



## Studienprotokoll

Akronym: REFIRE-1  
Interner Projekt Code: RAD 351  
DRKS: 00014070

Forschungsprojekt unter Verwendung von operativem „Resektionsmaterial“

### **Isolierung von Primärzellen aus differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zum Aufbau von 2D/3D Zellkulturen und menschlicher Gewebekulturen**

**Kurztitel: Isolierung von Primärzellen aus Schilddrüsenkarzinomen zum Aufbau  
von Zell- und Gewebekulturen**

Studienleitung: Prof. Dr. med. Michael Kreißl  
Leiter der Nuklearmedizin

Studienkoordination: Dr. rer. nat. Franziska Stöber  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Nuklearmedizin

Studienzentrum: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
Bereich Nuklearmedizin  
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
Tel.: 0391 67 13000  
Fax: 0391 67 13016

In Kooperation mit: Institut für Pathologie  
Prof. Dr. Dr. Johannes Haybäck

Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie  
Prof. Dr. Thorsten Walles

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und  
Transplantationschirurgie  
Prof. Dr. Roland S. Croner

CPO – cellular phenomics & oncology Berlin-Buch GmbH  
Robert-Rössle-Straße 10, Haus 82,  
13125 Berlin  
Dr. Christian Regenbrecht

## 1. Hintergrund

An Schilddrüsenkrebs erkranken in Deutschland jährlich etwa 6500 Menschen (Stand 2012) [Robert Koch-Institut 2015]. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome repräsentieren die häufigste Form der Schilddrüsenkarzinome (95 %) [Willhauck et al. 2011]. Sie werden (vereinfacht) in papilläre (PTC), follikuläre (FTC) und wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC) gegliedert. Histologisch werden sie von den selteneren undifferenzierten (anaplastischen) Karzinomen sowie von den medullären Karzinomen unterschieden [Ceresini et al. 2012].

Über 90 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome sind (Radio-)Jod-speichernde Karzinome und können durch eine Schilddrüsenentfernung (Thyreoidektomie), oft kombiniert mit einer Radiojod- (RI) Therapie, erfolgreich behandelt werden [Paschke et al. 2015]. Bei der RI-Therapie wird den Patienten radioaktives Jod-131 (<sup>131</sup>I) verabreicht, welches postoperativ verbliebenes Schilddrüsengewebe beseitigt und mit dem auch verbliebene Tumormanifestationen behandelt und mit einer hohen Sensitivität und Spezifität detektiert werden können. Selbst bei fernmetastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kann bei einer guten Jodaufnahme eine Vollremission und eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90 % erreicht werden. Bei Verlust der RI-Speicherfähigkeit bzw. bei ungenügender RI-Speicherung der Tumormanifestationen sind die Therapieeffekte, die mit RI zu erreichen sind (deutlich) limitiert und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt (bei eindeutig RI-negativen Tumoren) auf 10 % [Paschke et al. 2015]. Dies wird im Verlauf der Erkrankung bei ca. zwei Drittel der Patienten mit Fernmetastasen beobachtet [Durante et al. 2006].

Das wachsende Verständnis um die komplexe Pathogenese bzw. die zugrunde liegenden intrazellulären Signalwege in malignen und normalen Zellen ermöglicht eine fortschreitende Aufschlüsselung tumorauslösender Ereignisse und die Identifizierung molekularer Targets. Einer der zentralen Signalwege ist der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg [Wang et al. 2007]. Die Aktivierung dieses Signalwegs führt zu Zellwachstum und -proliferation. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben häufig genetische Veränderungen in den Signalkinasen (u. a. Punktmutationen in BRAF und RAS, RET/PTC Translokation), welche zu einer konstitutiven Aktivierung der Downstream-Signalkaskade und somit zur Tumorigenese führen [Fallahi et al. 2015, Nikiforov 2008, Ricarte-Filho et al. 2009]. Zusätzlich wurde ein Einfluss dieser Mutationen auf den Verlust der RI-Aufnahmefähigkeit beschrieben [Liu et al. 2007, Yang et al. 2014]. Interessanterweise treten die Mutationen selten gleichzeitig auf, was eine standardisierte Tumorbehandlung zusätzlich erschwert [Fassnacht et al. 2009].

