

Holmium-166 microsferen geïnjecteerd in pancreascarcinoom



C.Y. Willink

10 april 2026

Radboud Universiteit, Nijmegen

Promotoren:

prof. J.F.W. Nijsen, PhD

prof. J.J. Fütterer, MD

prof. C.J.H.M. van Laarhoven, MD

Co-promotor:

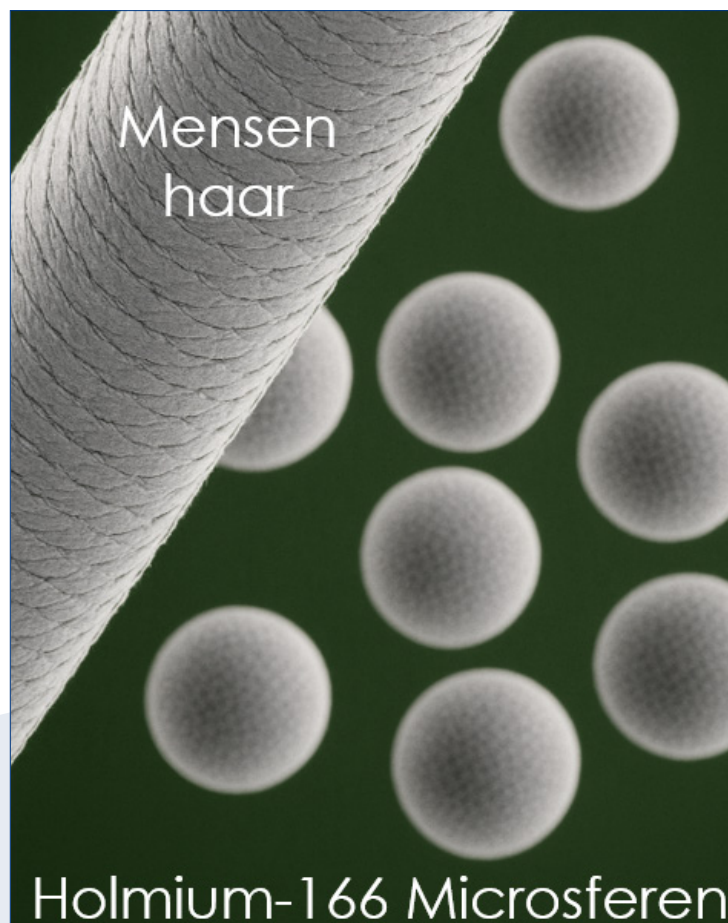
M. W. J. Stommel, PhD

Pancreas ductaal adenocarcinoom (PDAC) behoort tot een van de drie kankersoorten met de hoogste mortaliteit. Chirurgische resectie van de tumor, vaak voorafgegaan door intensieve chemotherapie, is op dit moment de enige curatieve behandeling. Een derde van de patiënten komt hiervoor in aanmerking. Veel patiënten komen niet in aanmerking vanwege lokaal gevorderde ziekte die niet meer chirurgisch te verwijderen is. Een nieuwe en veelbelovende behandeling is minimaal invasieve intratumorale injectie van holmium-166 microsferen ($^{166}\text{HoMS}$).

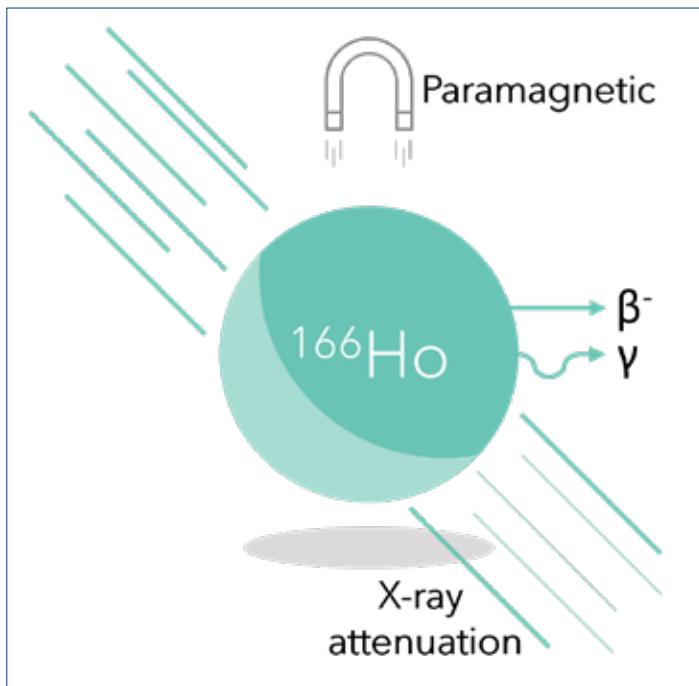
Radioactieve $^{166}\text{HoMS}$ microsferen zijn 30 μm in diameter (1/3e haardikte; zie figuur 1) en geven zowel β -straling, voor het van binnenuit bestralen van de tumor, als γ -straling. De γ -straling, in combinatie met de hoge dichtheid en paramagnetische eigenschappen van holmium zorgen ervoor dat $^{166}\text{HoMS}$ zowel zichtbaar zijn op SPECT, CT en MRI (zie figuur 2). Door gebruik te maken van beeldgeleiding kunnen de $^{166}\text{HoMS}$ al tijdens de

intratumorale injectie in beeld worden gebracht. Met deze behandeling wordt getracht om lokale ziekte terug te brengen tot een resectabel stadium of om de overleving en kwaliteit van leven in latere stadia te kunnen verbeteren.

