

## Institut für Pathologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/pathologie

### Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH liegen in vier Bereichen:

■ Hämatopathologie mit dem Schwerpunkt Pathologie des Knochenmarks: Im Institut für Pathologie befindet sich das deutschlandweit größte Knochenmarkregister mit Biopsiematerial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) sowie aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämieerkrankungen sowie zur Pathogenese und Prognose von Neoplasien des hämatopoetischen Systems, insbesondere der mit einer Knochenmarkfibrose einhergehenden neoplastischen Bildungsstörungen.

■ Mammopathologie: Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüber hinaus fungiert es als Konsiliarzentrum für ungewöhnliche und seltene Mammatumore. Ferner führt es im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche zur Bestimmung prädiktiver Marker beim Mammakarzinom durch.

■ Transplantationspathologie: Es werden mehrere erfolgreiche Protokollbiopsieprogramme durchgeführt und insbesondere zur Nephro- und Pneumopathologie translationelle Projekte zur Identifikation neuer Biomarker der Abstoßung und chronischen Transplantatorganopathie durchgeführt. Neben molekularen Untersuchungsverfahren werden hier auch innovative Verfahren zur digitalen Bildanalyse mit mathematischer Modulation und systembiologischem Ansatz eingesetzt und weiterentwickelt.

■ Molekularpathologie: Das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, Nanostring Expressionsanalysen, targeted next generation sequencing, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von "Tissue-Arrays".

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Klinische Studien Mammakarzinom

##### Hintergrund

Das Mammakarzinom ist mit jährlich >70.000 Neuerkrankungen die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Das Mammakarzinom ist keine einheitliche Erkrankung, sondern hinsichtlich Tumorbilologie und Prognose sehr heterogen. Seit den 1990ziger Jahren haben sich für die systemische Therapie mehrere neue Wirkstoffe, variantenreiche Kombinationen und unterschiedliche Verabfolgungsschemen etabliert. Der Trend zu individuell differenzierten, Risiko-adaptierten Therapien hält an, zumal bemerkenswerte klinische Erfolge zu verzeichnen sind. Die neuen Verfahren sind aber nur in Patienten-Subgruppen wirksam beziehungsweise nützlich. Im Kontext der Therapieplanung und Risikostratifizierung kommt der Tumorpathologie eine Schlüsselrolle zu. Für verschiedene klinisch und tumorbiologisch determinierte

Konstellationen sind prädiktive und prognostische Aussagen erforderlich. Ein Problem ist z.B. die Identifizierung von Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, die von einer zusätzlich zur antihormonellen Therapie verabfolgten adjuvanten Chemotherapie nicht profitieren.

### **Methodik**

Als zentrale Referenzpathologie führt das Institut zusammen mit klinischen Kooperationspartnern (Westdeutsche Studiengruppe, WSG) Therapiestudien mit insgesamt >10.000 Patientinnen durch [Tabelle 1]. Dabei liegen die klinisch-pathologischen Fragestellungen im Bereich der Risikostratifizierung und Prädiktion. Die im Institut angesiedelte zentrale Studien-bezogene Tumorbank stellt mit >15.000 Gewebeproben die Basis dieser wissenschaftlichen Arbeit dar. Alle Proben werden durch in der Mammopathologie erfahrenen Befunder ausgewertet und klassifiziert. Biomarker (ER, PR, HER2, Ki67 u.a.) werden nach standardisierten Methoden und teils unter Anwendung experimenteller Computer gestützter Bildanalyse-Systeme evaluiert. Die Ergebnisse werden, je nach Studie, teils in Echtzeit an die rekrutierenden Kliniken zurückgemeldet und beeinflussen Therapiewahl und Randomisierung. Außerdem ermöglicht die Studien-bezogene Tumorbank die Integration weiterführender molekularer Analysen, einschließlich 21-Genes Recurrence Score (RS) u.a. RNA- und DNA-basierte Tests.

