



University of Groningen

## [18F] Fluorine labeled progestins as potential radiopharmaceuticals for progesterone receptor positive tumors with positron emission tomography

Verhagen, Aalt

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1993

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Verhagen, A. (1993). [18F] Fluorine labeled progestins as potential radiopharmaceuticals for progesterone receptor positive tumors with positron emission tomography. Groningen: s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## Samenvatting

In Nederland is de mortaliteit van borstkanker het hoogst van alle kwaadaardige aandoeningen bij de vrouw. Hormonale factoren lijken een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan ervan. De prognose en de behandeling van borstkanker worden mede bepaald door het al dan niet voorkomen van oestradiol- en progesteronreceptoren in de tumor en in de uitzaaiingen daarvan. Een onderzoekmethode die deze steroïdreceptoren op niet-invasieve wijze - dus zonder biopsie - zichtbaar zou kunnen maken zou van grote waarde zijn. Immers, het aantonen van steroïdreceptoren in de uitzaaiingen van borstkanker is nu niet mogelijk zonder invasieve procedure.

Als enige beeldvormende techniek lijkt positron emissie tomografie (PET) in staat om met een radioactief gemerkt analogon van progesteron de aanwezigheid van de progesteronreceptor in het mammacarcinoom zichtbaar te kunnen maken. De klinische toepasbaarheid van de voorgestelde methodiek blijft echter niet beperkt tot een eerste diagnose. Het effect van diverse behandelingswijzen kan mogelijk eveneens geëvalueerd worden. Bovendien lijkt de methodiek toepasbaar bij andere vormen van tumoren, waarbij een vergelijkbare rol van steroïdreceptoren in de keuze van een therapie en de prognose wordt vermoed. Speciale aandacht wordt in dit verband besteed aan het meningioom.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek bestaat uit de ontwikkeling en toetsing van een radioactief gemerkt progesteron voor het visualiseren van de progesteronreceptor met PET.

In hoofdstuk 1 worden de werkingsmechanismen van steroïdhormonen en de klinische betekenis van oestradiol- en progesteronreceptoren bij het mammacarcinoom en meningioom besproken. Verder wordt aandacht besteed aan de toepassingen van PET bij deze aandoeningen.

Bij de behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom vormt de receptorstatus een criterium voor de keuze tussen endocriene therapie en chemotherapie. Hieraan ligt de veronderstelling ten grondslag dat oestrogenen de groei van het mammacarcinoom zouden stimuleren door interactie met de oestradiolreceptor in de tumor. Behandeling met antioestrogenen zal met name effectief zijn, indien de functionaliteit van de oestradiolreceptor is aangetoond. De oestradiolreceptor wordt functioneel geacht, indien de tumor tevens progesteronreceptoren bevat. De expressie van de progesteronreceptor komt tot stand nadat de oestradiolreceptor door oestrogenen is geactiveerd.

Meningiomen zijn frequent voorkomende hersentumoren die uitgaan van de leptomeninx. Epidemiologische en klinische aanwijzingen duiden op een hormoongevoeligheid van het meningioom, met name voor progesteron. Een

aantal in de literatuur beschreven observaties doen vermoeden dat de groei van dit type hersentumor geremd kan worden met antiprogestagenen, hetgeen uitkomst zou kunnen bieden bij de behandeling van niet chirurgisch te verwijderen meningiomen. In analogie met borstkanker lijkt de aanwezigheid van de progesteronreceptor in het meningeoom diagnostische en therapeutische implicaties te hebben.

In hoofdstuk 2 worden een aantal eigenschappen genoemd waaraan het ideale radiofarmacon voor het visualiseren van de progesteronreceptor dient te voldoen. Met name de selectiviteit en affiniteit van het radiofarmacon voor de receptor zijn belangrijke criteria. Daarom zijn de in ons instituut ontwikkelde 21-fluoro-progestagenen onderzocht in competitieve bindingsstudies. Uit deze experimenten blijkt dat FENP (21-fluoro-16 $\alpha$ -ethyl-19-norpregn-4-ene-3,20-dione) en FMNP (21-fluoro-16 $\alpha$ -methyl-19-norpregn-4-ene-3,20-dione) met grote affiniteit aan de progesteronreceptor binden. De bindingsaffiniteit van beide verbindingen voor androgeen- en glucocorticoidreceptoren is minimaal. De homologe binding aan de progesteronreceptor is van groot belang, daar ook androgeen- en glucocorticoidreceptoren in het mammacarcinoom en meningeoom aanwezig kunnen zijn. Een nadeel lijkt het lipofiele karakter van de 21-fluoro-progestagenen, hetgeen zich zou kunnen uiten in een hoge mate van niet-specifieke binding, en dus een gereduceerd contrast.

Ten behoeve van het in vivo onderzoek worden de progestagenen FENP en FMNP radioactief gemerkt met [ $^{18}\text{F}$ ]fluor (halveringstijd = 110 min) volgens de methode beschreven in het proefschrift van De Groot (De Groot, 1993). In hoofdstuk 3 wordt vastgesteld of accumulatie van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP en [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP optreedt in progesteronreceptor-positieve weefsels. Verder wordt onderzocht of de in dergelijke weefsels geconcentreerde radioactiviteit specifiek gebonden is aan de progesteronreceptor. Hierbij is gebruik gemaakt van verschillende proefdiermodellen. Bij de vrouwelijke rat is de opname van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP en [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP in de uterus onderzocht. Er blijkt een hoge uterus-bloed ratio aantoonbaar te zijn 60 min na injectie. Na 180 min is de ratio tot ongeveer het drievoudige toegenomen. De uterus-bloed ratio van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP is groter dan die van [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP. De specificiteit van de opname in de uterus is vastgesteld door in afzonderlijke experimenten aan het radioactief gemerkte progestageen een geringe hoeveelheid van het niet-radioactieve analogon toe te voegen.

