

<i>Nereis. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación</i>	13	57-72	Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir	Valencia (España)	ISSN 1888-8550
--	----	-------	---	-------------------	----------------

## Microesferas de ácido poliláctico marcadas con $^{166}\text{Ho}$ . Una alternativa frente a las de $^{90}\text{Y}$ en el tratamiento del carcinoma hepático mediante radioembolización

Polylactic Acid Microspheres Labeled with  $^{166}\text{Ho}$ . An alternative to  $^{90}\text{Y}$  in the Treatment of Hepatic Carcinoma by Radioembolization

Fecha de recepción y aceptación: 23 de febrero de 2021 y 17 de marzo de 2021

DOI: 10.46583/nereis\_2021.13.785

Alejandro Pérez-Doñate<sup>1</sup>, Facundo Pérez-Giménez<sup>1\*</sup>, Mónica Romero-Otero<sup>2</sup>, Virginia Pérez-Doñate<sup>3</sup> y Juan Alberto Castillo-Garit<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación de Radiofarmacia y Estabilidad de Medicamentos. Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia. Universitat de València.

<sup>2</sup> Unidad de Radiofarmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

<sup>3</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Ribera, Alzira (Valencia).

<sup>4</sup> Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara (Cuba).

\* Correspondencia: Universitat de València. Facultad de Farmacia Departamento de Química Física. Avenida Vicente Andrés Estellés s/n. 46100 (Burjassot), Valencia. España. *E-mail*: facundo.perez@uv.es

### RESUMEN



Universidad  
Católica de Valencia  
San Vicente Mártir

Los tumores hepáticos constituyen un importante problema de salud a nivel mundial que en multitud de ocasiones va asociado a patologías previas y factores de riesgo como las hepatitis víricas B y C, el consumo excesivo de alcohol y el aumento de casos de esteatohepatitis no alcohólica, cada vez más relevante en los países industrializados.

En hepatocarcinomas no susceptibles de resección quirúrgica, la braquiterapia se está mostrando muy eficaz frente a la quimioterapia sistémica y transarterial, por lo que se desarrollan nuevos tratamientos locoregionales mínimamente invasivos y con menor toxicidad.

La radioembolización hepática es una forma de braquiterapia consistente en la administración por vía arterial de microesferas marcadas con radionucleidos emisores beta negativos que en el tejido hepático tienen una escasa penetración, lo que permite la administración de dosis elevadas que provoquen daño celular en el tejido tumoral, de manera que se evita la irradiación de tejido sano contiguo.

Entre las microesferas más utilizadas se encuentran las de resina y/o vidrio marcadas con  $^{90}\text{Y}$ , aunque actualmente se está incrementando el uso de las de  $^{166}\text{Ho}$  sobre matriz biodegradable de ácido poli-L-láctico, los motivos principales residen en las características de este radionucleido, como son la emisión beta de menor energía, el periodo de semidesintegración más corto y presentar, además, emisión de fotones gamma, lo que permite su seguimiento gammagráfico. Asimismo, es un elemento paramagnético, por lo que se puede detectar mediante resonancia magnética, lo que facilita la simulación previa al tratamiento y el seguimiento posterior de este.

**PALABRAS CLAVE:** *microesferas de Holmio-166, radioembolización hepática, Holmio-166, tratamiento hepatocarcinoma.*



**ABSTRACT**

Liver tumors are an important health problem worldwide that on many occasions is associated with previous pathologies and risk factors such as viral hepatitis B and C, excessive alcohol consumption and the increase in cases of non-alcoholic steatohepatitis, each increasingly relevant in industrialized countries.

In hepatocarcinomas not susceptible to surgical resection, brachytherapy is proving very effective against systemic and transarterial chemotherapy, developing new minimally invasive regional treatments with less toxicity.

Hepatic radioembolization is a form of brachytherapy consisting in the arterial administration of microspheres labeled with beta negative emitting radionuclides that have little penetration in liver tissue, allowing the administration of high doses that cause cellular damage in tumor tissue, avoiding the irradiation of the contiguous healthy tissue.

Among the most used microspheres are those of resin and/or glass marked with  $^{90}\text{Y}$ , although the use of  $^{166}\text{Ho}$  on a biodegradable matrix of poly-L-lactic acid is currently increasing, the main reasons lie in the special characteristics of this radionuclide, such as, lower energy of emission beta, shorter half-life as well as the emission of gamma photons, which allows its gammagraphic monitoring. It is also a paramagnetic element, so it can be detected by means of magnetic resonance, facilitating simulation prior to treatment and its subsequent monitoring.

**KEYWORDS:** *Holmium-166 microspheres, hepatic radioembolization, Holmium-166, hepatocarcinoma treatment.*

**INTRODUCCIÓN****Carcinoma hepatocelular**

El carcinoma hepatocelular es un tumor hepático primario maligno más frecuente y que en multitud de ocasiones está asociado a otras patologías hepáticas previas como hepatitis víricas B y C (VHB y VHC) [1, 2] capaces de evolucionar a cirrosis hepática. Otro factor de riesgo importante es el consumo excesivo de alcohol [3], que provoca daño hepático multifactorial e incrementa la fibrosis que puede conducir a la posterior cirrosis. En ocasiones puede ser también un tumor secundario procedente de la metastatización de tumores extrahepáticos como el carcinoma colorrectal o los tumores de estirpe neuroendocrina.

Los tumores hepáticos, tanto primarios como metastásicos, constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento junto a un incremento de la prevalencia de estadios intermedios y avanzados de mal pronóstico. En el sur de Europa y España presenta una incidencia media, y alcanza los 5-10 casos por 100.000 habitantes, aunque en los últimos años se observa una tendencia ascendente al incrementarse los factores de riesgo citados, a los que hay que añadir la esteatohepatitis no alcohólica, cada vez más relevante en los países industrializados.

Los tratamientos que se están mostrando más eficaces son la resección quirúrgica y el trasplante hepático [4], y cuando no son realizables se recurre a quimioterapia sistémica o quimioembolización transarterial, si bien la elevada toxicidad de ambos tratamientos quimioterápicos y su baja especificidad en algunos tipos de tumores han hecho proliferar otros tratamientos locorreregionales mínimamente



invasivos que se están mostrando altamente eficaces y con menor toxicidad. Entre ellos destaca la radioembolización mediante microesferas de  $^{90}\text{Y}$ .

