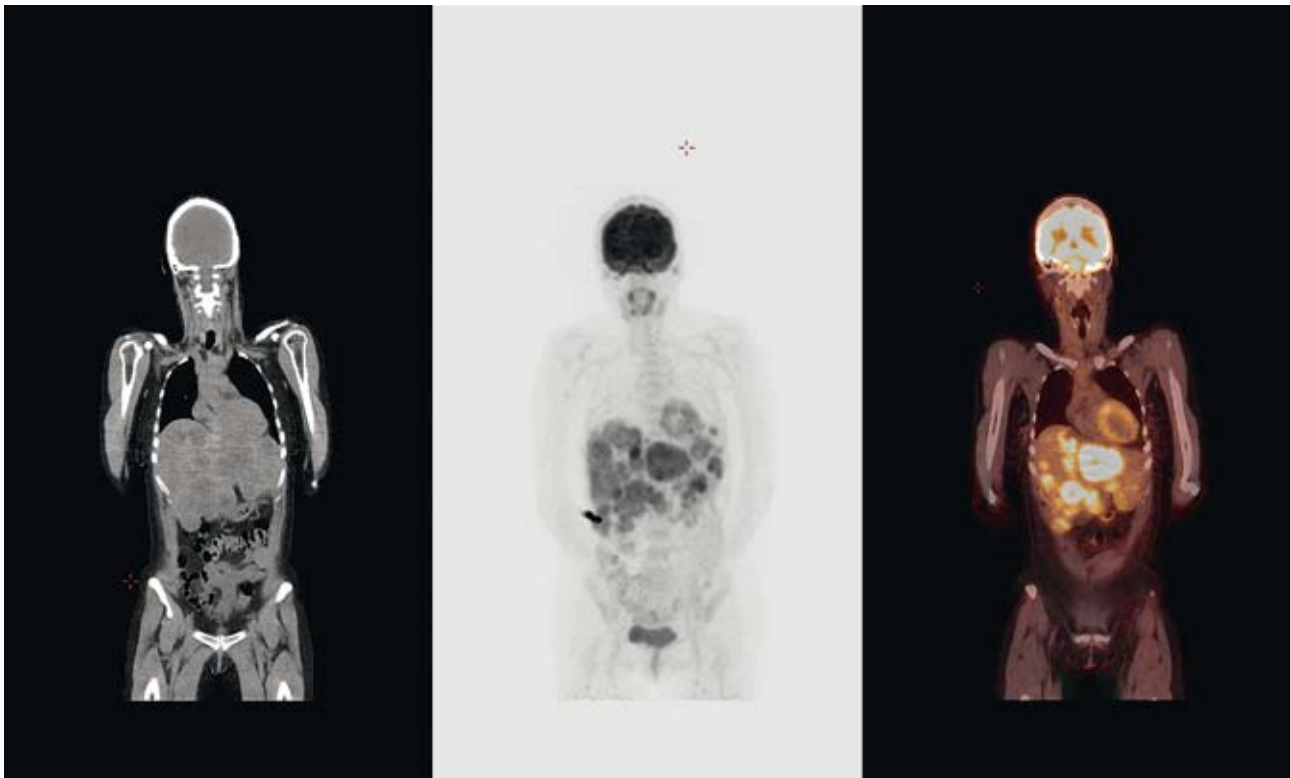


Zentrum Radiologie - Abteilung Nuklearmedizin Centre for Radiology - Department of Nuclear Medicine



Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Radioimmuntherapie
- ▷ Radioimmundiagnostik (Immuno-PET/CT)
- ▷ Entzündungsdiagnostik mit [18F]FDG
- ▷ Charakterisierung der funktionellen Schilddrüsenautonomie
- ▷ Radioaktive Tracer zur Untersuchung multimodaler onkologischer Therapiekonzepte

- ▷ Radioimmunotherapy
 - ▷ Radioimmunodiagnostics (Immuno-PET/CT)
 - ▷ Diagnosis of Inflammatory Diseases with [18F]FDG
 - ▷ Characterisation of Multinodular Toxic Goiter
 - ▷ Radioactive tracers for the investigations of multimodal therapies in oncology
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. Johannes Meller

Kontaktdaten Contact

Abteilung Nuklearmedizin
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert Kochstraße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-8510, Fax +49-551 / 39-8526
 jmeller@med.uni-goettingen.de
 www.nuklearmedizin.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Meller, Johannes	Prof. Dr. med.	jmeller@med.uni-goettingen.de	39-8512
Meller, Birgit	PD. Dr. rer. nat.	birgit.meller@uk-sh.de	39-4984

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Sahlmann, Carsten-Oliver	Dr. med.	csahlmann@med.uni-goettingen.de	39-8516
--------------------------	----------	---------------------------------	---------

EINLEITUNG

Die Aufgabe der Abteilung Nuklearmedizin liegt in der Patientenversorgung, Forschung und Lehre. Die Forschung konzentriert sich zunehmend auf die Evaluation von Radioimmunkonjugaten zur Therapie und Diagnostik von soliden Tumoren und Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Abteilung ist im Rahmen mehrerer multizentrischer Studien Referenzzentrum für die myeloablative und nicht-myeloablative Radioimmuntherapie bei Patienten mit rezidivierenden Non-Hodgkin-Lymphomen, die zusammen mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie betreut werden. Des Weiteren werden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeinchirurgie radioaktiv markierte anti-CEA-Antikörper zur Therapie von kolorektalen Karzinomen im Rahmen von Studien eingesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung und der Einsatz neuer entzündungsaffiner Radiopharmazeutika und Tracer zur Untersuchung multimodaler onkologischer Therapiekonzepte sowie die Diagnostik und Therapie der funktionellen Schilddrüsenautonomie.

