

# Pathologisches Institut

## Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

### Adresse

Krankenhausstraße 8-10  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
www.pathologie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann  
Tel.: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
arndt.hartmann@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- diagnostische Molekularpathologie
- experimentelle Tumorphathologie – gastrointestinale Tumore
- Mammakarzinom und gynäkologische Tumore
- Tumore des Kopf-Hals-Bereiches
- klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren
- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 5  
Beschäftigte: 102  
• Ärzte: 18  
• Wissenschaftler: 8  
(davon drittmittelfinanziert: 3)  
• Promovierende: 20

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

Histopathologie mit Spezialisierungen in

- Mammopathologie
- Gynäkopathologie
- Urogenitalpathologie
- Kopf-Hals-Pathologie
- Weichteilpathologie
- Molekularpathologie

### Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit am Pathologischen Institut liegt in der Identifizierung molekularer Veränderungen in unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Dabei werden in unterschiedlichen Arbeitsgruppen gastrointestinale Tumoren, Mammakarzinome und gynäkologische Tumoren, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, urologische Tumoren und Sarkome untersucht, sowohl nach diagnostischen Markern als auch nach neuen Therapietargets. Ziel ist es, die neu identifizierten genetischen Veränderungen in die diagnostische Molekularpathologie zu integrieren. Ein zusätzlicher Schwerpunkt liegt in der weiteren Charakterisierung von Immun- und Entzündungsreaktionen und deren Bedeutung in der Tumorentstehung und in der Prädiktion des Ansprechens auf neue Immuntherapien.

### Diagnostische Molekularpathologie

PI: Prof. Dr. F. Haller, PD Dr. E.A. Moskalev, Dr. L. Tögel, Dr. C. Schubart, Prof. Dr. R. Stöhr  
Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und funktionelle Validierung neuer diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekularer Marker am Tumorgewebe, wobei sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen erforscht werden. Die erfolgreiche Etablierung und Anwendung der moderneren Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next-Generation-Sequenzierung, NGS) ermöglichte in den vergangenen Jahren die Identifizierung neuer und bisher unbekannter Tumorauslösender Ereignisse in verschiedenen Tumoren der Weichteile und der Speicheldrüsen. Durch die Sequenzierung von kompletten Tumor-Genomen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) konnten so z. B. rekurrende Translokationen in Azinuszellkarzinomen der Speicheldrüse als diagnostisch relevante, onkogene Ereignisse identifiziert werden. Eine weitere Anwendung des NGS in der Arbeitsgruppe ist die Sequenzierung großer Panels von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen an Lungenkarzinomen, Weichteiltumoren, urologischen Tumoren und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Ausgehend von den Sequenzierungsergebnissen im Tumorgewebe werden diese genetischen und epigenetischen Veränderungen in der Arbeitsgruppe auch funktionell im Zellkultursystem abgebildet und genauer charakterisiert, so dass mittel- und langfristig auch therapeutische Optionen aus den beobachteten Veränderungen entwickelt werden können. Eine Schnittstelle der Forschungstätigkeit der Diagnostischen Molekularpathologie zur Krankenversorgung ist die Etablierung neuer molekular-pathologischer Testverfahren wie zum Beispiel der Bestimmung komplexer genomischer Signaturen wie der Homologe Rekombinations Defizienz (HRD) oder der Tumormutationslast (TMB) und deren Überführung in die molekular-pathologische Routine-diagnostik. Die Arbeitsgruppe ist Ansprechpartner für das Molekulare Tumorboard des CCC-EMN Erlangen, welches 2016 als Forschungsprojekt begonnen wurde und seit 2018 erfolgreich in die Routinediagnostik überführt wurde. Inzwischen wurde das Tumorgewebe von nahezu 600 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mittels eines 170 Gene umfassenden NGS-Panels analysiert. Das Ziel des Molekularen Tumorboards ist es, Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine umfassende molekular-pathologische Analyse und interdisziplinäre Beratung zur Suche nach therapeutisch adressierbaren genetischen Veränderungen zu ermöglichen.

