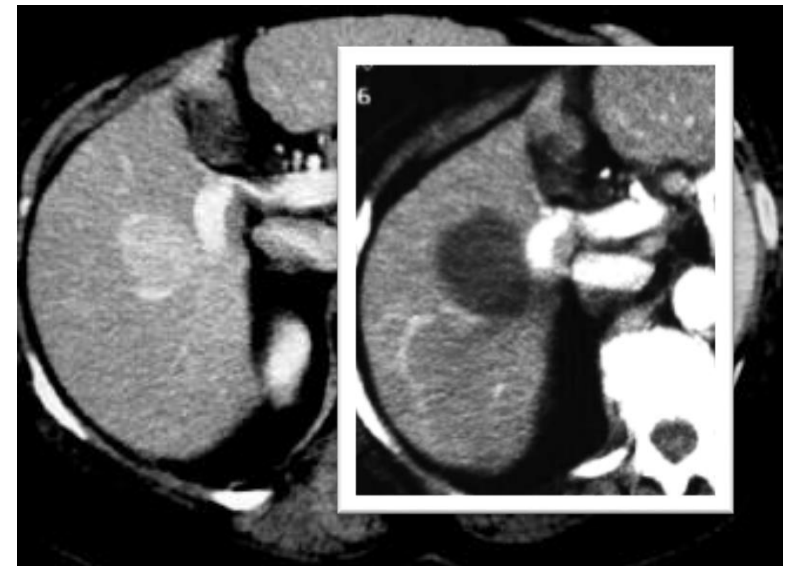
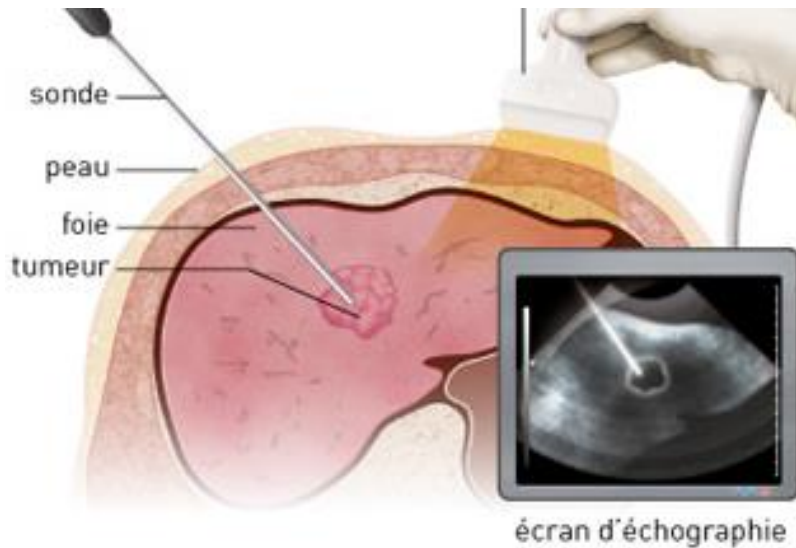


O. Seror

Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2015) 96, 172–179

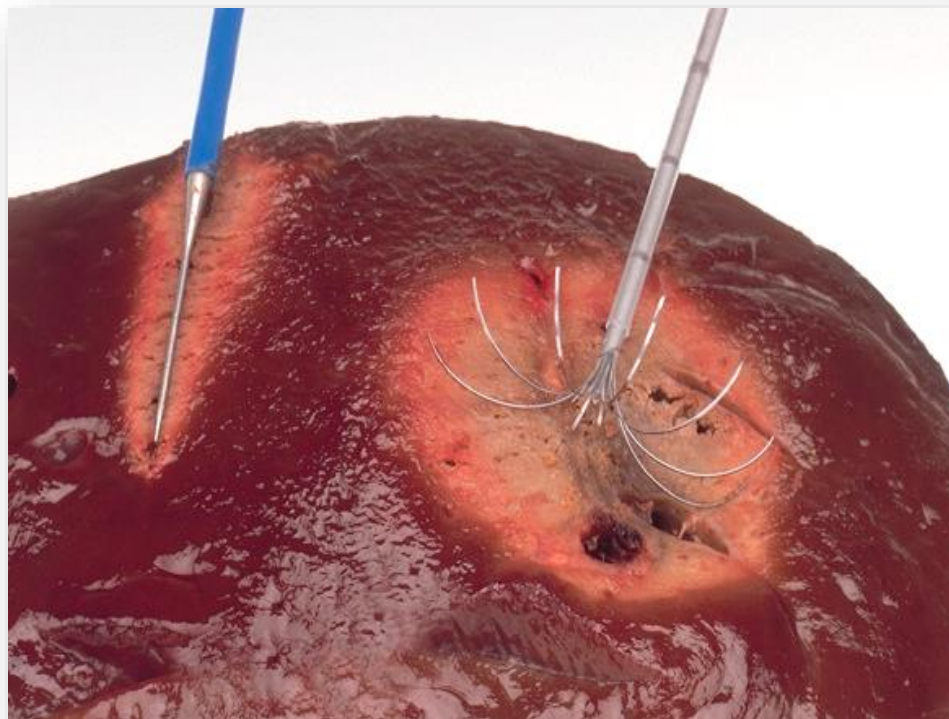


Guidage Echo. Fusion Echo / scanner



Importance de la taille de l'ablation

Ablation



LESION CHART MW

Réalisé ex-vivo sur foie bovin à température ambiante (20°)

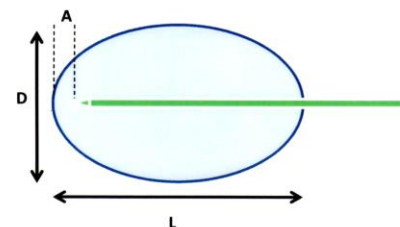
		PUISSANCE					
TEMPS		20W	40W	60W	80W	100W	130W
3 mn	Avg L ± σ (mm)	23.7± 2.9	29.3±4.2	37.3±1.5	46.0 ± 4.4	51.7 ± 3.1	56.0 ± 2.0
	Avg D ± σ (mm)	15.7±1.2	19.7±2.1	25.3±0.6	32.0 ± 1.7	35.7 ± 4.7	36.3 ± 3.1
	IS ± σ	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.1	0.7±0.1	0.6 ± 0.1
5 mn	Avg L ± σ (mm)	26.7 ± 4	36.3±1.5	48.3±2.3	51.5 ± 0.6	57.3 ± 2.1	69.0 ± 2.6
	Avg D ± σ (mm)	20±2.6	27.3±1.5	33.7±3.1	37.2 ± 1.9	38.0 ± 4.4	42.3 ± 4.0
	IS ± σ	0.8±0.0	0.8±0.1	0.7±0.1	0.7 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1
10 mn	Avg L ± σ (mm)	31.0±0.0	49.0±0.0	53.7 ± 2.1	66.0 ± 2.6	71.0 ± 4.0	83.0±2.0
	Avg D ± σ (mm)	27.3±1.2	36.0±1.0	40.3 ± 2.3	45.7 ± 4.0	48.3 ± 3.8	53±1.7
	IS ± σ	0.9±0.0	0.7±0.0	0.8 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6±0.0
15 mn	Avg L ± σ (mm)	37.7±7	50.0±2.0	61.0±1.7	73.0 ± 2.6	79.7 ± 5.5	91.8±8.1
	Avg D ± σ (mm)	32.7±3.5	41.7±1.5	48.0±3.6	55.0 ± 1.0	57.0 ± 1.0	59.8±7.8
	IS ± σ	0.9±0.1	0.8±0.0	0.8±0.0	0.8 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.6±0.0
20 mn	Avg L ± σ (mm)	39.7±5.8	57.0±6.2	68.0±4.6	76.7 ± 5.0	87.7 ± 0.6	93.30 ± 4.6
	Avg D ± σ (mm)	33.7±2.1	45.0±1.0	50.0±3.5	58.0 ± 5.6	59.3 ± 4.7	70.7 ± 1.2
	IS ± σ	0.9±0.1	0.8±0.1	0.7±0.0	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1

LEGENDE

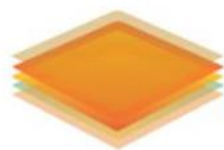
Avg L ± σ = Longueur moyenne de nécrose ± Ecart type

Avg D ± σ = Diamètre moyen de nécrose ± Ecart type

IS ± σ = Avg (D/L) ± Ecart type = Indice de sphéricité de la nécrose



	A		
	20W	60W	100W
5 mn	2 mm	4 mm	7 mm
10 mn	4 mm	5 mm	10 mm
15 mn	5 mm	6 mm	14 mm



Ablation-fit™

Mesurer pour plus de certitudes

Ablation fit vous permet de :

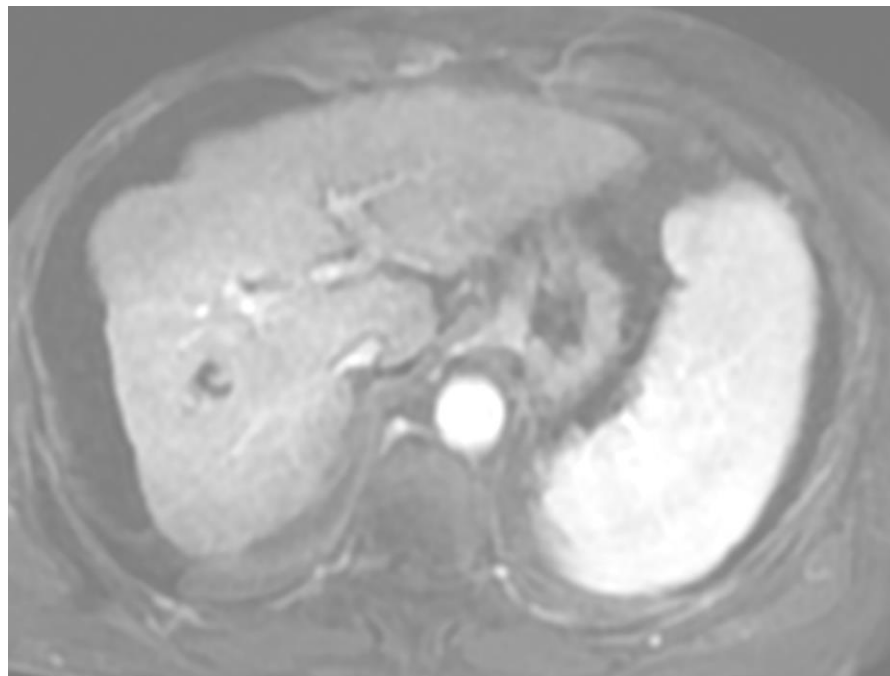
- Préparer vos procédures d'ablation par voie percutanée
- Planifier et simuler une procédure d'ablation pour avoir une estimation du résultat final
- Mesurer l'efficacité de votre procédure d'ablation grâce à une comparaison pré/post intervention sur une seule image.