Bij muizen met GR-mammacarcinoom bleek de opname van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP in oestradiol- en progesteronreceptor-positieve tumoren aanmerkelijk hoger dan in receptor-negatieve tumoren. Ook met dit model is de specificiteit van de opname in progesteronreceptor-positief tumorweefsel aangetoond door een overmaat niet-radioactief gemerkt FENP gelijktijdig toe te dienen. Bij ratten met MT-W9A-mammacarcinoom is de opname van [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP in de uterus en de tumor bepaald tijdens verschillende stadia van de oestrische cyclus. De accumulatie van radioactiviteit in zowel de uterus als ook in de tumor bleek

gecorrigeerd met de gemet weefsels.

Steroïdhormonen zijn weefsels, zo ook in het opname in de tumor met P radiofarmacon in het onderzoek naar de metabo GR-mammacarcinoom bes omzetting van [ $^{14}\text{C}$ ]proges lijkt [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP sterker ge eerder genoemde waarne evaluatie bij patiënten met een meningeoom.

De resultaten van he in de hoofdstukken 5 en 6 niet mogelijk blijkt tumor methodiek zichtbaar te ma carcinoom werd de tumor progesteronreceptor aantoc van onze 6 patiënten met e zien. Wederom bleek in al

Als mogelijke oorza van dit radioactief gemerk onderzoek wordt beschrev de analyse van bloedmonst de in vitro experimenten dat [ $^{18}\text{F}$ ]FENP in hoge ma met gaschromatografie in dat [ $^{18}\text{F}$ ]FENP wordt omge het verlies van de bindings

Toekomstig onderzo met PET heeft een handre in hoofdstuk 7. Met name speciale aandacht in toeko beschermen van de carbor tegen de metabole omzetti vereiste bindingsaffiniteit behouden te kunnen word worden kort besproken in

gecorrleerd met de gemeten concentraties van de progesteronreceptor in deze weefsels.

Steroïdhormonen zijn onderhevig aan metabolisme in verschillende weefsels, zo ook in het mammacarcinoom. Het afbeelden van selectieve opname in de tumor met PET, hangt daarom mede af van de stabiliteit van het radiofarmacon in het tumorweefsel. In hoofdstuk 4 wordt het in vitro onderzoek naar de metabole stabiliteit van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP en [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP in het GR-mammacarcinoom beschreven. Uit de experimenten blijkt dat de metabole omzetting van [ $^{14}\text{C}$ ]progesteron en [ $^{18}\text{F}$ ]FENP vergelijkbaar is. Daarentegen lijkt [ $^{18}\text{F}$ ]FMNP sterker gemetaboliseerd te worden. Op grond van deze en de eerder genoemde waarnemingen is [ $^{18}\text{F}$ ]FENP geselecteerd voor klinische evaluatie bij patiënten met een primair mammacarcinoom en bij patiënten met een meningioom.

De resultaten van het klinisch onderzoek met [ $^{18}\text{F}$ ]FENP zijn vastgelegd in de hoofdstukken 5 en 6. Het is teleurstellend te moeten constateren dat het niet mogelijk blijkt tumoren met progesteronreceptoren met de voorgestelde methodiek zichtbaar te maken. Bij geen van beide patiënten met een mammacarcinoom werd de tumor afgebeeld op de tomogrammen. Niettemin bleek de progesteronreceptor aantoonbaar in het biopt van beide tumoren. Bij slechts 2 van onze 6 patiënten met een meningioom liet [ $^{18}\text{F}$ ]FENP opname in de tumor zien. Wederom bleek in alle biopten de progesteronreceptor aanwezig.

Als mogelijke oorzaak van het falen van [ $^{18}\text{F}$ ]FENP is het metabolisme van dit radioactief gemerkte progestageen in de mens nader onderzocht. Dit onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk 7. Op grond van het resultaat van de analyse van bloedmonsters - afgenomen tijdens het PET-onderzoek - en van de in vitro experimenten met bloed en tumorweefsels, wordt geconcludeerd dat [ $^{18}\text{F}$ ]FENP in hoge mate wordt gemetaboliseerd. Experimenten uitgevoerd met gaschromatografie in combinatie met massaspectrometrie doen vermoeden dat [ $^{18}\text{F}$ ]FENP wordt omgezet tot 20-dihydro-[ $^{18}\text{F}$ ]FENP. Dit gaat gepaard met het verlies van de bindingsaffiniteit voor de progesteronreceptor.

Toekomstig onderzoek naar het visualiseren van de progesteronreceptor met PET heeft een handreiking aan de bevindingen zoals die beschreven zijn in hoofdstuk 7. Met name de stabiliteit van potentiële radiofarmaca verdient speciale aandacht in toekomstig onderzoek. Het aandachtspunt moet zijn het beschermen van de carbonylgroep op de positie C(20) in het steroïdmolecuul tegen de metabole omzetting naar een hydroxylgroep. Op deze wijze lijkt de vereiste bindingsaffiniteit van het radiofarmacon voor de progesteronreceptor behouden te kunnen worden. Een aantal in dit verband mogelijke strategieën worden kort besproken in hoofdstuk 8.