

Beeldgestuurd behandelen - Holmium-166 therapie geleid door CT en MRI

M.W.M. van Wijk, MSc; N.J.M. Klaassen, MSc; C.Y. Willink, MSc

Afdeling Medische beeldvorming, Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Alle auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan dit werk.

Ontwikkeling van holmium-166 therapieën

Holmium-166 microsferen (HoMS) vonden hun oorsprong in 1991 (1), en al snel werd de ontwikkeling van de microsferen met deze bèta- (β) en gamma-emitter (γ) doorgezet binnen fundamenteel en preklinisch onderzoek in het UMC Utrecht (2-5). Er gingen jaren overheen voor de optimale vorm van de microsferen werd gevonden (6). Het eindproduct, holmiumacetylacetonaat in een matrix van polymelkzuur met een gemiddelde diameter van 30 μm , werd in 2009 voor het eerst gebruikt ter behandeling van patiënten met verscheidene typen levertumoren zonder verdere behandelopties (7). De behandeling is gelijk aan de behandeling met de in 2001 op de markt verschenen yttrium-90 (^{90}Y) microsferen, en wordt zowel selectieve interne radiotherapie (SIRT) als transarteriële radioembolisatie (TARE) genoemd.

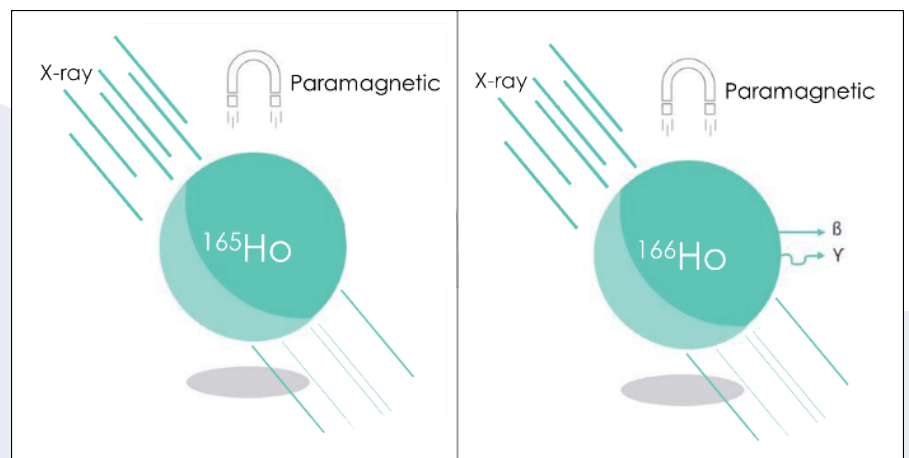
In de jaren daarna vond de valorisatie plaats, waardoor deze therapie breder ingezet kon worden. Gezien patiënten met levermaligniteiten vaak pas laat gediagnosticeerd worden is er vaker sprake van uitgebreide ziekte binnen de lever. Lokale behandelopties zoals chirurgie of ablatie zijn dan niet meer mogelijk, en systemische therapieën hebben vaak veel negatieve bijeffecten. Voor patiënten met uitgebreide leverziekte en slechtere conditie is TARE vaak nog een laatste laag-invasieve behandeling, maar de uitkomsten variëren van totale respons tot verwaarloosbare respons. Tegenwoordig is de holmium

onderzoeksgroep onder leiding van Frank Nijsen verbonden aan de MAGIC en Nucmed onderzoeksgroepen van het Radboudumc. Hierin voeren wij onderzoek uit naar de verbetering van TARE en naar mogelijk nieuwe toepassingen, zoals intratumorale behandeling binnen andere lokale tumoren met HoMS. Waarin we fundamenteel, preklinisch en klinisch onderzoek verrichten.

Nucleaire beeldvorming met SPECT, CT en MRI

Een groot voordeel van de HoMS zijn de verschillende beeldvormingsmogelijkheden (figuur 1). Naast β -straling heeft ^{166}Ho ook laag-energetische γ -straling die kan worden gevisualiseerd en gekwantificeerd met behulp van single photon emission computed tomography (SPECT). HoMS hebben een relatief hoge dichtheid

wat een sterke verzwakking van röntgenstraling veroorzaakt, waardoor holmium hyperintens (wit) zichtbaar wordt op computed tomography (CT). Ook MRI kan gebruikt worden om de HoMS zichtbaar te maken, en is in de afgelopen jaren geoptimaliseerd voor klinisch gebruik met CE gemarkeerde software. Door de paramagnetische eigenschappen van holmium zal het MR-signaal sneller uitdoven, wat met de huidige MRI-systemen nauwkeurig gemeten kan worden met een multi-gradiënt echo scan. De snelheid van het uitdoven van het MR-signaal kan vertaald worden naar een dosisverdeling zoals we die kennen van de SPECT, maar met een veel kortere acquisitietijd (ca. 3 minuten) en een hoge resolutie (2x2x4 mm). Afhankelijk van de beschikbaarheid van de beeldvormingsmodaliteit, de uitvoer van de therapie en de patiëntenpopulatie, wordt er binnen



Figuur 1. Illustratieve weergave van de beeldvorming karakteristieken van holmium-165 en holmium-166 microsferen.

de verschillende behandelmethoden, trans arterieel en intratumoraal, een keuze gemaakt tussen gebruik van SPECT, CT of MRI, of een combinatie hiervan.