Traitement curatif: RadioThérapie Externe

Exemple CHC, Contrôle local améliore la survie



IRM initiale

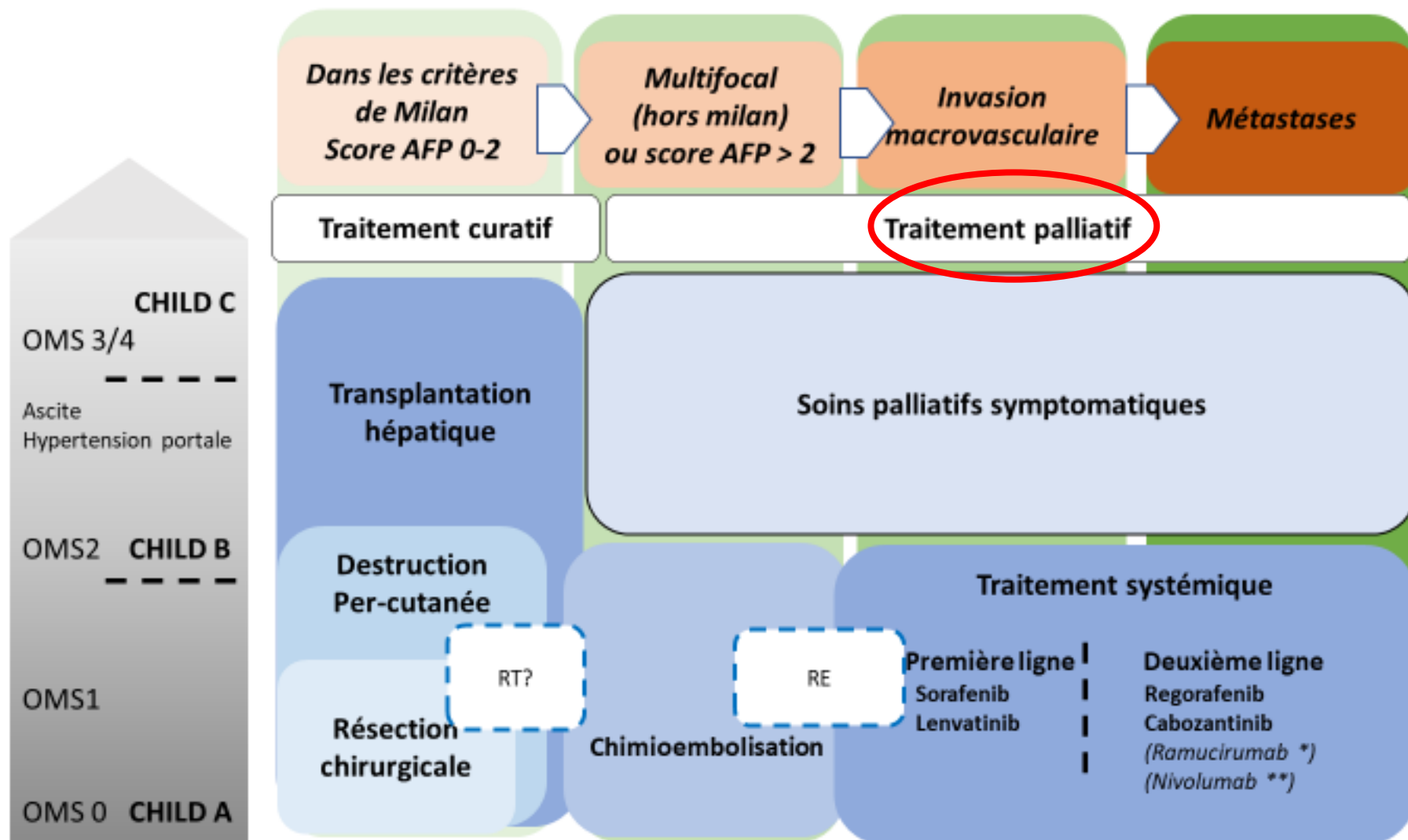


IRM de Contrôle

6 mois après traitement par Cyberknife*

Foie est radiosensible, importance de la dose délivrée

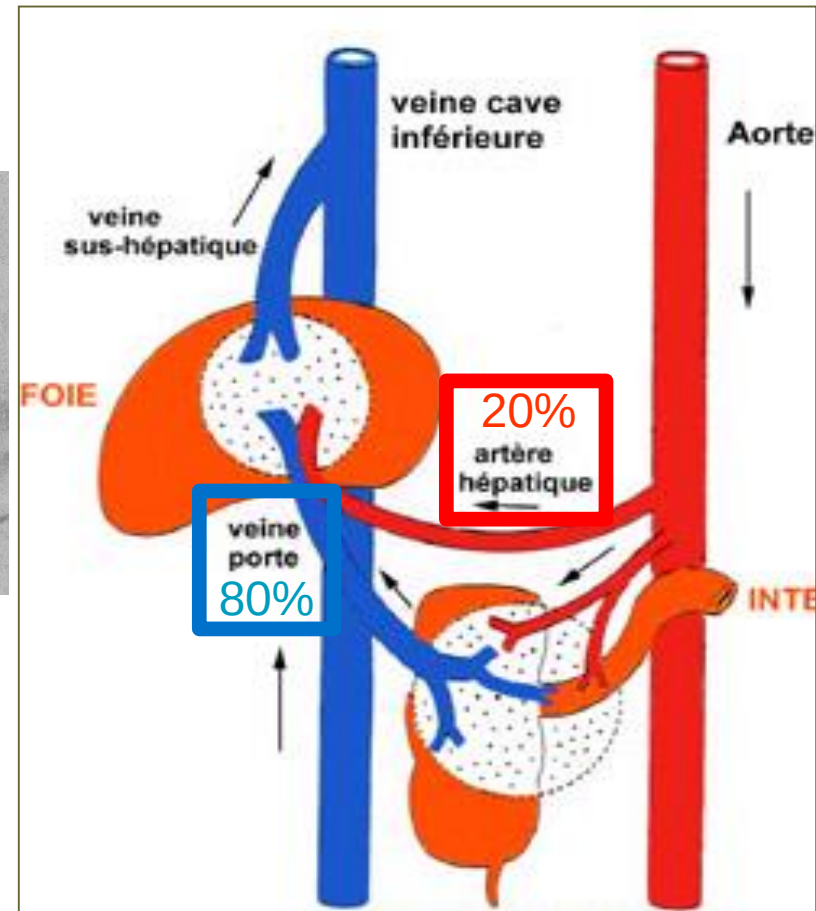
Algorithme thérapeutique



Traitement palliatifs: injection intra artérielle

Double vascularisation hépatique

CHC: 80% artère hépatique, 20% veine porte



Administration dans l'artère

Chimiothérapie

Particules radioactives

Traitements intra artériels: moyens et objectifs

Vecteur et principe actif

Ischémie

Effet cytotoxique

Lipiodol / Doxorubicine
Microsphères (100/1200 μ) / Doxorubicine

++

++

+++

++

Chimio embolisation

^{131}I Lipiodol, ^{188}Re -SSS Lipiodol

+

+++

^{90}Y Microsphères verres (30 μ)

-

+++

^{90}Y Microsphères résine (30 μ)

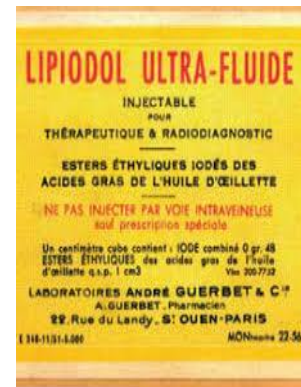
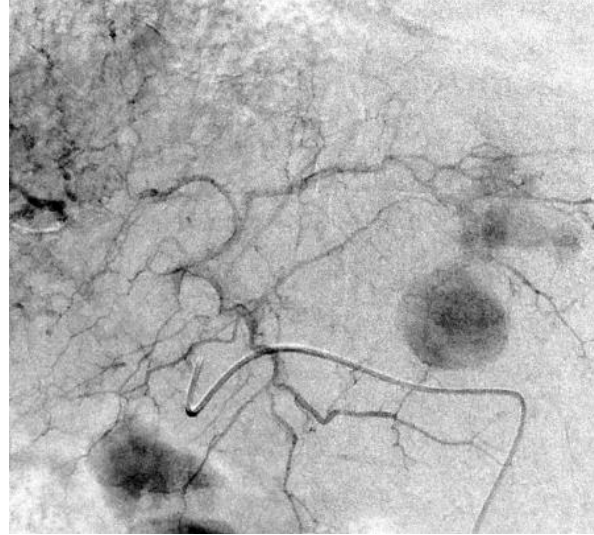
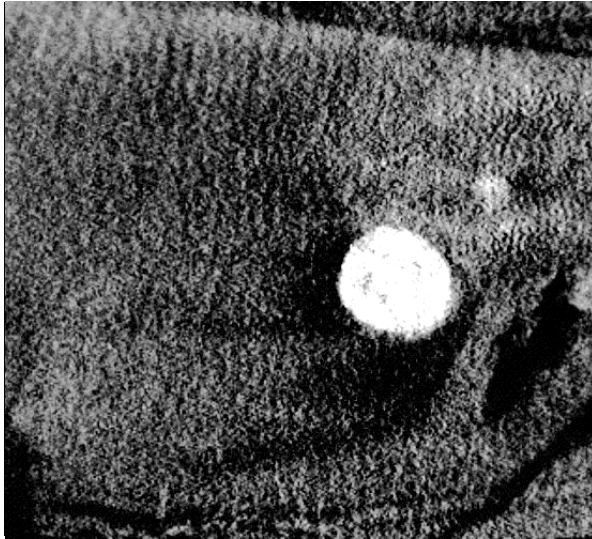
+

+++

Radiothérapie interne sélective

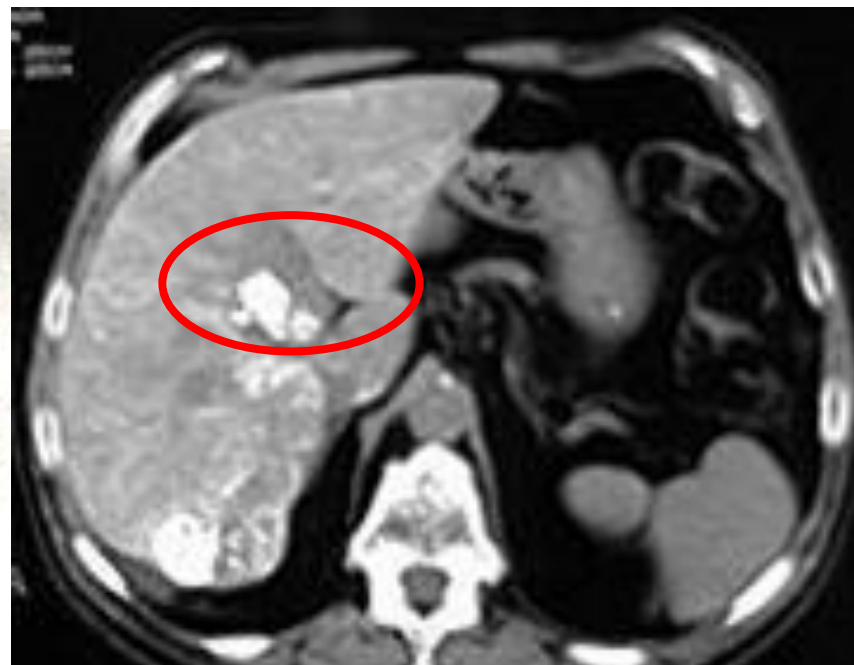
Traitements intra artériels: vecteur

Contraste huileux: Lipiodol*



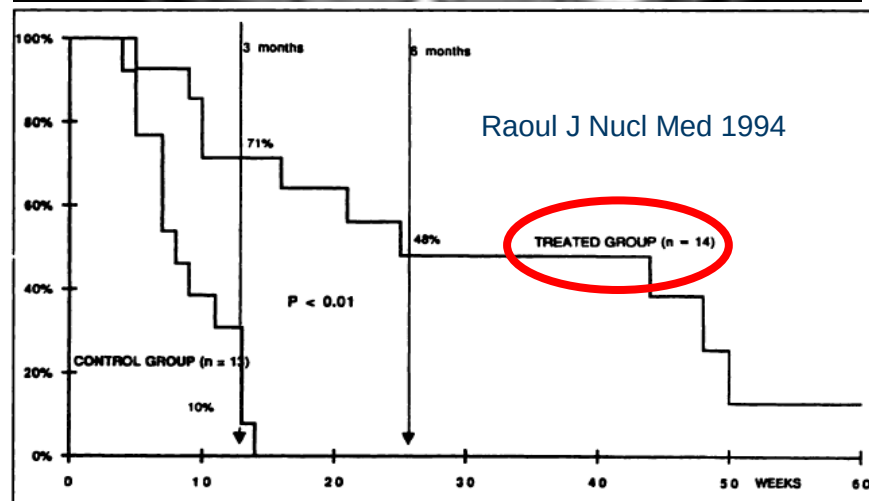
Radiothérapie métabolique interne

^{131}I lipiodol, Lipiocis*



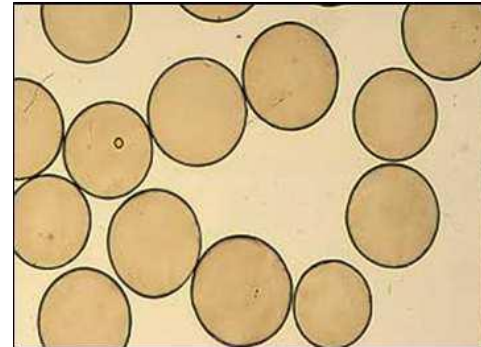
Injection foie total, 5cc , émission γ

Limites: Hospitalisation 1 semaine
Toxicité pulmonaire

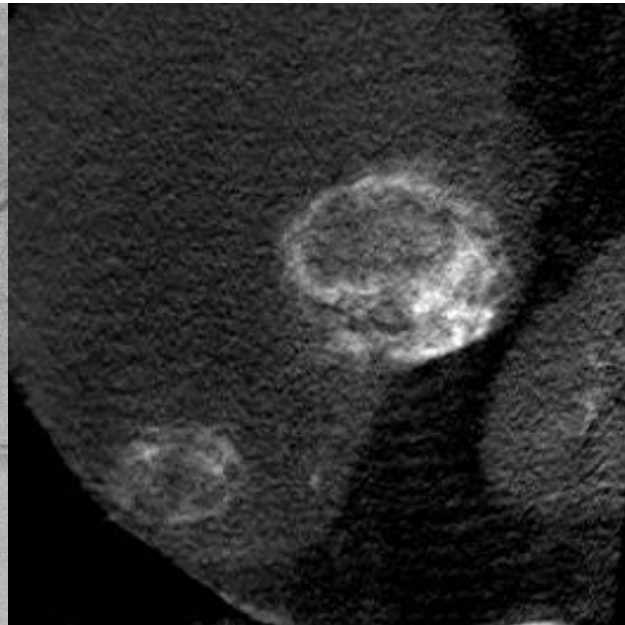


Traitements intra artériels: vecteur

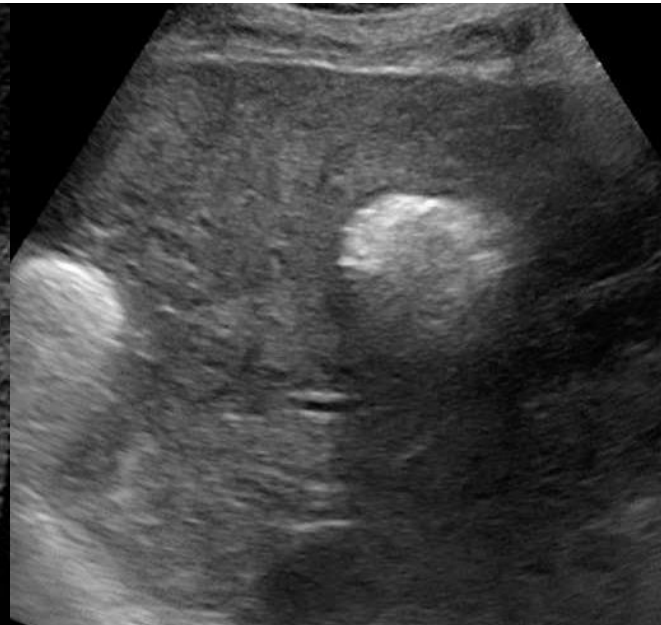
Microsphères: 100-1200 μ



Angiographie



Contrôle CBCT



Contrôle Echographique

Antitumour treatment

Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization

J.-L. Raoul^{a,*}, B. Sangro^{b,c}, A. Forner^d, V. Mazzaferro^e, F. Piscaglia^f, L. Bolondi^f, R. Lencioni^g

Compared with conventional TACE, drug eluting bead has a standardized methodology, is more reproducible, and offers improved response and a significantly better safety profile.