PREFACE

The Department of Nuclear Medicine has responsibilities in the patient management, research and teaching. Research is increasingly focussed on the evaluation of radio immunoconjugates for diagnosis and treatment of solid tumours and non-Hodgkin's-lymphomas. The department of Nuclear Medicine is the reference centre of several multi centre studies in the myeloablative and non-myeloablative radio immunotherapy of non-Hodgkin's-lymphoma in cooperation with the Department of Haematology and Oncology. Radioactive monoclonal antibodies in the therapy of colorectal cancer are evaluated in cooperation with the Department of General Surgery. Another focus is the development and evaluation of new radiopharmaceuticals in the diagnosis of inflammation and infection and new tracers for the investigation of multimodal therapies in oncology. Further research activities are dealing with the diagnosis and therapy of multi nodular toxic goiter.

1. Radioimmuntherapie (RAIT)

Die Prognose von Patienten mit rezidivierten oder therapierefraktären Non-Hodgkin-Lymphomen ist nach wie vor unbefriedigend. Nicht radioaktiv markierte Antikörper sind in ihrer tumoriziden Wirkung auf Zellen, die ein spezifisches Epitop exprimieren beschränkt. Radioimmunkonjugate vereinen diesen direkt zytotoxischen Effekt mit dem Effekt der β^- -Strahlung, der durch ein geeignetes Radionuklid zur Antikörpermarkierung bewirkt wird, und induzieren Apoptose bei Zellen, die der Zirkulation nicht zugänglich sind bzw. das Zielepitop nicht exprimieren. Maligne Lymphome eignen sich aufgrund ihrer hohen Strahlensensibilität und aufgrund ihres geringen interstitiellen Druckes besonders zur Radioimmuntherapie (RAIT).

Im Rahmen einer prospektiven Phase I/II-Studie wird zurzeit in Zusammenarbeit mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie die Durchführbarkeit und Toxizität einer Hochdosistherapie mit anschließender RAIT mit einem chimären Anti-CD20 Antikörper (^{131}I -Rituximab) und obligatem Stammzellsupport bei Patienten mit rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen überprüft. Die Studie wurde Ende 2006 abgeschlossen. Erste Ergebnisse liegen bereits vor. Eine abschließende Publikation zur Dosimetrie und den ersten klinischen Daten wird demnächst erfolgen. Das Protokoll ist mit einer akzeptablen Toxizität durchführbar und führt bei einem Teil der Patienten zu lang anhaltenden Remissionen. Eine weitere offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II-Studie zur Dosisescalation von ^{90}Y -markiertem Ibritumomab (einem murinen anti-CD20 Antikörper) und zeitnaher Applikation der Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation im Rahmen der Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen wurde mittlerweile initiiert, bei der die Abteilung Nuklearmedizin des UKG das nuklearmedizinische Referenzzentrum darstellt.

Eine prospektive multizentrische Phase I/II-Studie bei Patienten mit rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen, mit einem ^{90}Y -markierten humanisierten anti-CD22 Antikörper (Epratuzomab) wurde soeben abgeschlossen. Die Applikation des Radioimmunkonjugats erfolgte fraktioniert. Hierdurch wird eine homogenere Bestrahlung verschiedener Tumoranteile bei reduzierter Toxizität erwartet. Eine Myeloablation ist hierbei nicht intendiert. In dieser Arbeit wurde als MTD eine kumulative Gesamtaktivität von 30 mCi/qm eruiert. Bei 45 % der Patienten kam es zum Teil zu lang anhaltenden kompletten Remissionen. Vorteilhaft an ^{90}Y -markierten Antikörpern ist der vergleichsweise kurze stationäre Aufenthalt der Patienten.

Die Ergebnisse der RAIT bei der Therapie solider Tumore und ihrer Metastasen sind mit konventionellen Radioimmunkonjugaten (kompletter IgG-Antikörper; Markierung mit β -Emittern) unbefriedigend. Dies lässt sich zum Teil durch den hohen Gewebedruck solcher Malignome erklären, der die ausreichenden Penetrationen der Radioimmunkonjugate in den Tumorzellverband verhindert. Deswegen werden von unserer Arbeitsgruppe adjuvante Ansätze favorisiert.

Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die wegen synchroner oder metachroner Lebermetastasen operiert wurden, weisen trotz des metastasenchirurgischen Eingriffs eine infauste Prognose auf. Im Rahmen einer Phase II-Studie mit ^{131}I -markiertem Labetuzumab (ein humanisierter anti-CEA Antikörper) konnte in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeinchirurgie des UMG gezeigt werden, dass durch eine adjuvante Radioimmuntherapie das 5- bzw. 7-Jahres-Überleben solcher Patienten im Vergleich zu einem historischen Vergleichskollektiv signifikant verbessert werden kann. Die Studie wird in modifizierter Form weitergeführt, wobei eine zweimalige Gabe des Radioimmunkonjugats im Abstand von 3 Monaten erfolgt. Eine multizentrische Phase-III-Studie, bei der die Abteilung Nuklearmedizin des UMG als nuklearmedizinisches Referenzzentrum fungiert, befindet sich in der Rekrutierungsphase.

1. Radioimmunotherapy (RAIT)

The prognosis of recurrent or refractory non-Hodgkin's-Lymphoma is still unsatisfactory. While the efficiency of non radioactive labelled monoclonal antibodies is limited, radio immuno conjugates are more effective by combining the cytotoxic effect of monoclonal antibodies, directed against distinct epitopes of tumour cells with the effects of β^- radiation emitted by the radionuclide, which is used for labeling. Due to its radiosensitivity and low interstitial pressure, lymphomas are especially suited for radioimmunotherapy (RAIT).

In an ongoing prospective phase 1/2-study in patients with relapsing non-Hodgkin's-lymphoma the feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy followed by RAIT (131I-Rituximab) and obligate stem cell support is evaluated. The study was in the end of 2006. First results are already available and indicate an acceptable (mainly haematological) toxicity and durable remissions in a subgroup of patients. A publication of the dosimetric data and early clinical results is in preparation.