### Experimentelle Tumorphathologie – gastrointestinale Tumore

PI: Prof. Dr. R. Schneider-Stock, PD Dr. K. Erlenbach-Wünsch, Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy

Ein wesentlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der molekularen und biochemischen Charakterisierung von genetisch und epigenetisch bedingten Veränderungen bei der Entstehung und Progression kolorektaler Tumoren. Ziel ist es, neue valide Biomarker zu identifizieren, die eine Tumortransformation in der kolorektalen Karzinogenese anzeigen und somit mögliche neue Targets für eine therapeutische Anwendung darstellen. Dabei interessieren uns vor allem die Tumordinvasionsfront und damit die Regulationsmechanismen der EMT und Krebsstammzelle im Zusammenhang mit Invasion und Metastasierung. Für den translationalen Ansatz zur immunhistochemischen Verifizierung potentieller Biomarker stehen diverse Gewebemikroarrays zur Verfügung, die über die Digitalisierung der Schnittpräparate z.T. schon automatisiert ausgewertet werden. Ein breites Spektrum von funktionellen Assays in 2D und 3D, Patienten abgeleitete 3D-Organoidkulturen, Ko-Kulturen von Tumorzellen mit Immunzellen sowie CRISPR-Ko-Zelllinien sind etabliert. Der Chorioallantoismembran-Assay wird als alternatives in vivo Testmodell verwendet. Neue konditionale Mausstämmen wurden generiert. Seit vielen Jahren beschäftigen wir uns erfolgreich mit der Testung der Wirksamkeit von neuen pflanzlichen Inhaltsstoffen auf das Überleben von kolorektalen Tumorzellen vor allem in Kombinationbehandlung mit klinisch erprobten Zytostatika.

### Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. R. Erber  
Ein weiterer Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Aufdeckung molekularbiologischer Veränderungen des Mammakarzinoms und gynäkologischer Tumoren. Beim Mammakarzinom ist das Ziel, molekulare prognostische und prädiktive Marker zu identifizieren, die in der klinisch-pathologischen Differentialdiagnose und therapeutischen Stratifizierung von Mammakarzinomen eingesetzt werden können. Dabei werden insbesondere die Tumorproben von großen multizentrischen Therapiestudien untersucht. Neben immunhistochemischen Untersuchungen kommen auch molekularpathologische Verfahren, wie Genexpressionsanalysen und Sequenzierung, zum Einsatz. Auch immunonkologische Aspekte werden berücksichtigt. Ein weiteres Forschungsgebiet stellen die gynäkologischen Tumore dar. Für Endometrium- und Ovarialkarzinome sollen molekularbiologische Eigenschaften untersucht werden, um u.a. potentielle Therapiestrategien zu identifizieren.

### Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches

PI: Prof. Dr. A. Agaimy, Prof. Dr. F. Haller  
Dieses Forschungsprojekt beschäftigt sich mit molekularen Veränderungen in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches in Kooperation mit der Hals-Nasen-

Ohren- sowie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik. Ziel ist einerseits die Erarbeitung einer molekularpathologischen und histopathologischen Klassifikation von Speicheldrüsentumoren mit niedrigem und hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie die Identifizierung von frühen molekularen Markern von dysplastischen Veränderungen als Tumorstufen im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

### **Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren**

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. R. Stöhr, PD Dr. C. Stöhr, PD Dr. S. Bertz, Dr. M. Eckstein, Dr. I. Polifka, Dr. V. Weyerer, PD Dr. F. Erlmeier, K Bende, Dr. Ferrazzi, M Angeloni  
Diese Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Grundlagen der Entstehung, Progression und verbesserten Subtypisierung bzw. Risikostratifizierung des Urothelkarzinoms der Harnblase und des oberen Harntraktes, des Prostatakarzinoms, des Nierenzellkarzinoms sowie des Plattenepithelkarzinoms des Penis. Hier bestehen enge Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Urologie, dem Virologischen Institut sowie mit zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Wesentliche Ziele sind die Identifizierung genomischer sowie epigenetischer Veränderungen im Urothelkarzinom der Harnblase bzw. in Nierentumoren, um neue diagnostische Marker zur Früherkennung sowie neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren. Darüber hinaus wird mittels Expressionsanalysen versucht, unterschiedliche Risikoprofile der Tumoren zu generieren, welche im klinischen Alltag bei einer Therapieentscheidung unterstützend sind.