### Radioembolización con microesferas de $^{90}\text{Y}$

La radioembolización hepática (RE), o irradiación hepática selectiva, es una forma de braquiterapia consistente en la administración por vía arterial de microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$ , que en el tejido hepático tiene una escasa penetración (2,5 mm de promedio), lo que permite la administración de dosis elevadas evitando la irradiación de tejido sano contiguo, por lo que incrementa la dosis absorbida por el tumor sin superar los límites de toxicidad.

El  $^{90}\text{Y}$  es un radionucleido emisor puro de partículas beta negativas de elevada energía (entre 0,9367 y 2,27 MeV) que decae a  $^{90}\text{Zr}$ , siendo su periodo de semidesintegración 64,2 horas [5, 6], adecuado para realizar un tratamiento que no requiera la repetición en un corto periodo de tiempo.

El hígado recibe la mayor parte de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma y las metástasis se irrigan preferentemente por la arteria hepática. Como consecuencia de esta diferente vascularización, una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en la microvasculatura tumoral, y el tejido tumoral recibe una mayor dosis de radiación que el tejido no tumoral. Esto también se debe en parte al tamaño de las microesferas, suficientemente pequeño como para acceder a los vasos tumorales, pero demasiado grande como para atravesar el lecho capilar hasta la circulación venosa. El daño tisular generado por la radiación beta del  $^{90}\text{Y}$  es la causa fundamental tanto de la eficacia del tratamiento como de su toxicidad [7].

Es necesario realizar una valoración previa del estado del paciente para analizar la viabilidad del tratamiento y hay dos aspectos que justificarían su total contraindicación, como son: la existencia de una comunicación (*shunt*) hepatopulmonar superior al 20 % y las anomalías de la vascularización hepática que pudieran producir un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestino, no susceptibles de ser embolizados. Por ello, es imprescindible la realización de una arteriografía hepática, que defina la anatomía vascular hepática, y una gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina, que simule la distribución de las esferas en el tratamiento. Para ello se administran durante la arteriografía  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA a través de la arteria desde la que se planea administrar el tratamiento [8]. Estas partículas, con un tamaño relativamente equiparable al de las microesferas, parecen tener un comportamiento aproximado al que durante el tratamiento presentarán las radioesferas, lo que permite simular no solo la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, sino una adecuada estimación dosimétrica. La mayoría de los autores coincide en que la dosis absorbida por el pulmón no debe superar los 25 Gy. Las imágenes gammagráficas obtenidas van a permitir: cuantificar el *shunt* hepatopulmonar, detectar comunicaciones arteriales extrahepáticas no identificadas en la arteriografía hepática, valorar la perfusión del volumen hepático que tratar y calcular el índice tumor/no tumor.

Recientemente se están realizando nuevos tratamientos locorregionales de radioembolización con la incorporación de radionucleidos que presentan emisión de fotones gamma a la vez que emisión beta negativa, lo que puede permitir no solo el seguimiento de su ubicación en el tejido tumoral, sino una simulación más eficaz con el propio radiofármaco mediante detección gammagráfica.



Tal es el caso del  $^{166}\text{Ho}$ , emisor beta negativo, que puede constituir una alternativa de interés en los procedimientos de radioembolización por tener menor periodo de semidesintegración, a la vez que presentar emisión de fotones gamma y poseer propiedades paramagnéticas que permiten obtener imágenes mediante resonancia magnética nuclear (RM).

## MATERIAL Y MÉTODOS

La embolización intraarterial de partículas marcadas con  $^{166}\text{Ho}$  o *holmium embolization particles for arterial radiotherapy* (HEPAR) posee notables diferencias respecto de las de  $^{90}\text{Y}$ , tanto por la naturaleza y tipo de partículas como por las características del propio elemento radiactivo que transportan [9].

### Características y métodos de obtención de las microesferas de ácido poli-L-láctico marcadas con $^{166}\text{Ho}$

#### El radionucleido $^{166}\text{Ho}$

En pocos años se ha ido incrementando de manera notable el espectro de aplicaciones médicas del radionucleido  $^{166}\text{Ho}$ . Parte de su atractivo reside en las peculiares características de este isótopo, ya que emite radiación beta de alta energía que puede utilizarse con fines terapéuticos y también emite fotones gamma, lo que permite la obtención de imágenes del lugar donde se ubica. Además, puede visualizarse mediante RM debido a sus propiedades paramagnéticas y por tomografía computarizada debido a su alta densidad [10].

El único isótopo existente en la naturaleza es el  $^{165}\text{Ho}$  (100 % de abundancia) a partir del cual se puede obtener  $^{166}\text{Ho}$  por activación neutrónica en reactores nucleares con fines sanitarios.

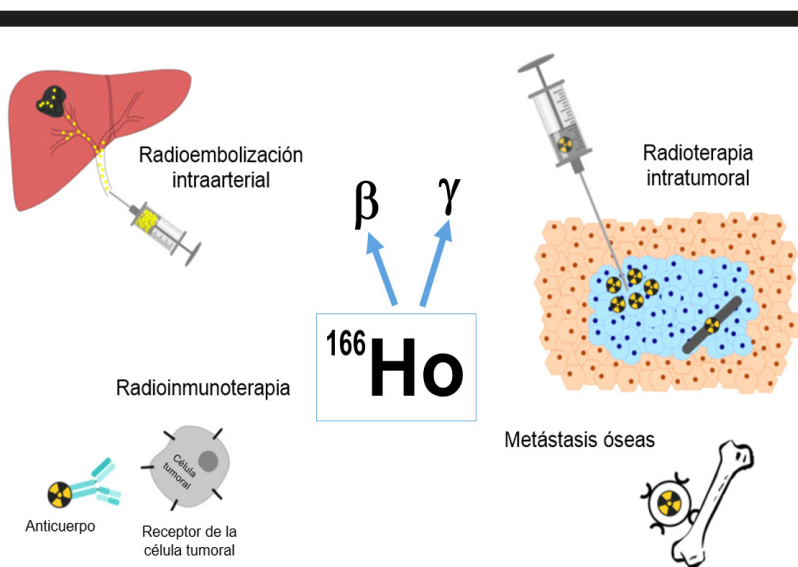


Fig. 1. Algunas aplicaciones terapéuticas del radionucleido  $^{166}\text{Ho}$ . Fuente: elaboración propia.