In cooperation with the Department of Haematology and Oncology we are now the reference centre of nuclear medicine procedures in another prospective multicenter study in relapsing non-Hodgkin's-lymphoma followed by high-dose chemotherapy and obligate stem cell support with a murine ^{90}Y -labelled anti-CD20 antibody (Ibritumomab). The advantage of ^{90}Y -labelling compared with the labelling with ^{131}I is the relatively short duration of the patients stay at our inpatient facility.

In a multi centric phase 1/2-study we evaluated the effects of fractionated therapy with a humanized ^{90}Y -labelled anti-CD22 antibody (Epratuzomab). Myeloablation was not intended with this approach. Toxicity was haematological and reversible. The MTD was reached at dose level 30 mCi/qm. 45 % of registered patients showed durable complete remissions. A publication of the first results is awaited in 2009.

The results of RAIT therapy in solid tumours with conventional radio immunoconjugates are unsatisfactory. In these tumours high interstitial pressure prevents the diffusion and convection of the radio immunoconjugate into the malignant tissue. Therefore we prefer to treat patients with solid malignomas in an adjuvant setting. Within the scope of a Phase II study together with the Department of General Surgery, we have found that patients treated with one injection of ^{131}I -labeled Labetuzumab (anti-CEA antibody) after surgery, can expect to live longer than patients undergoing chemotherapy or without therapy at all. The study is continued in a modified form, in which dosage of radio-labelled antibody will be repeated in an interval of 3 months. A Multi centre study Phase III is being initiated by the Department of Nuclear Medicine and Haemato-Oncology.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Johannes Meller

PD Dr. med. Torsten Liersch

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Heinz Becker, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

PD Dr. med. Thorsten Liersch, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Lorenz Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hohloch K, Wulf G, Glass B, Jung W, Stitz E, Meller J, Sahlmann C, Trümper L, Griesinger F, Tandem HD (2006) Chemotherapy and myeloablative Radioimmunotherapy with 131I-anti-CD20 rituximab in relapsed and refractory B-cell lymphoma: interim results of a phase II study of the German RAIT Study Group. ASCO Meeting Abstracts 2006 24: 13007 Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). JCO Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13007

Liersch T, Meller J, Lorf T, Sahlmann C, Langer C, Ghadimi B, Wegener W, Becker H, Goldenberg D (2006) Phase II trial of repeated carcinoembryonic antigen (CEA) radioimmunotherapy (RAIT) with 131I-Labetuzumab post salvage resection of colorectal metastases in the liver. ASCO Meeting Abstracts 2006 24: 13572 Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). JCO Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13572

Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, Ghadimi BM, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID, Becker H, Goldenberg DM (2005) Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: five-year safety and efficacy results. J CLIN ONCOL, 23(27): 6763-70.

Sahlmann CO, Siefker U, Griesinger F, Meller J (2005) Myeloablative Hochdosis-Radioimmuntherapie (HD-RAIT) mit 131I-Iod-Rituximab und peripherer Stammzelltransplantation (SCTx) nach Hochdosistherapie mit BEAM mit SCTx (Tandemkonzept) bei primär refraktären oder rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) NUKLEARMEDIZIN, 44: V 168.

Chatal JF, Harousseau JL, Griesinger F, Meller J, Renner C, Kirsch C M, Naumann R, Kropp J, Wegener WA, Goldenberg DM (2004) Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) using a fractionated schedule of DOTA-conjugated, ^{90}Y -radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. J CLIN ONCOL (Meeting Abstracts), 22: 2545.

Liersch T, Meller J, Bittrich M, Kulle B, Becker H, Goldenberg DM. Update of CEA radioimmunotherapy with 131I-Labetuzumab following salvage resection of colorectal liver metastases: Comparison of outcome to a contemporaneous control group. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2577-2590.

Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T. Two-stage hepatectomy (RO) with portal vein ligation-towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. Int J Colorectal Dis. 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]

2. Radioimmundiagnostik (Immuno-PET/CT)

Komplette anti-CEA Antikörper, die bei der nuklearmedizinischen Diagnostik eingesetzt werden, verbleiben mit einer Halbwertszeit von mehreren Tagen im Blutpool, so dass sich der Tumor, an den der radioaktiv markierte monoklonale Antikörper bindet, häufig nicht in einem ausreichenden Kontrast darstellt.

Obwohl kleinere radioaktiv markierte Fragmente (z.B. Fab-Fragmente) im Vergleich zu kompletten Antikörpern eine raschere Blutclearance aufweisen, und somit eine bessere Kontrastierung des Tumors ermöglicht wird, reicht die Bindungsaffinität und Bindungsdauer dieser Fragmente für ein erfolgreiches Targeting häufig nicht aus. Ein Erfolg versprechender Weg, die geschilderten Probleme zu umgehen, ist die Entwicklung sog. „Pretargeting“-Strategien. Das Prinzip besteht darin, zunächst einen kompletten, nicht radioaktiv markierten Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an den Tumor bindet, zu verabreichen. Dieser Antikörper hat mindestens noch eine weitere Bindungsstelle für ein radioaktives Konstrukt („Carrier“), das zu einem späteren Zeitpunkt appliziert wird. Dieses Konstrukt besitzt eine geringe Molekülgröße, so dass es nach intravenöser Injektion rasch in das Tumorgewebe diffundieren kann. Die hohe Bindungsaffinität des Konstrukts zum Antikörper gewährleistet ein stabiles Targeting. Aufgrund der geringen Molekülgröße des Carriers findet eine rasche Blutclearance

(typischerweise innerhalb von Minuten) statt. Das Ergebnis einer solchen Strategie ist somit eine stabile Darstellung des Tumors in einem extrem hohen Kontrast.