Dosimetrie binnen TARE

Doordat intraprocedureel de microsferen niet in beeld kunnen worden gebracht, en de proefbolus die tijdens een voorbereidende procedure wordt gegeven om de dosisverdeling preoperatief in te schatten niet 1 op 1 hetzelfde is als de behandeling, is voorzichtigheid geboden bij het maken van de dosisplanning om genoeg vitaal leverweefsel te sparen. Recente literatuur pleit daarbij voor een hoge tumordosis met daarbij een lage dosis op het gezonde leverweefsel. De SARAH en DOSIPHERE-1 studie hebben laten zien dat het optimaliseren van de tumordosis een langere progressievrije en algemene overleving laten zien (8,9). Retrospectief werd bij de studiepatiënten van de SARAH studie een mediane overleving van 14,1 maanden gevonden bij een tumordosis hoger dan 100 Gy, terwijl voor patiënten met een lagere tumordosis de mediane overleving 6,1 maanden was (8). Naast dosimetrie op de gemiddelde tumordosis is ook tumorheterogeniteit een belangrijke factor die genoemd wordt in de literatuur, maar waar weinig invloed op uitgeoefend kan worden tijdens TARE (10). Gelimiteerde dosimetrie na behandeling en het gebrek aan dosimetrie tijdens de behandeling kan verklaren dat in de tot nu toe uitgevoerde gerandomiseerde studies TARE geen toegevoegde waarde laten zien ten opzichte van de standaardbehandeling (11). Ondanks de brede toepassing van beeldvorming tijdens TARE kan het afbeelden van de microsfeerverdeling tijdens de behandelprocedure nog geoptimaliseerd worden, waarbij MRI een belangrijke rol kan vervullen.

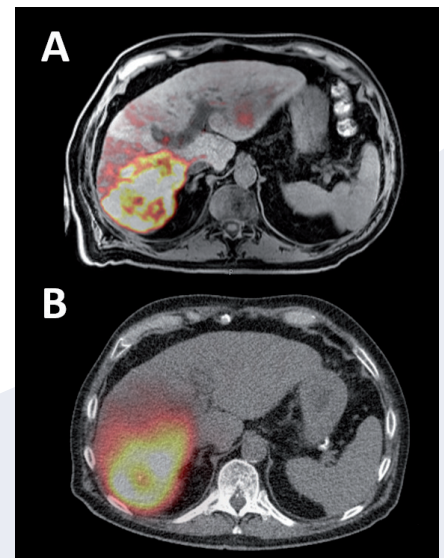
De EMERITUS studies

De eerste publicatie over de vertaling van MRI naar geabsorbeerde dosis om ^{166}Ho -radioembolisatie te beoordelen komt uit 2012 (12), en al snel volgde de toepassing op patiënten in 2013 (13) om de therapie te evalueren en te vergelijken met de klassieke SPECT-beeldvorming. Vanaf vorig jaar heeft de ontwikkeling van MRI-dosimetrie opnieuw een vlucht gekregen vanwege een vernieuwde toepassing, waarbij MRI-dosimetrie al tijdens de behandeling een rol krijgt in een tussentijdse evaluatie van de microsfeerverdeling (figuur 2). De eerste toepassing hiervan werd onderzocht in de vorig jaar gepubliceerde EMERITUS studie, waaruit bleek dat het veilig was om TARE uit te voeren onder een 3T MRI-scanner (14). Daarnaast liet deze studie de mogelijke meerwaarde van MRI-geleide TARE zien, maar gaf ook een kritische blik op de huidige methode en (on)nauwkeurigheid van MRI-dosimetrie. Deze inzichten hebben bijvoorbeeld geleid tot de ontwikkeling van een nieuw algoritme voor dosisberekening op basis van MR-beelden, de zogeheten voxelwise subtractiemethode (15).