El interés por dicho radionucleido en la preparación de radiofármacos y el número de aplicaciones clínicas ha ido creciendo en los últimos años (figura 1), marcando difosfonatos en el tratamiento de algunas metástasis óseas, unido a anticuerpos monoclonales, en terapias péptido-receptor o en nanopartículas en el tratamiento de tumores de pulmón, entre otros [11].

De todas ellas, la principal aplicación que actualmente se emplea es la radioembolización (*selective internal radiation therapy*, SIRT) en el tratamiento de tumores hepáticos primarios y metastásicos [12, 13].

### Obtención de $^{166}\text{Ho}$

Se puede producir  $^{166}\text{Ho}$  por dos métodos diferentes, por activación neutrónica mediante irradiación de  $^{165}\text{Ho}$  ( $n, \gamma$ ) con neutrones térmicos en un reactor nuclear [14, 15] o por activación neutrónica bombardeando con neutrones, átomos de  $^{164}\text{Dy}$  [16] (figura 2). Sin embargo, dado que la abundancia isotópica del  $^{165}\text{Ho}$  es del 100 % es preferible el primer método, ya que no se necesita de un enriquecimiento previo del isótopo y con un tiempo de activación neutrónica relativamente corto se obtiene un alto rendimiento de producción y el isótopo  $^{166}\text{Ho}$  con elevada pureza [17].

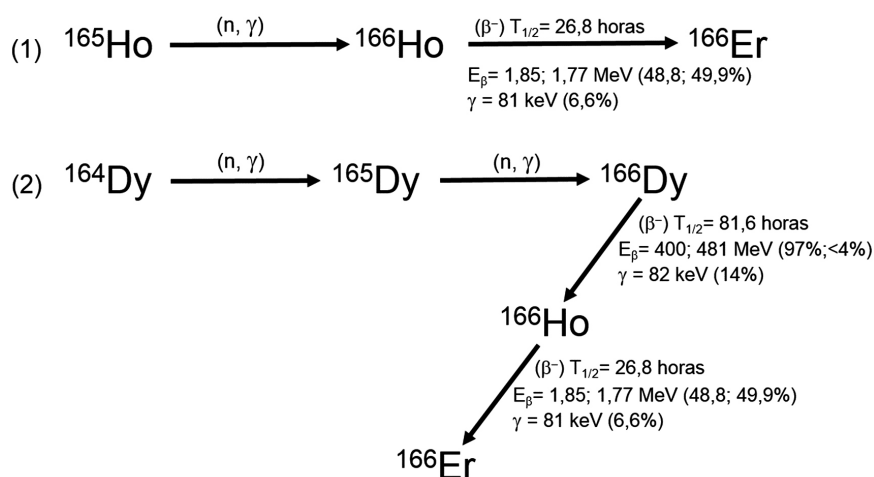


Fig. 2. Producción de  $^{166}\text{Ho}$  a partir de  $^{165}\text{Ho}$  y  $^{164}\text{Dy}$ . Fuente: elaboración propia.

El radionucleido  $^{166}\text{Ho}$  emite partículas beta de alta energía de 1774,32 keV (48,8 %) y 1854,9 keV (49,9 %), y fotones gamma de 80,57 keV (6,7 %) y 1379,40 keV (0,9 %), y decae a  $^{166}\text{Er}$  con un periodo de semidesintegración de 26,8 horas [16]. Las partículas beta de alta energía son responsables del daño celular que provocan y por lo tanto de su efecto terapéutico, mientras que los fotones gamma de 80,57 keV se pueden utilizar para obtener imágenes gammagráficas de la zona de implantación del radiofármaco mediante gammacámaras de tipo SPECT y realizar un seguimiento de este en los días



posteriores al tratamiento. Además, permite una medida de la actividad y cálculo de dosis mucho más eficaz, por lo que aumenta notablemente la seguridad de su administración.

Adicionalmente las propiedades paramagnéticas del Holmio y del Erblio permiten obtener imágenes mediante resonancia magnética de alta definición [18] y mediante tomografía computarizada dada su alta densidad [19, 20].

El relativamente corto periodo de semidesintegración del  $^{166}\text{Ho}$ , de tan solo 26,8 horas, hace que más del 90 % de la radiación administrada al paciente desaparezca en menos de 4 días, a diferencia de los aproximadamente 11 días que se precisan en el caso del  $^{90}\text{Y}$ , con un periodo de semidesintegración de 64,1 horas. El rango máximo de recorrido de las partículas beta en tejido blando es de 8,7 mm, siendo el promedio de 2,2 mm, cediendo el 90 % de la energía de las partículas en los primeros 2,1 mm [21]. Todo ello ofrece ventajas significativas frente a otros radionucleidos utilizados también con fines terapéuticos como  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{186}\text{Re}$ , con periodos de semidesintegración que varían entre 2,7 y 14,3 días y energías de emisión más elevadas, además de no poseer emisión de fotones gamma.

### Microesferas marcadas con $^{166}\text{Ho}$

Existen varios tipos de microesferas para la realización de radioembolización hepática que incluyen diferentes radionucleidos, entre los que destacan el  $^{90}\text{Y}$  y el  $^{166}\text{Ho}$ . La matriz de dichas microesferas varía desde polímeros biodegradables, hasta resinas y vidrio [13, 22].

Tabla 1. Características de algunas de las microesferas para radioembolización hepática de  $^{90}\text{Y}$  y  $^{166}\text{Ho}$  disponibles en la actualidad.

Características	QuiremSpheres	Otras Microesferas
Radionucleido	$^{166}\text{Ho}$	$^{90}\text{Y}$
Energía beta máxima	1,77 MeV (48,7 %) 1,85 MeV (50,0 %)	2,28 MeV
Emisión gamma	81 keV (6,7 %)	No
Visible en resonancia magnética	Sí	No
Periodo de semidesintegración	26,8 horas	64,1 horas
Material de las microesferas	Ácido poli-L-láctico	Resina (R) y vidrio (V)
Diámetro	15-60 $\mu\text{m}$	20-60 $\mu\text{m}$ (R) / 20-30 $\mu\text{m}$ (V)
Densidad	1,4 $\text{g}/\text{cm}^3$	1,6 $\text{g}/\text{cm}^3$ (R) / 3,3 $\text{g}/\text{cm}^3$ (V)

Actualmente, están disponibles comercialmente dos formulaciones de microesferas con  $^{90}\text{Y}$  TheraSphere® a base de vidrio (MDS Nordion, Canadá) y SIR-Spheres® a base de resina (SIRteX, Medical Ltd., Australia) y una con  $^{166}\text{Ho}$  basada en polímeros biodegradables de ácido poli-L-láctico (PLLA), Quirem-Spheres® (Quirem Medical B.V., Países Bajos) (tabla 1) [23, 24].