Die bisherigen Pretargeting-Systeme wurden mit Gamma-Strahlern markiert und eignen sich zur Diagnostik mit Gammakamera-Systemen. Eine bessere Auflösung, höhere Sensitivität und die Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung der CEA-Expression bietet die Immuno-PET, bei der Positronenstrahler zur Markierung von Immunkonstrukten eingesetzt werden. Ein jüngst entwickeltes Pretargeting-System zur Immuno-PET besteht aus einem bispezifischen, trivalenten Konstrukt, das sich von dem von uns bereits therapeutisch eingesetzten Mab Labetuzumab ableitet und einem mit ^{68}Ga markierten Peptid. Die Arbeitsgruppe untersucht zurzeit dieses System im Rahmen eines DFG-geförderten Projekts zum Responsemonitoring bei der neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms. Neben In-vitro-Untersuchungen wird eine Phase I/II Studie in Kooperation mit Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Center, NJ, USA durchgeführt.

Im ersten Teil dieser Studie bei 12 Patienten mit Rektumkarzinomen wird evaluiert, in welcher Menge der Antikörper gegeben werden muss und in welchem zeitlichen Abstand dann die Gabe des radioaktiv markierten Peptids gegeben werden muss, um eine möglichst gute Darstellung des Tumors zu erreichen. Hierzu werden zunächst 3 Patienten unter genau gleichen Bedingungen untersucht und aus den Ergebnissen der Immuno-PET Rückschlüsse gezogen, wie das Protokoll verbessert werden kann. Das verbesserte Protokoll wird dann bei den nächsten 3 Patienten angewandt. Nach durchgeführter Immuno-PET bei diesen 3 Patienten verfährt man für die nächsten 2 Patientengruppen in gleicher Art und Weise.

Im zweiten Teil der Studie werden wir dann 30 Patienten mit einem fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit dem optimierten Protokoll in der Immuno-PET untersuchen, um eine möglichst genaue Aussage über das Ansprechen des Tumors auf eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie zu gewinnen: Dabei wird angenommen, dass die In-vivo-Expression von CEA einen Marker für die Anzahl vitaler Tumorzellverbände darstellt.

2. Radioimmunodiagnosics (Immuno-PET/CT)

Immuno-PET utilizes radioactively labelled antibodies specific to a surface component of rectal cancer cells, a molecule known as CEA. During our study, a non-radioactive trivalent and bispecific anti-CEA antibody is given intravenously to target the tumour. This antibody (TF-2) is given time (several days) to clear from the blood. After this time, a small radioactive molecule (HSG-peptide) labelled with the positron emitter ^{68}Ga is administered intravenously. This peptide quickly penetrates the tumour, binds to the antibody already attached to the tumour, and the rest is rapidly cleared off the body via kidneys and bladder. Ideally, one hour following injection of the radioactive peptide, Immuno-PET selectively visualizes the tumour and its metastases with excellent contrast.

We have conceived an immuno-PET study to consist of two subprojects. During the first subproject, we will evaluate the safety and tumor targeting of a single infusion of the antibody followed by a single injection of the radioactive peptide in 4 cohorts of 3 patients each, with rectal cancers expressing CEA. We will evaluate the doses and time conditions required to achieve an acceptable targeting of the peptide that can then be used in the second subproject of this study. Initially, the first cohort of 3 patients will be evaluated. The improved protocols from this cohort will then be applied to the next cohort of 3 patients, and so on and so forth until all 4 cohorts have been evaluated. Blood sampling and one imaging session by Immuno-PET is all that is necessary for these patients.

During the second subproject, an optimized protocol generated from the data collected during the first subproject will be used for 30 patients with rectal cancers, in order to determine as accurately as possible the response to combined radio and chemotherapy. We act on the assumption that only vital cancer cells are marked during immuno-PET. Furthermore, we assume that immuno-PET will not only be faster but more reliable in depicting a reduction in the radioactivity uptake on treatment, implying therapeutic response, as well as a lack of reduction in radioactivity uptake, implicit of a failure of the treatment, than may be investigated with current methods.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Johannes Meller

PD Dr. med. Torsten Liersch

Kooperationen Cooperations

KFO 179 der DFG (<http://www.kfo179.de/>)

Prof. Dr. med. Heinz Becker, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

PD Dr. med. Thorsten Liersch, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Lorenz Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Meller J, Hamann A, Siefker U, Liersch T, Sahlmann CO, Meller B (2008) Radiioimmuntherapie (RAIT) bei B-Non-Hodgkin Lymphomen (NHL): Ein Überblick. Nuklearmediziner 31, 137-150.

Hermann RM, Liersch T, Meller B, Meller J (2008) [18F]FDG-PET und [18F]FDG-PET/CT: Möglicher Stellenwert im Rahmen der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms. Nuklearmediziner 31, 65-68.

Meller J, Liersch T, Sahlmann CO, Meller B (2009) FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009;53:51-63.

Rades D, Wolff C, Nadrowitz R, Breunig C, Schild SE, Baehre M, Meller B (2009) Radioactive EGFR Antibody Cetuximab in Multimodal Cancer Treatment: Stability and Synergistic Effects with Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, in print.

3. Entzündungsdiagnostik mit [18F]FDG

2-[^{18}F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([^{18}F]FDG) ist ein mit dem Positronenstrahler ^{18}F -markiertes Glukoseanalogon für die PET (Positronen-Emissions-Tomographie). [^{18}F]FDG wird wie Glukose über Glukosetransporter (GLUTs) im Rahmen einer erleichterten Diffusion in Zellen transportiert und rasch in glukosestoffwechselaktive Organe und Gewebe aufgenommen. Über die Hexokinase wird [^{18}F]FDG in FDG-6-Phosphat metabolisiert, das ein schlechtes Substrat für die weiteren Enzyme der Glykolyse darstellt. Deshalb kommt es zu

einer Akkumulation von FDG-6-Phosphat in den meisten Geweben, insbesondere in malignen Tumoren und aktivierten Leukozyten.