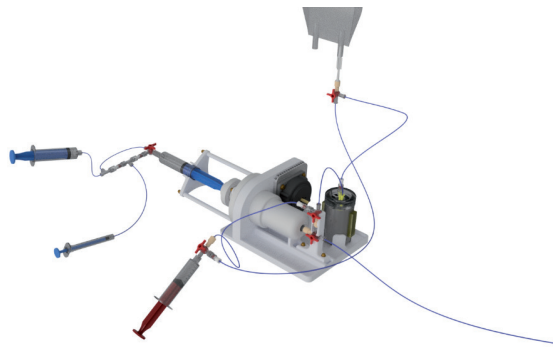
Om naar een volledig MRI-geleide behandeling te gaan is het noodzakelijk om de HoMS fractioneel te kunnen toedienen. Op die manier kan naar aanleiding van de perioperatieve dosimetrie ter plekke een beslissing worden gemaakt over de toe te dienen activiteit voor een volgende MRI-scan gemaakt wordt. Om dit te kunnen verwezenlijken is door Quirem Medical een MR-conditioneel toediensysteem ontwikkeld voor MRI-geleide TARE (figuur 3). Dit systeem wordt momenteel binnen de CONTROL studie onderzocht om de veiligheid en validiteit van het systeem *in vivo* te testen. De eerste studiepatiënten zijn reeds succesvol behandeld met dit

systeem. Daarnaast is de toedientijd ten opzichte van de toediening zoals die tijdens EMERITUS werd gedaan meer dan gehalveerd.

Met deze recente ontwikkelingen binnen de MRI-dosimetrie en optimalisatie van de workflow komt er ook ruimte voor de eerste studie waarin TARE daadwerkelijk op geleide van MRI uit wordt gevoerd. In de EMERITUS-2 studie, die gepland staat om in mei 2023 te starten worden intraprocedureel op basis van MRI-dosimetrie op verschillende tijdstippen beslissingen gemaakt over de toe te dienen activiteit bij patiënten met hepatocellulair carcinoom. De voornaamste doelen van de studie zijn de veiligheid van het intraprocedureel beoordelen van de dosis en het vinden van de tolereerbare dosis van het vitale leverweefsel. Hierbij wordt er een maximale gezonde leverdosis



Figuur 2. Eén van de studiepatiënten van de EMERITUS studie. De dosisverdeling na de behandeling met HoMS kan zowel met MRI (A) als met SPECT (B) goed zichtbaar worden gemaakt.



Figuur 3. Het nieuw ontwikkelde toediensysteem. In de witte afscherming bevindt zich een spuit met HoMS, welke door motoraandrijving draait om de microsferen in suspensie te houden. De blauwe spuiten worden door de nucleair geneeskundige gebruikt om door middel van druk de microsferen toe te dienen in fracties. De rode spuit wordt gebruikt om te flushen tussen de fracties door.

gehanteerd van 40, 60 of 80 Gy (op max 2/3 van het levervolume), maar geen limiet op de tumordosis. Beide worden tijdens de behandeling over de tijd gemonitord, om zo tot de optimale TARE behandeling voor de individuele patiënt te komen. Uitgangspunt van de studie is om gecontroleerd een zo hoog mogelijke tumordosis te bereiken en de gehele tumor te behandelen zonder het vitale leverweefsel in gevaar te brengen.