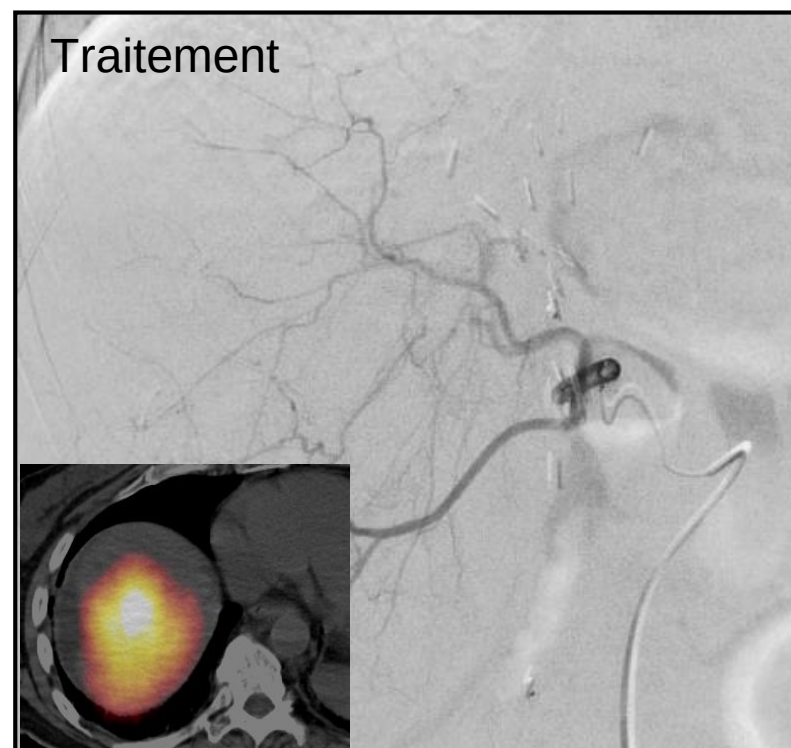
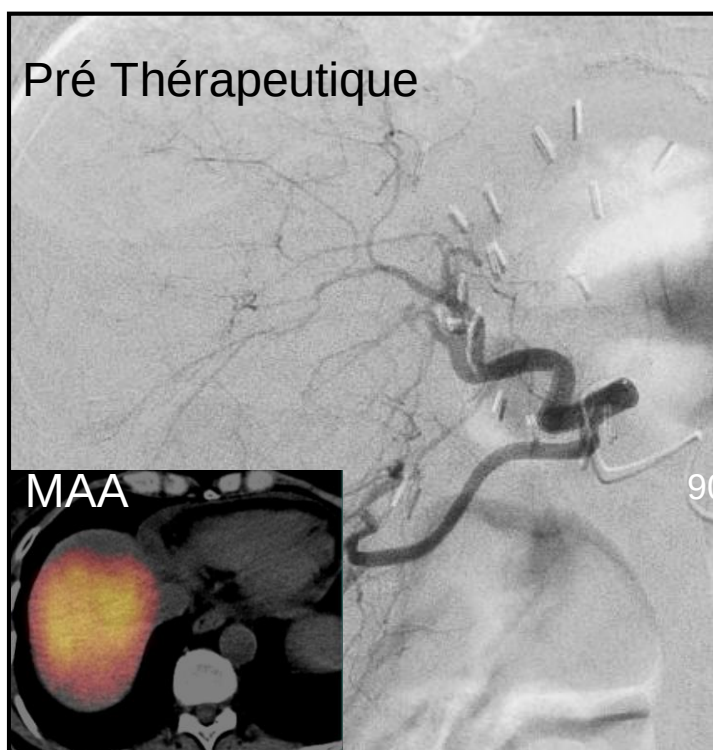
Table 2. Selected Trials Comparing Conventional TACE With DEB-TACE for the Treatment of HCC

Study	Design	No. of Patients	ORR	P
Lammer et al ^a	RCT	108	44	NS*
cTACE		93	52	
DEB-TACE				
Song et al ^b	Case-control	20	30	.001
cTACE		20	85	
DEB-TACE				

Abbreviations: cTACE, conventional transarterial chemoembolization; DEB-TACE, drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization; ORR, objective response rate; RCT, randomized controlled trial; NS, not significant.

Radiothérapie interne sélective

Deux angiographies



Calcul de la dose (volume traité)

Yttrium 90: résultats survie globale

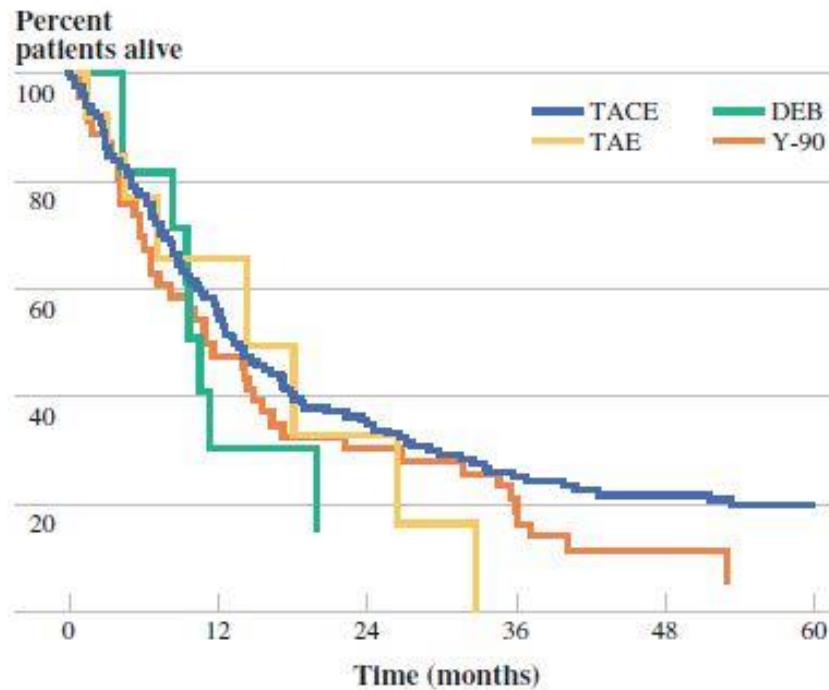
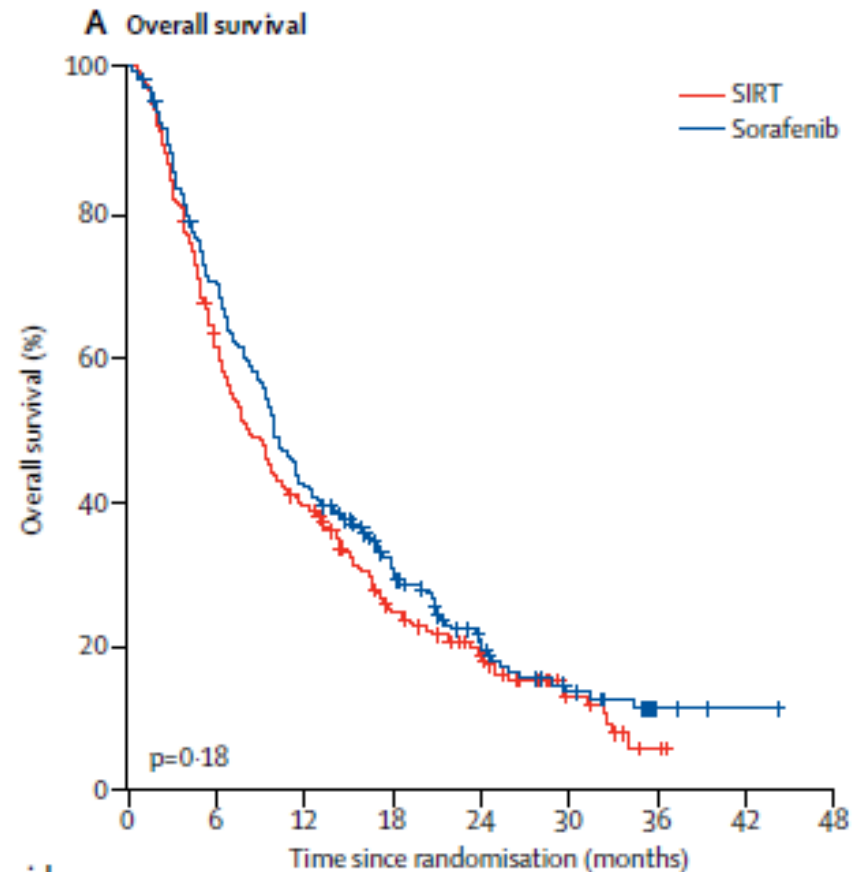


FIG. 1 Overall survival after IAT for the entire cohort stratified by type of IAT utilized. cTACE, $n = 128$; DEB, $n = 11$; TAE, $n = 13$; Y-90, $n = 46$

Salem R et al. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007;10(1):12-29.

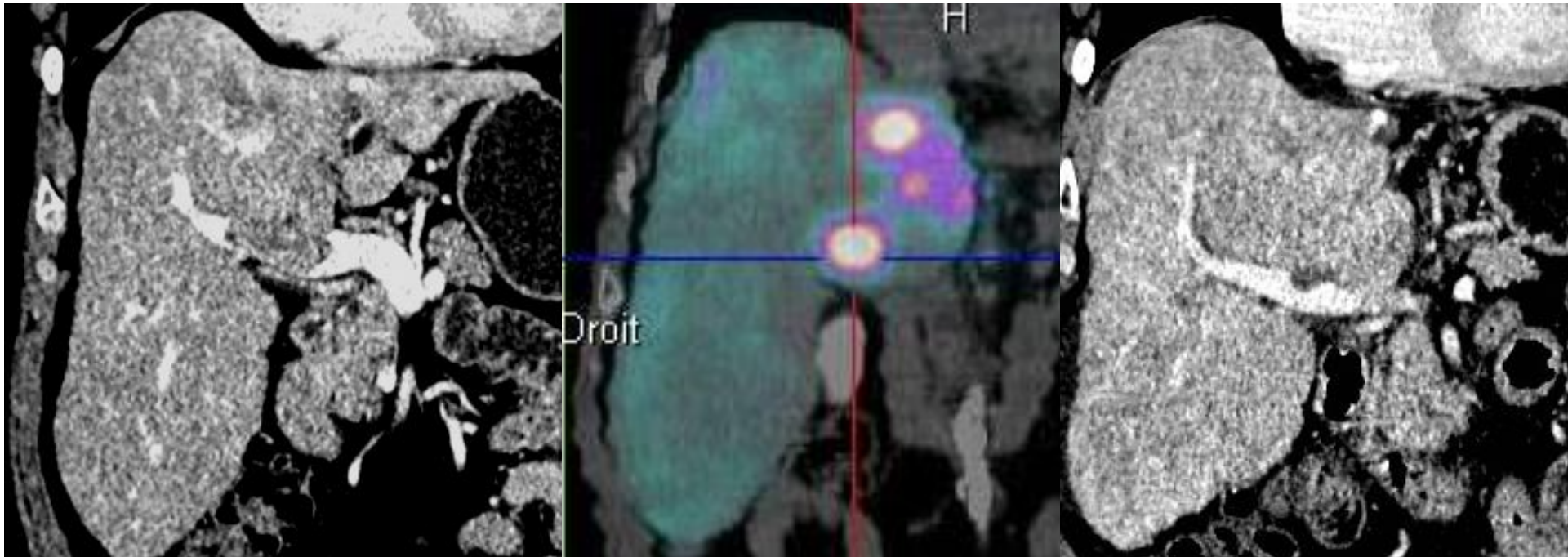


Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial

Lancet Oncol 2017; 18: 1624-36

Yttrium 90: expérience Rennaise

Taux de réponse 78.8% (critères EASL à 3 m)



