

Die Pathologie

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologinnen und Pathologen

www.pathology-congress.de

Motiv: © adobestock/okX-Poster

Main topics:
+ Rare diseases
+ New technologies
+ Digitization
+ Young talents

EXPECT THE
EXTRA
ORDINARY

108TH ANNUAL MEETING
OF THE GERMAN SOCIETY
OF PATHOLOGY

Leipzig,
Germany
June 12-14
2025

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN :UMG

Die Pathologie

Verhandlungen 2025
der Deutschen Gesellschaft
für Pathologie e.V.

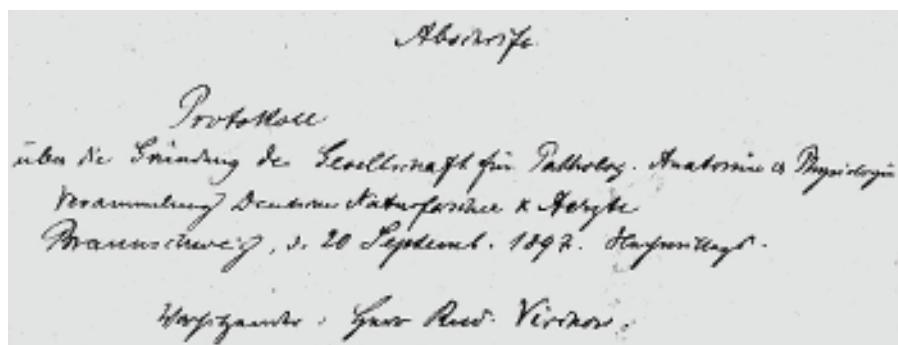
Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Tagung	Jahr	Vorsitzende/r ^a	Schriftführung/ Stellv. Vorsitzende/r ^a	Tagungspräsident/-in ^b	Tagungsort
Konstituierende Versammlung					
	1897	R. Virchow	E. Ponfick		Braunschweig
1	1898	R. Virchow	E. Ponfick		Düsseldorf
2	1899	R. Virchow	E. Ponfick		München
3	1900	R. Virchow	E. Ponfick		Aachen
4	1901	R. Virchow	E. Ponfick		Hamburg
5	1902	F.v. Recklinghausen (Stellv.)	E. Ponfick		Karlsbad
6	1903	J. Orth	E. Ponfick		Kassel
7	1904	E. Ponfick	G. Schmorl		Berlin
8	1905	E. Ponfick	G. Schmorl		Breslau
9	1906	H. Chiari	G. Schmorl		Meran
10	1907	F. Marchand	G. Schmorl		Stuttgart
11	1908	P.v. Baumgarten	G. Schmorl		Dresden
12	1909	A. Heller	G. Schmorl		Kiel
13	1910	A. Weichselbaum	G. Schmorl		Leipzig
14	1911	G. Hauser	G. Schmorl		Erlangen
15	1912	R. Paltauf	G. Schmorl		Strassburg
16	1913	E. Fraenkel	G. Schmorl		Marburg
17	1914	L. Aschoff	G. Schmorl		München
Kriegstagung					
	1921	G. Schmorl	M. Simmonds		Jena
19	1923	M.B. Schmidt	G. Schmorl		Göttingen
20	1925	M. Askanazy	G. Schmorl		Würzburg
21	1926	P. Ernst	G. Schmorl		Freiburg/Brsg.
22	1927	O. Lubarsch	G. Schmorl		Danzig
23	1928	C. Sternberg	G. Schmorl		Wiesbaden
24	1929	M. Borst	G. Schmorl		Wien
25	1930	R. Rössle	G. Schmorl		Berlin
26	1931	W. Hueck	G. Schmorl		München
27	1934	W. Hueck (Stellv.)	G.B. Gruber		Rostock
28	1935	A. Dietrich	G.B. Gruber		Giessen
29	1936	B. Fischer-Wasels	G.B. Gruber		Breslau
30	1937	H. Beitzke	G.B. Gruber		Frankfurt/M.
31	1938	Th. Fahr	G.B. Gruber		Stuttgart/Tübingen
Kriegstagung					
	1944	W. Fischer			Breslau
32	1948	A. Lauche	G.B. Gruber		Dortmund
33	1949	A. Lauche	E. Randerath		Kiel
34	1950	A. Lauche	E. Randerath		Wiesbaden
35	1951	G.B. Gruber	E. Randerath		Hannover
36	1952	G. Domagk	E. Randerath		Freiburg/Brsg.
37	1953	C. Froboese	E. Randerath		Marburg
38	1954	C. Froboese (Stellv.)	C. Krauspe		Hamburg
39	1955	E. Letterer	C. Krauspe		Zürich
40	1956	M. Nordmann	C. Krauspe		Düsseldorf
41	1957	A.v. Albertini	C. Krauspe		Bad Nauheim
42	1958	F. Büchner	C. Krauspe		Wien
43	1959	W. di Biasi	C. Krauspe		Mannheim
44	1960	E. Randerath	C. Krauspe		München
45	1961	A. Werthmann	C. Krauspe		Münster/W.
46	1962	A. Terbrüggen	C. Krauspe		Dortmund
47	1963	C. Krauspe	W. Giese		Basel
48	1964	H. Hamperl	W. Giese		Salzburg
49	1965	E. Uehlinger	W. Giese		Saarbrücken
50	1966	W. Büngeler	W. Giese		Heidelberg
51	1967	F. Boemke	W. Giese		Göttingen
52	1968	W. Giese	G. Seifert		Würzburg
53	1969	E. Müller	G. Seifert		Mainz
54	1970	H. Meessen	G. Seifert		Berlin
55	1971	H. Bredt	G. Seifert		Nürnberg
56	1972	W. Doerr	G. Seifert		Graz
57	1973	G. Liebegott	G. Seifert		Karlsruhe
58	1974	M. Ratzenhofer	G. Seifert		Interlaken
59	1975	W. Selberg	G. Dhom		Kiel
60	1976	H.-W. Altmann	G. Dhom		Freiburg/Brsg.
61	1977	Chr. Hedinger	G. Dhom		Erlangen

Tagung	Jahr	Vorsitzende/r ^a	Schriftführung/ Stellv. Vorsitzende/r ^a	Tagungspräsident/-in ^b	Tagungsort
62	1978	W. Sandritter	G. Dhom		Wien
63	1979	E. Grundmann	G. Dhom		Stuttgart
64	1980	H. Cain	G. Dhom		Bremen
65	1981	M. Eder	G. Dhom		Innsbruck
66	1982	J.H. Holzner	K. Hübner		Göttingen
67	1983	K. Lennert	K. Hübner		Luzern
68	1984	G. Dhom	K. Hübner		Berlin
69	1985	R. Bässler	K. Hübner		Köln
70	1986	G. Seifert	K. Hübner		Heidelberg
71	1987	V. Becker	K. Hübner		Salzburg
72	1988	J. Kracht	K. Hübner		Hannover
73	1989	W. Thoenes	K. Hübner		Koblenz
74	1990	A. Georgii	U. Löhrs		Aachen
75	1991	K. Hübner	U. Löhrs		Friedrichshafen
76	1992	R. Fischer	U. Löhrs		Graz
77	1993	B. Helpap	G. Klöppel		Würzburg
78	1994	H. Denk	G. Klöppel		Zürich
79	1995	U. Pfeifer	G. Klöppel		Hamburg
80	1996	H.K. Müller-Hermelink	G. Klöppel		Dresden
81	1997	Ph.U. Heitz	G. Klöppel		Berlin
82	1998	D. Katenkamp	G. Klöppel		Kassel
83	1999	M. Stolte	T. Kirchner		Jena
84	2000	H. Höfler	T. Kirchner		Kiel
85	2001	H. Nizze	T. Kirchner		Münster
86	2002	G. Klöppel	T. Kirchner		Wien
87	2003	H. Stein	T. Kirchner		Bamberg
88	2004	G. Mikuz	H.H. Kreipe		Rostock
89	2005	H.E. Gabbert	H.H. Kreipe		Wuppertal
90	2006	F. Hofstädter	H.H. Kreipe		Berlin
91	2007	T. Kirchner	H.H. Kreipe		Magdeburg
92	2008	M. Dietel	H.H. Kreipe		Berlin
93	2009	M. Dietel	H. Moch	D. Kerjaschki	Freiburg i.Br.
94	2010	M. Dietel	H. Moch	H.H. Kreipe	Berlin
95	2011	M. Dietel	H. Moch	C. Wittekind	Leipzig
96	2012	M. Dietel	H. Moch	G. Baretton	Berlin
97	2013	P. Schirmacher	H. Moch	P. Schirmacher	Heidelberg
98	2014	P. Schirmacher	H. Moch	A. Roessner	Berlin
99	2015	P. Schirmacher	H. Moch	M.L. Hansmann	Frankfurt a. M.
100	2016	P. Schirmacher	H. Moch	R. Knüchel-Clarke	Berlin
101	2017	P. Schirmacher	H. Moch	A. Hartmann	Erlangen
102	2018	P. Schirmacher	C. Röcken	C. Röcken	Berlin
103	2019	G. Baretton	C. Röcken	K.W. Schmid	Frankfurt a. M.
104	2020	G. Baretton	C. Röcken	P. Möller	online
	2021	G. Baretton	C. Röcken	G. Baretton	online (ViPa)
105	2022	G. Baretton	C. Röcken	E. Wardelmann	Münster
106	2023	G. Baretton	C. Röcken	F. Fend	Leipzig
107	2024	C. Röcken	E. Wardelmann	W. Weichert	München
108	2025	C. Röcken	E. Wardelmann	P. Ströbel	Leipzig

^aBei einem Wechsel der Vorstände werden an dieser Stelle immer die Amtsträger*innen ausgewiesen, die im genannten Jahr von der Mitgliederversammlung der DGP neu gewählt wurden

^bAn dieser Stelle wird immer der oder die Tagungspräsident*in ausgewiesen, welcher die Jahrestagung in dem Jahr am angegebenen Tagungsort organisiert hat



▲ Kopf des Gründungsprotokolls der „Gesellschaft für Pathologische Anatomie und Physiologie“ vom 20. September 1897 (G. Dhom (1997) 100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Pathologie (1897 bis 1997). Der Pathologe, 18: S. 1–17)

**Verhandlungen der
Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V.**
**108. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Pathologie**
„Expect the Extraordinary“



Im Auftrag der Gesellschaft herausgegeben vom
 Tagungsteam der TU München:
 Prof. Dr. Philipp Ströbel
 Prof. Dr. Felix Bremmer
 Prof. Dr. med. Alexander Marx
 PD Dr. med. Hanibal Bohnenberger
 Dr. med. Alexander Fichtner
 Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
 Institut für Pathologie
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Goettingen
 Jörg Maas
 Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V., Berlin
Anschrift des Herausgebers:
 Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
 Robert-Koch-Platz 9
 10115 Berlin

- S1** **Editorial**
**Forschung und Krankenversorgung im Wandel:
 Die 108. DGP-Jahrestagung in Leipzig**
P. Ströbel
- Referate: Preisträgerinnen und Preisträger –
 Rudolf-Virchow-Preis**
- S6** **NECTIN4-Amplifikation als prädiktiver Biomarker
 für das Ansprechen auf Enfortumab-Vedotin**
M. Eckstein
- Referate: Preisträgerinnen und Preisträger –
 Posterpreis**
- S9** **Evaluation of single-nucleotide variants in bladder
 cancer using prediction algorithms**
J. Möller · L. Seillier · A. Fürstberger et al.

- S18** **POLQ and DNA-PK inhibition in muscle-invasive
 bladder cancer. Enhancing radiosensitivity with
 novel DNA damage response inhibitors to improve
 radiotherapy outcomes**
J. Pannhausen · A. A. Chughtai · M. K. Melzer et al.
- S27** **Referate: Preisträgerinnen und Preisträger –
 Nephropathologie-Preis**
**Unraveling a mechanism underlying
 hepatitis E-associated kidney disease. Discovery of
 HEV ORF2 capsid protein-associated immune complex
 glomerulonephritis**
A. L. Leblond
- S32** **Hauptreferate: Hauptprogramm der DGP**
**Automation of a pathology laboratory –
 current developments**
H. Herbst · K. Pocha
- S39** **Facharztausbildung in Deutschland und Österreich
 im Vergleich. Der Blick über die Grenze eröffnet neue
 Perspektiven: Karrierepfade und Chancen**
S. Ormanns · A. Brunner-Véber · M. Günther
- S44** **Fourier transform mid-infrared imaging and rapid
 evaporative ionization mass spectrometry imaging
 in FFPE colorectal adenocarcinoma samples**
B. Borkovits · C. Török · E. Kontsek et al.
- S51** **Rare non-neoplastic gastrointestinal diseases–drugs
 and bugs**
L. Angerer · T. Zauner · R. Langer
- S59** **Taking imaging into the fourth dimension**
M.-L. Hansmann
- S62** **Von der Obduktion zur Translation**
S. von Stillfried
- S68** **Originalien**
**Zervixkarzinomscreening in Deutschland 2020–2022.
 Eine Analyse der ersten Screeningrunde nach den
 Vorgaben der oKFE-RL**
B. Pöschel · K. J. Neis
- S74** **Hauptreferate: Hauptprogramm der DGP –
 Kurzbeiträge**
**Disseminated coccidioidomycosis mimicking
 malignant lymphoma in a 14-year-old female**
I. E. Lee · J. Wang
- S78** **Synoptic reporting. Chances and challenges for
 secondary use of pathology data in biobanking**
J. Dörenberg
- S81** **Hauptreferate: Arbeitsgemeinschaften der DGP**
**Als das Präparat einen Namen bekam. Zur Aufarbeitung von (DDR-)Unrechtsfällen in historischen
 Sammlungen am Beispiel des Falls von Frieda Klein
 K. König**

S85	Histopathologische Diagnostik intestinaler Motilitätsstörungen: Morbus Hirschsprung und andere Differentialdiagnosen <i>T. Menter</i>	S124	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>T.F.E. Barth · G. Mechtersheimer</i>
S92	Koloniales Unrecht aufarbeiten – Provenienzforschung zur historischen „Schädelsammlung“ der Universität Leipzig (Deutschland) <i>U. Lötzsch · I. Reimann</i>	S126	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals-Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>A.-S. Becker</i>
S97	Role of human papillomavirus status in the classification, diagnosis, and prognosis of malignant cervical epithelial tumors and precursor lesions <i>S. Stolnicu</i>	S128	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Molekularpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>V. Tischler · N. Pfarr · J. Sperveslage</i>
S104	Berichte der Arbeitsgemeinschaften Bericht der Arbeitsgemeinschaft Dermatopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>S. A. Braun · S. Ihrler</i>	S130	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Thoraxpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>C. Kümpers · A. Fisseler-Eckhoff · M. von Laffert</i>
S106	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Gastroenteropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>J. Neumann · A. Quaas</i>	S136	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Uropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>F. Bremmer · M. Eckstein</i>
S108	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Geschichte und Ethik der Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2025 in Leipzig am 12.–14.06.2025 <i>T. Braunschweig · K. Schierle</i>	S138	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>C. Geppert</i>
S111	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Gynäko- und Mammapathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Jahrestagung der DGP 2025 <i>E. Burandt · M. Kind · R. Erber</i>	S140	Nachrufe Torsten Mattfeldt. 17.09.1953–27.11.2024 <i>G. Mall · K. Amann · P. Möller</i>
S114	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Hämatopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>S. Hartmann</i>	S142	Iver Petersen. 26.09.1963–06.01.2025 <i>M. Dietel · G. Kristiansen</i>
S116	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>J. H. Bräsen · J. Wohlschläger</i>	S144	Udo Martin Helmchen. 12.02.1939–18.01.2025 <i>A. Erbersdobler</i>
S118	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Informatik, digitale Pathologie und Biobanking der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>J. Lotz · S. Försch</i>	S146	Reinhard Krüger. 03.01.1942–02.05.2025 <i>F. de León</i>
S120	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Junge Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>S. Bobe · P. Jurmeister</i>	S148	Peter Ludwig Ries. 06.01.1942–26.08.2025 <i>G. Richter</i>
S122	Bericht der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Fetalpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie <i>E. Gradhand · R. Hiller</i>	S150	Michael J. Mihatsch. 11.07.1943–19.09.2025 <i>L. Bubendorf · S. Dirnhofer · V. Kölzer et al.</i>
			Verschiedenes Satzung Protokoll der DGP-Mitgliederversammlung 2025 Geschäftsordnung Preisverleihungen Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Autor*innenverzeichnis Impressum

Titelbild: © Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Danksagung

Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. dankt dem Team der Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen für die Unterstützung bei der Herausgabe der diesjährigen DGP-Verhandlungen.

Service

Alle Beiträge sind im Online-Archiv von Die Pathologie für alle Abonnent*innen der Zeitschrift frei zugänglich unter www.DiePathologie.de

Die Pathologie

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Organ der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie

Organ der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie

Organ des Berufsverbandes Deutscher Pathologinnen und Pathologen

Schriftleitung/Editor-in-Chief

Univ.- Prof. Dr. med. Wilfried Roth – Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie – Deutschland

Stellvertretende Schriftleitung/Associate Editor-in-Chief

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Gaida – Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Joint Unit Immunpathologie – Deutschland

Herausgeberinnen und Herausgeber/Editors

Univ.-Prof. Dr. med. Hideo Baba – Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen – Deutschland

Prof. Dr. med. Gustavo B. Baretton – Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden – Deutschland

Prof. Dr. med. Sabina Berezowska – Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et Université de Lausanne – Schweiz

Prof. Dr. med. Lukas Bubendorf – Universitätsspital Basel, Institut für Pathologie – Schweiz

Prof. Dr. med. Matthias Evert – Universität Regensburg, Institut für Pathologie – Deutschland

Prof. Dr. med. Falko Fend – Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen – Deutschland

Prof. Dr. med. habil. Hans H. Kreipe – Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover – Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Sigurd F. Lax – Landeskrankenhaus Graz II, Institut für Pathologie und Johannes Kepler Universität Linz, Pathologie – Österreich

Prof. Dr. med. Thomas Mentzel – Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis Friedrichshafen – Deutschland

Prof. Dr. med. Holger Moch – Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich – Schweiz

Prof. Dr. med. Sven Perner – PATHORA Institut für Pathologie und Gewebemedizin – Deutschland

Prof. Dr. med. Wolfgang Saeger – Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universität, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf – Deutschland

Prof. Dr. med. Peter Schirmacher – Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg – Deutschland

Prof. Dr. med. univ. Kurt W. Schmid – Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen – Deutschland

Prof. Dr. med. Annette H. Schmitt-Gräff – DermatoHistologisches Labor Freiburg – Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Vieth – Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth GmbH – Deutschland

PD Dr. med. habil. Mathias Werner – Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum im Friedrichshain – Deutschland

Prof. Dr. med. Claudia Wickenhauser – Universitätsklinikum Halle, Institut für Pathologie – Deutschland

Für die Rubriken/Section Editors

Bild des Monats

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Gaida – Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Joint Unit Immunpathologie – Deutschland

Univ.- Prof. Dr. med. Wilfried Roth – Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie – Deutschland

CME Zertifizierte Fortbildung

Prof. Dr. med. Sabina Berezowska – Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et Université de Lausanne – Schweiz

Prof. Dr. med. Sven Perner – PATHORA Institut für Pathologie und Gewebemedizin – Deutschland

Prof. Dr. Henning Reis – Universitätsklinikum Essen (AöR) – Institut für Pathologie – Deutschland

Journal Club

Univ.- Prof. Dr. med. Christoph Röcken – Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel – Deutschland

Nachwuchsforschung im Fokus

Dr. med. Stefanie Bobe – Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Münster – Deutschland

Dr. med. Nils Englert – Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg – Deutschland

Dr. med. Julia Maier – Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm – Deutschland

Kasuistiken

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Gaida – Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Joint Unit Immunpathologie – Deutschland

Prof. Dr. med. Wolfgang Saeger – Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universität, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf – Deutschland

Für Autorinnen und Autoren · Instructions for Authors

Bitte reichen Sie Ihre Manuskripte ausschließlich über das Online-System „Editorial Manager“ ein.
<http://www.editorialmanager.com/depa/>.
Bei der ersten Benutzung müssen Sie sich bitte einmalig registrieren.



Manuskriteinreichung / Online Manuscript Submission:

Bei Fragen zur Einreichung wenden Sie sich bitte an:

Frau Elisabeth Althaus

Editorial Office Die Pathologie

Springer Medizin Verlag GmbH

Forststraße 31, 42697 Solingen

E-Mail: elisabeth.althaus@springer.com

Molekulares Tumorbord

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Lehmann – Medizinische Hochschule Hannover,
Institut für Pathologie – Deutschland

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger – Universitätsklinikum Heidelberg,
Institut für Pathologie – Deutschland

Originalien

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Gaida – Universitätsmedizin Mainz,
Institut für Pathologie, Joint Unit Immunpathologie – Deutschland

Pathologie Forum

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Gaida – Universitätsmedizin Mainz,
Institut für Pathologie, Joint Unit Immunpathologie – Deutschland

Übersichten

Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Roth – Universitätsmedizin Mainz,
Institut für Pathologie – Deutschland

Mitteilungen/Notifications

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Jörg Maas – Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. Berlin –
Deutschland

IAP

Martina Schmidt – Internationale Akademie für Pathologie Bonn –
Deutschland

Österreichische Gesellschaft für Pathologie

Dr. Nicolas Binder – Rudolfinerhaus Privatklinik, Pathologisch-
Histologisches Zentrallabor Wien – Österreich

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie

Dr. Jae Kyoung Pak – Schweizerische Gesellschaft für Pathologie Zürich –
Schweiz

Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen

Dr. rer. nat. V. Käab-Sanyal – Geschäftsstelle des Berufsverbandes
Deutscher Pathologinnen und Pathologen Berlin – Deutschland

Pathologie 2026 · 47 (Suppl 1):S1–S5
https://doi.org/10.1007/s00292-025-01516-9
Eingegangen: 9. Oktober 2025
Angenommen: 5. November 2025

© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2025

Forschung und Krankenversorgung im Wandel: Die 108. DGP-Jahrestagung in Leipzig

Philipp Ströbel

Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland

Unter dem Motto „Expect the Extraordinary“ war die 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), die vom 12. bis 14. Juni 2025 in Leipzig stattfand, ein großer Erfolg. Die Konferenz in den hellen und weitläufigen Räumen des Congress Center Leipzig bot bei bestem Wetter einmal mehr ein Forum für intensiven wissenschaftlichen Austausch, internationale und interdisziplinäre Vernetzung und neue Impulse für die Zukunft der Pathologie. Mit über 840 Teilnehmer*innen, über 300 eingereichten Abstracts, 149 eingeladenen Vorträgen aus den Arbeitsgemeinschaften der DGP und zu den diesjährigen Schwerpunktthemen stellte die Wissenschaftliche Fachgesellschaft ihre Leistungsfähigkeit und Vitalität eindrucksvoll unter Beweis.

Auch ansonsten setzte die Tagung Akzente: Aufgrund des wachsenden Anteils nicht-deutschsprachiger DGP-Mitglieder aus dem Wissenschaftsbereich und einer Vielzahl internationaler Gäste hatten sich die Organisatoren erstmals dazu entschieden, Englisch einheitlich als Kongresssprache für die gesamte Tagung zu verwenden. Diese Neuerung fand positiven Anklang und spiegelte sich dann auch deutlich im Programm wider: Zahlreiche Gäste aus dem Ausland – u.a. von den befreundeten Fachgesellschaften aus China, den Niederlanden, Frankreich und Ungarn – bereicherten das wissenschaftliche Programm und stärkten die internationalen Kooperationen der DGP (Abb. 1). Mit einem einheitlichen Format und viel Raum für wissenschaftlichen Austausch wurde versucht, die Poster-

präsentationen aufzuwerten und den Präsentierenden Gelegenheit zu geben, ihre Ergebnisse angemessen darstellen zu können (Abb. 2). Der wissenschaftliche Nachwuchs wurde konsequent an der Moderation aller wissenschaftlichen Sitzungen beteiligt. Das Junge Forum mit seinem eigenständigen Programm und einem Angebot, das gezielt auf die Interessen des Nachwuchses zugeschnitten war, fand erneut regen Zuspruch und konnte sich erstmals über eine eigene Lounge als Rückzugsort für Gespräche freuen.

Das Hauptprogramm kreiste um 4 miteinander eng verzahnte Themen: Im Zentrum standen die „Seldenen Erkrankungen“, wobei für alle Teilnehmenden offensichtlich war, dass im Zeitalter der molekular definierten Erkrankungen auch scheinbar häufige Erkrankungen in kleine und seltene Subgruppen mit eigenständiger Biologie und Klinik zerfallen können. Im Kern ging es also um die Frage, wie die deutsche Pathologie auch in Zukunft mit Blick auf die Wissensexploration und rasant fortschreitende Spezialisierung in der Medizin wissenschaftlich fundierte Expertise in sämtlichen Bereichen des Faches sicherstellen kann. Technologische Neuerungen sind eine Antwort auf diese Frage: Unter dem Thema „Neue Technologien“ wurden aktuelle methodische Entwicklungen u.a. in den Bereichen Sequenzierung und anderen Hochdurchsatzverfahren wie Proteomics vorgestellt, mit denen z.B. molekular definierte Erkrankungen noch schneller und umfassender als bisher identifiziert und charakterisiert werden können. Im Rahmen einer Round-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Abb. 1 ▲ Fachdiskussionen unter reger Beteiligung internationaler Gäste. (© Jörg Singer, DGP 2025, mit freundl. Genehmigung)

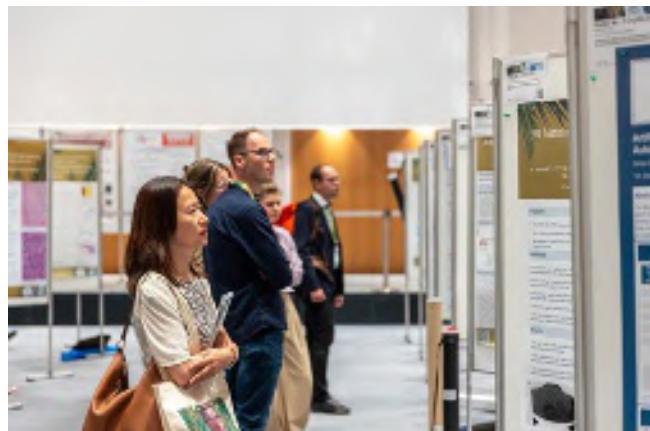


Abb. 2 ▲ Die Posterausstellung verwendete erstmals eine einheitliche Formatvorgabe, die von vielen Teilnehmenden aufgenommen wurde. (© Jörg Singer, DGP 2025, mit freundl. Genehmigung)



Abb. 3 ▲ Keynote Lecture von Prof. Heyo Kroemer (Charité Berlin). (© Jörg Singer, DGP 2025, mit freundl. Genehmigung)

table-Diskussion mit ausgewiesenen Expert*innen wurde der wichtigen Frage nachgegangen, welche regulatorischen und sonstigen Hürden zu überwinden sind, um solche Innovationen in den Routinebetrieb umzusetzen. Das zweite Schwerpunktthema, Digitalisierung, berührte verwandte Fragen: Digitalisierung ist ein wichtiger, vielleicht entscheidender Ansatz für eine auch in Zukunft flächen-deckende und qualitativ hochwertige diagnostische Versorgung der Bevölkerung. Dabei wurde u.a. die Frage betrachtet, wie es aktuell um die Digitalisierung der deutschen Pathologien steht und welche Hindernisse adressiert werden müssen. Da die Zukunft des Faches Pathologie entscheidend vom wissenschaftlich ge-

prägten Nachwuchs abhängt, war auch das dritte Hauptthema „young talents“ inhaltlich eng verbunden. Betrachtet wurden Aspekte der Karriereplanung und der wissenschaftlichen Ausbildung, aber seit langer Zeit auch wieder einmal die Lehre. Für diesen Punkt wurden auch Studierende aktiv mit in die Programmgestaltung eingebunden.

Ein weiterer Höhepunkt der Tagung waren sicherlich auch die gut besuchten und hinterher intensiv diskutierten diesjährigen Keynote Lectures von Prof. Jean-Michel Coindre (Bordeaux), Prof. Heyo Kroemer (Charité Berlin) (Abb. 3) und Prof. Wolfram Hubertus Zimmermann (Universitätsmedizin Göttingen).

Begleitet wurde die Tagung von einer umfangreichen Industrieausstellung, an der 54 Unternehmen teilnahmen (Abb. 4). Diese präsentierten den Besucher*innen unter idealen Rahmenbedingungen u.a. in gut besuchten Industriesymposien die neuesten Entwicklungen und Technologien der Branche. Die Ausstellung bot eine wertvolle Gelegenheit, einen Überblick über die aktuellen Trends in der Pathologie zu erhalten und fachliche Kontakte zu knüpfen.

Am 13. Juni 2025 fand im Rahmen der Tagung zudem eine hybride Pressekonferenz statt, bei der zentrale Herausforderungen des Fachgebiets öffentlich vom Tagungspräsidenten, Prof. Philipp Ströbel (Göttingen), dem Präsidenten der Deutschen Krebsgesellschaft, Prof. Michael Ghadimi (Göttingen) und den Vorsitzenden der DGP, Prof. Christoph Röcken (Kiel)

und Prof. Eva Wardemann (Münster), diskutiert wurden. Unter dem Titel „*Pathologie ist Daseinsvorsorge*“ wies die DGP eindringlich auf die zentrale Rolle der Pathologie für die moderne Medizin und die aktuellen Herausforderungen des Fachs hin. Besonders in der Krebsmedizin sei eine Behandlung ohne pathologischen Befund kaum vorstellbar – >95 % aller Gewebeproben bei Krebsverdacht würden von Fachärzt*innen der Pathologie beurteilt. Ihre Expertise entscheide somit maßgeblich über die Qualität der Versorgung und die Zukunft der Patient*innen. Diesem Bedarf stehe die Verknappung an qualifizierten Expert*innen gegenüber: In Deutschland existiere derzeit eine Facharztquote von 1 pro 48.000 Einwohner – im Vergleich etwa zur Radiologie (1:8500 Einwohner) ein drastischer Unterschied. Mehr als die Hälfte der Fachärzte sei zudem über 50 Jahre alt, sodass sich diese Situation in den nächsten Jahren noch drastisch verschärfen dürfte. Wie unter diesen Bedingungen auch in Zukunft noch Spezialwissen, das über ein gesamtes Berufsleben hinweg durch intensive diagnostische und wissenschaftliche Betätigung erworben werden müsse, sichergestellt werden könne, sei aktuell ein ungelöstes und zu wenig beachtetes Problem. Obwohl im Rahmen der Tagung immer wieder darauf hingewiesen wurde, dass auch bei häufigen Erkrankungen Spezialisierung und „Referenzwissen“ unverzichtbar ist, wirke sich diese Entwicklung als Spitze eines Eisberges zunächst und vor allem bei seltenen Erkrankungen



Abb. 4 ▲ Die gut besuchte Industrieausstellung wurde für viele Gespräche genutzt. (Fotos: Jörg Singer, DGP 2025)



Abb. 5 ▲ Das T-Shirt mit dem Tagungslogo fand reichlich Absatz. (© DGP 2025, mit freundl. Genehmigung)

aus, wie am Beispiel der Sarkome deutlich wurde. Zweitmeinungen, die in bis zu 30 % der Fälle zu einer relevanten Diagnoseänderung führen, sind nicht vorgeschrieben und sind aktuell im System nicht finanziell abgebildet. Die Expert*innen warnten eindringlich davor, dass ohne strukturelle Reformen, verbindliche Qualitätskriterien und eine verlässliche Finanzierung die pathologische Diagnostik – und damit die gesamte onkologische Versorgung – aus dem Gleichgewicht geraten könne. Angesichts neuer, immer komplexerer Krebstherapien nehme die Bedeutung der Pathologie weiter zu, doch politisch bleibe das Fach bislang unterrepräsentiert und unterfinanziert. Die zentrale Botschaft der Konferenz lautete daher: Pathologie sei kein Nebenfach, sondern das Rückgrat der Medizin. Damit die fachärztliche Exzellenz erhalten bleibt, brauche es dringend gesundheitspolitische Rückendeckung, die Anerkennung der Pathologie als Schlüsseldisziplin sowie den Aufbau attraktiver Strukturen für Nachwuchs und Spezialisierungen. Nur so könnten Versorgungslücken verhindert und die hohe Qualität in der Diagnostik langfristig gesichert werden. Die Presseaktivitäten stießen auf großes Medieninteresse und unterstrichen die gesellschaftliche Relevanz des Themas (Abb. 5).

Neben den wissenschaftlichen Inhalten sorgten zwei Höhepunkte im Rahmenprogramm für besondere Momente: Passend zum Veranstaltungsort wurde die diesjährige Eröffnungsrede vom Direktor

des Leipziger Gewandhauses, Prof. Andreas Schulz, gehalten, die spannende Einblicke in die Geschichte und Arbeitsweise dieses bedeutenden Konzerthauses und seines weltberühmten Orchesters gab. Als weiterer Höhepunkt der Tagung wird hoffentlich vielen Teilnehmenden der ausgebuchte „PathoConnect“ Gesellschaftsabend im Gondwana-Land in Erinnerung bleiben. Nach Erkundung verschlungener Dschungelwege und einer Bootstour auf einem geheimnisvollen Urwaldfluss hatten die Gäste anschließend Gelegenheit, den Abend gemeinsam im exotischen Restaurant Patakan zu feiern.

Ein Wermutstropfen war allerdings zu beklagen: Die langjährige Referentin für Öffentlichkeitsarbeit und Mitgliederangelegenheiten, Beatrix Zeller, die neben dem Generalsekretär Jörg Maas das Gesicht der Geschäftsstelle über viele Jahre geprägt und zahllose Kongresspräsident*innen bei der Vorbereitung ihrer Jahrestagungen eine unerlässliche und immer willkommene Unterstützung war, gab beim Patho-Connect Abend öffentlich bekannt, dass sie die DGP verlassen werde, um sich neuen Aufgaben zu stellen (Abb. 6). DGP-Vorsitzender Prof. Christoph Roecken dankte Frau Zeller im Namen der Fachgesellschaft und im Namen aller Anwesenden für ihre großartige Arbeit für die Gesellschaft. Wir werden Dich vermissen, Bea!

Die Tagung 2025 war gleichwohl geprägt von Internationalität, generationenübergreifendem und interprofessionellem Austausch und Optimismus mit gleichzeitig wachem und unverstelltem Blick auf

die kommenden Aufgaben. Die nächste Jahrestagung wird 2026 in Augsburg stattfinden, wo die Pathologiegemeinschaft erneut zusammenkommen wird, um die Fortschritte dieses unverzichtbaren Fachgebiets weiter voranzutreiben.

Weitere Impressionen der Tagung 2025 finden Sie online unter <https://www.pathology-congress.de/information-on-impressions-2025>.

Themenschwerpunkte der 108. Jahrestagung 2025

- Seltene Erkrankungen,
- Digitalisierung,
- neue Technologien,
- „young talents“,
- Aus- und Weiterbildung,
- Sitzungen der DGP-Arbeitsgemeinschaften zu allen Teilbereichen der Pathologie.

Keynote Lectures

- Prof. Jean-Michel Coindre, Bordeaux *French Sarcoma Network – 15 years of experience in patients care and research*,
- Prof. Heyo Kroemer, Berlin *The Future of Health: Challenges in Academic Medicine*,
- Prof. Wolfram Hubertus Zimmermann, Göttingen *Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans*.



Abb. 6 ▲ Verabschiedung von Beatrix Zeller beim PathoConnect Dinner im Gondwanaland im Zoo Leipzig. (© Jörg Singer, DGP 2025, mit freundl. Genehmigung)



Abb. 7 ▲ Das Tagungsteam der Universitätsmedizin Göttingen (v. l. n. r. A. Fichtner, H. Bohnenberger, P. Ströbel, F. Bremmer, A. Marx). (© UMG, mit freundl. Genehmigung)

Kooperationspartner

Als Kooperationspartner mit mehreren Programmbeiträgen war auch in diesem Jahr die Internationale Akademie für Pathologie Bonn (IAP) vertreten.

Preisverleihungen

Der diesjährige Rudolf-Virchow-Preis ging an Herrn PD Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Markus Eckstein aus Erlangen für seine Arbeit „NECTIN4 Amplification Is Frequent in Solid Tumors and Predicts Enfortumab Vedotin Response in Metastatic Urothelial Cancer“, veröffentlicht im *Journal of Clinical Oncology* 2024. Der DGP-Forschungspreis 2025 wurde an Herrn Prof. Dr. Henning Reis aus Frankfurt, an Herrn Prof. Dr. Philipp Jurmeister aus München und an Frau Marie-Lisa Eich aus Berlin verliehen. Außerdem wurden zahlreiche weitere Preise für hervorragende Promotionen und Poster sowie eigene Auszeichnungen der Arbeitsgemeinschaften vergeben. Ei-

ne Übersicht der Preisträger*innen sowie Kurzzusammenfassungen der prämierten Beiträge finden Sie in dieser Ausgabe des Verhandlungsbands.

Danksagungen

Danksagung des Autors (PS): Mein besonderer Dank gilt Frau Beatrix Zeller (DGP-Geschäftsstelle) und Frau Katrin Dreyer (KUKM) für ihren unermüdlichen und unentbehrlichen Einsatz bei der Vorbereitung der 108. Jahrestagung.

Danksagung der DGP: Der besondere Dank der DGP gilt dem diesjährigen Tagungsteam des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen, v.a. Prof. Philipp Ströbel, Prof. Felix Bremmer, PD Dr. Hanibal Bohnenberger, Dr. Alexander Fichtner und Prof. Alexander Marx, die mit überragendem Engagement, Freude und Teamarbeit diese Jahrestagung organisiert und zu einem großen Erfolg gemacht haben (Abb. 7).

Die DGP möchte sich außerdem ganz herzlich bei ihren Sponsoringpartnern bedanken, welche die Jahrestagung in diesem Jahr unterstützt haben!

Außerdem bedanken wir uns bei den Kolleg*innen von der Veranstaltungsagentur KUKM, von Smart-Abstract und der Grafikagentur mehrwert sowie dem Team des Congress Centers Leipzig, die ebenfalls alle maßgeblich am Gelingen der Tagung beteiligt waren.

Einen herzlichen Dank möchten wir auch an alle Vortragenden und Posterautor*innen richten, die diese Tagung

wieder mit Leben und Innovation gefüllt haben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Philipp Ströbel

Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Georg-August-Universität Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland
philipp.stroebel@med.uni-goettingen.de

Interessenkonflikt. P. Ströbel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Prof. Dr. Philipp Ströbel

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

NECTIN4-Amplifikation als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Enfortumab-Vedotin

Markus Eckstein

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Comprehensive Cancer Center EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland

Zusammenfassung

Enfortumab-Vedotin (EV) ist ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das sich gegen NECTIN4 richtet und für die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) zugelassen ist. Die therapeutische Wirksamkeit von EV ist jedoch nicht bei allen Patientinnen gleich gut ausgeprägt, sodass ein prädiktiver Biomarker zur Patientinnenselektion dringend erforderlich ist. In einer multizentrischen Studie wurden 108 EV-behandelte mUC-Patientinnen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf genomische NECTIN4-Amplifikationen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass etwa ein Viertel der Tumoren eine NECTIN4-Amplifikation aufweist, welche eng mit erhöhter membranöser Proteinexpression und einem objektiven Ansprechen auf EV in 96 % der Fälle assoziiert war. Zudem korrelierte die Amplifikation mit einer signifikant verlängerten Gesamtüberlebenszeit. In einer Kontrollkohorte ohne EV-Behandlung zeigte sich hingegen kein prognostischer Einfluss. Diese Beobachtungen positionieren die NECTIN4-Amplifikation als stabilen, prädiktiven Biomarker mit potenzieller Relevanz für die therapieentscheidende Stratifizierung von Patientinnen mit mUC. Die Analyse von TCGA-Daten weist zudem auf ein tumorübergreifendes Vorkommen dieser Genveränderung hin, was zukünftige Studien zum Einsatz von EV in anderen soliden Tumoren motiviert.

Schlüsselwörter

Urothelkarzinom · Enfortumab-Vedotin · NECTIN4 · Biomarker · Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Hintergrund

Das metastasierte Urothelkarzinom stellt trotz fortschreitender therapeutischer Optionen eine onkologische Herausforderung dar. Enfortumab-Vedotin (EV), ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen das Zelladhäsionsmolekül NECTIN4, hat sich insbesondere nach platinbasierter Chemotherapie und PD-1/PD-L1-Inhibition als wirksam erwiesen, und ist zudem mittlerweile in Kombination mit Pembrolizumab die Therapie der ersten Wahl für alle Patientinnen mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) [1]. Die Effektivität der Therapie ist jedoch variabel und nicht vollständig vorhersagbar.

Eine individualisierte Therapiestrategie, die auf molekularen Biomarkern basiert, könnte helfen, Patientinnen mit höchstem Nutzen zu identifizieren. In diesem Kontext rückte die NECTIN4-Amplifikation in den Fokus translationaler Forschung. Die Bedeutung von NECTIN4-Geneamplifikationen für das Ansprechen auf EV in mUC-Patientinnen wurde daher systematisch von Klümper et al. untersucht [2]. Diese Arbeit wurde 2025 mit dem Rudolf-Virchow-Preis der Deutschen Gesellschaft für Pathologie ausgezeichnet und wird im Folgenden für die Kongressausgabe narrativ zusammengefasst.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Methodik

In einer multizentrischen, retrospektiven Analyse wurden insgesamt 108 Patientinnen mit metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, die an mehreren universitären Zentren in Deutschland mit Enfortumab-Vedotin behandelt worden waren. Als Vergleichskohorte diente eine Gruppe von 103 Patientinnen, die im gleichen Zeitraum alternative systemische Therapien erhielten. Formalinfixierte, paraffineingebettete Gewebeproben wurden hinsichtlich des *NECTIN4*-Kopienzahlstatus mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) untersucht. Als Amplifikation galt ein *NECTIN4*/CEN1-Signalverhältnis $\geq 2,0$, während Polysomien bei ≥ 4 Kopien pro Zellkern bei Ratio < 2 definiert wurden. Die membranöse *NECTIN4*-Proteinexpression wurde zusätzlich immunhistochemisch bestimmt und semiquantitativ mittels H-Score (0–300) bewertet. Zur Evaluation des Therapieansprechens diente die RECIST-1.1-Kriterienbewertung, ergänzt durch Daten zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Außerdem erfolgte eine Auswertung öffentlich zugänglicher TCGA-Daten aus über 10.000 Tumorproben zur Einschätzung der tumorübergreifenden Relevanz von *NECTIN4*-Amplifikationen.

Ergebnisse

In der EV-behandelten Kohorte wurde bei 26% der Tumoren eine *NECTIN4*-Amplifikation nachgewiesen. Diese genetische Veränderung war nicht nur mit einer signifikant höheren membranösen *NECTIN4*-Expression assoziiert, sondern erwies sich auch als ausgesprochen stabil: In 93% der verfügbaren gepaarten Primärtumor- und Metastasenproben blieb der Amplifikationsstatus über die Tumorprogression hinweg unverändert. Besonders eindrücklich war das klinische Ansprechen: Von den Patientinnen mit *NECTIN4*-amplifiziertem Tumor zeigten 96% ein objektives Ansprechen auf Enfortumab-Vedotin – darunter 14% komplett Remissionen. Im Gegensatz dazu betrug die Ansprechraten in der nichtamplifizierten Gruppe lediglich 32%. Auch das Gesamtüberleben unterschied sich deutlich. Während das mediane Überleben in der amplifizierten Gruppe zum

NECTIN4 amplification as a predictive biomarker for enfortumab vedotin response

Enfortumab vedotin (EV) is a targeted antibody-drug conjugate (ADC) directed against *NECTIN4* and approved for treatment of metastatic urothelial carcinoma (mUC) after failure of platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors. However, not all patients benefit equally from EV, highlighting the need for a predictive biomarker. In this multicenter study, 108 EV-treated mUC patients were analyzed for genomic *NECTIN4* amplifications using fluorescence in situ hybridization (FISH). Approximately one-quarter of tumors showed *NECTIN4* amplification, which was strongly associated with increased membranous protein expression and an objective response rate of 96%. Amplified tumors also had significantly prolonged overall survival. In a control cohort without EV, *NECTIN4* amplification had no prognostic impact. These findings identify *NECTIN4* amplification as a stable, predictive biomarker that may guide treatment decisions in mUC. Data from TCGA further suggest a cross-entity relevance of *NECTIN4* amplification, supporting future clinical exploration of EV in other solid tumors.

Keywords

Urothelial carcinoma · Enfortumab vedotin · *NECTIN4* · Biomarker · Antibody-drug conjugate

Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht war, lag es in der Vergleichsgruppe bei 8,8 Monaten. In einer multivariaten Analyse zeigte sich ein um 92% reduziertes Sterberisiko für Patientinnen mit *NECTIN4*-Amplifikation. In der Kontrollkohorte ohne EV-Therapie hatte die Amplifikation hingegen keinen Einfluss auf das Überleben, was die prädiktive – nicht jedoch prognostische – Relevanz unterstreicht.

Diskussion

Diese Ergebnisse liefern einen überzeugenden Hinweis darauf, dass *NECTIN4*-Amplifikationen einen robusten prädiktiven Marker für das Ansprechen auf Enfortumab-Vedotin darstellen. Im Gegensatz zur immunhistochemischen Bewertung der Proteinexpression, die im Verlauf einer Erkrankung variieren kann, bietet die genomische Amplifikation eine stabile, technisch einfach erfassbare und routinetaugliche Entscheidungsgrundlage [3]. Die Verwendung von FISH als Testverfahren bringt den zusätzlichen Vorteil, dass es in pathologischen Laboren etabliert ist und keine spezielle Plattform benötigt [2]. Vergleichbar mit HER2-Testungen beim Mammakarzinom könnte auch beim Urothelkarzinom ein solcher Marker in den klinischen Alltag Einzug halten. Die Analyse von TCGA-Daten offenbarte zudem *NECTIN4*-Ampli-

fikationen in einer Vielzahl anderer solider Tumoren – darunter Brust-, Lungen- und Leberkarzinome. Diese Beobachtung legt nahe, dass EV, ähnlich wie andere ADCs mit tumorübergreifender Wirksamkeit, auch im Rahmen biomarkerstratifizierter Basketstudien über das Urothelkarzinom hinaus eingesetzt werden könnte.

Fazit für die Praxis

- *NECTIN4*-Amplifikationen sind in etwa einem Viertel der metastasierten Urothelkarzinome nachweisbar und stabil über den Krankheitsverlauf hinweg.
- Sie sind eng mit hoher Proteinexpression und einem außergewöhnlich hohen Ansprechen auf Enfortumab-Vedotin (EV) assoziiert.
- Die Bestimmung per Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist ein praktikables, kostengünstiges und standardisierbares Verfahren.
- Eine prädiktive Testung vor EV-Therapie ist sinnvoll und sollte in prospektiven Studien weiter geprüft werden.
- Die Beobachtungen eröffnen Perspektiven für einen tumoragnostischen Einsatz von EV bei *NECTIN4*-amplifizierten Tumoren anderer Entitäten.

Referate: Preisträgerinnen und Preisträger – Rudolf-Virchow-Preis

Korrespondenzadresse



Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

PD Dr. Dr. Markus Eckstein

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Comprehensive Cancer Center EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)
Krankenhausstraße 8–10, 91054 Erlangen, Deutschland
markus.eckstein@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Eckstein erklärt folgende potenzielle Interessenskonflikte: Er erhielt Honorare von AstraZeneca, Roche, Astellas, Genomic Health, Janssen, Owkin, Diaceutics, Ferring, Eisai, Merck, BicycleTx, Zytomed Systems und Lilly; Berater- bzw. Gutachtertätigkeiten für AstraZeneca, Janssen, Genomic Health, Diaceutics, Gilead Sciences, Owkin, MSD Oncology, Merck, BicycleTx, Lilly und Ferring; Vortrags-tätigkeiten für Diaceutics, Roche, AstraZeneca, MSD, Astellas, Merck, BicycleTx, Zytomed Systems, Eisai, BMS und Regeneron; Forschungsförderung von STRATIFYER, Janssen/Johnson & Johnson, AstraZeneca/ MedImmune, Owkin, Gilead Sciences, BicycleTx, QuiP GmbH und Cepheid; Reisekosten-erstattungen bzw. Unterstützung für Teilnahme an wissenschaftlichen Veranstaltungen durch AstraZeneca, Roche, MSD, Janssen-Cilag, Genomic Health, Diaceutics, Astellas Pharma, Ferring, Eisai, Merck, BicycleTx, Cepheid und BMS; Aktienoptionen bei BicycleTx.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Powles T et al (2024) Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 390(10):875–888
2. Klumper N et al (2024) NECTIN4 Amplification Is Frequent in Solid Tumors and Predicts Enfortumab Vedotin Response in Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 42(20):2446–2455
3. Klumper N et al (2023) Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. *Clin Cancer Res* 29(8):1496–1505

Evaluation of single-nucleotide variants in bladder cancer using prediction algorithms

June Möller^{1,2} · Lancelot Seillier^{1,2} · Axel Fürstberger³ · Michael Rose^{1,2,3} ·
Danny D. Jonigk^{1,2,4} · Nadina Ortiz-Brüchle^{1,2} · Nadine T. Gaisa^{1,2,3}

¹ Institute of Pathology, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

² Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO ABCD), Aachen, Germany

³ Institute of Pathology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany

⁴ Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hanover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hanover, Germany

Abstract

Background: Bladder and urinary tract cancer show poor survival rates and demand novel therapeutic strategies. Advances in the omics domain have expanded genetic analysis, with prediction tools offering potential support. However, their performance may differ by tumor entity.

Objective: This study aimed to evaluate prediction tool performance using genetic data from bladder and urinary tract cancer.

Methods: Variant data were obtained from ClinVar and cBioPortal for bladder cancer ($n=441$), PanCancer ($n=361$), and benign variants ($n=357$). Sixteen prediction algorithms were assessed individually and in combinations of two or three; oncogenes and tumor suppressors were compared. A PanCancer dataset of Suybeng et al. was also analyzed.

Results: Prediction performance varied across datasets. Combinations of three tools achieved the highest sensitivity (100%: MutationTaster/MetaSVM/List-S2) and specificity (97.45%: MutationTaster/DEOGEN2/FATHMM_XF). Entity-specific and gene-type differences were observed.

Conclusion: Combining prediction tools enhances genetic analysis. Tool selection should depend on cancer entity, gene function, and study objective.

Keywords

Pathogenicity prediction · Variant interpretation · Urothelial Carcinoma · Cancer of the upper urinary tract · Next-generation sequencing

Background

Bladder and urinary tract cancers are among the most common malignancies, with 573,278 new cases worldwide in 2020 and substantial morbidity and mortality [8]. Standard treatment has long been limited to surgery, immunotherapy, and chemotherapy. Advances in next-generation sequencing (NGS) now enable novel therapeutic approaches; in 2019, the Food and Drug Administration (FDA) approved the FGFR-3 inhibitor erdafitinib for advanced disease, with a confirmed

response rate of 40% [35]. A multicenter study further showed that 50% of sequenced bladder cancer patients could be offered a targeted therapeutic approach [42]. The interpretation of genomic variants remains challenging due to the large number of variants absent or insufficiently characterized in existing databases. Such variants are often classified as “variants of uncertain significance” (VUS), thus limiting therapeutic utility. Interpretation also varies by gene classes: oncogenes are frequently altered by well-defined hotspots, while tumor suppressor variants

The authors Nadina Ortiz-Brüchle and Nadine T. Gaisa contributed equally to the manuscript.