De toekomst voor MRI-geleide radioembolisatie

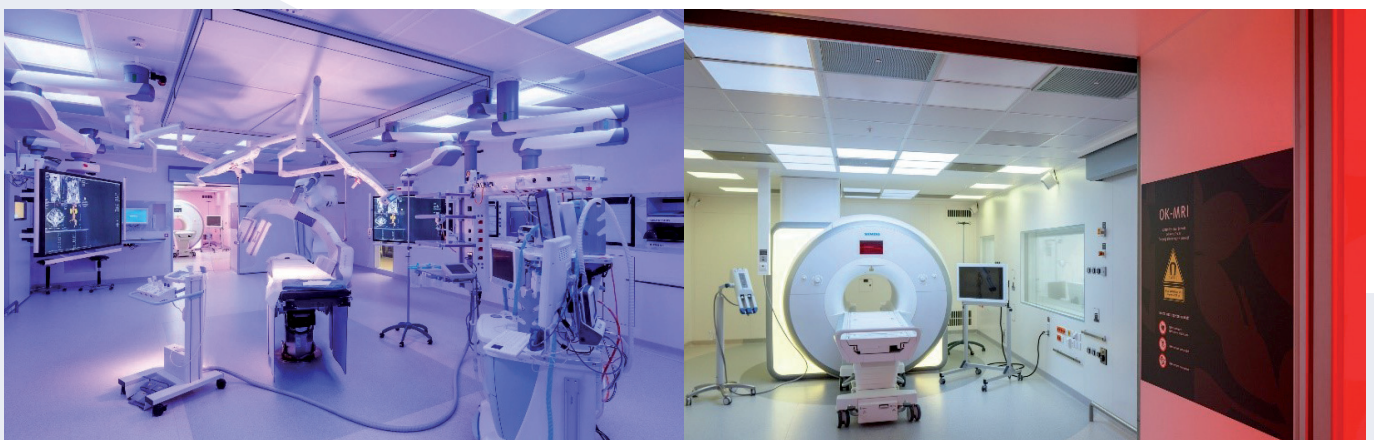
Waar de huidige studieopzet

geoptimaliseerd is voor het onderzoeken van de veiligheid en mogelijk toegevoegde waarde van MRI-geleide radioembolisatie is het nog geen opzet die op grote schaal kan worden uitgevoerd. De combinatie van fluoroscopie en MRI in naastgelegen ruimtes (figuur 4) is schaars en tijdrovend. Daarom wordt er binnen het recent gestarte DELIVR project in samenwerking met verschillende bedrijven onderzoek gedaan om de volledige procedure onder MRI uit te kunnen voeren. Onderdeel hiervan zijn het ontwikkelen van MR-safe instrumentarium, en

tracking software om ook de plaatsing van de katheter onder MRI-geleiding mogelijk te maken. Op dit moment wordt er hard gewerkt aan translatie naar de kliniek, met als ultieme doel het aantonen van de toegevoegde waarde voor de patiënt en het breed beschikbaar maken van deze therapie.

Bredere inzet van holmium microsferen, intratumorale behandeling

Om de HoMS breder in te zetten is er in 2018 een subsidie door NWO-TTW verstrekt voor het ontwikkelen van een behandeling voor hersentumoren door middel van een intratumorale injectie met HoMS. Deze behandeling wordt microbrachytherapie genoemd. Aanleiding voor deze subsidieaanvraag waren studies waarbij free handed injecties zijn geplaatst in verschillende typen tumoren in veterinaire patiënten. De behandeling van deze patiënten vond plaats op de afdeling Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Het ging hierbij om honden en katten met tumoren in het mondgebied (plaveiselcelcarcinoom), op de poot (melanoom, osteosarcoom), op de flank (weke delen tumor), maar ook in de hersenen (16-20). In totaal werden ruim veertig dieren behandeld door middel van het injecteren van HoMS in de tumor. Door



Figuur 4. Het MITeC in het Radboudumc waarin de EMERITUS studies worden uitgevoerd. Een hybride OK uitgerust met de ARTIS pheno (Siemens) staat in direct contact met de OK waarin een 3T Siemens MRI staat.

heel gericht injecties in de tumor te kunnen plaatsen bleek voor de helft van de patiënten de behandeling curatief, wat het potentieel van deze nieuwe type behandeling liet zien. Een belangrijke bevinding in deze studies was dat een goede verdeling van de microsferen in de tumor noodzakelijk is voor een complete respons van de tumor.

Beeldvorming kan gebruikt worden om de verdeling van de microsferen in de tumor nauwkeurig te observeren. Door gebruik te maken van perioperatieve beeldvorming kan tijdens de behandeling direct worden geëvalueerd of het behandelde gebied voldoende dosis zal krijgen om een therapeutisch effect te induceren. Mocht dit niet het geval zijn dan kan door het gebruik van de beeldvorming de behandeling direct worden bijgesteld door meer activiteit toe te dienen op de plaatsen waar dat nodig is. De mogelijkheid om van twee verschillende beeldvormingsmodaliteiten gebruik te kunnen maken zorgt voor een bredere toepassing en bereikbaarheid van de behandeling in verschillende centra aangezien niet overal een MRI voorhanden is op de OK of interventieruimte.

Intratumorale behandeling van hersentumoren

Microbrachytherapie kan gezien worden als platformtechniek die toegepast kan worden op verschillende typen tumoren die met een naald te bereiken zijn (figuur 5). Hersentumoren zijn mogelijk ook goed benaderbaar voor microbrachytherapie.