Tyrosinkinaseinhibitoren wie die Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Levantinib greifen direkt in diesen Signalweg ein und hemmen mehrere Kinasen. Durch die Anwendung dieser Substanzen konnte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien, nicht aber des Gesamtüberlebens erzielt werden. Gleichzeitig verursachen die Medikamente oft belastende, seltener auch schwere Nebenwirkungen, welche häufig die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken [Brose et al. 2014, Paschke et al. 2015, Schlumberger et al. 2015]. Eine Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss deshalb stets für jeden Patienten individuell durchgeführt werden und alternative Therapiemaßnahmen (z. B. chirurgische oder strahlentherapeutische) im Vorhinein ausgeschlossen werden [Kreissl et al. 2015].

Ein weiterer vielversprechender, bislang jedoch wenig erfolgreicher Therapieansatz ist die Reinduktion der RI-Speicherung durch Steigerung der Natrium-Iodid-Symporter (NIS) Expressionsrate, auch Redifferenzierung (z. B. mit Dabrafenib und Selumetinib). In klinischen Studien konnten diese Substanzen in einem Teil der Patienten eine Jodavidität wiederherstellen und eine Teilremission der Tumore bewirken [Ho et al. 2013, Rothenberg et al. 2015].

Allgemein ist festzustellen, dass sich die Therapiemöglichkeiten für RI-refraktäre Schilddrüsenkarzinome in den letzten Jahren verbessert haben, jedoch dringend weiterer Bedarf an individualisierten und schonenden Therapieoptionen besteht. Das prognostische

Ziel ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe bzw. der zielgerichtete Einsatz vorhandener Wirkstoffe für eine personalisierte Tumorthherapie unter Berücksichtigung der individuellen Tumorerogenitäten.

Neue Substanzen, Medikamente und Medizinprodukte (z. B. Implantate) müssen, bevor sie auf den Markt kommen, auf ihre Unbedenklichkeit für den Menschen getestet werden. Dazu werden üblicherweise Tierversuche durchgeführt. Tierversuche sind jedoch nicht nur ethisch umstritten: aufgrund der Biodiversität von Menschen und Tieren sind die aus Tierversuchen ermittelten Untersuchungsergebnisse oft nicht auf den Menschen übertragbar [van der Worp et al. 2010]. Mit Alternativmethoden zu Tierversuchen ist es möglich, unnötige Tierversuche zu vermeiden. Eine solche Alternativmethode ist die Herstellung von Zellkulturen aus menschlichen Zellen und die künstliche Herstellung menschlicher Gewebe (Tissue Engineering). Diese können als Untersuchungsmodelle für die biomedizinischen Untersuchungen anstatt der Tierversuche verwendet werden. Je nach Bedarf werden die Zell- und Gewebemodelle als gesunde oder als kranke Kulturen (z. B. Krebsgewebe) aufgebaut [Amelian et al. 2017, Carvalho et al. 2017]. Zum Aufbau dieser Kulturen werden menschliche Zellen aus Gewebeproben benötigt.

In diesem Forschungsprojekt sollen Primärzellen aus differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und Metastasen entnommen und zum Aufbau von 2D/3D-Zell- und Gewebekulturen genutzt werden. Der Nutzen der Studie besteht in der Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse über molekularbiologische Grundlagen der Entstehung und Therapierbarkeit von Schilddrüsenkarzinomen und daraus angestrebten Möglichkeiten der individualisierten Therapieverbesserung für zukünftige Patienten. In das Forschungsprojekt werden nur Patienten eingeschlossen, bei denen aus klinischer Indikation eine Resektion von Tumorgewebe durchgeführt wird. Für die Gewebespende ist keine Erweiterung des chirurgischen Eingriffes erforderlich, daher besteht weder ein unmittelbarer persönlicher Nutzen noch ein zusätzliches medizinisches Risiko für die Studienteilnehmer. Alle für das Forschungsprojekt erforderlichen Probenahmen finden statt, nachdem das Operationsgewebe bereits entnommen wurde. Aus für die pathologische Beurteilung wichtigen Bereichen (z. B. Absetzungsränder bei Tumoroperationen) werden keine Gewebeproben entnommen.