Die Arbeitsgruppe ist eng in das multi-institutionale BRIDGE-Consortium eingebunden, dessen Hauptaufgabe die Charakterisierung und Einführung neuer therapeutischer Targets im Urothelkarzinom der Harnblase ist.

Spezielle Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind:

- histologische und molekulare Charakterisierung seltener Subtypen des Urothelkarzinoms
- histologische und molekulare Charakterisierung von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes im Rahmen eines von der EU geförderten multizentrischen TRANSCAN-Projektes
- Untersuchungen hinsichtlich therapeutisch relevanter Targets an speziellen Therapie-kollektiven nach adjuvanter Chemotherapie und multimodaler Therapie
- Untersuchungen von Progressionsfaktoren und initiiierenden Veränderungen an sogenannten „Mapping“-Harnblasen, bei denen das gesamte Urothel systematisch aufgearbeitet wird
- Untersuchung urothelialer Tumoren junger Patienten (Erkrankungsalter < 45 Jahre) hinsichtlich Entstehungsmechanismen und prädisponierender Faktoren
- histologische, immunhistochemische und molekulare Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen mit besonderem Fokus auf nicht-klarzellige Subtypen (Kooperation mit Prof. Dr. M. Schwab, Stuttgart; teilweise in Kooperation mit dem Deutschen Netzwerk Nierenzell-tumoren).
- Charakterisierung von Immunzellinfiltraten und Tumormetabolismus von Nierenzellkarzinomen (Kooperation mit Prof. Dr. B. Seliger, Halle)
- Identifizierung von molekularen Risikofaktoren sowie prognostisch-relevanten Alterationen beim Plattenepithelkarzinom des Penis

- Digitale Pathologie und AI zur Entwicklung von diagnostischen und prädiktiven Algorithmen

### **Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen**

PI: Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann

Dieser Forschungsschwerpunkt fokussiert sich vor allem auf die Charakterisierung immunologischer Wechselwirkungen verschiedener Tumore (im Besonderen: Kolonkarzinom, Barrett-Karzinom des Ösophagus, muskelinvasives Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches) mit deren immunologischem Microenvironment. Es bestehen zahlreiche nationale und internationale Kooperationen. Im Speziellen stehen die Charakterisierung antitumoral aktiver Immunzellpopulationen sowie deren immun-suppressiven Gegenspieler im Fokus. Auf Basis der differentiell exprimierten Immunzellpopulationen und deren Aktivitätsstatus, der maßgeblich über Immuncheckpoints gesteuert wird, sollen so verschiedene Immunphänotypen identifiziert werden, die sowohl eine prognostische als auch eine prädiktive Bedeutung aufweisen. Ein weiterer wichtiger Fokus der Gruppe liegt auf der Etablierung und Harmonisierung zur prädiktiv-diagnostischen Erfassung von Immuncheckpoint-Protein-expression (im Speziellen PD-L1) und weiterer immunologischer Biomarker der nächsten Generation (z. B. digitalpathologisches Assessment von zytotoxischen Immuninfiltraten).

### **Lehre**

Das Pathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 und Q6.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, Worst TS, Weiß CA, Wirtz RM, Wach S, Stoehr R, Sikic D, Geppert Cl, Weyerer V, Bertz S, Breyer J, Otto W, Keck B, Burger M, Taubert H, Weichert W, Wullich B, Bolenz C, Hartmann A, Erlmeier F. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:234-243

Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A, Ishaque N, Lutsik P, Moskalev EA, Mueller SK, Bähr M, Woerner A, Kaiser B, Scherl C, Haderlein M, Kleinheinz K, Fietkau R, Iro H, Eils R, Hartmann A, Plass C, Wiemann S, Agaimy A. Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands. *Nat Commun*. 2019 Jan 21;10(1):368.