### **Aktuelle Ergebnisse aus 2015**

Mit den aktuell publizierten 3-Jahres Überlebensdaten der WSG PlanB Studie wurden erstmals Ergebnisse veröffentlicht, die den klinischen Verlauf von Mammakarzinomen dokumentieren, deren Therapiewahl in Abhängigkeit des 21-Genes Recurrence Scores (RS) getroffen wurde. Die Ergebnisse belegen eine nur 2% Rezidivquote bei anti-hormoneller Monotherapie für HR+ Mammakarzinome mit  $RS \leq 11$  und leisten einen Beitrag nebenwirkungsreiche chemotherapeutische Behandlungen zu vermeiden. Interessanter Weise zeigen diese Daten aber auch, dass ein standardisiertes histologisches Grading und der zentralpathologisch erhobene Ki67 Proliferationsindex dem RS prognostisch ebenbürtig sind. Die Wertigkeit kostenintensiver Genexpressions-basierter Tests im Vergleich mit konventionellen Verfahren erscheint hierdurch in einem neuen Licht.

Anhand des Patientenkollektivs der WSG-AGO EC-Doc Studie konnte ein Ki67 Proliferationsindex von -20% als prädiktives Kriterium für den Nutzen einer Taxan-basierten Chemotherapie validiert werden. In Zusammenhang mit der WSG ADAPT Studie wurde eine Computer-gestützte Methode zur Quantifizierung des Ki67 Proliferationsindex evaluiert und weiterentwickelt. Außerdem konnte in Patientinnen, die im Rahmen der ADAPT Studie eine gegen HER2 gerichtete Monotherapie mit dem Wirkstoff T-DM1 erhielten, eine Beteiligung des Immunsystems an der therapeutischen Wirkung nachgewiesen werden.

### **Ausblick**

Drittmittelantrag „Endokrinen Resistenz im Mammakarzinom“ in 2016. Dafür stehen Gewebeproben mit durch präoperative anti-Hormontherapie belegter Hormon-Responsivität bzw. -Resistenz zur Verfügung (WSG ADAPT Studie).

■ Projektleitung: Christgen, M., PD Dr. med. PhD, Kreipe, H., Prof. Dr. med.; Kooperationspartner: Westdeutsche Studiengruppe, WSG; Förderung: wird in 2016 beantragt

	WSG-AGO EC-Doc	WSG PlanB	WSG ADAPT
NCI Trial Restistry ID	NCT02115204	NCT01049425	NCT01781338
Patientinnen Phase Rekrutierung Rekrutierungs Status	1950 III 2000-2005 geschlossen	3198 III 2009-2011 geschlossen	4936 II / III 2012 - aktuell laufend
zentrale klin. Fragestellungen	EFS bei Taxan-basierter versus Taxan-freier CTX	EFS bei HT +/- CTX Risikostratifizierung: 21-Gen RS im HR+ BC	EFS bei HT +/- CTX Risikostratifizierung: dynamischer Biomarkeränderung unter Induktionstherapie
zentrale patholog. Fragestellung	prädiktiver Wert Ki67 für CTX-Nutzen	Konkordanz der Risikostratifizierung: 21-Gen RS versus histopathologisches Grading und intrinsische Subtypisierung	prädiktiver Wert dynamischer Ki67 Änderung unter antihormoneller Induktionstherapie von luminalen Mammakarzinomen
Institutsbeitrag	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie TMA Konstruktion Retrospektive Biomarker	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie, Immunhistochemie, TMA retrospektive Biomarker	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie prospektive Biomarker TMA Konstruktion DNA, RNA Archiv retrospektive Biomarker
ausgewählte Publikationen aus 2015	Nitz <i>et al.</i> (2014) Annals. Oncol. 25:1551	Gluz <i>et al.</i> (2016) J Clin Oncol: In press	Müller <i>et al.</i> (2015) Sci Transl Med 7:315

Abb. 1:

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### ERA-Net EuroTransBio-8: Ein Datenbanksystem für die Hochdurchsatzkuratierung und Interpretation von somatischen DNA-Sequenzvarianten in der klinischen Onkologie

■ Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### Qualitätssicherung in der Diagnostik von Mammakarzinomen

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

### Prognostische Bedeutung von IDH1/2 Mutationen für Patienten mit malignen Astrozytomen nach primärer Behandlung durch eine Radiochemotherapie