In den beteiligten Einrichtungen liegt langjährige Erfahrung in der Durchführung ähnlicher Forschungsprojekte vor. Alle erforderlichen Einrichtungen und Geräte stehen zur Verfügung. Für den Aufbau von *in-vitro* Patienten-abgeleiteten 2D/3D-Tumor-Modellen liegen im Institut für Pathologie und der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums A.ö.R. Magdeburg Protokolle vor [Fecher et al. 2016, Gaebler et al. 2017, Steinke et al. 2014, Stratmann et al. 2014]. Um eine effiziente (d. h. probensparende) und qualitativ hochwertige Arbeit gewährleisten zu können, erfolgt die Etablierungsphase in Kooperation mit der CPO – cellular phenomics & oncology Berlin-Buch GmbH, welche über ein hohes Maß an Erfahrung im Umgang mit vom Patienten-abgeleiteten zwei- & dreidimensionalen Zellkulturen verfügt [Boehnke et al. 2016, Gaebler et al. 2017, Welte et al. 2013]. Für die Etablierung von Patienten-abgeleiteten 3D-Tumormodellen zur Biomarker-Identifikation und Testung neuer Therapien liegt dem Institut für Pathologie in Zusammenarbeit mit der CPO GmbH bereits ein genehmigter Ethikantrag der Otto-von-Guericke-Universität MD vor (Genehmigung vom 20.11.2017, Zeichen 184/17). Für die Isolierung von Primärzellen aus operativ entnommenen Geweben zum Aufbau menschlicher Gewebekulturen liegt der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie ebenfalls bereits ein genehmigter Ethikantrag der Otto-von-Guericke-Universität MD vor (Genehmigung vom 16.10.2017, Zeichen 163/17). Radiotracer-Aufnahmeraten auch an Zellen werden standardmäßig in der Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. bestimmt.

## 2. Ziele

**Primäres Ziel:** Primäres Ziel des Forschungsprojekts ist, die Isolierung von Primärzellen aus operativ entnommenem karzinogenem Schilddrüsengewebe bzw. Metastasen zum Aufbau Patienten-abgeleiteter 2D/3D-Tumor-Modellen *in-vitro*. Das besondere Interesse liegt hier hauptsächlich, aber nicht ausschließlich auf fortgeschrittenen bzw. bekannt nicht oder nur ungenügend RI-speichernden Tumoren. Das Resektionsmaterial wird während einer klinisch indizierten elektiven Operation gewonnen (z. B. Schilddrüsen- oder Tumorresektion oder histologische Verifizierung einer Metastasierung).

**Sekundäres Ziel:** Sekundäres Ziel des Forschungsprojekts ist, die *in-vitro* Untersuchung verschiedener Pharmaka (s.u.) bzw. deren Einfluss auf die Zellteilung & –vitalität und Regulation der NIS-Expression und –Funktion (mit RI-Uptake Experimenten) von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen anhand der Patienten-abgeleiteten 2D/3D-Tumor-Modelle. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse werden mit dem klinischen Verlauf sowie mit den molekularpathologischen Eigenschaften der Tumore (z. B. BRAF-Mutation) und histologischen Befunden (Klassifizierung nach WHO) korreliert.

## 3. Studiencharakteristika

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, explorative, prospektive Forschungsarbeit, welche in Kooperation mit der CPO – cellular phenomics & oncology GmbH durchgeführt werden soll.

Insgesamt ist ein zweistufiges Design geplant:

Teilstudie 1: Etablierung der Patienten-abgeleiteten 2/3D-Zellkultur bzw. Gewebeskultur.

N=10 (darunter mindestens 3 PTC und 3 FTC) bei technischen Schwierigkeiten Erweiterung auf bis zu 20 Patienten, wenn Anwachsen bei weniger als 30 % (additiv) dann Studienbeendigung.

Sollte ein Patient bei V.a. Schilddrüsenkarzinom in die Studie eingeschlossen werden, sich der Verdacht jedoch in der Histologie nicht bestätigen, so zählt er als Drop-out und der nächste Patient rückt nach.

Teilstudie 2: Untersuchung verschiedener Pharmaka.

Teilstudie 2 wird erst nach erfolgreichem Abschluss der Teilstudie 1 durchgeführt.