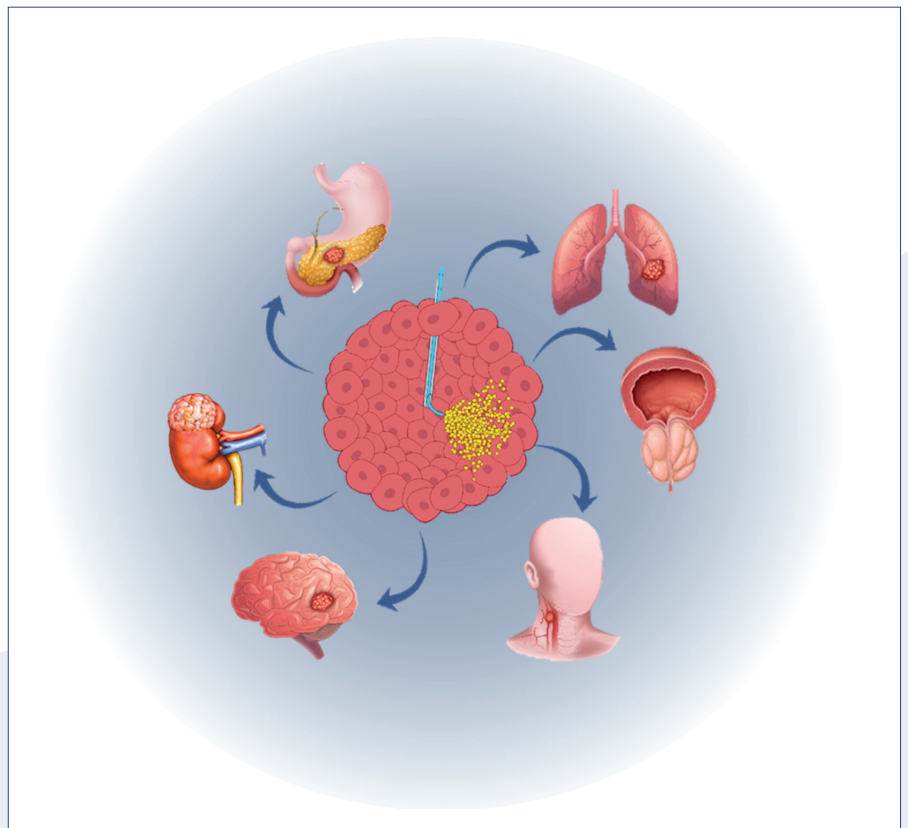
Behandeling van deze tumoren met de reguliere therapieën is vaak lastig door de ligging in kwetsbaar gebied. De injectie van HoMS direct in de tumor kan daar een uitkomst in bieden door de relatief korte dracht ($\pm 2,8$ mm) van ^{166}Ho in combinatie met het relatief hoge dosis tempo (21). Deze korte dracht en hoge dosis tempo zorgen ervoor dat lokaal een hoge

dosis kan worden afgegeven terwijl het omliggende weefsel gespaard wordt. Om deze behandeling gecontroleerd uit te kunnen voeren zijn er naast beeldgeleiding ook een aantal andere parameters die van belang zijn. Zo is het belangrijk om de microsferen te injecteren terwijl er minimale schade aan het gezonde weefsel wordt toegebracht. In samenwerking met de TU Delft is een injectiesysteem met een gebogen naaldtip ontwikkeld waarmee de hele tumor behandeld kan worden via één injectiekanaal, terwijl er minimale schade aan het gezonde weefsel wordt toegebracht (22). Ook het type microsferen en de injectievloeistof zijn belangrijke parameters voor het verkrijgen van een totale dosisdekking in de tumor.

Van muis naar mens

Om een stap te zetten richting de humane kliniek zijn we begonnen met toxiciteitsstudies in muizen. Hierbij is gekeken naar de toxische reacties die optreden in de acute (drie dagen) tot en met de chronische fase (één jaar) na het injecteren van de nieuwe en bekende microsferen en de geoptimaliseerde injectievloeistof. Tot heden zijn er geen aanwijsbare toxische effecten gezien en kon de volgende stap in het onderzoek worden gezet.

Voor de translatie naar de humane kliniek zijn er studies opgezet in een groot proefdiermodel. Hierbij is gekozen voor een varkensmodel door de vele parallellen met het humane brein. In de eerste studie is



Figuur 5. Microbrachytherapie kan gezien worden als een platformtechniek voor tumoren in organen die met een naald te bereiken zijn. Hierbij kan gedacht worden aan hersenen, longen, pancreas, hoofd hals, prostaat en nieren.

een suspensie van injectievloeistof en microsferen geïnjecteerd in gezonde varkensbreinen om de veiligheid en uitvoerbaarheid te testen. Ook hier werd geen toxiciteit aangetoond, waarna in een vervolgstudie een tumormodel in het varkensbrein is ontwikkeld. Dit tumormodel zal worden gebruikt om te testen of een MRI-geleide behandeling in de hersenen, gebruikmakende van het ontwikkelde injectiesysteem, geoptimaliseerde toedieningsvloeistof en de microsferen met hogere holmium concentratie, veilig en uitvoerbaar is. Indien de geplande studies een positief resultaat laten zien zal de stap worden gezet naar de humane kliniek. Op dit moment wordt er nagedacht over de studie-opzet van de eerste klinische trial in mensen, die naar verwachting binnen twee jaar van start zal gaan.