Fasching PA, Gass P, Häberle L, Volz B, Hein A, Hack CC, Lux MP, Jud SM, Hartmann A, Beckmann MW, Slamon DJ, Erber R. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019

Jun;175(3):617-625. doi: 10.1007/s10549-019-05198-9. Epub 2019 Mar 13

Pfannstiel C, Strissel PL, Chiappinelli KB, Sikic D, Wach S, Wirtz R, Wullweber A, Taubert H, Breyer J, Otto W, Worst T, Burger M, Wullich B, Bolenz C, Fuhrich N, Geppert Cl, Weyerer V, Stöhr R, Bertz S, Keck B, Erlmeier F, Erben P, Hartmann A, Strick R, Eckstein M The Tumor Immune Microenvironment Drives a Prognostic Relevance That Correlates with Bladder Cancer Subtypes *Cancer Immunol Res*. 2019; 7(6): 923-938.

Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, Wagner DC, Daher T, Stenzel P, Fernandez A, Hartmann A, Wand M, Roth W, Foersch S Deep Learning Predicts Molecular Subtype of Muscle-invasive Bladder Cancer from Conventional Histopathological Slides. *Eur Urol*. 2020; 78(2): 256-264.

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. F. Real, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid: Spanien

Prof. J. Galon, French National Institute of Health and Medical Research, Paris: Frankreich

# Institute of Pathology

## Chair of General Pathology and Pathological Anatomy

### Address

Krankenhausstraße 8-10  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
www.pathologie.uk-erlangen.de

### Director

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

### Contact

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann  
Phone: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
arndt.hartmann@uk-erlangen.de

### Research focus

- Diagnostic molecular pathology
- Experimental tumor pathology – gastrointestinal tumors
- Breast and gynecological tumors
- Tumors of the head and neck region
- Clinical and predictive molecular pathology of urogenital carcinomas
- Pathology of immune and inflammatory reactions

### Structure of the Chair

Professorships: 5

Personnel: 102

- Doctors (of Medicine): 18
- Scientists: 8 (thereof funded externally: 3)
- Graduate students: 20

### Clinical focus areas

Histopathology with specific expertise in

- Breast pathology
- Gynecological pathology
- Urogenital pathology
- Head and neck pathology
- Soft tissue pathology
- Molecular pathology

### Research

The main research focus of the Institute of Pathology is the identification of molecular alterations in different malignant tumors. In different research groups, gastrointestinal tumors, breast cancer, gynecological tumors, tumors of the head and neck region, urological tumors, and sarcomas are investigated for both, diagnostic markers and new therapeutic targets. The aim is the integration of the identified molecular alterations into diagnostic molecular pathology. An additional focus is the characterization of immune and inflammatory cell infiltration in tumors and the importance of this immune response for tumor development and response prediction to immunotherapy.

### Diagnostic molecular pathology

PI: Prof. Dr. F. Haller, PD Dr. E.A. Moskalev, Dr. L. Tögel, Dr. C. Schubart, Prof. Dr. R. Stöhr  
The aim of the group is the development and functional validation of novel genetic and

epigenetic markers with diagnostic, prognostic, or predictive impact in solid tumors. The successful establishment of next-generation sequencing technology enabled the group to identify novel key molecular events in different salivary gland tumors and soft tissue neoplasms. Whole genome sequencing in collaboration with the German Cancer Research Center identified recurrent translocations in acinic cell carcinomas of the salivary glands. Another focus of the group is the massive parallel sequencing of multi-gene panels in lung cancer, soft tissue tumors, cancer of the urogenital tract, and head and neck cancer to correlate the presence of mutations among distinct genetic pathways with specific histomorphological subtypes, clinical behavior, and therapy response. The functional characterization of novel genetic or epigenetic aberrations in cell culture systems is another aim to develop the basis for future therapeutic options. Since 2016 the interdisciplinary molecular tumor board has been successfully installed which aims to detect genetic aberrations in patients with advanced cancer that can be used as therapeutic targets. Since 2018, >600 patient samples presented in the molecular tumor board are analyzed in collaboration with the routine diagnostic molecular pathology group.