N=60

Geplante Pharmaka (u.a.):  
Doxorubicin  
Sorafenib  
Lenvatinib  
Dabrafenib  
Trametinib  
Pazopanib  
Vandetanib  
Roaccutan  
Rosi-/ Pioglitazon  
Cabozantinib  
Selumetinib

Die Gewebeprobe werden im Rahmen der in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. durchgeführten Operationen an Schilddrüsenkarzinomen gewonnen. Es werden nur Gewebeprobe von Patienten entnommen, bei denen die Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. ein klinisch hochgradiger V.a. auf selbiges vorliegt und ein elektiver operativer Eingriff geplant ist. Für die Gewebespende ist keine Erweiterung des chirurgischen Eingriffes erforderlich, Die Gewebeprobe werden nach obligatorischer makroskopischer und vorbereitend-histopathologischer Präparateaufarbeitung durch den Pathologen für die dann möglich nachfolgende, separierte Forschungspräparategewinnung vom Resektat unmittelbar nachfolgend entnommen und unmittelbar nachfolgend in den Forschungsräumen des Institutes für Pathologie, sowie der Klinik für Nuklearmedizin (2/3D-Zellkultur) und der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie (Gewebekultur) des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. verarbeitet. Es besteht eine Zusammenarbeit mit der CPO GmbH; es ist geplant, vor allem in der Anfangsphase Gewebeprobe zur Etablierung der Methodik an die CPO GmbH zu schicken (unter Wahrung der Vorgaben des Datenschutzes, anonymisiert, s.u.). Die Auswertung der Ergebnisse, insbesondere die Korrelation mit dem klinischen Verlauf und den Tumorcharakteristika erfolgt durch die Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., wo die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Regelfall (auch außerhalb von Studien) klinisch betreut und nachgesorgt werden.

#### **4. Auswahl der Studienteilnehmer**

Für das beantragte Forschungsprojekt sollen zunächst Gewebeprobe von 10 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (darunter mindestens 3 PTC und 3 FTC) verwendet werden. Bei technischen Schwierigkeiten soll die Anzahl ggf. auf 20 Patienten erhöht werden. Falls ein Anwachsen von weniger als 30 % (additiv) erreicht wird, ist die Studienbeendigung vorgesehen. Wird ein Anwachsen von 30 % oder mehr erzielt, werden 60 weitere Patienten in die Studie eingeschlossen. Für die Studie kommen grundsätzlich alle Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Frage. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf fortgeschrittenen bzw. bekannt nicht oder nur ungenügend RI-speichernden Tumoren. Es werden nur Patienten eingeschlossen, bei denen aus klinischer Indikation eine Resektion von Tumorgewebe durchgeführt wird. Für die Gewebespende ist keine Erweiterung des chirurgischen Eingriffes erforderlich, daher besteht weder ein persönlicher Nutzen noch ein zusätzliches medizinisches Risiko für die Studienteilnehmer. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgt durch die Nuklearmedizin und Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie. Für die wissenschaftliche Auswertung der Ergebnisse müssen probenassoziierte und klinische Daten von Studienteilnehmern erhoben und pseudonymisiert gespeichert werden. Die Erhebung und Speicherung erfolgt in Übereinstimmung mit den rechtlichen Datenschutzbestimmungen, den Voten der zuständigen Ethikkommissionen, der ärztlichen Schweigepflicht und nach Einverständniserklärung des Patienten/ der Patientin. Eventuell gewonnene Erkenntnisse, die (i) für den Patienten/ die Patientin einen Zusatzbefund, bezogen auf Prognose und Verlauf der Erkrankung, darstellen oder (ii) nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehen, aber von gesundheitlicher Relevanz sind, werden dem Patienten/ der Patientin auf Wunsch und nach erfolgter Einverständniserklärung des Patienten/ der Patientin mitgeteilt. Neben den Spendergewebe werden keine Patienteninformationen an den Kooperationspartner CPO weiter gegeben. Der Versand der Spendergewebe erfolgt in anonymisierter Form.