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

### Nachweis der Expressionslevels von CD95L in Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe von Gliompatienten

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Apogenix GmbH

### Systems Immunology und Image Mining in der Translationalen Biomarkerforschung: Forschungskonsortium zur Systemmedizin - SYSIMIT. Koordination und Projektleitung des Teilprojektes 4 (Prognostischer Wert der entzündlichen Reaktion auf erblichen Brustkrebs mit Fokus auf lymphozytäre Lobulitis)

■ Projektleitung: Feuerhake, F. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: HZI Braunschweig, Universität Straßburg, Fa. Definiens, München, TU Dresden; Förderung: BMBF, Teilprojekt 4

### Entwicklung eines innovativen Lungenkarzinom Maus Modells, das die Interaktion des Tumors mit dem Stroma und dem Immunsystem modelliert (ILUMINATE)

■ Projektleitung: Feuerhake, F. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: RWTH Aachen, Fa. Oncotest; Förderung: BMBF

### Relevanz therapieorientierter Tiermodelle in der pulmonalen Hypertonie

■ Projektleitung: Mägel, Lavinia (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

### Prädiktive molekulare Charakterisierung humaner Lungentransplantate

■ Projektleitung: Jonigk, D. (PD Dr.), Länger, Fl. (Dr. med.); Förderung: DFG

### Infrastruktur und Betrieb Pathologieplattform

■ Projektleitung: Jonigk, D. (PD Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

### Entzündung und Fibrogenese in frühen Läsionen einer chronischen Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr.), Jonigk, D. (PD Dr.); Förderung: SFB 738/3, B09

### Cluster of Excellence REBIRTH-2: "Pathology of (Humanized) Animal Models - Human Pathology

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr., Dipl.-Stat.) (UK); Förderung: DFG

### Pathology of bone marrow in patients with IPSS low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality (del 5q), treated and monitored within a multicenter, single-arm, open-label phase II study of the safety of lenalidomide monotherapy and markers for disease progression (MDS-LE-MON-5)

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr., Dipl.-Stat.) (UK); Kooperationspartner: Celgene Corp.; Förderung: GMIHO

### Originalpublikationen

Aavik E, Lumivuori H, Leppänen O, Wirth T, Häkkinen SK, Bräsen JH, Beschoner U, Zeller T, Braspenning M, van Criekinge W, Mäkinen K, Yää-Herttua S. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a miRNA cluster. *Eur Heart J* 2015;36(16):993-1000

Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, Kramer MW, Grünwald V, Merseburger AS, Herrmann TR, Becker JU, Kreipe HH. Role of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization (FISH) in the diagnosis of spindle and round cell tumors of the kidney. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27(3):173-178

Akbas A, Tiede C, Lemound J, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Post-transplant lymphoproliferative disorders with naso- and oropharyngeal manifestation. *Transpl Int* 2015;28(11):1299-1307

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of DNA methylation at imprinted loci is a frequent event in hepatocellular carcinoma and identifies patients with shortened survival. *Clin Epigenetics* 2015;7:110

Avsar M, Jansson K, Sommer W, Kruse B, Thissen S, Dreckmann K, Knoefel AK, Salman J, Hafer C, Hecker J, Buechler G, Karstens JH, Jonigk D, Länger F, Kaever V, Falk CS, Hewicker-Trautwein M, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M, Warnecke G. Augmentation of Transient Donor Cell Chimerism and Alloantigen-Specific Regulation of Lung Transplants in Miniature Swine. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13629

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlue J, Hussein K, Debatin D, Karcher A, Andrusis M, Schirmacher P, Kreipe H. De novo CSF3R mutation associated with transformation of myeloproliferative

neoplasm to atypical CML. *Ann Hematol* 2015;94(7):1255-1256

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlue J, Mozer M, Stadler J, Trivai I, Alchalby H, Kröger N, Kreipe H. SRSF2 and U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are associated with JAK2 and MPL but not calreticulin mutation and may independently reoccur after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2015;29(1):253-255

Bartels S, Schipper E, Kreipe HH, Lehmann U. Comprehensive Molecular Profiling of Archival Bone Marrow Trepines Using a Commercially Available Leukemia Panel and Semiconductor-Based Targeted Resequencing. *PLoS One* 2015;10(7):e0133930