### Experimental tumor pathology – gastrointestinal tumors

PI: Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Dr. K. Erlenbach-Wünsch, Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy

The main focus of our group is the molecular and biochemical characterization of genetic and epigenetic alterations in initiation and progression of colorectal tumors. We aim at identifying new valid biomarkers for tumor transformation in colorectal carcinogenesis that could be of potential therapeutic interest. We are interested in tumor invasion front and thus in regulation of EMT and stemness to drive invasion and metastasis. For translation we are equipped with diverse tissue microarrays of CRC patients and immunostainings can be already digitally analyzed. A broad spectrum of 2D and 3D models, patient-derived 3D organoids, co-culture models of tumor cells and immune cells, and CRISPR-ko cell lines is established. The chorioallantoic membrane assay is used as an alternative in vivo test model. Novel experimental conditional ko mice were generated. Since many years we have been studying successfully the anti-cancer effects of novel plant-derived compounds for colorectal tumor cells especially in combination treatment with clinically used drugs.

### Breast and gynecological tumors

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. R. Erber

In collaboration with the Department of Gynecology and Obstetrics, we aim to analyze molecular-biological changes of breast cancer and gynecological tumors. Regarding breast cancer, identification of molecular prognostic

and predictive biomarkers that can be used in the clinical-pathological differential diagnosis and therapeutical stratification of malignant breast cancer is the main focus. Therefore, we predominantly investigate tumor probes included in large multicentric therapy studies. Besides immunohistochemistry, molecular-pathological techniques like gene expression analyses and sequencing are deployed. Furthermore, we consider immunoncological aspects. The second main focus of our working group includes investigation of molecular-biological features of malignant endometrial and ovarian cancer for potential therapy stratification, e.g. investigation of fumarate hydratase deficient uterine leiomyomas and mismatch repair deficient/microsatellite instable endometrial cancer.

### Tumors of the head and neck region

PI: Prof. Dr. A. Agaimy, Prof. Dr. F. Haller

We investigate the molecular changes in tumors of the head and neck region in cooperation with the Departments of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery and of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery. This research project has two objectives: One is to compile a molecular-pathological and histopathological classification of salivary gland tumors with low and high risk of relapse and progression, the second is to identify early molecular markers to identify dysplastic changes as tumor precursors in the mucosa of the head and neck region.

### Clinical and predictive molecular pathology of urogenital carcinomas

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. R. Stöhr, PD Dr. C. Stöhr, PD Dr. S. Bertz, Dr. M. Eckstein, Dr. I. Polifka, Dr. V. Weyerer, Dr. E. Erlmeier, K. Bende, Dr. F. Ferrazzi, M. Angeloni  
The group investigates the basic molecular principles of the development, progression, and subtyping of urothelial carcinoma of the urinary bladder, prostate cancer, squamous cell carcinoma of the penis, and renal cell carcinoma. There is a close cooperation with the Department of Urology, the Institute of Clinical and Molecular Virology and with numerous national and international cooperation partners. The objective is the identification of genomic and epigenetic changes in urothelial carcinomas of the urinary bladder and kidney tumors to identify new markers for early diagnosis and new therapeutic target molecules. In addition, gene expression analyses are used to establish a risk stratification of the tumors that should support the finding of the ideal treatment option for a patient in daily clinical routine. Another focus of the groups' work is the molecular investigation of patients with early-onset disease. These analyses should clarify if tumors in young patients have distinct molecular developmental pathways as compared with tumors from aged patients. Moreover, molecular investigation of tumors from patients with early-onset disease could allow the identification of predisposing factors and disease-initiating events helping to

define individuals with high disease risk. In addition, the group is closely involved into the multi-institutional BRIDGE-Consortium, which main goal is the characterization and clinical implementation of new therapeutic targets for treatment of urothelial carcinoma of the bladder.