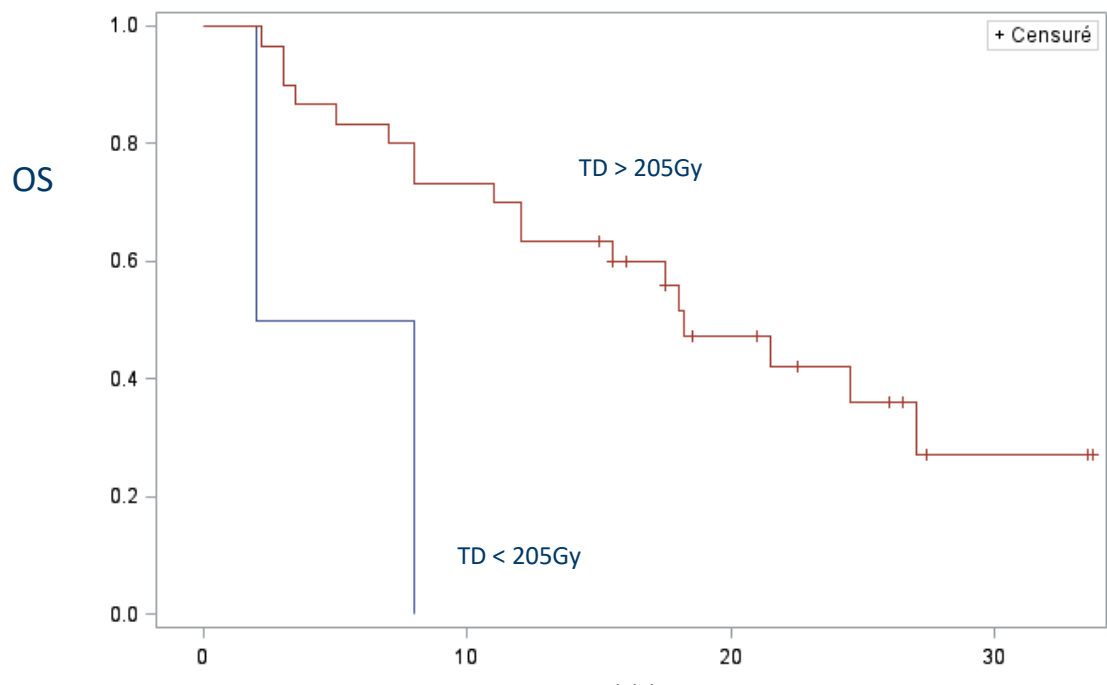
Bonne captation

Suivi à 13 mois

Microsphères de verre marquées à l'Yttrium 90

Etude monocentrique (Rennes)

32 patients: tronc (11), branche (17), segmentaire (4)



Survie

3 mois

21.5mois

si Dose T < 205 ou MAA -

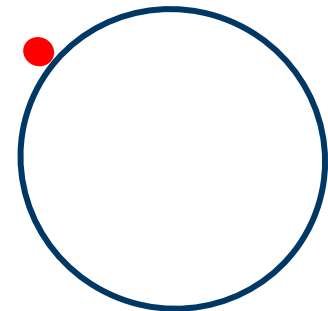
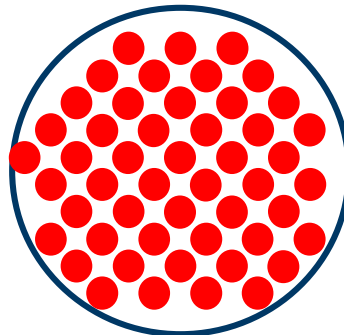
si Dose T > 205 et MAA +

p=0.0001

Microsphères marquées à l'Yttrium 90

émission β

	Verre	Résine
Diamètre (μm)	15-35	30-35
Activité (Bq/microsphere)	2500	50
Quantité spheres injectées (millions)	2-8	40-80
Durée d'injection (mn)	<5	>30

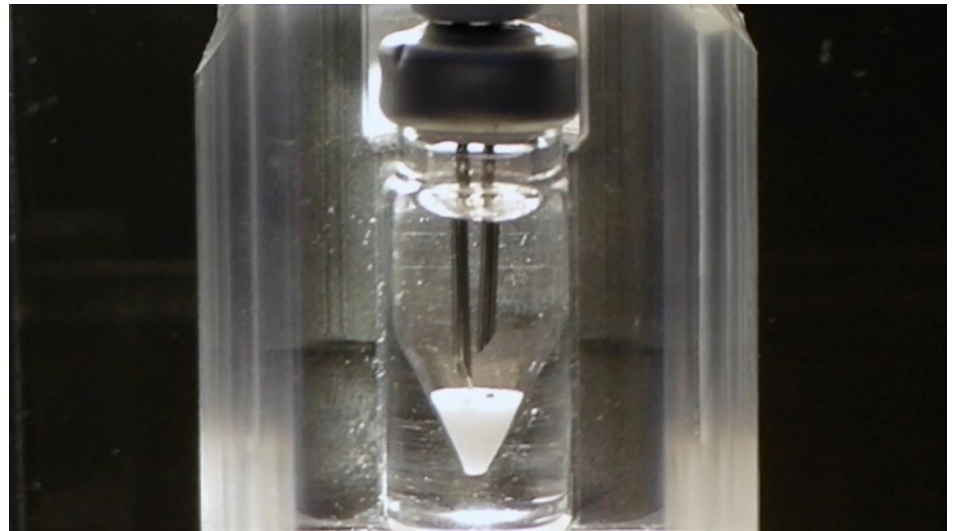


Rétro planning

Dose Tumoricide dose (> 205 Gy), foie non tumoral (< 110 Gy)

Activité délivrée microspheres
chargées ^{90}Y

Angiographie thérapeutique



Injection de MAA pour calculer l'activité

Angiographie de simulation

Logiciel de dosimétrie: Symplicit⁹⁰Y

Activity 1,98 Gbq
Tumoral dose 249 Gy
Non tumoral liver 63 Gy

1 Gy
20 Gy
50 Gy
80 Gy
120 Gy
150 Gy
180 Gy
200 Gy
250 Gy
300 Gy
350 Gy
400 Gy
450 Gy
500 Gy

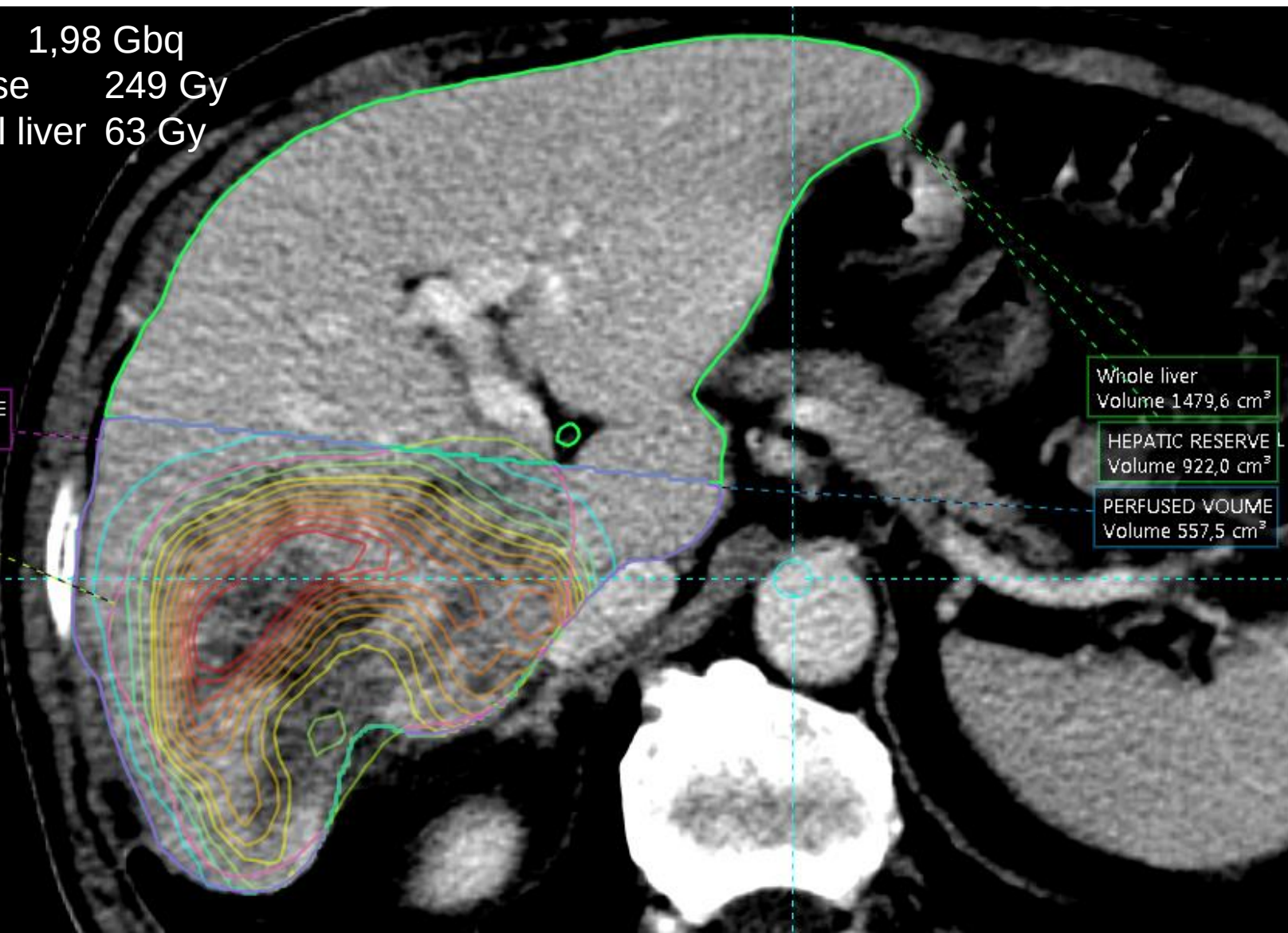
NORMAL PERFUSED TISSUE
Volume 1237,5 cm³

TUMOR
Volume 333,0 cm³

Whole liver
Volume 1479,6 cm³

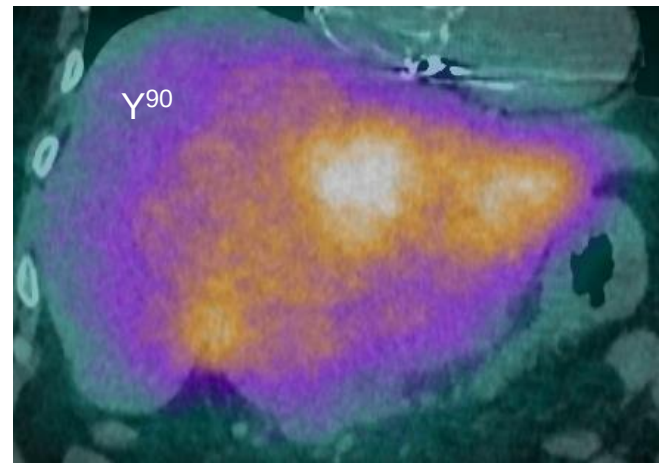
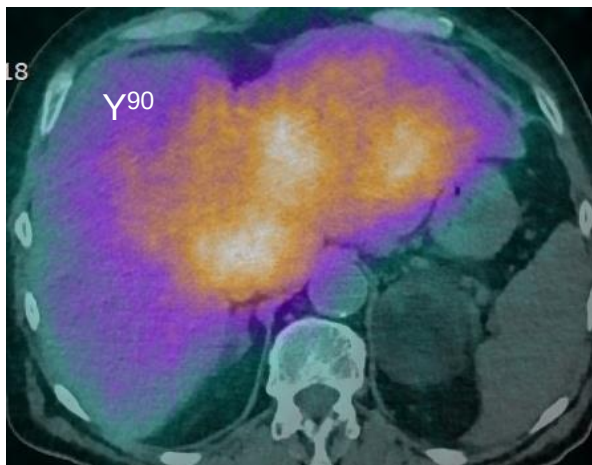
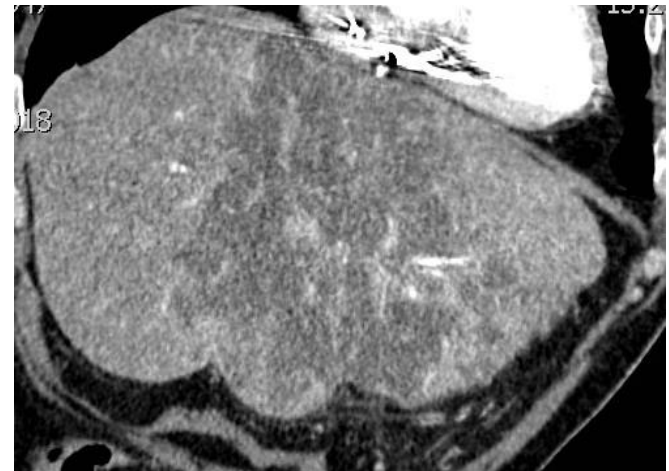
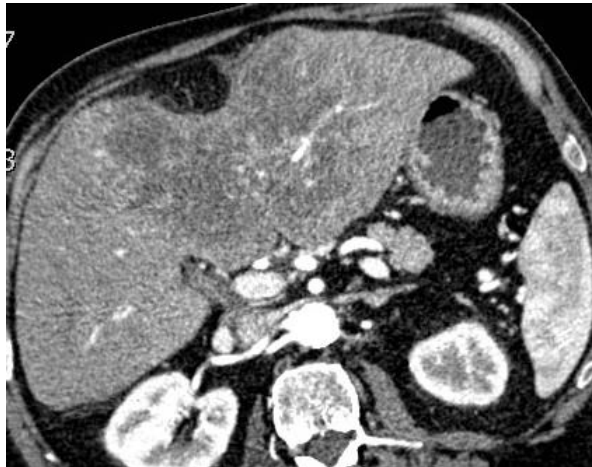
HEPATIC RESERVE
Volume 922,0 cm³