CT-geleide intratumorale behandeling van pancreaskanker

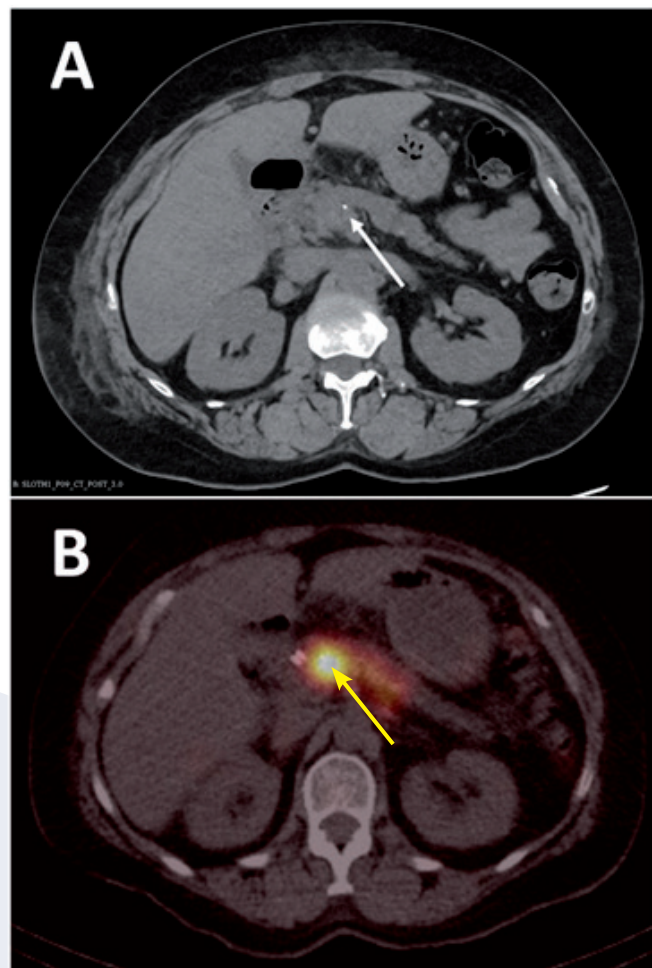
Naast hersentumoren is de intratumorale behandeling ook toe te passen in patiënten met een pancreas ductaal adenocarcinoom (PDAC). PDAC is met 3000 diagnoses per jaar de meest voorkomende vorm van pancreaskanker en zorgt voor 6,5% van alle kankersterfte in Nederland (24). Standaardtherapieën zoals chemotherapie (FOLFIRINOX) en chirurgie zijn zeer intensief en veroorzaken veel bijwerkingen. Patiënten met een slechte conditie of comorbiditeit komen vaak niet in aanmerking voor deze therapieën en volgen een palliatief of best-supportive-care traject. CT-geleide intratumorale behandeling met HoMS zou een mogelijke minimaal invasieve uitkomst kunnen bieden voor patiënten met een lokaal uitgebreide PDAC of die door deze ziekte in een palliatief traject zitten. Ook hier geldt dat het relatief hoge dosis tempo en de korte dracht van de β -straling een snelle, doeltreffende en veilige therapie zou kunnen vormen

voor deze patiëntengroepen. Binnen het Radboudumc, op de afdeling medische beeldvorming, begon in maart 2020 het SLOTH-project, een overkoepelend onderzoeksproject om de klinische toepassing van HoMS voor PDAC te onderzoeken.

Preklinisch onderzoek (SLOTH ex vivo)

De eerste stap was de uitvoering van fundamenteel onderzoek waarbij injecties met homogene HoMS suspensies in fantomen en ex vivo pancreastumoren werden getest. In de preklinische experimenten is gebruik

gemaakt van holmium-165, de non-radioactieve variant van holmium-166 met, behalve SPECT, dezelfde beeldvormingskarakteristieken (figuur 1). Vanuit de ex vivo studie konden de mogelijkheden en limieten van intratumorale injectie in PDAC in kaart worden gebracht. De beeldvorming, zowel CT en MRI zijn geoptimaliseerd, net als de manier van injecteren van HoMS, naaldkeuze, naaldplaatsing, microsfeer concentraties en injectievolumes. Dit gaf de 'proof-of-concept' die nodig was voor de volgende fase, de pilotstudie van het SLOTH-project.



Figuur 6. Postoperatieve CT (A) en SPECT (B) van een SLOTH-1 patiënt met een HoMS depositie (gele pijl) centraal in de pancreastumor.