Met een systematische review van diverse intratumorale injectietherapieën voor lokaal gevorderd pancreascarcinoom



Figuur 1. Elektronenmicroscop opname van holmium-166 microsferen naast een mensenhaar.



Figuur 2. Schematische weergave van de multimodale beeldvormingseigenschappen van een holmium-166 microsfeer.

(LAPC) werd de huidige klinische situatie onderzocht. In 52 geïncubeerde studies werden in totaal 1843 patiënten behandeld met verschillende vormen van intratumorale therapie: jodium-125 (^{125}I) brachytherapie (32 studies, 1283 patiënten), fosfor-32 (^{32}P) microbrachytherapie (5 studies, 133 patiënten), palladium-103 (^{103}Pd) brachytherapie (2 studies, 26 patiënten), immunotherapie (9 studies, 330 patiënten) en chemotherapie (4 studies, 71 patiënten). Hoewel de overlevingsresultaten sterk varieerden, ook binnen dezelfde interventie, waren de veiligheidsprofielen over het algemeen acceptabel. De beschikbare data waren te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de algehele overleving. Toch benadrukte de review mogelijke klinische voordelen, waaronder verbeterde lokale tumorcontrole, pijnverlichting en een verbeterde kwaliteit van leven. Daarnaast bood het overzicht waardevolle inzichten in injectie- en

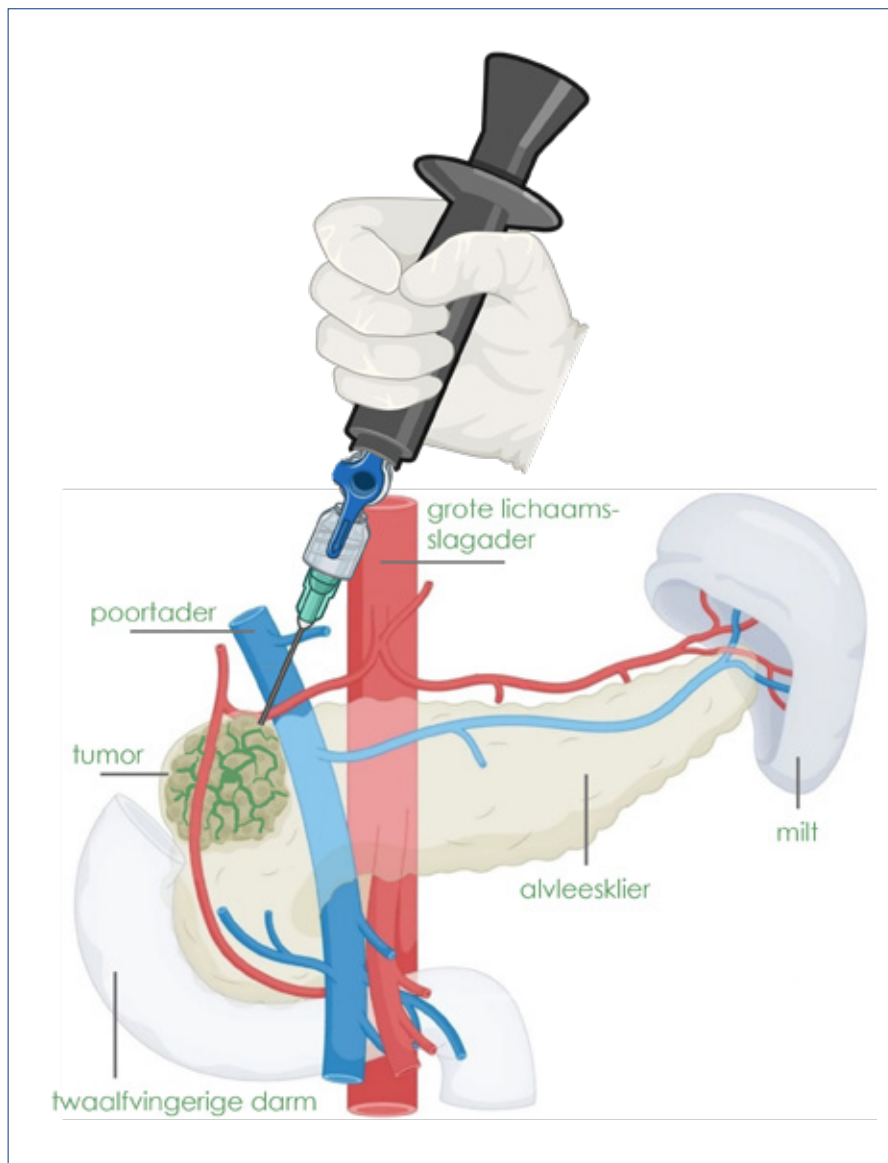
toedieningsmethoden, beperkingen en mogelijke complicaties.