PERFUSED VOLUME
Volume 557,5 cm³

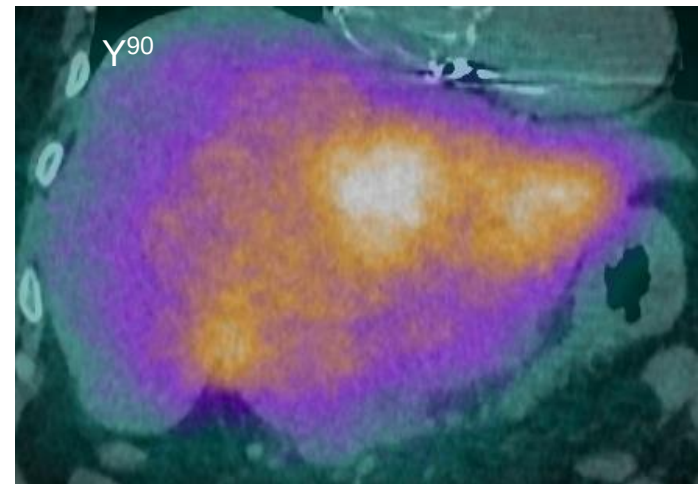
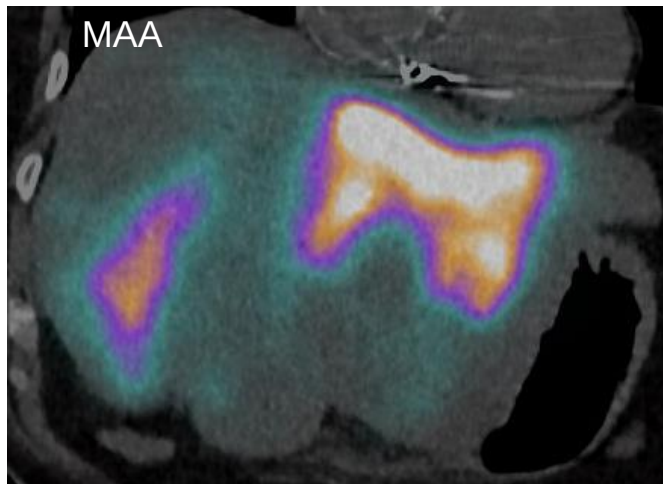
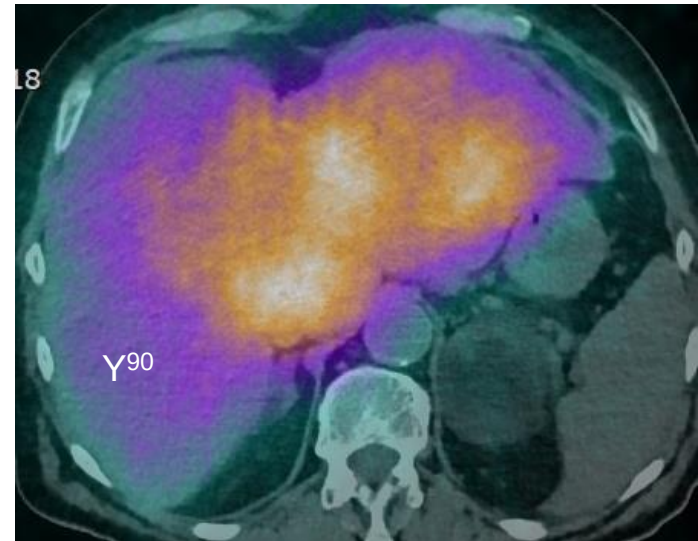
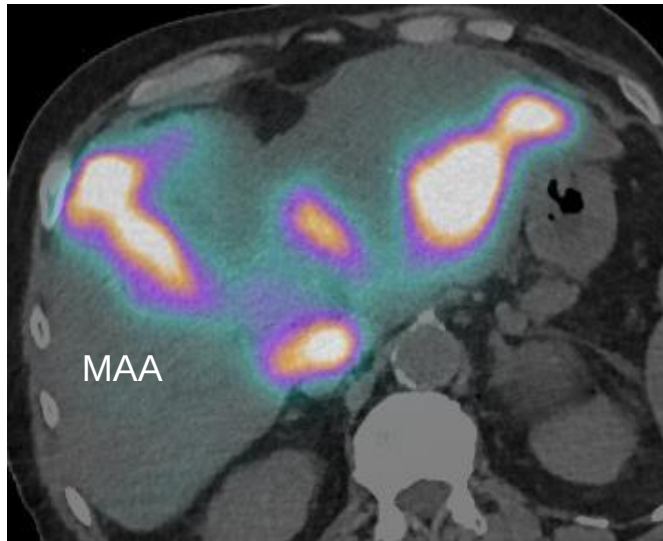


H 71ans adressé pour RTSI

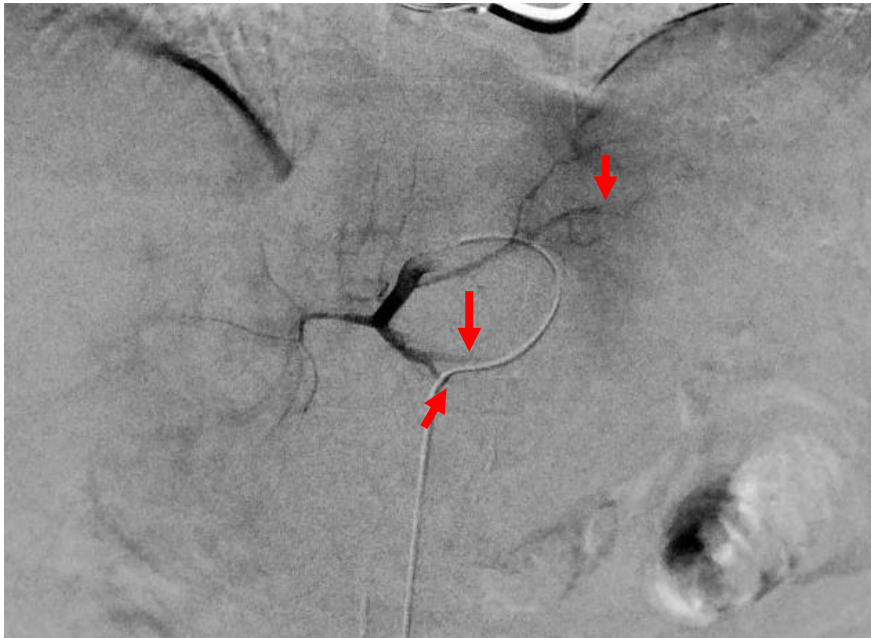
Volumineux cholangiocarcinome, nodules du foie D
Traitement foie total



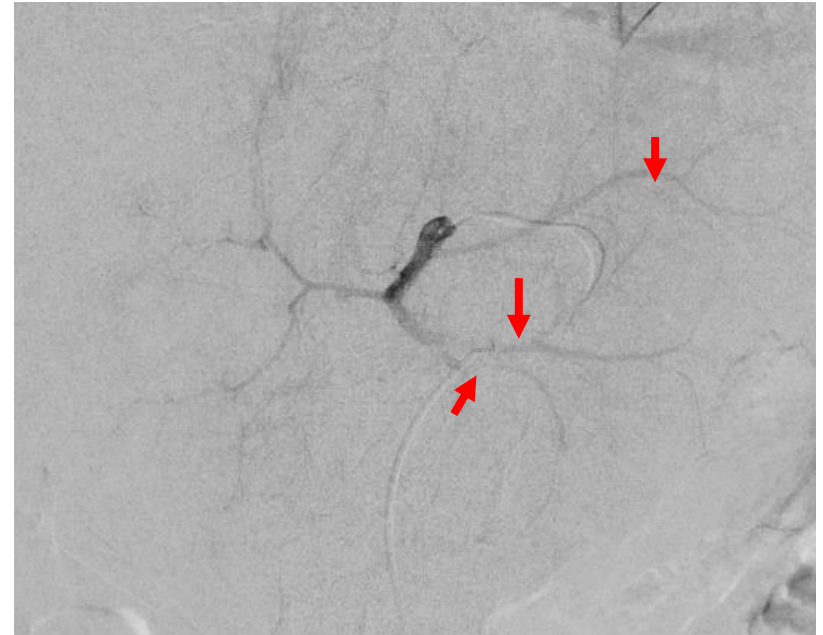
Comparaison SPECT CT



Discordance angiographique



Pré thérapeutique



Thérapeutique

Problèmes liés aux variantes anatomiques

Difficulté de cathétérisme

Couverture de toute la lésion ?

Multiples injections ?

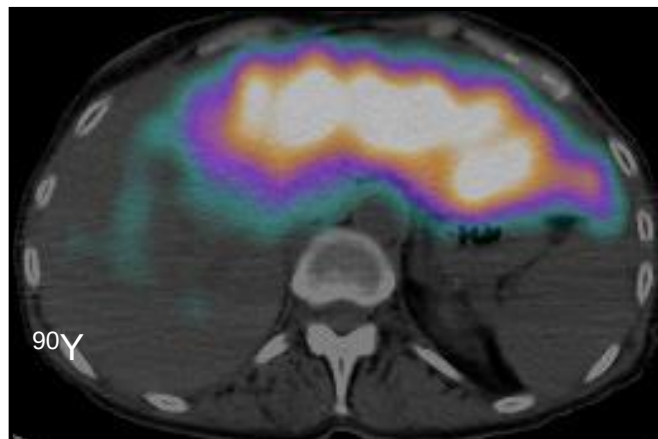
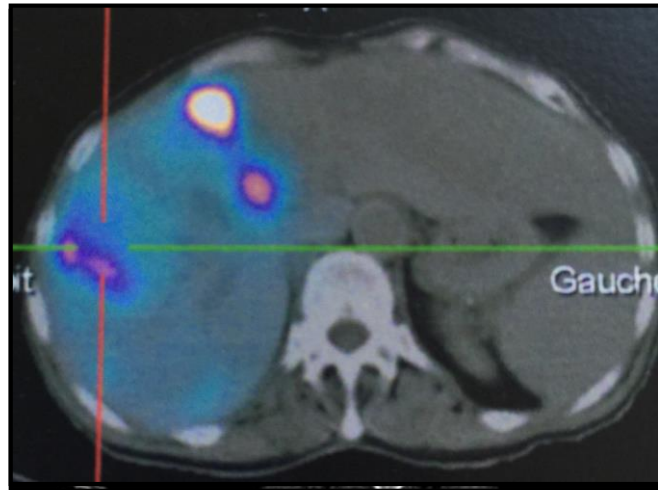
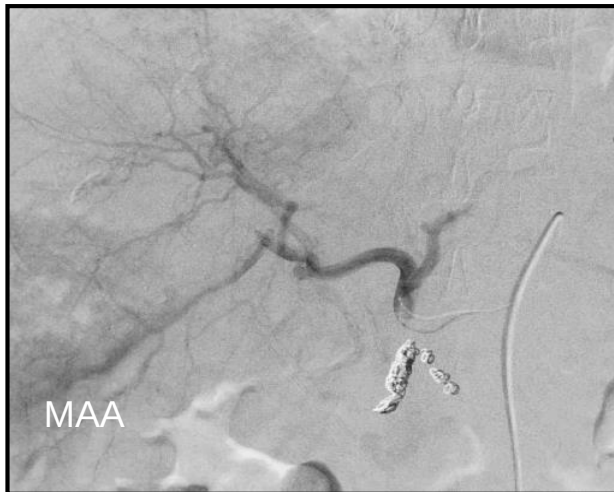
Personnalisation de la dose ?



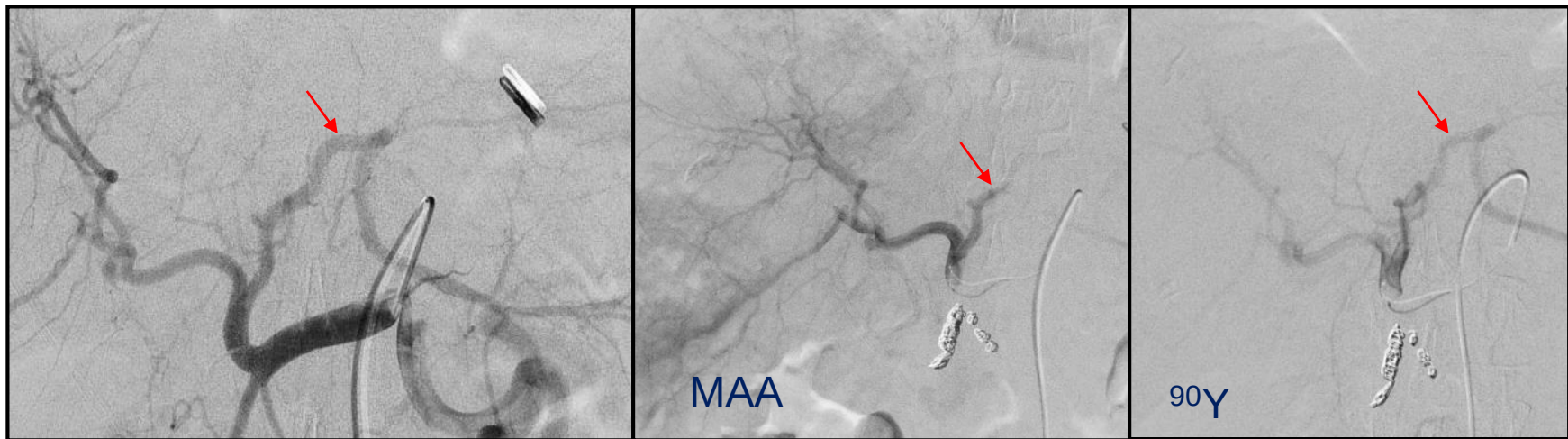
CHC bilobaire, traitement foie total envisagé