### Obtención de microesferas de Holmio-ácido poli-L-láctico

La preparación de las microesferas tiene como fase inicial la incorporación del isótopo estable  $^{165}\text{Ho}$  mediante la formación de cristales de acetilacetato de Holmio (III) ( $\text{Ho-AcAc}$ ) obtenidos al incorporar una disolución de cloruro de Holmio (III) a cristales de acetilacetato [15] en agitación continua. Las microesferas de ácido L-láctico se obtienen añadiendo los cristales formados a ácido poli-L-láctico disuelto en cloroformo en agitación continua, agregando posteriormente alcohol polivinílico y agitando hasta la total evaporación del cloroformo [25] (figura 3). Para eliminar los restos de alcohol polivinílico se lavan las microesferas con agua acidulada con  $\text{HCl}$  0,1 N.

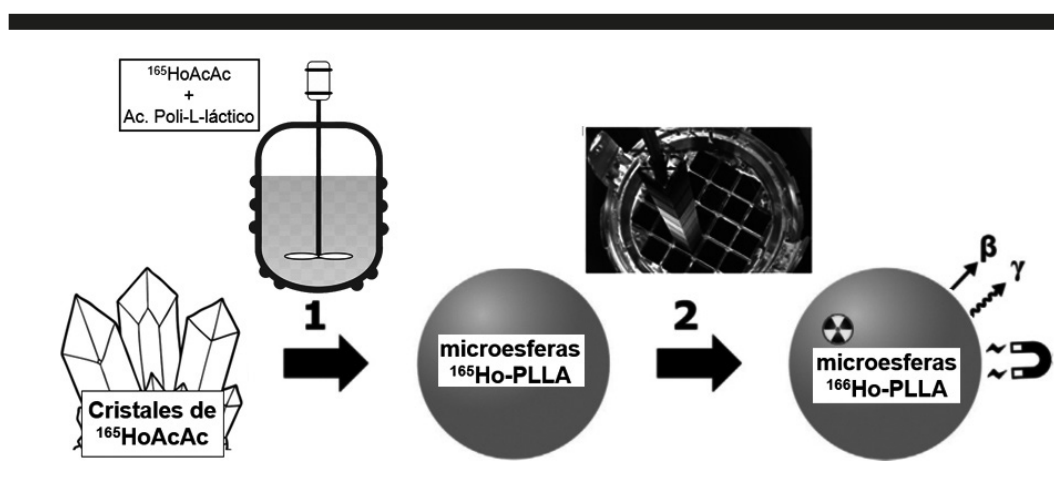


Fig. 3. Esquema de la preparación de microesferas de Ho-PLLA a partir de cristales de acetil-acetonato de Holmio (III). Fuente: elaboración propia.

Controlando la velocidad de agitación y la temperatura durante el proceso se consiguen microesferas de matriz biodegradable de ácido poli-L-láctico (PLLA) que incluyen isótopos estables de  $^{165}\text{Ho}$  de entre 20 y 50  $\mu\text{m}$  (tamaño medio de 30  $\mu\text{m}$ ). Las microesferas se caracterizan mediante microscopía electrónica de barrido realizándose la determinación del tamaño de partículas y su recuento mediante citometría de flujo y la selección de tamaños por filtración. El tamaño medio es muy similar al de las microesferas de resina (30  $\mu\text{m}$ ) y vidrio (25  $\mu\text{m}$ ) marcadas con  $^{90}\text{Y}$ .

La densidad media de las microesferas de Holmio es de 1,4  $\text{g}/\text{cm}^3$ , frente a los 1,6 y 3,3  $\text{g}/\text{cm}^3$  de las de resina y vidrio, respectivamente. El valor es más cercano al de la densidad de la sangre, lo que influye positivamente en la dinámica del flujo intravascular durante la administración y por lo tanto en la biodistribución de las microesferas, así como en su menor toxicidad en caso de extravasación.

### Irradiación de las microesferas de Holmio-ácido poli-L-láctico

Las microesferas obtenidas se someten a un proceso de lavado y secado durante varias horas a 70  $^{\circ}\text{C}$  en vacío para eliminar cualquier residuo de la fase de preparación, incluida el agua que puede provocar agregación de las partículas en el proceso de irradiación. Posteriormente se introducen en viales de polietileno.



Los viales que contienen las microesferas con  $^{165}\text{Ho}$  se colocan en el núcleo del reactor mediante un sistema de inyección neumático, lo que produce la irradiación de las microesferas mediante un flujo de neutrones térmicos de  $5 \times 10^{12}$  neutrones/cm $^2$ ·s y una sección eficaz de 64 barn ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ) durante un periodo de 6 horas [26] (figura 4).



Fig. 4. Contenedor de polietileno con microesferas de  $^{165}\text{Ho}$  ácido poli-L-láctico (izquierda). Esquema del núcleo del reactor (derecha), barras de combustible y barras con las microesferas. Fuente: elaboración propia.

Posteriormente las microesferas se esterilizan mediante una fuente de radiación gamma de  $^{60}\text{Co}$  y una dosis de 25,0 kGy.

El  $^{165}\text{Ho}$  contenido en las microesferas, se transforma por activación neutrónica en  $^{166}\text{Ho}$ , obteniéndose como subproducto isótopos de  $^{166\text{m}}\text{Ho}$ , emisor gamma con un periodo de semidesintegración de 1200 años. Su concentración es del orden de  $7 \times 10^6$  veces menor que la de  $^{166}\text{Ho}$  lo que se comprueba almacenando a temperatura ambiente una muestra de las microesferas obtenidas durante un mes, tiempo en el cual el  $^{166}\text{Ho}$  habrá decaído por completo a  $^{166}\text{Er}$ , al tener un periodo de semidesintegración de 26,8 horas, por lo que los únicos átomos de Holmio que se detectarían serían del isótopo  $^{166\text{m}}\text{Ho}$  [27].

Las microesferas se resuspenden en solución de tampón fosfato (PBS) isotónica o en solución isotónica de NaCl. La estabilidad de las microesferas garantiza su integridad tanto durante su almacenamiento como en su administración y ha sido comprobada en estas condiciones, así como en presencia de sangre humana normal con estas soluciones isotónicas, incubándose a 37 °C hasta 288 horas, realizando posteriormente la filtración mediante un cassette de diálisis y comprobando la presencia de  $^{166}\text{Ho}$  libre mediante un contador gamma, así como la integridad de las microesferas mediante microscopía electrónica, observándose una retención de la actividad en el interior de las partículas superior al 98 % [27].