#### **Einschlusskriterien**

- Männer und Frauen (keine spezifische Geschlechterverteilung geplant)
- Alter:  $\geq 18$  /  $< 80$  Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- Elektiver klinisch indizierter operativer Eingriff
- Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. klinisch hochgradiger V.a. differenziertes Schilddrüsenkarzinom
- Unterschriebene Einwilligungserklärung

## **Ausschlusskriterien**

- Bekannte HIV-, HBV- oder HCV-Infektion

## **5. Untersuchungen am Studienteilnehmer**

Für die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt müssen bei den Gewebespendern keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt werden. Die für die Definition der Ausschlusskriterien erforderlichen Serumuntersuchungen erfolgen in der Nuklearmedizin und Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie routinemäßig vor jeder Operation und nachfolgend im Rahmen der weiteren Behandlung/ Nachsorge durch die Nuklearmedizin.

## **6. Patientenaufklärung**

Nachdem festgestellt wurde, dass ein Patient für das vorliegende Forschungsprojekt in Betracht kommt, wird ihm durch den behandelnden Arzt die Möglichkeit der Teilnahme erläutert. Die schriftliche Einwilligung des Patienten wird erst eingeholt nach entsprechender Information und ausführlicher Aufklärung.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen diesem Antrag bei. Die Aufklärung erfolgt mündlich und schriftlich. Die Aufklärungsunterlagen werden entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen in der Krankenakte abgeheftet.

## **7. Statistische Methoden**

Es ist geplant, insgesamt 80 Patienten in diese Studie einzuschließen. Der Einschluss erfolgt nach einem zweistufigen Design. In Teilstudie 1 der Methodenetablierung und -optimierung sollen zunächst 10 Patienten eingeschlossen werden (darunter 3 PTC und 3 FTC) bei technischen Schwierigkeiten soll die Patientenzahl auf 20 erhöht werden. Wenn nach Einschluss der 20 Patienten ein Anwachsen von weniger als 30 % (additiv) beobachtet wird, wird die Studie abgebrochen. Teilstudie 2 wird erst nach erfolgreichem Abschluss der Teilstudie 1 (Anwachsen > 30 %) durchgeführt. In die Teilstudie 2 sollen weitere 60 Patienten eingeschlossen werden.

Die Anzahl der Studienteilnehmer ist ausreichend für eine explorative Studie dieser Art. Die Abschätzung der Stichprobengröße basiert nicht auf einer formalen statistischen Berechnung. Durch die Teilnahme an dem Forschungsprojekt besteht kein zusätzliches Risiko für die Patienten. Dennoch sollte die Zahl der Probanden aus ethischen Gründen so gering wie möglich gehalten werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer wurde gewählt, um eine gesicherte statistische Auswertung gewährleisten und die Studienziele erreichen zu können.

Es erfolgt eine deskriptive Auswertung der erhobenen Studiendaten. In Teilstudie 1 der Methodenetablierung und -optimierung wird das Zellanwachsen in den verschiedenen Kulturen analysiert und in Erfolg und Misserfolg unterschieden. Dabei wird die allgemeine und Tumorart-spezifische (Klassifizierung nach WHO) Erfolgsrate in Prozent bestimmt. In Teilstudie 2 wird der Einfluss verschiedener Pharmaka auf die Zellteilung bzw. –Vitalität und Regulation der NIS-Expression und –Funktion (d.h. RI-Aufnahmerate) untersucht. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse werden mit dem klinischen Verlauf, den molekularpathologischen Tumorcharakteristika sowie den histologischen Befunden korreliert. Die statistische Auswertung erfolgt in SPSS.

## **8. Überwachung und Abbruch der Studie**

Dieses Forschungsprojekt wird abgebrochen, wenn innerhalb der Teilstudie 1 anhand von N=10 (ggf. +10) entnommenen Gewebeproben ein Zellanwachsen in den verschiedenen Kulturen von weniger als 30 % (additiv) erzielt wird.

## **9. Aufwandsentschädigung für Patienten und Probanden**

Die Gewebespenden erhalten keine Aufwandsentschädigung.

## **10. Publikationen**

Die Forschungsergebnisse werden projektspezifisch entsprechend den Vorgaben für Gute Wissenschaftliche Praxis der DFG publiziert.

## **11. Literatur**

Amelian A, Wasilewska K, Megias D, Winnicka K. Application of standard cell cultures and 3D in vitro tissue models as an effective tool in drug design and development. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(5):861-870. doi: 10.1016/j.pharep.2017.03.014.