Eerste pancreaskanker patiënten behandeld met HoMS (SLOTH-1)

Het doel van de SLOTH-1 studie was het testen van de haalbaarheid en veiligheid van intratumorale HoMS injecties in patiënten met irresectabel PDAC. Patiënten die worden gepland voor een chirurgische resectie van de tumor, worden in zeldzame situaties tijdens de operatie irresectabel verklaard vanwege onverwachte metastasen of vaatbetrokkenheid. Deze patiënten ontvingen in dat geval intratumorale HoMS injecties door middel van echogeleide naaldplaatsing in een open-chirurgische setting. Bij deze patiënten is primair gekeken naar dosimetrie m.b.v. SPECT en het monitoren van bijwerkingen (CTCAE v4.0) tijdens een follow-up van 12 weken.

Ten tijde van schrijven zijn twee van de drie patiënten op deze wijze behandeld. Er waren geen peroperatieve complicaties. Een gemiddelde tumordosis van 8,9 Gy en 71,5 Gy zijn behaald. Verspreiding van de HoMS naar lever en longen via de bloedbaan en naar de darmen via de ductus pancreaticus zijn geïdentificeerd en resulteerde in een gemiddelde orgaandosis van 0,1-0,3 Gy. De holmiumtherapie werd goed verdragen met twee procedure-gerelateerde bijwerkingen na 12 weken (pancreatitis en misselijkheid). Verder werden er 23 graad 1-2 en 5 graad 3 niet-gerelateerde bijwerkingen gezien, waarschijnlijk ten gevolge van de open-buik operatie en tumorprogressie op afstand. Op postoperatieve CT is centrale depositie van de HoMS in de tumor goed zichtbaar in vergelijking met het contrast van de SPECT, alhoewel lagere concentraties niet identificeerbaar lijken (figuur 6).

Minimaal invasieve CT-geleide HoMS injectie (SLOTH-2a)

De SLOTH-2a omvat opnieuw een

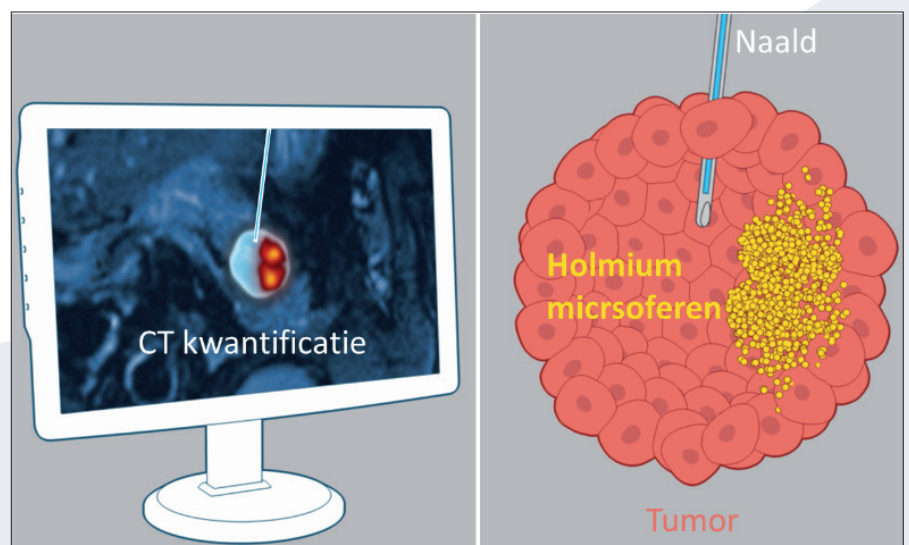
haalbaarheid en veiligheidsstudie voor een nieuwe, minimaal invasief beoogde, injectiemethode middels CT-geleiding. CT-geleiding is binnen de interventieradiologie reeds een veel toegepaste techniek voor bijvoorbeeld puncties of bipten van PDAC. Voor deze interventie hoeven patiënten niet meer naar de OK en kan met behulp van de CT de naald naar de juiste locatie binnen de tumor worden geleid. Een ander groot voordeel van de CT is de mogelijkheid tot perioperatieve beeldvorming, met directe feedback van behandel nauwkeurigheid en beoogd effect (figuur 7). Tijdens de SLOTH-2a studie zullen zes patiënten met palliatief bevonden pancreascarcinoom worden geïncludeerd. Zij worden behandeld met CT-geleide percutane HoMS injecties onder algehele anesthesie, gevolgd door een ziekenhuisopname ter monitoring van eventuele bijwerkingen. Primair zal hierbij gekeken worden naar dosimetrie m.b.v. SPECT en het monitoren van bijwerkingen tijdens een follow-up van 16 weken. Als exploratieve uitkomsten wordt er gekeken naar response (RECIST 1.1), pijn-scores,

en kwaliteit van leven. De studie is reeds goedgekeurd door de METC en zal in het tweede kwartaal van 2023 beginnen met includeren van patiënten.

meike.vanwijk@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Mumper R.J., Ryo U.Y., Jay M. Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med.* 1991;32:2139-43
2. Nijsen J.F., van Steenberg M.J., Kooijman H. et al. Characterization of poly(L-lactic acid) microspheres loaded with holmium acetylacetonate. *Biomaterials* 2001;22:3073-81
3. Vente M.A., Nijsen J.W.F., de Roos R. et al., Neutron activation of holmium poly(L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radio-embolization: a validation study. *Biomed Microdevices* 2009;11:763-72
4. Nijsen J.F.W., Seppenwoolde J.H., Havenith T. et al., Liver



Figuur 7. Illustratieve weergave van het gebruik van CT voor naald-geleiding en holmium kwantificatie voor intra-tumorale HoMS injecties in een tumor.