Behler F, Maus R, Bohling J, Knippenberg S, Kirchhoff G, Nagata M, Jonigk D, Izykowski N, Mägel L, Welte T, Yamasaki S, Maus UA. Macrophage-inducible C-type lectin Mincle-expressing dendritic cells contribute to control of splenic *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice. *Infect Immun* 2015;83(1):184-196

Beier F, Masouleh BK, Buesche G, Ventura Ferreira MS, Schneider RK, Ziegler P, Wilop S, Vankann L, Gattermann N, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze KS, Nolte F, Hofmann WK, Haase D, Kreipe H, Panse J, Blasco MA, Germing U, Brümmendorf TH. Telomere dynamics in patients with del (5q) MDS before and under treatment with lenalidomide. *Leuk Res* 2015;DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.003

Bertram A, Lovric S, Engel A, Beese M, Wyss K, Hertel B, Park JK, Becker JU, Kegel J, Haller H, Haubitz M, Kirsch T. Circulating ADAM17 Level Reflects Disease Activity in Proteinase-3 ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2860-2870

Campos B, Weisang S, Osswald F, Ali R, Sedlmeier G, Bageritz J, Mallm JP, Hartmann C, von Deimling A, Popanda O, Goidts V, Plass

- C, Unterberg A, Schmezer P, Burhenne J, Herold-Mende C. Retinoid resistance and multifaceted impairment of retinoic acid synthesis in glioblastoma. *Glia* 2015;63(10):1850-1859
- Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, Dunford AJ, Meredith DM, Thorner AR, Jordanova ES, Liu G, Feuerhake F, Ducar MD, Illerhaus G, Guseleitner D, Linden EA, Sun HH, Homer H, Aono M, Pinkus GS, Ligon AH, Ligon KL, Ferry JA, Freeman GJ, van Hummelen P, Golub TR, Getz G, Rodig SJ, de Jong D, Monti S, Shipp MA. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869-881
- Christgen M, von Ahsen S, Christgen H, Länger F, Kreipe H. The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer. *Hum Pathol* 2015;46(9):1341-1349
- Demtröder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Dis* 2015;DOI: 10.1111/codi.13130
- Derlin T, Büsche G, Kröger N. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for monitoring myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015;18(1):35-36
- Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Wözel F, Eltze E, Bettendorf O, Boegemann M, Semjonow A. Preoperative Serum Prostate-Specific Antigen Levels Vary According to the Topographical Distribution of Prostate Cancer in Prostatectomy Specimens. *Urology* 2015;86(4):798-804
- Erber R, Gluz O, Brünner N, Kreipe HH, Pelz E, Kates R, Bartels A, Huober J, Mohrmann S, Moustafa Z, Liedtke C, Möbus V, Augustin D, Thomssen C, Jänicke F, Kiechle M, Kuhn W, Nitz U, Harbeck N, Hartmann A. Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(2):279-288
- Feist H, Blöcker T, Rau G, Hussein K. Discordancy for Placental Massive Perivillous Fibrin Deposition and Fetal Growth in Dichorionic Twins after In Vitro Fertilization. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(5):405-409
- Feng T, Dzieran J, Gu X, Marhenke S, Vogel A, Machida K, Weiss TS, Rümmele P, Kollmar O, Hoffmann P, Graesser F, Allgayer H, Fabian J, Weng HL, Teufel A, Maass T, Meyer C, Lehmann U, Zhu C, Mertens PR, Gao CF, Dooley S, Meindl-Beinker NM. Smad7 regulates compensatory hepatocyte proliferation in damaged mouse liver and positively relates to better clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2015;128(11):761-774