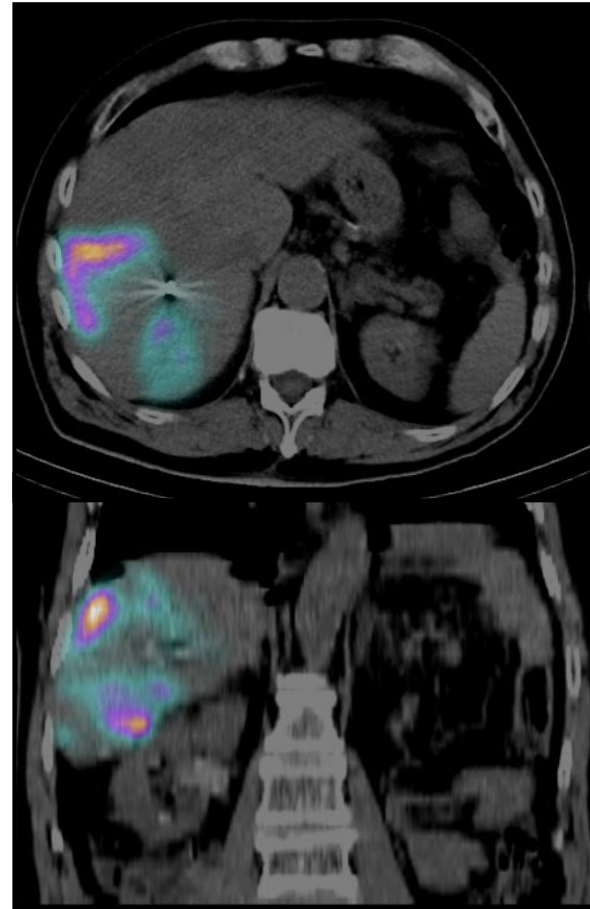
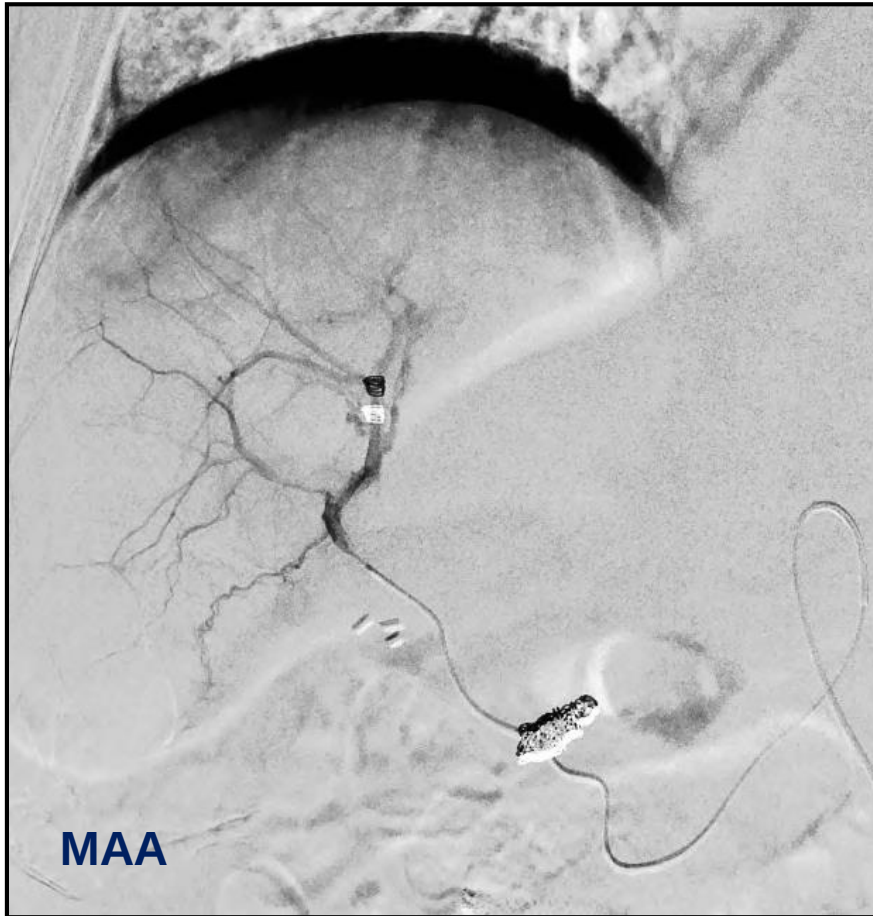
Equivalent de thrombose lobaire



Phénomène réversible



Optimisation du ciblage

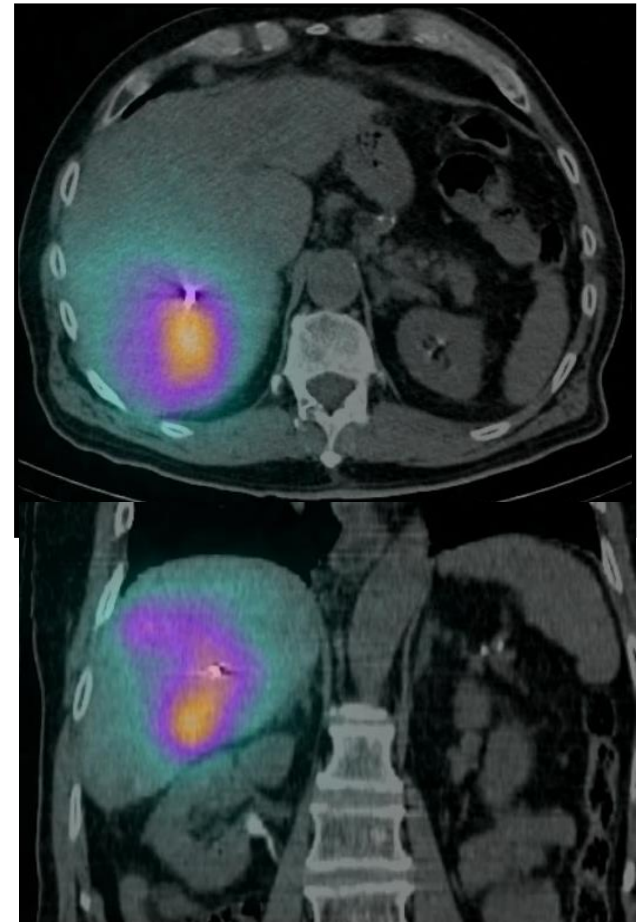


**Récidive d'une tumeur neuro-endocrine,
à distance d'une première radioembolisation.**

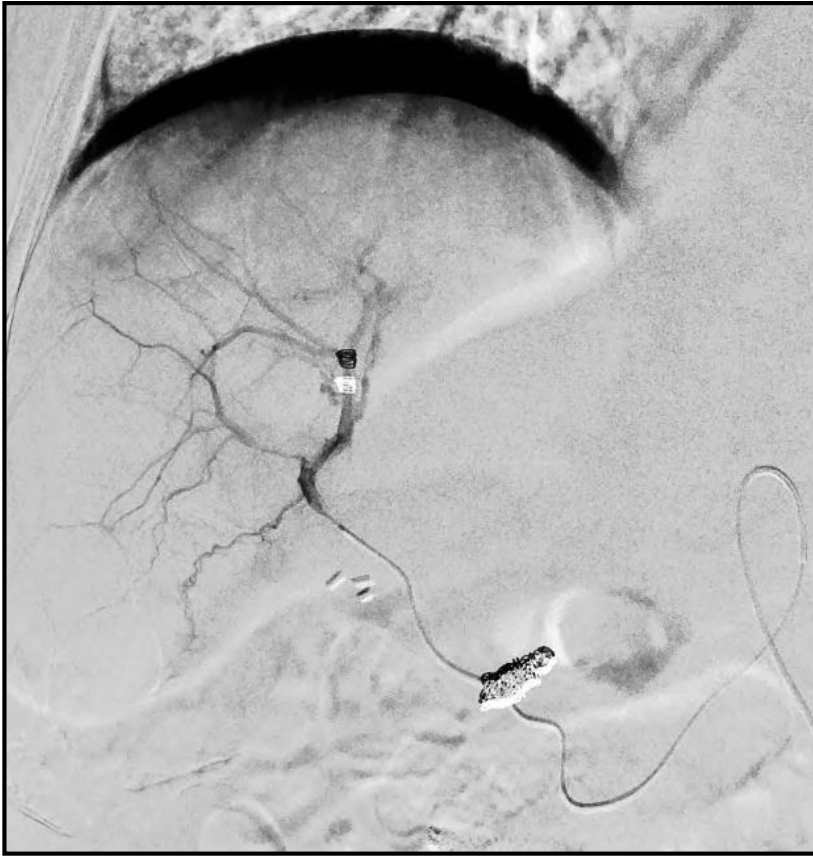
Optimisation du ciblage



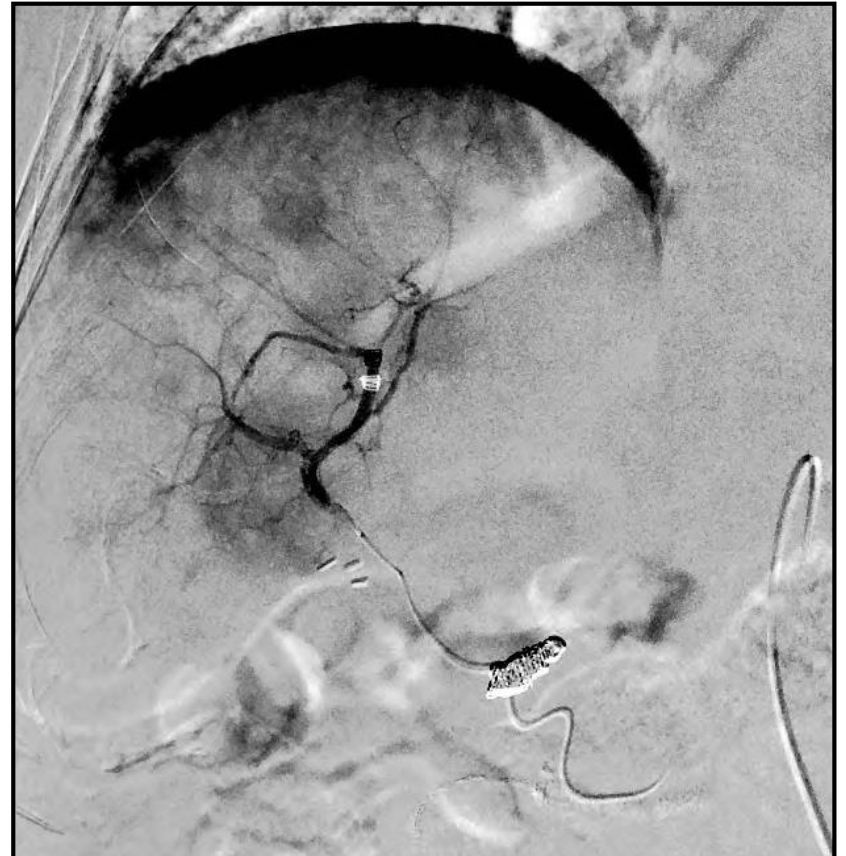
90Y



Spasme induit en pré thérapeutique



MAA



90Y

Précautions pour une angiographie à visée dosimétrique

Cathétérisme furtif, sans altérer le ciblage (préserver l'avidité tumorale)

Cathéter 4F dans le tronc coeliaque, pas de guide 0,035 distal

Microcathéter souple,

- à l'origine des branches D et G si lobaire
- éviter le cathétérisme supra sélectif

Reprendre le même matériel pour le traitement

A Multicentric randomized study demonstrating the impact of MAA based dosimetry on tumor response with ⁹⁰Y loaded glass microsphere SIRT for HCC : interim analysis of IIS DOSISPHERE

Central Dosimetry	PDA (n=28)	SDA (n=28)	p value
Perfused Liver Dose (Gy)	213.7±70.2	155.2±97.4	0.0127
Perfused Liver Dose > 150 Gy (%)	75	28.6	0.0005
Tumor Dose (Gy)	332.1±94.8	225.0±126.2	0.0017
Tumor Dose > 205 Gy (%)	96.4	41.6	<0.0001
Normal Perfused Liver Dose (Gy)	119.7±67.3	79.2±56.9	0.0288

Central review	PDA (n=28)	SDA (n=28)	p value
CR (n)	5	6	
PR (n)	17	6	
SD (n)	6	12	
PD (n)	0	1	
Missing (n)	3	3	
Response Rate	78.6%	42.9%	0.0062

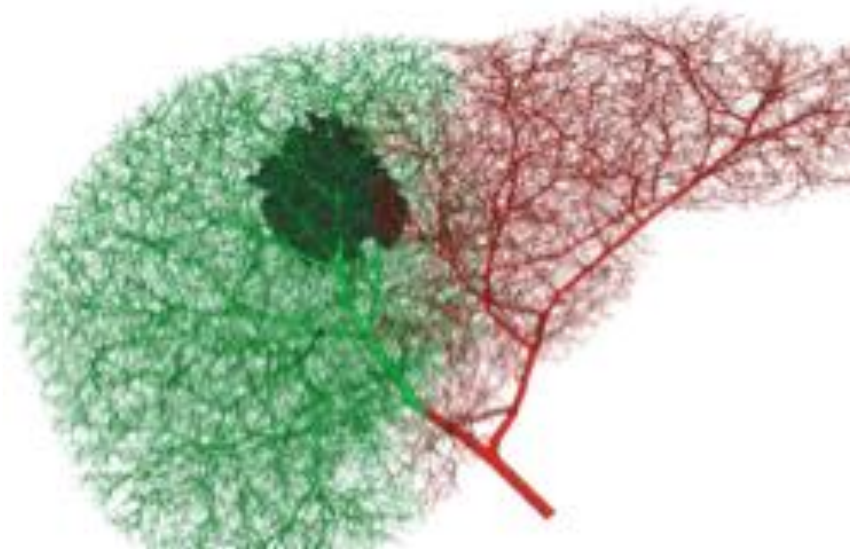
Intérêt de la simulation

Quel type de vecteur (résine, verre) ?