Die [^{18}F]FDG-PET wird üblicherweise beim Staging und Re-Staging von Malignomen eingesetzt. Tumorzellen zeichnen sich durch eine Steigerung des Glukosestoffwechsels aus und weisen üblicherweise eine hohe Hexokinaseaktivität auf. Bei einer Vielzahl von Tumoren werden zudem hochaffine Glukosetransporter-Isotypen, vor allem GLUT-1 überexprimiert.

Entzündliche Gewebe zeigen in ihrem Glukosemetabolismus einige Ähnlichkeiten mit malignen Zellen. Eine mögliche Erklärung für die gesteigerte [^{18}F]FDG Aufnahme aktivierter Leukozyten ist, unter Anderem, ebenfalls in der Überexpression bestimmter GLUT-Isotypen zu suchen.

Unsere Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren den Wert der [^{18}F]FDG-PET bei der Diagnose verschiedener entzündlicher Entitäten, zunächst mit einem Hybrid-System und seit Beginn des Jahres 2002 mit einem dedizierten System systematisch evaluiert. Bei allen Projekten wurde ein prospektiver Vergleich mit dem jeweiligen diagnostischen Referenzverfahren angestrebt. Bei Patienten mit Fieber unklarer Genese, chronischer Osteomyelitis und bei Vaskulitiden zeigte sich die [^{18}F]FDG-PET dem jeweiligen Referenzverfahren überlegen. Bei der Vaskulitis großer und mittelgroßer Gefäße konnten wir zeigen, dass die PET bisherigen Methoden in der Verlaufskontrolle überlegen ist.

Des Weiteren wird anhand definierter entzündlicher Entitäten evaluiert, ob eine sequentielle [^{18}F]FDG-PET bei der Differentialdiagnose entzündlicher und tumoröser Prozesse eingesetzt werden kann. Erste Erfolg versprechende Ergebnisse wurden bereits publiziert.

In-vitro wird die Expression verschiedener GLUT-Isotypen durch Entzündungszellen als Antwort auf eine interleukininduzierte Stimulation untersucht und eine Korrelation zwischen dem jeweiligen Expressionsmuster und der jeweiligen [^{18}F]FDG-Aufnahme der Zellen hergestellt.

Vorteilhaft an der [^{18}F]FDG-PET im Vergleich zu etablierten nuklearmedizinischen Verfahren bei der Entzündungsdiagnostik sind die relativ geringe Strahlenexposition (effektive Dosis: 4-10 mSv), die im Vergleich zu anderen Radiopharmaka überlegene Tracerkinetik von [^{18}F]FDG und das überlegene Auflösungsvermögen der PET im Vergleich zu einer Gammakamera.

3. Diagnosis of Inflammatory Diseases with [^{18}F]FDG

2- [^{18}F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([^{18}F]FDG) is a metabolic tracer, labelled with the positron emitter ^{18}F used for Positron-Emission-Tomography (PET). Similar to D-glucose [^{18}F]FDG is rapidly transported in the metabolic active cells and tissues through a facilitated dispersion via glucose transporters (GLUTs) and is phosphorylated by hexokinase to FDG-6-phosphate. FDG-6-phosphate can not be further metabolized by glycolytic enzymes and is therefore accu-

mulated in the tissues, in particular, in malignant tumours and activated white blood cells.

[^{18}F]FDG-PET imaging is widely used in the staging and re-staging of malignant disease. Tumour cells are characterised by a high glucose metabolism and usually by a high hexokinase activity. In addition, a multitude of tumours demonstrates an over expression of distinct GLUT-isotypes, especially GLUT-1.

Inflammatory cells share some similarities with tumour cells regarding their glucose metabolism. One explanation for the increased [^{18}F]FDG-uptake of activated leucocytes might be the over expression of GLUT-1.

The value of [^{18}F]FDG-imaging in different inflammatory entities was systematically and prospectively evaluated both with a hybrid and a full ring PET-system within the last years by our group. We demonstrated that the results of [^{18}F]FDG-PET in patients with fever of unknown origin, chronic osteomyelitis and vasculitis were superior to the results of other diagnostic modalities. [^{18}F]FDG-PET was superior to other methods in the follow-up of arthritis of large and middle sized arteries in one prospective study published by our group.

Our clinical work is focused on a sequential (dual-time)-PET-technique in the differential diagnosis between inflammatory and malignant diseases. Initial results on differentiation between osteomyelitis of the spine and malign bone tumors have been already published.

During in-vitro experiments, we evaluate the expression pattern of different GLUT-isotypes by inflammatory cells during their response to interleukin-stimulation. This pattern can be correlated with the [^{18}F]FDG-uptake of granulocytes and mononuclear cells in-vitro.

The advantage of [^{18}F]FDG-PET-imaging in comparison to conventional scintigraphic procedures in the diagnosis of inflammation and infection is the relatively low radiation exposure (effective dose: 4-10 mSv), as compared to other radiopharmaceuticals and the superior spatial resolution of a dedicated PET-system with a conventional gamma camera.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Johannes Meller

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Manfred Bähre, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Halle

Prof. Dr. Frank Strutz, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Meller J, Vosshenrich R, Grabbe E, Becker W (2003) Value of F-18-FDG-hybrid camera PET and MRI in early Takayasu Aortitis. EUR RADIOL, 13: 400-5.

Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. FDG-PET and PET/CT in Fever of Unknown Origin (FUO). J Nucl Med. 2007;48:35-45.