Scan QR code & read article online

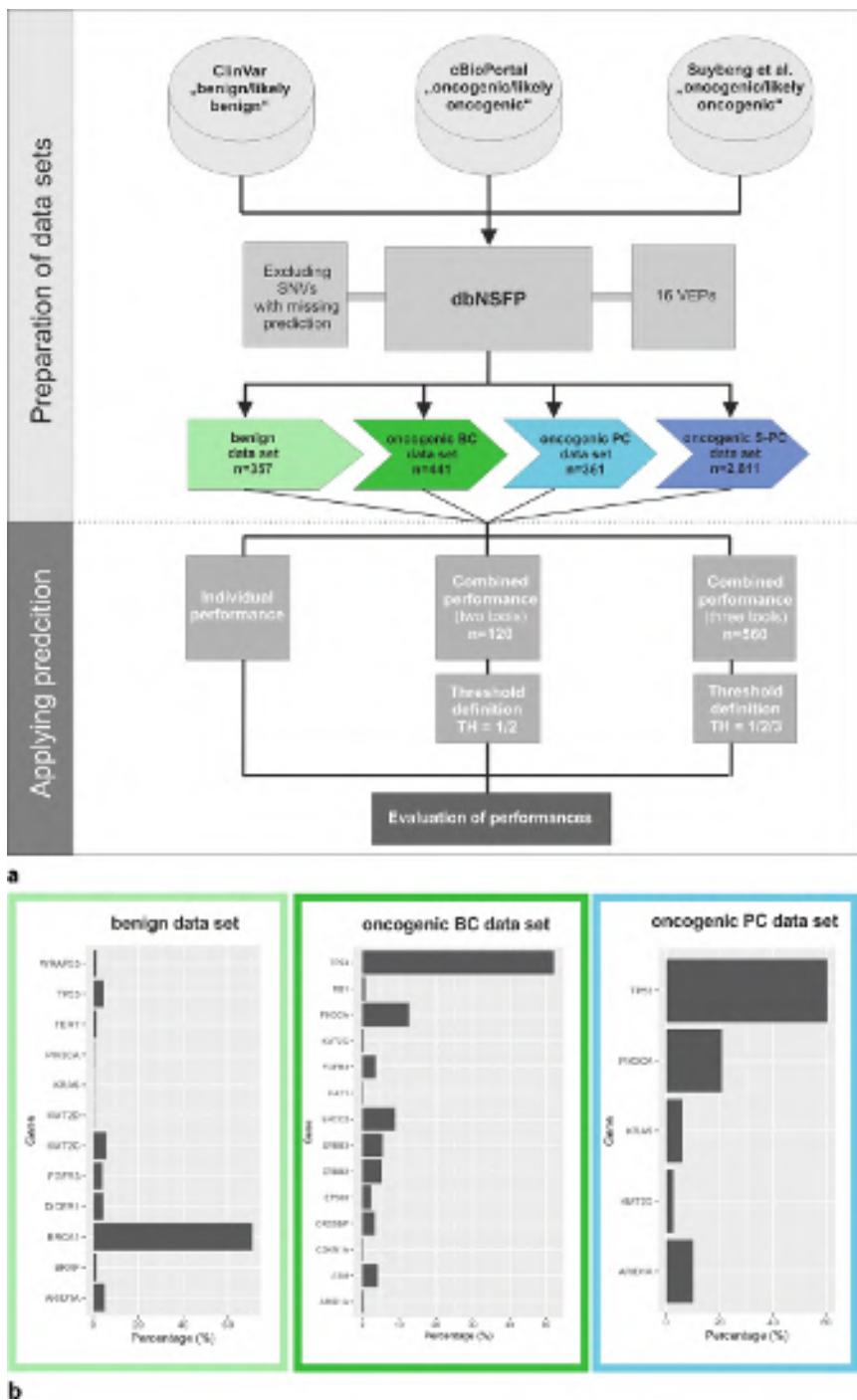


Fig. 1 ▲ Study workflow. **a** Datasets with benign and oncogenic bladder and urinary tract cancer (BC), PanCancer (PC), and adapted PanCancer variants of Suybeng et al. (S-PC) were created and annotated using dbNSFP. Prediction of selected variant effect predictors (VEP) was obtained. The performance of prediction algorithms was compared individually and in combination of two or three tools. **b** Included single-nucleotide variants (SNVs) by gene in the three datasets. The SNVs were selected from the most commonly mutated genes in cancer of the bladder and urinary tract

may occur throughout the coding sequence, thereby complicating functional interpretation.

Pathogenicity prediction algorithms offer a potential solution by estimating the impact of single-nucleotide variants (SNV) using features such as protein structure, functional domains, or sequence conservation (e.g., PolyPhen, SIFT) [31, 33, 34]. Their predictive power differs due to varying training datasets and methodological approaches, leading to discordant classifications for the same SNV [5, 25]. Previous studies have shown the variability in sensitivity and specificity across tools, with possible improvement achieved by a combination of tools [18]. In general, missense prediction tools have moderate specificity and often overestimate deleterious effects [16]. Given these limitations, entity-specific evaluation of prediction algorithms is needed. This study investigates their performance and applicability in the interpretation of genetic data from bladder and urinary tract cancer patients.

Methods

Data collection from public databases

Entity-specific mutation data were obtained from cBioPortal. [9, 10, 41]. Frequently observed SNVs in cancer of the bladder and urinary tract annotated by OncoKB as “oncogenic” or “likely oncogenic” were selected from TCGA and additional studies [11–15, 26, 28–30], complemented by non-entity-specific SNVs from the “Pan-cancer analysis of whole genomes” study [27]. Benign or likely benign SNVs were retrieved from ClinVar [36]. Data processing and deduplication were performed in R (version 2023.12.1+402; R Foundation, Vienna, Austria) [21].

Preparatory workflow for comparison

Datasets were annotated using dbNSFP v4.3a (Fig. 1a; [19, 23]). Predictions of “deleterious” (D) or “tolerable” (T) were collected from 16 algorithms, including SIFT, MutationTaster, PolyPhen, MetaSVM, and others (Table 1). The algorithms differ in models, pathogenicity criteria, and

Table 1 Interpretation criteria and background model of included algorithms				
Prediction algorithm	Pathogenicity criteria	Model	Year	Reference
SIFT	Evolutionary conservation	–	2003	[39]
SIFT4G	Evolutionary conservation	–	2016	[34]
BayesDel_addAF BayesDel_noAF	Meta-predictor (PolyPhen, SIFT, Fathmm, MutationTaster, LRT, MutationAssessor, PhyloP, GRP++, SiPhy)	Naive Bayesian classifier	2017	[24]
FATHMM_XF	Supervised machine learning	Hidden Markov model (HMM)	2018	[3]
LIST.S2	Evolutionary conservation	–	2020	[38]
MetaLR	Supervised machine learning	Transfer-learning based meta-learning algorithm	2015	[22]
MetaRNN	Supervised machine learning	Recurrent neural network	2022	[20]
MetaSVM	Supervised machine learning	Meta-analytic support vector machine	2015	[35]
DEOGEN2	Meta-score	Evolutionary score, support vector machine and random forest algorithms	2017	[37]
PROVEAN	Evolutionary conservation	–	2012	[2]
REVEL	Meta-predictor (MutPred, Fathmm, Vest, PolyPhen, SIFT, PROVEAN, MutationAssessor, MutationTaster, LRT, GRP++, SiPhy, phyloP, phastCons)	–	2016	[1]
MutationTaster	Supervised machine learning	Naive Bayesian classifier	2014	[32]
VEST4	Supervised machine learning	Random forest algorithm	2013	[6]
PolyPhen_HDIV PolyPhen_HVAR	Evolutionary conservation	–	2010	[31]

Table 2 Prediction performance of individual algorithms						
Prediction algorithm	True positive (TP)	False negative (FN)	True negative (TN)	False positive (FP)	Sensitivity (Sens.)	Specificity (Spec.)
MutationTaster	419	22	274	83	95.01	76.75
BayesDel_addAF	416	25	218	139	94.33	61.06
BayesDel_noAF	409	32	190	167	92.74	53.22
MetaRNN	412	29	298	59	93.42	83.47
MetaLR	359	82	192	165	81.41	53.78
MetaSVM	358	83	252	105	81.18	70.59
SIFT	376	65	195	162	85.26	54.62
SIFT4G	306	135	266	91	69.39	74.51
Fathmm_XF	392	39	288	69	80.00	80.67
DEOGEN2	211	230	302	25	47.85	84.59
Vest4	389	52	280	77	88.21	78.43
REVEL	383	58	201	156	86.85	56.30
LISTS2	374	67	190	167	84.81	53.22
PROVEAN	345	96	258	99	78.23	72.27
PolyPhen_HDIV	339	112	263	94	76.87	73.67
PolyPhen_HVAR	344	97	282	75	78.00	78.99

training sets; conservation-based tools are untrained [40]. Only SNVs predicted by all tools were retained; conflicting calls were categorized as “tolerable” to avoid an artificial increase in sensitivity. The final benchmarking dataset included 441 oncogenic/likely oncogenic bladder and urinary tract SNVs (BC), 361 non-entity-specific oncogenic/likely oncogenic SNVs (PanCancer;

PC), and 357 benign/likely benign SNVs (Fig. 1b).

Comparison of individual and combined prediction algorithms

Performance was assessed for each algorithm across the three datasets. Sub-analyses compared predictions in tumor suppressor genes (*TP53*) versus oncogenes

(*FGFR3*, *PIK3CA*) within the BC set. Locus-dependent evaluation included 230 *TP53* SNVs and 16 *FGFR3* and 56 *PIK3CA* variants, alongside 33 benign SNVs. Within *TP53*, 225 SNVs were located within amino acids 97–288 and five in 288–337. Combinations of two ($n=120$) and three ($n=560$) tools were tested. For joint calls, thresholds were applied: $>= 1$ (TH1), $>= 2$ (TH2), $>= 3$ (TH3) tools predicting D-de-

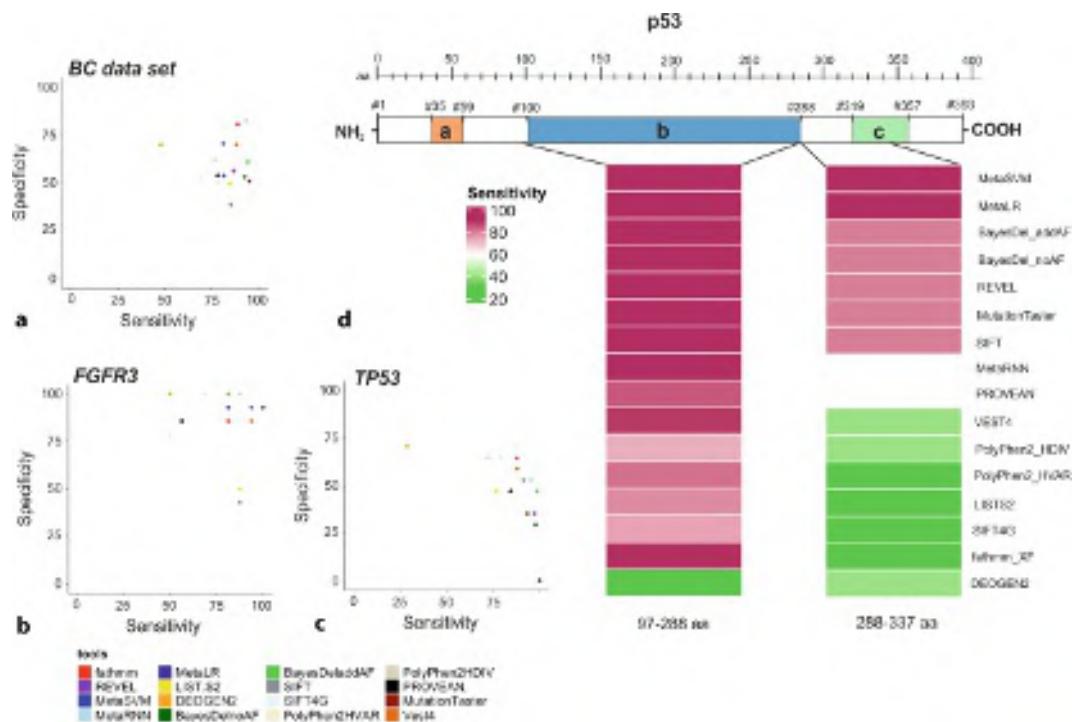


Fig. 2 ▲ Individual performance of algorithms for single-nucleotide variants (SNVs) in the context of gene type and domain. **a** Sensitivity and specificity of individual algorithms of oncogenic/likely oncogenic SNVs based on the bladder cancer (BC) dataset. **b–c** Sensitivity and specificity of individual algorithms to predict pathogenicity of SNVs in *FGFR3* (b) and *TP53* (c). **d** Domain-dependent prediction performance of individual tools using the example of *TP53* SNVs from the BC dataset. Depicted are the p53 transactivation motif (a), the DNA-binding domain (b), and the p53 tetramerization motif (c). SNVs located between positions 97 and 337 of the full-length p53 protein were included (overall size: 392 amino acids)

Table 3 Prediction performance of individual algorithms in the BC, PC, and S-PC datasets

Prediction algorithm	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
	BC (%)	BC (%)	PC (%)	PC (%)	S-PC (%)	S-PC (%)
MutationTaster	95.01	76.75	96.40	76.75	92.74	76.75
BayesDel_addAF	94.33	61.06	90.86	61.06	88.15	61.06
BayesDel_noAF	92.74	53.22	90.03	53.22	83.35	53.22
MetaRNN	93.42	83.47	89.47	83.47	90.04	83.47
MetaLR	81.41	53.78	75.07	53.78	65.35	53.78
MetaSVM	81.18	70.59	75.07	70.59	66.31	70.59
SIFT	85.26	54.62	84.76	54.62	81.57	54.62
SIFT4G	69.39	74.51	68.42	74.51	72.22	74.51
Fathmm_XF	80.00	80.67	90.58	80.67	88.47	80.67
DEOGEN2	47.85	84.59	41.55	84.59	55.82	84.59
Vest4	88.21	78.43	88.64	78.43	90.89	78.43
REVEL	86.85	56.30	83.93	56.30	79.26	56.30
LISTS2	84.81	53.22	76.45	53.22	81.04	53.22
PROVEAN	78.23	72.27	80.89	72.27	77.98	72.27
PolyPhen_HDIV	76.87	73.67	83.38	73.67	84.06	73.67
PolyPhen_HVAR	78.00	78.99	76.18	78.99	78.44	78.99

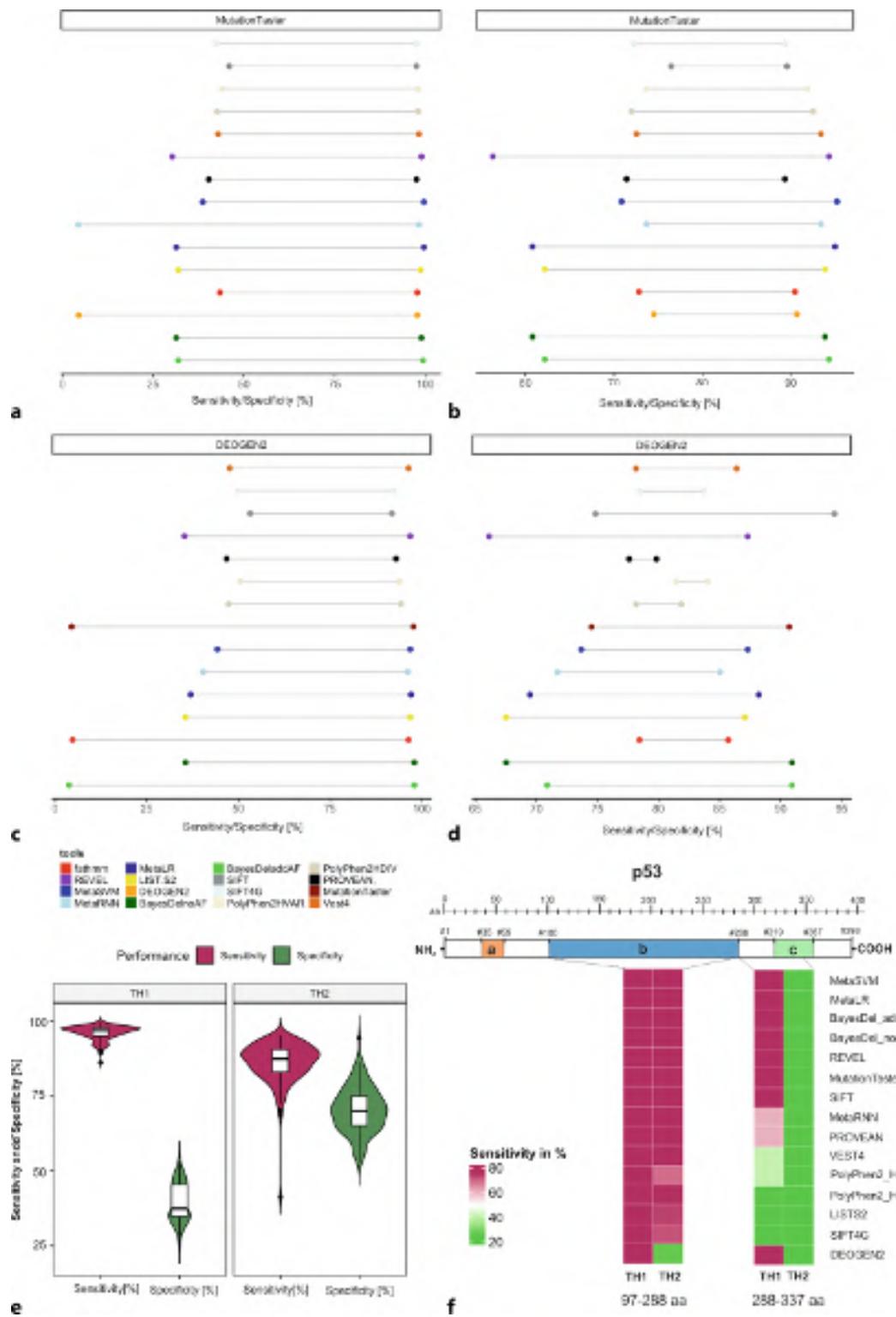


Fig. 3 ▲ Combined algorithm performance in single-nucleotide variant (SNV) pathogenicity. **a, b** Sensitivity and specificity for combined algorithms exemplary shown for MutationTaster at a threshold of 1 (TH1) (a) and at a threshold of 2 (TH2) (b): the lower values represent the specificity and the higher values the sensitivity. **c, d** Sensitivity and specificity of combinations of algorithms with DEOGEN2 at TH1 (c) and TH2 (d): the lower values represent the specificity and the higher values the sensitivity. **e** Illustration of sensitivity and specificity of two-tool combinations ($n = 120$) at TH1 and TH2. **f** Domain-dependent prediction performance of listed tools (sensitivity is shown) in combination with FATHMM_XF in TP53 at TH1 and TH2

Infobox 1

This article has been awarded two poster prizes:

- Poster Prize of the German Society of Pathology (*Deutsche Gesellschaft für Pathologie*, DGP) 2025
- Poster Prize of the Urologic Pathology Working Group

fined classifications for two or three combined algorithms. Selected combinations of two tools with FATHMM_XF were further examined in the *TP53* locus analysis.

Comparison with an external dataset

Entity-specific performance was benchmarked against the dataset of Suybeng et al. (S-PC), which includes 2811 oncogenic/likely oncogenic SNVs from 202 genes [7]. This study demonstrated variable performance of pathogenicity predictions tools in PanCancer analysis [7].

Results

Single algorithm comparison in bladder cancer

The performance of individual algorithms showed considerable variability (Table 2). MutationTaster achieved the highest sensitivity (95.01%), with a specificity of 76.75%, while DEOGEN2 reached the highest specificity (84.59%) but a low sensitivity (47.85%; Fig. 2a). Overall, the mean sensitivity was $82.1 \pm 11.28\%$ and mean specificity $69.13 \pm 11.36\%$.

Performance differed by gene (Fig. 2b-d). For *TP53*, MetaSVM, and MetaLR achieved 100% sensitivity, while DEOGEN2 provided the highest specificity (70.59%). For *FGFR3*, sensitivity reached 100% with MetaSVM and MutationTaster (specificity 92.86%), while PolyPhen2_HVAR, MetaRNN, and Bayes-Del_addAF each showed 100% specificity with sensitivities of 68.75%, 87.5%, and 81.25% respectively. MutationTaster reached 100% sensitivity for *PIK3CA*. VEST4, MetaRNN, List-S2 and Fathmm_XF performed best overall, combining high sensitivity and specificity. Across genes, algorithms demonstrated higher sensitiv-

ity in *TP53* than in *FGFR3*, but specificity was greater in *FGFR3*. In the locus-dependent analysis, sensitivity was higher in *TP53* when focusing on the coding region for amino acids 97–255 (mean 85.97%) compared to 289–337 (mean 56.25%). MetaSVM and MetaLR performed best in acids 97–288 (sensitivity 100%), while DEOGEN2 showed higher performance in 288–337.

Consensus prediction by algorithm combinations

Combinations of two algorithms ($n = 120$) improved sensitivity compared to single tools but often reduced specificity (Fig. 3a–e). At a threshold of one, sensitivity ranged from 41.27% (SIFT/DEOGEN2) to 99.55% (MutationTaster/MetaSVM or MutationTaster/MetaLR) at specificities between 25.77% (REVEL/LIST-S2) and 94.4% (SIFT/DEOGEN2).

At a threshold of two, the specificity increased up to 94.4% (SIFT/DEOGEN2) with a sensitivity of only 41.27%. The best sensitivity at TH2 was 95.24% (MutationTaster/BayesDel_addAF), surpassing the performance of each individual tool. However, this combination showed a specificity of only 68.91%. Three-tool combinations ($n = 560$) showed sensitivities ranging from 35.15% to 100% and specificities from 21.85% to 97.47%. The highest sensitivity (100%) was observed with MutationTaster/MetaSVM/LIST-S2 at TH1 (specificity 26.89%), while the best specificity (97.47%) at TH3 was achieved by MetaRNN/DEOGEN2/FATHMM_XF, with a sensitivity of 86.17%, which is not only higher than the average performance for sensitivity or specificity of the individual tools, but also the highest score of specificity compared to individual tools or combinations of two tools. Overall, higher thresholds improved specificity but reduced sensitivity. In *TP53*, two-tool combinations with FATHMM_XF showed locus-dependent effects (Fig. 3f). Fathmm_XF/MetaSVM reached 100% sensitivity at TH1 across both loci and 89.7% sensitivity at TH2 in amino acids 97–288, but all combinations failed (0% sensitivity) beyond position 288.

Cross-dataset performance comparison

Performance between the BC, PC, and S-PC datasets varied across algorithms (Table 3). While most tools showed decreased accuracy, SIFT4G, DEOGEN2, VEST4, PolyPhen2_HDIV, and PolyPhen2_HVAR led to improved performances. MetaRNN, FATHMM_XF, and List-S2 remained stable. Differences between BC and PC did not exceed 10.58% points. MutationTaster consistently showed the highest sensitivity, whereas DEOGEN2 was the least reliable across all datasets.

Algorithm combinations exhibited dataset-dependent performance. Predictive values were more consistent between BC and PC than between PC and S-PC (Fig. 4a–f). Among two-tool combinations, the best result was achieved with MutationTaster/MetaSVM in both BC (99.55%, TH1) and PC (99.45%, TH1), while PolyPhen2_HDIV/MutationTaster performed best in S-PC (97.94%, TH1). For combinations of three tools, MutationTaster/MetaSVM/LIST-S2 achieved 100% sensitivity (TH1) in BC, SIFT/MutationTaster/VEST4 reached 99.72% (TH1) in PC, and BayesDel_addAF/PolyPhen_HDIV/MutationTaster reached 98.51 (TH1) in S-PC (Fig. 5).

Discussion

We used an oncogenic dataset for bladder and urinary tract cancer to compare the performance of 16 algorithms for pathogenicity prediction. Consistent with previous studies, individual tools varied depending on dataset, methodology, and training data [18, 25].

Suybeng et al. showed superior performance for tumor suppressor genes (TSG) compared to oncogenes [25]. Our results partly confirmed this: sensitivities were higher for TSGs but specificities were lower, likely due to well-known SNVs leading to a loss of function and therefore pathogenic potential compared to the scarcity of benign ones. However, our TSG analysis was limited, demanding validation in larger gene sets.

However, combinations of tools improved sensitivity or specificity beyond the values of single tools, as seen in other

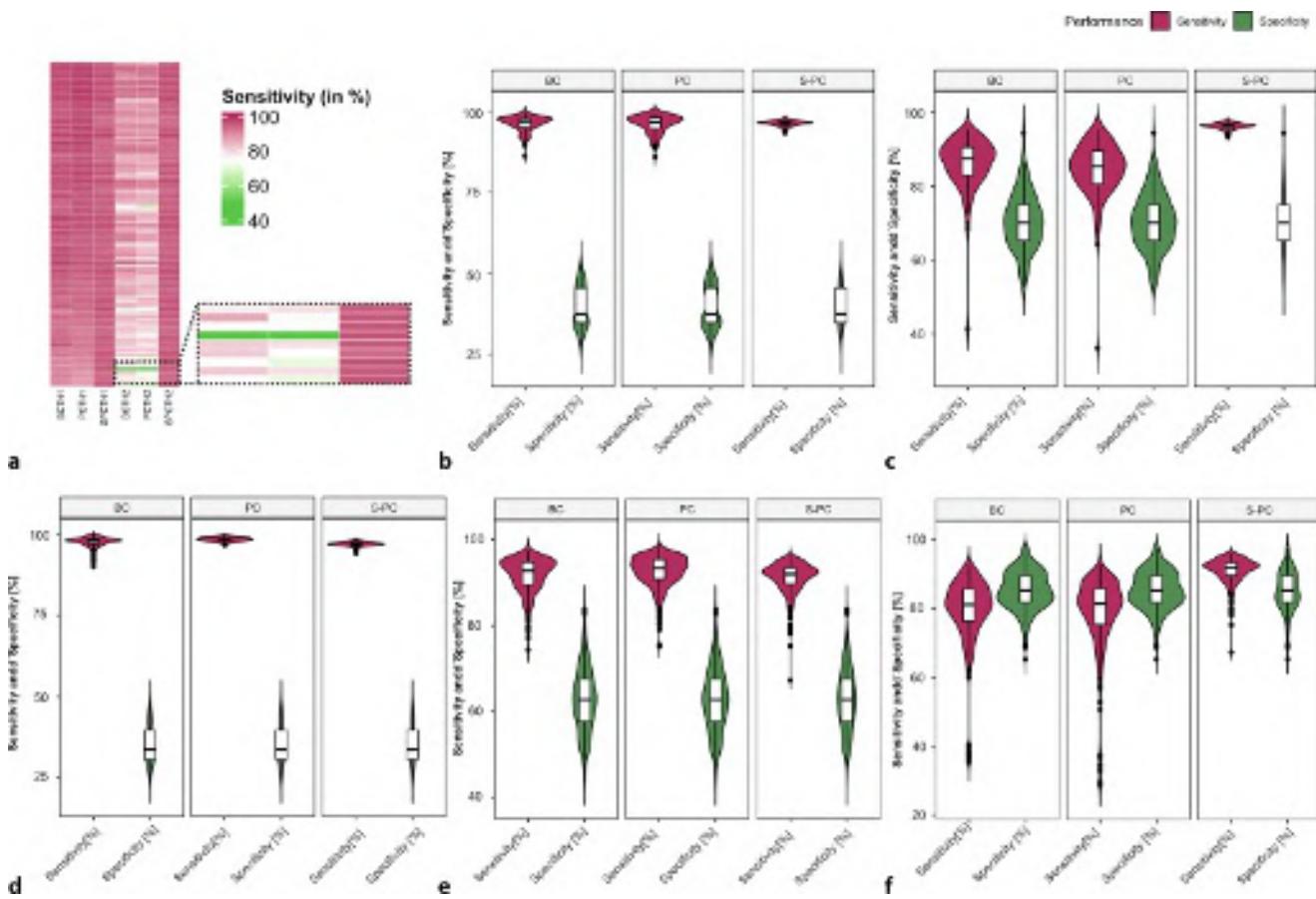


Fig. 4 ▲ Performance across bladder and PanCancer data. **a** Sensitivity of two algorithms in BC, PC, and S-PC at TH1 and TH2. **b, c** Comparison of sensitivity and specificity of two-tool combinations in BC, PC, and S-PC at TH1 (b) and TH2 (c). **d-f** Comparison of sensitivity and specificity of three-tool combinations in BC, PC, and S-PC at TH1 (d), TH2, and TH3 (f)

clinical investigations [7]. Such refinement of prediction can support clinicians in therapeutic decision-making. Depending on cancer entity and genetic analysis, the pathogenicity prediction algorithms showed different performances. MutationTaster achieved high sensitivity with low specificity. In clinical settings, sensitive predictors may be useful to avoid misclassifying oncogenic variants as benign, thereby facilitating the analytical process by pre-classifying and filtering data for expert review [17]. Algorithms can reduce manual workload and subjectivity; however, their reliability may depend on cancer entity, domain, and gene function.

Apart from that, with increasing knowledge as well as data availability and interoperability, development of pathogenicity prediction algorithms can be improved and optimized to further support clinical decision-making. Newer tools (e.g., MetaRNN; 2022) may outperform earlier

tools like SIFT (2003). Furthermore, dbNSFP 4.3a is a database that is locally stored; therefore, some values may not correspond to the current status. As all algorithms are in development, the performance of the individual algorithms might be improved.

Since our benchmarking study included known SNVs, the performance of prediction algorithms in real-world data should be addressed in the future to consider SNVs with a still-unknown function. It must be further emphasized that the benchmarking has been performed using variants from open-access databases, which are likely to have been used during the training and calibration of the tested algorithms. It has been shown before that deep learning models might even perform worse in clinical data after being trained using mutational data from ClinVar [4]. Therefore, the performance in clinical data and the interpretation of novel SNVs might differ

from the measured performance in these curated datasets. In addition, we are aware that similarities of performance between our BC and PC datasets and the differences to the prediction performance in the dataset of Suybeng et al. might originate from preprocessing and gene sets included in the datasets. Entity-specific benchmarking across larger datasets is needed for further evaluation.

Conclusion

Algorithms for predicting and selection are indeed helpful tools, but for correct interpretation of data, thresholding should be performed regarding cancer type and study purpose. Combination of tools may facilitate SNV interpretation, but their translation into patient care requires careful benchmarking, calibration, and integration with expert review.

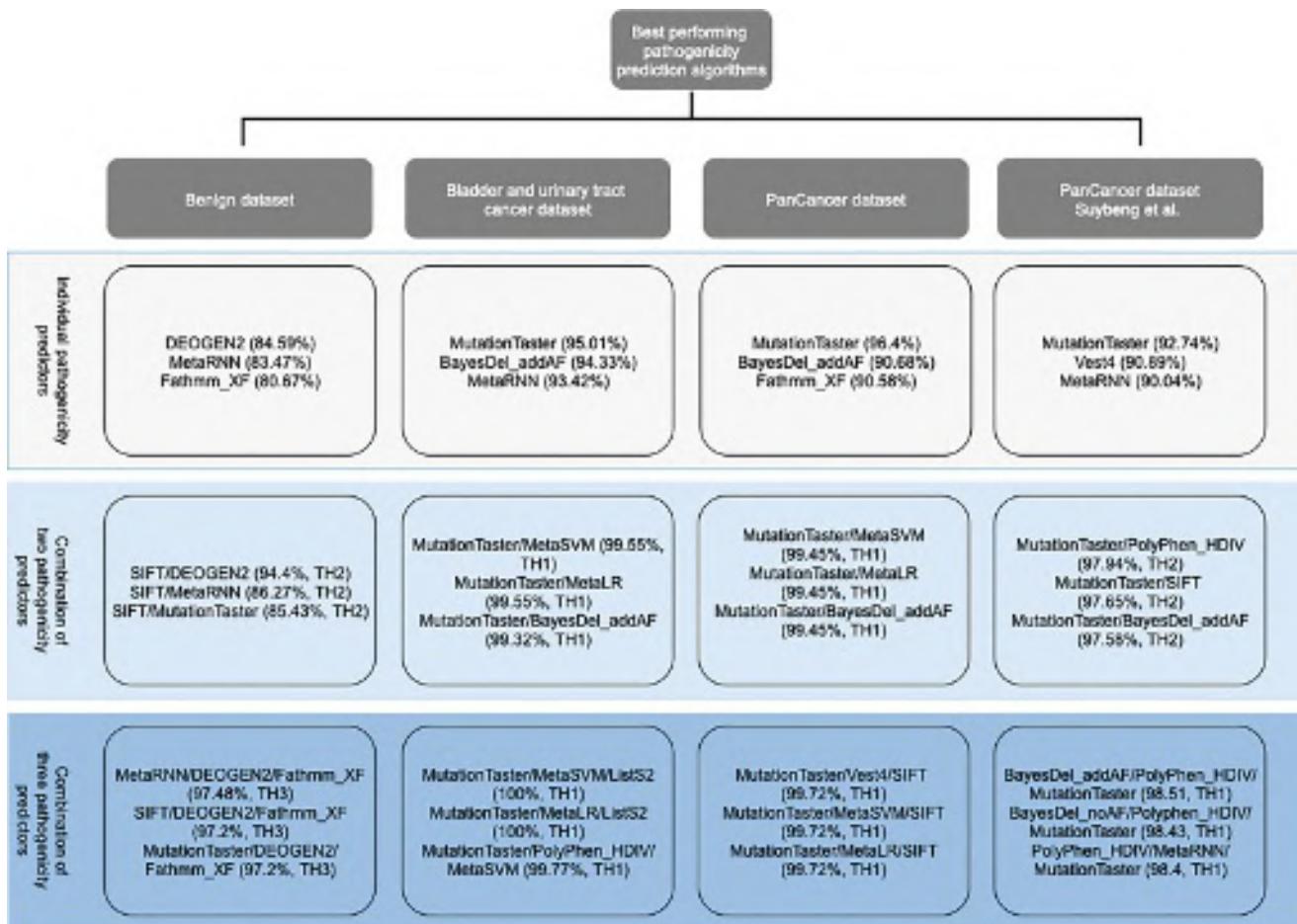


Fig. 5 ▲ Overview of the three best individual and combined performances (benign, BC, PC, S-PC). The threshold for the best performance is shown for each tool or combination of tools

Corresponding address

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. nat. med.

Nadine T. Gaisa

Institute of Pathology, University Hospital Ulm

Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany

Nadine.Gaisa@uniklinik-ulm.de

Acknowledgements. The results presented herein are partly based upon data generated by the TCGA Research Network (<https://www.cancer.gov/tcga>). The flowchart and the graphic showing the best-performing tools was created using draw.io (<https://app.diagrams.net/>).

Funding. No funding was received for this specific project

Declarations

Conflict of interest. J. Möller, L. Seillier, A. Fürstberger, M. Rose, D.D. Jonigk, N. Ortiz-Brückle, and N.T. Gaisa declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate Not applicable, as the study involved use of public data only.

Consent for publication All authors have read and revised the final version of the manuscript.

For this article no studies with human participants or animals were performed by any of the authors. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. Am J Hum Genet. (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.016>
2. Bioinformatics. (2015). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv195>
3. Bioinformatics. (2018). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx536>
4. Bioinformatics. (2021). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab529>
5. BMC Genomics. (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-S3-S7>
6. BMC Genomics. (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-S3-S3>
7. Brief Bioinform. (2015). <https://doi.org/10.1093/bib/bbu054>
8. CA Cancer J Clin. (2021). <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
9. Cancer Discov. (2012). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
10. Cancer Res. (2023). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0816>
11. Cell. (2018). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.017>
12. Cell Rep. (2022). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111859>
13. Cell. (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>
14. Clin Cancer Res. (2023). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1283>
15. Eur Urol. (2019). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.002>
16. Genet Med. (2015). <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
17. Genet Med. (2022). <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.11.018>
18. Genome Biol. (2014). <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0484-1>
19. Genome Med. (2020). <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00803-9>
20. Genome Med. (2022). <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01120-z>
21. <https://www.r-project.org/>. Accessed 04.2024

22. Hum Mol Genet. (2015). <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu733>
23. Hum Mutat. (2011). <https://doi.org/10.1002/humu.21517>
24. Hum Mutat. (2017). <https://doi.org/10.1002/humu.23158>
25. J Mol Diagn. (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.08.007>
26. Nature. (2014). <https://doi.org/10.1038/nature12965>
27. Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>
28. Nat Genet. (2013). <https://doi.org/10.1038/ng.2798>
29. Nat Genet. (2016). <https://doi.org/10.1038/ng.3503>
30. Nat Genet. (2016). <https://doi.org/10.1038/ng.3692>
31. Nat. Methods (2010). <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
32. Nat Methods. (2014). <https://doi.org/10.1038/nmeth.2890>
33. Nat Protoc. (2009). <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
34. Nat Protoc. (2016). <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.123>
35. N Engl J Med. (2019). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>
36. Nucleic Acids Res. (2018). <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
37. Nucleic Acids Res. (2017). <https://doi.org/10.1093/nar/gkx390>
38. Nucleic Acids Res. (2020). <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa288>
39. Nucleic Acids Res. (2003). <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>
40. PLoS Comput Biol. (2019). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006481>
41. Sci Signal. (2013). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>
42. Urologe A. (2020). <https://doi.org/10.1007/s00120-019-01046-2>

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Evaluation von Punktmutationen bei Blasenkrebs mittels Prädiktionsalgorithmen

Hintergrund: Harnblasen- und Harnwegskarzinome weisen eine schlechte Überlebensrate auf und erfordern neue therapeutische Ansätze. Fortschritte im Omics-Bereich haben die genetische Analyse erweitert, wobei Prädiktionsools eine potenzielle Unterstützung darstellen. Ihre Leistung kann jedoch zwischen Tumorentitäten variieren.

Fragestellung: Ziel der Studie war die Bewertung der Leistungsfähigkeit von Prädiktionsools bei der Analyse genetischer Daten von Harnblasen- und Harnwegskarzinomen.

Material und Methoden: Variantendaten wurden aus den Datenbanken ClinVar und cBioPortal für Blasenkarzinome ($n=441$), PanCancer ($n=361$) und aus benignen Varianten ($n=357$) extrahiert. Einzeln sowie in Kombinationen von 2 und 3 Tools wurden 16 Algorithmen getestet; Onkogene und Tumorsuppressorgene wurden verglichen. Zusätzlich wurde ein PanCancer-Datensatz von Suybeng et al. einbezogen.

Ergebnisse: Die Prädiktionsleistung variiert zwischen den Datensätzen. Kombinationen aus 3 Tools erzielten die höchste Sensitivität (100 %: MutationTaster/MetaSVM/LIST-S2) und Spezifität (97,45 %: MutationTaster/DEOGEN2/FATHMM.XF). Unterschiede zwischen Entitäten sowie zwischen Onkogenen und Tumorsuppressoren wurden beobachtet.

Schlussfolgerung: Kombinationen von Algorithmen können genetische Analysen verbessern. Die Auswahl der Tools sollte im Hinblick auf Entität, Gen und Ziel der Analyse erfolgen.

Schlüsselwörter

Pathogenitätsprädiktion · Varianteninterpretation · Urothelkarzinom · Tumoren der oberen Harnwege · Next-Generation Sequencing

POLQ and DNA-PK inhibition in muscle-invasive bladder cancer

Enhancing radiosensitivity with novel DNA damage response inhibitors to improve radiotherapy outcomes

Julia Pannhausen^{1,2} · Ahmed A. Chughtai^{2,3} · Michael K. Melzer^{4,5} · Yanchun Ma^{4,5} ·

Julia Wirtz^{1,2} · Alexander Kleger^{5,6,7} · Matthias Saar^{2,8} · Michael J. Eble^{2,3} ·

Danny D. Jonigk^{1,2,9} · Michael Rose^{1,2,10} · Nadine T. Gaisa^{1,2,10}

¹Institute of Pathology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; ²Centre for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf (CIO ABCD), Aachen, Germany; ³Department of Radiation Oncology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; ⁴Department of Urology, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ⁵Institute for Molecular Oncology and Stem Cell Biology, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ⁶Core Facility Organoids, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ⁷Section for Interdisciplinary Pancreatology, Clinic for Internal Medicine I, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ⁸Department of Urology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; ⁹German Center for Lung Research, DZL, BREATH, Hanover, Germany; ¹⁰Institute of Pathology, Ulm University Hospital, Ulm, Germany

Abstract

Background: Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) includes histological subtypes such as urothelial carcinoma (UC) and the rarer, prognostically unfavorable, squamous cell carcinoma (SCC). Standard treatment is radical cystectomy, while alternatives like chemotherapy or radiotherapy are particularly limited in SCC. Radiosensitizers, such as DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) and DNA polymerase theta (POLQ) inhibitors, could selectively enhance radiotherapy effects in tumor cells and represent promising approaches for clinical translation.

Objective: This study analyzed the radiosensitizing effects of DNA-PK and POLQ inhibition *ex vivo* in patient-derived MIBC cell lines of UC and SCC subtypes.

Materials and methods: The DNA-PK inhibitor AZD7648 (DNA-PKi) and the POLQ inhibitor ART558 (POLQi) were tested *ex vivo* in patient-derived SCC (p-SCC; $n = 3$) and UC (p-UC; $n = 3$) cell cultures. Effects were assessed in combination with ionizing radiation (IR) using XTT cell viability assays (IC50), clonogenic survival assays, γ H2AX immunofluorescence, and comet assays.

Results: DNA-PKi strongly radiosensitized MIBC cultures *ex vivo*, reducing IC50-XTT values by 74–99% and survival rates by 34–64%. Under POLQi +2 Gy, IC50 decreased by 7–13%, whereas under POLQi +8 Gy it increased by 11–24%, with only ~5% reduction in survival. DNA-PKi markedly delayed DNA repair (comet tail moments 38–40%, γ H2AX foci increased 11.9–13.1-fold), while POLQi showed minimal effects (comet tail moments 22–33%, γ H2AX foci increased 5.4–6.0-fold).

Conclusion: DNA-PKi radiosensitized MIBC cells more effectively than POLQi, particularly SCC. DNA damage response (DDR) inhibitors thus have therapeutic potential in MIBC, depending on the target protein and tumor subtype.

Keywords

Squamous bladder cancer · Urothelial carcinoma · Radiosensitization · AZD7648 · ART558

The authors Julia Pannhausen and Ahmed A. Chughtai contributed equally to this manuscript as first authors. Michael Rose and Nadine T. Gaisa contributed equally to this manuscript as senior authors.



Scan QR code & read article online

Introduction

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is most commonly urothelial carcinoma (UC), while the rare squamous cell carcinoma (SCC; ~5%) is linked to a poorer prognosis [20]. Trimodal therapy, which combines maximal transurethral tumor resection with chemoradiotherapy, provides a bladder-preserving alternative to standard radical cystectomy for selected patients [12, 25]. However, the UK BCON trial reported that 38% of patients developed metastases and reported a 5-year overall survival of 49% [4]. Outcomes are especially poor for SCC [1], which also shows a limited response to chemotherapy and cisplatin resistance [7, 17], thus underscoring the need for improved therapies.

Optimizing treatment using systemic and/or radiotherapy is a promising strategy. Next-generation radiosensitizers targeting the DNA damage response (DDR) [6], including DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) [5, 8, 13, 22], Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) [21, 29], and

Ataxia telangiectasia and Rad3 related (ATR) [5] inhibitors, have shown preclinical radiosensitization and are entering clinical development. DDR inhibition exploits synthetic lethality, where normal cells can often tolerate loss of a single repair pathway through redundant repair mechanisms, while tumors with pre-existing repair defects rely on remaining functional pathways, creating a tumor-selective therapeutic window [18]. The clinical success of PARP inhibitors in diverse *BRCA*-deficient cancers [9] exemplifies this strategy, with an ongoing phase I trial combining PARP inhibitors and radiotherapy in head and neck SCC [19].

Previous studies, including ours, have shown that the DNA-PK inhibitor (DNA-PKi) AZD7648 significantly enhances radiotherapy in various MIBC cell lines *in vitro* [5, 8]. DNA-PK is essential for double-strand break (DSB) repair via nonhomologous end joining (NHEJ) [8]. Accordingly, its inhibition disrupts DNA repair and increases radiosensitivity, with promising early clinical target engagement, although

optimal dosing and patient selection are still being refined [13, 22]. Furthermore, the DDR enzyme DNA-Polymerase Theta (POLQ), which is overexpressed in many tumors, is another attractive radiosensitization target [24]. POLQ mediates DNA repair via microhomology-mediated end joining (MMEJ) [14]. The POLQ inhibitor (POLQi) ART558 selectively enhanced tumor radiosensitivity in preclinical studies [21].

Therefore, this study systematically evaluates DNA-PKi and POLQi radiosensitization in patient-derived UC and SCC cell cultures to identify optimal clinical targets.

Materials and methods

Inhibitors

The DNA-PK inhibitor AZD7648 (1 μM; S8843, Selleck Chemicals, Houston, TX, USA) and POLQ inhibitor ART558 (5 μM; HY-141520, MedChemExpress, Monmouth Junction, NJ, USA) were used unless stated otherwise.

Hier steht eine Anzeige.

Patient-derived *ex vivo* cell cultures of muscle-invasive bladder cancer

Ex vivo 2D cultures of SCC ($n=3$; p-SCC1/2/3) and UC ($n=3$; p-UC1/2/3) were established from cystectomy material from patients, as previously described [16]. For 3D cultures, 3.0×10^4 cells (p-SCC1, p-UC1) were seeded in 50 μ L Ultimatrix (BME001-05, Cultrex, Minneapolis, MN, USA) in a 24-well plate and cultured as described [15]. After passage, 500 nM ROCK inhibitor (Y-27632, Stemcell Technologies, Vancouver, BC, Canada) was added to the culture medium.

Radiotherapy treatment

Cultures were irradiated with a medical linear accelerator (6 MV X-rays; ~ 1.5 cm dose depth, 100 cm distance); 3 cm of water-equivalent material was placed atop to account for backscatter. Controls included non-irradiated and irradiated cells without inhibitors.

Cell viability assays

Two-dimensional cultures (1.6×10^4 cells/ cm^2) were seeded in 96-well plates in triplicate and treated with DNA-PKi (0.01–20 μ M) or POLQi (0.01–100 μ M) 1 h before IR. Viability was assessed after 72 h via XTT assay (11465015001, Roche, Basel, Switzerland). Three-dimensional cultures (5×10^2 cells/well) were seeded in 384-well plates in triplicate as previously described [15] and treated similarly. Viability was assessed after 96 h using CellTiter-Glo[®] 3D (G9682, Promega, Madison, WI, USA). Luminescence was measured with a Tecan Infinite M200 Pro (Tecan Trading AG, Switzerland), and the IC50 value was calculated as described [5].

Clonogenicity assay

Two-dimensional cultures were seeded at a density adjusted to the IR doses (0 Gy: 3.1×10^4 cells/ cm^2 , 2 Gy: 3.4×10^4 cells/ cm^2 , 8 Gy: 4.2×10^4 cells/ cm^2), and treated with the inhibitors 1 h before IR. Colonies formed over 14 days were stained with crystal violet (42555, Merck, Darmstadt, Germany) and quantified densitometrically [5].

DNA damage assays

For neutral comet assay, 2D cultures (4.3×10^4 cells/ cm^2) were treated with inhibitors 1 h before IR and harvested 0–6 h after IR for CometAssay[®] analysis (4250-050-K, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) [5]. For γ H2AX immunofluorescence (IF) staining, 2D cultures (0.3×10^4 – 1.1×10^4 cells/ cm^2) were treated similarly and then fixed 4 h and 24 h after IR with ice-cold methanol:acetone (1:1) for 20 min at -21°C , followed by blocking with 3% BSA for 30 min. The IF staining was performed with primary antibody anti- γ H2AX (1:500; #05-636, Merck Millipore, Darmstadt, Germany) for 1 h and with fluorescence-coupled secondary antibody Alexa Fluor[™] 488 (1:1000; A-11008, Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) for 30 min in the dark. After DAPI counterstaining (1:1000; 62248, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), coverslips were mounted with Immuno-Mount[™] (9990402, Epredia, Waltham, MA, USA). Confocal images were acquired with a Zeiss LSM 710 (Plan-Apochromat 20 \times /0.8 NA, 405/488 nm lasers; Carl Zeiss Microscopy, Oberkochen, Germany). ImageJ (v1.54p) quantified 35–50 cells per condition.

Statistical analysis

Data were analyzed with GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) using the non-parametric Mann–Whitney U test for two groups and the Kruskal–Wallis with Dunn's multiple-comparisons test for multiple groups. Significance: * $p > 0.05$, ** $p > 0.01$, and *** $p > 0.001$.

Results

Patient-derived primary cultures of distinct muscle-invasive bladder cancer subtypes served as the basis for this study including $n=3$ urothelial (p-UC) and $n=3$ squamous cell carcinoma (p-SCC) *ex vivo* cell cultures. Initially, the IC50 values of DDR inhibitors were determined using XTT viability assays, either alone or combined with ionizing radiation (IR).

The DNA-PKi IC50 value decreases with increasing radiation

DNA-PKi inhibition led to a dose-dependent decrease in IC50 across all models, closely correlating with the IR dose. In SCC 2D cultures (Fig. 1a), the DNA-PKi IC50 decreased significantly, e.g., in p-SCC1 from 7.17 μ M (0 Gy) to 0.75 μ M (2 Gy) and 0.05 μ M (8 Gy) and in p-SCC2 from 6.88 μ M to 0.59 μ M and 0.05 μ M, representing 91–99% reductions. The UC cultures showed a similar but less pronounced trend (Fig. 1b), with 59–97% IC50 reductions. Direct comparison highlighted stronger radiosensitization in SCC vs. UC cultures (Fig. 1c, d). In 3D cultures without IR (Fig. 1e), the DNA-PKi IC50 remained in the low micromolar range (4.75–5.95 μ M), consistent with the non-irradiated 2D cultures.

The POLQi IC50 value remains stable with increasing radiation

In contrast, POLQ inhibition produced inconsistent effects. In SCC 2D cultures (Fig. 2a), the POLQi IC50 changed minimally, e.g., in p-SCC1 it decreased from 7.72 μ M (0 Gy) to 6.61 μ M (2 Gy) but increased slightly to 6.84 μ M at 8 Gy. In p-SCC3, the values remained largely unchanged (0 Gy: 13.30 μ M; 2 Gy: 12.52 μ M; 8 Gy: 15.41 μ M), resulting in an average IC50 reduction of 11% at 2 Gy, but a 2% increase at 8 Gy. The UC 2D cultures (Fig. 2b) showed a similar pattern, with an average IC50 reduction of 4% at 2 Gy and a 13% increase at 8 Gy. Comparisons confirmed slightly stronger effects in SCC vs. UC cultures but generally indicated no consistent radiosensitization (Fig. 2c, d). In 3D cultures without IR (Fig. 2e), the POLQi IC50 values were in a higher micromolar range (7.88–8.31 μ M), comparable to or slightly reduced than those observed in non-irradiated cultures.

Differential radiosensitization by DNA-PKi and POLQi

In SCC cultures, DNA-PKi inhibition resulted in a significant dose-dependent decrease in clonogenic survival rates (Fig. 3a–c). Without inhibition, survival rates decreased to 0.74 (2 Gy) and 0.27 (8 Gy).