Quel site d'injection ?

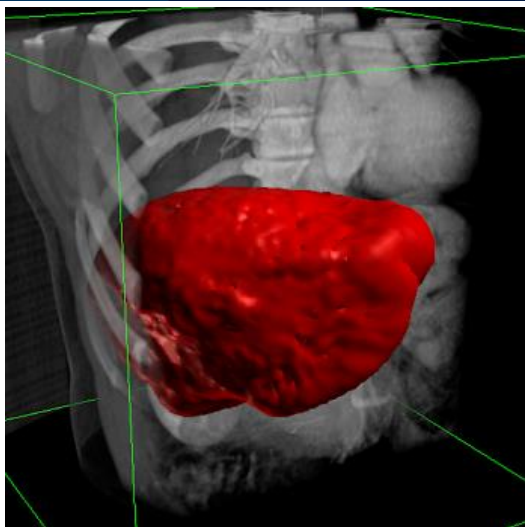
Les macro agrégats sont ils fiables ?

Quelle dose sera délivrée ?

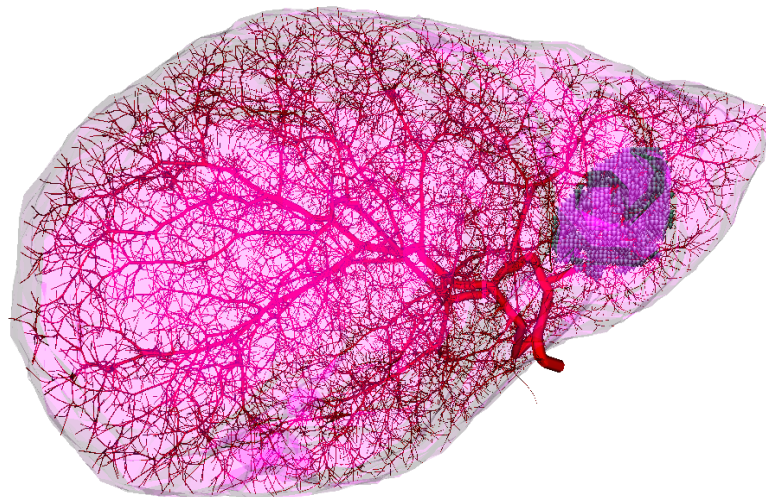


Modèle de croissance vasculaire: simulation de textures

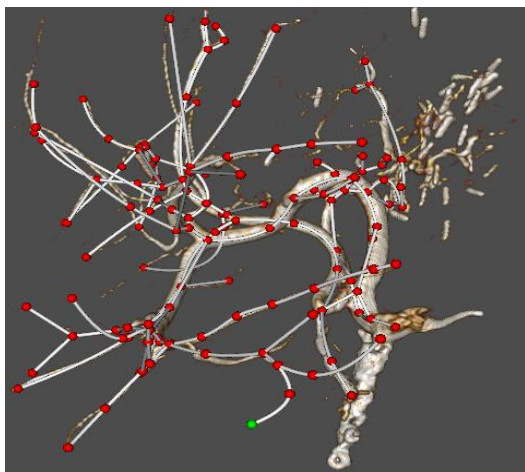
Simulation de l'injection d'albumine



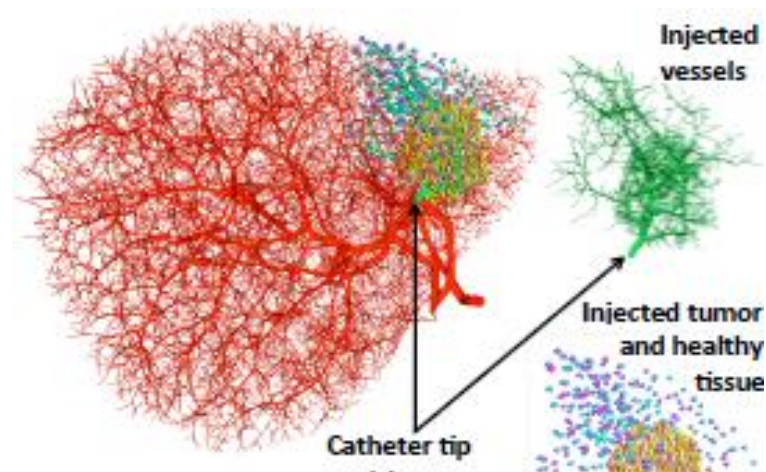
Segmentation du foie



Simulation des vaisseaux distaux

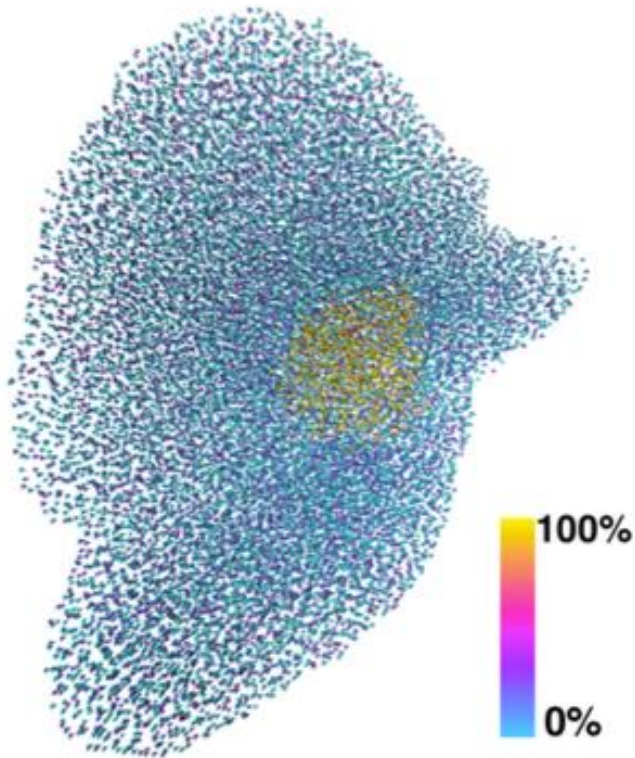


Segmentation des vaisseaux proximaux

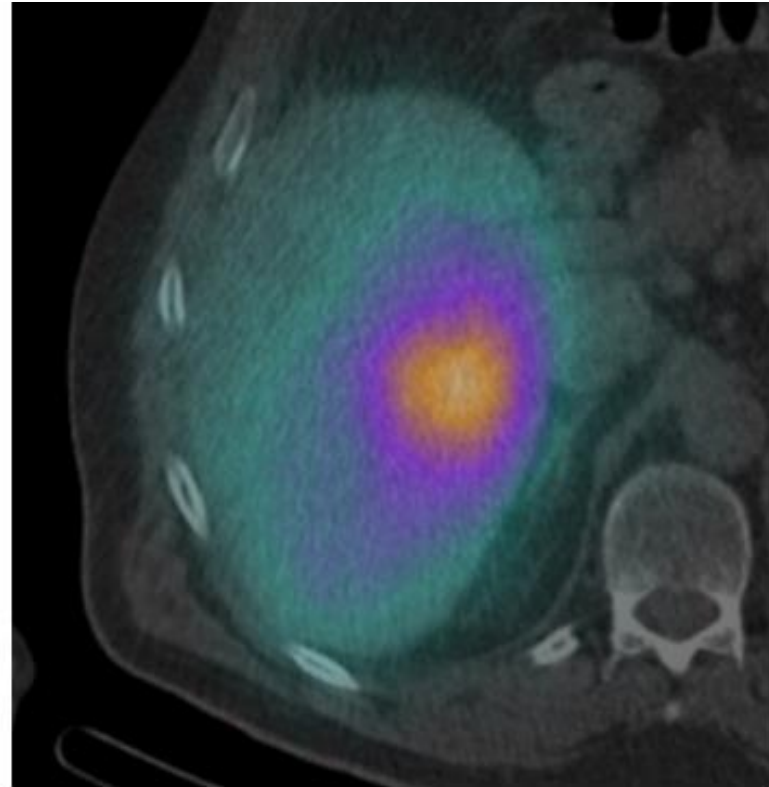


Simulation de l'injection

Scintigraphie virtuelle



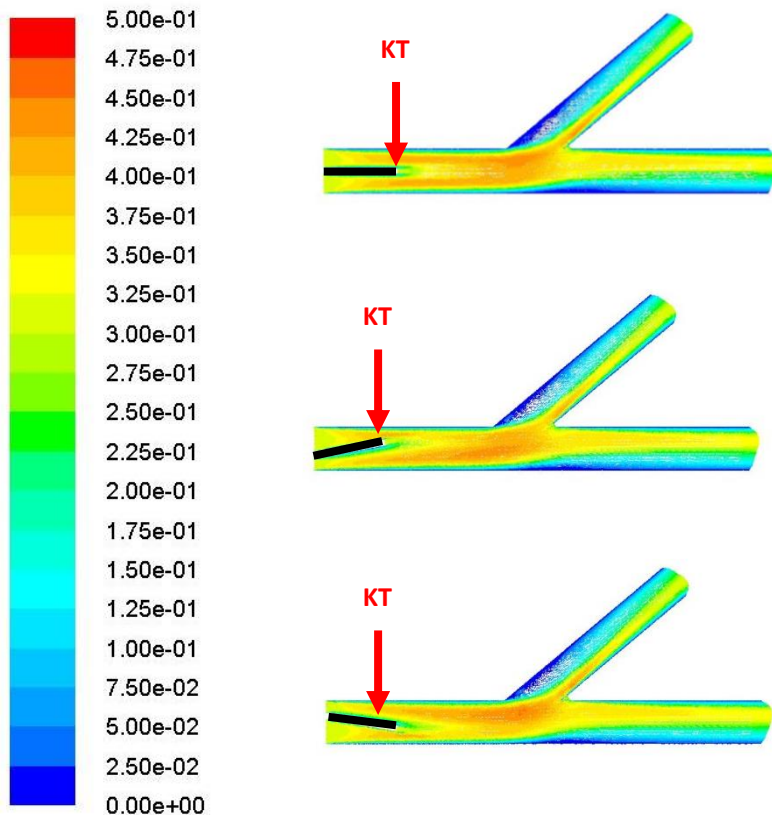
Simulation scintigraphique



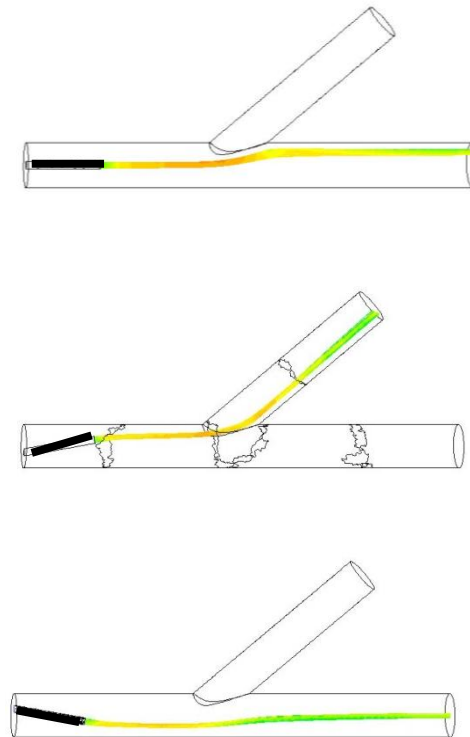
Scintigraphique acquise

Simulation de l'injection de particules

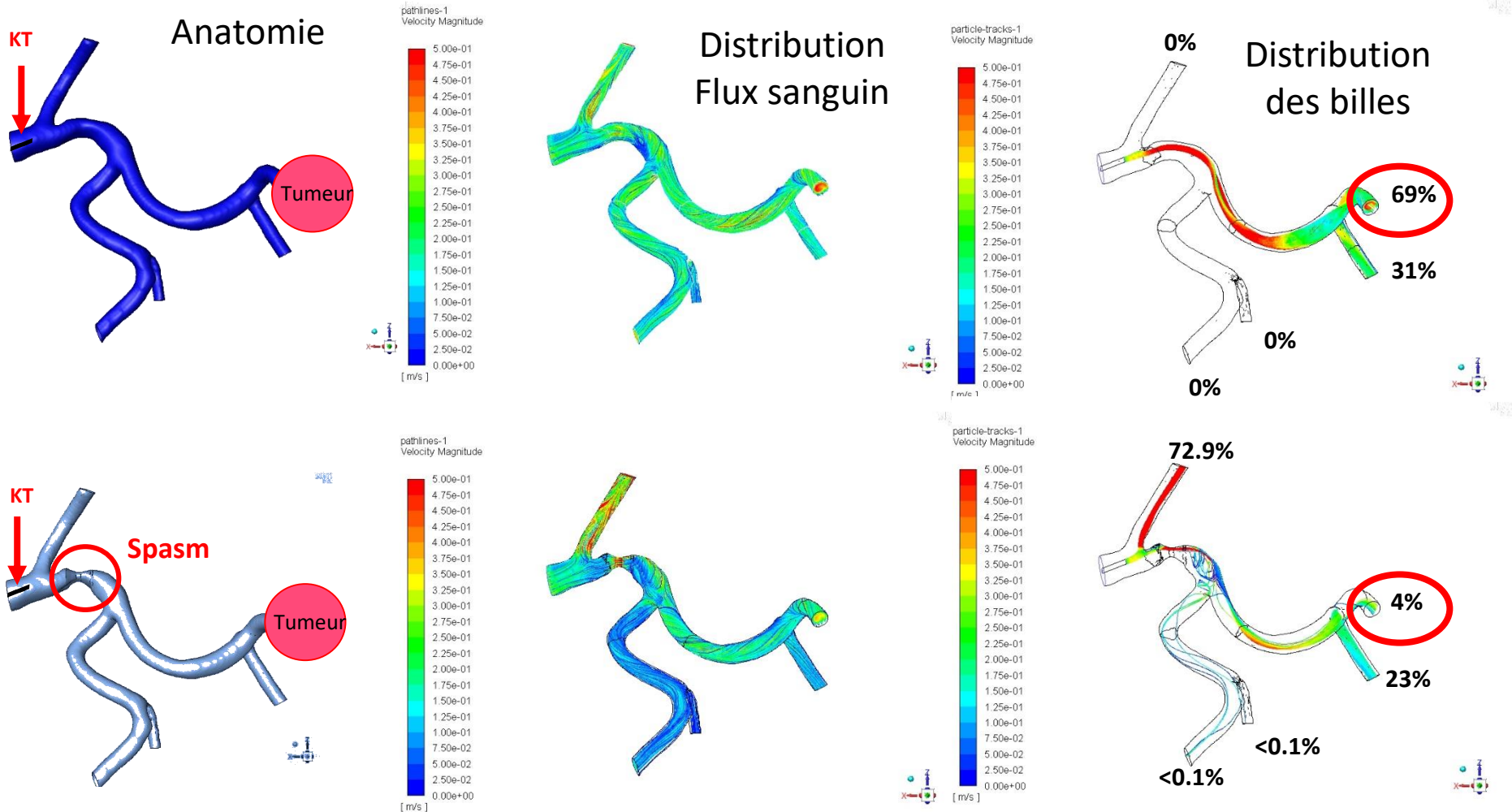
Simulation des flux



Simulation des billes



Simulation sur données réelles: spasme



Caractère innovant, verrous à lever

Aucun outil d'assistance n'est disponible pour planifier le site d'injection optimal ou pour sécuriser le geste interventionnel en RTMI