- Fritzsching B, Zhou-Suckow Z, Trojanek JB, Schubert SC, Schatterny J, Hirtz S, Agrawal R, Muley T, Kahn N, Sticht C, Gunkel N, Welte T, Randell SH, Länger F, Schnabel P, Herth FJ, Mall MA. Hypoxic epithelial necrosis triggers neutrophilic inflammation via IL-1 receptor signaling in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):902-913
- Fuehner T, Clajus C, Fuge J, Jonigk D, Welte T, Haverich A, Greer M, Gottlieb J. Lung Transplantation after Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2015;90(3):243-250
- Geisenberger C, Mock A, Warta R, Rapp C, Schwager C, Korshunov A, Nied AK, Capper D, Brors B, Jungk C, Jones D, Collins VP, Ichimura K, Bäcklund LM, Schnabel E, Mittelbron M, Lahrman B, Zheng S, Verhaak RG, Grabe N, Pfister SM, Hartmann C, von Deimling A, Debus J, Unterberg A, Abdollahi A, Herold-Mende C. Molecular profiling of long-term survivors identifies a subgroup of glioblastoma characterized by chromosome 19/20 co-gain. *Acta Neuropathol* 2015;130(3):419-434
- Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B, Reymond MA, Tempfer CB. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res* 2015;35(4):2309-2314
- Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kröger N, Beelen D, Novotny J, Nerl C, Scheid C, Spiekermann K, Mayer J, Sayer HG, Falge C, Bunjes D, Döhner H, Ganser A, Schmidt-Wolf I, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Kuse R, Schmitz N, Wehmeier A, Th Fischer J, Ho AD, Wilhelm M, Goebeler ME, Lindemann HW, Bormann M, Hertenstein B, Schlimok G, Baerlocher GM, Aul C, Pfreundschuh M, Fabian M, Staib P, Edinger M, Schatz M, Fauser A, Arnold R, Kindler T, Wulf G, Rosselet A, Hellmann A, Schäfer E, Prümmer O, Schenk M, Hasford J, Heimpel H, Hossfeld DK, Kolb HJ, Büsche G, Haferlach C, Schnittger S, Müller MC, Reiter A, Berger U, Saussele S, Hochhaus A, Hehlmann R. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016;30(3):562-569
- Gronert Alvarez A, Fytily P, Suneetha PV, Kraft AR, Brauner C, Schluë J, Krech T, Lehner F, Meyer-Heithuis C, Jaeckel E, Klempnauer J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Comprehensive phenotyping of regulatory T cells after liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21(3):381-395
- Grossöhlichen M, Salcher R, Kreipe HH, Lenarz T, Maier H. The Codacs direct acoustic cochlear implant actuator: exploring alternative stimulation sites and their stimulation efficiency. *PLoS One* 2015;10(3):e0119601
- Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, Ivanyi P, Abbas M, Lehmann U, Koch A, Karch A, Zörner A, Gauler TC. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO). *Ann Oncol* 2015;26(3):561-567
- Hille-Betz U, Klapdor R, Henseler H, Soergel P, Länger F. Treatment of Giant Fibroadenoma in Young Women: Results after Tumor Excision without Reconstructive Surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):929-934
- Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W,

- Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51
- Hussein K, Stucki-Koch A, Alchalby H, Trivai I, Kröger N, Kreipe H. Cytokine expression pattern in bone marrow microenvironment after allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.12.006
- Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H, Feist H. Expression of Toll-Like Receptors in Chronic Histiocytic Intervillositis of the Placenta. *Fetal Pediatr Pathol* 2015;34(6):407-412
- Immenschuh S, Zilian E, Dämmrich ME, Schwarz A, Gwinner W, Becker JU, Blume CA. Indicators of treatment responsiveness to rituximab and plasmapheresis in antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2015;99(1):56-62
- Jonigk D, Izykowski N, Rische J, Braubach P, Kühnel M, Warnecke G, Lippmann T, Kreipe H, Haverich A, Welte T, Gottlieb J, Laenger F. Molecular Profiling in Lung Biopsies of Human Pulmonary Allografts to Predict Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Pathol* 2015;185(12):3178-3188
- Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, Goldschmidt I, Pfister ED, Baumann U. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2662-x
- Khalili-Harbi N, Herath N, Solass W, Giger-Pabst U, Dutreix M, Reymond MA. Pressurized intraluminal aerosol chemotherapy with Dbait in the distal esophagus of swine. *Endoscopy* 2016;48(2):184-187
- Kielgast F, Schmidt H, Braubach P, Winkelmann VE, Thompson KE, Frick M, Dietl P, Wittekindt OH. Glucocorticoids Regulate Tight Junction Permeability of Lung Epithelia by Modulating Claudin 8. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;DOI: 10.1165/rcmb.2015-0071OC
- Klapdor R, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localisation. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):590-596
- Kluba J, Linnenweber-Held S, Heim A, Ang AM, Raggub L, Broecker V, Becker JU, Schulz TF, Schwarz A, Ganzenmueller T. A rolling circle amplification screen for polyomaviruses other than BKPyV in renal transplant recipients confirms high prevalence of urinary JCPyV shedding. *Intervirolgy* 2015;58(2):88-94
- Knippenberg S, Ueberberg B, Maus R, Bohling J, Ding N, Tort Tarres M, Hoymann HG, Jonigk D, Izykowski N, Paton JC, Ogunniyi AD, Lindig S, Bauer M, Welte T, Seeger W, Guenther A, Sisson TH, Gaudie J, Kolb M, Maus UA. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax* 2015;70(7):636-646
- Koelsche C, Hovestadt V, Jones DT, Capper D, Sturm D, Sahn F, Schimpf D, Adeberg S, Böhmer K, Hagenlocher C, Mechttersheimer G, Kohlhof P, Mühleisen H, Beschoner R, Hartmann C, Braczynski AK, Mittelbronn M, Buslei R, Becker A, Grote A, Urbach H, Staszewski O, Prinz M, Hewer E, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE. Melanotic tumors of the nervous system are characterized by distinct mutational, chromosomal and epigenomic profiles. *Brain Pathol* 2015;25(2):202-208
- Kohlscheen S, Wintterle S, Schwarzer A, Kamp C, Brugman MH, Breuer DC, Büsche G, Baum C, Modlich U. Inhibition of Thrombopoietin/Mpl Signaling in Adult Hematopoiesis Identifies New Candidates for Hematopoietic Stem Cell Maintenance. *PLoS One* 2015;10(7):e0131866
- Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klitschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet* 2016;135(1):69-87
- Kvasnicka HM, Beham-Schmid C, Bob R, Dirnhöfer S, Hussein K, Kreipe H, Kremer M, Schmitt-Graeff A, Schwarz S, Thiele J, Werner M, Stein H. Problems and pitfalls in grading of bone marrow fibrosis, collagen deposition and osteosclerosis - a consensus based study. *Histopathology* 2015;DOI: 10.1111/his.12871
- Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, Savic S, Harbeck N, Nitz U, Gluz O, von Bergwelt-Baildon M, Kreipe H, Reddy S, Christgen M, Zippelius A. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med* 2015;7(315):315ra188
- Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J Gastrointest Surg* 2016;20(2):367-373
- Otte A, Rauprich F, von der Ohe J, Yang Y, Kommos F, Feuerhake F, Hillemanns P, Hass R. c-Met inhibitors attenuate tumor growth of small cell hypercalcemic ovarian carcinoma (SCCOHT) populations. *Oncotarget* 2015;6(31):31640-31658
- Otto GP, Grünwald B, Geis C, Kothe S, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, Ekaney M, Bockmeyer CL, Sossoford M, Busch M, Claus RA. Impact of antibiotic treatment intensity on long-term sepsis-associated kidney injury in a polymicrobial peritoneal contamination and infection model. *Nephron* 2015;129(2):137-142
- Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of 4DryField(R) PH as Adhesion Prevention Barrier Tested in an Optimized Adhesion Model in Rats. *Eur Surg Res* 2015;55(4):341-351
- Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. High reproducibility of adhesion formation in rat with meso-stitch approximation of injured cecum and abdominal wall. *Int J Med Sci* 2015;12(1):1-6
- Poehnert D, Abbas M, Maegel L, Sambale F, Lavrentieva A, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of the biological tolerability