- tumors: MR imaging of radioactive holmium microspheres--phantom and rabbit study. *Radiology*, 2004;231:491-9
5. Seppenwoolde J.H., Bartels L.W., van der Weide R. et al. Fully MR-guided hepatic artery catheterization for selective drug delivery: a feasibility study in pigs. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:123-9
 6. Nijssen F., van het Schip F., Zonnenberg B. De historie van een Nederlandse ontwikkeling voor de behandeling van levertumoren - Van radioactieve holmiumbol tot QuiremSpheres. *Tijdschr Nucl Geneesk.* 2018;4:2100-5
 7. Smits M.L., Nijssen J.F.W., van den Bosch M.A.A.J. et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1025-34
 8. Hermann A.L., Dieudonné A., Ronot M. et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. *Radiology.* 2020;296:673-84
 9. Garin E., Tselikas L, Guiu B et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:17-29
 10. Roosen J., Klaassen N.J.M., Westlund Gotby L.E.L. et al. To 1000 Gy and back again: a systematic review on dose-response evaluation in selective internal radiation therapy for primary and secondary liver cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:3776-90
 11. van Hazel G.A., Heinemann V., Sharma N.K. et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1723-31
 12. Seevinck P.R., van de Maat G.H., de Wit T.C. et al. Magnetic resonance imaging-based radiation-absorbed dose estimation of 166Ho microspheres in liver radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e437-44
 13. van de Maat G.H., Seevinck P.R., Elschot M et al. MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres after radioembolisation. *Eur Radiol.* 2013;23: 827-35
 14. Roosen J., Westlund Gotby L.E.L., Arntz M.J. et al. Intraprocedural MRI-based dosimetry during transarterial radioembolization of liver tumours with holmium-166 microspheres (EMERITUS-1): a phase I trial towards adaptive, image-controlled treatment delivery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:4705-15
 15. Roosen J., van Wijk M.W.M., Westlund Gotby L.E.L. et al. Improving MRI-based dosimetry for holmium-166 transarterial radioembolization using a nonrigid image registration for voxelwise DeltaR2 * calculation. *Med Phys.* 2023;50:935-46
 16. Morsink N.C., Klaassen N.J.M., Meij B.P. et al. Case Report: Radioactive Holmium-166 Microspheres for the Intratumoral Treatment of a Canine Pituitary Tumor. *Front Vet Sci.* 2021;8:748247
 17. van Nimwegen S.A., Bakker R.C., Kirpensteijn J. et al. Intratumoral injection of radioactive holmium (166)Ho microspheres for treatment of oral squamous cell carcinoma in cats. *Vet Comp Oncol.* 2018;16:114-24
 18. Van de Bovenkamp C.G., Meij B. Stassen Q.E.M. et al. [Administration of radioactive holmium-166 microsphere in domestic animals with inoperable tumors]. *Tijdschr Diergeneeskd.* 2009;1:532-3
 19. Bult W., Vente M.A., Vandermeulen E. et al. Microbrachytherapy using holmium-166 acetylacetonate microspheres: a pilot study in a spontaneous cancer animal model. *Brachytherapy.* 2013;12:171-7
 20. Morsink N.C., Nijssen J.F.W., Grinwis G.C.M. et al. Intratumoral injection of holmium-166 microspheres as neoadjuvant therapy of soft tissue sarcomas in dogs. *Front Vet Science.* 2022;9:1015248
 21. Klaassen N.J.M., Arntz M., Gil Arranja A. et al. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2019;4:19
 22. de Vries M., Klaassen N.J.M., Morsink N.C. et al. Dedicated holmium microsphere administration device for MRI-guided interstitial brain microbrachytherapy. *Med Eng Phys.* 2021;96:13-21
 23. Arranja A., Hennink W.E., Chassagne C. et al., Preparation and characterization of inorganic radioactive holmium-166 microspheres for internal radionuclide therapy. *Mat Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;106:110244
 24. Integraal Kankercentrum Nederland, IKNL. Verkregen middels iknl.nl/Kankersoorten, op 21 maart 2023