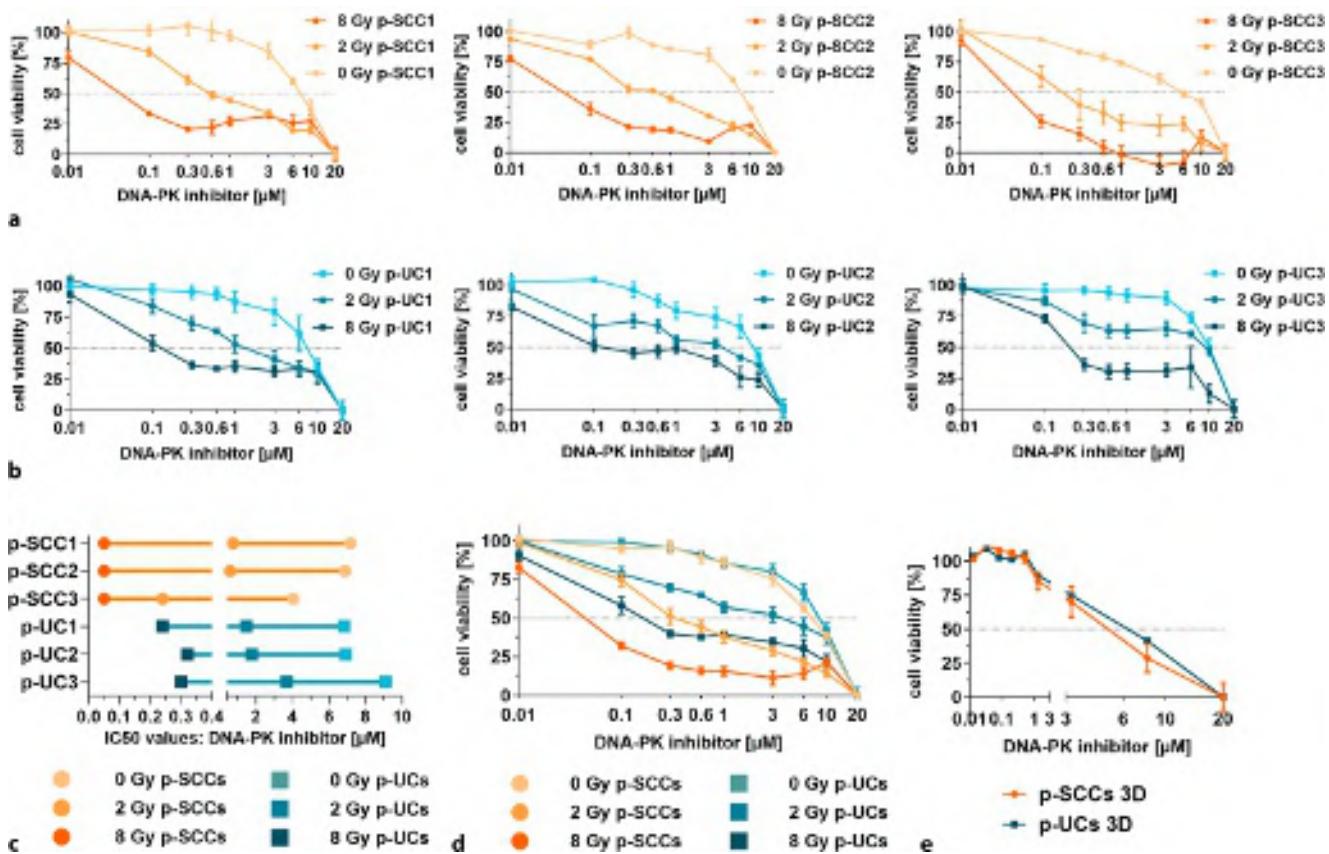


Fig. 1 ▲ Short-term investigation of the radiosensitizing potential of the DNA-PK inhibitor AZD7648 in ex vivo MIBC SCC and UC cultures by XTT cell viability assay. **a, b** Dose–response curves of SCC 2D models (p-SCCs; orange) and UC 2D models (p-UCs; turquoise). **c** IC50 value overview. **d** Average response comparison. **e** 3D culture analysis under DNA-PK inhibition without irradiation. DNA-PK DNA-dependent protein kinase, MIBC muscle invasive carcinoma, SCC squamous cell carcinoma, UC urothelial carcinoma

Under DNA-PKi, survival rates fell further to 0.48 (2 Gy) and 0.10 (8 Gy), corresponding to mean reductions of 52% (2 Gy) and 90% (8 Gy) compared to control. POLQi showed minimal effect, with survival rates of 0.67–0.73 (2 Gy) and 0.24–0.29 (8 Gy), averaging only 30% reduction at 2 Gy and 25% at 8 Gy, with no significant difference to control. A similar pattern was observed in UC cultures (Fig. 3d–f). Without inhibition, survival rates averaged 0.77 (2 Gy) and 0.24 (8 Gy). DNA-PKi reduced survival rates to 0.37–0.53 (2 Gy) and 0.11–0.37 (8 Gy), yielding an overall reduction of 59% (2 Gy) and 88% (8 Gy). In contrast, POLQi again showed no radiosensitizing effect in UC cultures, with survival rates of 0.69–0.79 (2 Gy) and 0.22–0.25 (8 Gy). Thus, there were no relevant differences compared to controls.

Overall, clonogenic assays showed that the inhibition of DNA-PK combined with radiation significantly decreased the survival

rate in all SCC and UC cultures in a dose-dependent manner. In contrast, POLQ inhibition did not show consistent radiosensitization, with only minor, non-significant reduction in clonogenic survival.

DNA-PKi and POLQi affect DNA repair kinetics differentially

In the comet assay, SCC cultures showed significantly reduced DNA repair capacity under DNA-PKi treatment (Fig. 4a). After 8 Gy, tail moments in non-inhibited controls decreased from 100% (0 h) to 29.1% (6 h). Under DNA-PKi, tail moments remained significantly elevated, averaging 9.4% above the control level after 6 h, indicating a 1.32-fold reduction in repair capacity. POLQi had minimal impact, with 6 h tail moments of 28.9%, like controls (29.1%). γ H2AX IF staining also confirmed that DSB repair under POLQi treatment in SCC cell cultures was largely unchanged

(Fig. 4b). In general, a wide spread of measured values was observed. Under POLQi, the relative number of γ H2AX foci per cell was only slightly higher than in controls (2.6-fold vs. 2.1-fold at 2 Gy; 3.5-fold vs. 3.4-fold at 8 Gy), suggesting that POLQ inhibition could minimally disrupt DDR in p-SCC cell cultures only at low radiation doses (2 Gy). DNA-PKi inhibition, however, increased the γ H2AX foci by 5.9-fold (2 Gy) and 7.3-fold (8 Gy), to more than twice the control levels, indicating that DNA-PKi inhibition in p-SCC could significantly delay DSB repair.

A comparable pattern was observed in the p-UC lines (Fig. 4c). Without inhibition, comet tail moments dropped to 23.1% (6 h). DNA-PKi maintained elevated tail moments of 40.4% at 6 h, corresponding to a 74.9% reduction in repair performance compared to controls. POLQi caused only a slight radiosensitizing effect (33.1% vs. 27.9% in controls). γ H2AX

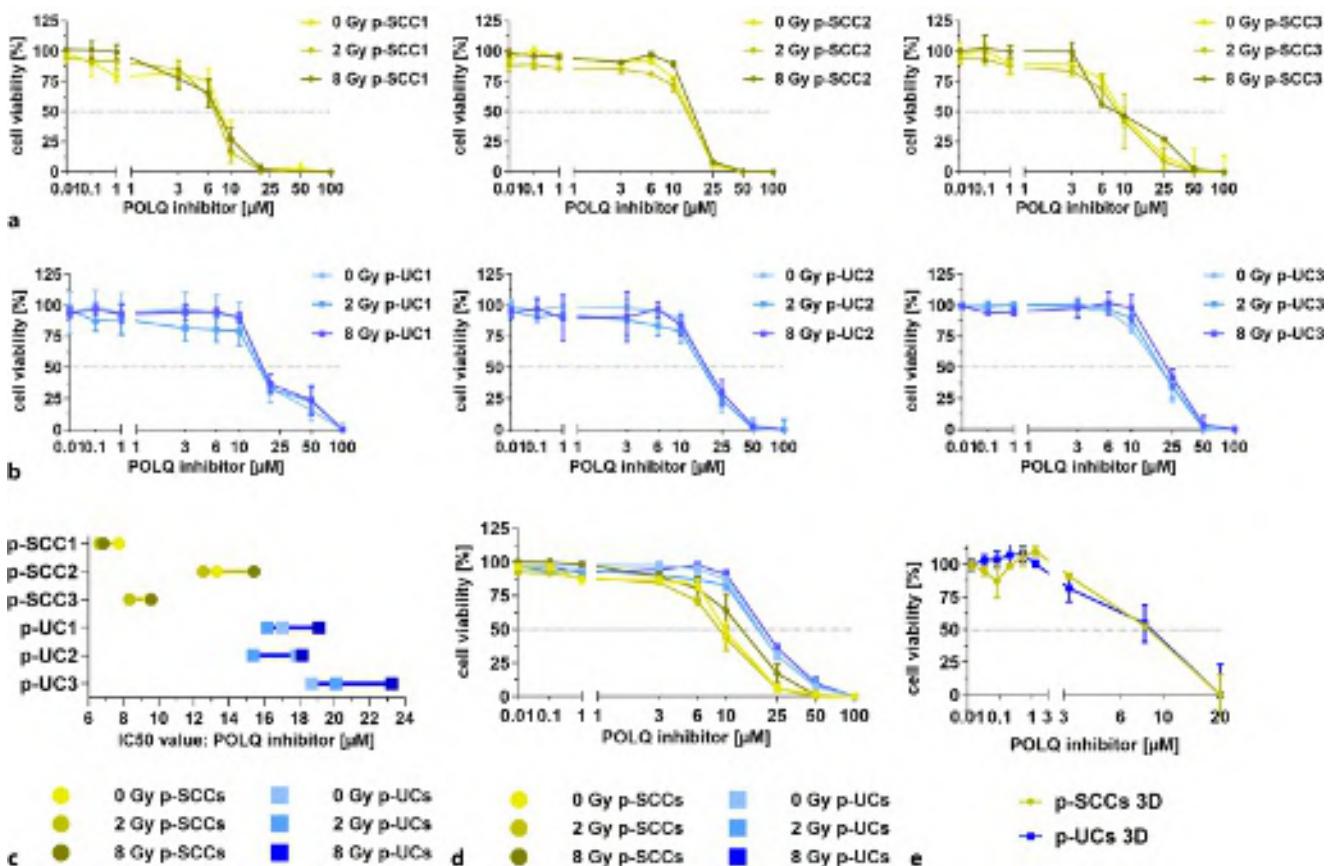


Fig. 2 ▲ Short-term investigation of the radiosensitizing potential of the POLQ inhibitor ART558 in ex vivo MIBC SCC and UC cultures by XTT cell viability assay. **a, b** Dose–response curves for SCC 2D models (p-SCCs; yellow) and UC 2D models (p-UCs; blue). **c** IC50 value overview. **d** Average response comparison. **e** 3D culture analysis under POLQ inhibition without irradiation. POLQ DNA polymerase theta, MIBC muscle invasive carcinoma, SCC squamous cell carcinoma, UC urothelial carcinoma

IF staining of the p-UC cells (Fig. 4d) showed that POLQi combined with 2 Gy IR led to a 64.8% increase (5.4-fold γ H2AX foci/cell vs. 3.3-fold in controls). This was the clearest indication of a real radiosensitizing effect of POLQi. At 8 Gy, the effect decreased to a 24.5% increase (6.0-fold vs. 4.8-fold in controls). DNA-PKi, in contrast, sharply increased γ H2AX foci by 11.9-fold (2 Gy) and 13.1-fold (8 Gy), i.e., twice to almost four times greater effect than in non-inhibited controls. This suggests that DNA-PKi inhibition was very effective in p-UC cells and significantly delayed DNA repair.

Discussion

We have demonstrated differential radiosensitization by DDR inhibitors in patient-derived MIBC cell cultures, with DNA-PKi inhibition showing superior effectiveness compared to POLQ inhibition,

thereby highlighting the potential to enhance the efficacy of radiotherapy.

POLQi ART558 caused modest, inconsistent radiosensitization. Comet assays showed tail moments up to 18% and γ H2AX foci increased 1.6–6.0-fold, like controls, indicating largely efficient DNA repair despite POLQ inhibition. The limited ART558 half-life, uptake, and timing relative to IR may reduce efficacy [29]. XTT assays showed IC50 decreases at a low IR dose, with minimal change or slight increases at a higher IR dose. Clonogenic survival decreased modestly at 2 Gy (11–30%) but was largely unchanged at 8 Gy.

The similar radiosensitization effects of POLQ inhibition at 2 Gy and 8 Gy suggest that POLQ-mediated MMEJ repair contributes minimally to DSB processing in our bladder cancer cell lines. This could reflect either limited POLQ pathway dependency in these cellular contexts, saturation of

POLQ-mediated MMEJ repair capacity at lower doses, or sufficient redundancy in primary DSB repair pathways (NHEJ and homologous recombination repair) [2, 3] that compensate for POLQ loss. Thus, we hypothesize that radiosensitization under POLQ inhibition appears more pronounced at lower IR doses but is attenuated at higher IR doses.

On the other hand, DNA-PKi AZD7648 strongly radiosensitized patient-derived MIBC cultures. Comet assays revealed tail moments elevated by up to 75% at 6 h, and γ H2AX foci increased by 5.9–13.1-fold, indicating persistent DNA damage and delayed DSB repair [2]. This suggests that DNA-PKi AZD7648 targets a key repair pathway, in line with NHEJ's central role in repairing IR-induced DSBs outside the S phase and G2 phase [10], and aligns with other studies of DNA-PKi inhibitors such as pexobertib [30]. XTT assays showed AZD7648 IC50 reductions of 59–99% un-

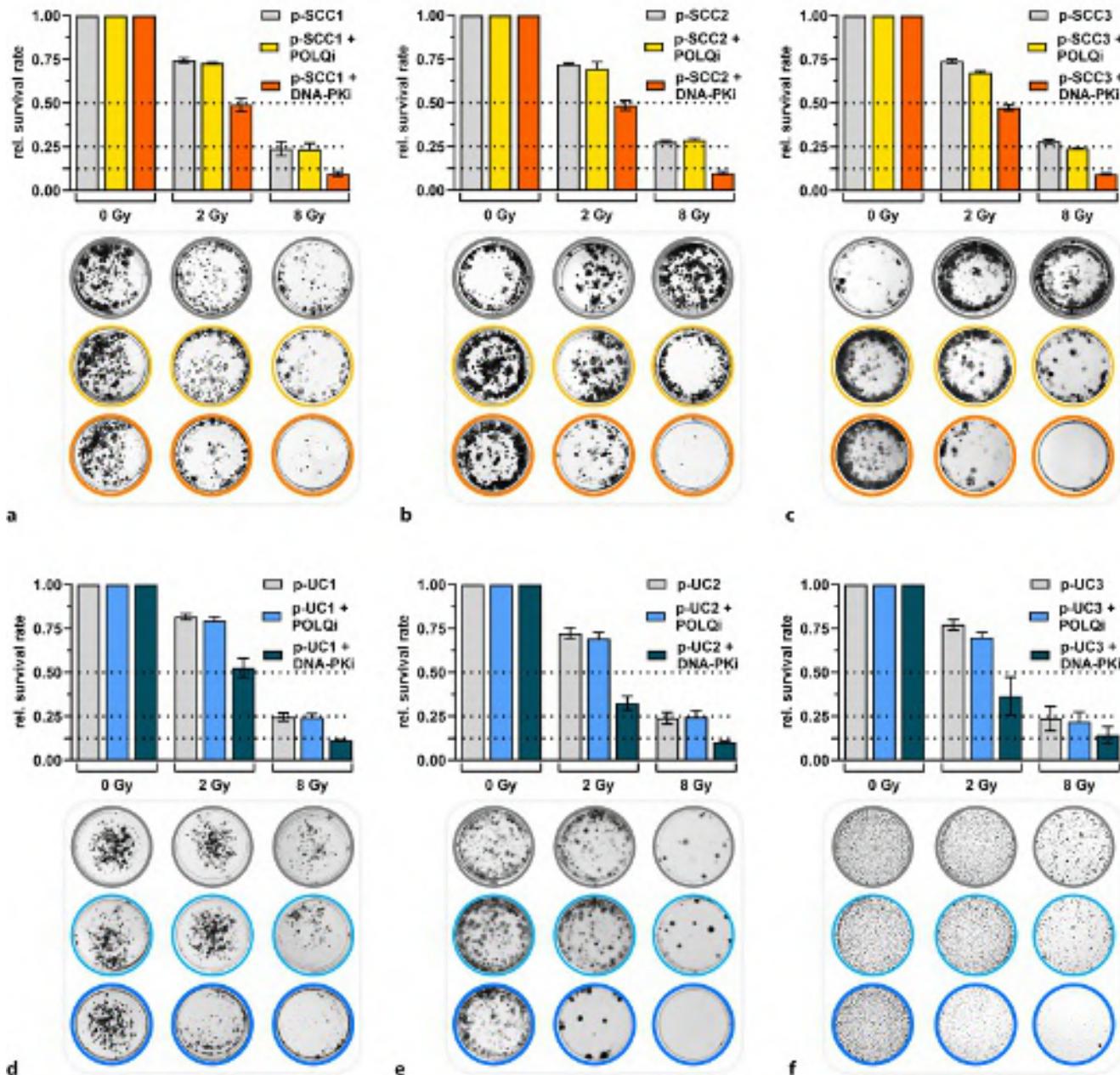


Fig. 3 ▲ Long-term investigation of the radiosensitizing potential of the POLQ inhibitor (ART558) and the DNA-PK inhibitor (AZD7648) in ex vivo MIBC SCC and UC cultures by clonogenic formation assay. **a–c** SCC 2D models (p-SCCs) treated with ART558 ± IR (yellow) or AZD7648 ± IR (orange). **d–f** UC 2D models (p-UCs) treated with ART558 ± IR (light blue) or AZD7648 ± IR (dark blue). Bar charts: relative survival normalized to non-irradiated/non-inhibited controls (grey). Plates: representative colony images after 14 days incubation and stained with crystal violet. *POLQ* DNA polymerase theta, *DNA-PK* DNA-PK-dependent protein kinase, *MIBC* muscle invasive carcinoma, *SCC* squamous cell carcinoma, *UC* urothelial carcinoma, *IR* ionizing radiation

der irradiation, and clonogenic survival dropped by 52–90%, emphasizing strong radiosensitization. Despite these promising results, current clinical translation remains challenging due to normal tissue sensitization [28], dose-limiting toxicities, and suboptimal target engagement [23]. Notably, our study did not include

normal bladder cultures, thus limiting assessment of off-target effects. However, bladder cancer has a key advantage due to intravesical delivery [20]—a clinically established route for chemo- or immunotherapy [26]—enabling high local drug concentrations while limiting systemic exposure [11]. Clinically, this

might be of especial significance for SCC, since this subtype is known to respond poorly to chemotherapy and to show a tendency for cisplatin resistance, thus limiting neoadjuvant options [7, 17]. Furthermore, novel preclinical DNA-PK inhibitors like DA-143 offer improved solubility and peposertib-like potency [27].

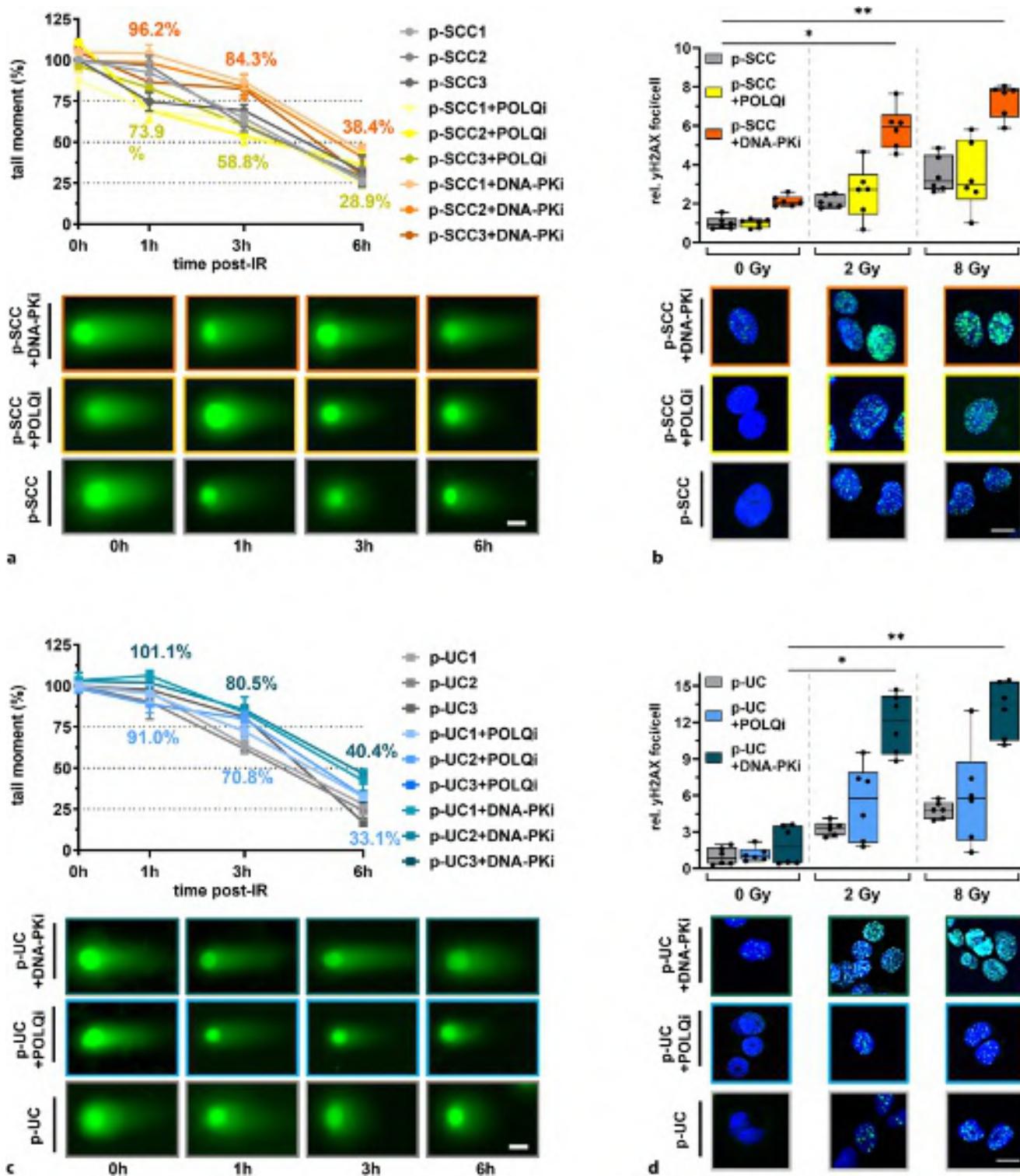


Fig. 4 ▲ Radiotherapeutic inhibition of DNA-PK (AZD7648) and POLQ (ART558) impairs DNA repair efficiency in ex vivo MIBC SCC and UC cultures. **a, c** DNA double-strand breaks analyzed by neutral comet assay. SCC 2D cultures (p-SCCs) and UC 2D cultures (p-UCs) treated with inhibitors ± IR, tail moments quantified over time (measured tail moments and representative IF images [15 µm]). **b, d** yH2AX foci per nucleus quantified after IR. SCC 2D cultures (p-SCCs) and UC 2D cultures treated with inhibitors ± IR and stained 4 h after IR. At least 35–50 cells per condition evaluated (quantitative data from ImageJ analyses and representative IF images [20 µm]). *DNA-PK* DNA-dependent protein kinase, *POLQ* DNA polymerase theta, *MIBC* muscle invasive carcinoma, *SCC* squamous cell carcinoma, *UC* urothelial carcinoma, *IR* ionizing radiation, *IF* immunofluorescence, *POLQi* POLQ inhibitor, *DNA-PKi* DNA-PK inhibitor

Such compounds, combined with intravesical delivery, could help to overcome toxicity and pharmacokinetic limitations, thus potentially enhancing tumor control while sparing normal tissue. Therefore, enhancing radiotherapy efficacy in SCC via radiosensitizers, as demonstrated with AZD7648, could offer a valuable strategy for this treatment-challenging MIBC subtype.

Practical conclusion

- DNA-dependent protein kinase inhibition represents a potent strategy to enhance radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer, particularly in squamous cell carcinoma.
- DNA-Polymerase Theta inhibition shows modest radiosensitization, more evident at a lower radiation dose compared to higher doses.
- Clinical translation and optimization may rely on dosing, precise timing, or intravesical delivery.

Corresponding address

PD Dr. rer. nat. Michael Rose

Institute of Pathology, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Germany
mrose@ukaachen.de

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. nat. med.

Nadine T. Gaisa

Institute of Pathology, Ulm University Hospital
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany
nadine.gaisa@uniklinik-ulm.de

Acknowledgements. This work was supported by the Confocal Microscopy Facility, a core facility of the Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF) Aachen at the Medical Faculty of RWTH Aachen University. In addition, the work was supported by the Core Facility Organoids at Ulm University Hospital. We would like to thank the German Research Foundation (DFG) for its financial support. M.K.M. was funded by the Clinician Scientist Program at the University of Ulm, the University of Ulm's building block program and the Else Kröner Forschungskolleg (EKF). Y.M. received funding from the Clinician Scientist Program of the EKF. A.K. is spokesperson of the EKF.

Funding. This work was funded by the START program of the Medical Faculty of RWTH Aachen University (grant number 04/23).

Declarations

Conflict of interest. J. Pannhausen, A.A. Chughtai, M.K. Melzer, Y. Ma, J. Wirtz, A. Kleger, M. Saar, M.J. Eble,

POLQ- und DNA-PK-Inhibition beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Steigerung der Radiosensitivität durch neuartige DNA-Damage-Response-Inhibitoren zur Verbesserung der Strahlentherapie

Hintergrund: Muskelinvasive Harnblasenkarzinome (MIBC) umfassen histologische Subtypen wie Urothelkarzinome (UC) oder seltener, prognostisch ungünstigere Plattenepithelkarzinome (engl. squamous cell carcinoma [SCC]). Standardtherapie ist die radikale Zystektomie. Alternativen wie Chemo- oder Radiotherapie sind besonders beim SCC begrenzt wirksam. Radiosensibilisatoren wie DNA-PK- und POLQ-Inhibitoren könnten die Strahlenwirkung in Tumorzellen gezielt verstärken und bieten vielversprechende Ansätze für klinische Translation.

Ziel der Arbeit: In der vorliegenden Studie wurde *ex vivo* die radiosensibilisierende Wirkung der Inhibition der DNA-abhängigen Proteinkinase (DNA-PK) und der DNA-Polymerase Theta (POLQ) in patientenabgeleiteten MIBC-Zelllinien der Subtypen UC und SCC analysiert.

Methoden: Der DNA-PK-Inhibitor AZD7648 (DNA-PKi) und der POLQ-Inhibitor ART558 (POLQi) wurden *ex vivo* in patientenabgeleiteten SCC- (p-SCC, $n = 3$) und UC-Zellkulturen (p-UC, $n = 3$) getestet. Die Effekte wurden unter Kombination mit ionisierender Strahlung (IR) mittels XTT-Zellviabilitätsassays (IC50), klonogener Überlebensassays, γ H2AX-Immunfluoreszenz und Comet-Assays analysiert.

Ergebnisse: DNA-PKi führte zu einer starken Radiosensibilisierung der *ex vivo* MIBC-Zellkulturen, mit Reduktionen der IC50-XTT-Werte um 74–99 % und der Überlebensraten um 34–64 %. Unter POLQi +2 Gy sank der IC50-Wert um 7–13 %, unter POLQi +8 Gy stieg er um 11–24 %, und die Überlebensraten waren nur um 5 % reduziert. DNA-PKi verzögerte die DNA-Reparatur deutlich (Comet-Tail-Moments 38–40 %, Steigerung γ H2AX-Foci 11,9- bis 13,1-fach), während POLQi nur minimale Effekte zeigte (Comet-Tail-Moments 22–33 %, Steigerung der γ H2AX-Foci von 5,4- bis 6,0-fach).

Schlussfolgerung: Der DNA-PKi radiosensibilisierte MIBC-Zellen stärker als der POLQi, insbesondere SCC. Somit haben DNA-Damage-Response(DDR)-Inhibitoren abhängig vom Zielprotein und Subtypen im MIBC therapeutisches Potenzial.

Schlüsselwörter

Plattenepithelkarzinom · Urothelkarzinom · Radiosensibilisierung · AZD7648 · ART558

D.D. Jonigk, M. Rose, and N.T. Gaisa declare that they have no competing interests.

Patients gave written informed consent, and experiments followed the regulations of the RWTH centralized biomaterial bank and the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Institutional Ethical Review Board of the Medical Faculty of RWTH Aachen University (EK 268/21, EK 206/09 study number 199 and 311).

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. Barletta F, Tappero S, Panunzio A et al (2022) Differences in cancer-specific mortality after trimodal therapy for T2N0M0 bladder cancer according to histological subtype. *Cancers* 14(23):5766
2. Blackford AN, Jackson SP (2017) ATM, ATR, and DNA-PK: the trinity at the heart of the DNA damage response. *Mol Cell* 66(6):801–817
3. Ceccaldi R, Liu JC, Amunugama R et al (2015) Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Polθ-mediated repair. *Nature* 518(7538):258–262
4. Choudhury A, Porta N, Hall E et al (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22(2):246–255
5. Chughtai AA, Pannhausen J, Dinger P et al (2022) Effective radiosensitization of bladder cancer cells by pharmacological inhibition of DNA-PK and ATR. *Biomedicines* 10(6):1277
6. Deng S, Vlatkovic T, Li M et al (2022) Targeting the DNA damage response and DNA repair pathways to enhance radiosensitivity in colorectal cancer. *Cancers* 14(19):4874
7. Dotson A, May A, Davaro F et al (2019) Squamous cell carcinoma of the bladder: poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 24(6):706–711
8. Fok JHL, Ramos-Montoya A, Vazquez-Chantada M et al (2019) AZD7648 is a potent and selective DNA-PK inhibitor that enhances radiation, chemotherapy and olaparib activity. *Nat Commun* 10(1):5065

Referate: Preisträgerinnen und Preisträger – Posterpreis

9. Hage CC, Gebrael G, Sayegh N et al (2025) A pan-tumor review of the role of poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitors. *CA Cancer J Clin* 75(2):141–167
10. Jette N, Lees-Miller SP (2015) The DNA-dependent protein kinase: a multifunctional protein kinase with roles in DNA double strand break repair and mitosis. *Prog Biophys Mol Biol* 117(2–3):194–205
11. Kaufmann E, Aeppli S, Arnold W et al (2024) Follow-up strategies after trimodal treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *World J Urol* 42(1):527
12. Koga F (2023) Selective multimodal bladder-sparing therapy for muscle-invasive bladder cancer: the present and the future. *Expert Rev Anticancer Ther* 23(11):1127–1139
13. Laroche-Clary A, Jossens C, Derieppe M-A et al (2024) Selective DNA-PK inhibition enhances chemotherapy and ionizing radiation activity in soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 30(3):629–637
14. Mateos-Gomez PA, Gong F, Nair N et al (2015) Mammalian polymerase θ promotes alternative NHEJ and suppresses recombination. *Nature* 518(7538):254–257
15. Melzer MK, Ma Y, Lindenmayer J et al (2024) Prospective pharmacotyping of urothelial carcinoma organoids for drug sensitivity prediction—feasibility and real world experience. *Exp Hematol Oncol* 13(1):112
16. Metzger E, Stepputis SS, Strietz J et al (2017) KDM4 inhibition targets breast cancer stem-like cells. *Cancer Res* 77(21):5900–5912
17. Minato A, Fujimoto N, Kubo T (2017) Squamous differentiation predicts poor response to cisplatin-based chemotherapy and unfavorable prognosis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer* 15(6):e1063–e1067
18. Murai J, Pommier Y (2023) BRCAness, homologous recombination deficiencies, and synthetic lethality. *Cancer Res* 83(8):1173–1174
19. Navran A, Al-Mamgani A, Elzinga H et al (2024) Phase I feasibility study of olaparib in combination with loco-regional radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Transl Radiat Oncol* 44:100698
20. Netto GJ, Amin MB, Berney DM et al (2022) The 2022 world health organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and urinary tract tumors. *Eur Urol* 82(5):469–482
21. Rodriguez-Berrigue G, Ranzani M, Prevo R et al (2023) Small-molecule Polθ inhibitors provide safe and effective tumor radiosensitization in preclinical models. *Clin Cancer Res* 29(8):1631–1642
22. Romesser PB, Capdevila J, Garcia-Carbonero R et al (2024) A phase I study of the DNA-PK inhibitor pososertib combined with neoadjuvant chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res* 30(4):695–702
23. Samuels M, Falkenius J, Bar-Ad V et al (2024) A phase 1 study of the DNA-PK inhibitor pososertib in combination with radiation therapy with or without cisplatin in patients with advanced head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 118(3):743–756
24. Schrempf A, Slyskova J, Loizou JI (2021) Targeting the DNA repair enzyme polymerase θ in cancer therapy. *Trends Cancer* 7(2):98–111
25. Singh P, Ballas L, Sonpavde GP et al (2024) Eligibility and endpoints for clinical trials in trimodality therapy for bladder cancer. *BJC* 10(3):199–213
26. Urdaneta G, Solsona E, Palou J (2008) Intravesical chemotherapy and BCG for the treatment of bladder cancer: evidence and opinion. *Eur Urol Suppl* 7(7):542–547
27. Waldrup ZJ, Acharya B, Armstrong D et al (2024) Discovery of the DNA-PKcs inhibitor DA-143 which exhibits enhanced solubility relative to NU7441. *Sci Rep* 14(1):19999
28. Wang T, Kyle AH, Baker JHE et al (2024) DNA-PK inhibitor AZD7648 is a more potent radiosensitizer than PARP inhibitor olaparib in BRCA 1/2 deficient tumors. *DNA Repair* 139:103689
29. Zatreanu D, Robinson HMR, Alkhaiti O et al (2021) Polθ inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance. *Nat Commun* 12(1):3636
30. Zenke FT, Zimmermann A, Sirrenberg C et al (2020) Pharmacologic inhibitor of DNA-PK, M3814, potentiates radiotherapy and regresses human tumors in mouse models. *Mol Cancer Ther* 19(5):1091–1101

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Unraveling a mechanism underlying hepatitis E-associated kidney disease

Discovery of HEV ORF2 capsid protein-associated immune complex glomerulonephritis

Anne Laure Leblond

Institut für Pathologie und Molekularpathologie, PATH D57, Universitätsspital Zürich, Zürich, Switzerland

Abstract

Background and objective: Hepatitis E virus (HEV) infection, one of the most common forms of hepatitis worldwide, is often associated with extrahepatic manifestations, particularly renal disease. While the underlying pathomechanisms are still largely unknown, these manifestations are thought to develop either directly, i.e., by HEV infection of the respective organ, or indirectly, i.e., via immunologic reactions. Herein, we describe the development of de novo immune complex-mediated glomerulonephritis (GN) associated with the glomerular deposition of a newly described form of the HEV open reading frame 2 (ORF2) capsid protein in patients with chronic or acute hepatitis E.

Methods: We performed immunostaining, electron and deconvolution microscopy, and laser-capture microdissection combined with mass spectrometry to specifically investigate the glomerular compartment.

Results: In a kidney transplant recipient with chronic hepatitis E, we show that GN developed in parallel with increasing glomerular deposits of the HEV ORF2 protein, which significantly colocalizes with IgG, thus forming immune complexes. Interestingly, the glomerular HEV ORF2 protein does not correspond to the expected secreted and glycosylated form of the viral capsid protein but rather has the molecular weight of a truncated non-glycosylated form. Importantly, it is not associated with HEV RNA and, in contrast to the situation in liver cells, no productive HEV infection of kidney cells is detected. Patients with acute hepatitis E show similar but less pronounced deposits. Our results establish a link between the production of HEV ORF2 protein and the development of hepatitis E-associated GN.

Conclusion: The formation of glomerular IgG–HEV ORF2 immune complexes discovered here provides a mechanistic explanation of how the hepatotropic HEV can cause variable renal manifestations. These findings directly provide a tool for etiology-based diagnosis of hepatitis E-associated GN, establish hepatitis E-associated GN as a distinct entity, and suggest therapeutic implications.

Keywords

Liver pathology · Kidney pathology · Hepatitis E virus · Viral capsid protein · Immune complex-mediated glomerulonephritis



Scan QR code & read article online

The formation of immune-complex associated with HEV ORF2 capsid protein leads to the development of glomerulonephritis upon HEV infection.

Background

Hepatitis E virus (HEV) infection is the leading cause of acute viral hepatitis in humans, contributing to an estimated 3.3 million symptomatic cases and nearly 70,000

deaths each year [1]. The WHO also indicates that one third of the world's population is at risk of HEV infection, which is recognized as the main cause of viral hepatitis worldwide. In European countries, HEV infection frequently bears a high risk of developing into chronic hepatitis in immunocompromised individuals, particularly organ transplant patients [2, 3]. Thus, HEV imposes a global health burden in both resource-rich and resource-poor countries. Additionally, the virus can be transmitted vertically during pregnancy, via blood derivatives, via transplants, and through direct person–person contact [4, 5], which further complicates the transmission and the risk of HEV infection.

Most HEV infections are asymptomatic or subclinical and cause acute self-limiting hepatitis. However, the virus can also cause fulminant hepatitis, particularly in pregnant women, with a mortality rate of 20–30% in the third trimester. Acute HEV infections in individuals with pre-existing liver damage, such as cirrhosis, can lead to rapid liver decompensation, liver failure, and death [4]. Hepatitis E virus infection can also progress to a chronic or persistent state in immunocompromised individuals. Long-term manifestations can escalate from inflammation to liver fibrosis, cirrhosis, and death due to decompensation [6]. More recent findings, including those from our group, suggest that in addition to any pre-existing liver disease, the immune status of the host is a decisive determinant of the pathogenesis and course of HEV infection [7–9]. There is no specific treatment for acute-on-chronic liver failure due to HEV. Current therapeutic options are limited to off-label use of the nucleoside analogue ribavirin and pegylated interferon-alpha, if reducing immunosuppression does not eliminate the virus [10].

Although hepatitis E virus (HEV) primarily replicates in the liver, extrahepatic manifestations, especially renal injury, have frequently been reported [11, 12]. Most HEV-associated renal manifestations occur in immunocompromised individuals and are often overlooked in the clinical management of non-immunocompromised patients with acute hepatitis E, where attention is focused on liver function. Our understanding of HEV-associated renal injury and the different prognoses

for the liver and kidney following HEV infection remains limited. It is conceivable that manifestations are due either to viral replication in infected tissues (as recently suggested [13, 14]) directly leading to cellular damage or that immunological reactions involving the formation of immune complexes indirectly cause cellular damage.

Central to the understanding of HEV pathogenesis is the genetic organization and lifecycle of the hepatitis E virus. Hepatitis E virus is a hepatotropic single-stranded, positive-sense RNA virus that encodes three main open reading frames (ORFs): ORF1 encodes non-structural proteins required for virus replication, ORF2 is translated into the viral capsid protein, and ORF3 encodes a small protein needed for the egress of the virions from infected cells [15]. As described in human serum and in vitro cell models, HEV produces different ORF2 isoforms with distinct molecular weights: a non-glycosylated intracellular isoform (ORF2intra) assembled into infectious particles (ORF2i) and glycosylated isoforms (ORF2g/c) secreted in large amounts and exhibiting the sites of glycosylation at positions 137, 310, and 562 [16–18]. In addition to its three isoforms, HEV ORF2 protein has been found to interact with several cellular proteins and to play a role in apoptosis signaling in both model cell systems [19] and in vivo [20]. Research on vaccination against hepatitis E is based on this highly immunogenic protein and elicits virus-neutralizing antibody production [21]. Furthermore, the capsid protein is an important target of both the antiviral CD4 T-cell [22] and the antibody response [23]. Thus, the multifaceted HEV ORF2 capsid protein illustrates how an RNA virus dysregulates many pathways in host cells, especially those involved in the immune response [24], to ensure complete and efficient replication of its genetic material [25].

Objective

In the present study carried out in HEV-infected patients with impaired immune status, we investigated the implication of HEV ORF2 capsid protein, starting from the replication of the virus in the liver and

the secretion of HEV ORF2 protein, to the formation of immune complexes in the glomeruli of the kidney. To this end, we performed careful histopathological and molecular analysis using powerful state-of-the-art microscopic and molecular biological analysis techniques.

Results

The results are summarized in □ Fig. 1 and published in [26].

In an immunosuppressed kidney transplant patient, strong immunoreactivity against the HEV ORF2 capsid protein [27] was detected not only in the liver but also in the kidney, more precisely in the glomeruli. Retrospective examination of kidney biopsies taken since the time of transplantation revealed that alongside the exacerbation of glomerular lesions and deterioration of kidney function, there was an increasing deposition of HEV ORF2 capsid in the glomeruli. Closer examination of the deposits was immediately suggestive of glomerulonephritis caused by immune complexes. Deconvolution microscopy confirmed this, showing a statistically significant co-localization of the HEV ORF2 capsid protein and immunoglobulin G.

Knowing that the HEV ORF2 capsid exists in different forms, we conducted a more thorough study to determine which form of the HEV ORF2 protein corresponds to the glomerular entity. To this end, we laser-captured the positively stained glomeruli and analyzed the protein content by mass spectrometry. This approach revealed that HEV ORF2 protein fragments were only detected in HEV-infected patients and almost exclusively in the glomeruli compared to the surrounding interstitial areas. Western blot experiments, both with and without endoglycosidase treatment, showed that this glomerular form corresponds to a truncated, non-glycosylated form. Using various methods, including *in situ* hybridization staining with an HEV RNA probe, PCR to determine viral load, and detection of HEV ORF1 and ORF3 using mass spectrometry, we were unable to detect infected kidney cells. This led us to conclude that there is no viral replication and that the glomerular HEV ORF2 protein is a non-infectious, genome-free form. In

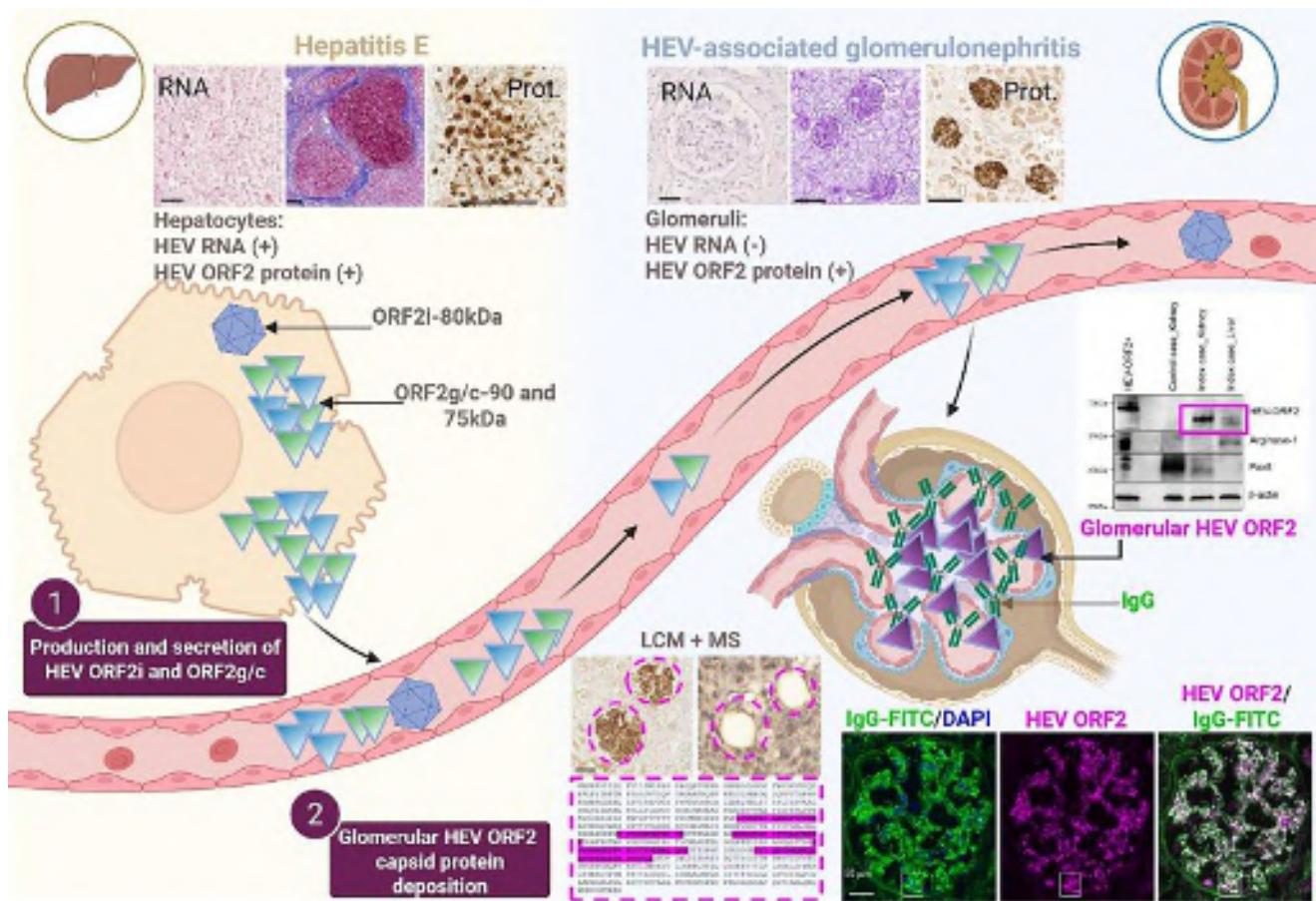


Fig. 1 ▲ Graphical summary of the main findings published in Leblond A.L. and Helmchen B. et al., [26] demonstrating the causality between hepatitis E virus (HEV) infection and kidney failure in immunocompromised individuals due to the formation of HEV ORF2 protein/IgG immune complexes in renal glomeruli. *Prot.* protein, *LCM* laser capture microscopy and *MS* mass spectrometry. Created in BioRender.com

summary, we discovered that a previously undescribed, non-infectious, non-glycosylated form of the HEV ORF2 capsid protein accumulates in the glomeruli, forming immune complexes and triggering the development of glomerulonephritis.

Implications for basic research and histopathologic diagnostics

With the description of the HEV ORF2 protein-mediated immunological mechanism of kidney damage, we have not only contributed to the fundamental understanding of the development of extrahepatic manifestations in the context of hepatitis E: our discovery also has direct implications for the histopathological diagnosis of hepatitis E-associated glomerulonephritis, as a proportion of immune complex glomerulonephritis can now be assigned to a specific etiology and reliably diagnosed using

HEV ORF2 protein immunohistochemistry. We are confident that our discovery will improve the diagnosis of hepatitis E, particularly with regard to renal involvement. We hope that it will raise awareness of hepatitis E and help to ensure that this disease is not overlooked in the future. Those affected should benefit from this.

Corresponding address



Dr. Anne Laure Leblond

Institut für Pathologie und Molekulärpathologie, PATH D57, Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstraße 12, 8091 Zürich, Switzerland
anne-laure.leblond@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Declarations

Conflict of interest. A.L. Leblond declare that she has no competing interests.

Written informed consent (provided by Springer Nature) was given by the next of kin of all patients according to CARE guidelines and in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. Clinical data have been anonymized. Sex and gender were not taken into consideration. This study was approved by the internal review board of the University Hospital Zurich and the Cantonal Ethics Committee of Zurich, Switzerland (KEK-ZH-Nr. 2013-0504).

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz befügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

References

- WHO Hepatitis E. WHO
- Kamar N, Selves J et al (2008) Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358:811–817
- Zhou X, de Man RA et al (2013) Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review. *Rev Med Virol* 23:295–304
- Kamar N, Izopet J et al (2017) Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 3:17086
- Copado-Villagrana ED, Pizuorno A et al (2023) IL-18 discriminates highly frequent hepatitis E virus positive from negative blood donors in Mexico. *Ann Hepatol* 28:101117
- Kamar N, Garrouste C et al (2011) Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 140:1481–1489
- Lenggenhager D, Weber A (2020) Clinicopathologic features and pathologic diagnosis of hepatitis E. *Hum Pathol* 96:34–38
- Lenggenhager D, Pawel S et al (2021) The histologic presentation of hepatitis E reflects patients' immune status and pre-existing liver condition. *Mod Pathol* 34:233–248
- Bruggemann Y, Klohn M et al (2024) Hepatitis E virus: from innate sensing to adaptive immune responses. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 21:710–725
- European Association for the Study of the Liver (2018) Electronic address eee, European association for the study of the L. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 68:1256–1271
- Kamar N, Weclawiak H et al (2012) Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 93:617–623
- Pischke S, Hartl J et al (2017) Hepatitis E virus: infection beyond the liver? *J Hepatol* 66:1082–1095
- Schmitz J, Kracht J et al (2024) Hepatitis E virus infection of transplanted kidneys. *Am J Transplant* 24:491–497
- Wahid A, Meyer N et al (2025) Extrahepatic replication and genomic signatures of the hepatitis E virus in the kidney. *Liver Int* 45:e70183
- Debing Y, Moradpour D et al (2016) Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 65:200–212
- Montpellier C, Wychowski C et al (2018) Hepatitis E virus lifecycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. *Gastroenterology* 154:211–223e8
- Ankavay M, Montpellier C et al (2019) New insights into the ORF2 capsid protein, a key player of the hepatitis E virus lifecycle. *Sci Rep* 9:6243
- Yin X, Ying D et al (2018) Origin, antigenicity, and function of a secreted form of ORF2 in hepatitis E virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:4773–4778
- Surjit M, Varshney B, Lal SK (2012) The ORF2 glycoprotein of hepatitis E virus inhibits cellular NF-κappaB activity by blocking ubiquitination-mediated proteasomal degradation of IkappaBalpha in human hepatoma cells. *BMC Biochem* 13:7

Enträtseln eines der Hepatitis-E-assozierten Nierenerkrankung zugrunde liegenden Mechanismus. Entdeckung der HEV-ORF2-Kapsid-Protein-assozierten Immunkomplexglomerulonephritis

Hintergrund und Ziel: Die Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektion, eine der häufigsten Formen der Hepatitis weltweit, ist oft mit extrahepatischen Manifestationen assoziiert, insbesondere mit Nierenerkrankungen. Während die zugrunde liegenden Pathomechanismen immer noch weitgehend unbekannt sind, wird davon ausgegangen, dass diese Manifestationen sich entweder direkt, d. h. durch eine HEV-Infektion des entsprechenden Organs, oder indirekt, d. h. über immunologische Reaktionen, entwickelt. In der vorliegenden Arbeit wird die Entstehung einer immunkomplexvermittelten De-novo-Glomerulonephritis (GN) dargestellt, die mit der glomerulären Ablagerung einer erstmals beschriebenen Form des HEV-Open-Reading-Frame-2(ORF2)-Kapsid-Proteins bei Patienten mit chronischer oder akuter Hepatitis E einhergeht.

Methoden: Es erfolgten Immunfärbung, Elektronen- und Dekonvolutionsmikroskopie sowie Laser-Capture-Mikrodissektion im Kombination mit Massenspektrometrie, um insbesondere das glomeruläre Kompartiment zu untersuchen.

Ergebnisse: Am Fall eines Nierentransplantatempfängers mit chronischer Hepatitis E wird gezeigt, dass die GN sich parallel mit zunehmenden glomerulären Ablagerungen des HEV-ORF2-Proteins entwickelte, das sich in signifikanter Weise mit Immunglobulin G (IgG) überlagert und so Immunkomplexe bildet. Jedoch entspricht das glomeruläre HEV-ORF2-Protein nicht den erwarteten sezernierten und glykosylierten Formen des Viruskapsidproteins, sondern weist eher das Molekulargewicht der trunkierten nichtglykosylierten Form auf. Wichtig ist, dass es nicht mit HEV-RNA assoziiert ist und, im Gegensatz zu der Situation in Leberzellen, keine produktive HEV-Infektion von Nierenzellen festgestellt wurde. Patienten mit akuter Hepatitis E weisen ähnliche, aber weniger ausgeprägte Ablagerungen auf. Durch die vorliegenden Ergebnisse wird ein Zusammenhang zwischen der Produktion von HEV-ORF2-Protein und der Entstehung einer Hepatitis-E-assozierten GN hergestellt.