- of the starch-based medical device 4DryField(R) PH in vitro and in vivo a rat model. *J Biomater Appl* 2015;30(4):463-471
- Potthoff A, Schettler A, Attia D, Schlue J, Schmitto JD, Fegbeutel C, Strüber M, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Gebel M, Schneider A. Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(12):1586-1594
- Rafikova O, Rafikov R, Meadows ML, Kangath A, Jonigk D, Black SM. The sexual dimorphism associated with pulmonary hypertension corresponds to a fibrotic phenotype. *Pulm Circ* 2015;5(1):184-197
- Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johanning K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294
- Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A, Hartmann C, Reijneveld JC, Wesseling P, Unterberg A, Platten M, Wick W, Herold-Mende C, Aldape K, von Deimling A. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):867-873
- Schildhorn C, Jacobi C, Weissbrodt A, Hermstedt C, Westhoff JH, Hömme M, Bhayadia R, Gretz N, Falk CS, Schmitt R, Brocker V, Kranzlin B, Melk A. Renal phenotype of young and old telomerase-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2015;150:65-73
- Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U, Steinemann D, Ripperger T, Göhring G, Thomay K, Rump A, Di Donato N, Suttrop M. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(8):1481-1484
- Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C. Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078
- Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräulke F, Lübbert M, Bug G, Schaffhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2015;DOI: 10.1038/leu.2015.340
- Schweitzer N, Soudah B, Gebel M, Manns MP, Boozari B. Gray scale and contrast-enhanced ultrasound imaging of malignant liver tumors of vascular origin. *United European Gastroenterol J* 2015;3(1):63-71
- Senft E, Lemound J, Stucki-Koch A, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 16, tumour protein 53 and epidermal growth factor receptor in salivary gland carcinomas is not associated with oncogenic virus infection. *Int J Oral Sci* 2015;7(1):18-22
- Sommer W, Knöfel AK, Izykowski N, Oldhafer F, Avsar M, Jonigk D, Warnecke G, Haverich A. Physical exercise reduces transplant arteriosclerosis in a mouse aorta transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):330-337
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Spalthoff S, Bredt M, Gellrich NC, Jehn P. A Rare Pathology: Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma of the Maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(1):219.e1-219.e10
- Stammler A, Hau T, Bhushan S, Meinhardt A, Jonigk D, Lippmann T, Pilatz A, Schneider-Hüther I, Middendorff R. Epididymitis: ascending infection restricted by segmental boundaries. *Hum Reprod* 2015;30(7):1557-1565
- Tillmanns J, Schneider M, Fraccarollo D, Schmitto JD, Länger F, Richter D, Bauersachs J, Samnick S. PET imaging of cardiac wound healing using a novel [68Ga]-labeled NGR probe in rat myocardial infarction. *Mol Imaging Biol* 2015;17(1):76-86
- Trivail I, Stubig T, Niebuhr B, Hussein K, Tsiftoglou A, Fehse B, Stocking C, Kröger N. CD133 marks a stem cell population that drives human primary myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(6):768-779
- van Agthoven T, Dorssers LC, Lehmann U, Kreipe H, Looijenga LH, Christgen M. Breast Cancer Anti-Estrogen Resistance 4 (BCAR4) Drives Proliferation of IPH-926 lobular Carcinoma Cells. *PLoS One* 2015;10(8):e0136845
- Watermann I, Schmitt B, Stellmacher F, Müller J, Gaber R, Kugler Ch, Reinmuth N, Huber RM, Thomas M, Zabel P, Rabe KF, Jonigk D, Warth A, Vollmer E, Reck M, Goldmann T. Improved diagnostics targeting c-MET in non-small cell lung cancer: expression, amplification and activation? *Diagn Pathol* 2015;10:130
- Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehrer V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Boström J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, Schlegel U, Radlwimmer B, Pietsch T, Loeffler M, von Deimling A, Binder H, Reifenberger G. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):679-693
- Zhang R, Bures M, Höffler HK, Jonigk D, Haverich A, Krüger M. In Vitro Lung Model Assessing the Efficacy of Surgical Sealants in Treating Alveolar Air Leaks. *J Invest Surg* 2015;28(6):323-327

### Übersichtsarbeiten

Christgen M, Derksen P. Lobular breast cancer: molecular basis, mouse and cellular models. *Breast Cancer Res* 2015;17:16