Meller J, Sahlmann CO, Liersch T, Tang PH, Alavi A. Nonprosthesis Orthopedic Applications of 18F Fluo-2-Deoxy-D-Glucose in the Detection of Osteomyelitis. Radiol Clin North Am. 2007;45: 719-733.

Meller J. Nuklearmedizinische Diagnostik prolongierter Fieberzustände.. Nuklearmediziner 2007; 30: 104-118

4. Charakterisierung der funktionellen Schilddrüsenautonomie

Die SD-Autonomie ist in Iodmangelgebieten 4-5-fach häufiger als in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung. Etwa 2 Millionen Menschen in Deutschland sind von der Krankheit betroffen. Formal unterteilt man die funktionelle Autonomie der Schilddrüse in unifokale, multifokale und disseminierte Formen. Molekularbiologische Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei der Mehrzahl der uni- und multifokalen Autonomien in Iodmangelgebieten aktivierende somatische Mutationen am TSH-Rezeptor oder am nachgeschalteten $G_{s\alpha}$ Protein vorliegen.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich in diesem Zusammenhang mit der Charakterisierung der disseminierten Autonomie. Wir konnten belegen, dass bei einem Teil der Hyperthyreosen die ursprünglich als disseminierte Autonomien klassifiziert wurden, eine atypische Verlaufsform einer immunogenen Hyperthyreose vorliegt. Auch die von uns kürzlich prospektiv belegte erhöhte Inzidenz an immunogenen Hyperthyreosen nach Radioiodtherapie einer disseminierten Autonomie, deutet darauf hin. Das Screening nach TSH-Rezeptor Mutationen an Paraffin-Schnitten verlief bislang negativ. In Zusammenarbeit mit Herrn Professor Paschke (Universität Leipzig) wird zur Zeit das Screening nach somatischen und Keimbahnmutationen am TSH-Rezeptor an optimal asserviertem Material prospektiv überprüft.

Die quantitative Szintigraphie mit $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ist bis jetzt die sensitivste und spezifischste Methode zur Diagnostik der Autonomie geblieben, da morphologische Verfahren in der funktionellen Charakterisierung von SD-Knoten versagen. Da eine lineare Korrelation zwischen autonomem Volumen und dem Technetium Uptake unter Suppression (TcTUs) besteht, kann der TcTUs zur Therapieplanung bei der Radioiodtherapie (RIT) eingesetzt werden. Wie wir zeigen konnten, ermöglicht ein solcher Ansatz eine erfolgreiche RIT bei mehr als 90 % der Patienten. In einer unserer jüngsten Arbeiten konnten wir belegen, dass die quantitative Technetium-Szintigraphie bei der Abgrenzung einer immunogenen Hyperthyreose von einer hyperthyreoten Autoimmunthyreoiditis eine hohe Trennschärfe aufweist.

4. Characterisation of Multinodular Toxic Goiter

After Graves' disease thyroid autonomy (toxic multinodular goiter) is still the most frequent cause of hyperthyroidism in iodine deficiency areas. In these countries thyroidal autonomy is four to fivefold more frequent than in areas with a sufficient iodine supply. In Germany approximately 2 million patients are affected. Thyroid autonomy can be further differentiated in focal (uni- and multifocal) or diffused (disseminated) TSH-independent hyperfunction of the thyroid by quantitative thyroid scintigraphy with $^{99m}\text{TcO}_4^-$. There is now increasing evidence that in iodine deficiency areas, but not in countries with a normal iodine intake, the majority of solitary

hyperfunctioning thyroid nodules may be of monoclonal origin. In these nodules either constitutively activating thyrotropin receptor mutations or constitutively activating mutations of the $G_{s\alpha}$ protein have been recognised.

Our scientific interest is focussed mainly on disseminated autonomy. In a study from our own institution we re-evaluated patients originally classified as having disseminated autonomies and found that at least 22 % of these cases had atypical Graves' disease. This is also indicated by the fact that a substantial portion of patients, treated with ^{131}I for disseminated autonomy develop Graves' disease after therapy as shown recently by our group. In Cooperation with Professor Paschke (University Leipzig) we are currently screening patients with disseminated autonomy for germ line and somatic thyrotropin receptor mutations.

Quantitative thyroid scintigraphy with $^{99m}\text{TcO}_4^-$ remains the most sensitive and specific procedure in the diagnosis of thyroid autonomy as morphologically based methods fail in the functional characterisation of thyroid nodules.

Assuming a linear correlation between the Global $^{99m}\text{TcO}_4^-$ pertechnetate thyroid uptake under suppression (TCTUs) and the autonomous volume, the TCTUs can be used in the pre therapeutic dosimetry prior to radioiodine therapy (RIT). We found, that a TCTUs based dosimetric approach was successful in more than 90 % of our patients with thyroid autonomy. Recently we demonstrated that a TCTUs-based approach is highly successful in the differentiation between Graves' disease and autoimmune thyroiditis.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Johannes Meller

Dr. Carsten-Oliver Sahlmann

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Ralf Paschke, Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung, Universität Leipzig, Leipzig

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Meller J, Siefker U, Hamann A, Hüfner M (2006) Incidence of Radioiodine induced Graves' disease in Patients with multinodular toxic goiter. EXP CLIN ENDOCRINOL DIABETES 2006; 114: 235-239.

Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Harms E, Conrad M, Meller J (2004) Quantitative thyroid scintigraphy for the differentiation of Graves' disease and hyperthyroid autoimmune thyroiditis. NUKLEARMED-NUCL MED, 43(4): 124-8.

