Positronen-Emissions-Tomographie nach Kurzinfusion von 5-[¹⁸F]Uracil: Lineares Modell für die Kinetik der ¹⁸F-Radioaktivität in Tumoren

R.E.		Port
L.G.		Strauss
J.H.		Clorius

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Schlüsselwörter

Positronen-Emissions-Tomographie

5-Fluoruracil

Pharmakokinetik

Zusammenfassung

Kolonkreb-Patienten wurden, nach Kurzinfusion von 5-[¹⁸F]Uracil, mit einem Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographen untersucht. In Lebermetastasen und normalem Lebergewebe wurde über zwei Stunden der Verlauf der ¹⁸F-Radioaktivitätskonzentration verfolgt. Mit einem kinetischen Modell läßt sich der mutmaßliche Anteil von 5-Fluoruracil (FU) und seinen Metaboliten an den gemessenen ¹⁸F-Konzentrationen berechnen, vorausgesetzt, der Verlauf der FU-Plasmakonzentration ist bekannt. Es besteht die Hoffnung, mit Hilfe solcher Analysen den Erfolg einer FU-Therapie voraussagen zu können sowie auch die kinetischen Konsequenzen verschiedener Applikationsformen im Gewebe zu erfassen.

Sonderdruckbestellungen an: Dr. R. E. Port, Institut für Biochemie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Postfach 101949, D-6900 Heidelberg 1 (BRD)

Summary and Key Words

Patients with a colorectal malignancy were examined with a total body positron emission tomograph, immediately following a brief infusion of 5-[¹⁸F]uracil. The radioactivity in normal liver tissue and in liver metastasis was monitored for two hours after infusion of the radio-tracer. A kinetic model is described which permits calculation of the probable tissue concentration of 5-fluorouracil (FU) and its metabolites. Prerequisite for the model is that the time dependent plasma concentration of FU is known. It is hoped that such analysis will help predict therapeutic response, and permit evaluation of the kinetic consequences of different methods of drug application.

Positron emission tomography – 5-Fluorouracil – Pharmacokinetics

Wir haben Kolonkreb-Patienten mit Lebermetastasen während und nach intravenöser oder intraarterieller Kurzinfusion von 5-[¹⁸F]Uracil mit einem Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographen untersucht (Abb. 1). Die Radioaktivitätskonzentration in Metastasen und normalem Lebergewebe wurde über zwei Stunden gemessen (Abb. 2). Sie ist proportional der Summe der Konzentrationen (molar) des verabreichten 5-Fluoruracil (FU) und derjenigen seiner Metabolite, die noch das Fluoratom enthalten. Wenn der Austausch von

0 50 100

Zeit (min) nach Beginn der FU-Infusion

FU im Plasma ($3840 \frac{\mu\text{mol}}{\text{l}}$ in $12 + 2 \text{ min}$. VolM : 4.0 l , Volss : 20 l , VCI : $1,4 \text{ l/min}$, v_{max} : $281 \frac{\mu\text{mol}}{\text{min}}$, KM : $110 \frac{\mu\text{mol}}{\text{l}}$) • H.W. 1, Metastase links, FU + FU-Metabolite Modell für FU + FU-Metabolite Im Tumor (QTu/l : $0,14 \text{ l/min/l}$, mCITu/l : $0,039 \text{ l/min/l}$, ECIMTu/l : $0,00052 \text{ l/min/l}$)

FU im Tumor ^Modell}

$\frac{\text{g}}{\text{g}}$.- $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ Me. $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ J $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ J $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ m.T.u.m. $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ r. $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ j $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ $\frac{\text{g}}{\text{g}}$ f $\hat{U}$ ....

Abb. 1. 66 Jahre alter Patient, Kolon-Karzinom mit Lebermetastasen. Positronen-Emissions-Tomogramm (Oberbauch, Transversal-schnitt), aufgenommen 0–3 min nach Beginn einer 14minütigen intraarteriellen Infusion von 5-[^{18}F]Uracil.

Abb. 2. 54 Jahre alte Patientin, Kolon-Karzinom mit Lebermetastasen. Intravenöse Infusion von 500 mg (640 MBq) 5-[^{18}F]Uracil in 14 min (nach 12 min 1 min Unterbrechung). Molare Gesamt-Konzentration von FU und FU-Metaboliten in einer Metastase im linken Leberlappen in Abhängigkeit von der Zeit nach Infusionsbeginn, zusammen mit den Ergebnissen der Modellanpassung!