Selected main topics of the group are:

- Histologic and molecular characterization of rare subtypes of urothelial cancers
- Histologic and molecular characterization of urothelial cancers of the upper urinary tract in context of an EU-funded multi-institutional TRANSCAN project
- Identification of relevant therapeutic targets using retrospectively selected patient cohorts after adjuvant chemotherapy and multimodal therapies
- Identification of progression and disease initiating markers for bladder cancer using a whole-organ mapping approach on cystectomy specimens
- Analyses of urothelial tumors from patients with early-onset disease (<45 years of age) to identify disease initiating and predisposing factors
- Histologic, immunohistochemical and molecular characterization of renal cell carcinomas with focus on non-clear cell subtypes (cooperative project with Prof. Dr. M Schwab, Stuttgart, partly in cooperation with the German Network Renal Cell Carcinoma).
- Characterization of the immune cell infiltration and tumor cell metabolism of renal cell carcinoma (cooperative project with Prof. Dr. B. Seliger, Halle)
- Identification of molecular risk factors and prognostic relevant alterations of squamous cell carcinoma of the penis
- Digital pathology and development of diagnostic and predictive deep learning approaches

#### **Pathology of immune and inflammatory reactions**

PI: Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann

This group focusses on the characterization of immunological interactions of different tumors (in particular: colon carcinoma, Barrett's carcinoma of the esophagus, muscle invasive urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck) with their immunological microenvironment. There are numerous national and international cooperations. In particular, the characterization of antitumorally active immune cell populations and their immunosuppressive antagonists are the focus. Based on differentially expressed immune cell populations and their activity status, which is largely controlled by immune-checkpoints, different immunophenotypes should be identified which potentially harbor both, prognostic and a predictive significance. Another key topic is the establishment and harmonization of predictive diagnostic tools to predict immunotherapy response such as immuno-checkpoint protein expression (especially PD-L1) and other next generation immuno-oncological biomarkers (e.g. digital pathological assessment of cytotoxic immunocell-infiltrates).

#### **Teaching**

The Institute of Pathology is involved in the compulsory and elective curricular teaching of Medicine and Dentistry and of the degree

programs Molecular Medicine and Medical Process Management. Particularly noteworthy is the interdisciplinary teaching in the context of crosscutting subjects Q5 and Q6 together with the Departments of Obstetrics and Gynecology, Medicine 1, Urology, Surgery, Nuclear Medicine, and the Institute of Radiology. Bachelor's and Master's theses as well as MD and PhD theses are looked after.

#### **Selected publications**

Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, Worst TS, Weiß CA, Wirtz RM, Wach S, Stoehr R, Sikic D, Geppert CI, Weyerer V, Bertz S, Breyer J, Otto W, Keck B, Burger M, Taubert H, Weichert W, Wullich B, Bolenz C, Hartmann A, Erlmeier F. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:234-243

Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A, Ishaque N, Lutsik P, Moskalev EA, Mueller SK, Bähr M, Woerner A, Kaiser B, Scherl C, Haderlein M, Kleinheinz K, Fietkau R, Iro H, Eils R, Hartmann A, Plass C, Wiemann S, Agaimy A. Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands. *Nat Commun*. 2019 Jan 21;10(1):368.

Fasching PA, Gass P, Häberle L, Volz B, Hein A, Hack CC, Lux MP, Jud SM, Hartmann A, Beckmann MW, Slamon DJ, Erber R. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019 Jun;175(3):617-625. doi: 10.1007/s10549-019-05198-9.

Pfannstiel C, Strissel PL, Chiappinelli KB, Sikic D, Wach S, Wirtz R, Wullweber A, Taubert H, Breyer J, Otto W, Worst T, Burger M, Wullich B, Bolenz C, Fuhrich N, Geppert CI, Weyerer V, Stöhr R, Bertz S, Keck B, Erlmeier F, Erben P, Hartmann A, Strick R, Eckstein M. The Tumor Immune Microenvironment Drives a Prognostic Relevance That Correlates with Bladder Cancer Subtypes *Cancer Immunol Res*. 2019; 7(6): 923-938.

Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, Wagner DC, Daher T, Stenzel P, Fernandez A, Hartmann A, Wand M, Roth W, Foersch S. Deep Learning Predicts Molecular Subtype of Muscle-invasive Bladder Cancer from Conventional Histopathological Slides. *Eur Urol*. 2020; 78(2): 256-264.

#### **International cooperations**

Prof. F. Real, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid: Spain

Prof. J. Galon, French National Institute of Health and Medical Research, Paris: France