Hussein K, Brix A, Matin E, Jonigk D. Tutanchamun: Evidenzbasierte Paleopathologie vs. Fluch des Pharao. *Pathologie* 2015;36(2):186-192

Klapper W, Kreipe H. Diagnostische Molekularpathologie bei lymphatischen und myeloischen Neoplasien. *Pathologie* 2015;36(2):164-170

Kreipe HH. Zytopathologie in der Diagnostik hamatologischer Erkrankungen. *Pathologie* 2015;36(6):559-565

Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm* 2015;2015:670580

### Buchbeiträge, Monografien

Bartels S, Lehmann U. Analysis of Mutational Hotspots in Routinely Processed Bone Marrow Trepines by Pyrosequencing(R). In: *United States*; 2015. S. 103-114

Lehmann U. Quantitative Validation and Quality Control of Pyrosequencing(R) Assays. In: *United States*; 2015. S. 39-46

Lehmann U, Tost J. Pyrosequencing Technology. Preface. In: *United States*; 2015. S. v-vi

Roessler J, Lehmann U. Quantitative DNA Methylation Analysis by Pyrosequencing(R). In: *United States*; 2015. S. 175-188

### Abstracts

2015 wurden 25 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Cramer, Lara (Dr. med. dent.): Metaanalyse CT-untersuchter ägyptischer Mumien mit Schwerpunkt auf Zahn- und Kieferpathologien.

Eckhardt, Jan Sören (Dr. med.): Kritische retrospektive Analyse zur elektiven Anwendung des „Esophageal Tracheal Combitude“ als Mittel zur Sicherung der Atemwege bei Narkosen.

Engelhardt, Bianca-Maria (Dr. med.): Thrombospondin-1-Überexpression im Knochenmark der Primären Myelofibrose.

Karch, Inga (Dr. rer. nat.): Role of E-cadherin inactivation in the development of human invasive lobular breast cancer.

Könenkamp, Yvonne (Dr. med.): Proliferationsaktivität von BRCA1-assoziierten Mammakarzinomen.

Modde, Friedrich Karl Heinrich (Dr. med.): Die von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease ADAMTS13 und weitere gerinnungsrelevante Faktoren im glomerulären Gefäßbett bei thrombotischer Mikroangiopathie.

Salem, Johannes (Dr. med.): Aberrante Expression von Caspase 14 in Urothelkarzinomen der Harnblase.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kreipe, H. (Prof. Dr.): Fachkollegiat der DFG, Sektion 4, Mitglied im Beirat „Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft“. Gutachten für DFG, Deutsche Krebshilfe, Sander Stiftung, Blood, Leukemia, Haematologica, Cancer Research, J. Clinical Pathology, Virchows Archiv, Expert Review Haematology, Histopathology, Human Pathology.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr.): Für Förderorganisationen: Cancer Research UK; Für Journals: *Br J Cancer*, *Cancer Res*, *Clin Epigenet*, *DNA Cell Biol*, *Epigenetics*, *Epigenomics*, *Exp Rev Mol Diagn*, *Int J Cancer*, *Oncotarget*, *PLoS Genetics* u.a.

Hussein, K. (PD Dr.): Tätigkeit als Gutachter: *American Journal of Nephrology*, *Clinical Medicine Insights Blood Disorders*, *Virchows Archiv*, Tätigkeit als Gutachter in einer Forschungsinstitution: *Leukemia and Lymphoma Research Fund*, Irland.

Hartmann, C. (Prof. Dr.): Autor für die WHO Klassifikation der Hirntumore 2016; Gutachter für die französische Agence Nationale de la Recherche; Editor für: *Acta Neuropathologica Communication*, *Neurooncology*; Gutachter für: *Virchows Archiv*, *Acta Neuropathologica*, *Neurooncology*, *Neuropathology and applied Neurology*, *PLoS ONE*.

Büsche, G. (PD Dr., Dipl.Stat.) (UK): Tätigkeit als Gutachter (Referenzpathologe) für Therapiestudien der Deutschen CML Studiengruppe und der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen MDS Studiengruppe; Tätigkeit als Gutachter für: *Blood*, *Leukemia*, *Oncotarget*, *Ann Haematol* u.a.