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Tratamiento con microesferas marcadas con $^{166}\text{Ho}$ mediante radioembolización arterial hepática: planificación y administración

#### *Cálculo del shunt hepatopulmonar (SHP) e índice tumor/no tumor*

Un aspecto muy importante a la hora de realizar el tratamiento es estudiar las posibles derivaciones vasculares *shunt* que en el caso de un hepatocarcinoma puedan posibilitar que las microesferas accedan a la circulación sistémica a través de las venas suprahepáticas, especialmente hacia el pulmón, cuyo lóbulo derecho está especialmente próximo. Si se depositan un número importante de radioesferas en el pulmón, pueden ocasionar neumonitis por radiación, lo que puede provocar insuficiencia respiratoria crónica por fibrosis pulmonar e incluso la muerte.

El porcentaje de SHP se calcula a partir de la imagen gammagráfica de las proyecciones torácicas anterior y posterior, obtenidas tras la administración de 75-150 MBq (2-4 mCi) de macroagregados de albúmina marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) inyectados mediante cateterización de la arteria hepática. Si bien el tamaño y forma de los macroagregados presentan mayor discrepancia que las microesferas utilizadas en el tratamiento, su biodistribución permite obtener imágenes de buena resolución, dado que el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  posee una energía de emisión gamma de 140 keV frente a los 81 keV del  $^{166}\text{Ho}$ . A partir de las cuentas totales obtenidas de las regiones de interés (ROI) dibujadas en ambos pulmones y en el hígado (figura 5), y haciendo la media geométrica en las proyecciones anterior y posterior [28, 29], se puede calcular el SHP (Ec. 1):

$$\% \text{ SHP} = 100 \times \frac{\text{Cuentas en pulmón}}{\text{Cuentas en pulmón} + \text{Cuentas en hígado}} \quad (1)$$

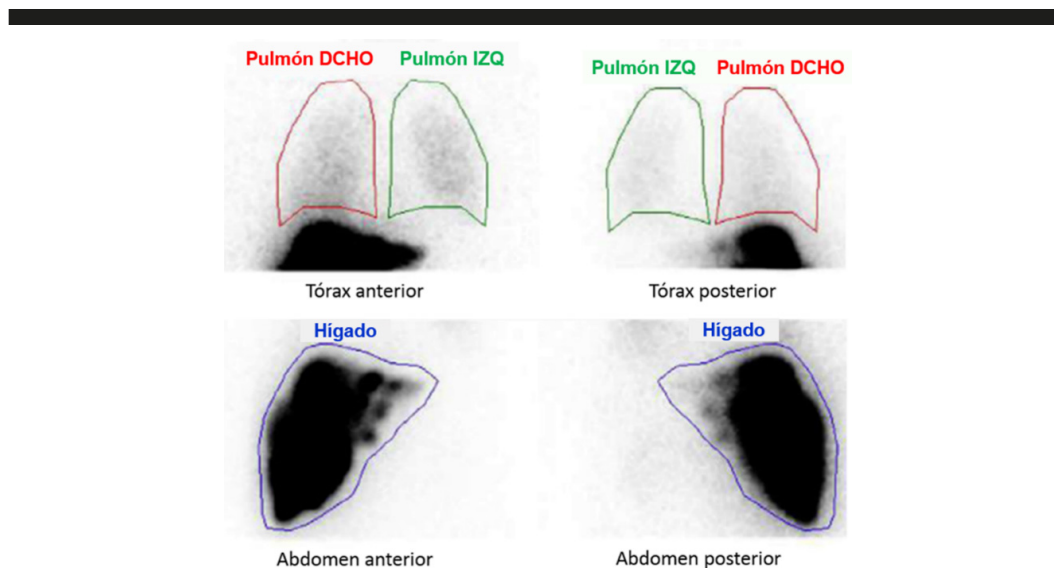


Fig. 5. Proyecciones torácica y abdominal anteriores y posteriores de las imágenes gammagráficas obtenidas con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, con indicación de las regiones de interés (ROI) [29 modificada]. Fuente: elaboración propia.



Una vez conocido el porcentaje de SHP se puede calcular la dosis total absorbida por el pulmón ( $D_{\text{pulmón}}$ ), y conocer la actividad total administrada en el tratamiento con microesferas (A) mediante la expresión (Ec. 2):

$$D_{\text{Pulmón}} [\text{Gy}] = \frac{A [\text{MBq}] \times \% \text{SHP}}{D_{\text{Pulmón}} [\text{kg}] \times 63 [\text{MBq} \cdot \text{J}^{-1}]} \quad (2)$$

Donde  $M_{\text{pulmón}}$  es la masa de pulmón, que puede ser determinada por la medida de la densidad específica del tejido pulmonar del paciente y el volumen medido mediante técnicas tomográficas, o bien utilizar 1 kg como estimación directa [30]. El parámetro  $63 \text{ MBq} \cdot \text{J}^{-1}$  corresponde al valor total de energía absorbida por el tejido como consecuencia de la emisión beta negativa del  $^{166}\text{Ho}$ , que es de 15,87 mJ por cada MBq de actividad, tomando como densidad del tejido hepático el valor de  $1,06 \text{ g/cm}^3$  [31].

Habitualmente se considera que el *shunt* hepatopulmonar no debe provocar una dosis pulmonar que supere los 30 Gy en un solo tratamiento.

La imagen obtenida mediante  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA permite predecir la distribución de las microesferas en el parénquima hepático, además de visualizar la posible existencia de vasos que comunican la vascularización hepática y la de otros órganos próximos como el duodeno, el páncreas o el estómago y que no hubiesen sido detectados en la arteriografía.

### Cálculo del índice tumor/no tumor

La administración de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA permite calcular la captación del tejido tumoral respecto del sano con el denominado índice tumor/no tumor [38]. El cálculo se realiza mediante la siguiente expresión (Ec. 3):

$$\text{Índice TN} = \frac{A_t / M_t}{A_h / M_h} \quad (3)$$

Donde  $A_t$  es la actividad en el tumor;  $M_t$  es la masa tumoral;  $A_h$  es la actividad en el hígado sano;  $M_h$  es la masa de hígado sano.