52

Port et al.: Positronen-Emissions-Tomographie mit 5-[^{18}F]Uracil

FU im Plasma FU+ FU-Metabolite
im Tumor

-i
‡ VCI
l

QTu^*1

mCITu/l

ECI

E

$$v_{\max} \frac{k_M + C}{1}$$

Abb. 3. Kinetisches Modell für FU im Plasma und FU + FU-Metabolite im Tumor. Ro: Infusionsgeschwindigkeit; V_{ol} : zentrales Verteilungsvolumen von FU; V_{olss} : steady-state-Verteilungsvolumen von FU; V_{Cl} : Verteilungs-Clearance von FU zwischen zentralem und peripherem Kompartiment; EC_1 : Eliminations-Clearance für FU aus dem zentralen Kompartiment; $V_{\max}$: Maximalgeschwindigkeit der metabolischen FU-Elimination; k_M : Michaelis-Konstante; C : FU-Konzentration im zentralen Kompartiment; $Q_{xu}/1$: Tumor-Durchblutung pro Tumor-Volumen; $mCl_{Tu}/1$: metabolische Clearance von FU im Tumor, pro Tumor-Volumen; $EC_{M,tu}/1$: Eliminations-Clearance der Metabolite aus dem Tumor, pro Tumor-Volumen.

FU zwischen Plasma und Gewebe und die Geschwindigkeit der Umsetzung von FU zu Metaboliten im Gewebe einzeln bestimmt werden sollen, ist eine kinetische Analyse der gewonnenen Daten notwendig. Dies ist von Interesse, da nur Metabolite von FU (2'-Desoxy-5-fluoruridin-monophosphat (FdUMP)), und RNS mit anstelle von Uracil eingebautem FU) zytostatisch wirksam sind [1, 3]. Zur Ermittlung der Anteile der Ausgangssubstanz (FU) und ihrer Metabolite an den gemessenen Radioaktivitätskonzentrationen wurde daher ein kinetisches Modell aufgestellt, das den Verlauf der über die Zeit meßbaren Gesamt-Radioaktivitätskonzentration als Ergebnis dreier linear konzentrationsabhängiger Prozesse beschreibt: des Austausches von FU zwischen Plasma und Gewebe, der Umsetzung von FU zu Metaboliten und des Austritts der Metabolite aus dem Gewebe. (Die FU-Metabolite sind dabei nicht im einzelnen spezifiziert, sondern zu einer einzigen Größe zusammengefaßt.) Dieses «Gewebsmodell» wurde kombiniert mit einem konventionellen Zwei-Kompartimenten-Modell für den Verlauf der FU-Plasmakonzentration, mit Michaelis-Menten-Elimination aus dem zentralen Kompartiment (Abb. 3). Das komplette Plasma-Gewebs-Modell besteht aus fünf

gekoppelten Differentialgleichungen und wurde implementiert unter Benutzung des Programmpakets

MKMODEL [2]. Das Modell kann an die gemessenen Konzentrationenverläufe einzelner Metastasen angepaßt werden (Abb. 2), vorausgesetzt, daß für die Parameter des FU-Plasmakonzentrationsverlaufs «typische» Werte (Abb. 2, Legende zu Kurve 1) eingesetzt werden, die aus klinisch-pharmakologischen Untersuchungen bekannt sind. Es besteht die Hoffnung, sinnvolle Aussagen über Kinetik und Metabolismus von FU in individuellen Metastasen machen zu können, sobald, wie geplant, während der PET-Untersuchung Blutproben entnommen werden und die Radioaktivität im Blut gemessen wird. Die Modellanalysen könnten praktischen Wert erlangen für die Voraussage des Erfolgs einer FU-Therapie im Einzelfall und für die exakte Bestimmung des relativen (kinetischen) Werts verschiedener Applikationsformen (systemische gegenüber intraarterieller Applikation, Bolus-Injektion gegenüber Dauerinfusion). In theoretischer Hinsicht soll geprüft werden, ob mehrere Metabolismus-Schritte, darunter möglicherweise ein nicht-linearer, in das Modell eingebaut werden müssen, ob auch ein Einstrom von (an anderem Ort gebildeten) FU-Metaboliten aus dem Plasma in den Tumor hinein berücksichtigt werden muß und – was für die Voraussage eines Therapieerfolgs von besonderem Interesse wäre – ob zwischen den zytotoxischen FU-Anaboliten (FU-RNS, FdUMP) und ihren Vorläufern (FU-Nucleotiden) einerseits und den als unwirksam angesehenen Kataboliten (hauptsächlich α -Fluor- β -Alanin) andererseits aufgrund verschiedener Austrittsgeschwindigkeiten aus dem Gewebe unterschieden werden kann.

Literatur

Heidelberger, Ch.; Danenberg, P. V.; Moran, R. G.: Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. Adv. Enzymol. 54: 58–119 (1983).

Holford, N.: MKMODEL, an Extended Least Squares Modelling Program, version 3.36. (Biosoft, Cambridge 1988).

Myers, C. E.: The pharmacology of fluoropyrimidines. Pharmacol. Rev. 33: 1–15 (1981).