Schlussfolgerung: Die hier erstbeschriebene Bildung von glomerulären IgG-HEV-ORF2-Immunkomplexen liefert eine mechanistische Erklärung dafür, wie die hepatotrope HEV variable Nierenmanifestationen verursachen kann. Mit diesen Ergebnissen besteht ein direktes Instrument für eine ätiologiebasierte Diagnose der Hepatitis-E-assozierten GN, was die Hepatitis-E-assozierte GN als eigene Entität etabliert und von therapeutischer Bedeutung sein kann.

Schlüsselwörter

Leberpathologie · Nierenpathologie · Hepatitis-E-Virus · Viruskapsidprotein · Immunkomplexvermittelte Glomerulonephritis

-
20. Malcolm P, Dalton H et al (2007) The histology of acute autochthonous hepatitis E virus infection. *Histopathology* 51:190–194
 21. Zhou YH, Zhao H (2023) Immunobiology and host response to HEV. *Adv Exp Med Biol* 1417:93–118
 22. Csernalabics B, Marinescu MS et al (2024) Efficient formation and maintenance of humoral and CD4 T-cell immunity targeting the viral capsid in acute-resolving hepatitis E infection. *J Hepatol* 80:564–575
 23. Zhang J, Li SW et al (2012) Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. *Rev Med Virol* 22:339–349
 24. Deng CH, Li TQ et al (2023) Targeting inflammasome activation in viral infection: a therapeutic solution? *Viruses* 15:
 25. Ryan EL, Hollingworth R, Grand RJ (2016) Activation of the DNA damage response by RNA viruses. *Biomolecules* 6:2
 26. Leblond AL, Helmchen B et al (2024) HEV ORF2 protein-antibody complex deposits are associated with glomerulonephritis in hepatitis E with reduced immune status. *Nat Commun* 15:8849
 27. Lenggenhager D, Gouttenoire J et al (2017) Visualization of hepatitis E virus RNA and proteins in the human liver. *J Hepatol* 67:471–479

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Hier steht eine Anzeige.

Automation of a pathology laboratory – current developments

Hermann Herbst^{1,2} · Kolja Pocha^{1,2}

¹Department of Pathology, Vivantes Hospitals Berlin, Berlin, Germany

²Fachbereich Pathologie, Klinikum Neukölln, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin, Germany

Abstract

Background: Over the past 20 years, pathology laboratories have seen significant technical innovation to achieve greater standardization of processes and enhance occupational safety.

Methods: Digital order entry and tracking systems designed specifically for histological applications facilitate and secure transportation and workflows, covering all aspects from clinical sampling, cassette printing, and automated processing and embedding to fully automated microtomy and slide printing as well as digitally supported archiving of blocks and slides.

Results and conclusion: These technologies are ideal for producing digital histological sections and offer promising solutions to replace time-consuming and error-prone manual steps, thus improving efficiency and accuracy in pathology workflows.

Keywords

Digital pathology · Pre-analytics · Tissue processing · Collaborative robotics · Archiving

Automation in histopathology is by no means a new topic. Indeed, a device for automated dehydration and paraffin impregnation was awarded a patent as early as 1909 [1]. However, subsequent efforts were limited to a few additional steps, such as staining and coverslapping. Unlike clinical chemistry, however, histopathology remains a field dominated by manual work to this day. Instrument suppliers are mostly small companies whose digital expertise is sometimes limited, and competition between them manifests as a multitude of incompatible block and slide racks.

Current developments in German pathology are characterized by lower revenues, rising production costs, and staff shortages [2]. Therefore, mergers to form larger laboratory units are common, often under the control of laboratory chains. Smaller hospital departments are showing a tendency to be merged in order to achieve higher case

numbers and enable the economic use of high-throughput equipment.

Since its foundation in 2001, Vivantes GmbH, the largest municipal hospital group in Germany, has gradually implemented strategies to face these developments and has operated a pathology department comprising four portal institutes and one central hub since 2010. This setup enables efficient processing of the majority of specimens using high-throughput technology.

Digital pathology

A key prerequisite of automation was the introduction of digital pathology, which is not just the introduction of whole-slide imaging (WSI) but rather a comprehensive approach to documentation and control of the work steps, i.e., the digital tracking of a sample from the time of collection in the clinic, through pre-analytics and diagnostics, and, finally, to the archive. A pivotal



Scan QR code & read article online

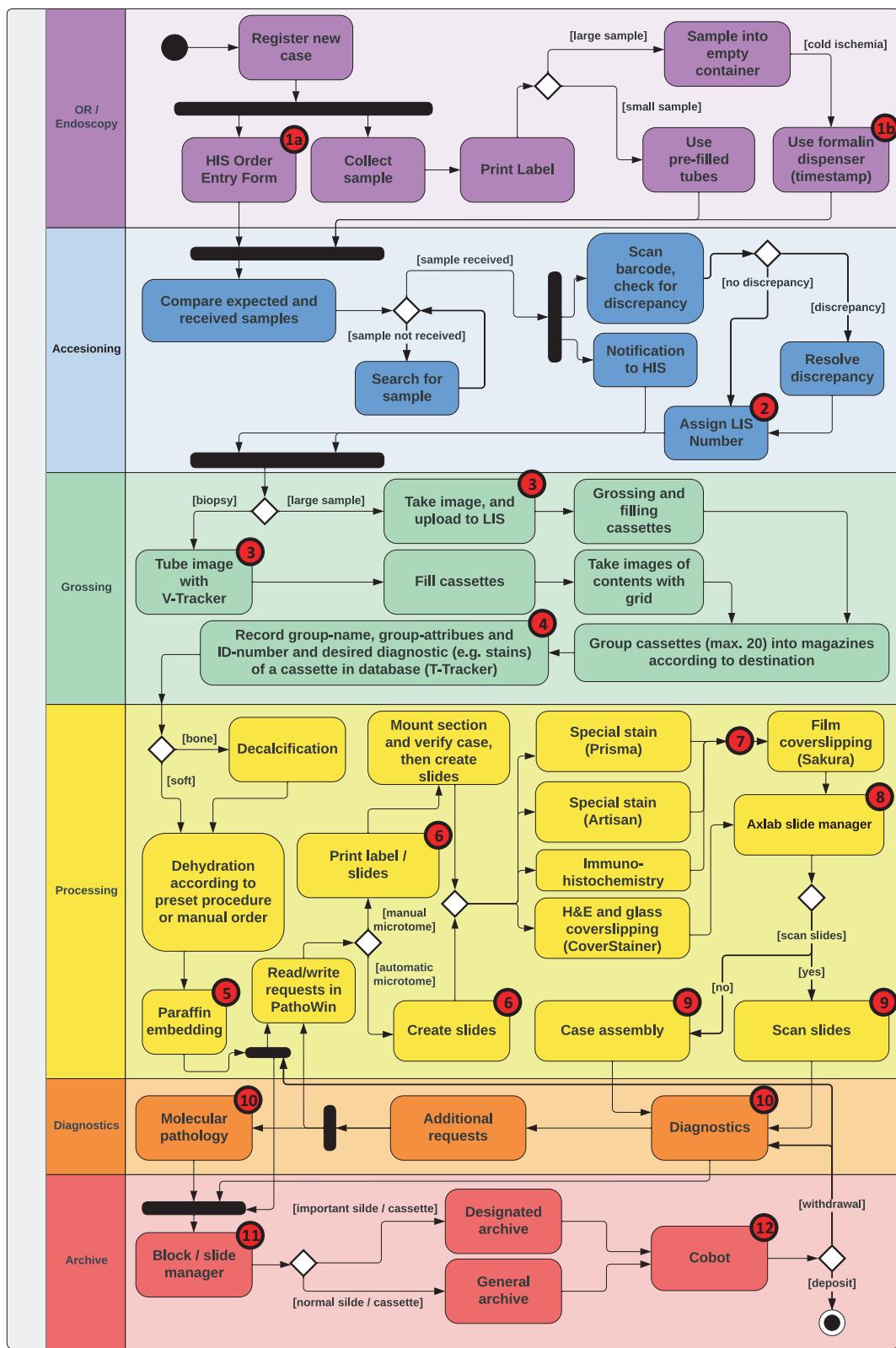


Fig. 1 ▲ Activity diagram of the pathology workflow with checkpoints.

(1a) A new case is reported to the laboratory information system (LIS) through the hospital information system's order entry (OE) form. (1b) If applicable, the formalin dispenser sends information to the LIS, allowing for calculation of the cold ischemia time. (2) The OE case is connected to an LIS case, and a LIS identifier with a 2D code is assigned. (3) The LIS 2D code is scanned during grossing to ensure all images, cassettes, and tissue samples belong to the same case. (4) Cassettes are batched together in magazines by intended destination, and the contents of each magazine are scanned via the 2D codes. (5) The 2D code of each cassette received for embedding is either registered automatically or manually by a handheld scanner. (6) Slides are labeled manually or in the automatic microtome; both ways require identification of the 2D codes, which trigger a notification to the LIS. (7) The 2D codes of all slides are scanned for staining and coverslipping. (8) The slide manager scans the codes of all slides entered. (9) Slide 2D codes are identified for whole-slide imaging and assembly of cases. (10) Cases received for diagnostics are scanned out to their name by the recipients. (11) For archiving, the block/slide manager scans all 2D codes. (12) The cobot scans all 2D codes of the cassettes and slides and deposits them into or withdraws them from the long-term storage



Fig. 2 ▲ Automatic microtomes AT-192 and AS-410M (Dainippon Seiki). **a** The AT-192 facing microtome handles up to 192 paraffin blocks; **b,c** view into the microtoming chamber with a reservoir for 8×24 blocks. **d** The AS-410M instrument; **e** view inside the microtoming unit, the transfer tape, and transfer of a section to a glass slide with dedicated printed label (**f**)

achievement was the implementation of barcodes on all sample containers, cassettes, and slides. This eliminated manual labeling and reading of handwriting on blocks and slides, both of which are highly prone to error. With suitable tracking software, the path of objects in the processing chain can be tracked, and incorrect assignments, which are time consuming and labor intensive to correct, can be avoided [3]. With the introduction of digital cassette and slide printers as well as the Dako TPID tracking software (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), which was first introduced in Europe in 2008, it became possible to map the core process of histotechnology digitally. With specialized scanners and interfaces to many laboratory instruments, it is now possible to follow tissue containers, blocks, and slides along their journey through the entire process (■ Fig. 1).

Paraffin block processing

Another important innovation was the replacement of rigid embedding cassettes with the Paraform system from Sakura Finetek (Alphen aan den Rijn, NL). This system, which utilizes sectionable mesh inserts, rendered the manual embedding step obsolete for approximately 98% of cassettes. Collected in magazines with a capacity of up to 20 cassettes, the samples (provided they have a tissue thickness of 2 mm) can undergo the entire processing in Sakura's Xpress rapid processing system within 2–3 h [4]. They can then be processed into paraffin blocks, ready to undergo microtomy, manually or automatically, using the Sakura AutoTEC a120 automatic embedder.

Alternatively, tissue samples in Paraform cassettes may be processed in conventional automatic tidal tissue processors, which are particularly applicable to cassettes that arrive at the central laboratory in the afternoon for overnight processing

after grossing at the satellite laboratories. We prefer to use the Logos and Magnus dual-chamber systems from Milestone, Bergamo, Italy. In the first chamber, dehydration is carried out up to the xylene or xylene substitute step. For paraffin impregnation, the samples are transferred to the second chamber, the paraffin chamber. If this manual step is not carried out promptly in the Logos, the device pumps out the liquids and replaces them with paraffin. The Logos device then operates in conventional mode, which requires cleaning of the chamber and thus results in a loss of time. In the Magnus device, this problem is solved by a robotic arm that transfers the magazines from the liquid phase chamber to the wax chamber, so that the run can be completed without manual intervention.

Fully automatic microtomy

After fully automatic microtomes AS-410M from Dainippon Seiki (Kyoto, Japan; repre-



Fig. 3 ▲ Formalin fixation of tissue samples in the operating tract using the Ultrasafe (Milestone, Bergamo, Italy) dispensing unit, grossing, assembly of cassettes in magazines, and tracking prior to transportation and further processing in tissue processors and a Sakura AutoTEC a120 (Sakura, Alphen aan den Rijn, NL) embedding unit

sented in Europe by Axlabs, Vedbaek, Denmark) had already been used in Denmark for some time, two machines were finally installed at Vivantes in 2023—the first of their type in Germany. They are a combination of microtome and slide printer, which obtain information from the laboratory information system (LIS) via an interface, thereby reliably preventing incorrect labeling (► Fig. 2). The device performs the microtome section at a standardized temperature and humidity, pulls the paraffin section onto a conveyor belt, and then transfers the section to the appropriately printed slide. Defects in the paraffin section, such as nicks and scratches which may indicate blade marks, are detected and result in automatic realignment or replacement of the blade. Approximately 90–95% of the slides pass quality control and can be further processed. The remaining slides must be reworked manually.

For Sakura Parafilm cassettes, excess paraffin and the bottom of the embedding net must be trimmed away at room temperature. For this step, which previously had to be performed manually on a conventional microtome, Vivantes re-

cently started operating an AT-192 (Dainippon Seiki) trimming (or facing) microtome. This microtome utilizes sensors to automatically align the paraffin block and then separate only the mesh base, without removing the sample. The required cutting depth is programmed before the run. The AT-192 supplies the two automatic AS-410M microtomes, each with a capacity of 96 paraffin blocks; however, all blocks prepared by the AT-192 are also available for conventional microtomy.

The uniformly thick sections produced in the AS-410M are optimally positioned on the slide and, if the H&E staining intensity remains constant through suitable machines for H&E and special stains [5], are ideal for WSI. This fulfills the essential requirements for digital microscopy and the application of artificial intelligence to histological specimens.

Pre-analytics in the clinic: order entry

Current efforts focus on expanding digital pathology into the clinic, specifically in endoscopy and operating rooms, through

digital order entry from the hospital information system (HIS) combined with printing of a barcode label with a distinct order number for each individual sample or series of samples from a single examination. An order is sent to pathology via the HIS using order entry, i.e., a case is announced. In the context of the LIS, a case is considered a single sample or a collection of samples taken from one patient at the same time or arriving at the laboratory on the same day.

The LIS is connected to the HIS via an interface and thus receives information from the order entry system. This information includes, for example, the HIS identification number (HIS ID), the order entry identification number (OE ID), the number of samples, a brief patient history, any questions to the pathologist, and some details about the sender. With this information, the sample is initially registered exclusively in the number/identifier logic of the order entry system, where it now “waits” as unassigned information to be linked to a case in the LIS logic.

In the case of endoscopy, the printing time documented in the HIS largely corresponds to the start of fixation and transport time—the time of cold ischemia is usually negligible. This is not necessarily true in the case of surgical samples: here, it is possible to calculate the duration of cold ischemia as the period between label printing by the HIS and the start of formalin fixation, provided that the time of formalin addition is documented.

An innovative dispensing system, Ultrasafe (Milestone, Bergamo, Italy), is available for adding formalin, which we successfully tested at a Vivantes hospital (► Fig. 3). In the operating tract, the sample is placed in a container with a specially designed lid that contains formalin, and the container receives a barcoded sample number from the HIS. The sample is then weighed in the dispensing device and covered with a sufficient volume of formalin relative to the sample weight. All relevant data (HIS sample number, sample weight, formalin volume, time) are printed on a label and attached to the container. This enables reconstruction of the intervals of cold ischemia and transport. The integration of the Ultrasafe, located in the operating area outside



Fig. 4 ▲ Slide handling using collaborative robot UR5e (a) and short- to medium-term storage of 2D-coded slides in the Axlab Slidemanager (b, c)

the pathology department, into the LIS is planned as a next step in order to avoid manual data transfer. The Ultrasafe dispensing device eliminates the need for open handling of formalin, effectively protecting the surgical team from the vapors of this hazardous substance.

In the pathology accession lab, all incoming vessels are assigned an LIS number (with a sub-number, if necessary) in the LIS's identifier logic, represented by a 2D code label printed by the LIS. All further photos, such as those of the container labels with handwritten notes as well as pictures taken during the grossing, can be directly assigned to an LIS case by automatically scanning the 2D code, thereby allowing for seamless documentation. In the future, all images of a sample will be compiled in a PDF file to facilitate access to the respective samples and their assigned images.

Transportation

The paraffin embedding (Parafom) cassettes filled during the grossing process are placed in magazines with a capacity of up to 20 cassettes. Cassettes that undergo the same further processing (e.g., urgent, small case with few cassettes, long case with many cassettes, sample thickness, etc.) are batched together in one magazine. A special scanner (T-Tracker, Milestone) scans the 2D code of each of the cassettes, documenting the content of each magazine once it is loaded (► Fig. 3). The associated alphanumeric processing number is obtained from the LIS via an interface to the tracker software. The tracking software (Milewatch, Milestone) doc-

uments not only the LIS ID and position of each cassette in a magazine but also allows the assignment of a label to the magazine, which indicates the intended further processing. While transportation from a satellite laboratory to the hub laboratory is still pending, the staff at the hub have already been informed. It is imaginable that in the future, it will be possible to calculate the expected arrival time by including information on the road traffic situation. Once a magazine arrives at the central laboratory, it is sufficient to scan a single cassette of the magazine to obtain all information associated with that magazine. All of this facilitates planning the next steps of the workflow. Magazines can be assigned to embedding devices to ensure optimal use, and processing times can be documented. The arrangement geometry (from top to bottom in the magazine) allows for precise error analysis in the event of drainage problems, which was not possible without this documentation. The data are made available for further process management, e.g., on a "dashboard."

Pre-analytics in the pathology laboratory

Suitable middleware enables the documentation and analysis of data acquired in the pre-analytic phase, which in turn facilitates the aggregation of relevant information in a dashboard. This information can then be selectively transferred, if necessary, to the LIS. On the path towards a fully automated laboratory workflow that largely eliminates human intervention, manual steps represent troublesome interruptions that increase the likeli-

hood of errors and reduce the predictability and traceability of processes. The transport from one instrument to another and starting the next machine, which have been accomplished by humans up until now, could be realized by robots that move from one device to the next with the help of docking stations. A first attempt is the use of collaborative robots (cobots), which enable the transfer of slides between two magazines of different types. A demonstration device (SmartLab Solutions, Dresden, Germany) has already successfully transferred several thousand slides and was readily accepted by the employees (► Fig. 4). The connection of two Sakura machines by the SmartConnect robot (Sakura) is an example of this technology that is already commercially available.

To process small samples (biopsy specimens, tissue cylinders), the V-Tracker (Vial Tracker, Milestone) registers labels on sample tubes via a cone-shaped mirror (► Fig. 5). The device's software rectifies the circular image and reproduces the entire circumference as seen on the tube. The 2D-coded processing number from the LIS is recognized. Therefore, again, all images can be easily assigned and stored with the correct case in the LIS. The interface with the LIS further ensures that only cassettes belonging to the current case are accepted for processing by recognizing incorrect 2D codes. Next, a picture is taken of the tissue samples placed in the open cassette. A grid is digitally superimposed over the cassette, providing a quick overview of the number and dimensions of the individual tissue samples. Artificial intelligence (AI) appli-

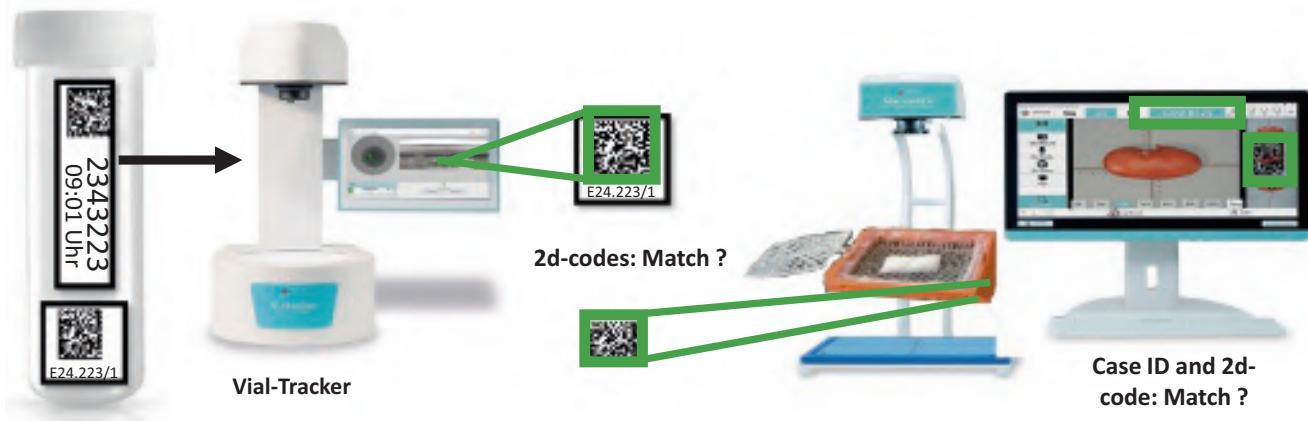


Fig. 5 ▲ Documentation of vial labels in the V-Tracking device, matching of 2D codes on tubes, and associated cassettes with cases numbers

cations are likely to become available in the future to simplify this step.

Scanning and archiving

The next steps in the workflow are paraffin embedding, microtomy, staining, immunohistology, and others. In theory, they can all be mapped in the LIS via interfaces with microtomes, staining and embedding machines, and through the selective transfer of data from the comprehensive immunohistology middleware, which includes reagent and antibody management (in our case, Agilent/Dako Omnis-Link). Once coverslipped, the slides can either be digitized with a slide scanner or handed out to the pathologist without prior digitization. Suppose there are insufficient scanning capacity to digitize all suitable slides and inadequate long-term storage space for digital images (which is the case for the majority of institutes in Germany). In that case, the slides must be manually sorted by case number and distributed for the diagnostic process at the institute or, after targeted scanning, the home office.

Manual slide distribution is particularly time consuming and prone to errors, as it requires reading the small print on the slides and, in some cases, picking up and putting down each slide multiple times, which is why digitally maintained slide storage is particularly helpful. After staining and coverslipping, sufficiently dried slides are removed from the rack and placed in a device, e.g., the SlideM-

anager from Axlab (Vedbaek, DK). Slides are identified again by virtue of their 2D code, informed via the interface with the LIS, and distributed on a slide-by-slide basis according to priority or other criteria (► Fig. 3). Depending on its capacity, the device is suitable as an interim archive for up to several weeks before cases are compiled sequentially and transferred to a long-term archive, usually in the basement of the institute. Ideally, such an archive will also be operated by robots or cobots in the future, which will monitor entry and delivery of slides, dispose of materials after the statutory storage period has expired, and be constantly informed about the whereabouts of each slide.

Similarly, there is a great need for "intelligent" paraffin block storage systems, as the blocks may be unique specimens whose loss could lead to repeated unnecessary biopsies with the associated risk to the patient. We have utilized the ARKIVE system from Menarini, Berlin, Germany, as an interim archive after microtomy [5]. It has proven beneficial to store the blocks used for immunohistology in a separate automated archive system, where they remain readily accessible in the laboratory over a longer period, as experience has shown that this pool accumulates cases suitable for further diagnostics and molecular pathology.

Practical consideration

The complete digitization of pathology workflow steps, beginning with order entry in the clinic, continuing with detailed documentation, and concluding in the block and slide archive, combined with the use of multifunctional machines and robots, is not the image of a distant future but already a reality in many institutes, albeit to varying degrees. The advantages are not only the avoidance of material loss and redundant procedures but also increased cost-effectiveness through efficient personnel deployment. The time lost due to unnecessary searching for incorrectly filed objects is often underestimated, as there is a lack of meaningful statistics on this.

Disclaimer

For obvious reasons, it is not possible to list or even compare the automation solutions of all companies. The selection of examples is therefore based on the devices used in the authors' laboratories. They do not constitute a recommendation and, given the relatively long service life of the devices, do not necessarily reflect the state of the art.

Corresponding address



Prof. Dr. Hermann Herbst

Department of Pathology, Vivantes Hospitals Berlin Berlin, Germany
hermann.herbst@vivantes.de

Acknowledgements. We are grateful to T. Lübke and G. Micheletti for their permission to use graphic representations of instruments. The paper is based on the presentation “Automation of a Pathology Laboratory—Nuts and Bolts” at this year’s congress of the DGP in Leipzig.

Declarations

Conflict of interest. H. Herbst has received honoraria for consultancy and compensation for travel expenses from Agilent, Amgen, BMS, Milestone, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and Sakura. The Vivantes Department of Pathology cooperates as reference center (Center of Excellence) with Agilent, Axbal, Nikon, Philips, and Sakura. K. Pocha declares that he has no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by any of the authors. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die nicht-kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Lizenz gibt Ihnen nicht das Recht, bearbeitete oder sonst wie umgestaltete Fassungen dieses Werkes zu verbreiten oder öffentlich wiederzugeben. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung

Automatisierung eines Pathologie-Labors – aktuelle Entwicklungen

Hintergrund: In den vergangenen 20 Jahren wurden vielfältige technische Neuerungen in das Pathologielabor eingeführt, die eine verstärkte Standardisierung der Abläufe und auch eine verbesserte Arbeitssicherheit ermöglichen haben.

Methoden: Digitale Auftragseingabe („order entry“) und digitales Tracking begleiten und sichern die Transportwege und Arbeitsabläufe von der Entnahme in der Klinik über den Kassetten- und Objektträgerdruck hin zur vollautomatischen Mikrotomie und zur digital unterstützten Archivierung von Blöcken und Schnitten.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Die Techniken sind ideal für die Herstellung digitaler histologischer Schnitte und geeignet, zeitraubende und fehlerträchtige manuelle Arbeitsschritte zu ersetzen.

Schlüsselwörter

Digitale Pathologie · Präanalytik · Gewebeprozessierung · Kollaborative Robotik · Archivierung

des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Arendt G (1909) Apparat zur selbsttätigen Fixierung und Einbettung mikroskopischer Präparate. *Münch Med Wochenschr* 56:2226–2227
2. Märkl B, Füzesi L, Huss R, Bauer S, Schaller T (2020) Number of pathologists in Germany: comparison with European countries, USA, and Canada. *Virchows Arch* 478:335–341
3. Rhoades C (2008) To err is human. The cost of one mistake. *Pathology in practice*, pp 154–156
4. Morales AR, Nassiri M, Kanhoush R, Vincik V, Nadjji M (2004) Experience with an automated microwave-assisted rapid tissue processing method. Validation of histologic quality and impact on the timeliness of diagnostic surgical pathology. *Am J Clin Pathol* 121:528–536
5. Herbst H, Rüdiger T, Hofmann C (2022) Automatisierung und Einsatz von Robotern im Pathologielabor. *Pathologie* 43:210–218

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Facharztausbildung in Deutschland und Österreich im Vergleich

Der Blick über die Grenze eröffnet neue Perspektiven:
Karrierepfade und Chancen

Steffen Ormanns^{1,2} · Andrea Brunner-Véber² · Michael Günther^{1,2}

¹ Institut für Allgemeine Pathologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Tirol Kliniken, Innpath Institut für Pathologie, Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung

Aufgrund der räumlichen Nähe und der gegenseitigen Anerkennung des Facharztes kann eine Facharztausbildung in Österreich für Berufseinsteiger attraktiv erscheinen. Für einen Wechsel ist das Wissen um die Unterschiede im Aufbau und den Anforderungen der Facharztausbildung sowie den Möglichkeiten für eine wissenschaftliche Karriere von großer Bedeutung. Dabei setzt die Facharztausbildung in Österreich eine verpflichtende neunmonatige Basisausbildung voraus und ist durch eine strikte Aufteilung in eine Grundausbildung und eine Schwerpunktausbildung in der anschließenden Facharztausbildung stärker strukturiert. Daneben bietet die Schwerpunktausbildung den Auszubildenden einen größeren Gestaltungsspielraum, da sie hier ihre Ausbildung besser an die individuellen Bedürfnisse und Ziele anpassen können. Zudem zeigen sich geringe Unterschiede in den wissenschaftlichen Entwicklungsmöglichkeiten, die in die Entscheidung einbezogen werden sollten.

Schlüsselwörter

Pathologie · Wissenschaft · Berufseinstieg · Facharztprüfung

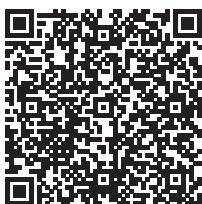
Die räumliche Nähe von Deutschland und Österreich lässt für Studierende und Ärzte, die eine Facharztausbildung im Fach Pathologie anstreben, eine Facharztausbildung in Österreich attraktiv erscheinen. Dies wird auch durch die gegenseitige Anerkennung des Facharzttitels verstärkt.

Daher ist die Kenntnis über Unterschiede in den Ausbildungssystemen zwischen den beiden Ländern von großer Bedeutung, da diese Einfluss auf die Entwicklungsmöglichkeiten am jeweiligen Standort nehmen können.

Facharztausbildung in Österreich

Die Facharztausbildung in Österreich lässt sich in 3 Abschnitte untergliedern (Abb. 1).

Vor Beginn der eigentlichen Facharztausbildung ist die Absolvierung der neunmonatigen Basisausbildung verpflichtend erforderlich. Diese untergliedert sich in Abschnitte von jeweils 3 Monaten, von denen ein Abschnitt in einer Abteilung der Inneren Medizin, ein Abschnitt in einer chirurgischen Abteilung und ein Abschnitt in einem klinischen Wahlfach absolviert werden muss. Da das Fach Pathologie und Molekularpathologie in Österreich generell nicht als „klinisch“ betrachtet wird, kann in diesem Fach kein Tertiär der Basis-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

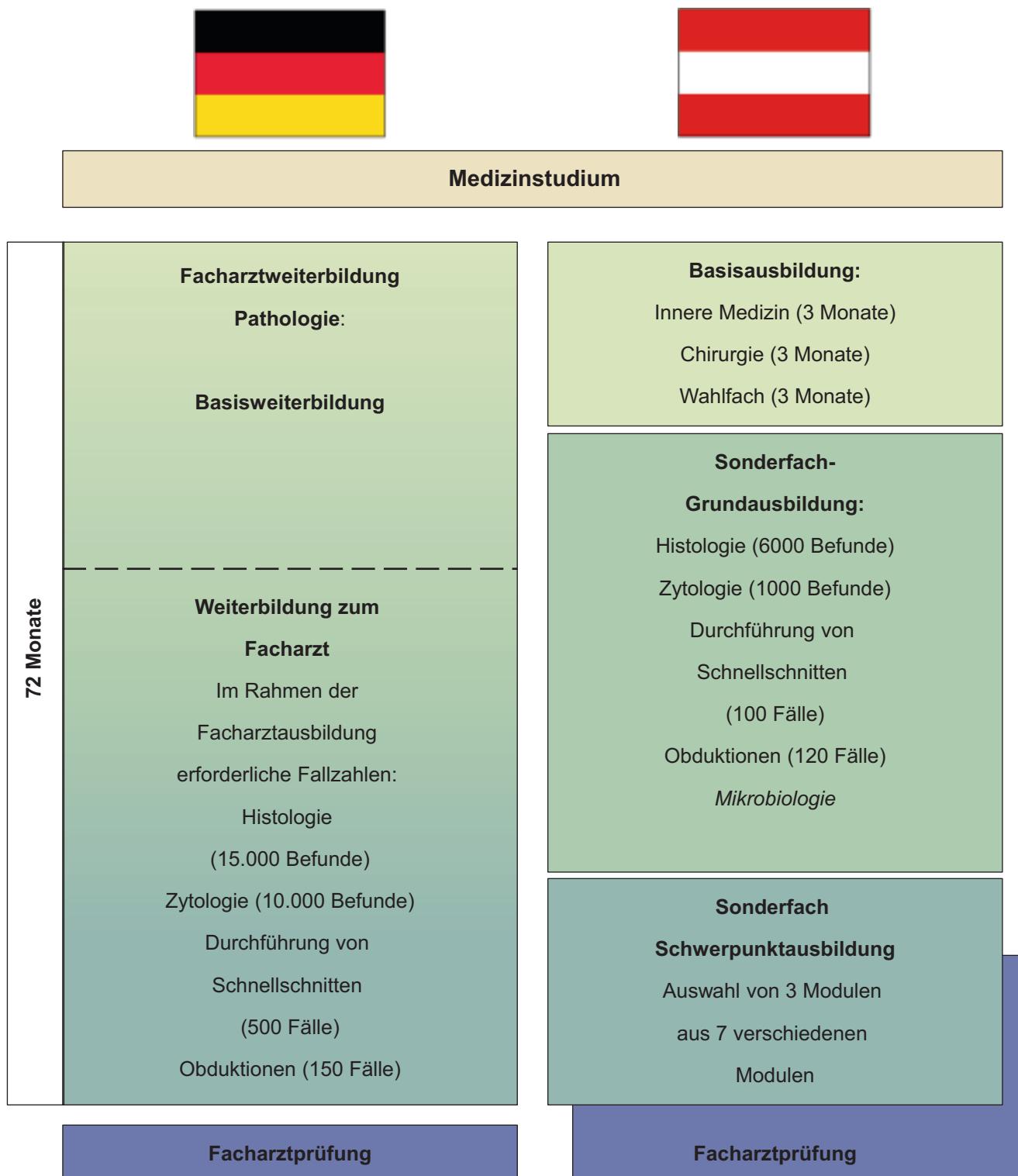


Abb. 1 ▲ Übersicht über den Aufbau der Facharztausbildung in der Pathologie in Deutschland und Österreich

ausbildung abgeleistet werden bzw. wird es nicht als Wahlfach für die Basisausbildung von den Ärztekammern anerkannt.

Die Basisausbildung ist auch bei einem Wechsel nach Österreich während der Facharztausbildung zu durchlaufen. So kann bei einem Wechsel eine bereits in Deutschland begonnene Facharztausbildung erst nach erfolgreichem Abschluss der Basisausbildung fortgesetzt werden. Die Absolvierung von Nacht- oder Wochenenddiensten ist ein verpflichtender Bestandteil der Basisausbildung.

Nach Abschluss der Basisausbildung kann die Facharztausbildung im Fach der klinischen Pathologie und Molekularpathologie begonnen oder fortgesetzt werden. Diese wird zu den sogenannten Sonderfächern gezählt.

Die Facharztausbildung beginnt mit der 36-monatigen Sonderfach-Grundausbildung, in deren Rahmen sollen grundlegende fachliche Fähigkeiten vermittelt werden. Diese bestehen zum einen neben allgemeinen Kompetenzen und dem Erwerb der Kenntnis der Rechtsvorschriften aus der histologischen Untersuchung von 6000 Fällen, von denen zumindest 1000 eine „aufwendige Präparation“ erfordern, was nicht weiter definiert ist. Daneben sollen 1000 zytodiagnostische Untersuchungen, 100 Schnellschnittuntersuchungen und 120 Obduktionen durchgeführt werden. Die Ausbildungsordnung sieht auch 100 Befunde mit speziellen Färbe- und Analysetechniken wie immunhistochemischen Färbungen oder molekulargenetischen Untersuchungen vor. Im Unterschied zu einer Facharztausbildung in Deutschland sind in Österreich auch Kompetenzen im Bereich der Mikrobiologie zu erwerben.

Nach Abschluss der Sonderfach-Grundausbildung beginnt die 27-monatige Sonderfach-Schwerpunkttausbildung. Diese ist aus 3 jeweils neunmonatigen Modulen aufgebaut, die aus 6 fachspezifischen Modulen sowie dem wissenschaftlichen Modul ausgewählt werden können.

Die verschiedenen fachspezifischen Module (Spezielle Pathologie solider Neoplasien, Spezielle Pathologie nichtneoplastischer Erkrankungen, Hämatopathologie, Molekularpathologie, Klinische Mikrobiologie und Klinische Zytopathologie) weisen entsprechend der jeweiligen fachlichen Ausrichtung starke Unterschiede

hinsichtlich der Anforderungen an die Auszubildenden auf. So variieren die Fallzahlen zwischen 2000 Befunden in den Modulen „Spezielle Pathologie solider Neoplasien“ und „Spezielle Pathologie nichtneoplastischer Erkrankungen“ und keinerlei histologischen Befunden im Modul „Klinische Mikrobiologie“.

Von den fachspezifischen Modulen muss das wissenschaftliche Modul abgegrenzt werden. Dieses erfordert die Durchführung mindestens eines Forschungsprojektes und soll den Auszubildenden die Möglichkeit bieten, ihr wissenschaftliches Profil zu stärken. Die Absolvierung des wissenschaftlichen Moduls kann sich naturgemäß an nichtakademischen Zentren unter Umständen als problematisch erweisen.

Da die Facharztpflicht nur einmal jährlich zentral für ganz Österreich abgehalten wird, besteht die Möglichkeit, sich bereits nach 44 Monaten in der Facharztausbildung beginnend mit der Basisausbildung zur Prüfung anzumelden. Dies hat zur Konsequenz, dass man sich bereits einen Monat vor Ablauf der Sonderfach-Grundausbildung zur Prüfung anmelden und diese dann im zweiten bzw. dritten Monat des ersten Abschnitts der Sonderfach-Schwerpunkttausbildung absolvieren kann. Nach Bestehen der Prüfung darf der Facharzttitel jedoch erst nach vollständiger Absolvierung der Ausbildungszeit und Erfüllung aller Fallzahlen geführt werden. Die Facharztpflicht besteht aus 28 Fallbeispielen, überwiegend basierend auf verschiedenen Präparaten mit bis zu 6 Unterfragen, die in 4 h beantwortet werden müssen. Dabei werden Themen aus der Makropathologie, der Histopathologie, der Molekularpathologie, der Zytopathologie, der Infektionspathologie/Mikrobiologie, der Obduktionspathologie sowie der Qualitätssicherung aus organisatorischer Sicht abgeprüft.

Zum Bestehen der Prüfung müssen 60 % der Gesamtpunktzahl erreicht werden, wobei in der Histologie, Zytologie und Infektionspathologie/Mikrobiologie mindestens 50 % der möglichen Punkte erreicht werden müssen. Viele Auszubildende absolvieren die Facharztausbildung bereits im vorletzten Ausbildungsjahr. So haben sie bei einem Fehlversuch innerhalb des Facharztausbildungszeitraumes

noch eine erneute Möglichkeit, an der Prüfung teilzunehmen.

Facharztausbildung in Deutschland

Nach erfolgreich beendetem Medizinstudium kann nach Erwerb der Approbation direkt mit der Facharztausbildung begonnen werden (Abb. 1).

Diese gliedert sich in eine 24-monatige Basisweiterbildung, in der grundlegende Kompetenzen des Faches erworben werden sollen.

Daran schließt sich die 48-monatige Weiterbildung zum Facharzt an. Hier soll das Wissen vertieft und weitere Fachkompetenzen erworben werden. Dabei werden die erforderlichen Fallzahlen über die gesamte Ausbildungsdauer berechnet. So muss man im Rahmen der Ausbildung in Deutschland 150 Obduktionen, 15.000 histologische Untersuchungen, darunter auch molekularpathologische Untersuchungen, 500 Schnellschnittuntersuchungen sowie 10.000 zytologische Untersuchungen, davon 5000 aus der gynäkologischen Exfoliativzytologie vorweisen können. Am Ende der Facharztausbildung und nach erreichen der Fallzahlen kann man sich zur Facharztpflicht anmelden, die von den jeweiligen Ärztekammern der Bundesländer durchgeführt wird. Es handelt sich zumeist um eine mündlich-praktische Prüfung. Die Inhalte werden individuell von den Prüfern bestimmt und beinhalten in der Regel Fallbeispiele aus der Makropathologie, der Zytopathologie und der Histologie sowie grundlegende Fragen zu den rechtlichen Grundlagen des Faches, beispielsweise zum Obduktionsrecht.

Neben der Struktur der Facharztausbildungen gibt es aber noch weitere Unterschiede, die für die Standortwahl entscheidend sein können. Diese werden in den folgenden Abschnitten betrachtet.

Wissenschaftliche Möglichkeiten

Studierende in Österreich erwerben aufgrund des Diplomstudiums mit dem Abschluss lediglich ein Berufsdoktorat. Dieses entspricht in der grundsätzlichen Wertigkeit nicht dem Doktorgrad, der im Rahmen einer medizinischen Promotion in

Deutschland erworben wird. Daher ist die Verbreitung von PhD-Programmen für den Erwerb eines PhD-Titels deutlich stärker ausgeprägt als in Deutschland. Im Gegenzug sind in Österreich „Clinician Scientist Programme“, also eine strukturierte wissenschaftliche Arbeit neben der Assistenzarztausbildung, weniger stark verbreitet [1]. Es muss auch bedacht werden, dass die Gesamtmenge der verfügbaren Fördermittel in Österreich geringer ist als in Deutschland [5] und Programme für translationale Forschungsvorhaben, die auch Themenbereiche der Pathologie betreffen können, in Österreich weniger stark entwickelt sind [8].

Dies hat zur Konsequenz, dass Forschende in Österreich teils einem höheren Publikationsdruck und einem höheren Druck bei der Einwerbung von Drittmitteln ausgesetzt sind [4]. In Österreich sind WissenschaftlerInnen oftmals stärker an den Standort gebunden und insgesamt weniger mobil [2], was in Verbindung mit den in der Regel kleineren Universitäten die Auswahl geeigneter Bewerber für wissenschaftliche Stellen bei eigenen Projektvorhaben stärker beschränkt. Die verminderte Mobilität führt insgesamt auch zu einer etwas geringeren internationalen wissenschaftlichen Vernetzung von Standorten in Österreich [3], was sich möglicherweise auf eine wissenschaftliche Karriere auswirken kann.

Vergleich der Facharztausbildung in Deutschland und Österreich

Beim Vergleich der Facharztausbildungen sind verschiedene Aspekte zu beachten. Zunächst sind die grundlegenden Eintrittsvoraussetzungen verschieden, da in Österreich vor Beginn der eigentlichen Facharztausbildung die Basisausbildung absolviert werden muss. Daneben ist die Facharztausbildung in Österreich durch den mehrteiligen modularen Aufbau stärker strukturiert und reguliert. Dies zeigt sich beispielsweise bei der genauer definierten Reihenfolge der zu absolvierenden Ausbildungsabschnitte und den definierten Fallzahlen, die eine Bedingung für den Übertritt von der Sonderfach-Grundausbildung in die Sonderfach-Schwerpunkttausbildung sind. Außerdem muss beachtet werden, dass in Österreich die Mikro-

biologie ein Teil des Facharztes für klinische Pathologie und Molekularpathologie ist. In Österreich sind die Ausbildungsinhalte in der Sonderfach-Schwerpunkttausbildung stärker definiert und ermöglichen eine einfachere Schwerpunktsetzung in Fachbereichen, die in Deutschland oftmals nur wenig in der Facharztausbildung abgebildet werden wie Molekularpathologie oder Hämatopathologie. Außerdem kann im Rahmen der Facharztausbildung durch das wissenschaftliche Modul über 9 Monate ein Forschungsprojekt innerhalb der Facharztausbildung umgesetzt werden, was in dieser offiziellen Form in Deutschland nicht besteht. Hier können aber auch teils längere Zeiten in der Forschung für den Facharzt angerechnet werden [7]. Im Gegensatz zu Österreich bestehen in Deutschland keine einheitlichen länderübergreifenden Regelungen für die Anerkennung von Ausbildungsleistungen und die Rahmenbedingungen sind oftmals nicht so klar geregelt wie im wissenschaftlichen Modul der österreichischen Facharztausbildung [7]. Besonders groß ist der Unterschied bei der Facharztpfung, die in Österreich schon während der Ausbildung absolviert werden kann und aus einer schriftlichen Prüfung besteht, während in Deutschland erst nach Ableisten aller Zeiten und Fallzahlen zur Facharztpfung angemeldet werden kann, die dann mündlich-praktisch durchgeführt wird. Aufgrund des Ärztemangels in der Pathologie sind nach bestandener Facharztpfung die Aussichten auf eine Anstellung in beiden Ländern sehr hoch [6]. Neben der reinen fachlichen Ausbildung sind bei einem Wechsel aber auch andere Standortaspekte wie wissenschaftliche Karrieremöglichkeiten zu berücksichtigen.

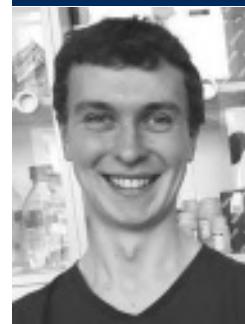
Fazit für die Praxis

- Die beiden Systeme unterscheiden sich gerade in Eingangsvoraussetzungen und auch im Grad der Formalisierung.
- Wenn man eine stärker strukturierte Ausbildung bevorzugt, kann eine Ausbildung in Österreich infrage kommen.
- In Österreich ist auch die Mikrobiologie Teil des Facharztes klinische Pathologie und Molekularpathologie.
- Die Facharztpfung in Österreich ist eine schriftliche Prüfung und kann bereits

während der Facharztausbildung absolviert werden.

- Die Entwicklungsmöglichkeiten einer wissenschaftlichen Karriere können in Österreich abhängig vom Standort etwas geringer sein als in Deutschland.
- Die Zukunftsaussichten sind in beiden Ländern aufgrund des Fachkräftemangels im Fach Pathologie ausgezeichnet.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Michael Günther

Institut für Allgemeine Pathologie,
Medizinische Universität Innsbruck
Müllerstraße 44, 6020 Innsbruck, Österreich
michael.guenther@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Ormanns, A. Brunner-Véber und M. Günther geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jedem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz

Abstract

entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ali MJ (2025) A global perspective of clinician scientist training programs. In: Seminars in Ophthalmology. Taylor & Francis, S 14–17
2. Ates G, Brechelmacher A (2013) Academic career paths. In: The work situation of the academic profession in Europe: Findings of a survey in twelve countries. Springer, S 13–35
3. Conchi S, Michels C (2014) Scientific mobility: An analysis of germany, austria, france and great britain. In: Fraunhofer ISI Discussion Papers-Innovation Systems and Policy Analysis
4. Johann D, Raabe IJ, Rauhut H (2022) Under pressure: The extent and distribution of perceived pressure among scientists in Germany, Austria, and Switzerland. *Res Eval* 31:385–409
5. Man JP, Weinkauf JG, Tsang M et al (2004) Why do Some Countries Publish More Than Others? An International Comparison of Research Funding, English Proficiency and Publication Output in Highly Ranked General Medical Journals. *Eur J Epidemiol* 19:811–817
6. Märkl B, Füzesi L, Huss R et al (2021) Number of pathologists in Germany: comparison with European countries, USA, and Canada. *Virchows Arch* 478:335–341
7. Prokosc-Willing V, Hos D, Joachim S (2017) Forschung in der Weiterbildung. *Ophthalmologe* 114:901–905
8. Vignola-Gagné E, Rantanen E, Lehner D et al (2013) Translational research policies: disruptions and continuities in biomedical innovation systems in Austria, Finland and Germany. *J Community Genet* 4:189–201

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Residents training in Austria and Germany. Cross-border perspectives: career paths and opportunities

Young professionals may find it appealing to pursue specialist training in Austria due to the country's geographical proximity and the mutual recognition of medical specialists. When considering a career change, it is important to be aware of the differences in the structure and requirements of specialty training programs and in scientific career opportunities.

Specialist training in Austria requires the completion of a mandatory nine-month basic training program. It is more structured, with a strict division between basic training and specialized training in the subsequent specialist training program. The specialization training also offers greater flexibility for trainees, allowing them to customize their learning experience and advance their skills in a way that suits their individual needs and goals.

In addition, before making a final decision, one must take into account the disparities in scientific development prospects.

Keywords

Pathology · Science · Career entry · Specialist examination

Fourier transform mid-infrared imaging and rapid evaporative ionization mass spectrometry imaging in FFPE colorectal adenocarcinoma samples

B. Borkovits¹ · Cs. Török² · E. Kontsek³ · A. Pesti³ · K. Havasi⁴ · J. Slezsák² · Sz. Gergely² · B. Medgyes⁵ · I. Csabai⁶ · A. Kiss³ · P. Pollner^{1,7}

¹Department of Biological Physics, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary; ²Department of Applied Biotechnology and Food Science, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary; ³Department of Pathology, Forensic and Insurance Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ⁴Department of Applied Mechanics, Faculty of Mechanical Engineering, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary; ⁵Department of Electronics Technology, Faculty of Electrical Engineering and Informatics, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary; ⁶Department of Physics of Complex Systems, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary; ⁷Data-Driven Health Division of National Laboratory for Health Security, Health Services Management Training Centre, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Introduction

Numerous classical and machine learning approaches have surfaced in the past years, aiming to be incorporated into clinical workflows for diagnosing or simply studying tissue samples of colorectal cancer [1–4]. Such methods are especially relevant in Hungary, as the country has incidence and death rates of colorectal cancer of among the highest in Europe [5].

Of the many imaging techniques, mid-infrared spectroscopy and mass spectrometry provide molecular information that is able to complement cellular information gained by applying hematoxylin and eosin (H&E) staining or immunohistochemistry to tissue samples [6–9]. Indeed, there have been multiple approaches to utilizing the two modalities for cancer recognition; however, the combination of both in a multimodal workflow has scarcely been seen. Of course, before starting down that path, one should take a preliminary look at the capabilities the two imaging techniques might offer.

Materials and data collection

Tissue sample collection

All tissue samples were extracted and prepared at Semmelweis University, Department of Pathology, Forensic, and Insurance Medicine. The use of human formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples in our work was approved by the Hungarian Medical Research Council, Budapest, Hungary (no. 613032/2018/EKU and 32191-2/2019/EKU).

The tissues were prepared as FFPE samples, and circular tissue cores were extracted to form a tissue microarray. This block contained 48 tissue cores; however, when slicing into the block, some tissue fell out or was torn, leaving 41 cores intact. The following three different tissues were selected: normal colon (NC), primary colorectal cancer (CRC), and liver metastasis from colorectal cancer (CRLM). These were extracted from 16 patients, with 1–4 cores from each individual (originally 4 per individual). After cutting off sections with a given thickness of 2 and 10 µm, the sections were placed onto pathology slides



Scan QR code & read article online

Abstract

(both coated and glass) and were subjected to H&E staining for imaging purposes.

Aluminum-coated and glass slides

To contain the tissue samples, pathology slides made of glass were used. In addition, to provide a surface that would allow conducting measurements with mid-infrared spectroscopy, a thin-film aluminum layer was applied via a high-vacuum chamber-based evaporation device. Three to four glass slides per sample were strapped to a holder that was put on top of the chamber. During the evaporation procedure, the sample holders were rotated constantly for the aluminum to be applied homogeneously. For all batches of slides, a 200-mA electron beam was applied for roughly 20 min at pressure 10^{-4} Pa with a 7-kV accelerating voltage. As a result, the metal layer thickness on the slides reached 150 nm [7].

Spectral acquisition

Mid-infrared spectroscopy

To obtain mid-infrared (MIR) spectra from the tissue area, Fourier transform mid-infrared imaging (FT-IR) was performed using a Spotlight 400 FT-IR Imaging System (Perkin Elmer Inc., Waltham, Massachusetts, USA) in transfection mode. Spectra were collected in the wavenumber range of 4000–750 cm⁻¹. After extensive calibration, the following measurement parameters were used: a spectral resolution of 8 cm⁻¹, a coaddition (no. of scans per pixel) of 16, a 2.2 cm/s interferometer speed, and pixel size 25 μm × 25 μm.