Para obtener la actividad tanto en el tumor como en el tejido sano, se dibujan ROI delimitando dichas zonas, para lo cual es imprescindible el uso de imágenes radiológicas preferiblemente SPECT/TC o RM.

### Exploración con microesferas de $^{166}\text{Ho}$ -PLLA

Las especiales características del radionucleido  $^{166}\text{Ho}$  de presentar emisión de fotones gamma y tener propiedades paramagnéticas permiten plantear la posibilidad de realizar una simulación o exploración previa utilizando una dosis baja de las mismas microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA que se utilizarán



en el tratamiento, lo que permite detectar su localización y distribución tanto mediante imagen gammagráfica como por RM. La dosis de exploración empleada habitualmente es de 250 MBq. Esta exploración suele realizarse una semana después de la realizada con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA.

Dado que las microesferas utilizadas en la exploración y el tratamiento son exactamente iguales, la predicción de la distribución intra y extrahepática de las partículas será mucho más eficaz que con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Además, la dosis de exploración empleada con las microesferas posee una actividad lo suficientemente baja para garantizar la seguridad del paciente, pero permite al mismo tiempo una adecuada toma de imágenes SPECT/CT [32]. Si el resultado de la exploración es satisfactorio, el tratamiento se podría administrar ese mismo día.

La figura 6 muestra imágenes de la exploración realizada con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (a: imagen planar y b: imagen SPECT/CT) y con microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA (c: imagen planar y d: imagen SPECT/CT), en ambos casos marcando las ROI con líneas de color verde para el hígado y de color azul para el pulmón. Es interesante destacar que mientras con los macroagregados se observa actividad extrahepática pulmonar, no ocurre así con las microesferas, por lo que su localización resulta ser más selectiva. Este hecho puede suponer en algunos casos una sobrestimación de la dosis correspondiente al *shunt* hepato-pulmonar, aun a pesar de lo cual es aconsejable realizar ambas exploraciones previas al tratamiento a fin de optimizar el cálculo de la dosis que administrar [33].

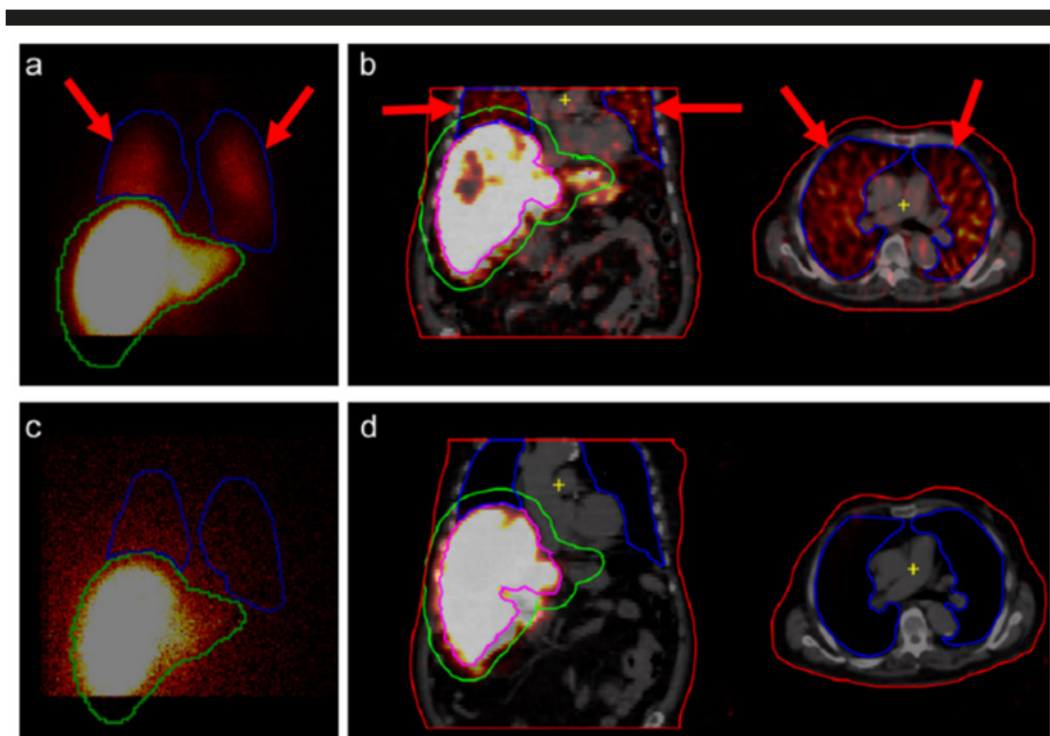


Fig. 6. Gammagrafías obtenidas en exploraciones previas realizadas con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (a: planar y b: SPECT/CT) con indicación de zonas de actividad extrahepática y con microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA (c: planar y d: SPECT/CT). Fuente: elaboración propia.



El procedimiento proporciona más seguridad que en el caso de la radioembolización con microesferas de  $^{90}\text{Y}$  para predecir la distribución intrahepática de las partículas y la visualización de la posible deposición extrahepática, proporcionando mayor seguridad del tratamiento y mejor optimización de la dosis recibida por el tejido hepático tanto tumoral como sano, y disminuir así la toxicidad.

### Administración de las microesferas $^{166}\text{Ho}$ -PLLA

Las microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA están disponibles comercialmente como QuiremSpheres (Terumo-Quirem Medical BV, Deventer, Países Bajos).

Se suministra como dosis única para cada paciente como un vial con fondo en V que contiene las microesferas cuyo soporte posee un blindaje de plomo y un sistema de retroiluminación LED para visualizar las partículas sedimentadas. Dispone de un catéter y una aguja de guiado con blindaje de tungsteno para proteger de la radiación gamma y un box de recogida de residuos. Todo el sistema de administración se debe lavar previamente con solución salina estéril. Para extraer las microesferas es recomendable no colocar en el vial ninguna aguja de aireación para evitar que la formación de aerosoles pueda provocar la contaminación del lugar de trabajo o al propio operador [34].