Boehnke K, Iversen PW, Schumacher D, Lallena MJ, Haro R, Amat J, Haybaeck J, Liebs S, Lange M, Schäfer R, Regenbrecht CR, Reinhard C, Velasco JA. Assay Establishment and Validation of a High-Throughput Screening Platform for Three-Dimensional Patient-Derived Colon Cancer Organoid Cultures. *J Biomol Screen.* 2016; 21(9):931-41. doi: 10.1177/1087057116650965.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319–28.

Carvalho MR, Lima D, Reis RL, Oliveira JM, Correlo VM. Anti-Cancer Drug Validation: the Contribution of Tissue Engineered Models. *Stem Cell Rev.* 2017; 13(3):347-363.

Ceresini G, Corcione L, Michiara M, Sqargi P, Teresi G, Gilli A, Usberti E, Silini E, Ceda GP. Thyroid cancer incidence by histological type and related variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer* 2012; 118: 5473–80.

Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2892-2899.

Fallahi P, Mazzi V, Vita R, Ferrari SM, Materazzi G, Galleri D, Benvenga S, Miccoli P, Antonelli A. New therapies for dedifferentiated papillary thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2015, 16(3):6153-82. doi: 10.3390/ijms16036153.

Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol Ther.* 2009, 123(1):117-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.013.

Fecher D, Hofmann E, Buck A, Bundschuh R, Nietzer S, Dandekar G, Walles T, Walles H, Lückerrath K, Steinke M. Human Organotypic Lung Tumor Models: Suitable For Preclinical 18F-FDG PET-Imaging. *PLoS One* 11(8), doi: 10.1371/journal.pone.0160282.

Gaebler M, Silvestri A, Haybaeck J, Reichardt P, Lowery CD, Stamcatò LF, Zybarth G, Regenbrecht CRA. Three-Dimensional Patient-Derived In Vitro Sarcoma Models: Promising Tools for Improving Clinical Tumor Management. *Front Oncol.* 2017; 7:203.

Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Domínguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013, 368(7):623-32. doi: 10.1056/NEJMoa1209288.

- Kreissl MC, Fassnacht M, Mueller SP. Systemic treatment of advanced differentiated and medullary thyroid cancer. Overview and practical aspects. *Nuklearmedizin*. 2015;54(3):88-93.
- Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007, 13(4):1341-9.
- Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol*. 2008, Suppl 2:S37-43. doi: 10.1038/modpathol.2008.10.
- Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(26):452-8.
- Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009; 69: 4885–93.
- Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (eds.). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe Berlin, 2015; ISBN: 978-389606228-4, DOI: 10.17886/rkipubl.2015.004.
- Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res*. 2015 ;21(5):1028-35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621–30.
- Steinke M, Gross R, Walles H, Gangnus R, Schütze K, Walles T. An engineered 3D human airway mucosa model based on an SIS scaffold. *Biomater* 2014; 35:7355-7362.
- Stratmann AT, Fecher D, Wangorsch G, Göttlich C, Walles T, Walles H, Dandekar T, Dandekar G, Nietzer SL. Establishment of a human 3D lung cancer model based on a biological tissue matrix combined with a Boolean in silico model. *Mol Oncol*. 2014; 8(2):351-65.
- van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010, 7(3):e1000245. doi: 10.1371/journal.pmed.1000245.
- Wang JY, Wilcoxon KM, Nomoto K, Wu S. Recent advances of MEK inhibitors and their clinical progress. *Curr Top Med Chem*. 2007, 7(14):1364-78.
- Welte Y, Davies C, Schäfer R, Regenbrecht CR. Patient derived cell culture and isolation of CD133<sup>+</sup> putative cancer stem cells from melanoma. *J Vis Exp*. 2013; 13;(73):e50200. doi: 10.3791/50200.
- Willhauck MJ, Schott M, Kreissl MC, Fassnacht M, Spitzweg C. Neue Therapieoptionen bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011; 136(22)1165-8.
- Yang K, Wang H, Liang Z, Liang J, Li F, Lin Y. BRAFV600E mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 675–9.