Using the chosen parameters for one tissue core with (uniformly chosen) size 2200 μm × 2200 μm, the measurement took 30 min to complete and yielded 7744 spectra (including the slide background) distributed uniformly on an 88 × 88 rectangle in pixel space. Each spectrum contained 814 values in transmittance percentage taken at the given wavenumbers and two additional values depicting the location of the spectrum in the pixel rectangle. At the start of the analysis the spectral values were immediately converted to absorbance.

Background: Hungary ranks highest in the world regarding both the incidence and death rates of colorectal cancer. Novel analytical methods have surfaced in the past decade and are infiltrating the field of medicine. Infrared spectroscopy (IR) and mass spectrometry (MS) are frequently used for such measurements; however, multimodal techniques resulting from the combination of these have not yet gained widespread adoption.

Methods: Tissue microarray (TMA) of colorectal adenocarcinomas, liver metastases, and surrounding colon tissues were prepared at the Institute of Pathology, Forensic, and Insurance Medicine, Semmelweis University. From the block, 2- and 10-μm sections were cut for infrared and MS imaging, respectively. Infrared measurements were performed with a Perkin Elmer Spotlight microscope (Perkin Elmer Inc., Waltham, MA, USA) on samples with an area of 2200 × 2200 μm², in the wavenumber range of 4000–750 cm⁻¹. For the mass spectrometry measurements, a custom Waters Xevo G2 XS QToF-type lipid group focusing device (Waters Corporation, Santa Barbara, CA, USA) was used on samples with an area of 10 mm × 10 mm between 150–900 m/z values. The uniqueness of the device comes from the fact that a high-energy laser had been added for the purpose of ionizing the sample tissue.

Results: The spectral results from the samples were noise filtered in both methods to separate the sample signal from the background. Overall, 41 cores were suitable for further data processing. For the measurements with infrared spectroscopy, the three-class classification resulted in accuracy of 0.71 and 0.71 using C-support vector classification (SVC) and eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) algorithms. For the analysis of the mass spectrometry data, 0.65 and 0.70 accuracy values were observed.

Conclusion: Identical TMA slides have been imaged with two analytical methods. The performance of the separating algorithms was very close, which underscores the efficacy of the spectroscopy and spectrometry approach. A vector database of the spectra could be combined with the whole-slide image pixels obtained by a traditional digital scanner. A further step could be a thickness-optimized measurement, which would determine the setting for the combined measurement of the exact same sample.

Keywords

Cancer · TMA · Section thickness · Aluminum-coated · REIMS

Mass spectrometry

To obtain the mass spectroscopy (MS) spectra from the tissue area, a special rapid evaporative ionization mass spectrometry (REIMS) technique was applied with a quadrupole time-of-flight (QToF) detector. The machine is a Waters Xevo G2 XS QToF (Waters Corporation, Santa Barbara, CA, USA) with a custom high-energy laser added for the purpose of ionizing the sample tissue, thus creating an iKnife device. The mass spectra were collected in a mass-to-charge ratio interval of 150–900 m/z. After extensive calibration, the following measurement parameters were used: spatial resolution of 100 μm, m/z resolution of 20,000, scan time of 0.086 s, interscan time of 0.014 s, laser energy of 5 mJ/pulse, frequency of 20 Hz, and pulse width of 5 ns.

The measurement was conducted one slice at a time (with an approximate slice area of 10 mm × 10 mm) with a thickness of

10 μm, thereby creating the spectral data which contain all the cores from a given TMA block. After data conversion with the High Definition Imaging (HDI) software (Waters Corporation), we obtained the data table for the whole slice, containing a row for each point in pixel space with columns for the two spatial coordinates and spectral values for the intensity of the signal at the 1000 most intense m/z values.

Data processing

Background filtering

Spectra were collected from slide areas not covered by tissue since it was not possible to highlight a circular measurement area for the microscopes. In the case of MIR spectra, a singular measurement area approximately consisted of the smallest bounding rectangle of a semicircular tissue core, with the area outside of the tissue

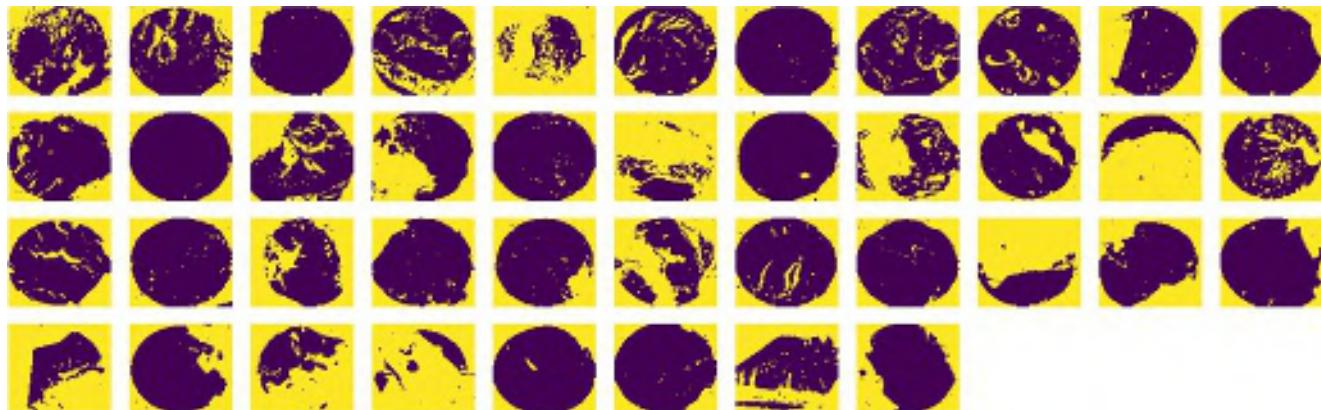


Fig. 1 ▲ The result of the K -means ($K=2$) clustering used to separate mid-infrared spectra collected from tissue and slide background per measurement area. The black pixels refer to tissue data. The various tears and holes in the tissue cores are also clearly showcased here

being the slide background. Spectra collected by the detector in these areas as well as those taken from the empty tears and holes within the cores needed to be removed from further analysis.

Background spectra removal was completed with K -means clustering [10] where $K=2$, with one being the tissue and the other the background cluster. Originally, the 7744 spectra collected from one tissue core were organized into a table where one row represented a spectrum. After background removal the number of rows was significantly reduced. The remaining number of spectra from one core ranged from 2000 to 5500 rows. For the entire slide, this meant a decrease in the total number of spectra from 317,504 to 191,612. An illustration of the number of retained spectra can be viewed in □ Fig. 1, where the black dots represent retained spectra and the yellow refer to excluded background data. Afterwards, the individual spectra were normalized (row-wise normalization or standard normal variate).

As for the MS data, plenty of similar background spectra were collected as the laser swept through the entire slide. Once again, the spectra were organized into a table, only this time one table contained data collected from one slide and not just one core. We chose a global threshold for the slide based on the spectral median heatmap and removed all spectra that had a median intensity below that to exclude most slide background spectra. Then we applied the same K -means clustering as for the MIR data and obtained the individual

cores, though we did need to correct the clustering manually in a few cases. With this, the data quantity was reduced from 56,322 spectra to 6643, thus showcasing that significant background data were collected and highlighting the difference in scale between the area an MIR and an MS spectrum covered.

Spectral classification

Each spectrum from both modalities was paired with its tissue label. A spectrum received a label according to the type of tissue core it was collected from: NC, CRC, or CRLM. Using these labels, we assumed that individual tissue cores were mostly homogeneous and performed supervised classification separately on the two modalities. Briefly, we attempted to predict the label a spectrum most likely had, meaning the type of tissue core that the spectrum had been collected from. We have already shown that such a method can yield meaningful results [11] and elected to perform multiclass (NC vs. CRC vs. CRLM) classification. The ultimate goal of this task was to compare the capabilities of the two separate modalities for detecting cancerous tissue.

To perform this task, we chose eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) [12], which is an ensemble of machine learning models based on gradient-boosted decision trees with a very efficient implementation that is still a state-of-the-art model for working with sequential data. As a secondary model to negate the chance of the first behaving abnormally, a support

vector classifier (SVC) [13] was applied as well.

To check the performance of the machine learning models, the datasets were divided into a training and a test split, with no spectra from the same core placed in both sets. In addition, six-fold cross-validation [14] was performed with six independent train-test splits, each of them stratified (balanced classes) and with no overlapping cores or patients. This meant that a 34–7 core split was done for three folds, a 35–6 split for two folds, and a 33–8 split for the last fold. The varying numbers of cores in the individual splits were the result of making sure no core or patient overlap occurred between the training and test sets. Although the very same splits were kept for the MIR and MS data, this resulted in vastly different set sizes because of the varying number of spectra collected for the two modalities.

The metrics used to measure the efficiency of the two machine learning models were the following: overall accuracy (ACC) depicts the fraction of correctly predicted class labels in the test set, and its value ranges from 0 (bad) to 1 (perfect); the area under the receiver operating curve (AUROC) score shows the stability of the predictions with a scale from 0 to 1, with 0.5 being the mark where the prediction might as well have been decided based on a coin toss; and finally, the diagonal elements of the confusion matrices, the three recall scores, were used to check for overfitting to the individual classes. □ Fig. 2 contains an example of the effi-

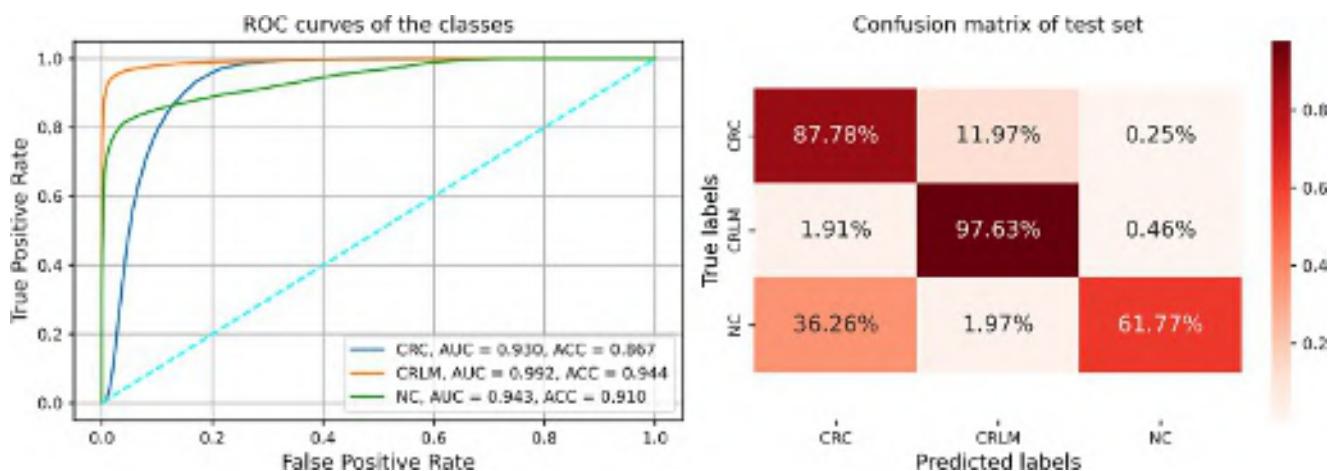


Fig. 2 ▲ An example showcase for the results of a run of the XGBoost classifier on a fold of mid-infrared data. The confusion matrix was normalized to depict the three diagonal recall scores clearly. Overall, 24 such figures were obtained considering the six folds, the two models, and the two modalities

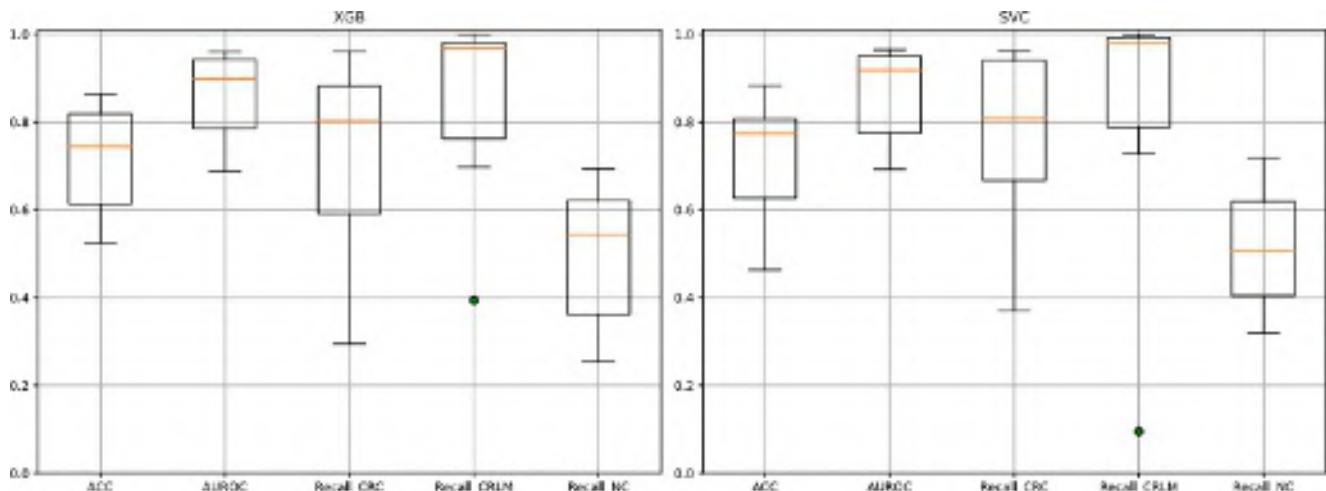


Fig. 3 ▲ Aggregated results of the six-fold cross-validation run on mid-infrared data shown in a boxplot. The respective parts of a box and its whiskers show the median (yellow line), the quartiles (box boundaries), and the furthest data point within 1.5 times the interquartile range (whiskers). Green diamonds indicate outliers. One may observe that both models achieved very similar results, with the recall of class normal colon (NC) being generally lower than the rest

ciency scores obtained after running one of the models on a fold of a modality.

After running the models on the six folds, an array containing the six scores for one metric was obtained, meaning five such arrays per machine learning model. **Tables 1 and 2** contain the mean and standard deviation of the fold results for both models, with the former table referring to the cases when the models were run on the MIR dataset and the latter to the MS data. At first glance, the two machine learning models yielded almost identical results for the MIR data, with an especially low average recall score for the NC class.

On the other hand, runs on the MS dataset produced a similarly low recall score in the case of class CRC. Also, the XGBoost classifier slightly outperformed the support vector classifier, with a high emphasis on NC recall. It should be noted that the error bars (standard deviations) were high for the individual recall scores, and a substantial part of this could have been caused by not being able to fully uphold the class balance while also avoiding core and patient stratification in the various splits.

Considering the small sample size (6), a boxplot represented the results better than the tables containing the means and

standard deviations of the scores, as boxplots also show data quartiles and highlight outliers. We plotted the fold results for the MIR data in **Fig. 3** and for the MS data in **Fig. 4**.

Indeed, the two classifier models behaved similarly, especially for the MIR dataset. Meanwhile, a much clearer difference in the NC recall can be viewed in **Fig. 4**, with the XGBoost model outperforming the other. Although the difference is plain to see, the two average recall values were still within error range. Overall, the prediction trends produced by the two models turned out to be almost the same; therefore, any further

Table 1 Means and standard deviations of the six-fold cross-validation for the mid-infrared dataset.					
Models\Metrics	ACC	AUROC	Recall _{CRC}	Recall _{CRLM}	Recall _{NC}
Support vector classifier	0.71 ± 0.16	0.86 ± 0.12	0.76 ± 0.23	0.80 ± 0.36	0.51 ± 0.15
XGBoost classifier	0.71 ± 0.14	0.86 ± 0.11	0.71 ± 0.25	0.83 ± 0.24	0.50 ± 0.18
Large deviations were observable among the recall scores and an especially low average value for the NC recall. The almost identical accuracy and AUROC scores showed that neither model seriously outperformed the other on this type of data.					
ACC accuracy, AUROC Area under the Receiver Operating Characteristic Curve					

Table 2 Means and standard deviations of the six-fold cross-validation for the mass spectroscopy dataset.					
Models\Metrics	ACC	AUROC	Recall _{CRC}	Recall _{CRLM}	Recall _{NC}
Support Vector Classifier	0.65 ± 0.12	0.81 ± 0.07	0.43 ± 0.24	0.74 ± 0.29	0.71 ± 0.21
XGBoost Classifier	0.70 ± 0.16	0.87 ± 0.08	0.48 ± 0.23	0.72 ± 0.35	0.88 ± 0.17
Large deviations were once again observable among the recall scores, but this time it was the mean CRC recall that showed a lower value. In addition, the XGBoost model slightly outperformed the other.					

Table 3 Results of the statistical workflow aimed at comparing the performance of the six-fold cross-validation for the XGBoost model run on the two modalities.						
Metric	Normality <i>p</i> -value	Normality	<i>t</i> -test <i>p</i> -value	Corrected <i>p</i> -value	Significant	Effect size
ACC	0.282	True	0.783	1.000	False	+0.119
AUROC	0.686	True	0.709	1.000	False	-0.161
Recall _{CRC}	0.165	True	0.079	0.393	False	+0.900
Recall _{CRLM}	0.671	True	0.249	1.000	False	+0.532
Recall _{NC}	0.816	True	0.020	0.101	False	-1.369

According to the Shapiro–Wilk test, all differences could have been drawn from a normal distribution. We then applied the paired *t*-test per metric and showcase both the original and the Bonferroni-corrected *p*-values. Since all corrected *p*-values were larger than 0.05, no statistically significant difference was found between the two modalities for any metric. For the Cohen's *d* method, the positive effect size showed better performance on the mid-infrared dataset and the negative on the mass spectrometry dataset, with the only large differences shown in the CRC and NC recall rows.

significant difference could be attributed to the difference in molecular information that the two modalities had provided separately.

One last thing to consider was the fact that the models reached comparable scores for both modalities even though we had access to about 30 times more MIR spectra than MS spectra. It might be promising to increase the amount of MS data we have at our disposal to validate whether the power of this modality in such a tissue classification task is much higher than for MIR data.

Statistical analysis

To decide whether the difference in the results yielded by running the same model on the same folds obtained from the two modalities were statistically significant, we chose to perform a paired *t*-test per metric. First, we checked whether the difference between the results could come from a normal distribution with the Shapiro–Wilk test, which was warranted because of the small sample size of six. Furthermore, Bon-

feroni correction was added to avoid type I errors while performing multiple testing. Finally, effect sizes were computed using Cohen's *d*, with the positive and negative effect size referring to the MIR and MS datasets, respectively.

We chose to run the tests for fold results obtained by the XGBoost model, as we have already proven that the support vector classifier behaved similarly. As it can be viewed in Table 3, according to the Shapiro–Wilk test, all metric differences showed normality; therefore, we conducted the *t*-test and also applied the corrections. It turned out that no statistically significant differences were measured for any of the evaluation metrics. By taking a look at the effect size column, we could once again observe that the runs on the MIR dataset produced greater results on CRC recall, while NC recall was even better when using MS data.

Discussion

In this project, we demonstrated some preliminary capabilities of two imaging

techniques outside the visible light range for analyzing pathologically prepared colorectal cancer tissue samples.

By keeping variability to a minimum by using the same tissue core train–test splits and separating data by tissue core and patient, and also by accounting for variability introduced by machine learning models, the main difference found between using the two modalities was the fact that for the MIR dataset, CRC-related spectra recovery and for the MS dataset NC spectra recovery was better by a fair margin. This showcases the difference in molecular information provided by the two techniques and supports the creation of a multimodal workflow, as the two modalities truly complement each other in providing an extensive molecular picture when dealing with colorectal cancer. This statement is further supported by other similar multimodal works [15, 16], though we still need to implement meaningful data fusion techniques to arrive at the same analytical level as the referenced projects.

On the other hand, limiting factors regarding the clinical use of our two modal-

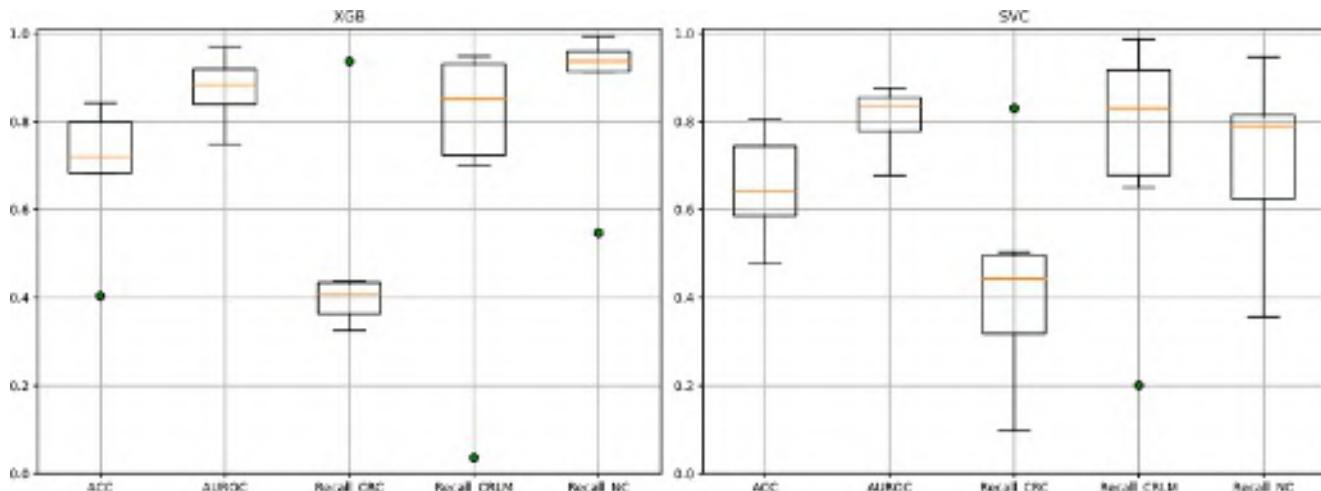


Fig. 4 ▲ Aggregated results of the six-fold cross-validation run on mass spectroscopy data shown in a boxplot. The respective parts of a box and its whiskers show the median (yellow line), the quartiles (box boundaries), and the furthest data point within 1.5 times the interquartile range (whiskers). Green diamonds indicate outliers. Again, both models achieved similar results with the exception of the normal colon (NC) recall, where the support vector classifier achieved generally lower scores

ties include the time and rigorous process it takes to prepare the samples to be measurable in vitro. For example, the tissue samples need to be dried using alcohol and xylol, as water prevents the taking of MIR measurements from fresh frozen tissue, otherwise the data extraction process would require very specialized equipment [17]. Furthermore, the time data collection takes for one core in MIR is significant, while for MS data acquisition, the destructive nature of the process prevents the taking of additional measurements for validation purposes. In addition, the tissue cores, and in turn spectra, were labelled in a homogeneous manner even though some tissue parts on a core with tumor may have been more akin to NC. This definitely influenced the results produced by the classification and will be remedied by pathologically annotating the inner structure of the cores, which is already underway.

Corresponding address

Dr. E. Kontsek

Department of Pathology, Forensic and Insurance Medicine, Semmelweis University
Üllői út 93, 1091 Budapest, Hungary
kontsek.endre@semmelweis.hu

Acknowledgements. We would like to offer our gratitude to Erzsébet Kovács for being of tremendous help with the pathological preparation of our samples.

Funding. This work was supported by the Artificial Intelligence National Laboratory (MILAB) with grant RRF-2.3.1-21-2022-00004 (B.B., I. Cs.), the Data-Driven Health Division of National Laboratory for Health Security (RRF-2.3.1-21-2022-00006; P.P.), and the DKOP-23 Doctoral Excellence Program of the Ministry for Culture and Innovation from the source of the National Research, Development, and Innovation Fund (B.B.). Also, project no. RRF-2.3.1-21-2022-00015 has been implemented with the support provided by the European Union (Sz.G., J.S.). In addition, the research has been supported by the National Research, Development, and Innovation (NRDI) Office Fund and by the project FK 138220 of the NRDI Office (B.M.). Further funding was granted from the ERA TransCan program 01KT2333 „ICC-STRAT“ (E.K., A.P., A.K.).

Author Contribution. Methodology: B. Borkovits, E. Kontsek, Sz. Gergely, P. Pollner supervision: E. Kontsek, P. Pollner, analysis: B. Borkovits spectral data collection: B. Borkovits, Cs. Török MIR software: J. Slezsák, Sz. Gergely MS software: E. Kontsek, A. Pesti aluminium coating: B. Medgyes, K. Havasi, Cs. Török, B. Borkovits further slide preparation: Cs. Török, E. Kontsek, K. Havasi tissue sample preparation: B. Borkovits, E. Kontsek, A. Pesti, Cs. Török resources: I. Csabai, A. Kiss visualization: B. Borkovits, Cs. Török funding acquisition: P. Pollner, I. Csabai, E. Kontsek. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Declarations

Conflict of interest. B. Borkovits, C. Török, E. Kontsek, A. Pesti, K. Havasi, J. Slezsák, S. Gergely, B. Medgyes, I. Csabai, A. Kiss, and P. Pollner declare that they have no competing interests.

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Medical Research Council (ETT TUKEB BM/32466-3/2024). All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. Alboaneen D, Alqarni R, Alqahtani S et al (2023) Predicting colorectal cancer using machine and deep learning algorithms: Challenges and opportunities. *Big Data Cogn Comput*. <https://doi.org/10.3390/bdcc7020074>
2. Gupta P, Chiang S-F, Sahoo PK, Mohapatra SK et al (2019) Prediction of colon cancer stages and survival period with machine learning approach. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers11122007>
3. Tamang LD, Kim BW (2021) Deep learning approaches to colorectal cancer diagnosis: A review. *Appl Sci*. <https://doi.org/10.3390/app112210982>
4. Tsai M-J, Tao Y-H (2021) Deep learning techniques for the classification of colorectal cancer tissue. *Electronics*. <https://doi.org/10.3390/electronics10141662>
5. Kiss Z, Maráz A, Rokszin G et al (2020) Improvements in cancer survival in Hungary: a nationwide epidemiology study between 2011–2019 based on a health insurance fund database. *Front Oncol* 15:1446611. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1446611>
6. Geyik GA, Cengiz BP, Tugrul F et al (2022) A rapid diagnostic approach for gastric and colon cancers via Fourier transform mid-infrared spectroscopy coupled with chemometrics from paraffin-embedded tissues. *Spectrochimica Acta Part A: Mol Biomol Spectrosc* 267:120619. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120619>
7. Kontsek E, Pesti A, Björnstedt M et al (2020) Mid-infrared imaging is able to characterize and separate cancer cell lines. *Pathol Oncol Res* 26(4):2401–2407. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00825-z>
8. Martin B, Gonçalves JPL, Bollwein C et al (2021) A mass spectrometry imaging based approach for prognosis prediction in uicc stage i/ii colon

- cancer. Cancers. <https://doi.org/10.3390/cancers13215371>
9. Mirnezami R, Spagou K, Vorkas PA et al (2014) Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-MSI) reveals novel cancer-associated field effects. Mol Oncol 8(1):39–49. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.08.010>
10. Ikotun AM, Ezugwu AE, Abualigah L et al (2023) K-means clustering algorithms: A comprehensive review, variants analysis, and advances in the era of big data. Inf Sci 622:178–210. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2022.11.139>
11. Borkovits B, Kontsek E, Pesti A et al (2024) Classification of colorectal primer carcinoma from normal colon with mid-infrared spectra. J Chemometrics 38(7):e3542. <https://doi.org/10.1002/cem.3542>
12. Chen T, Xgboost GC (2016) A scalable tree boosting system. CoRR, abs/1603.02754, 2016. arXiv 02754:
13. Crammer K, Singer Y (2002) On the algorithmic implementation of multiclass kernel-based vector machines. The J Mach Learn Res 2:265–292 (URL: <https://dl.acm.org/doi/10.5555/944790.944813>)
14. Yates LA, Aandahl Z, Richards SA et al (2023) Cross validation for model selection: A review with examples from ecology. Ecol Monogr 93(1):e1557. <https://doi.org/10.1002/ecm.1557>
15. Tuck M, Blanc L, Touti R et al (2021) Multimodal Imaging Based on Vibrational Spectroscopies and Mass Spectrometry Imaging Applied to Biological Tissue: A Multiscale and Multiomics Review. Anal Chem 93(1):445–477. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04595>
16. Zetterström A, Lockyer NP et al (2025) Multimodal imaging of tissue using the combination of vibrational spectroscopy and mass spectrometry. Appl Spectrosc Rev. <https://doi.org/10.1080/05704928.2025.2488469>
17. Mackanos MA, Hargrove J et al (2009) Use of an endoscope-compatible probe to detect colonic dysplasia with Fourier transform infrared spectroscopy. J Biomed Opt. <https://doi.org/10.1117/1.3174387>

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Fourier-Transformations-Bildgebung im mittleren Infrarotbereich und Massenspektrometrie-Bildgebung mit Ionisation mittels schneller Verdampfung bei formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Proben kolorektaler Adenokarzinome

Hintergrund: Ungarn belegt weltweit den ersten Platz in Bezug auf Inzidenz von und Sterberaten durch Kolorektalkarzinome. Neuartige analytische Methoden sind im letzten Jahrzehnt entstanden und finden sich nun auch im Bereich der Medizin. Infrarotspektroskopie (IR) und Massenspektrometrie (MS) werden häufig für derartige Untersuchungen eingesetzt, jedoch sind Verfahren aus der Kombination dieser beiden noch nicht weit verbreitet.

Methoden: Die Gewebe-Mikroarrays („tissue microarray“, TMA) der kolorektalen Adenokarzinome, Lebermetastasen und umgebenden Kolongewebeproben wurden am Institut für Pathologie, Rechts- und Versicherungsmedizin der Semmelweis-Universität (Budapest, Ungarn) präpariert. Aus dem Block wurden 2- und 10-µm-Schnitte für die IR- bzw. für die MS-Bildgebung gewonnen. Die IR-Untersuchungen erfolgten mit einem Perkin-Elmer-Spotlight-Mikroskop (Fa. Perkin Elmer Inc., Waltham, MA, USA) an Proben mit einer Fläche von $2200 \times 2200 \mu\text{m}^2$ in einem Wellenzahlbereich von $4000\text{--}750\text{ cm}^{-1}$. Für die MS wurden ein maßgefertigtes Waters-Xevo-G2-XS-QToF-Typ-Gerät mit Fokus auf Lipidgruppen (Fa. Waters Corporation, Santa Barbara, CA, USA) für Proben mit einer Fläche von $10\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ bei Werten von $150\text{--}900\text{ m/z}$ verwendet. Die Einzigartigkeit des Geräts beruht auf der Tatsache, dass ein Hoch-Energie-Laser zum Zweck der Ionisation des Probengewebes zusätzlich eingebaut wurde.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Spektralmessung der Proben wurden bei beiden Verfahren einer Rauschfilterung unterzogen, um das Probensignal vom Hintergrundrauschen zu trennen. Für die weitere Datenverarbeitung eigneten sich 41 Kerne. Für die Untersuchung mit der IR-Spektroskopie führte die 3-Klassen-Klassifikation zu einer Genauigkeit von 0,71 bzw. 0,71 unter Verwendung des C-Support-Vector-Classification(SVC)- bzw. eXtreme-Gradient-Boosting(XGBoost)-Algorithmus. Für die Analyse der MS-Daten wurden in Bezug auf die Genauigkeit Werte von 0,65 bzw. 0,70 festgestellt.

Schlussfolgerung: Bildgebende Untersuchungen wurden für identische TMA-Schnitte mit beiden Analyseverfahren durchgeführt. Die Leistungsfähigkeit der verwendeten Algorithmen war sehr ähnlich, was die Wirksamkeit des Spektroskopie- und Spektrometrie-Ansatzes unterstreicht. Eine Vektor-Datenbank der Spektren könnte mit den Pixeln des gesamten Schnittbilds, die mittels eines herkömmlichen Scanners erzeugt wurden, kombiniert werden. Ein weiterer Schritt könnte eine in Bezug auf die Schnittdicke optimierte Untersuchung sein, die den Rahmen für die kombinierte Untersuchung der exakt gleichen Probe festlegen könnte.

Schlüsselwörter

Mitt-Infrarot-Spektroskopie · Schnittdicke · Massenspektrometrie · Maschinelles Lernen · Aluminiumbeschichtete Objektträger · REIMS

Rare non-neoplastic gastrointestinal diseases—drugs and bugs

Lena Angerer · Tobias Zauner · Rupert Langer

Department of Clinical Pathology and Molecular Pathology, Kepler University Hospital and Johannes Kepler University, Linz, Austria

Abstract

Rare diseases of the gastrointestinal (GI) tract present a significant diagnostic challenge. This paper focusses on two particular groups of conditions: drug-induced injuries and parasitic infections. With aging populations and increased use of complex pharmacologic regimens—including immunosuppressants and biologics—drug-related GI pathology is nowadays more frequently encountered. However, the histologic changes are often non-specific and overlap with more common conditions such as inflammatory bowel disease (IBD), ischemia, autoimmune diseases, or infections. Key patterns include lymphocytic or neutrophilic inflammation, crypt apoptosis, crypt abscesses, and architectural distortion. Certain agents, such as mycophenolate, olmesartan, immune checkpoint inhibitors, or ion exchange resins (e.g. sodium polystyrene sulfonate/kayexalate, sevelamer), have distinct but subtle histopathologic signatures. Parasitic infections, although less frequent in high-income countries, remain relevant due to global travel and migration. Organisms such as *Schistosoma*, *Strongyloides*, or *Giardia* can mimic IBD, neoplasia, or cause unexpected eosinophilic or granulomatous inflammation. Parasite ova may require special stains and careful morphologic assessment to be identified. Importantly, some helminths have been associated with chronic complications including cancer or fibrosis, thus underscoring the need for accurate recognition. For the practicing pathologist, these rare but impactful conditions demand a high index of suspicion, especially in cases with atypical histology or poor clinical correlation. Using some illustrative cases, this paper highlights diagnostic strategies and key morphologic features to improve recognition and avoid misdiagnosis of these underappreciated entities.

Keywords

Iatrogenic · Gastrointestinal · Medication · Histopathology · Parasites

Introduction

The gastrointestinal (GI) tract represents a dynamic interface between the host and a vast array of exogenous agents, both microbial and pharmacologic. Pathologists may encounter gastrointestinal pathology resulting from “bugs”—parasitic and microbial infections—as well as “drugs”—medication-induced injuries or adverse effects [1–4]. These processes may mimic each other clinically or histologically, often presenting with non-specific patterns of mucosal injury, in-

flammation, or architectural alteration [5, 6]. As travel and migration on the one hand and therapeutic complexity on the other increase, the spectrum of encountered pathogens and drug-related changes continues to broaden, but both conditions still are relatively uncommon in daily routine practice, making it all the more important to recognize and understand their key features when these rare cases do arise. In addition, the clinical presentation, however, is often not clear and can even be misleading, or clinical information are not available or stated.

The authors L. Angerer and T. Zauner contributed equally to the manuscript.



Scan QR code & read article online

This article presents some illustrative examples of infectious and drug-associated pathologies, highlighting diagnostic challenges and characteristic histologic features relevant to daily practice in gastrointestinal pathology.

Drugs: medication-induced gastrointestinal pathology

Drug-induced gastrointestinal pathology is common yet often underrecognized—even though up to 8% of patients taking medications exhibit gastrointestinal side effects. Clinically, these side effects manifest in limited ways, including diarrhea, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, hemorrhage, or ulceration, reflecting the constrained repertoire of mucosal response patterns. Drugs may cause GI damage directly or via metabolites, excipients, or host reactions. Histopathologically, this overlap of injury patterns presents diagnostic challenges, as drug-induced changes may mimic primary gastrointestinal diseases. Limited clinical information and a lack of specific features often hinder definitive diagnosis, thus underscoring the need for heightened suspicion in ambiguous cases [7, 8].

Particular attention should be given when observing:

- unusual inflammatory patterns, especially with prominent lymphocytic or eosinophilic infiltration.
- marked nuclear pleomorphism and cytologic atypia with preserved architecture.
- increased apoptosis and mitoses.
- dilated, atrophic crypts or glands.
- ischemic-type lesions in patients without vascular disease.

Well-known risk scenarios include chronic renal insufficiency, hypertension, autoimmune diseases, transplantation, malignancy, and polypharmacy, especially in elderly patients. However, abuse of medications can also occur in young populations, including lifestyle drugs or painkillers [8].

Table 1 lists frequently observed patterns and respective drugs causing medication related gastrointestinal damages. In the following text, some examples of

drug-induced gastrointestinal pathologic conditions are presented (see also □ Fig. 1).

NSAID-induced gastrointestinal injury

The clinical presentation of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced injury is often nonspecific, ranging from iron-deficiency anemia due to occult blood loss to symptoms of subacute small bowel obstruction in cases of chronic stricture formation, also known as "diaphragm disease." A critical clinical feature is the poor correlation between upper GI symptoms and the presence of significant mucosal damage. Severe life-threatening complications like bleeding or perforation can occur without any prior warning symptoms. While NSAIDs can damage the entire gastrointestinal tract, the histopathologic findings vary by location. Due to the formulation of most modern medications, including NSAIDs, leading to release of the active components in the stomach or further along the intestinal tract, NSAID-induced damage in the esophagus is rare. In the stomach—the primary site of NSAID-induced damage—inhibition of prostaglandin synthesis by inhibition of cyclo-oxygenase is the driving force behind NSAID-induced injury. While NSAIDs classically cause ulceration of the stomach mucosa due to the missing protective effect of prostaglandins, a reactive gastropathy defined by foveolar hyperplasia with a characteristic corkscrew appearance, mucosal edema, and fibromuscular hyperplasia of the lamina propria, all with a notable paucity of inflammatory cells, may also be the only NSAID-associated damage present [8].

In the small intestine, NSAIDs mostly cause unspecific ulceration and erosion; however, a rare but significant complication of long-term NSAID use is diaphragm disease, characterized by thin, concentric septa that cause stenosis. Histologically, these diaphragms consist of a core of submucosal fibrosis admixed with disorganized smooth muscle, unmyelinated nerve bundles, and angiomatic blood vessels. In the large intestine, NSAID-associated injury typically manifests as nonspecific, patchy inflammation, in some cases with erosion and ulceration, predominantly in

the right colon. The inflammatory infiltrate is variable and can be mixed lymphoplasmacytic and neutrophilic, predominantly neutrophilic (mimicking infectious colitis), or predominantly lymphocytic. While mild cryptarchitectural disarray is common, features of established chronicity like significant crypt distortion (branching, atrophy) or prominent basal plasmacytosis can be absent [9, 10].

The differential diagnosis of NSAID-induced enterocolitis primarily includes Crohn's disease (CD), ischemic colitis, and infectious colitis. Unlike CD, NSAID injury lacks granulomas, transmural inflammation, and deep fissuring ulcers. Histologically, NSAID-induced inflammation is typically less severe, with a milder lymphoplasmacytic infiltrate and less architectural distortion than in active CD. NSAIDs can also induce an ischemic-type colitis, although the inflammation in NSAID colitis seems to be generally milder than that seen in primary ischemic colitis. The acute neutrophilic pattern can be histologically indistinguishable from infectious colitis, making the exclusion of pathogens via clinical and microbiologic studies essential for diagnosis [10, 11].

Colchicine- and taxane-induced gastrointestinal injury

Colchicine and taxanes interfere with microtubule function, leading to mitotic arrest [12, 13]. Clinically, this manifests as nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea for both drug classes. For patients taking colchicine, these gastrointestinal symptoms are the earliest and most frequent manifestations of toxicity, which can be severe and even fatal, particularly in those with renal or hepatic impairment. For patients on taxane-based chemotherapy (e.g., docetaxel or paclitaxel), similar GI side effects are common but are generally considered part of the expected cytotoxic effects of the treatment. The histopathologic effects are strikingly similar for both drug classes and are characteristically confined to the proliferative compartments of the epithelium, such as the crypts, while sparing the mature, differentiated surface epithelium. The hallmark histologic features include a marked increase in apoptosis within the crypts

Table 1 Patterns of drug-induced morphologic changes in the gastrointestinal tract

Pattern	Localization	Medications (examples)
Chronic inflammation	All	NSAIDs, biologics, MMF, TNF inhibitors
Focal inflammation	All	NSAIDs, biologicals
Excessive apoptosis	All	NSAIDs, biologicals, TNF inhibitors, MMF, taxanes, colchicine, laxatives
Erosions and ulcerations	All	NSAIDs, Kayexalate
Mitoses	All	Taxanes, colchicine
Ischemic pattern	All	Digitalis, diuretics, cocaine, dopamine, NSAIDs, and many others
Autoimmune-like pattern	All	Biologics, checkpoint inhibitors
Dilated glands or crypts	All	MMF, laxatives, chemotherapeutics
Malakoplakia	All	Steroids
Crystals	All	Kayexalate, sevelamer, cholestyramine
Eosinophils	All	NSAIDs, aspirin, biologics
Stenoses/strictures/diaphragm-like	All	NSAIDs
Villous atrophy	Small intestine	Sartans, MMF, biologicals, NSAIDs
Pseudomembranous colitis	Colon	Antibiotics, PPIs
Diverticular perforation	Colon	Steroids
Microscopic colitis	Colon	NSAIDs, PPIs, statins, psychotropic drugs, antibiotics

NSAIDs non steroidal antiinflammatory drugs, MMF mycophenolate mofetil, TNF tumor necrosis factor, PPI proton pump inhibitor

and accumulation of epithelial cells arrested in metaphase. Many of these arrested cells display a pathognomonic “ring mitosis,” where condensed chromosomes form a circular or wreath-like configuration. These changes can be accompanied by reactive epithelial atypia, including nuclear enlargement, pseudo-stratification, and a loss of normal nuclear polarity. The differential diagnosis is unique because the histologic findings for colchicine and taxanes are identical. The distinction is entirely clinical and dictates management: for a patient on colchicine, these findings are diagnostic of toxicity and require immediate drug cessation; for a patient on taxane-based chemotherapy, the same findings represent the intended therapeutic effect and may be seen in asymptomatic patients, not necessarily indicating toxicity. The reactive atypia can also mimic high-grade dysplasia. The crucial distinguishing feature is that the drug effect is sharply limited to the crypt bases, with preserved epithelial maturation toward the surface—a feature that is absent in true dysplasia, which is defined by the exten-

sion of atypical features to the surface epithelium [13].

Immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced colitis

The primary clinical symptom of ICI-induced colitis is diarrhea, which is often accompanied by abdominal pain and fever. The onset is typically delayed, with a median time of 6–8 weeks after initiation of anti-CTLA-4 therapy and 3–6 months for anti-PD-1/PD-L1 agents. The condition can progress rapidly to severe complications like toxic megacolon or perforation if not treated [14]. Histopathologically, ICI-induced colitis is a great mimicker, presenting with a spectrum of overlapping injury patterns; the presence of multiple patterns within the same biopsy set is a strong clue to the diagnosis. The most common patterns include the following: an acute active colitis with neutrophilic cryptitis and crypt abscesses, resembling infectious colitis; a chronic active pattern with architectural distortion and basal plasmacytosis, mimicking inflammatory bowel disease (IBD); an apoptotic pattern with prominent

crypt cell apoptosis, resembling graft-versus-host disease (GVHD); and patterns that are histologically identical to lymphocytic or collagenous colitis [15]. Given this histologic diversity, ICI-induced colitis is fundamentally a diagnosis of exclusion. The most critical differential diagnosis is infectious colitis, which must be ruled out by microbiologic studies before initiating immunosuppressive therapy. When differentiating from an IBD flare, the presence of prominent crypt apoptosis and less pronounced basal plasmacytosis strongly favors ICI colitis, whereas features like true granulomas or deep fissuring ulcers are diagnostic of Crohn’s disease. Compared to GVHD, the apoptotic pattern of ICI colitis is a close mimic but is typically accompanied by a more robust inflammatory infiltrate, whereas classic acute GVHD is characterized by a paucicellular lamina propria. Finally, while it can be histologically identical to idiopathic microscopic colitis, the ICI-induced form often has a more aggressive clinical course and may show overlapping features like cryptitis or apoptosis not typically seen in the idiopathic setting [8, 16].

Crystals (adsorbents and resins)

Adsorbents and therapeutic resins, such as sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate; used to treat hyperkalemia by binding intraluminal potassium) and sevelamer (a phosphate binder for hyperphosphatemia in chronic kidney disease), are nonabsorbable medications frequently encountered microscopically in gastrointestinal specimens. At high concentrations, these agents may cause mucosal injury, including ischemia, necrosis, stromal fibrosis, ulceration, and erosion with crystalline deposition. This can be detectable throughout the GI tract—with crystals occasionally seen in luminal exudate [4].

Kayexalate is associated with ischemia, mucosal necrosis, and potential perforation, although it can also be present without overt injury. Histologically, Kayexalate crystals are bright purple with a distinctive fish-scale pattern in H&E staining. Sevelamer can similarly cause GI mucosal injury; its crystals are yellow or pink, also displaying a fish-scale appearance. Other tablet fragments, including bile acid se-

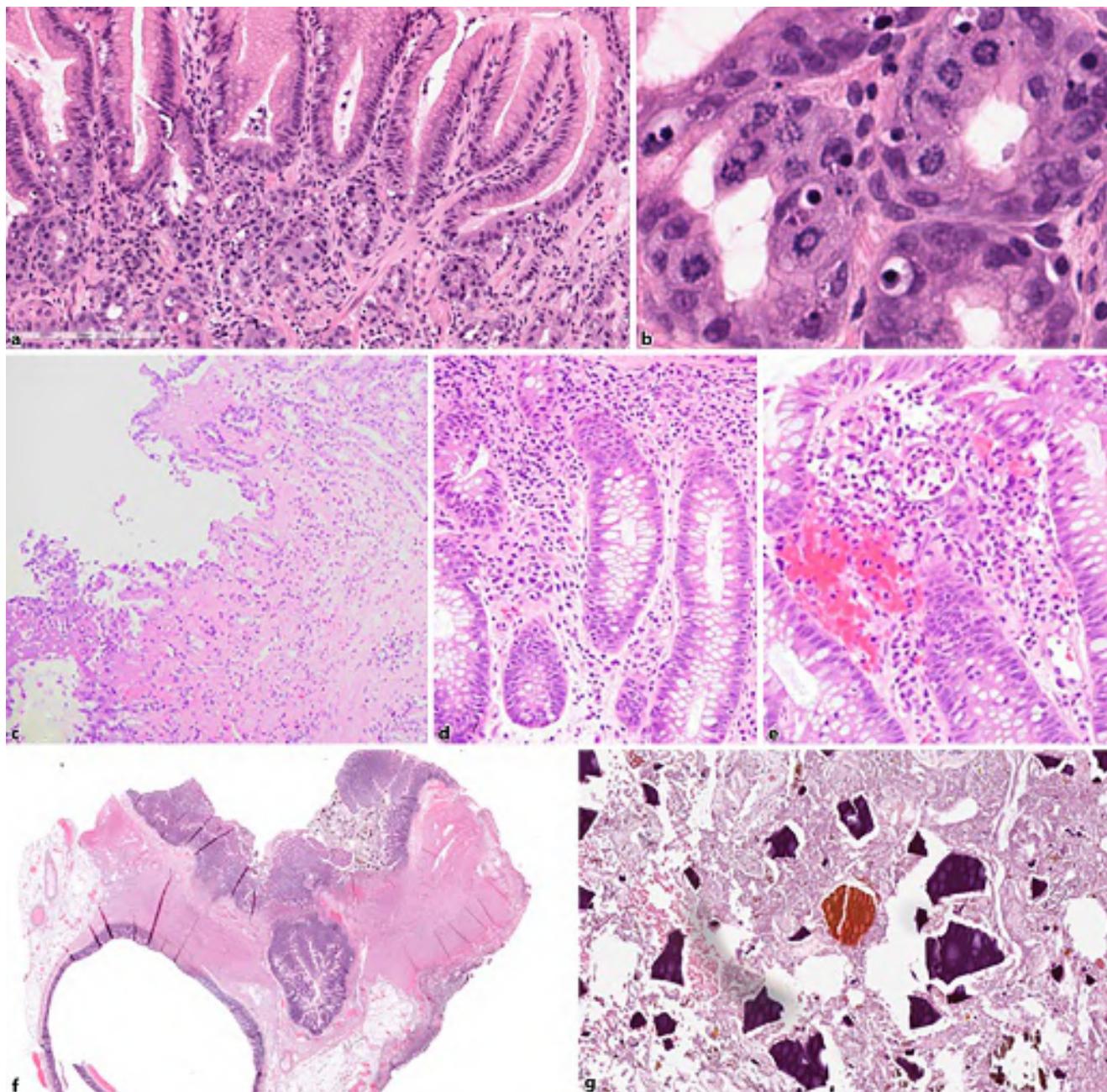


Fig. 1 ▲ Examples of drug-induced pathologic changes in the gastrointestinal tract: **a, b** colchicine-induced gastropathy with ring mitoses and apoptosis (**a** overview, **b** magnification); **c** ischemic changes in the stomach caused by a nonsteroidal anti-inflammatory drug; **d, e** immune checkpoint inhibitor-induced colitis with increased intraepithelial lymphocytes and apoptosis (**d**) or active colitis (**e**); **f, g** Kayexalate (blue-purple) and sevelamer (yellowish-red) crystals in a sigmoid resection specimen with diverticulosis and acute damage of adjacent mucosa due to the crystals (**f** overview, **g** magnification)

questrants, generally do not lead to mucosal damage but may be identified microscopically as pill fragments in tissue sections. Recognition of these characteristic crystalline or pill-residue findings is critical for accurate diagnosis and to avoid misinterpretation as primary pathologic processes [7, 16].