Deze inzichten vormden de basis voor de ontwikkeling van een toedieningsmethode voor $^{166}\text{HoMS}$ in tien chirurgisch verwijderde ex vivo PDAC-weefsels. In een gecontroleerde laboratoriumomgeving werd eerst een manueel rotatiesysteem ontwikkeld om bezinking van $^{166}\text{HoMS}$ in een suspensie te verminderen en een consistente injectieconcentratie te realiseren. Tijdens de initiële haalbaarheidstests werd, met behulp van verschillende injectieparameters, de injectiecontrole vastgesteld. De hoge intratumorale druk is kenmerkend voor PDAC en kan resulteren in naaldobstructie of lekkage. Essentiële injectieparameters waren onder andere injectievolume, het aantal naaldpenetraties en het gebruik van beeldvorming voor naaldgeleiding. Daarnaast werd gewerkt aan het verbeteren van de zichtbaarheid van $^{166}\text{HoMS}$ op

computertomografie (CT) door holmium specifieke CT instellingen te optimaliseren en de concentratie van $^{166}\text{HoMS}$ in de injectiesuspensie te verhogen. Het injectiesysteem en de methodologieën die in dit onderzoek zijn ontwikkeld vormen de basis voor toekomstig onderzoek naar intratumorale injectie van $^{166}\text{HoMS}$ bij PDAC en mogelijk andere solide tumoren.

In 2021 kon het ontwikkelde injectiesysteem voor het eerst toegepast worden in patiënten met PDAC. Dertien patiënten ondergingen patiënt specifieke planning voor echogeleide intratumorale $^{166}\text{HoMS}$ injectie tijdens een openbuikoperatie (zie figuur 3). De interventie werd alleen uitgevoerd wanneer werd afgezien van chirurgische resectie vanwege lokale tumorprogressie of afstandsmetastasen. Deze opzet werd gebruikt om minimaal te interfereren met de standaardzorg, aangezien het veiligheidsprofiel van de interventie nog niet was vastgesteld. Drie van de dertien patiënten ondergingen de interventie. Tijdens de twaalf weken vervolgperiode werden er geen bijwerkingen geobserveerd die verband hielden met de interventie, ondanks minimale extratumorale irradiatie van de longen en het colon ($<1\text{ Gy}$). De behaalde gemiddelde tumordosis lag tussen de 5 en 46 Gy, wat lager was dan verwacht vanwege de eerdergenoemde extratumorale irradiatie en vanwege een verminderd injectievolume door beperkt zicht van de tumor tijdens de openbuikoperatie. Twee patiënten hadden een stabiele ziekte na twaalf weken en alle patiënten ontwikkelden afstandsmetastasen. Hoewel de haalbaarheid beperkt was, werd met dit onderzoek een acceptabel veiligheidsprofiel vastgesteld, wat leidde tot een vervolgstudie.

In deze vervolgstudie kon uiteindelijk ook de haalbaarheid en veiligheid van



en gekwantificeerd in het colon op SPECT, 24 uur na de interventie. Ondanks deze bevindingen gaf de interventie een gunstig veiligheidsprofiel met slechts één graad 3 bijwerking gerelateerd aan de CT-contrastvloeistof. Alle overige bijwerkingen waren ofwel niet gerelateerd aan de interventie (92,3%), ofwel waren mild (graad 1). Na zestien weken had twee derde van de patiënten een lokaal stabiele ziekte. Deze studie bevestigt dat percutane, CT-geleide injectie met $^{166}\text{HoMS}$ een haalbare en veilige behandeloptie is voor patiënten met een niet-resectabel PDAC, met goede periprocedurele zichtbaarheid en veelbelovende initiële klinische uitkomsten. ♦

Figuur 3. Een schematische weergave van het pancreas, omliggende vitale structuren en van intratumorale holmium-166 microsfeer injectie in het pancreascarcinoom. Injecties werden tijdens openbuikoperaties echogeleid geplaatst, en transcutaan middels periprocedurele CT.

een minimaal invasieve toepassing, met zowel therapie- als naaldgeleiding middels periprocedurele CT, worden onderzocht. Zes patiënten met niet te verwijderen PDAC na inductie FOLFIRINOX-chemotherapie ondergingen patiënt specifieke interventie. Technische haalbaarheid werd bij alle patiënten bereikt zonder ernstige complicaties. De $^{166}\text{HoMS}$ deposities waren duidelijk zichtbaar

op CT, wat direct bijdroeg aan de interventieplanning. De gemiddelde tumordosis was echter lager dan gepland, tussen de 14 en 38 Gy, vanwege $^{166}\text{HoMS}$ buiten de tumor in alle patiënten, overigens zonder dat dit ernstige bijwerkingen gaf. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door $^{166}\text{HoMS}$ lekkage door het pancreaskanaal naar de darmen, zichtbaar op periprocedurele CT