5. Radioaktive Tracer zur Untersuchung multimodaler onkologischer Therapiekonzepte

Der Einsatz radioaktiver Tracer für die molekulare Bildgebung im prä- und posttherapeutischen Staging onkologischer Patienten ist heute klinische Routine. Radioaktive Tracer erlauben aber zusätzlich Wechselwirkungen unterschiedlicher Therapiemodalitäten in vitro und in vivo nachzuweisen. Beim Einsatz neuer Therapieansätze in der Onkologie, wie z. B. der (Radio-)Immuntherapie, sind bislang Wechselwirkung mit konventionellen Therapieformen nur wenig untersucht. Die Bestimmung der Biodistribution und Kinetik

radioaktiv markierter Therapeutika kann hierbei bereits präklinisch *in vitro* und *in vivo* Hinweise auf solche Wechselwirkungen geben. Unsere Untersuchungen erstrecken sich sowohl auf die Expression von Transportern als auch von Oberflächenantigenen, die wiederum Targets für die molekularvermittelte Therapie darstellen. So konnten wir bisher nachweisen, dass eine externe Radiatio die Expression von NIS-Transportern und EGFR-Antigenen bereits auf mRNA-Ebene erhöht. Dies ist z. B. mit einer signifikant erhöhten spezifischen Anreicherung von radioaktiv markierten EGFR-Antikörpern verbunden. Hieraus ergeben sich Implikationen für eine optimale zeitliche Kombination von Bestrahlung und Immuntherapie.

Ähnliche Ergebnisse wurden für die HER2-Expression nach Einsatz von Chemotherapeutika erzielt. Auch diese Ergebnisse geben Hinweise für den optimierten Einsatz multimodaler Therapiekonzepte. Zusätzlich konnten wir eine effiziente Bindung des radioaktiv markierten Immuntherapeutikums ¹³¹I-Herceptin auch nach Entwicklung von Resistenzen gegen den „kalten“ Antikörper nachweisen. Ein radioimmuntherapeutischer Ansatz scheint hier als zusätzliche therapeutische Option möglich zu sein.

Basis sämtlicher Arbeiten ist die stabile radioaktive Markierung der zu untersuchenden Substanzen. Abhängig von der jeweiligen Struktur, Biokinetik und dem Molekulargewicht des Therapeutikums kann eine Derivatisierung mit komplexbildenden Liganden mit anschließender Markierung, z. B. mit ⁶⁸Ga oder ¹¹¹In, die Einführung von Abgangsgruppen für die Fluorierung oder eine direkte Markierung mit dem PET-Isotop ¹²⁴I oder ¹²³I für die SPET-Diagnostik im Rahmen einer optimierten und individualisierten Therapie sinnvoll sein.

Die Frage nach dem Einfluss einer Radio-Chemotherapie auf das Anreicherungsverhalten von Antikörpern sind auch Basis eines aktuellen Subprojekts der KFO179, in dem ein bispezifischer anti-CEA-Antikörper sowie ein ⁶⁸Ga-markiertes Antikörper-bindendes Peptid für die Diagnostik des frühzeitigen Therapie-Ansprechens von kolorektalen Karzinomen in einer klinischen Studie eingesetzt werden soll. Unsere In-vitro-Daten zeigen auch hier, dass sowohl die externe Radiatio als auch 5-FU den Antikörper-Uptake erhöhen. Klinisch wäre also eine Reduktion der Anreicherung nach dem ersten Therapiezyklus ein eindeutiger Hinweis auf die Reduktion der Tumorlast und somit im Sinne eines Therapieansprechens zu werten.

5. Radioactive Tracers for the investigation in multimodal therapies in oncology

Today molecular imaging with radioactive tracers is clinical routine in the pre- und posttherapeutic staging in oncology. Additionally, these techniques allow detecting interactions between therapy modalities *in vitro* and *in vivo*. Interactions between new therapies like immuno- or radioimmunotherapy and conventional therapies are not well investigated up to now. The determination of biodistribution and kinetics of the radiolabelled new therapeutics after irradiation or chemotherapy preclinically indicate such interactions.

Our investigations include the expression of transporters and antigens which are potential targets for targeted therapies. We demonstrated that the expression of the sodium iodide symporter (NIS) as well as the epidermal growth factor receptor (EGFR) was increased after external irradiation already on mRNA level. This included an increased uptake of the radiolabelled EGFR antibody. These results may contribute to an optimised time table of the adjunction of radiotherapy and immunotherapy.

Analogue results were obtained for the HER2 expression after chemotherapy. Taxen application increased the uptake of radiolabelled HER2 antibodies. These results may be evidenced the use of multimodal therapies, too. Additionally, we demonstrated the high uptake of radiolabelled Herceptin even after HER2 antibody resistance development. A radioimmuno therapy approach might be an additional therapy option.

All investigations based on a stable radioactive labelling of the investigated drugs. Depending on the structure, bio kinetics and molecular weight of the pharmaceutical a derivatization for complexation of metal ions or substitution with halogens might be necessary. The labelling can be carried out either with the PET isotopes ⁶⁸Ga, ¹⁸F and ¹²⁴I or with single photon emitting isotopes like ¹¹¹In or ¹²³I for patient investigations for an optimised and individualised therapy.

The question of the influence of radio chemotherapy on the binding of antibodies is the basis of an actual subproject of KFO179. In this project a bispecific anti-CEA antibody and a ⁶⁸Ga-labelled antibody-binding peptide will be used in a clinical study. With help of this pretargeting system the early response of patients with colorectal cancer should be investigated. Our *in vitro* Data demonstrated that external irradiation as well as 5-FU increased the antibody uptake. Therefore, a reduction of antibody uptake after the first cycle of therapy *in vivo* will be a sign of tumor reduction and therapy response.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Birgit Meller

Kooperationen Cooperations

KFO 179 der DFG (<http://www.kfo179.de/>)

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

Margarete. Rave-Fränk, Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Dirk Rades, Klinik für Strahlentherapie, Universität zu Lübeck

Dr. Roger Nadrowitz, Klinik für Strahlentherapie, Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Manfred Bähre, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Martin-Luther-Universität Halle