Bugs: parasitic infections

Gastrointestinal parasitic infections remain a significant yet often underappreciated contributor to human disease worldwide. While most prevalent in tropical and subtropical regions, migration, travel, and globalization have increased their recognition in temperate countries,

presenting challenges for both clinicians and pathologists. The spectrum of parasites affecting the gastrointestinal tract is broad, ranging from protozoa such as *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to helminths including *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, and cestodes. Their manifestations may vary from asymptomatic colonization to

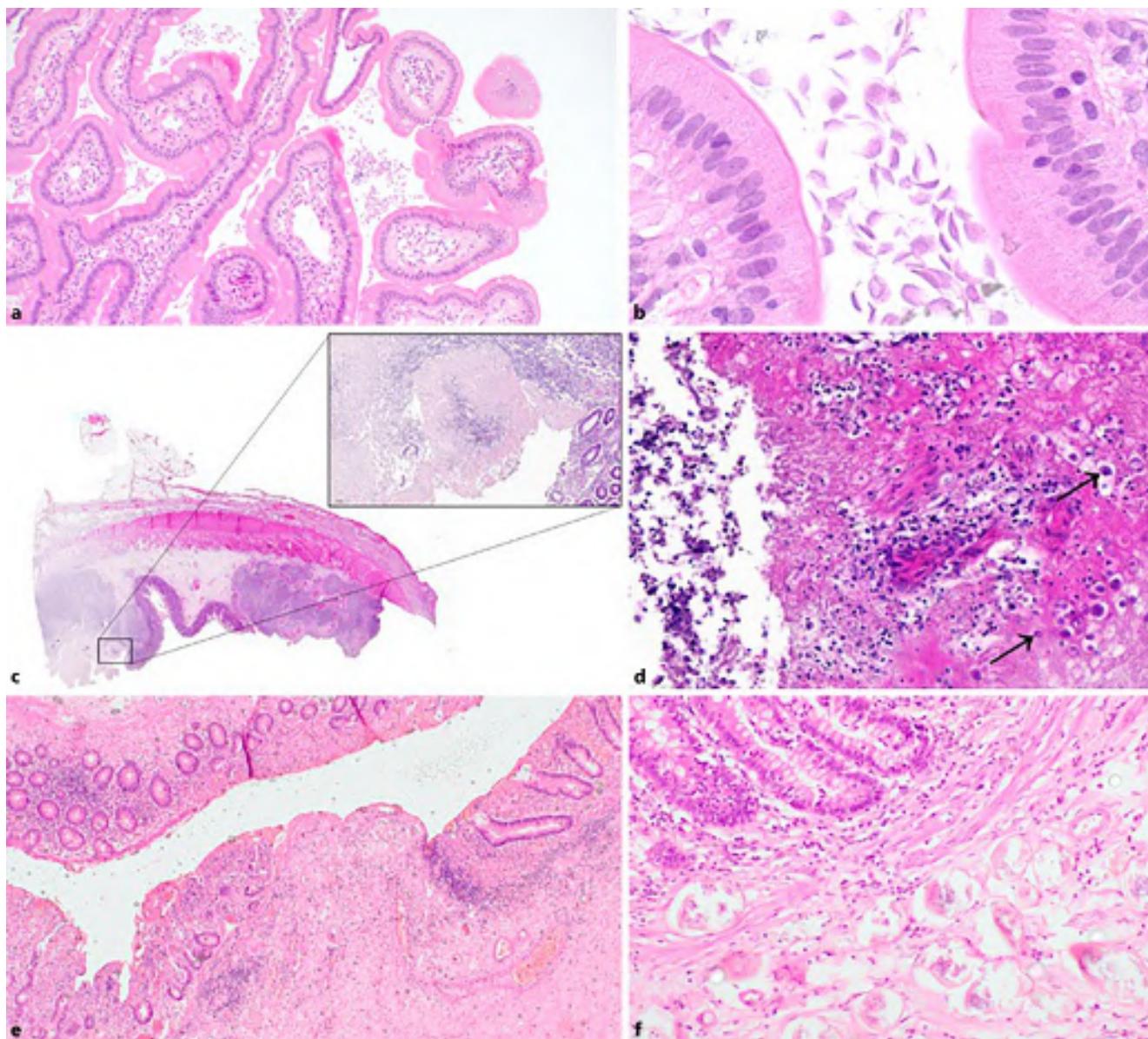


Fig. 2 ▲ Examples of parasitic infections in the gastrointestinal tract: **a, b** lambliasis in the duodenum with considerable amounts of *Giardia lamblia* in the intervillous space (**a** overview, **b** magnification); **c, d** ulceration in the intestine due to *Entamoeba histolyticum* infection (**c** overview, **d** magnification; from [20]); **e, f** schistosomiasis in the colon with ulcerations and lots of partially calcified eggs, here without significant granulomatous reaction (**e** overview, **f** magnification)

severe, life-threatening disease, often with nonspecific clinical and endoscopic findings [2].

Clinically, parasitic infections and associated inflammatory changes may mimic neoplasia or chronic inflammatory disorders. The range of histopathologic changes reflects the complex interactions of the parasites with the host tissue. They can cause mucosal damage, inflammation, and alterations in the epithelial architecture, which are critical for understanding disease progression and host response.

For pathologists, awareness of the morphologic spectrum of parasites and their common diagnostic pitfalls remains highly relevant in daily practice. In the following, some examples are presented, including their clinical and pathologic characteristics (see also □ Fig. 2).

Lambliasis

Giardia lamblia (syn. *G. duodenalis*, *G. intestinalis*) is a protozoan parasite causing an intestinal infection called giardiasis. It

is one of the most common causes of waterborne nonviral and nonbacterial diarrheal disease, with over 300 million cases reported worldwide each year. In 2022 there were more than 10,000 confirmed cases of giardiasis in the European Union. The infection can be asymptomatic or associated with diarrhea, abdominal pain, malabsorption, and weight loss. There are high-risk groups including immunocompromised persons, infants, children, travelers visiting highly endemic regions, and

individuals who practice unprotected oral/anal sex [17].

Giardia lamblia undergoes two primary stages in its lifecycle: the infectious cyst stage and the proliferative trophozoite stage. The infectious cyst is transmitted through the fecal–oral route, mainly by ingesting contaminated water or food containing cysts of *Giardia*. Transmission from person to person is also common, whereas animal-to-person transmission is less frequent.

Once the cysts reach the duodenum, they undergo excystation, releasing the trophozoites as the active form. This is stimulated by gastric acid and exposure to bile and pancreatic proteases. Symptoms occur during the trophozoite stage. The infection is mainly focused in the proximal small intestine. The trophozoites adhere to the microvilli of the enterocytes but remain noninvasive. Once dislodged, trophozoites pass through the small intestine and encyst upon reaching the colon. Excretion of cysts occurs through the feces.

Giardia trophozoites are pear-shaped and contain two nuclei. In profile they appear elliptical, resembling a “nail clipping,” and range in size from 10 to 20 μm in length. The infection causes villous atrophy and crypt hyperplasia in the small intestine. There is an increase in intraepithelial lymphocytosis and mild inflammation in the lamina propria. In most cases, however, the mucosa appears morphologically normal. Evaluation of the intervillous space is therefore a very important last look not to be missed by the pathologist when signing out duodenal biopsies [18].

Amebiasis

Entamoeba histolytica is a protozoan parasite causing amebiasis. While 90% of *E. histolytica* infections remain asymptomatic, nearly 50 million people develop symptoms annually, resulting in up to 100,000 deaths each year. Infection is distributed worldwide, predominantly affecting areas with lower socioeconomic status and limited public health resources. Humans serve as the sole natural host. Transmission occurs primarily through fecal–oral contact via ingestion of food or water contaminated with cysts excreted

in feces, while transmission through anal intercourse has also been documented.

Entamoeba histolytica exists in two life stages: the infectious cyst form and the amoeboid trophozoite form. The cysts withstand gastric acidity, transit through the small intestine, and undergo excystation in the terminal ileum or colon to release the trophozoite stage. Trophozoites ingest bacteria and particulate matter, replicate by binary fission, and encyst within the colon. The cysts are shed into the environment through fecal excretion.

The infection is typically located in the cecum and the rectum. Although most cases remain asymptomatic, amoebic colitis typically manifests with a subacute, gradual onset of watery or bloody diarrhea, loss of appetite, abdominal pain, and weight loss. In rare instances patients may progress to fulminant colitis, presenting with fever, severe hemorrhagic diarrhea, and clinical signs of peritonitis. This critical condition is associated with intestinal necrosis, perforation, and toxic megacolon and is linked to a high mortality rate. Liver abscess represents the most frequent extraintestinal manifestation and may develop months to years following exposure in endemic regions. In the gastrointestinal tract, the infection may mimic other gastrointestinal disorders, including inflammatory bowel disease, ischemic colitis, and various bacterial infections such as those caused by *Clostridioides difficile*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, and *Salmonella* [1, 2].

The most frequent findings are flask-shaped ulcers or erosions in the lamina propria of mucosa. A limited breach of the mucosa is found accompanied by lateral extension into the submucosal layer. The mucosal surface is covered with inflammatory exudate composed of inflammatory cells, necrotic debris, and fibrin. Trophozoites are identified within this exudate. Edema and goblet cell depletion are also seen in the mucosal layer. Trophozoites display round to ovoid morphology, ranging from 6 to 40 μm in size. They exhibit pseudo-podial projections, small round nuclei, and a peripheral rim of condensed chromatin. The cytoplasm stains positive with periodic acid–Schiff (PAS) and demonstrates a granular appearance. They also may be difficult to distinguish from his-

tiocytes, a problem which can be solved by immunohistochemical stains against histiocytic markers, e.g., CD68 [19, 20].

Schistosomiasis

Schistosoma is a genus of trematode parasites responsible for chronic schistosomiasis, a disease predominantly affecting the intestinal tract and hepatosplenic system. The infection involves multiple other organ systems, including the spleen, central nervous system, and urogenital tract. Six primary species of *Schistosoma* are known to infect humans: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*, and *Schistosoma malayi* [21]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies *Schistosoma japonicum* infection as possibly carcinogenic to humans due to its association with liver cancer, while the link between *Schistosoma haematobium* infection and bladder cancer is well established and recognized as carcinogenic.

Intestinal schistosomiasis refers to the acute and chronic inflammation of the intestines caused by *Schistosoma* infection, particularly by *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, or *Schistosoma mekongi*, but typically not *Schistosoma haematobium*. Transmission occurs upon contact with freshwater containing snails which are the intermediate hosts. Cercariae, the infectious form of the parasite, penetrates human skin. The eggs subsequently migrate to the hepatic venules, where they mature into adult worms. Adult worms then migrate to the mesenteric veins of the intestines or the vesical venous plexus, where females deposit eggs that are ultimately excreted in the feces or urine.

Gastrointestinal schistosomiasis commonly affects the descending colon, sigmoid colon, and rectum. Most cases remain asymptomatic, while other cases manifest with fever, diarrhea, abdominal pain, bowel obstruction, and hematochezia. Clinically, it can resemble other gastrointestinal conditions, such as Crohn's disease, acute viral and bacterial infections, and other parasitic helminth infections. Mass-forming inflammatory reactions may

resemble polyps or cancer. Cases with severe pneumatosis have also been reported [22]. The infection is linked to significant morbidity and mortality, especially among populations with inadequate sanitation and limited access to safe drinking water.

Macroscopically, intestinal schistosomiasis typically presents with yellow, granular mucosa, and may also manifest as polypoid lesions. Ulcerations, edema, and hemorrhages can be observed. Histopathologic findings include submucosal fibrosis, acute and chronic inflammation, multinucleated giant cells containing *Schistosoma* eggs, and non-necrotizing granulomas. Of note, *Schistosoma* eggs are PAS negative but may react differently to Ziehl–Neelsen (ZN) staining (i.e., *S. mansoni* eggs are ZN negative and *S. haematobium* are ZN positive). During disease progression, eggs undergo calcification, which is accompanied by a progressive accumulation of fibrotic tissue in the affected areas [23].

Summary

This article highlights the diverse range of pathologic changes in the gastrointestinal tract caused by both infective agents, particularly parasites, as well as by medications. Both can each induce a spectrum of mucosal alterations, ulcers, inflammation, and other lesions—often with overlapping clinical and histological patterns. Accurate diagnosis relies on both thorough histopathologic assessment and awareness of patient history, given that infections and drug-induced injuries may mimic primary GI diseases or each other. For medications, characteristic findings—such as distinctive crystals like Kayexalate or sevelamer, or typical features of specific drugs such as ring mitoses observed under taxane/colchicine therapy—serve as important diagnostic clues but are not universally present. Detection of parasites, in turn, may be easier when obvious or abundant, but the clinical appearance may even mimic malignancies in case of large ulcerating inflammatory lesions. Close collaboration between pathologists and clinicians and consideration of travel, epidemiologic, and medication histories, for example, are essential for effective identification and management of these mimicking entities.

Seltene nichtneoplastische gastrointestinale Erkrankungen – Medikamente und Parasiten

Seltene Erkrankungen des Gastrointestinal(GI)-Trakts stellen oftmals eine diagnostische Herausforderung dar. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf 2 speziellen Gruppen von deratigen Erkrankungsgruppen: medikamenteninduzierte Läsionen und parasitäre Infektionen. Medikamenteninduzierte Veränderungen treten insbesondere bei der zunehmend alternden Bevölkerung und dem erhöhtem Einsatz komplexer pharmakologischer Therapieregimes – einschließlich Immunsuppressiva und Biologika – heutzutage häufiger auf. Allerdings sind die histologischen Veränderungen oft unspezifisch und weisen überlappende Symptome mit häufigeren Erkrankungen wie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Ischämie, Autoimmunerkrankungen oder Infektionen auf. Zu den wesentlichen Mustern gehören lymphozytäre oder neutrophile Entzündungen, Apoptosen, Kryptenabszesse und eine Störung der Schleimhautarchitektur. Bestimmte Substanzen, wie Mycophenolat, Olmesartan, Immuncheckpointinhibitoren oder Ionen austauscherharze (z. B. Natriumpolystyrolsulfonat/Kayexalat, Sevelamer) weisen eindeutige, aber teils subtile histopathologische Merkmale auf. Parasitäre Infektionen sind zwar in Ländern mit hohem Einkommen weniger häufig, sind aber aufgrund z.B. weltweiter Reiseaktivitäten oder Migration relevante Diagnosen bzw. Differenzialdiagnosen. Organismen wie *Schistosoma*, *Strongyloides* oder *Giardia* können CED oder Neoplasien imitieren oder unerwartete eosinophile oder granulomatöse Entzündungen verursachen. Für die Identifizierung von Parasiteneiern werden möglicherweise spezielle Färbungen und eine sorgfältige morphologische Untersuchung benötigt. Einige Helmintheninfektionen gehen mit chronischen Komplikationen einschließlich Vernarbungen oder auch Tumoren einher, was die Notwendigkeit einer genauen Untersuchung unterstreicht. Vom praktisch tätigen Pathologen verlangen diese seltenen, aber gravierenden Erkrankungen ein hohes Maß an Umsicht, insbesondere in Fällen mit atypischer Histologie oder fehlender klinischer Korrelation. Anhand einiger anschaulicher Fälle werden in der vorliegenden Arbeit diagnostische Strategien und wesentliche morphologische Kennzeichen dargestellt, um die Erkennung dieser seltenen und teils unterschätzten Entitäten zu verbessern und Fehldiagnosen zu verhindern.

Schlüsselwörter

Iatrogen · Gastrointestinal · Medikamente · Histopathologie · Parasiten

Corresponding address

Rupert Langer

Department of Clinical Pathology and Molecular Pathology, Kepler University Hospital and Johannes Kepler University
Krankenhausstr. 9, 4021 Linz, Austria
Rupert.langer@kepleruniklinikum.at

studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls den genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinfor-

Funding. Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Declarations

Conflict of interest. L. Angerer, T. Zauner, and R. Langer declare that they have no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by any of the authors. All

mation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

References

1. Lamps LW (2010) Infectious Diseases of the Lower Gastrointestinal Tract. *Surg Pathol Clin* 3:297–326
2. Westerhoff M (2022) Histologic features of colonic infections. *Pathologe* 43:16–30
3. Pusztaszeri MP, Genta RM, Cryer BL (2007) Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4:442–453
4. Parfitt JR, Driman DK (2007) Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 38:527–536
5. De Petris G, Gatius Caldero S, Chen L et al (2014) Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to drugs: an update for the surgical pathologist (part I of II). *Int J Surg Pathol* 22:120–128
6. De Petris G, Caldero SG, Chen L et al (2014) Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for the surgical pathologist (part II of II). *Int J Surg Pathol* 22:202–211
7. De Petris G, De Marco L, López JI (2017) Drug-induced gastrointestinal injury (DIGI). Updates, reflections and key points. *Pathologica* 109:97–109
8. Herlihy N, Feakins R (2022) Gut inflammation induced by drugs: Can pathology help to differentiate from inflammatory bowel disease? *United European Gastroenterol J* 10:451–464
9. Goldstein NS, Cinenza AN (1998) The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis. *Am J Clin Pathol* 110:622–628
10. Püspök A, Kiener HP, Oberhuber G (2000) Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum* 43:685–691
11. Yantiss RK, Odze RD (2006) Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 48:116–132
12. Daniels JA, Gibson MK, Xu L et al (2008) Gastrointestinal tract epithelial changes associated with taxanes: marker of drug toxicity versus effect. *Am J Surg Pathol* 32:473–477
13. Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC et al (2001) Colchicine toxicity: distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 25:1067–1073
14. Hashash JG, Francis FF, Farraye FA (2021) Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *Gastroenterol Hepatol (n Y)* 17:358–366
15. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R (2017) Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies. *Am J Surg Pathol* 41:643–654
16. Vieth M, Montgomery E (2017) Medication-associated gastrointestinal tract injury. *Virchows Arch* 470:245–266
17. Cernikova L, Faso C, Hehl AB (2018) Five facts about *Giardia lamblia*. *PLoS Pathog* 14:e1007250
18. Shen MJ, Voltaggio L, Robertson S (2021) Giardia Is Often Overlooked on Histopathologic Examination: A High-Volume, Single-Institution Experience. *Int J Surg Pathol* 29:257–262
19. Yue B, Meng Y, Zhou Y et al (2021) Characteristics of endoscopic and pathological findings of amebic colitis. *BMC Gastroenterol* 21:367
20. Forberger M, Seidemann L, Trawinski H et al (2024) Sharply defined ulcerations of the colon excluding the terminal ileum. *Pathol (heidelberg)* 45:1
21. Clerinx J, Van Gompel A (2011) Schistosomiasis in travellers and migrants. *Travel Med Infect Dis* 9:6–24
22. Yang Y, Wang XY, Duan C et al (2023) Clinico-pathological characteristics and its association with digestive system tumors of 1111 patients with Schistosomiasis japonica. *Sci Rep* 13:15115
23. Mohammed AZ, Edino ST, Samaila AA (2007) Surgical pathology of schistosomiasis. *J Natl Med Assoc* 99:570–574

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Taking imaging into the fourth dimension

Martin-Leo Hansmann^{1,2,3,4}

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany

² Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

³ Frankfurt Institute for Advanced Studies, Frankfurt am Main, Germany

⁴ Konsultationszentrum für Hämatopathologie, Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Germany

Abstract

Background: Hematopathology is rapidly advancing. Combining structural, molecular, and dynamic analyses enables a deeper understanding of immune reactions and malignant lymphomas.

Materials and methods: Three-dimensional (3D) imaging uses fluorescence-stained tissue sections with confocal microscopy. Four-dimensional (4D) live tissue slices allow real-time visualization of immune cell movement. Drugs can be tested directly on fresh samples.

Results: Three-dimensional images show key immune cell types; 4D imaging reveals cell–cell interactions. Nivolumab, for example, prolonged T cell contact with Hodgkin cells.

Conclusion: Four-dimensional technology improves early disease detection, treatment monitoring, and drug development, bridging between molecular findings and clinical applications.

Keywords

Hematopathology · Medical imaging · Immunotherapy · Lymphoma · Diagnostics

Introduction

Modern hematopathology is in a constant state of evolution. New methods continuously allow unprecedented insights and interpretations of immune system processes. Both immunological reactions and malignant tumors of the immune system appear in a completely new light. It is becoming increasingly evident that not only B and T cell reactions in lymph nodes pursue clear goals, such as protecting the patient through antibody production or histiocytic reactions to eliminate potentially dangerous pathogens and cells, but that tumor reactions, such as those of malignant lymphomas, also follow specific rules and strategies.

Uncovering rules in the immune system

To diagnostically classify and understand the resulting histological images, it is necessary to uncover rules within the lymphatic system. These complement molecular findings and include the structure of the immune system and the lymph node itself. It is essential to first map the current state of the lymph node in as many dimensions as possible [1]. Ideally, the various more static or dynamic components of the lymph node, such as the reticulum, cells, and lymphocytes, serve as the basis for diverse bioinformatic functional models. This allows for quantitative and qualitative modelling of various lymph node functions, such as the production of immunoglobulins in response to specific antigens.



Scan QR code & read article online

Since structure is known to reflect function, it is logical to supplement histological sections and two-dimensional (2D) images with three- (3D) and four-dimensional (4D) representations. Recent technological developments provide entirely new insights into the immune system and malignant lymphomas [2].

Techniques for 3D/4D representation

The representation of 3D structures is particularly effective in paraffin sections and tissues cut to approximately 20 µm thickness, stained with fluorescence-conjugated antibodies, and analyzed using confocal laser systems. It is now possible to represent and interpret 3D structures of various cells such as fibroblastic reticular cells, follicular dendritic cells, macrophages, T and B lymphocytes, and others.

Although these analyses offer valuable insights into spatial structures, they are not suitable for capturing temporal, functional processes within these systems. Therefore, we have developed methods that enable the observation of various immune cells in space and time using live tissue sections [3].

Four-dimensional living tissue slices

The representation of cells is achieved with fluorescence-conjugated monoclonal antibodies, and temporal observations are made using timelapse imaging with confocal laser microscopy.

Our research group has produced numerous films of reactive lymphatic tissue processes and various types of malignant lymphomas [2, 4]. It has been shown that observing and analyzing these spatiotemporal processes in the lymphatic system not only contributes to a better understanding of the immune system but also plays a significant role in diagnostics and therapy.

Applications for therapeutic testing

Therapeutics used in modern molecular and cellular therapies can be tested

on live tissue sections. Substances or cells are applied to fresh sections, and the immunostained cells are represented spatially and temporally using confocal laser microscopy. The films are analyzed with appropriate software, potentially supported by machine learning methods.

Preliminary results with this technology are already available [5]. For instance, the administration of nivolumab significantly prolonged the contact times between T cells and Hodgkin cells [6]. The interpretation of these findings needs further investigations, including molecular studies.

Advantages of 4D technologies

Comparing new 4D technologies with traditional 2D tissue section analyses reveals numerous advantages and novel possibilities. The 4D technology is likely capable of detecting pathological processes and patterns at early stages, such as tumor cell invasion or autoimmune reactions.

These technologies may enhance disease understanding by explaining the cellular dynamics of how and when tumor cells react. This bridges gaps between molecular findings and clinical presentations. Spatiotemporal analyses can also be highly beneficial for clinical applications, such as monitoring immunotherapies like CAR T cells and NK cells in the context of personalized medicine.

Potential clinical benefits include the identification of patient-specific movement and contact signatures. Additionally, 4D technologies could be valuable in preclinical drug development, allowing direct visualization of drug effects.

The ideal approach combines conventional morphological and molecular techniques with precise spatiotemporal analytics.

Conclusion

The immune system can only be understood when observed in motion. This technique is not an addition but the next necessary step in diagnostics. Truly understanding the immune system requires grasping its dynamics.

Corresponding address



Prof. Dr. Martin-Leo Hansmann

Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Goethe-Universität Frankfurt Frankfurt am Main, Germany
M.L.Hansmann@em.uni-frankfurt.de

Funding. DFG HA 1284/18-1 (project acronym: 4D-CARLY—4D CAR-based lymphoma targeting), project number: 505726814

Declarations

Conflict of interest. M.-L. Hansmann declares that he has no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by the author. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. Scharf S, Ackermann J, Bender L, Wurzel P, Schäfer H, Hansmann ML, Koch I (2023) Holistic view on the structure of immune response: petri net model. *Biomedicines*. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020452>
2. Hansmann ML, Scharf S, Wurzel P, Hartmann S (2025) Lymphomas in 3D and 4D spaces. *Hum Pathol* 156:105699. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.105699>
3. Donnadieu E, Michel Y, Hansmann ML (2019) Live imaging of resident T-cell migration in human lymphoid tissue slices using confocal microscopy. *Methods Mol Biol* 1930:75–82. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9036-8_10
4. Theil DE, Bülow C, Scharf S, Schäfer H, Hartmann S, Hansmann ML, Wurzel P (2025) Behavioral investigation of reactive and neoplastic lymphocytes in human lymph nodes in 4D. *PLoS ONE* 20(9):e331439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0331439>
5. Moter A, Scharf S, Schäfer H, Bexte T, Wendel P, Donnadieu E, Hansmann ML, Hartmann S, Ullrich E (2025) Migration dynamics of human NK cell preparations in microchannels and their invasion into patient-derived tissue. *J Cell Mol Med*

- 29(7):e70481. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70481>
6. Yadigaroglu K, Scharf S, Gretser S, Schäfer H, Deli ASS, Loth AG, Yegoryan H, Schmitz R, Donnadieu E, Hansmann ML, Hartmann S (2024) Checkpoint inhibition enhances cell contacts between CD4+ T cells and Hodgkin-Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 109(10):3295–3304. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284512>

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Weg der Bildgebung in die vierte Dimension

Hintergrund: Die Hämatopathologie entwickelt sich rasch. Durch Kombination struktureller, molekularer und dynamischer Methoden lassen sich Immunreaktionen und Lymphome besser verstehen.

Material und Methoden: Dreidimensionale (3-D-)Bildgebung erfolgt mit fluoreszenzmarkierten Gewebeschnitten und konfokaler Mikroskopie. Vierdimensionale (4-D-)Lebendschnitte ermöglichen Echtzeit-Beobachtungen von Immunzellbewegungen. Therapeutika können direkt getestet werden.

Ergebnisse: Mit 3-D-Bildgebung sind zentrale Immunzelltypen sichtbar; mit 4-D-Technik werden Zellinteraktionen offenbart. Nivolumab verlängerte etwa den T-Zell-Kontakt mit Hodgkin-Zellen.

Schlussfolgerung: Durch 4-D-Technologien kommt es zu einer Verbesserung von Früherkennung, Therapiekontrolle und Wirkstoffentwicklung, damit kann eine Brücke zwischen Molekulardaten und Klinik geschlagen werden.

Schlüsselwörter

Hämatopathologie · Medizinische Bildgebung · Immuntherapie · Lymphom · Diagnostik

Von der Obduktion zur Translation

Saskia von Stillfried

Institut für Pathologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Obwohl die Obduktionstechnik seit fast 150 Jahren nahezu unverändert besteht, hat sich das wissenschaftliche Potenzial von Biomaterialien und Daten aus Autopsien durch die Weiterentwicklung von Analysemethoden, Bildgebungstechniken und computergestützten Analysen erheblich vergrößert.

Material und Methoden: Native und kontrastverstärkte postmortale Bildgebungsverfahren wurden in einem klinischen Obduktionsablauf etabliert. Die kontrastverstärkte postmortale Bildgebung wurde als translationales Instrument zur Quantifizierung der renalen Gefäßdichte in chronischer Nierenerkrankung angewendet. Der Wert von Biomaterialien aus klinischen Obduktionen für die translationale Forschung wurde untersucht. Der Aufbau eines nationalen Autopsieregisters ermöglichte umfangreiche Analysen von aus Obduktionen gewonnenen Daten.

Ergebnisse: Sowohl die Entwicklung, Anwendung und Bewertung nativer und kontrastverstärkter postmortaler Bildgebungstechniken, der translationale Einsatz der postmortalen Bildgebung und die Anwendung verschiedener molekularbiologischer Methoden auf durch Obduktion gewonnene Biomaterialien als auch die Sammlung und systematische Analyse von Daten aus Obduktionen zeigten jeweils ein einzigartiges Potenzial. Dies gilt nicht nur für die Weiterentwicklung der postmortalen Diagnostik, sondern auch für die Anwendung in der translationalen Forschung.

Schlussfolgerungen: Postmortale Biomaterialien und Daten sind für viele wissenschaftliche Fragestellungen von einzigartigem Wert, beispielsweise bei Multisystemerkrankungen und komplexen Krankheitsverläufen. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass wir als Fachgemeinschaft in der Obduktionspathologie innovative Methoden nutzen und weiterentwickeln.

Schlüsselwörter

Nukleinsäure-Analyse · Postmortale Bildgebung · Postmortale Biomaterialien · Obduktionsassoziierte Daten · Register

Die Obduktion ist die Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Der hohe Wert der Obduktion als Methode für die transationale Erforschung neuer Krankheiten wurde zu Beginn der COVID-19-Pandemie deutlich. Gewebeproben aus Obduktionen waren eine unschätzbar wertvolle Quelle von Daten, um die Auswirkungen von COVID-19 zu untersuchen. Die Weiterentwicklung der analytischen Methoden sowie der bildgebenden Verfahren haben die Obduktionsforschung revolutioniert und ermöglichen nicht nur umfassende Untersuchungen von

Krankheitsprozessen und der ihnen zugrunde liegenden Mechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene, sondern auch die Untersuchung ganzer Organe.

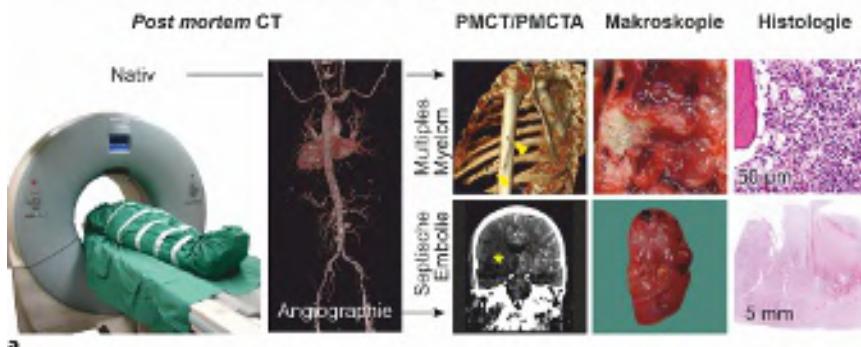
Obduktionen waren für Jahrtausende die einzige Möglichkeit, gesunde und kranke menschliche Organe und Gewebe makroskopisch, haptisch und olfaktorisch sowie seit ca. 150 Jahren zusätzlich mikroskopisch zu untersuchen. Durch die systematische Beschreibung und Dokumentation von Befunden und deren Einteilung in Krankheitsbilder ermöglichten Obduktionen



QR-Code scannen & Beitrag onlinelesen

Post mortem Bildgebung

Native und kontrastverstärkte post mortem Computertomographie (CT)



Kontrastverstärkte post mortem CT-Angiographie als translationales Werkzeug

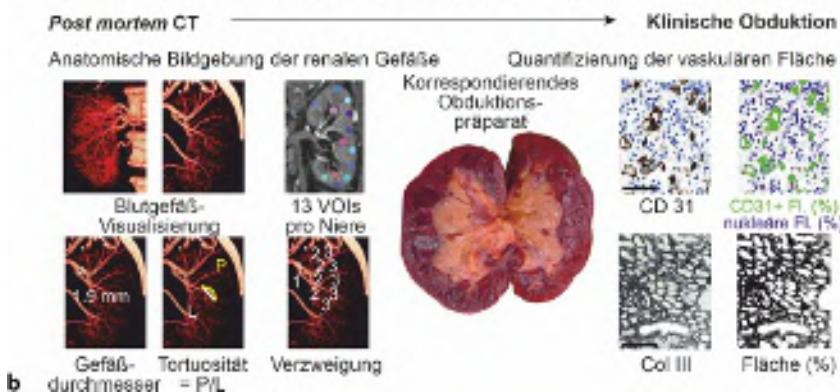


Abb. 1 ▲ a Beispiele der nativen und kontrastmittelverstärkten Post-mortem-CT (PMCT) und Post-mortem-CT-Angiographie (PMCTA). Obere Reihe: native PMCT in einem Fall eines multiplen Myeloms; links: CT-Darstellung des knöchernen Skeletts mit osteolytischen Läsionen; Mitte: Makroskopie des Wirbelkörpers mit Osteolyse; rechts: Histologie des multiplen Myeloms im Knochenmark. Untere Reihe: kontrastmittelverstärkte PMCTA in einem Fall mit septischen Embolien; links: PMCT des Schädelns mit embolischem Infarkt rechts; Mitte: Niere mit Infarkten; rechts: Histologie des Niereninfarktes. b Visualisierung von Blutgefäßen, Messung des relativen renalen Blutvolumens (13 Volumes of Interest [VOI] pro Niere), Messung des Gefäßdurchmessers, der Tortuosität und Zählung der Häufigkeit der Verzweigung. Quantifizierung der vaskulären Fläche mittels CD31-Immunhistochemie und Quantifizierung der Fibrose mittels Kollagen III Immunhistochemie. (Abbildung modifiziert nach von Stillfried et al. [8], Westphal et al. [14] und Westphal et al. [15], mit freundl. Genehmigung © Elsevier)

nen die Entwicklung der evidenzbasierten Medizin. Obwohl die zentrale Rolle von Obduktionen für die Erforschung und Systematisierung von Krankheiten unbestritten ist, ist einerseits die Zahl der Obduktionen aus legislativen, religiösen, finanziellen und anderen Gründen weltweit stark zurückgegangen [7] und deren Wahrnehmung als zentrale wissenschaftliche Methode in den Hintergrund getreten. Andererseits verspricht die Weiterentwicklung analytischer Methoden sowie bildgebender Verfahren großes Potential für die moderne Obduktionsforschung auf zellulärer und molekularer Ebene, aber auch für die Bildgebung ganzer Organe bis hin zur Ganzkörperbildgebung in 3D.

Post-mortem-Bildgebung

Die Post-mortem-Ganzkörperbildgebung wurde in der Rechtsmedizin an einzelnen Zentren seit den späten 1990er-Jahren etabliert und ist inzwischen an vielen Standorten fester Bestandteil der Diagnostik [6]. Insbesondere für die Diagnostik traumatisch bedingter Pathologien bietet die Post-mortem-Computertomographie(CT)-Bildgebung auch ohne Anwendung von Kontrastmitteln Vorteile, da sie nichtdestruktiv genaue Informationen, z.B. über knöcherne Pathologien, Weichgewebsdefekte oder Einblutungen, liefert. In einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Pathologie

untersuchten wir den Nutzen der nativen Post-mortem-Ganzkörper-CT und der kontrastverstärkten Post-mortem-CT-Angiographie für die Diagnose des todesursächlichen Organsystems, der Todesursachen-assoziierten Diagnosen, der Rekonstruktion des Pathomechanismus der Todesursache, unspezifischer Befunde und Nebendiagnosen (Abb. 1). Die CT-Bildgebung wurde vor der klinischen Obduktion durchgeführt. Danach erfolgte die radiologische Befundung in Kenntnis der klinischen Angaben, aber ohne Informationen zu den Obduktionsbefunden. Die Befunde mittels post mortem nativer und kontrastverstärkter Bildgebung wurden mit den Ergebnissen der klinischen Obduktion verglichen. In 18 von 28 Fällen stimmte das todesursächliche Organsystem der nativen Post-mortem-CT mit den Ergebnissen der klinischen Obduktion überein. Wie in der forensischen Obduktion war auch in dem von uns untersuchten klinischen Szenario die native Post-mortem-Bildgebung ein ausgezeichnetes Instrument zur Dokumentation und Beurteilung von Verkalkungen, Knochenläsionen, degenerativen Läsionen und Atrophien des muskuloskeletalen Systems, Luftansammlungen und Hernien in drei Dimensionen. Schwieriger war die Interpretation von Läsionen mit geringem intrinsischem Kontrast wie Thrombembolien, Myokardinfarkten und diffusen pulmonalen Läsionen. Unspezifische Post-mortem-Veränderungen erschweren insbesondere die Beurteilung des Lungenparenchyms (interne *Livores* mit milchglasartigen Veränderungen des Lungenparenchyms).

Auf diesen Erfahrungen aufbauend optimierten wir die Post-mortem-CT durch Ventilation der Lungen und durch Einsatz eines iod- oder bariumsulfathaltigen Kontrastmittels auf Basis von Wasser [1, 15]. Die Viskosität des Kontrastmittels wurde mittels Methylzellulose optimiert, um eine blutähnliche Konsistenz zu erreichen. Die radiologische Befundung erfolgte ohne Kenntnis der klinischen Angaben oder der Obduktionsbefunde. Die Post-mortem-Ventilation der Lungen verbesserte die Differenzierung zwischen internen *Livores* und präexistenten Pathologien. Das Kontrastmittel ermöglichte die Visualisierung des gesamten arteriellen Gefäßsystems

Hauptreferate: Hauptprogramm der DGP

	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung SARS-CoV-2 HE (S-Gen/ACE2)	RT-PCR Ergebnisse (Ct-Wert)									Viruslast ■ 30-39.9=niedrig ■ 20-29.9=hoch ■ 0=nicht nachweisbar
		negativ	37.96	36.39	NA	34.13	0.00	0.00	0.00	0.00	
			35.18	33.84	29.59	31.84	31.22	39.47	30.87	0.00	
Tonsille Endothel		negativ	37.96	36.39	NA	34.13	0.00	0.00	0.00	0.00	Zunge & Oropharynx
Trachea Epithel		0.00	32.44	29.48	33.23	33.88	NA	34.21	0.00	0.00	Tonsillen & Speicheldrüse
Lunge Epithel		23.73	27.23	23.54	29.15	31.98	34.94	35.31	39.01	0.00	Trachea
Herz Mesenchym		35.97	32.41	28.84	34.20	21.22	0.00	0.00	38.70	0.00	Lunge
Niere Mesenchym		0.00	33.11	38.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Herz
Derm Epithel		37.65	32.49	31.80	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Leber
Schilddrüse Epithel		36.96	33.85	34.47	30.26	0.00	35.97	32.36	0.00	0.00	Niere
Nebenniere Epithel		0.00	32.71	37.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Magen & Darm
Prostata Epithel		0.00	38.03	29.27	25.62	NA	0.00	0.00	0.00	0.00	Schilddrüse
Pankreas Epithel		0.00	37.08	35.39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Nebenniere
Muskel Mesenchym		NA	negativ	0.00	0.00	NA	0.00	NA	NA	0.00	Ovar/Hoden & Prostata/Uterus
	TPSO	7	12	12	27	35	38	52	64	0.00	Pankreas & Milz
Patienten ID, Geschlecht		1,m	2,w	3,m	4,m	5,m	6,w	7,m	8,w		Krankheitsdauer

Abb. 2 ▲ SARS-CoV-2-Nukleinsäurenachweis in Post-mortem-Gewebe. Nachweis von SARS-CoV-2 im respiratorischen System mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und RT-PCR (heatmap). Mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbtes Gewebe und repräsentative Bildausschnitte mit Co-Visualisierung von RNA-Sequenzen der genomischen SARS-CoV-2-Gen-RNA (grün, Pfeilspitze) und ACE2 (magenta) mittels FISH. Die Skalenbalken zeigen jeweils 50 µm (HE) und 10 µm (FISH). (m männlich, w weiblich, TPSO Tage post Symptom onset, NA not available. Abbildung modifiziert nach Wong et al. [16], © 2021 Wong DWL et al., CC-BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

sowie eine bessere Identifikation von Blutungsquellen im Vergleich zur klinischen Obduktion, bei der Blutungsquellen durch die fehlende Hämodynamik und flächige diffuse Einblutungen äußerst schwierig auffindbar sein können. Insbesondere wurden 80% der kardiovaskulären Todesursachen korrekt identifiziert. Bei der Rekonstruktion der Todesursachensequenz war die Post-mortem-CT-Angiographie der klinischen Obduktion zwar unterlegen, allerdings mit der Einschränkung, dass im Rahmen der klinischen Obduktion eine Rücksprache mit den klinisch Behandelnden erfolgte, die bei der Auswertung der Bildgebung jedoch fehlte. Eine interdisziplinäre Falldiskussion mit den klinisch Behandelnden könnte die diagnostische Sicherheit bei der Rekonstruktion der Todesursachensequenz erhöhen und eine ähnliche Genauigkeit wie die klinische Obduktion ermöglichen. Vaskuläre Läsionen mit geringem intrinsischem Kontrast, wie z.B. Thrombembolien, können durch Einsatz von Kontrastmitteln diagnostiziert

werden, während z.B. ein Myokardinfarkt auch mit Kontrastmittel in der Post-mortem-CT-Angiographie nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Nach der Etablierung der Post-mortem-CT-Angiographie in Ergänzung zur klinischen Obduktion benutzten wir diese als translationales Instrument zur Quantifizierung der renalen Gefäßdichte bei chronischer Nierenerkrankung [8]. Das renale relative Blutvolumen (rBV) in diagnostischer CT und Post-mortem-CT-Angiographie wurde als Surrogatparameter für die renale vaskuläre Rarefizierung gemessen. Mit rBV und morphometrischen Analysen renaler und intrarenaler Gefäße und Vergleich mit Quantifizierung der Gefäßfläche und Fibrose konnten wir das Ergebnis aus einem murinen Modell bestätigen, dass in chronischer Nierenerkrankung die Gefäßdichte, der Gefäßdurchmesser und die Verzweigungshäufigkeit der renalen und intrarenalen Gefäße abnehmen [2].

Translationale Forschung an durch Obduktionen gewonnenen Geweben

Interdisziplinäre Forschungsprojekte zur Untersuchung von SARS-CoV-2 und COVID-19 haben den einzigartigen Wert von durch Obduktionen gewonnenen Geweben deutlich gemacht [3–5, 13]. Gleichzeitig wurde der Bedarf an Qualitätssicherung deutlich, insbesondere von Nachweismethoden von SARS-CoV-2 in Gewebe. Bei einer Analyse von mehr als 130 wissenschaftlichen Publikationen bis November 2020 wurde in mehr als der Hälfte der Studien kein postmortales Intervall angegeben oder nur eine einzelne Methode für den Virusnachweis verwendet. Für immunhistochemische Analysen und RT-PCR wurden in der Mehrzahl der Studien adäquate Kontrollgewebe von Nicht-COVID-19-Patienten oder Standard-RNA-Transkripte für RT-PCR verwendet. Von 46 untersuchten Studien, die einen elektronenmikroskopischen Nachweis von

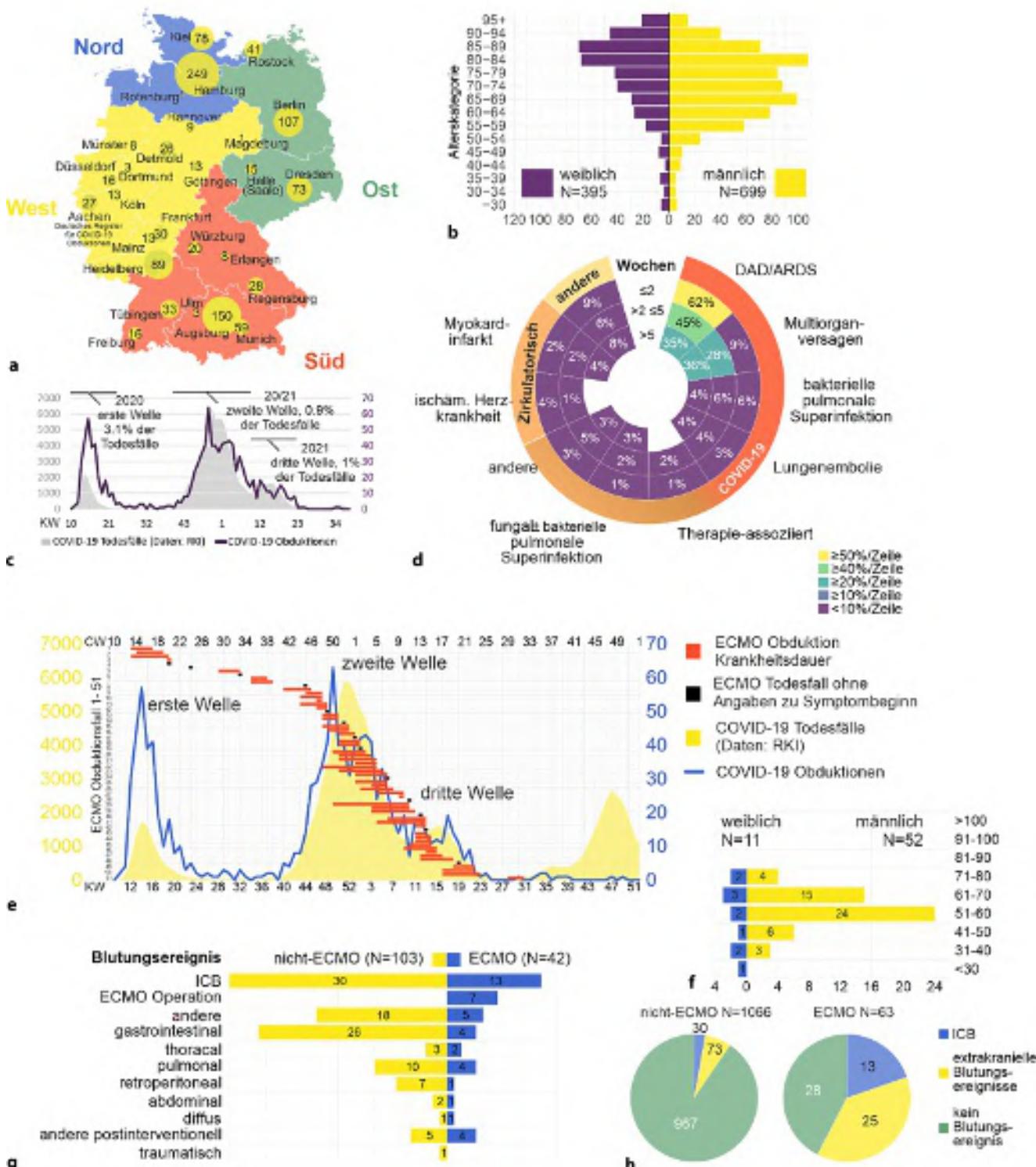


Abb. 3 ▲ Auswertungen von durch Obduktionen generierten Daten. **a** Verteilung der 1129 ausgewerteten Obduktionsfälle in Deutschland (nach Obduktionszentrum). **b** Verteilung der COVID-19-Obduktionen nach Alter und Geschlecht. **c** COVID-19-Obduktionen pro Kalenderwoche. **d** Verteilung der unmittelbaren Todesursache; ≤ 2 Wochen, $\geq 2 \leq 5$ Wochen, ≥ 5 Wochen Erkrankungsdauer. **e** Individuelle Krankheitsdauer (orange Balken) oder Todesdatum (schwarze Kästchen) der $n=63$ ECMO-Obduktionsfälle. **f** Verteilung der COVID-19-Obduktionen nach Alter und Geschlecht. **g** Verteilung intrakranieller Blutungen (ICB) und anderer Blutungsergebnisse in ECMO- und Nicht-ECMO-COVID-19-Obduktionsfällen. **h** Anzahl von Blutungsergebnissen in ECMO- und Nicht-ECMO-COVID-19-Obduktionsfällen. (Abbildung modifiziert nach Von Stillfried et al. [10], © 2022 The Authors. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, und Von Stillfried et al. [11], © 2022 Von Stillfried S et al., CC-BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

„corona virus like particles“ berichteten, war nur in einem Fall der morphologische Nachweis überzeugend [9].

RNA-basierte Methoden zum Nachweis von SARS-CoV-2 gelten im Vergleich zu proteinbasierten Methoden als zuverlässiger. Daher konzentrierten wir uns parallel auf die Anwendung molekularpathologischer Methoden zum Nachweis von SARS-CoV-2 mittels RT-PCR und mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in FFPE-Proben aus routinediagnostischem Material (nicht Obduktion) und Obduktionsmaterial (Abb. 2). Wir führten ein retrospektives Screening von routinediagnostischem Material auf zuvor nicht erkannte SARS-CoV-2-Infektionen durch [12]. Dabei verglichen wir verschiedene PCR-Methoden und analysierten die RT-PCR-Effizienzen des *SARS-CoV-2-E-Gens*, des *RdRp-Gens* und des *N-Gens*. Nur das *E-Gen* lag innerhalb des Bereichs effizienter RT-PCR. SARS-CoV-2-RNA konnte in $n=7$ von $N=47$ Proben aus dem Magen-Darm-Trakt (Magen und Dickdarm) und aus dem Respirationstrakt (Lunge und Pleuraerguss) bei Personen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung identifiziert werden. In einer Tonsillektomieprobe einer zuvor unerkannten COVID-19-Patientin konnten wir SARS-CoV-2-RNA nachweisen. Eine präpandemische Kohorte blieb SARS-CoV-2-negativ. Eine Kohorte von $N=8$ COVID-19-Obduktionsfällen wurde umfassend morphologisch und molekular mittels RT-PCR und FISH von 24 Geweben phänotypisiert. Überwiegend war der Nukleinsäurenachweis von SARS-CoV-2 im Respirationstrakt und insbesondere in der Lunge positiv, aber auch in Myokard, Prostata und Hodenewebe [16]. Zusammenfassend waren die Etablierung und Validierung von SARS-CoV-2-RNA-Detektionsmethoden in FFPE-Geweben erfolgreich. Die RT-PCR bietet ein zuverlässiges Screeningtool sowohl für prospektive als auch retrospektive Untersuchungen, während die FISH eine gezielte Detektion im morphologischen Kontext ermöglicht.

In einer Studie mit dem Schwerpunkt profibrotischer Makrophagen in der Lunge von an COVID-19 erkrankten Personen wandten wir die etablierten Methoden an, um Lungengewebe aus Obduktionen umfassend mittels RT-PCR, FISH,

HE-Morphologie, Immunhistochemie und Immunfluoreszenz zu charakterisieren. Die Studie zeigte, dass neu rekrutierte Monozyten sich in der Lunge von an COVID-19 erkrankten Personen über einen speziellen Weg zu Makrophagen differenzierten. Diese Makrophagen exprimierten häufig Gene im Zusammenhang mit dem TGF- β -Signalweg, Phagozytose apoptotischer Zellen und Interaktionen mit bzw. Abbau von extrazellulärer Matrix (ECM) [13].

Translationale Forschung an durch Obduktionen gewonnenen Daten

Im April 2020 wurde das Deutsche Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) zur Erfassung von Daten aus COVID-19-Obduktionen und standardisierten postmortalen Geweben und Körperflüssigkeiten gestartet. Das Register bildete das elektronische Rückgrat für das im September 2020 gegründete kooperative Obduktionsnetzwerk DEFEAT PANDEMICs mit mehr als drei Viertel aller universitären Obduktionszentren aus den Bereichen Rechtsmedizin, Pathologie und Neuropathologie. Das Netzwerk arbeitete gemeinsam an der methodischen und technischen Weiterentwicklung der Obduktion, unter anderem an Post-mortem-Bildgebung (Ultraschall, Computertomographie), die zusammen mit minimal-invasiven Techniken (MIA) oder Robotersystemen zur Sammlung von Post-mortem-Gewebeproben bei hochinfektiösen Obduktionen eingesetzt werden kann. Weitere Methoden sind extrem hochauflösende Bildgebungsverfahren an nassem und in Paraffin eingebettetem Material sowie OMICs-Technologien wie Genomics, Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics. Seit 2022 wurde das Netzwerk unter dem neuen Namen NATON (NATIONales ObduktionsNetzwerk/National Autopsy Network) weiterentwickelt.

Die im Register gesammelten Daten zu 1129 COVID-19-Obduktionsfällen wurden zentral ausgewertet (Abb. 3). Die Obduktionsaktivität spiegelt die Pandemiespitzen wider. In der Altersklasse zwischen 50 und 80 Jahren wurden überwiegend Männer obduziert, während in der Altersklasse über 85 Jahre mehr Frauen obduziert wurden. Bei 86,2% der COVID-19-Obduktionen war COVID-19 die eigent-

liche Todesursache, während bei 13,8% der COVID-19-Obduktionen COVID-19 eine Begleiterkrankung war. Die häufigste unmittelbare Todesursache bei COVID-19-Todesfällen war Pneumonie, insbesondere in den ersten 2 Wochen der Erkrankung, gefolgt von Multiorganversagen mit zunehmender Häufigkeit bei zunehmender Erkrankungsdauer. Anschließend wurden gezielt COVID-19-Obduktionsfälle mit und ohne extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) mit einem Fokus auf Blutungssereignisse ausgewertet. Blutungen waren nach ECMO-Therapie in 21% der Fälle, aber nur in 3% der Nicht-ECMO-Fälle dokumentiert. Die Blutungssereignisse waren Teil der Todesursachensequenz in 78% der ECMO-Fälle und in 37% der Nicht-ECMO-Fälle.

Schlussfolgerungen

Die Obduktion ist ein Instrument, das durch keine andere Methode ersetzt werden kann, nicht nur für die Qualitätssicherung, sondern auch für die translationale Forschung einschließlich der Bewältigung von Pandemien. Kooperation und Vernetzung sind notwendig, um langfristige Strukturen zu etablieren, die eine nachhaltige Entwicklung der obduktionsgetriebenen Forschung ermöglichen. Durch Obduktionen gewonnene Biomaterialien stellen eine herausragende Ressource für die translationale Forschung dar. Die Förderung und Neubelebung der Obduktionsforschung ist daher für die translationale Forschung und damit für die Versorgung von wesentlicher Bedeutung.