## Lebenslauf – Prof. Dr. med. Michael Kreißl

1. Name und Geburtsdatum:  
Michael Christoph Kreißl, geb. 18.02.1974
2. Aktuelle Position:  
Leiter der Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,  
Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg
3. Studium und wissenschaftliche Ausbildung:

|           |  |
|-----------|--|
| 1993-2000 | Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  |
| 1997      | United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step 1   |
| 2001      | United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step 2   |
| 1996-2003 | Medizinische Doktorarbeit an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin |
| 2002      | Approbation, Regierung von Unterfranken  |
| 2003-2005 | Postdoctoral Fellow at Dept. of Mol. & Medl. Pharmacology, David Geffen School of Medicine at UCLA, LA, USA        |
| 2007      | Facharzt für Nuklearmedizin  |
| 2008      | PET-Zertifizierung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin   |
| 2014      | Habilitation im Fach Nuklearmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg                                       |
| 2015      | Erteilung Lehrberechtigung („venia legendi“), Julius-Maximilians-Universität Würzburg                              |
| 2017      | W2-Professur Nuklearmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg   |
4. Beruflicher Werdegang:

|           |  |
|-----------|--|
| 2000-2002 | Arzt im Praktikum in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg         |
| 2002-2003 | Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| 2005-07   | Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| 2007-12   | Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg      |
| 2012-17   | Leitender Oberarzt in der Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Augsburg                                       |
5. Mitgliedschaften:
  - Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
  - Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
  - Sektion Schilddrüse der DGE (Beiratsmitglied)
  - AG Schilddrüse der DGN
  - Studiengruppe „Seltene Tumore der Schilddrüse“ (Mitbegründer)
  - European Association of Nuclear Medicine (EANM)
  - EORTC, Endocrine Tumor Group
  - ENETS
  - Deutsche Akademie für Mikrotherapie
  - Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
  - World Association of Radiopharmaceutical & Molecular Therapy (WARMTH)

6. Studienaktivitäten:

- 1996-1999 Doktorand, Comparison of the effectiveness of two differently dosed levothyroxine-iodide combinations in the therapy of the euthyroid diffuse goiter ", Sanofi-Synthelabo
- 2006-2008 Mitglied der Prüfgruppe (Subinvestigator), I-123-Iodmetomidat für Nebennierenrindenbildung, Universität Würzburg
- 2007-2010 Mitglied der Prüfgruppe (Subinvestigator), An International, Phase II, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of 2D6474 IZACTIMAJ versus placebo in subjects with unresectable locally advanced medullary thyroid cancer (ZACTIMA-Studie), AstraZeneca
- 2010-2012 Prüfer (Principle Investigator), An International, Phase II, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of 2D6474 IZACTIMAJ versus placebo in subjects with unresectable locally advanced medullary thyroid cancer (ZACTIMA-Studie), AstraZeneca
- 2009-2012 Mitglied der Prüfgruppe (Subinvestigator), Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer (Panthera-Study), Investigator initiated Trial (Univ. Tübingen)
- 2009-2010 Mitglied der Prüfgruppe (Subinvestigator), An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer", Exelixis
- 2011-2012 Prüfer (Principle Investigator), An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer", Exelixis
- 2010 Mitglied der Prüfgruppe (Subinvestigator), Nexavar® Versus Placebo in Locally Advance RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer, Bayer Healthcare
- 2011-2012 Prüfer (Principle Investigator), Study to evaluate the dose, safety and effectiveness of modified release recombinant human thyroid stimulating hormone (MRrhTSH) when used in conjunction with radioiodine for the treatment of multinodular goiter, Genzyme
- 2011-2012 Prüfer (Principle Investigator) und Leiter der klinischen Prüfung (LKP), A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib, AstraZeneca
- 2011-2012 Prüfer (Principle Investigator) und Leiter der klinischen Prüfung (LKP), A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of E7080 in <sup>131</sup>I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer, Eisai Medical
- 2013 Prüfer (Principle Investigator) und Leiter der klinischen Prüfung (LKP), A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in patients with Differentiated Thyroid Cancer
- 2013 Prüfer (Principle Investigator) und Leiter der klinischen Prüfung (LKP), European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in RET

Mutation Negative and RET Mutation Positive Patients with Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC)

2015 Prüfer (Principle Investigator) und Leiter der klinischen Prüfung (LKP), RIFTOS MKI - Radioactive Iodine reFractory asymptomatic patients in differentiated Thyroid cancer - an Observational Study to assess the use of MultiKinase Inhibitors

seit 2017 Leiter bzw. PI verschiedener Studien an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin (Informationen der Ethikkommission vorliegend)