Prof. Dr. Steven E. Schild, Department Radiation Oncology, Mayo Clinic Scottsdale, AZ, USA

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Meller B, Deisting W, Wenzel BE, Pethe A, Nadrowitz R, Meller J, Richter E, Baehre M (2006) Increased Radioiodine Uptake of Thyroid Cell Cultures after External Irradiation. *Strahlenther Onkol* 182: 30-36

Meller B, Gaspar E, Deisting W, Czarnocka B, Baehre M, Wenzel BE (2008) Decreased radioiodine uptake of FRTL-5 cells after ¹³¹I incubation *in vitro*: Molecular biological investigations indicate a cell cycle dependent pathway. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1204-12

Zuhayra M, Alfteimi A, Papp L, Lützen U, Lützen A, Von Forstner C, Meller B, Henze E (2008) Simplified fast and high yielding automated synthesis of [¹⁸F]fluoroethylcholine for prostate cancer imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16: 9121-9126

Rades D, Wolff C, Nadrowitz R, Breunig C, Schild SE, Baehre M, Meller B (2009) Radioactive EGFR Antibody Cetuximab in Multimodal Cancer Treatment: Stability and Synergistic Effects with Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Im Druck

Anhang Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Franka Schmidt, Dr. med., Die Differenzierung des ideopathischen Parkinson-Syndroms und der atypischen Parkinson-Syndrome im 123I-FP-CIT-SPECT und im 123I-IBZM-SPECT. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Anke Hilger, Dr. med., Wertigkeit der 111In-Octreotidszintigraphie und der SPECT bei der Diagnostik neuroendokriner Tumore. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hilger A, Dr. med., Wertigkeit der 111In-Octreotidszintigraphie und der SPECT in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Schmidt F, Dr. med., Die Differenzierung des Idiopathischen Parkinson-Syndroms und der atypischen Parkinson-Syndrome im (123I)FP-CIT-SPECT und (123I)IBZM-SPECT. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Tecche S, Dr. med., Klinischer Stellenwert der Immunenzündungszintigraphie mit einem 99mTc-markierten murinen monoklonalen anti-CD66 Antigranulozyten-Antikörper (BW 250/183). Dissertation Universität Göttingen 2007.

Walther R, Dr. med., Einflussfaktoren auf den Erfolg der Radioiodtherapie bei Morbus Basedow. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Brüggen J, Dr. med., Entwicklung neuer dreidimensionaler Parameter in der Positronen-Emissions-Tomographie bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Bronchialkarzinoms nach induktiver Chemotherapie. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schünemann M, Dr. med., Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit der Skelettszintigraphie durch einen fortgeschrittenen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus in der SPECT. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

16. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsens in Tangermünde, 23.-24. Juni 2006

17. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsens, Juni 2007 in Leer

18. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsens, Juni 2008 in Jena

19. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsens Juni 2009 in Grimma

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Professor Dr. med. Johannes Meller

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

German Society of Endocrinology

American Society of Nuclear Medicine

European Society of Nuclear Medicine

Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsens (GNS)

Bund Deutscher Internisten

International Research Group in Immunoscintigraphy and immunotherapy (IRIST)

Editorial board der Zeitschrift: Der Nuklearmediziner

Wissenschaftlicher Beirat bei: Infoline Schilddrüse (<https://www.infoline-schilddruese.de/index.php>)

Dr. med. Carsten-Oliver Sahlmann

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

American Society of Nuclear Medicine

PD. Dr. rer. nat. Birgit Meller

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

American Society of Nuclear Medicine

European Society of Nuclear Medicine

Arbeitsgemeinschaft Radiochemie-Pharmazie

Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

Professor Dr. med. Johannes Meller

DFG

Gutachter für Beiträge der Zeitschriften: *Journal of Nuclear Medicine*, *Nuklearmedizin*, *Der Nuklearmediziner*, *European Radiology*.

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Mitherausgeber der Zeitschrift *Der Nuklearmediziner*

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Studienleitung in Göttingen Study Supervision in Göttingen

Hochdosischemotherapie mit anschließender Radioimmuntherapie (RAIT) und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ (Tandemprotokoll), Studienleiter im Haus: Prof. Trümper, Prof. Griesinger, PD Meller. Seit 02/2002. Laufzeit bis 2006. Mittelgeber: Deutsche Krebshilfe

Dosisescalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Studienleiter im Haus: Prof. Glass, PD Meller. Seit 01/2006. Laufzeit bis 2008. Mittelgeber: Deutsche Krebshilfe

Phase I/II Radioimmuntherapie mit radioaktiv markiertem, humanisiertem IMMU-LL2 Antikörper beim Non-Hodgkin-Lymphom: Behandlung mit 90Y-T-hLL2-06, Studienleiter im Haus: Prof. Trümper, Prof. Griesinger, PD Meller. Seit 06/2002. Laufzeit bis 2006. Mittelgeber: Immunoimedics Inc.

Phase II-Studie Radioimmuntherapie nach R0-Resektion CEA-exprimierender Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Seit 2/03. Laufzeit bis 2009. Mittelgeber: Immunoimedics Inc.

Studienleitung außerhalb Göttingens External Study Supervision

A double-blind, randomized, multiple dose, phase III, multicenter study of Alpharadin™ in the treatment of patients with symptomatic, hormone-refractory prostate cancer with skeletal metastases EudraCT-Nummer: 2007-006195-11.

Efficacy and safety of 90-ibritumomab tiuxetan in patients with refractory or relapsed mantle cell lymphoma after /not appropriate for autologous stem cell transplantation

An Open-Label, Phase 3, Clinical Study to Assess the Striatal Uptake of an Intravenous Solution Containing the Dopamine Transporter Radio-Ligand, DaTSCAN, in Subjects with Dementia Lewy Bodies

HD 15 Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

Multicenter-Studie HD 18 Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

PET/CT