Fazit für die Praxis

- Die Obduktion ist nach wie vor ein unverzichtbares Instrument in der evidenzbasierten Medizin und translationalen Forschung.
- Obduktionen spielen eine zentrale Rolle in der Erforschung neuer Krankheiten, wie im Kontext von COVID-19 eindrücklich gezeigt wurde.
- Die Weiterentwicklung der Obduktionsmethodik schafft entscheidende Grundlagen für Fortschritte in der translationalen Forschung.
- Methoden zur Weiterentwicklung der Obduktion umfassen Post-mortem-Bildgebung und Analysen von aus Obduktionen gewonnenen Biomaterialien und Daten.

Abstract

- Um das volle Potenzial von durch Obduktionen gewonnenen Daten und Biomaterialien für die Forschung nutzbar zu machen, sind nachhaltige und zukunftsorientierte Infrastrukturen unverzichtbar.

Korrespondenzadresse



© Uniklinik RWTH Aachen

PD Dr. med. Saskia von Stillfried

Institut für Pathologie, Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
svonstillfri@ukaachen.de

Danksagung. Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern von NAREG und NATON. Die Arbeiten wurden unterstützt durch das BMG (Bundesministerium für Gesundheit, ZMVI1-2520COR201) und das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM 1.0 DEFEAT PANDEMICS, 01KX2021, NUM 2.0 NATON, 01KX2121 und NUM 3.0 NATON 01KX2524).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. von Stillfried gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten unter Einhaltung der Vorgaben der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Apitzsch JC, Westphal S, Penzkofer T et al (2014) The use of contrast-enhanced post Mortem CT in the detection of cardiovascular deaths. *PLoS ONE* 9:e93101
2. Ehling J, Babickova J, Gremse F et al (2016) Quantitative Micro-Computed Tomography Imaging of Vascular Dysfunction in Progressive Kidney Diseases. *J Am Soc Nephrol* 27:520–532

From autopsy to translatability

Background: Although autopsy techniques have remained virtually unchanged for almost 150 years, the scientific potential of biomaterials and data from autopsies has evolved significantly due to advances in analytical methods, imaging techniques, and computer-assisted analysis.

Materials and methods: Native and contrast-enhanced postmortem imaging techniques were established and evaluated in clinical autopsies. Contrast-enhanced postmortem imaging was used as a translational tool to quantify renal vascular density in chronic kidney disease. The value of biomaterials from clinical autopsies for translational research was investigated. The establishment of a national autopsy registry enabled comprehensive analyses of data obtained from autopsies.

Results: The development, application, and evaluation of native and contrast-enhanced postmortem imaging techniques; the translational use of postmortem imaging; and the application of various molecular biological methods to biomaterials obtained from autopsies, as well as the collection and systematic analysis of data from autopsies, each showed unique potential. This is not only applicable to further development of postmortem diagnostics, but also to translational research.

Conclusions: Postmortem biomaterials and data are unique for many scientific questions, for example in multisystem diseases and complex disease progression. It is therefore crucial that we, as a pathology community, use and further develop innovative methods in the field of autopsy.

Keywords

Nucleic acid analysis · Postmortem imaging · Postmortem biomaterials · Autopsy derived data · Registry

3. Gaertner F, Ishikawa-Ankerhold H, Stutte S et al (2024) Plasmacytoid dendritic cells control homeostasis of megakaryopoiesis. *Nature* 631:645–653
4. Georg P, Astaburuaga-Garcia R, Bonaguro L et al (2022) Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 185(e425):493–512
5. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS et al (2022) SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell* 29:217–231
6. Thali MJ, Yen K, Schweitzer W et al (2003) Virtopsy, a new imaging horizon in forensic pathology: virtual autopsy by postmortem multislice computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI)—a feasibility study. *J Forensic Sci* 48:386–403
7. Vance RP (1990) An unintentional irony: the autopsy in modern medicine and society. *Hum Pathol* 21:136–144
8. Von Stillfried S, Apitzsch JC, Ehling J et al (2016) Contrast-enhanced CT imaging in patients with chronic kidney disease. *Angiogenesis* 19:525–535
9. Von Stillfried S, Boor P (2021) Detection methods for SARS-CoV-2 in tissue. *Pathologe* 42:81–88
10. Von Stillfried S, Bulow RD, Rohrig R et al (2022) First report from the German COVID-19 autopsy registry. *Lancet Reg Health Eur* 15:100330
11. Von Stillfried S, Bulow RD, Rohrig R et al (2022) Intracranial hemorrhage in COVID-19 patients during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: a nationwide register study report. *Crit Care* 26:83
12. Von Stillfried S, Villwock S, Bulow RD et al (2021) SARS-CoV-2 RNA screening in routine pathology specimens. *Microb Biotechnol* 14:1627–1641
13. Wendisch D, Dietrich O, Mari T et al (2021) SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* 184:6243–6261
14. Westphal SE, Apitzsch J, Penzkofer T et al (2012) Virtual CT autopsy in clinical pathology: feasibility in clinical autopsies. *Virchows Arch* 461:211–219
15. Westphal SE, Apitzsch JC, Penzkofer T et al (2014) Contrast-enhanced postmortem computed tomography in clinical pathology: enhanced value of 20 clinical autopsies. *Hum Pathol* 45:1813–1823
16. Wong DWL, Klinkhammer BM, Djidjaj S et al (2021) Multisystemic Cellular Tropism of SARS-CoV-2 in Autopsies of COVID-19 Patients. *Cells* 10

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Zervixkarzinomscreening in Deutschland 2020–2022

Eine Analyse der ersten Screeningrunde nach den Vorgaben der oKFE-RL

Birgit Pöschel¹ · Klaus J. Neis²

¹ Cölpin, Deutschland

² Saarbrücken, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Jahr 2020 wird in Deutschland die oKFE-RL (Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme) eingeführt. Frauen bis 34 Jahre haben Anspruch auf ein jährliches zytologiebasiertes Screening. Frauen ab 35 Jahren haben alle 3 Jahre Anspruch auf eine Kombinationsuntersuchung (Zytologie und HPV-Test). Ein altersabhängiger Abklärungsalgorithmus bestimmt das Vorgehen bei auffälligen Befunden.

Methodik: Ausgewertet und analysiert wurden 222.861 Daten der ersten Screeningrunde 2020–2021 nach der oKFE-RL: Die Prävalenz von HPV, deren Altersverteilung allgemein und in den HPV-positiven Befunden ($n=10.405$) sowie die Verteilung von HPV 16, 18 und anderen HPV-Typen wird in den CIN(zervikale intraepitheliale Neoplasie)-Läsionen gezeigt. Die CIN-3-Läsionen werden dargestellt und mit dem Ausgangswert 2019 verglichen.

Ergebnisse: Es wurden eine Verdreifachung der CIN 3 in Bezug auf 2019 festgestellt. Der Altersgipfel der CIN 3 liegt bei 35–39-jährigen Frauen. Die HPV-Positivrate beträgt 8,11 %.

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom · CIN 3 · Altersverteilung · Prävalenz HPV · Screening

Mit der 2020 vom G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) eingeführten oKFE-RL (Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme) wird Frauen bis 34 Jahre eine jährliche zytologische Diagnostik angeboten; für Frauen ab 35 Jahren zusätzlich zur zytologischen Untersuchung der HPV-HR-Test in 3-jährigem Intervall. Die HPV-HR-Typen 16 und 18 werden differenziert.

Die HPV-HR-Positivrate liegt bei 8,11 %. Ein altersabhängiger Algorithmus fordert bei auffälligen Befunden und persistierendem HPV-HR-Nachweis eine Abklärungskolposkopie. Dadurch steigt die Inzidenz der CIN 3 (CIN, zervikale intraepitheliale Neoplasie) von 0,16 % auf 0,49 % in der ersten Runde an. Erstmals zeigen wir belastbare Da-

ten zur Prävalenz der HPV-HR-Typen in Deutschland.

Hintergrund und Fragestellung

Das invasive Zervixkarzinom steht weltweit an vierter Stelle aller Krebskrankungen der Frau [1, 2]. Die Grundlage für das weltweit eingeführte Screening zur Prävention des Zervixkarzinoms waren die Arbeiten von G. Papanicolaou in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts [3]. Dieses Screening wurde in Deutschland 1970 eingeführt, womit die Inzidenz des Zervixkarzinoms bis heute um 75 % gesenkt werden konnte [4]. Mit der Entdeckung der humanen Papillomaviren als Auslöser des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen durch Harald zur Hausen bahnte



QR-Code scannen & Beitrag onlinelesen

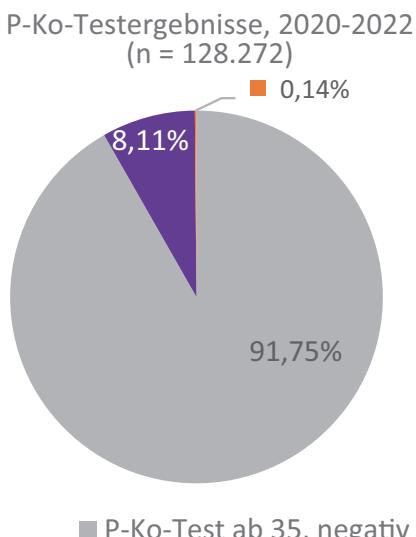


Abb. 1 ▲ HPV-HR-Testergebnisse für P-Ko-Tests aller Frauen ab 35 Jahre über den Gesamtzeitraum 2020–2022 ($n=128.272$)

sich weltweit ein Umbruch in der Früherkennung des Zervixkarzinoms an [5]. Der HPV-Test wurde in das bislang rein zytologiebasierte Screening integriert. Die 2020 in Deutschland eingeführte organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL) sieht vor, dass beim Zervixkarzinomscreening ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich zur Zytodiagnostik ein HPV-Test als Kombinationsuntersuchung eingeführt wird. Neu ist ein altersabhängiger Abklärungsalgorithmus, der bei Persistenz einer HPV-Infektion über ein Jahr selbst bei unauffälliger Zytologie eine Kolposkopie vorsieht. Ebenfalls neu ist die konsequente Nachverfolgung von CIN 1, CIN 2 und von persistierenden HPV-Infektionen auch bei unauffälliger Zytologie. Persistierende HPV-Infektionen, insbesondere mit den Genotypen 16, 18, 31 und 45, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CIN 3 und somit auch eines Zervixkarzinoms [6, 7].

Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HPV im Laufe des Lebens wird für Frauen mit etwa 80 % beschrieben [8]. Die meisten dieser Infektionen sind spontan regredient und heilen meist innerhalb von wenigen, oft 1–2 Jahren, aus [8–10]. Jenseits des Alters von 35 Jahren liegt die Rate positiver HPV-Befunde nur noch bei 8–9 %. Dies ermöglicht eine gute Risikostratifizierung.

Die oKFE-RL mit Integrierung des HPV-Tests und dem stringenten Algorithmus

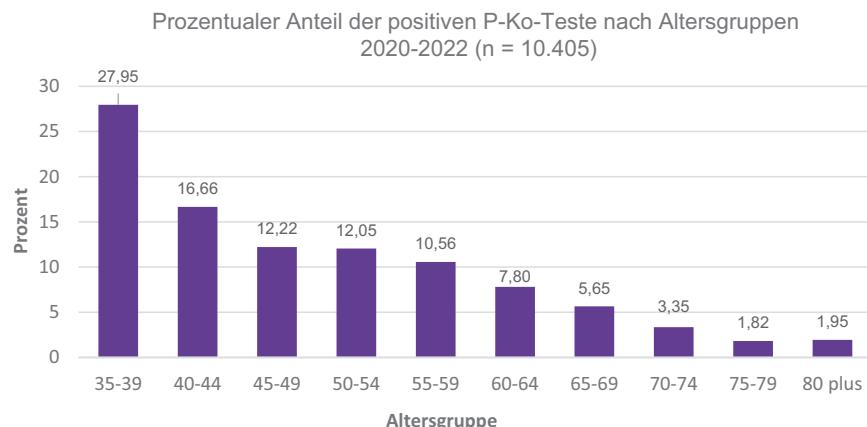


Abb. 2 ▲ Prävalenz von HPV-HR in den einzelnen Altersgruppen über den Gesamtzeitraum 2020–2022 ($n=10.405$)

soll das Zervixkarzinomscreening optimieren. Hierzu will der Gesetzgeber in Deutschland zunächst 2 Runden zu je 3 Jahren bundesweit evaluieren. Aus technischen Gründen war dies jedoch erst ab 2021 möglich.

Wir haben uns im Rahmen einer Beobachtungsstudie insbesondere mit den Auswirkungen der neuen Screeningstrategie auf die Detektion der CIN und der Zervixkarzinome beschäftigt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der HPV-Tests evaluiert. Aus dem Gesamtdatensatz aller von 2020–2022 am Screening teilnehmenden Frauen ($n=222.861$) wurden für die vorliegende Arbeit folgende Analysen erstellt:

- Darstellung aller HPV-negativen und -positiven Ergebnisse der primären Kombinationsuntersuchung (P-Ko-Test), unabhängig vom zytologischen Befund für Frauen ab 35 Jahren ($n=128.272$),
- Erstellen von Altersverteilungskurven bei HPV-HR-positiven Ergebnissen ($n=10.405$),
- Erfassung aller im Rahmen der oKFE-RL diagnostizierten Fälle von CIN 1, CIN 2, CIN 3 sowie der Karzinome und deren Einordnung in die neuen Abläufe ($n=4637$) unabhängig vom Alter und HPV-Test.

Methoden

Die Daten wurden im Rahmen des Screenings nach der oKFE-RL von 2 Laboratorien für Zytodiagnostik und Molekularbiologie erhoben. Diese beinhalten neben den

zytologischen und histologischen Befunden, welche nach den Vorgaben der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [11] dokumentiert wurden, auch Angaben zur Altersstruktur. Darüber hinaus erfolgte eine systematische Erfassung der HPV-Tests für alle Frauen ab 35 Jahren. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der beiden Praxen anonymisiert, zusammengeführt und zentral ausgewertet. Hierzu liegt das Votum der Ethikkommissionen des Saarlandes (BU 314/21) und Mecklenburg-Vorpommerns vor (BB 121/22).

Ergebnisse

HPV-HR-Testergebnisse bei der Kombinationsuntersuchung (P-Ko-Test)

Untersucht wurde die Prävalenz von HPV-HR ab dem 35. Lebensjahr sowie deren Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen. Die **Abb. 1** zeigt den prozentualen Anteil der positiven und negativen HPV-HR-Testergebnisse in den Kombinationsuntersuchungen (P-Ko-Tests) bei Frauen ab 35 Jahren:

Es wurden 128.272 primäre Kombinationsuntersuchungen (P-Ko-Tests) durchgeführt. Von diesen waren 91,75 % ($n=117.687$) HPV-HR-negativ; 8,11 % ($n=10.405$) hatten ein positives Testergebnis für einen oder mehrere der nachgewiesenen HPV-HR-Genotypen. In 0,14 % ($n=180$) der untersuchten Fälle war der Test nicht auswertbar.

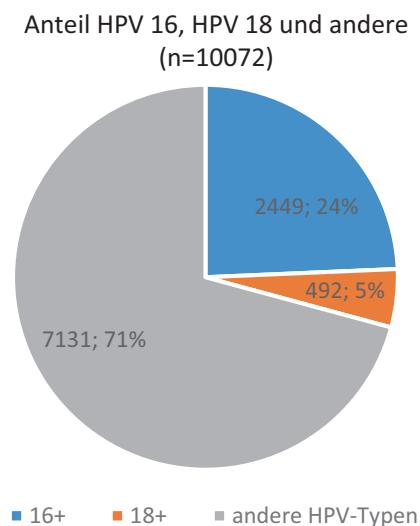


Abb. 3 ▲ Anteil HPV 16, HPV 18 und andere HPV-Typen über den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.072)

Die **Abb. 2** zeigt die höchste Positivrate in der Altersgruppe der 35- bis 39-jährigen Frauen mit 27,95% (n = 2908), gefolgt von 16,66% (n = 1733) in der Altersgruppe der 40- bis 44-jährigen Frauen. Mit zunehmendem Alter, insbesondere ab der Gruppe der über 55-jährigen Frauen, fällt die HPV-HR-Positivrate deutlich ab. Ab 70 Jahren liegt sie bei unter 5%.

Die oKFE-RL schreibt eine Differenzierung von HPV 16, HPV 18 und anderen („other HPV types“) vor. Es konnten dazu 10.072 Fälle ausgewertet werden.

In 29,2% der Fälle lag eine Infektion mit HPV 16 oder 18 vor. Insgesamt 70,8% der positiven HPV-Testergebnisse wurden durch andere HPV-HR-Typen („other HPV types“) verursacht (**Abb. 3**).

Diese 3 Gruppen sind in allen Altersgruppen gleichmäßig verteilt.

Bei unauffälliger Zytologie (Gruppe I, München-Nomenklatur III) und einem positiven Testergebnis für HPV-HR ist eine Kontrolle der Kombinationsuntersuchung nach 12 Monaten vorgeschrieben. Bei persistierendem positivem HPV-HR-Test erfolgt eine Abklärungskolposkopie.

In 29,2% der Fälle lag eine Infektion mit HPV 16 oder 18 vor. In 70,8% der positiven HPV-Testergebnisse wurden durch andere HPV-HR-Typen („other“) verursacht (**Abb. 3**).

Diese 3 Gruppen sind in allen Altersgruppen gleichmäßig verteilt.

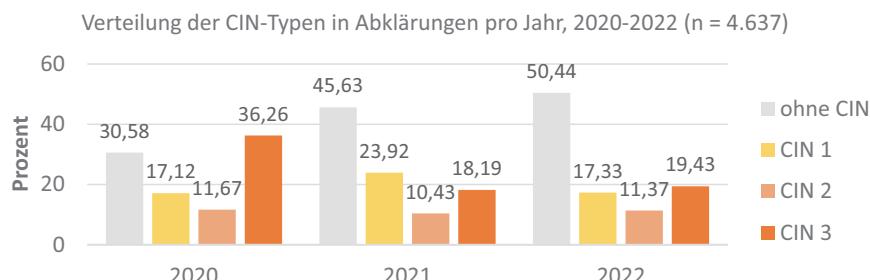


Abb. 4 ▲ Prozentuale Verteilung der histologischen Ergebnisse pro Jahr im Gesamtzeitraum 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt (2020: n = 1285; 2021: n = 2446; 2022: n = 906). Hier nicht abgebildete Fälle wurden in der Gruppe der invasiven Karzinome (n = 63) und sonstiger Malignome (n = 4) erfasst. CIN zervikale intraepitheliale Neoplasie

Bei unauffälliger Zytologie (Gruppe I, München Nomenklatur III [MN III]) und positivem Testergebnis für HPV-HR, ist eine Kontrolle der Kombinationsuntersuchung nach 12 Monaten vorgeschrieben. Bei persistierendem, positivem HPV-HR-Test ist eine Abklärungskolposkopie gefordert. Bei positivem zytologischem Befund und HPV-HR-Positivität erfolgt nach dem Abklärungsalgorithmus die Vorstellung der Patientin in der Abklärungskolposkopie bereits innerhalb von 3 Monaten.

Bei den von uns untersuchten Frauen wurden in der ersten Runde der oKFE-RL von 2020 bis 2022 in insgesamt 4637 Fällen Abklärungsuntersuchungen durchgeführt. Dies entspricht 2,08% aller an der Vorsorge teilnehmenden Frauen. Die Anzahl der Abklärungen variiert in den einzelnen Jahren und ist im Jahr 2021 fast doppelt so hoch (n = 2446) wie im Jahr 2020 (n = 1285), 2022 sank diese Zahl wieder auf 906 Fälle. Dies ist dem vorgegebenen Abklärungsalgorithmus geschuldet. Im ersten Jahr der oKFE-RL wurde bei allen Frauen, die eine zytologische Gruppe >= IIp nach MN III und ein positives HPV-HR Testergebnis hatten, eine Abklärungskolposkopie durchgeführt (n = 1285). In 2021 wurden Frauen mit persistierenden HPV-HR-Infekten und unauffälliger Zytologie erstmals zur Abklärungskolposkopie überwiesen. Dies erklärt die Verdopplung Fallzahlen im Jahr 2021 von 1285 auf 2446.

Entsprechend diesem Algorithmus wurden alle Frauen mit einer zytologischen Diagnose ab Gruppe III/IIID2 und mehr kurzfristig zur Abklärungskolposkopie überwiesen. Dies erklärt die Verdopplung Fallzahlen im Jahr 2021 von 1285 auf 2446.

Die Ergebnisse dieser Abklärungsuntersuchungen zeigt **Abb. 4**.

Im Jahr 2020 findet sich mit 36,26% der höchste Anteil der CIN 3. In den Jahren 2021 und 2022 fällt der Anteil der CIN 3 deutlich ab. Die CIN 1 steigt im Jahr 2021 um 6,8% an (von 17,12% auf 23,92%), sinkt aber 2022 wieder auf den Wert von 2020. Der Anteil der CIN 2 ist in allen 3 Jahren etwa gleich (**Abb. 4**).

Bei Frauen mit der histologischen Diagnose CIN 1 bzw. 2 oder 3 und zusätzlich positivem HPV-Test wurde die Verteilung der HPV-Typen innerhalb der einzelnen Gruppen dargestellt (**Abb. 5**).

In der CIN 1 und CIN 2 gibt es keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen HPV-Typen, die sogenannten „other HPV types“ überwiegen. Bei der CIN 3 ist eine Infektion mit HPV 16 in 47,56% der Fälle nachweisbar, der Anteil von HPV 18 liegt bei 5,73%. „Other HPV types“ machen nur noch 46,71% aus. So mit beobachtet man bei der CIN 3 einen Anstieg von HPV 16 auf das Doppelte, während die unter „other HPV types“ zusammengefassten, nichtspezifizierten Genotypen deutlich seltener nachgewiesen werden.

Die Altersverteilungskurve der CIN 3 erreicht in allen 3 Jahren den Gipfel in der Gruppe der 35- bis 39-jährigen Frauen. Dies zeigt, dass die zusätzlich entdeckten CIN 3 vorwiegend aus dieser Altersgruppe stammen. Die im Jahr 2020 diagnostizierten und therapierten CIN 3 sind in den folgenden Jahren schon aus dem System eliminiert. Trotzdem steigt insgesamt infolge des Abklärungsalgorithmus der prozentuale Anteil der nach der neuen Screeningstrategie diagnostizierten CIN 3 im 3-Jahres-Zeitraum bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Frauen im Zeitraum auf 0,49%

CIN 1-3: Verteilung der HPV-HR-Genotypen für den Gesamtzeitraum 2020-2022

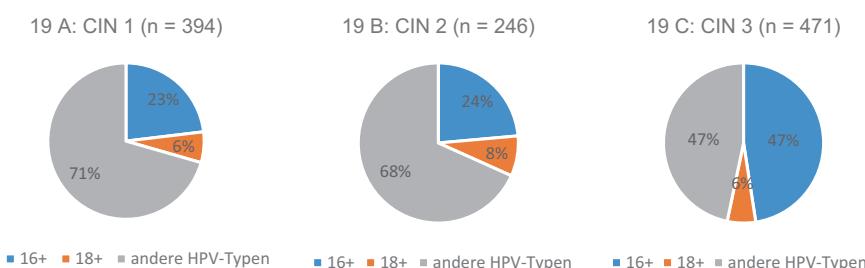


Abb. 5 ▲ Prozentuale Verteilung der positiven HPV-HR-Genotypen für die CIN 1 (A), die CIN 2 (B) und die CIN 3 (C) für die Jahre 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der jeweiligen CIN-Typen ermittelt

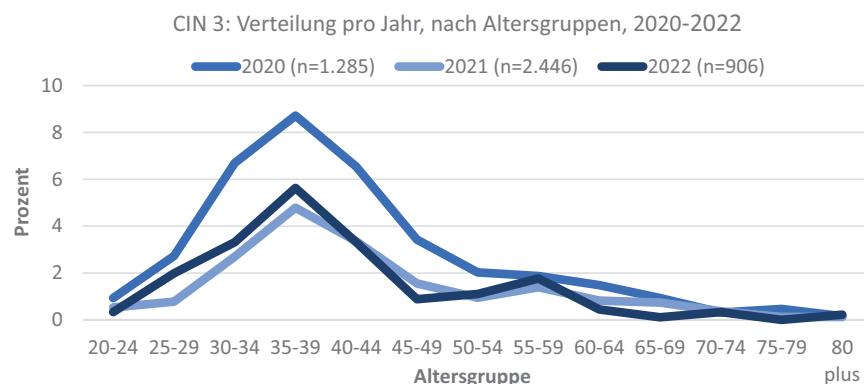


Abb. 6 ▲ Prozentuale Verteilung der CIN 3 (CIN, zervikale intraepitheliale Neoplasie) über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020 (n=472), 2021 (n=449) und 2022 (n=178). Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt

an. Im Jahr 2019 liegt dieser Anteil bei 0,16% ([12]; □ Abb. 6).

Wir haben die CIN 3 über alle Altersgruppen betrachtet (□ Tab. 1). Hier finden sich gravierende Veränderungen gegenüber der Ausgangssituation. Der prozentuale Anteil der CIN 3 bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Frauen lag 2019 bei 0,16%; er stieg 2020/2021/2022 auf 0,42/0,71/0,39%, was einem Faktor von 2,6/4,4/2,4 entspricht.

Zervixkarzinome

Wir fanden in unseren Untersuchungen 63 Zervixkarzinome. Diese Zahl entspricht 0,028% aller an der Vorsorge teilnehmenden Frauen. In 2019 liegt dieser Anteil bei 0,015%, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass durch die neue Screeningstrategie auch vermehrt Karzinome gefunden werden. Allerdings ist die Zahl der Karzinome zu gering, um weitergehende und vergleichende Aussagen treffen zu können.

Diskussion

Schenck et al. [12] haben für das Jahr 2019 die Jahresstatistik für die Bundesrepublik Deutschland ausgewertet. Dabei wurden 15.608.413 Frauen zytologisch untersucht. Damit steht ein Benchmark bezüglich der Verteilung der zytologischen Befundgruppen und deren histologisches Korrelat zur Verfügung. Die Inzidenz unserer Zielläsion CIN 3 beträgt 0,16% für das Jahr 2019. Die Gesamtzahl der untersuchten Frauen geht durch die Vorgaben der oKFE-RL deutlich zurück. Die Prävalenz von HPV-HR bei Frauen ab 35 Jahren beträgt 8,11% (□ Abb. 1). Diese Population ist nicht gegen HPV geimpft. Liang et al. beschreiben eine HPV-HR-Positivrate bei nicht geimpften Frauen >30 Jahre von 6,5% [13]. Die von Xhaja et al. [14] für die ersten 2 Jahre ermittelte Positivrate lag bei 6,4%; andere Autoren berichten von 5,8% [15]. Adcock et al. [16] fanden eine Positivrate von 15,4%. Diese Zahlen variieren wahrscheinlich durch regionale Unterschiede. Die verwendeten

Testsysteme können ebenfalls einen Einfluss auf die Positivrate haben [17]. Der Evaluationsbericht der Gesundheitsforen Leipzig gibt für die Jahre 2021 und 2022 eine Positivrate für HPV-HR von 8,56% an [18]; damit können unsere Ergebnisse von 8,11% für die Bundesrepublik Deutschland als repräsentativ betrachtet werden. Die HPV-HR-Positivität innerhalb der Altersgruppen ist bei den 35- bis 39-jährigen Frauen mit 27,95% am höchsten. Sie halbiert sich bis zur Altersgruppe der Frauen von 55–59 Jahren und fällt dann nochmals ab. Die nachgewiesene HPV-HR-Infektion stellt keine Krankheitslast dar, sondern bildet lediglich ein erhöhtes Risiko für die mögliche Entwicklung einer CIN bzw. eines Zervixkarzinoms ab. In der Kombination mit dem zytologischen Befund ist eine Risikostratifizierung möglich [6].

Der Evaluationsbericht zum Zervixkarzinom gibt eine Positivrate für HPV 16/18 von 32,38% an [18]. Dies korreliert mit unserem Ergebnis von 29,20% für HPV 16/18. Eine altersabhängige Infektion bei Frauen ab 35 Jahren mit bestimmten HPV-HR-Typen ist in unseren Untersuchungen nicht nachzuweisen.

Die Zielläsion zur Vermeidung eines Zervixkarzinoms ist die CIN 3. Die oKFE-RL sieht in ihrem Algorithmus die Abklärung zytologisch auffälliger Befunde altersabhängig vor. Durch diese Kaskade der Befunde und Algorithmen kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Abklärungskolposkopien. Nach Schenck [12] lag die Rate der histologischen Abklärungen für das Jahr 2019 bei 0,34% der an der Vorsorge teilnehmenden Frauen. Diese Zahl hat sich für den Zeitraum mit dem altersabhängigen Algorithmus 2020 bis 2022 auf 2,08% gesteigert. So wurden im ersten Jahr der oKFE-RL 1,13% der an der Vorsorge teilnehmenden Frauen mit einer Abklärungskolposkopie weiter diagnostiziert, 2021 waren es 3,86%. In 2022 lag der Prozentsatz noch bei 1,97%. Die vorliegenden histologischen Ergebnisse der Abklärungsuntersuchungen werden in □ Abb. 4 dargestellt. Die Detektion der CIN-3-Rate hat sich um das Dreifache erhöht (□ Tab. 1). Es zeigte sich in 42,29% aller durchgeföhrten Abklärungsuntersuchungen ein Normalbefund.

Durch die Kombinationsuntersuchung bei Frauen ab 35 Jahren war erstmals ein

Tab. 1 Anzahl der an der Vorsorge teilnehmenden Frauen und Anteil der CIN-3-Auswertung, 2019 Schenck [12] und unsere Daten 2020, 2021 und 2022

	2019 Schenck [12]	2020	2021	2022
Teilnehmende Frauen	15.608.413	113.540	63.335	45.986
CIN 3	24.131	472	449	178
CIN 3 in %	0,16	0,42	0,71	0,39

tiefergehender Einblick in die Karzinogenese bei dieser Gruppe der Frauen möglich. Unsere Ergebnisse zeigen einen etwa gleich hohen Anteil von HPV 16 in CIN-1- und CIN-2-Läsionen von 23 % bzw. 24 %. HPV 18 liegt in den CIN-2-Läsionen mit 8,13 % geringfügig höher als in CIN-1-Läsionen. Bei der CIN 3 findet sich eine deutliche Steigerung der Prävalenz von HPV 16 auf 47,56 %. Dieser Sprung um das Doppelte ist ein weiterer Beleg für das bekannte höhere onkogene Potential der CIN 3. Das Risiko der Progression wird von Bonde et al. für HPV 16 über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren mit fast 40 % beschrieben, gefolgt von HPV 18, 31, 33/58 und 45 mit weniger als 30 % [7]. Bei Frauen mit auffälligen Befunden wird durch den Algorithmus deutlich früher eine weitere Diagnostik und Therapie induziert, als dies 2019 gefordert wurde. Dadurch wird der Anstieg der Abklärungsuntersuchungen erklärt. In dessen Folge stellen wir einen deutlich höheren Anteil an CIN-3-Läsionen fest (Abb. 4). Henes et al. fanden entsprechend in ihrer Registerstudie 2020–2023 eine Häufung der CIN 3 bei zytologischen Niedrigrisikogruppen [19].

Die CIN 3 liegt im ersten Jahr bei 36,26 % und fällt in den beiden darauffolgenden Jahren wieder ab (Abb. 4) bezogen auf alle Abklärungen. Diese Beobachtung deutet auf eine frühe Detektion der CIN 3 schon im ersten Jahr der oKFE-RL hin. Dieser Trend setzt sich fort. Nach einer Modellierungsbeschreibung zur oKFE-RL ab 2020 durch die Arbeitsgruppe Neis et al. wird ein Anstieg der Inzidenz der CIN 3 bei den Frauen ab 35 Jahren in der ersten Runde der oKFE-RL erwartet; dies können wir mit unseren Ergebnissen bestätigen. Für die zweite Runde sagen Neis et al. einen deutlichen Abfall der CIN 3 vorher [20]. Die weitere Entwicklung der Inzidenz der CIN 3 für alle Altersgruppen innerhalb der Abklärungen werden wir verfolgen.

In unseren Untersuchungen haben wir über den Zeitraum von 3 Jahren 63 Zer-

vixkarzinome nachgewiesen. Ob die dabei gefundene, im Vergleich zu 2019 höhere Rate der neuen Screeningstrategie geschuldet ist, bleibt aufgrund der kleinen Fallzahlen unklar und wird gezielt weiterverfolgt werden müssen.

Fazit für die Praxis

Über alle Altersgruppen:

- **Zunahme der CIN-3-Läsionen (CIN, zervikale intraepitheliale Neoplasie) in der 1. Runde der oKFE-RL (Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme).**
- **Zervixkarzinome müssen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.**

Bei Frauen ab 35 Jahren:

- **HPV-HR-Prävalenz liegt bei 8,11 % in den Jahren 2020–2022.**
- **HPV 16 und HPV 18 haben zusammen einen Anteil von 29,2 %.**
- **HPV 16 in CIN-3-Läsionen bei 47 %.**

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl.-Biol. Birgit Pöschel

Dorfstr. 11, 17094 Cölln, Deutschland
b.poeschel@t-online.de

Datenverfügbarkeit. Die in dieser Studie erhobenen Datensätze können auf begründete Anfrage beim Korrespondenzautor angefordert werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Pöschel und K.J. Neis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hierzu liegt das Votum der Ethikkommissionen Mecklenburg-Vorpommerns vor (BB 121/22). Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die nicht-kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Lizenz gibt Ihnen nicht das Recht, bearbeitete oder sonst wie umgestaltete Fassungen dieses Werkes zu verbreiten oder öffentlich wiederzugeben. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Literatur

- Bray F et al (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74(3):229–263
- IARC. *CancerToday* IARC.pdf. Incidence, Both sexes, in 2022 2022 [cited 2022 27.10.2022]; Available from: iarc.fr.
- Bundesausschuss KLG (2018) Zervixkarzinomscreening. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6040/2018-11-22_oKFE-RL-Zervixkarzinom_IQTIG-Konzept.pdf. Zugriffen: 14. Febr. 2025
- Robert-Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Epidemiologie von Krebskrankungen Gebärmutterhalskrebs. <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oakVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugriffen: 14. Febr. 2025
- zur Hausen H (2009) Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology* 384(2):260–265
- Tjalma WA et al (2013) Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 132(4):854–867
- Bonde JH et al (2020) Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis* 24(1):1–13
- Rayner M et al (2023) Cervical Cancer Screening Recommendations: Now and for the Future. *Healthc (basel)* 11(16)
- Schiffman M, Wentzzen N (2013) Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22(4):553–560
- Wentzzen N (2011) Molecular diagnosis of HPV infections. *Pathologe* 32(6):p:461–466
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2024) Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V. <https://www.kbv.de/media/sp/Zervix-Zytologie.pdf>. Zugriffen: 14. Febr. 2025
- Schenck U et al (2023) Evaluations of the 2019 Annual Statistics Under the Cervical Cytology Quality Assurance Agreement. 2019 Annu Stat Cerv Cytol From 15608413 Women Geburtshilfe Frauenheilkd 83(10):1235–1249

Abstract

13. Liang LA et al (2024) Population-based age- and type-specific prevalence of human papillomavirus among non-vaccinated women aged 30 years and above in Germany. *BMC Infect Dis* 24(1):1008
14. Xhaja A et al (2022) Two Years of Cytology and HPV Co-Testing in Germany: Initial Experience. *Geburtsheilkd Frauenheilkd* 82(12):1378–1386
15. Marquardt K, Ziemke P (2022) Co-test in cervical cancer screening: the first round. *Die Gynäkologie* 55:867–874
16. Adcock R et al (2019) Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 28(11):1816–1824
17. Reboli M et al (2014) Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening. *Plos One* 9(e86835):1
18. Gesundheitsforen Leipzig Gmb H, Zervixkarzinom E (2024) from. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5680/2024-04-24_oKFE-Evaluationsbericht-Gebaermutterhalskrebs_GFL_2021-2022.pdf. Zugegriffen: 14. Febr. 2025
19. Henes M et al (2023) Registry Study of the Working Group on Cervical Pathology and Colposcopy (AGCPC) on the Diagnostic Algorithm for the New Cervical Cancer Screening—Initial Data. *Geburtsheilkd Frauenheilkd* 83(10):1250–1262
20. Neis F et al (2022) Proposal for a descriptive and differentiated presentation of the longitudinal impact of the new organized cancer screening guideline and HPV vaccination in Germany. *Arch Gynecol Obstet* p:1125–1136

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Cervical cancer screening in Germany 2020–2022. An analysis of the first round of screening according to the specifications of the oKFE-RL

Background: In 2020, the Organised Early Cancer Diagnosis Guideline (eKFE-RL) programme was introduced in Germany. Women up to the age of 34 years are entitled to annual cytology-based screening. Women aged 35 years and over are entitled to a combined test (cytology and HPV) every 3 years. An age-related assessment algorithm determines the procedure if there are abnormal findings.

Method: A total of 222,851 data were evaluated and analysed from the first round of screening in 2020–2021 according to the oKFE-RL: the prevalence of HPV, its age distribution in general and in HPV-positive findings ($n=10,405$), as well as the distribution of HPV 16, 18 and other HPV types, are shown in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions. CIN 3 lesions are depicted and compared with the baseline value for 2019.

Results: A threefold increase in CIN 3 compared with 2019 was determined. The peak age for CIN 3 is in women aged 35–39 years. The HPV-positive rate is 8.11 %.

Keywords

Cervical cancer · CIN 3 · Age distribution · Prevalence of HPV · Screening

Disseminated coccidioidomycosis mimicking malignant lymphoma in a 14-year-old female

Iris E. Lee · Jun Wang

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Loma Linda University Health, Loma Linda, USA

Abstract

Coccidioidomycosis is a fungal infection that is often asymptomatic in immunocompetent individuals. When symptoms do occur, they often resemble a mild, flu-like illness. However, this disease can become clinically severe and disseminate, especially in immunocompromised patients or other high-risk groups. Failure to consider coccidioidomycosis in the differential diagnosis may lead to missed or delayed diagnosis, resulting in postponement of appropriate treatment.

Keywords

Coccidioides · Coccidioidomycosis · Fungi · Mimicker · Endemic

The *Coccidioides* species are thermally dimorphic fungi that can cause infections ranging from an asymptomatic presentation to disseminated clinical findings. In its disseminated form, coccidioidomycosis can present with clinical features that closely resemble other conditions. Herein, the authors highlight how disseminated coccidioidomycosis can mimic lymphoma, thereby emphasizing the importance of including coccidioidomycosis in the differential diagnosis.

Introduction

Coccidioidomycosis, also known as “valley fever,” is a fungal disease caused by *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, two species of fungi that are endemic to arid and semiarid regions of the southwestern United States of America (USA) and Latin America [2, 4, 5]. The infection is usually self-limiting; however, a proportion of cases require antifungal medication and treatment [5, 8]. Most patients who present clinically with this infection have respiratory symptoms [1, 8]. A proportion of individuals may progress to life-threatening severe pulmonary or

disseminated disease. If there is lack of clinical suspicion for coccidioidomycosis, it may take longer to arrive at the true diagnosis, and essential treatment may be delayed. Presented below is a case of disseminated coccidioidomycosis that mimicked malignant lymphoma.

A 14-year-old African American female presented with a 3-month history of shortness of breath, fever, night sweats, and 13.6 kg weight loss. Physical examination showed a superficial forehead skin lesion, and there was no evidence of hepatosplenomegaly (Fig. 1). Computed to-



Scan QR code & read article online



Fig. 1 ▲ Ulcerated forehead lesion of the 14-year-old female patient



Fig. 2 ▲ MRI revealing multiple infiltrative lesions involving thoracic and lumbar vertebral bodies

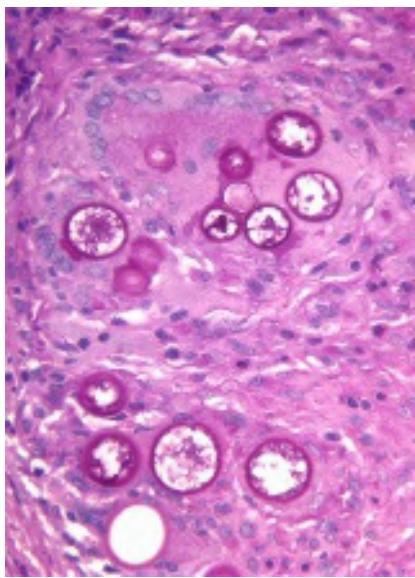


Fig. 4 ▲ Periodic acid-Schiff stain highlighting thick-walled non-budding spherules filled with small endospores

mography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scans revealed diffuse bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, including multiple infiltrative lesions that involved the thoracic and lumbar vertebral bodies and sacrum (Fig. 2).

These findings were clinically and radiologically suspicious for lymphoma. The

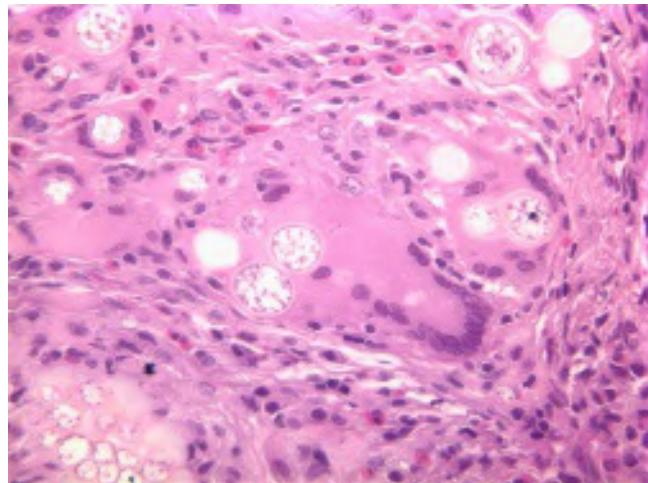


Fig. 3 ▲ Hema-toxylin and eosin (H&E) stain showing a granulomatous giant cell reaction

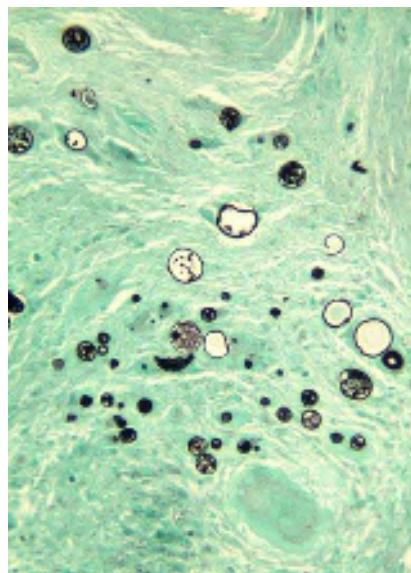


Fig. 5 ▲ Grocott's methenamine silver stain highlighting thick-walled non-budding spherules filled with small endospores

patient underwent bone marrow biopsy to rule out lymphoma, a solid tumor, or an infection with marrow involvement. The bone marrow biopsy was significant for a slightly left-shifted myeloid hyperplasia, mild megakaryocytic hyperplasia, and mild marrow eosinophilia. Significantly, thick-walled non-budding spherules with a granulomatous giant cell reaction were present within the bone marrow trephine core section and stained positively for periodic acid-Schiff (PAS) and Grocott's methenamine silver (GMS; Figs. 3, 4, 5 and 6). In addition, fungal hyphae with arthrospores were detected in the patient's blood and bronchial alveolar lavage cul-



Fig. 6 ▲ Higher magnification of Grocott's methenamine silver stain highlighting thick-walled non-budding spherules filled with small endospores

tures, and she was conclusively diagnosed with disseminated coccidioidomycosis.

The *Coccidioides* species are soil-dwelling, thermally dimorphic fungi, most common in the southwestern United States, although there appears to be more recent expansion into other central and northwestern states [5, 9]. Recent years have shown an increased disease burden with expansion of the geographic distribution, even though coccidioidomycosis is underdiagnosed and underreported [4, 5, 9]. It is estimated that the actual burden is 10–18 times higher than reported, and these findings are a growing public health concern [4].

C. immitis and *C. posadasii* exist as a mycelium in the soil (consisting of filamentous hyphae) and mature into arthroconidia (spores) [6]. The most common method of transmission to humans is by air inhalation of the arthroconidia [2, 7]. In the human body and tissues, the arthrospores transform into spherules, which are filled

with hundreds of small endospores; when these spherules rupture, the endospores can disseminate and form new spherules [3, 6].

Approximately 60% of those infected with *Coccidioides* are asymptomatic, with subclinical findings [1, 3, 7]. The other 40% present with flu-like symptoms that are often indistinguishable from pneumonia [3, 8, 9]. This population of patients can present with a broad spectrum of symptoms, including low-grade fevers, headaches, chills, cough, night sweats, weight loss, and/or joint pain [6, 7].

Certain groups of people are at a higher risk of infection and severe disease, especially those who are immunocompromised, such as human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) or transplant patients [6]. Other established risk factors include pregnancy and occupations with high exposure to dust and soil [5, 6]. Higher rates of disseminated coccidioidomycosis have been noted in certain racial groups, including African Americans and Filipinos [3, 5, 6]. Persons with disseminated disease most frequently exhibit effects in skin or the musculoskeletal and/or central nervous system [6–8].

There are multiple methods for detecting and diagnosing coccidioidomycosis in affected patients. Detection by culture remains the gold standard for definitive diagnosis [6]. Inoculation of solid culture media will show growth of mycelium/hyphae [2, 6]. In tissue specimens, spherules containing endospores can present microscopically and are highlighted by the special fungal stains PAS and GMS [1, 2, 6, 8]. Serologic antibody testing is frequently used to detect coccidioidomycosis. Immunoglobulin M/G (IgM/IgG) precipitins appear within 1 to 4 weeks of symptom onset [6, 8]. Complement-fixing antibodies occur at lower titer initially but rise if dissemination occurs [6].

Depending on the severity of infection and the clinical history of the patient, treatment may vary. Immunocompetent hosts who are asymptomatic or have mild primary infections may not need any antifungal treatment and can overcome the infection naturally [3, 5]. Triazoles are usually the first line of treatment for symptomatic coccidioidomycosis, with flucona-

Disseminierte Kokzidiodomykose mit Imitation eines malignen Lymphoms bei einer 14-jährigen Patientin

Die Kokzidiodomykose stellt eine Pilzinfektion dar, die bei immunkompetenten Personen häufig asymptomatisch verläuft. Wenn doch Symptome auftreten, ähneln sie oftmals einem leichten grippalen Infekt. Diese Erkrankung kann jedoch klinisch schwer und disseminiert verlaufen, insbesondere bei immunkompromittierten Patienten oder anderen Hochrisikogruppen. Wird die Berücksichtigung der Kokzidiodomykose in der Differenzialdiagnose versäumt, kann dies zu einer Fehldiagnose oder verspäteten Diagnosestellung führen, was in einer Verzögerung der adäquaten Therapie resultiert.

Schlüsselwörter

Coccidioides · Coccidioidomycosis · Fungi · Imitator · Endemisch

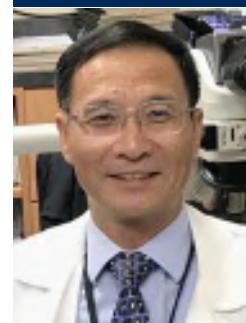
zole favored over other azoles [3, 5, 9]. Amphotericin B is used for persistent lung lesions, disseminated disease, meningitis, and/or cases that are resistant to triazoles [3, 5, 9].

In summary, the clinical presentation and radiological findings of this 14-year-old patient were strongly suggestive of a malignant lymphoma or solid tumor with bone marrow involvement. However, further diagnostic evaluation ultimately led to the diagnosis of coccidioidomycosis. This case underscores the importance of including coccidioidomycosis in the differential diagnosis when evaluating patients with similar presentations, particularly in endemic regions or high-risk populations.

Practical conclusion

- Coccidioidomycosis is a fungal disease caused by the thermally dimorphic fungi *Coccidioides* species.
- Disseminated coccidioidomycosis is occasionally seen and can present with clinical features suggestive of lymphoma.
- Consider coccidioidomycosis as a differential diagnosis in patients with high-risk features to prevent a delay in appropriate treatment.

Corresponding address



Jun Wang, MD

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Loma Linda University Health
92354 Loma Linda, CA, USA
jwang@llu.edu

Funding. Open access funding provided by SCELCA, Statewide California Electronic Library Consortium

Declarations

Conflict of interest. I.E. Lee and J. Wang declare that they have no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by any of the authors. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz.

sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

References

1. Agarwal P, Gami ROAF, Khor SY, Haddad I (2022) Disseminated Coccidioidomycosis in an Immunocompetent Male Who Lived in an Endemic Region in the Remote Past: A Case Report. *curēus* Publ Online. <https://doi.org/10.7759/cureus.25249>
2. Ampel NM (2009) The diagnosis of coccidioidomycosis. *F1000 Med Rep*. <https://doi.org/10.3410/m2-2> (Published online January)
3. Ampel NM (2015) The Treatment Of Coccidioidomycosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* 57(Suppl 19):51–56. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000700010>
4. CDC Facts and Stats about Valley fever (Coccidioidomycosis). Valley Fever (Coccidioidomycosis). <https://www.cdc.gov/valley-fever/php/statistics/index.html>. Accessed 15 May 2024
5. Hernandez H, Erives VH, Coccidioidomycosis MLR (2019) Epidemiology, Fungal Pathogenesis, and Therapeutic Development. *Curr Trop Med Rep* 6(3):132–144. <https://doi.org/10.1007/s40475-019-00184-z>
6. McHardy IH, Barker BM, Thompson GR (2023) Review of Clinical and Laboratory Diagnostics for Coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. <https://doi.org/10.1128/jcm.01581-22>
7. Gharakhanian R, Ohno A, Craig D, Wang S (2023) Valley fever, mimicker of malignancy. *heliyon (london)* 9(1):e12900–e12900. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12900>
8. Saubolle MA (2007) Laboratory Aspects in the Diagnosis of Coccidioidomycosis. *Ann NY Acad Sci* 1111(1):301–314. <https://doi.org/10.1196/annals.1406.049>
9. Williams SL, Chiller T (2022) Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis. *J Fungi* 8(7):666. <https://doi.org/10.3390/jof8070666>

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Synoptic reporting

Chances and challenges for secondary use of pathology data in biobanking

Julian Dörenberg

Core Facility Biobank, Medical Faculty University Tübingen, Tübingen, Germany

Abstract

Background: A high quality of biosample-associated data (DQ) is critical for biomedical research. Synoptic reporting (SR) provides the chance to increase DQ for the secondary use of data from surgical pathology (SP) in Germany. Hence, it is of high interest for biobanks that data-providing SP departments force the implementation of SR.

Materials and methods: Synoptic reporting is already implemented in some use cases [1]. Recommendations for how to proceed are available [2–4]. Central efforts—such as the DGP's AG *Semantik*—are carried out to support standardisation in SR.

Results: Successful use of SR requires efforts from SP departments as well as from biobanks. Firstly, it requires revision of processes in SP departments. This also applies to the similar tissue assessment processes in biobanks. Secondly, biobanks need to prepare by implementing the required standards such as FHIR and SNOMED CT.

Conclusion: Common efforts in SP departments and biobanks are required to facilitate the utmost benefits of SR for DQ in patient care and research. Biobanks can serve as a platform for SP departments to attempt new processes that implement SR and can provide independent feedback on DQ in SP departments.

Keywords

Biobanks · Data quality · Synoptic reporting · Research · Secondary data use

Introduction

Data quality (DQ) in surgical pathology is critical for both patient care and research. Particularly in times of big data and artificial intelligence (AI), data quality assurance is becoming increasingly important. Accordingly, synoptic reporting strives to support surgical pathologists in their daily report generation. It provides the chance to document findings in a structured manner, enables interoperability of data via SNOMED CT and enables further data quality assurance methods to be applied to the data at the time of report generation.