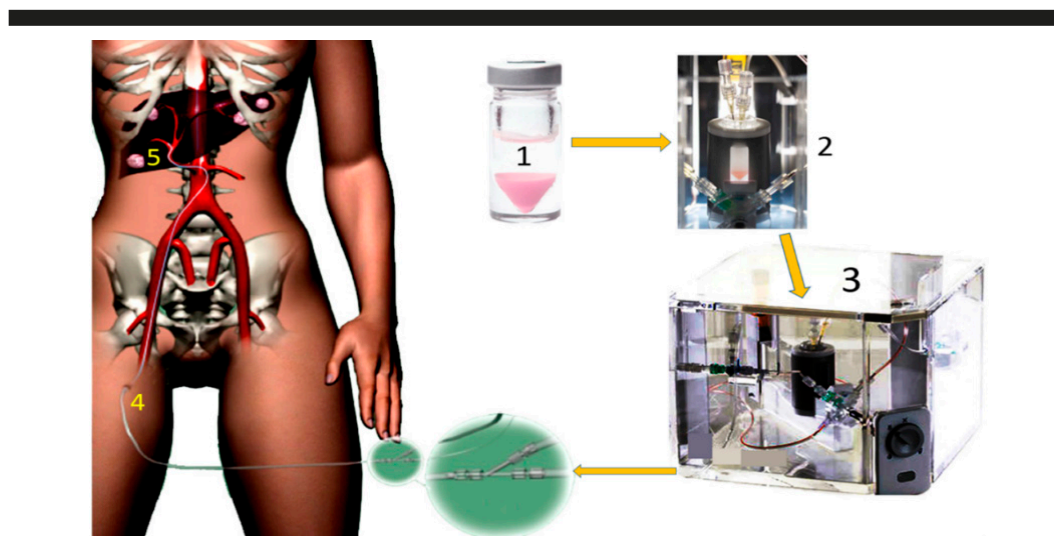


Fig. 7. Vial con microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA (1) y contenedor con blindaje plomado (2); kit de administración (3); cateterización (4); hígado y tumores hepáticos (5). Fuente: elaboración propia.

Se suministra con un kit de administración que permite las conexiones de la solución salina que se utilizará también para arrastrar las microesferas desde el vial y un contraste radiológico que se utiliza para controlar el catéter durante la administración hasta alcanzar la arteria hepática (figura 7).

El cálculo de la actividad de  $^{166}\text{Ho}$  que se debe administrar al paciente para lograr la irradiación hepática requerida se realiza mediante la siguiente expresión (Ec. 4):

$$A[\text{MBq}] = \text{DH}[\text{Gy}] \times \text{MH}[\text{kg}] \times 63[\text{MBq/J}] \quad (4)$$

Donde A es la actividad total, DH la dosis absorbida por el hígado, MH la masa del hígado obtenida por métodos de diagnóstico por imagen (TC o RM).

La dosis total promedio absorbida por el hígado que se considera recomendable para ejercer efecto terapéutico es de 60 Gy. Con lo que la expresión anterior quedaría (Ec. 5):

$$A[\text{MBq}] = 3781[\text{MBq/kg}] \times \text{MH}[\text{kg}] \quad (5)$$

Cuando la actividad se administra en segmentos hepáticos distintos, la actividad de cada segmento se calcula del siguiente modo (Ec. 6):

$$A_i[\text{MBq}] = M_i[\text{kg}]/\text{MH}[\text{kg}] \times A[\text{MBq}] \quad (6)$$

Donde  $M_i$  es la masa del segmento específico. Es preciso tener en cuenta que la suma de las actividades de todos los segmentos no debe superar los 60 Gy [35].

## Seguridad del paciente y de su entorno tras la radioembolización con microesferas $^{166}\text{Ho}$ -PLLA

Tras la radioembolización se han descrito como efectos adversos más comunes, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y fatiga, conocidos como síndrome postembolización, que son más notables durante la primera semana posterior al tratamiento, no encontrándose otros hallazgos relevantes [34].

Para detectar la presencia de Holmio que se hubiese liberado de las microesferas, se realizan tomas de muestras de sangre y orina a las 3, 6, 24 y 48 horas tras la administración del tratamiento y al final de la primera semana.

La medida de la tasa de dosis a 1,0 m de distancia del abdomen del paciente, asociada a un tratamiento con una dosis de 60 Gy, muestra valores promedio de 31, 27, 17 y 9  $\mu\text{Sv/h}$  a tiempo 0, 6, 24 y 48 horas tras el tratamiento, respectivamente.

Además, como el  $^{166}\text{Ho}$  decae a  $^{166}\text{Er}$  y ambos poseen propiedades paramagnéticas, se pueden realizar tomas de imágenes en los 6 días posteriores a la administración mediante RM ya que entonces todo el  $^{166}\text{Ho}$  habrá decaído y no habrá emisión de fotones gamma [36].

Esta particularidad constituye una ventaja importante respecto del  $^{90}\text{Y}$  en que la toma de imágenes posterior a la administración solo se puede obtener mediante *bremsstrahlung*, con inferior rendimiento, dada la elevada dispersión de los fotones emitidos por este mecanismo, lo que genera imágenes de baja calidad que dificultan la exploración y cuantificación [37].

## CONCLUSIONES

El tratamiento por radioembolización de microesferas de  $^{166}\text{Ho}$  en polímeros biodegradables de ácido poli-L-láctico (PLLA) se está mostrando eficaz en el tratamiento de hepatocarcinomas, y presenta



algunas ventajas significativas respecto de otros tratamientos que emplean microesferas de resina y/o vidrio marcadas con  $^{90}\text{Y}$ .

El  $^{166}\text{Ho}$  es un emisor beta negativo de menor energía de emisión y por tanto menor poder de penetración, lo que disminuye el riesgo de irradiación de tejidos sanos anexos. Su periodo de semidesintegración de 26,8 horas, frente a las 64,1 horas del  $^{90}\text{Y}$ , hace que la mayor parte de la energía se ceda en los cuatro primeros días de tratamiento, por lo que disminuye la posibilidad de daño extrahepático. El  $^{166}\text{Ho}$  emite fotones gamma de 81 keV que posibilitan la toma de imágenes SPECT de mejor calidad que las obtenidas mediante *bremssstrahlung* en el caso del  $^{90}\text{Y}$ .

Las propiedades paramagnéticas del  $^{166}\text{Ho}$  permiten la toma de imágenes mediante resonancia magnética, antes y después del tratamiento. Las microesferas de ácido poli-L-láctico se degradan por hidrólisis, y eliminan dichas micropartículas del parénquima hepático.