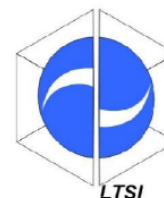
Verrous à lever:

- Problème intrinsèquement **pluridisciplinaire**, qui implique des problématiques :
 - De traitement de l'image (représentation de l'arbre artériel, mise en correspondance d'images multimodales)
 - De simulation numérique (modélisation du flux sanguin)
 - De visualisation (restitution de l'information pertinente au clinicien)
- Le calcul **temps réel**
- **Personnalisation** des simulations via le logiciel

Assistance à la RtMi par un Outil temps Réel en routine clinique (Projet ARMORIQUE)

Réunion de lancement du projet Armorique

14 mai 2019



Appel à projets 2018 « l'innovation collaborative au croisement des filières »

Projet financé par :

Labellisé par :

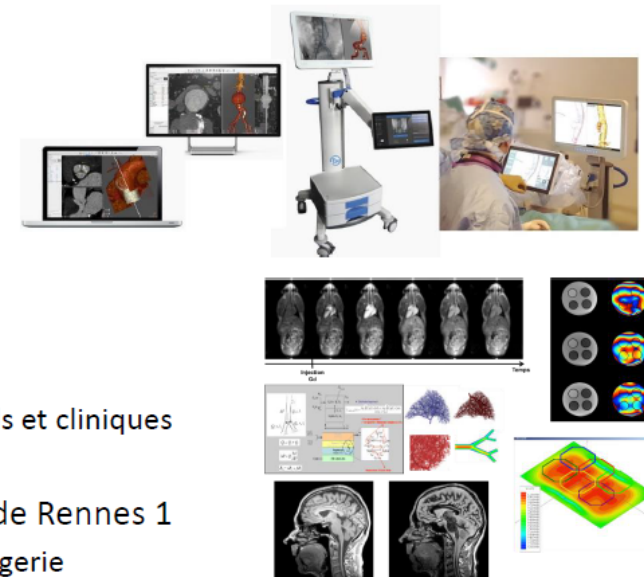
Accompagné par :



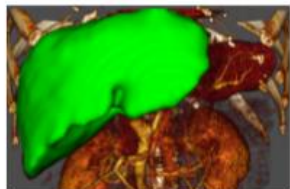
Présentation du consortium

Le consortium mis en place repose sur des collaborations déjà établies entre la majorité des partenaires, qui ont déjà abouti à des produits dans le domaine des interventions aortiques

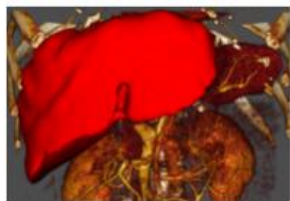
- **THERENVA** (THERapies ENdo-Vasculaires Assistées) SAS
 - Développement de solutions logicielles pour l'aide à la décision interventionnelle
 - Application à la chirurgie endovasculaire (planification, navigation)
- **ANSYS Inc.**
 - Logiciels de simulation numérique
 - Méthodes de réduction de modèles et leur application dans les domaines industriels et cliniques
- Equipe **METRIQ** (METRologie en Imagerie Quantitative) du LTSI de l'Université de Rennes 1
 - Méthodes de métrologie et de l'instrumentation dédiée dans les domaines de l'imagerie
 - Modélisation computationnelle des fluides, pour l'interprétation des images et l'optimisation des traitements
- **Centre Eugène Marquis (CEM)**
 - Centre de référence français pour le cancer du foie
 - Un des 4 centres de formation dans le monde pour les traitements par RTMI



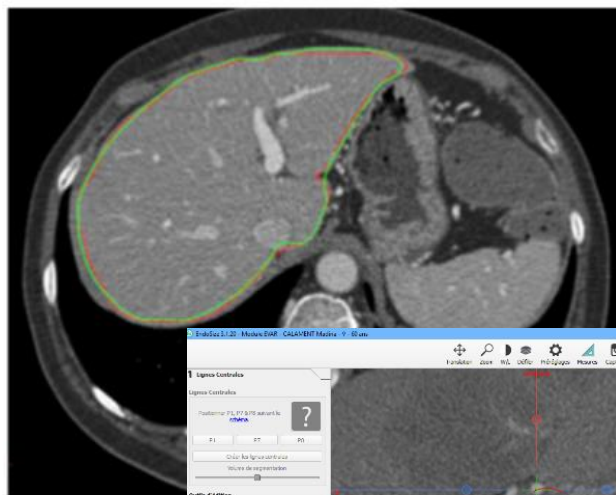
3D liver volume
Liver-154



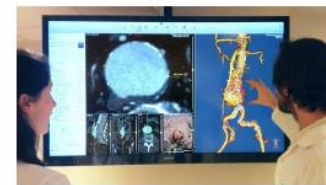
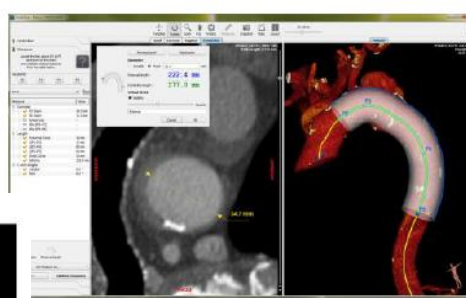
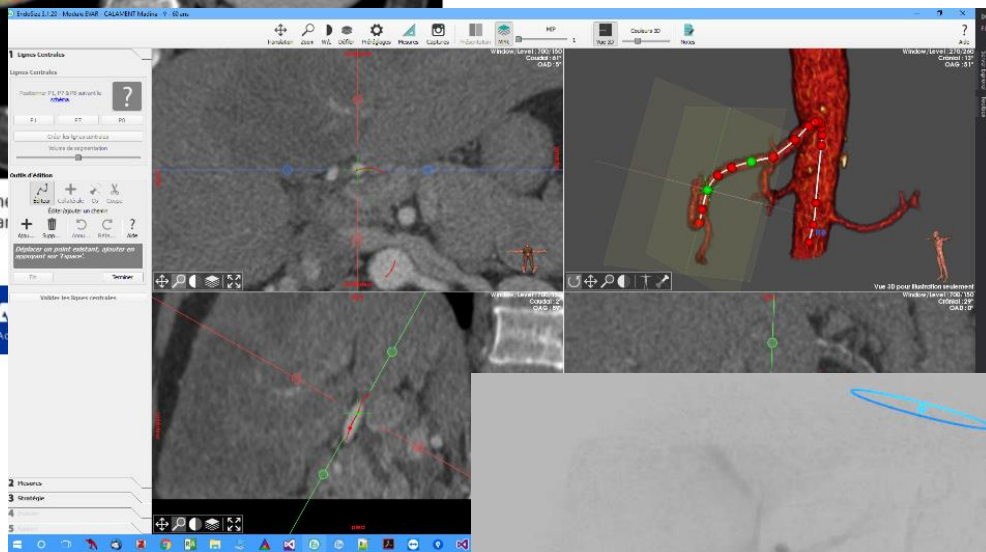
automatic segmentation



manual segmentation

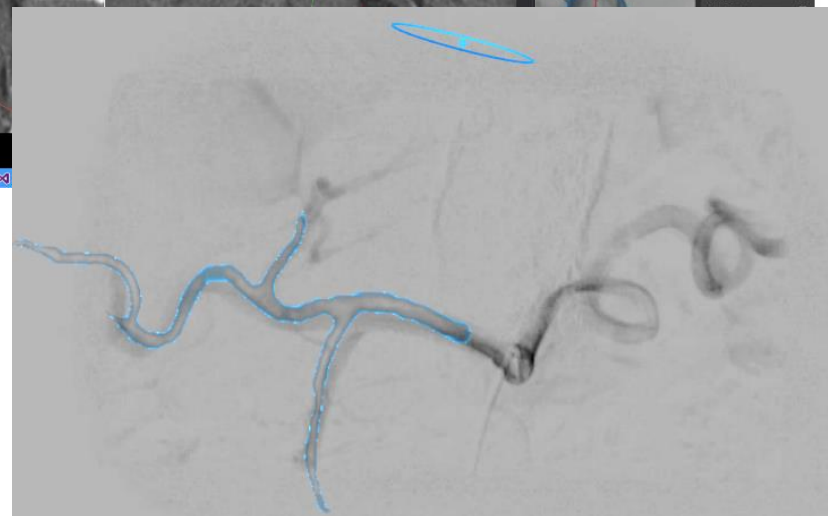


Liver delineation



nes et dans le centre-ville de

rie médicale et développement



ANSYS (Reduced Order modelling & Medical)

- Team

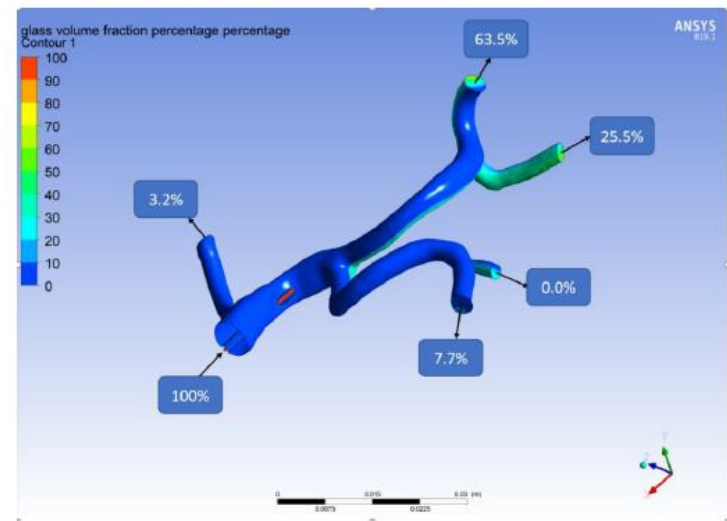
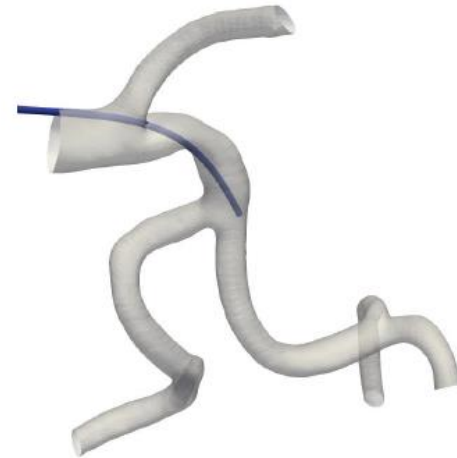
- **Michel Rochette**: Project Management, Exploitation
- **Wenfeng Ye**: Mechanical Expertise, Reduced Order Modelling, Customization
- **Christelle Boichon-Grivot**: Reduced Order Modelling, Customization
- **Valery Morgenthaler**: Fluid expertise, Reduced Order Modelling, Customization, High Performance Computing
- **Romain Fichet**: Mechanical Expertise, Customization

- Our main missions

- Developing patient specific simulation
- Deformation of catheter
- Fluid simulation
- High Performance Computing

- Our Challenges

- Real-Time tumor simulation
- **Clinical tool = easy to use + reliable + quick enough**



Assistance à la RtMi par un Outil temps Réel en routine clinique (Projet ARMORIQUE)

Logiciel d'aide à la décision clinique pour les interventions de RTMI, intégrant

- Une planification **personnalisée** et en **temps réel** de l'intervention
- Des fonctionnalités **d'aide à la navigation**
- Accessible directement en salle de **radiologie interventionnelle**

Le logiciel **facilitera le travail clinique** et résoudra le problème lié au **ciblage sous-optimal** de la tumeur

L'**innovation clé** est la possibilité pour le clinicien de procéder simplement et en lien avec les données spécifiques au patient à l'évaluation de la procédure optimale