### AGRADECIMIENTOS

Castillo-Garit agradece al programa “Estades Temporales per a Investigadors Convidats” por una beca para trabajar en la Universidad de Valencia en 2018.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Matilla Peña MT, Chivad A, Fernández-Simone, Romerao Cristobal M. *Medicine*. 2012; 11(12):693-703.
- [2] Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Kuhl C, Wilhelm K, Biersack H, Ezziddin S. The Significance of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT Liver Perfusion Imaging in Treatment Planning for  $^{90}\text{Y}$ -Microsphere Selective Internal Radiation Treatment. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51(8):1206-1212.
- [3] Bruha R, Dvorak K, Radan JP. Alcoholic Liver Disease. *World Journal of Hepatology*. 2012;4(3):81-90.
- [4] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
- [5] De Gerssem R, Maleux G, Vanbilloen H, Baete K, Verslype C, Haustermans K, *et al*. Influence of time delay on the estimated lung shunt fraction on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled MAA scintigraphy for  $^{90}\text{Y}$  microsphere treatment planning. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(12):940-942.
- [6] Sangro B, Boán J, Martínez de la Cuesta A, Kennedy A. Irradiación hepática selectiva con microesferas cargadas con Ytrio. *Oncología (Barcelona)*. 2004;27(4):106-108.
- [7] Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L. Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A Large Single-Center Experience of 302 Patients. *Ann. Surg. Oncol*. 2015;22(3):794-802.



- [8] Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, *et al.* Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br. J Cancer*. 2010;103(3):324-331.
- [9] Smits MLJ, Nijssen JFW, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH, Vente MAD, Mali WPTM, van het Schip AD, Zonnenberg BA. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet*. 2012Oct;13:1025-1034.
- [10] Klaassen NJM, Arntz MJ, Gil Arranja A, Roosen J, Nijssen JFW. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019; 4:19.
- [11] Sohn JH, *et al.* Phase II study of transarterial holmium-166-chitosan complex treatment in patients with a single, largeepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2009;76(1):1-9.
- [12] Nijssen F, *et al.* Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(6):743-749.
- [13] Nijssen JF, *et al.* Advances in nuclear oncology: microspheres for internal radionuclide therapy of liver tumours. *Curr Med Chem*. 2002;9(1):73-82.
- [14] Nayak D, Lahiri S. Application of radioisotopes in the field of nuclear medicine - I. lanthanide series elements. *J Radioanal Nucl Chem*. 1999;242(2):423-432.
- [15] Nijssen JFW, *et al.* Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: effects of preparation and neutron activation techniques. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(7):699-704.
- [16] Nijssen JF, Krijger GC, van Het Schip AD. The bright future of radionuclides for cancer therapy. *Anti Cancer Agents Med Chem*. 2007;7(3):271-90.
- [17] Nethaway D, Missimer M. The half-lives of  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{167}\text{Tm}$ ,  $^{168}\text{Tm}$  and the  $^{165}\text{Ho}$  ( $n, \gamma$ )  $^{166}\text{mHo}$  cross-section. *J Inorg Nucl Chem*. 1968;30(1):15-8.
- [18] Nijssen JF, *et al.* Liver tumors: MR imaging of radioactive holmium microspheres-phantom and rabbit study. *Radiology*. 2004;231(2):491-499.
- [19] Seevinck PR, *et al.* Factors affecting the sensitivity and detection limits of MRI, CT, and SPECT for multimodal diagnostic and therapeutic agents. *Anti Cancer Agents Med Chem*. 2007;7(3):317-34.
- [20] Bakker RC, van Es RJJ, Rosenberg AJWP, van Nimwegen SA, Bastiaannet R, De Jong HWAM, Nijssen JFW, Lam MGEH. Intratumoral injection of radioactive holmium-166 microspheres in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: preliminary results of first use. *Nucl Med Commun*. 2018;39(3):213-21.
- [21] Johnson LS, Yanch JC. Absorbed dose profiles for radionuclides of frequent use in radiation synovectomy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1521-30.
- [22] Meade VM, Burton MA, Gray BN, Self GW. Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*. 1987;23:37-41.
- [23] Pasciak, A. Handbook of Radioembolization. CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC; 2017.
- [24] Prince JF, van den Bosch M, Nijssen JFW, Smits MLJ, van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, Wessels FJ, Buijnen RCG, Braat M, Zonnenberg BA, Lam M. Efficacy of radioembolization



- with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. *J. Nucl. Med.* 2017;15:197194.
- [25] Mumper RJ, Ryo UY, Jay M. Neutron activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumours. *J Nucl Med.* 1991;32:2139-2143.
- [26] Vente MAD, Nijsen JFW, De Roos R, van Steenberg MJ, Kaaijk CNJ, Koster-Ammerlaan MJJ, De Leege PFA, Hennink WE, van het Schip AD, Krijger GC. Neutron activation of holmium poly (L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radioembolization: a validation study. *Biomed Microdevices.* 2009;11:763-772. DOI 10.1007/s10544-009-9291-y.
- [27] Zielhuis SW, Nijsen JFW, Krijger GC, van het Schip AD, Hennink WE. Holmium-Loaded Poly (L-lactic Acid) Microspheres: In Vitro Degradation Study. *Biomacromolecules.* 2006;7:2217-2223.
- [28] Rodríguez-Fraile M, Iñarrairaegui M. Radioembolización de tumores hepáticos con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(4):244-257.
- [29] Leung WT, Lau WY, Ho SK, Chan M, Leung NW, Lin J, *et al.* Measuring lung shunting in hepatocellular carcinoma with intrahepatic-arterial technetium-99m macroaggregated albumin. *J Nucl Med.* 1994;35:70-3.
- [30] Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, *et al.* Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:401-7.
- [31] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. ICRU report 44. ICRU, Bethesda, MD; 1989.
- [32] Elschot M, Nijsen JFW, Lam MGEH, *et al.*  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: A quantitative evaluation in patients treated with  $(^{166}\text{Ho})$ -microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1965-1975.
- [33] Braat AJAT, Prince JF, van Rooij R, *et al.* Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up: A cohort study. *Eur Radiol.* 2018;28:920-928.
- [34] Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH, Vente MAD, Huijbregts JE, van het Schip AD, Elschot M, Bult W, De Jong HWAM, Meulenhoff PCW, Zonnenberg BA. Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2010;29:70.
- [35] Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MAAJ, *et al.* Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): A phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1025-1034.
- [36] Prince JF, Smits MLJ, Krijger GC, *et al.* Radiation Emission from Patients Treated with Holmium-166 Radioembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25:1956-1963. Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.09.003>.
- [37] Reinders MTM, Smits MLJ, van Roekel C, Braat AJAT. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies. *Semin Nucl Med.* 2019;49:237-243. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.01.008>.