Benefits of synoptic reporting

The main purpose of synoptic reporting (SR) is to assure data quality in surgical pathology reports. High DQ has a wide

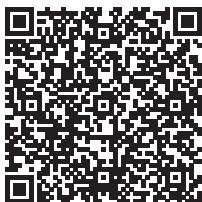
range of advantages for both clinical application in surgical pathology as well as for research in biobanking. The most important benefits are listed below:

Benefits for biobanking:

- DQ affects research results—e.g. bias and statistical anomalies
- DQ affects values of samples—e.g. missing information on morphology
- Good DQ is time saving—e.g. less lookups in clinical systems
- DQ enhances auditability

Benefits for patient care in surgical pathology:

- DQ affects treatment quality—e.g. too high staging may lead to avoidable resection
- Good DQ is time saving—e.g. less requests to/from clinics



Scan QR code & read article online

- DQ is a financial factor—e.g. less avoidable stainings and additional cuts
- Good DQ enhances auditability

In conclusion, DQ is critical for pathology departments as well as for biobanks. As SR helps to assure DQ in surgical pathology reports, both have a high interest in the proper introduction of SR into German surgical pathology departments.

Preparations for synoptic reporting

Another goal of SR is to increase the interoperability of data. Accordingly, standards have to be accepted publicly and must be applied to the reports. It is generally accepted to structure these standards into different levels [1]. Typically, pathology departments in Germany already provide reports at level 3. Level 3 already requires multiple data fields—e.g. clinical information, macroscopic report and microscopic report—as well as a synopsis at the end of the report—the final diagnosis which mostly already includes the corresponding Union for International Cancer Control (UICC) classification. In order to surpass level 3, the succeeding levels must be achieved:

- Level 4: using electronic reporting tools
- Level 5: using standardised, structured datasets
- Level 6: using terminology binding
- Level 7: providing information interoperability with SNOMED CT

Level 7 is a specification of level 6. Accordingly, many depictions of the levels of reporting in the literature end with level 6. In order to achieve this highest level with maximum standardisation, some basic work has to be done. In short, the steps required to prepare SR for surgical pathology in Germany are as follows [2]:

- Translation of the ICCR datasets
- Identification of required terminology codes in TNM, ICD-10 and ICD-O-3
- Identification of required SNOMED CT codes
- Identification of missing SNOMED CT concepts and notification to BfArM

- Definition of conditional functional dependencies—DQ rules

Synoptic reporting changes processes

In the future, diagnostic processes in surgical pathology will be changed for two reasons. Firstly, slide scanners and whole-slide images will replace glass slides and light microscopes. Secondly, SR will alter the way pathologists document their findings. Both advancements will increase the quality of pathology reports and have a time-saving effect.

However, process adaptations always require proper change management. In change management, acceptance of the staff that executes the adapted processes is critical. Accordingly, pathologists should be given the chance to test the implementation of SR in a reasonable manner without affecting patient care. Proper validation of SR implementation also helps to enhance the learning curves of the pathologists that use SR and to eliminate possible by-effects of SR.

The possible role of biobanks

The process of biobank tissue examination does not differ very much from the diagnostic process in surgical pathology. In both processes, the most critical process steps are macroscopic review → preparation of tissue slides → staining → microscopic review → conclusion.

The main difference for patient care is that the datasets to be documented in the macroscopic and microscopic examination differ slightly. Anyway, SR can be utilised here in both biobanking and patient care. By implementing SR in biobank tissue review processes, pathologists are granted the chance to become familiar with SR tools without affecting patient care processes.

Common efforts towards the implementation of SR in biobanking and patient care are beneficial for biobanks as well as for surgical pathology departments. While biobanks benefit from increased DQ in pathology reports, surgical pathology departments can use their local biobanks as a real-world validation environment for the implementation of SR in patient care.

Conclusion for practice

- Synoptic reporting enhances data quality for patient care as well as in secondary use in biobanks.
- Biobanks and surgical pathologists share the common need to have synoptic reporting implemented properly.
- Biobanks can support surgical pathologists by testing the implementation and the effectiveness of synoptic reporting forms without affecting patient care processes.

Corresponding address



Julian Dörenberg, M.Sc.

Core Facility Biobank, Medical Faculty University Tübingen
Otfried-Müller-Straße 37, 72076 Tübingen, Germany
Julian.doerenberg@med.uni-tuebingen.de

Declarations

Conflict of interest. J. Dörenberg declares that he has no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by the author. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. Bazyleva E, De Schutter H, Croes R et al. Obstacles and drivers in the adoption of Standardized Structured Reporting (SSR): insights from pathologists. *Virchows Arch* 487, 163–173 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00428-024-04012-2>
2. Dörenberg J, Schmidt CJ, Berlage T, Knüchel-Clarke R. Etablierung eines deutschen ICCR-Datensatzes: Übersetzung und Einbindung von SNOMED CT am Beispiel der TUR-B [Establishment of a German ICCR dataset: Translation and integration of SNOMED CT using the example of TUR-B]. *Pathologie (Heidelberg)*. 2025 Mar;46(2):108-114. German. <https://doi.org/10.1007/s00292-024-01398-3>. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39636319; PMCID: PMC11861236.

3. International Standardisation Organisation: ISO/ FDIS 21564:2025. <https://www.iso.org/standard/86417.html>
4. SNOMED international: SNOMED CT Implementation Guide for Cancer Synoptic Reporting. 2024. <https://confluence.itsdotoools.org/display/DOC>

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Synoptische Befundung. Chancen und Herausforderungen für die Sekundärnutzung von Pathologiedaten im Biobanking

Hintergrund: Eine hohe Qualität von bioprobenassoziierten Daten (DQ) ist entscheidend für die biomedizinische Forschung. Synoptische Befundung („synoptic reporting“, SR) bietet die Chance, die DQ für die Sekundärnutzung von Daten aus der Pathologie in Deutschland zu erhöhen. Daher ist es von großem Interesse für Biobanken, dass die datenliefernden Abteilungen für chirurgische Pathologie die Implementierung von SR forcieren.

Material und Methoden: Synoptische Befundung ist bereits in einigen Anwendungsfällen implementiert [1]. Empfehlungen zur Vorgehensweise bzgl. der Implementierung von SR sind verfügbar [2–4]. Es gibt zentrale Bemühungen – wie von der AG Semantik der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) –, um die Standardisierung bei SR zu fördern.

Ergebnisse: Ein erfolgreicher Einsatz von SR erfordert Anstrengungen vonseiten der Abteilungen für Pathologie sowie vonseiten der Biobanken. Erstens ist dazu eine Überarbeitung der Abläufe in den Abteilungen für Pathologie erforderlich. Das gilt auch für die Abläufe hinsichtlich ähnlicher Untersuchung von Gewebe in Biobanken. Zweitens müssen sich Biobanken durch Implementierung der erforderlichen Standards wie Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) und SNOMED CT vorbereiten.

Schlussfolgerung: Gemeinsame Anstrengungen der Abteilungen für Pathologie und der Biobanken sind notwendig, um den maximalen Nutzen von SR für die DQ in der Patientenversorgung und Forschung zu ermöglichen. Biobanken können als eine Plattform für Abteilungen für Pathologie dienen, um neue Abläufe, in denen SR implementiert wird, auszuprobieren; Biobanken können basierend darauf auch unabhängige Rückmeldungen zur DQ in Abteilungen für chirurgische Pathologie geben.

Schlüsselwörter

Biobanken · Datenqualität · Synoptische Berichterstattung · Forschung · Sekundärdatennutzung

Als das Präparat einen Namen bekam

Zur Aufarbeitung von (DDR-)Unrechtsfällen in historischen Sammlungen am Beispiel des Falls von Frieda Klein

Karin König

Kustodin Medizinhistorische Sammlungen, Kommissarische Leitung (ausgenommen Lehre), Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften, Leipzig, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: „Human remains“ in historischen Sammlungen stellen eine besondere Herausforderung bei der Bearbeitung von Unrechtskontexten dar.

Material und Methode: Im Aufsatz wurde ein historisches Präparat aus der Sammlung der Rechtsmedizin Jena im Rahmen eines DDR-Unrechtskontextes aufgearbeitet und eine geeignete Bestattungslösung gefunden.

Ergebnis: Fötus und Mutter wurden, 61 Jahre nach dem Tod der Mutter, auf demselben Friedhof wiedervereint.

Diskussion: Gerade für historische Sammlungspräparate werden neue, im Idealfall individualisierte, Bestattungsformen benötigt.

Schlüsselwörter

„Human remains“ · Sammlungen · Geschichte · DDR · Unrecht · Bestattung

Mit der individualisierten Aufarbeitung der Entstehungsgeschichte historischer Präparate in Sammlungen sowie der dringend notwendigen Berücksichtigung potentieller Unrechtskontexte stehen historische Sammlungen vor großen Herausforderungen. Wie ist mit Präparaten aus Unrechtskontexten nach ihrer Aufarbeitung zu verfahren? Der nachfolgende Beitrag dokumentiert sowohl die Aufarbeitung eines Falles als auch den anschließenden Umgang mit dem Präparat selbst.

Einleitung

Das Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften beherbergt aktuell sechs wissenschaftliche Sammlungen unterschiedlicher Provenienz. Die Sammlungen werden derzeit von einer Kustodin sowie einer ihr unterstellten Präparatorin betreut (Abb. 1).

Gerade die Sammlungen mit „human remains“ am Institut stellen immer wieder

eine große Herausforderung dar, wie auch der aktuelle Fall verdeutlichen soll.

Vorgeschichte

In 2016 waren wir mit einem Vortrag zu einem studentischen Wahlfachprojekt auf der Jahrestagung für Rechtsmedizin vertreten. Der Vortrag zeigte die Möglichkeit auf, Studierenden den wissenschaftlichen Zugang zu historischen Präparaten sowie deren Erschließung und Restaurierung unter fachkundiger Anleitung und Begleitung zu ermöglichen. Im Anschluss an den Vortrag kamen wir mit einer damaligen Mitarbeiterin des Instituts für Rechtsmedizin in Jena in Kontakt. Sie berichtete von dem Vorhaben, die hauseigene Sammlung aufgrund von Raummangel sowie ethischer Bedenken zu entsammeln. Unser Institut hat schließlich beschlossen, das Angebot zu unterbreiten, die Sammlung vor dem Entsammlen zu bewahren und an die Universität Leipzig zu übernehmen. Der Übernahmevertrag wurde zwi-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Sammlungen

- Medizinhistorische Sammlung
- Pharmakognostische Sammlung
- Sammlung Orthopädiotechnik
- Historische Sammlung der Frauenklinik
- Sammlung Rechtsmedizin, Leipzig
- Sammlung Rechtsmedizin, Jena



Abb. 1 ▲ Sammlungen des Instituts



Abb. 3 ▲ Präparateglas (von vorne)



Abb. 4 ▲ Präparateglas (seitlich)

schen den Universitäten verhandelt und beschlossen. Vertraglich festgehalten ist u.a. der Wunsch des Universitätsklinikums Jena, dass die Sammlung unter ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten bewahrt und für Lehre und Forschung zugänglich gemacht wird¹. Der Umzug der Sammlung erfolgte schließlich im Dezember 2016. Die Sammlung konnte zunächst nur in einem Außendepot eingelagert werden, da sich das Leipziger Institut in einer Interimslösung befand und ein zeitnäher Umzug und eine Zusammenlegung der einzelnen Sammlungsstandorte geplant, aber noch nicht umgesetzt waren. Der Umzug verzögerte sich jedoch leider länger als geplant, und die Sammlung konnte vorerst nur räumlich bewahrt werden. 2021 konnten schließlich das Institut und seine Sammlungen aus den unterschiedlichen Interimsstandorten in der Liebigstraße am Universitätsklinikum zusammengeführt werden. Die entscheidende Ände-

rung erfolgte 2023, als aus einer wissenschaftlichen Mitarbeiterstelle eine Kustodenstelle für die Sammlungen geschaffen und eine Präparatorin zur restauratorischen Bearbeitung eingestellt wurde.

Zum Präparat

Im Rahmen der Restaurierungsarbeiten fiel uns ein Uteruspräparat (Abb. 2) mit folgendem, übermitteltem Inventartext in die Hand: „Die 19-jährige Frau und ihr 21-jähriger Mann versuchten am Mittag die Grenze zur BRD zu überwinden. Dabei wurden sie beobachtet und mehrmals aufgerufen. Da sie ihre Flucht nicht unterbrachen wurde mit einem MG geschossen. Die schwangere Frau wurde getroffen und verstarb 30 min später auf dem Transport ins Krankenhaus. Die Todesursache war ein Beckensteckschuss mit Gefäßverletzung“². Das Glas,



Abb. 2 ▲ Uteruspräparat

in dem sich der Uterus befand, hatte die Maße von $40 \times 30 \times 11$ cm und war somit relativ schmal (Abb. 3 und 4). Beim Herausnehmen fiel auf, dass keine Öffnung des Organs stattgefunden hat. Der Tastbefund war ungewöhnlich. Das Präparat war gut konserviert, aber an einigen Stellen deutlich härter, sodass sich Strukturen ertasten ließen. Schnell kam der Verdacht auf, dass sich noch ein Fötus im Uterus befand. Ein CT im Institut für Rechtsmedizin brachte schließlich die Bestätigung unseres Verdachts.

Hintergrund

Im Rahmen einer umfassenden Quellen- und Literaturrecherche haben wir den Fall rekonstruiert.

Rechtliche Grundlagen in der DDR: Ab 1960 etablierte sich in der DDR ein Schießbefehl zur Sicherung der innerdeutschen Grenzen. Dieser wurde am 6. Oktober 1961 durch einen Erlass bestätigt, Fluchtversuche notfalls mit gezielten Schüssen zu unterbinden. Als Anreiz wurden den Schützen Sonderurlaub sowie Geldprämien in Aussicht gestellt. 1968 wurde in das Strafgesetzbuch der DDR im § 213 der Strafbestand des „ungesetzlichen Grenzübertrittes“ aufgenommen. Der offizielle Schießbefehl per Gesetz allerdings erst 1982 [1].

Der Fall Frieda Klein (geb. Luitjens)

Frieda Luitjens und ihr Verlobter Peter Klein flüchteten 1962 zunächst von der BRD in die DDR. Frieda war zu diesem Zeitpunkt 17 Jahre alt, Peter 19 oder gerade

¹ Vertrag intern.

² Interne Dokumentation Rechtsmedizin Jena übergeben an das Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften.



Abb. 5 ▲ Vorgehen Lösungsfindung

20 Jahre. Frieda war schwanger und beide wollten heiraten, was aber aufgrund der fehlenden Volljährigkeit Friedas nicht ohne das Einverständnis ihrer Eltern möglich war. Friedas Eltern unterstützten das Vorhaben ihrer Tochter aber nicht. Eine Heirat in der DDR war für beide aber möglich, sobald Frieda 18 wurde. Das gemeinsame Kind wurde am 21. September 1962 in Schlotheim in der DDR geboren und die kleine Familie kam gemeinsam am 15. Oktober nach Erfurt. Frieda und Peter heirateten am 24. November 1962, 3 Tage nach dem Tod ihres Sohnes³. Beide wurden nicht recht glücklich in der DDR und so überlegte man wieder in die BRD zurückzukehren. Eine offizielle Ausreise wurde dem Paar nicht genehmigt, weshalb sie sich zu einer erneuten Flucht entschieden, als Frieda wieder schwanger wurde. Zum Zeitpunkt des Fluchtversuchs war sie bereits im 7. Monat. Am 10. August 1963 versuchten sie in dem Grenzgebiet Walkenried/Nordhausen die DDR zu verlassen. Ihr Fluchtversuch wurde beobachtet und die beiden wurden mit „angeblichen“ Warnschüssen aufgehalten. Frieda wurde getroffen und verstarb auf dem Weg ins Krankenhaus durch einen Beckensteckschuss mit einer Gefäßverletzung, wie das Obduktionsprotokoll 2 Tage nach ihrem Tod festhält. Die Verwaltungssektion fand im Krankenhaus Ilfeld durch einen Oberarzt aus dem Institut für gerichtliche Medizin in Jena statt. Ebenfalls findet sich im Obduktionsprotokoll die Anmerkung, dass „die Gebärmutter [...] zu weiteren Untersuchungszwecken asserviert“⁴ wird.

³ Auskunft Stadtsarchiv Erfurt.

⁴ Sektionsprotokoll zu Frieda Klein (intern) 1949–1989.



Abb. 6 ▲ Kugelentnahme

- Das Präparat wird aus dem Sichtfeld genommen, aber aufbewahrt.
- Das Präparat wird auf dem Gräberfeld für Körperspender bestattet.

Keine der aufgezählten Möglichkeiten schien uns für diesen spezifischen Fall angemessen. Deshalb wandten wir uns mit der Frage, was regulär mit dem Fötus passiert wäre, an das Leipziger Institut für Rechtsmedizin. Wie man also regulär mit einer schwangeren verstorbenen Frau umgegangen wäre? Hier bekamen wir die Aussage, dass das ungeborene Kind als Körperteil der Mutter gilt. Dies gab uns die Richtung vor, in die wir gehen wollten.

Unsere Lösungsfindung

Unsere Wunschlösung sah so aus, dass wir die Körper von Mutter und Fötus wieder vereinen wollten. Das Grab der Mutter konnte durch die freundliche Unterstützung von Robert Fienhold von der Friedhofsverwaltung Nordhausen ausfindig gemacht werden. Der Friedhof wurde seitdem allerdings umstrukturiert und die Grabfläche der Mutter befand sich in der Nachnutzung. Des Weiteren war es uns als Universitätsinstitut nicht möglich, eine Grabstätte dort zu erwerben, da es sich bei der Universität nicht um eine natürliche Person handelt. Wir haben mit Herrn Fienhold, der uns bei jedem Schritt zur Seite stand, eine andere Lösung gefunden. Im Blickfeld zum ehemaligen Grab der Mutter

⁵ Dokumentation Staatsanwaltschaft (intern).

⁶ Auskunft laut Einwohnermeldeamt Düsseldorf, Gelsenkirchen und Erfurt.

Abstract



Abb. 7 ▲ Präparat vor der Einäscherung

hatte die Friedhofsverwaltung Schmetterlingsgräber angelegt. Diese Grabflächen konnten wir kostenfrei nutzen. Zudem werden die Flächen nicht nachgenutzt, wenn sie gefüllt sind, sondern mit Rosenbüschchen bepflanzt. Somit hatten wir die Chance beide Körper in derselben Erde wiederz vereinen.

Der Weg zur Bestattung

In Rücksprache mit dem Gesundheitsamt des Landratsamts Nordhausen war eine Kremierung des Präparats geplant, um es bestatten zu dürfen. Als Krematorium empfahl uns Herr Fienhold Kontakt zum Krematorium Südharz aufzunehmen, deren MitarbeiterInnen unser Vorhaben unterstützten. Die Kosten für die Kremierung und die Urne wurden dabei sogar vom Krematorium getragen. So haben wir das Präparat aus seiner Konservierungsflüssigkeit entnommen, die Kugel aus der Uteruswand entfernt und am 12. August 2024 persönlich zur Feuerbestattung Südharz überführt und waren bei der Kremierung anwesend (Abb. 6 und 7). Die Bestattung fand dann am 27. August 2024 auf dem Schmetterlingsgräberfeld des Friedhofs Nordhausen, in Blickrichtung zum aufgelösten Grab Frieda Kleins statt.

When the specimen received its name. Addressing cases of injustice in (GDR) historical collections using the example of Frieda Klein

Background: Human remains in historical collections pose a particular challenge when dealing with contexts of injustice.

Materials and methods: This paper examines a historical specimen from the Jena Forensic Medicine collection in the context of injustice in the German Democratic Republic (GDR), where a suitable burial solution was ultimately found.

Result: Fetus and mother were reunited in the same cemetery, 61 years after the mother's death.

Conclusion: New, ideally individualized, forms of burial are needed, especially for historical collection specimens.

Keywords

Human remains · Collections · History · German Democratic Republic · Injustice · Burial

Ausblick

Wir werden den Fall in unserer entstehenden Ausstellungsfläche thematisieren und hierfür das leere Präparateglas sowie die Kugel als Mahnmale nutzen. Des Weiteren hat uns dieser Fall gezeigt, dass unsere bisherige Möglichkeit der Nachbestattung menschlicher Präparate auf dem Körperspendergräberfeld der Anatomie nicht mehr differenziert genug ist. Wir haben im Anschluss das Gespräch mit der Anatomie gesucht und überlegen nun ein separates Gräberfeld für historische Sammlungspräparate auf der, von der Anatomie genutzten Friedhofsfläche, abzugrenzen. Damit wird insbesondere der Unterschied zwischen freiwilligen Körperspendern und historischen Sammlungspräparaten, die regulär keiner Freiwilligkeit unterlagen, verdeutlicht und sichtbar gemacht. Die Recherchearbeit bis hin zur Lösungsfindung und Bestattung dauerte in etwa ein Jahr. Für uns wurde hierdurch deutlich, wie wichtig die Unterstützung der historischen Sammlungen ist, um u.a. auch historisches Unrecht sichtbar zu machen.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. med. Karin König

Kustodin Medizinhistorische Sammlungen, Kommissarische Leitung (ausgenommen Lehre), Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften Liebigstr. 27, Haus E, Raum D003, 04103 Leipzig, Deutschland
karin.koenig@medizin.uni-leipzig.de

Datenverfügbarkeit. Sensible Daten aus Archivbeständen zu den Ermittlungen des Tatbestands, die über das Sektionsprotokoll hinausgehen, wurden von uns zwar eingesehen, aber für den Aufsatz aus Gründen des Datenschutzes nicht genutzt. Tiefergehende Quellenhinweise bei der Autorin.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. König gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Koop V (1996) „Den Gegner vernichten“: Die Grenzsicherung der DDR
2. Schroeder K, Staadt J (2018) Die Todesopfer des DDR-Grenzregimes an der innerdeutschen Grenze. Ein biografisches Handbuch, S 195–197
3. Dullau M (2019) In den Tod getrieben. Verschwie gene und vergessene Todesfälle an der deutsch-deutschen Grenze, S 50–61

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Histopathologische Diagnostik intestinaler Motilitätsstörungen: Morbus Hirschsprung und andere Differentialdiagnosen

Thomas Menter^{1,2}

¹ Pathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

² Konsiliardienst intestinale Motilitätsstörungen, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Zusammenfassung

Der Morbus Hirschsprung/Aganglionose des Kolons ist die bekannteste Form intestinaler Motilitätsstörungen insbesondere bei Kindern. In diesem Übersichtsbeitrag, der im Rahmen der Fachsitzung der AG Kinderpathologie gehalten wurde, gibt der Autor einen Einblick in die histopathologische Diagnostik des Morbus Hirschsprung inklusive der technischen Herangehensweise an die Biopsien. Daneben stellt der Autor verschiedene Differentialdiagnosen der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion (CIPO) vor, zu deren Erkennung die histopathologische Diagnostik beitragen kann. Dies umfasst u. a. die Hypoganglionose, die intestinale neuronale Dysplasie, die Ganglionitis und die Leiomyositis.

Schlüsselwörter

Aganglionose · Chronische intestinale Pseudoobstruktion · Ganglionitis · Leiomyositis · Enzymhistochemie

Hinführung zum Thema/Einleitung

Der Kinderchirurg Harald Hirschsprung, entstammend einer nach Kopenhagen emigrierten deutschstämmigen jüdischen Familie, beschrieb systematisch 1886 das Megacolon congenitum – den Morbus Hirschsprung – und legte so die Basis für die Klassifikation kindlicher Motilitätsstörungen, ein Jahr später beschrieb er auch die Pylorusstenose bei Säuglingen.

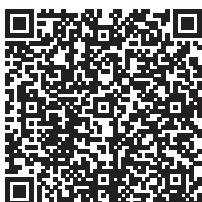
In den letzten 140 Jahren konnte das Spektrum intestinaler Motilitätsstörungen sowohl in Bezug auf die Klinik als auch auf die Ätiologie deutlich ausgeweitet werden. Bei vielen Differentialdiagnosen leistet die histopathologische Aufarbeitung wertvolle Dienste, dies schlug sich nicht zuletzt in der 2009 veröffentlichten London-Klassifikation für gastrointestinale neuromuskuläre Pathologien nieder [13].

In diesem Übersichtsbeitrag möchte ich neben einem vertieften Einblick in die his-

topathologische Hirschsprung-Diagnostik das Augenmerk auch auf andere Differentialdiagnosen von Motilitätsstörungen bei Kindern und Erwachsenen richten, bei denen die Pathologie zur Diagnosefindung beitragen kann, um so eine optimale Diagnostik und eventuell auch Therapieansätze der oft seit Jahren unter ihren Beschwerden leidenden Patient:innen zu ermöglichen.

Morbus Hirschsprung – Pathophysiologie und klinische Diagnostik

Der Morbus Hirschsprung, das Synonym ist die Aganglionose, ist definiert durch das Fehlen von Nervenzellen des Plexus submucosus und des Plexus myentericus in verschiedenen langen Abschnitten des Darms. Bereits in der 12. Embryonalwoche sollte die Wanderungsbewegung der Neuronen von der Neuralleiste durch den Darm – von Ösophagus bis zum Rektum –



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

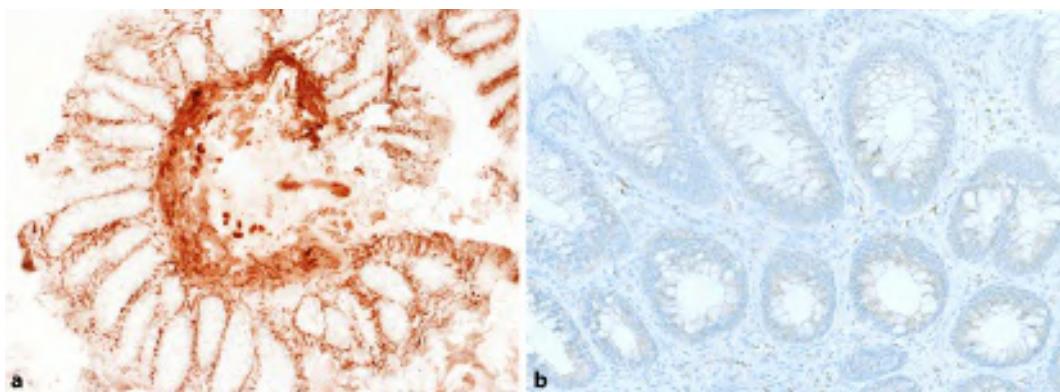


Abb. 1 ▲ Wichtigste Befunde der Hirschsprung-Diagnostik: **a** Typische Überaktivierung des Parasympathikus in der Acetylcholinesterasefärbung mit Nachweis einer baumartigen Verzweigung der Nervenfaseräste (Acetylcholinesteraseenzymhistochemie; Vergr. 200×). **b** Immunhistochemie für den Cholintransporter, die auch die Überaktivierung des Parasympathikus zeigt (Immunhistochemie, Vergr. 200×)

abgeschlossen sein. Falls dem nicht so ist, liegt das Krankheitsbild einer Aganglionose vor. Das Spektrum reicht vom ultrakurzen Morbus Hirschsprung (Länge des aganglionären Segments maximal 3 cm, teils ist auch nur die anale Sphinktermuskulatur betroffen) bis zu einer Aganglionose, die sich bis in den Dünndarm erstreckt (Synonym Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom).

Pathophysiologisch kommt es zu einer fehlenden Modulation des Parasympathikus, was zu einer gesteigerten Aktivierung der Ringmuskulatur des aganglionären Abschnitts führt [23]. Dies bedingt die typische Morphologie in der Röntgenkontrastaufnahme mit dem stenotischen aganglionären Segment und der proximalwärts nachweisbaren deutlichen Dilatation des Darms. „Klassische“ Hirschsprung-Patient:innen präsentieren sich bereits kurz nach der Geburt mit fehlendem Mekoniumabgang oder Mekoniumileus. Bei kurzstreckig ausgeprägten Aganglionosen kann die Präsentation auch erst im weiteren Verlauf erfolgen, der älteste Patient mit einer Erstdiagnose eines Morbus Hirschsprung in meiner Konsiliarpraxis war 16 Jahre alt.

Morbus Hirschsprung – histopathologische Diagnostik

Goldstandard für die Hirschsprung-Diagnostik sind Rektumbiopsien bei 1, 2 und 4 cm, die genügend Tela submucosa enthalten sollten. Klassische Schleimhautbiopsien sind oft nicht aussagekräftig, da hier per se keine Nervenzellen des in der

Tela submucosa liegenden Plexus submucosus miterfasst sind.

Bereits in den 1970er-Jahren wurde von Herrn Prof. William A. Meier-Ruge die Enzymhistochemie für die Acetylcholinesterase vorgestellt [16]. Durch die vermehrten cholinergen Fasern des aktivierte und entsprechend ungehemmten Parasympathikus und das so vermehrt vorhandene Acetylcholin ist auch das das Acetylcholin abbauende Enzym Acetylcholinesterase entsprechend vermehrt präsent, das färberisch dargestellt werden kann (s. □ Abb. 1a). Der Vorteil dieser Färbung ist, dass so die Diagnose des Morbus Hirschsprung mittels eines „Positivbelegs“ gestellt werden kann: eine Vermehrung der parasympathischen Innervation. Der „Negativbeweis“, der Nachweis eines Fehlens von Nervenzellen, kann manchmal schwierig sein. Gründe hierfür sind Biopsien ohne ausreichende Tela submucosa, ein sehr heterogen aufgebauter Plexus submucosus oder auch Schwierigkeiten bei der histopathologischen Aufarbeitung der Präparate (tangential Anschnitte, technische FärbeProbleme etc.). Neben der gesteigerten parasympathischen Aktivität können die Nervenzellen durch verschiedene verstärkt in den Nervenzellen vorhandene Enzyme (Laktatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase, Nitritoxidase) dargestellt werden, was auch bei einigen Differentialdiagnosen des Morbus Hirschsprung dienlich sein kann.

Ein Nachteil der Enzymhistochemie ist die Voraussetzung, dass Frischgewebe notwendig ist, da die Enzymhistochemie per

se nicht am formalinfixierten Gewebe funktioniert (Degeneration der Enzyme, die die Färbeaktion auslösen). Dies stellt insbesondere für Kliniken, bei denen diese Technik nicht vor Ort angeboten wird, ein Problem dar, da dies einen Transport gefrorener Proben und so einen entsprechend teuren logistischen Aufwand bedeutet. Für das Pathologielabor stellt die Enzymhistochemie auch einen großen Aufwand dar, da sowohl Reagenzien vorgehalten werden müssen, die ansonsten nicht in der Pathologie eingesetzt werden, als auch entsprechend geschultes Personal. Zudem kommt es in den letzten Jahren durch labile weltweite Lieferketten immer wieder zu Lieferengpässen bestimmter Reagenzien, die oft nur schwer zu substituieren sind.

Die Aufarbeitung der Kryobiopsien erfolgt routinegemäß in Serienschnitten mit ca. 20 Stufenschnitten pro Objektträger. Wir fertigen hierzu serielle Schnitte à 6–8 Schnitte an, die dann nacheinander auf die verschiedenen Objektträger aufgezogen werden. Nach einer solchen Serie beginnen wir wieder beim ersten Objektträger, sodass auf jedem Objektträger Serienschnitte in verschiedenen Tiefen des Gewebes vorliegen. Für die von uns verwendeten Färbeprotokolle verweise ich auf entsprechende Publikationen [15].

Auch für den Schnellschnitt bietet sich die LDH-Färbung für die Suche nach Ganglionen an, da sie dort deutlich einfacher zu identifizieren sind als im HE-Schnitt, insbesondere mögliche „pitfalls“ wie hypertrophe Nervenbündel ohne Nervenzellen oder Gefäße mit prominenten Endotheli-

en lassen sich so zuverlässig vermeiden. Die Färbereaktion benötigt ca. 15 min und sollte so gut in die Operationsplanung der Durchzugsoperation einzubinden sein.

In 2017 wurde in der Literatur die Verwendung eines für formalinfixierten und paraffineingegebetteten Gewebeantikörpers für den Cholintransporter beschrieben, der als Surrogatmarker für die Überaktivierung des Parasympathikus und somit als „Positivbeweis“ für den Morbus Hirschsprung eingesetzt werden kann [11]. Wir haben diesen Antikörper bei uns am Institut entsprechend etabliert und nutzen ihn für die Frage der Hirschsprung-Diagnostik in Fällen, in denen kein Frischgewebe für die Enzymhistochemie zur Verfügung steht (s. □ Abb. 1b). Auch die Cholinrezeptormunihistochemie kann nur bei Rektumbiopsien für die Frage nach einem Morbus Hirschsprung einsetzt werden, da sich weiter proximal im Kolon keine gesteigerte parasympathische Aktivität nachweisen lässt.

Ein anderer immunhistochemischer Ansatz ist die Färbung für Calretinin (negativ in der aganglionären Zone) und S100 (Nachweis der vermehrten Nervenfasern in der Tela submucosa) und einen Nervenzellmarker (z.B. MAP2, PGP9.5; [2, 5]). Bei diesem Ansatz bleibt jedoch das Problem des negativen Resultats für die Hirschsprung-Diagnose bestehen, da – im Gegensatz zur Färbung mit Acetylcholinesterase und dem Cholintransporter – kein positives Färberesultat für die Diagnose Morbus Hirschsprung vorliegt, was differentialdiagnostisch an ein falsch-negatives Resultat denken lassen könnte.

Ein manchmal schwierig zu interpretierender Befund ist die sog. Transitionszone. Hierbei handelt es sich um den Darmabschnitt proximal der aganglionären Zone, in dem die Ganglien des Plexus myentericus noch irregulär verteilt sind, was sich negativ auf die Peristaltik dieses Darmabschnitts auswirken kann. Die Transitionszone kann sehr variabel sein, in der Literatur werden Längen zwischen 3 und > 20 cm angegeben [9]. Die Beurteilung der Transitionszone ist eine wichtige Aufgabe im Rahmen der Schnellschnittuntersuchung, um die Länge des im Rahmen der Durchzugsoperation Kolonsegments zu bestimmen. Anstelle der oft verwendeten klassischen HE-Färbung wenden wir die en-

zymhistochemische Färbung mit der Laktathydrogenase an, mit der die Ganglien des Plexus myentericus deutlich einfacher zu identifizieren sind. Diese Färbereaktion dauert ca. 15 min und kann entsprechend bei der Operationsplanung berücksichtigt werden. Zudem hat sich die Aufarbeitung der Hirschsprung-Resektate in der „Swiss-roll-Technik“ bewährt, bei der die Präparate im unfixierten Zustand aufgerollt und entsprechend sowohl als Kryoblock als auch als formalinfixiertes Präparat untersucht werden können. Entsprechende Anleitungen hierzu findet sich auf der Internetseite www.hirschsprung.ch.

Ultrakurzer Morbus Hirschsprung/ Sphinkterachalasie

Eine Sonderform des Morbus Hirschsprung ist eine aganglionäre Zone mit einer Länge von < 3 cm bzw. einer nur den analen Sphinkterapparat betreffende Aganglionose. In diesem Fall lassen sich in Biopsien aus diesem Bereich keine Ganglien darstellen, jedoch finden sich in den distalsten Zentimetern des Rektums insbesondere im Plexus submucosus nur sehr wenige bis keine Ganglien, was die Diagnose erschwert. Hilfreich in diesen Fällen ist das Färbemuster der Acetylcholinesterase, das vermehrte cholinerge Fasern in der Lamina muscularis mucosae und nicht in der Lamina propria der Tunica mucosa zeigt [18]. Daneben finden sich auch hypertrophe Nervenfaserbündel in der Tela submucosa.

Das Krankheitsbild der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion

Die chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO) ist definiert als gastrointestinale Motilitätsstörung mit rezidivierender und sich teils deutlich agravierender Symptomatik ohne anatomisch fassbares Korrelat einer Obstruktion (Tumor, Invagination, Brüde etc.; [6]). Bei Kindern wird teils auch das Akronym PIPO (pädiatrische intestinale Pseudoobstruktion) verwendet.

Die Ursachen der CIPO sind vielfältig und reichen von klar genetisch definierter Erkrankungen zu primär morphologisch definierten bis hin zu „sekundären“ Formen, die z.B. mit einer Grunderkrankung oder einer Medikamenteneinnahme assoziiert sind. Für eine Übersicht zur komplexen Ätiologie der CIPO/PIPO verweise ich auf entsprechende Literatur [3, 7, 26].

Wie eingangs erwähnt, kann sich ein Morbus Hirschsprung insbesondere mit einem kurzen bis sehr kurzen aganglionären Segment nicht mit den klassischen Zeichen des Mekoniumileus bereits im Neugeborenenalter manifestieren. Viele Kinder zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Obstipationssymptomatik im Entwicklungsverlauf, sodass der Morbus Hirschsprung auch bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters eine Differentialdiagnose der CIPO darstellen kann.

Im Folgenden möchte ich auf einige weitere Differentialdiagnosen der CIPO/PIPO eingehen, bei denen die histopathologische Begutachtung eine Rolle spielt.

Voraussetzungen für die histopathologische Diagnostik bei der Frage nach Ursachen einer chronischen Obstipation jenseits des Morbus Hirschsprung

Vorausschicken möchte ich noch einige Bemerkungen zur Auswahl des eingesandten Materials: die meisten Pathologien der CIPO spielen sich in der Tunica muscularis propria ab, Schleimhautbiopsien, auch wenn sie Tela submucosa enthalten, sind somit für diese Fragestellungen ungeeignet. Wenn möglich, sollten eine oder mehrere Kolonvollwandbiopsien mit allen 4 Schichten der Kolonwand gewonnen werden und falls sich klinisch auch eine Beteiligung des Dünndarms zeigt, sollte auch dieser biopsiert werden [26, 28]. Die zentralisierte Aufarbeitung der Proben in entsprechend befähigten Zentren wird empfohlen [26]. Aufgrund der anatomisch bedingten strukturellen Wandveränderungen des Ileozökalpols sind dieser und auch die Appendix vermiformis für die Fragestellung einer CIPO nicht oder nur eingeschränkt verwertbar. Die Vollwandbiopsie stellt natürlich einen deutlich größeren Eingriff als die klassischen Rektumsaugbiopsien bei der Frage nach einem Morbus Hirschsprung dar, es gibt hierzu jedoch aus der Sicht der morphologischen Beurteilung keine Alternative [27].

Hypoganglionose

Eine Verminderung der Nervenzellen des Plexus myentericus kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten [4]. Klassisch ist ihr Auftreten im Rahmen der Transitionszone des Morbus Hirschsprung, auch kongenitale Hypoganglionose genannt. Selten tritt diese auch ohne eigentliche aganglionäre Zone auf. Erfolgt eine Resektion noch in dieser Zone, die eine Länge zwischen 3 und 20 cm haben kann, kann es nach der Operation zu einer insuffizienten Peristaltik und einer Persistenz der Obstipationssympomatik kommen, die Suche nach dem Ende der Transitionszone ist auch die Rationale für die Schnellschnittdiagnostik im Rahmen der Hirschsprungresektion. Gemäß morphometrischen Studien an Gefrierschnitten ist sowohl die Anzahl an Nervenzellen pro Ganglion (6 ± 1 vs. 15 ± 4) als auch der Abstand zwischen den Ganglien (420 vs. 170 μm) signifikant unterschiedlich [20].

Bei Erwachsenen findet sich meist die Form der „atrophischen Hypoganglionose“, auch diese ist entsprechend definiert durch eine Reduktion der Nervenzellen bezogen auf 100 mm Kolonlänge (513 ± 291 vs. 1267 ± 274) und die Anzahl der Nervenzellen pro Ganglion (2 ± 1 vs. 4 ± 1 ; [20]; s. **Abb. 2a**). Typischerweise zeigt sich auch eine sehr irreguläre Verteilung der Ganglien des Plexus myentericus, was den Verdacht auf eine Hypoganglionose erlaubt. Die atrophische Hypoganglionose ist an sich eher als Sekundärphänomen der chronischen Obstipation anzusehen, Ursache kann z.B. eine lymphozytäre Ganglionitis oder auch ischämische Veränderungen aufgrund anderer Ursachen einer CIPO sein.

Intestinale neuronale Dysplasie

Seit ihrer Erstbeschreibung durch Prof. Meier-Ruge 1971 ist die intestinale neuronale Dysplasie ein kontroverses Thema mit Befürwortern und klaren Gegnern, die diese Entität an sich in Frage stellen [12]. Nach dem Erstbeschreiber gibt es zwei an sich vollständig pathogenetisch unterschiedliche Arten der intestinalen neuronalen Dysplasie.

Beim sehr seltenen Typ A handelt es sich um ein Defizit der sympathischen Inner-

ierung des Darms. Die betroffenen Kinder präsentieren sich bereits kurz nach der Geburt mit abdominalen Beschwerden, Diarröh und Meläna. Histologisch zeigt sich das Bild einer nekrotisierenden Enterokolitis mit gesteigerten parasympathischen Nervenfasern.

Der Typ B wird definiert durch „Riesenganglien“ (Ganglien mit > 7 Nervenzellen) des Plexus submucosus, diese müssen $> 20\%$ aller Ganglien der Rektumschleimhautbiopsie ausmachen ([19]; **Abb. 2b**). Diese Definition beruht auf 20 μm dicken LDH-Gefrierschnitten und dem Untersuchen von mindestens 30 Serienschnitten [19]. Die intestinale neuronale Dysplasie Typ B kann im Bereich der Transitionszone eines Morbus Hirschsprung oder auch isoliert ohne begleitende aganglionäre Zone vorkommen. Letztendlich handelt es sich hierbei um eine Unreife des enterischen Nervensystems, in den meisten Fällen sollte es zu einer Ausreifung des Nervensystems mit Reduktion der Symptomatik kommen, Riesenganglien sollten jedoch immer auch als Indikatorläsion einer weiter distal gelegenen Aganglionose im Befundbericht diskutiert werden.

Auch zum Gebiet der neuronalen Dysplasie im weiteren Sinn zählt die Ganglioneuromatose. Hier sieht man zahlreiche Riesenganglien mit bis zu 30 Nervenzellen und eine deutliche Hyperplasie des submukosalen Nervenplexus. Die Ganglioneuromatose kann eine Indikatorläsion für verschiedene genetische Erkrankungen sein (multiple neuroendokrine Neoplasie 2B [MEN2B], Neurofibromatose 1, Cowden-Syndrom; [14]).

Lymphozytäre und eosinophile Ganglionitis

Die lymphozytäre Ganglionitis ist gemäß der London-Klassifikation schon durch den Nachweis eines Lymphozyten in einem Ganglion des Plexus myentericus definiert ([13]; **Abb. 2c**). Zur besseren Beurteilung benutze ich hier eine immunhistochemische Doppelfärbung (MAP2-CD8), um dies nachweisen zu können, da teils der lichtmikroskopische Eindruck unklar sein kann (Fehlinterpretation glialer Zellen in den Ganglien). Die Ätiopathogenese der lymphozytären Ganglionitis ist noch nicht ganz geklärt, in erster Linie handelt es

sich hierbei um eine Autoimmunerkrankung mit langsamer Progredienz. In größeren Fallserien an erwachsenen CIPO-Patienten konnte in einem Teil der Fälle eine entsprechende Ganglionitis nachgewiesen werden [24]. Bei diesen Patienten konnte die ebenfalls nachgewiesene Hypoganglionose so pathogenetisch erklärt werden.

Neben der lymphozytären Ganglionitis existieren auch Fallberichte über eine eosinophilen-dominierte Ganglionitis ([25]; s. **Abb. 2d**), selten ist auch ein kombiniertes Auftreten dieser Befunde beschrieben [22].

Leiomyositis

Ein sehr selten anzutreffendes Krankheitsbild ist die Leiomyositis mit Befall der Tunica muscularis propria des Darms [8]. Die Patient:innen stellen sich oft mit akutem Abdomen bzw. Ileussymptomatik vor, teils kommt es auch zur Perforation des Darms. Histologisch zeigt sich ein dichtes T-Zell-dominantes Entzündungsinfiltrat mit Punctum maximum in der glatten Muskulatur der Tunica muscularis propria, teils sieht man bereits einen Untergang der glatten Muskelzellen (s. **Abb. 2e**). Eine in dieser Konstellation auftretende Ganglionitis ist in erster Linie als sekundär anzusehen (Übergreifen des Entzündungsinfiltrats von der glatten Muskulatur auf die Plexusloge). Ätiopathogenetisch kommt in vielen Fällen ein Virusinfekt als Auslöser der Entzündung durch entsprechende Kreuzreaktionen in Frage, klassisch hierfür sind Adenovirusinfektionen [1].

Teils kann das Entzündungsinfiltrat auch durch eosinophile Granulozyten dominiert werden, in diesem Fall wird der Terminus der eosinophilen Leiomyositis verwendet.

Myopathien

Auch viszerale Myopathien können eine CIPO-Symptomatik hervorrufen. Oft liegt bei den Patient:innen nicht nur eine Darmsondern auch eine Blasensymptomatik vor. Morphologisch zeigen sich Irregularitäten im Wandaufbau der glatten Muskulatur der Tunica muscularis propria (z.B. Nachweis einer dritten Muskelschicht), in der Literatur sind auch degenerative Atypien oder

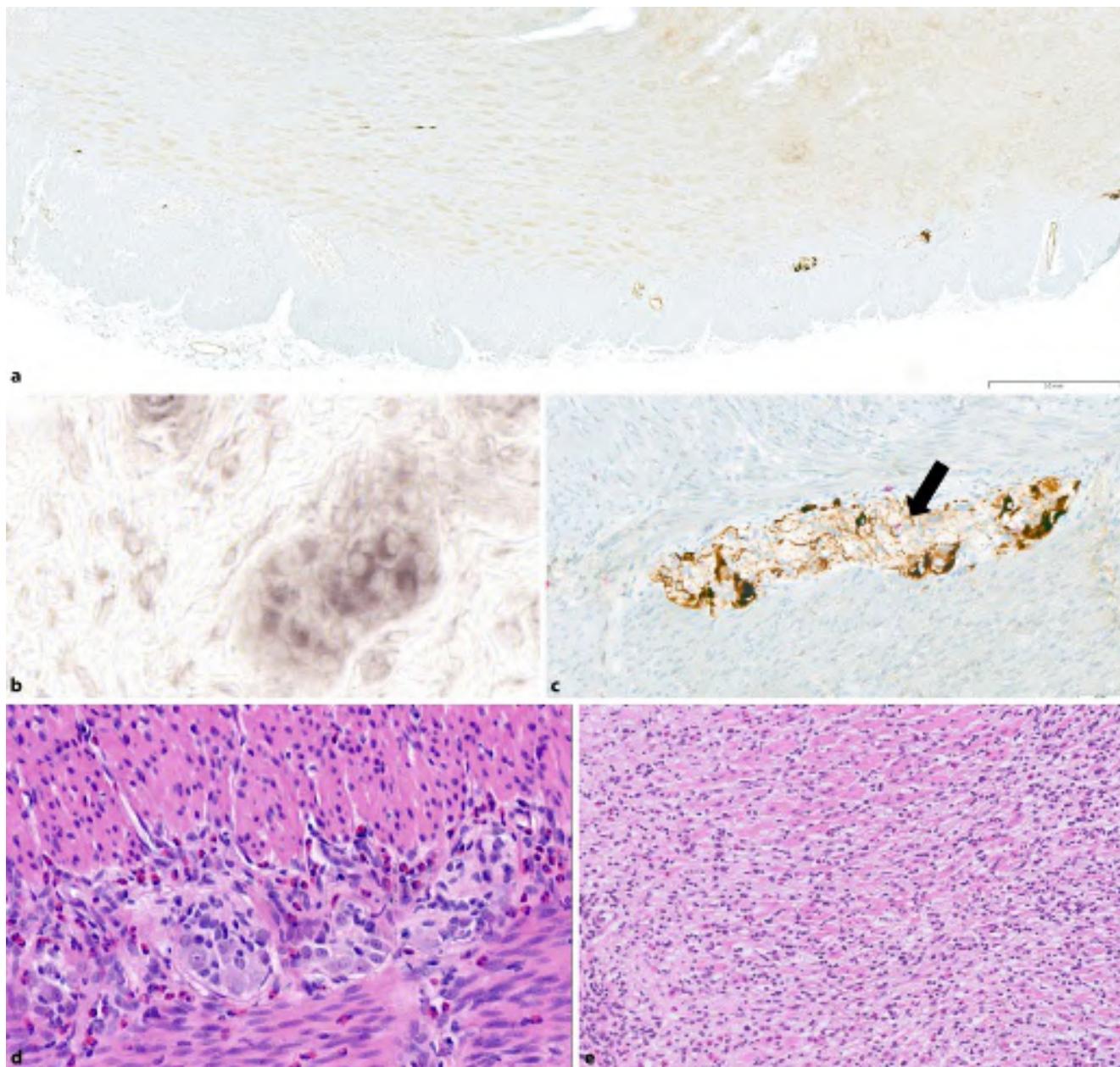


Abb. 2 ▲ Differentialdiagnosen der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion (CIPO): **a** Hypoganglionose: irregular verteilte und nervenzellarme Ganglien des Plexus myentericus (Immunhistochemie für MAP2 und CD8, Vergr. 40×). **b** Intestinale neuronale Dysplasie Typ B mit Nachweis von Riesenganglien (Enzymhistochemie für LDH, Vergr. 400×). **c** Lymphozytäre Ganglionitis: in der immunhistochemischen Doppelfärbung für MAP2 (Nervenzellen) und CD8 (zytotoxische T-Zellen) lässt sich die lymphozytäre Ganglionitis belegen (Pfeil; Immunhistochemie, Vergr. 200×). **d** Eosinophile Ganglionitis: Diese Diagnose lässt sich bereits HE-morphologisch sichern (HE [Hämatoxilin-Eosin], Vergr. 200×). **e** Leiomyositis mit Nachweis eines dichten lymphozytären Infiltrats in der Darmmuskulatur, es zeigt sich bereits ein beginnender Verlust glatter Muskelzellen (HE, Vergr. 100×)

inrazytoplasmatische Einschlüsse der glatten Muskelzellen beschrieben [10]. Mittlerweile sind verschiedene Genmutationen bei diesen Patienten beschrieben (z. B. *FLNA*, *ACTG2*), sodass bei Patienten mit dem histologischen Nachweis der beschriebenen Veränderungen eine genetische Beratung empfohlen werden sollte. Auch Mito-

chondriopathien können die Ursache für diese Leiomyopathien sein.

Desmose

Die Desmose ist definiert durch pathologische Veränderungen des kollagenfaserigen Stützgerüsts der Tunica muscularis

propria. Dadurch kommt es zu Störungen in der Koordination der Darmperistaltik und somit zu Obstipationsbeschwerden [17].

Morphologisch am auffallendsten ist ein Verlust der bindegewebigen Plexuslage des Plexus myentericus, der gut in einer Picro-Siriusrotfärbung darstellbar ist.

Das Hauptproblem bei der Beurteilung der Frage nach einer Desmose ist es, festzustellen, ob es sich bei der Desmose um primäre oder sekundäre Veränderungen (im Sinne einer „Vernarbung“ der Darmwand handelt). Der Nachweis eines normal konfigurierten Plexus myentericus legt eine primäre Desmose nahe, falls sich eine deutliche Hypoganglionose oder auch eine Ganglionitis findet, ist eher von einer sekundären Desmose auszugehen [21].

Fazit für die Praxis

- Die Untersuchung von Rektumstufenbiopsien ist der Goldstandard für die Hirschsprung-Diagnostik.
- Neben der Enzymhistochemie kann auch mittels der Immunhistochemie sowohl das Fehlen von Ganglien als auch der Nachweis einer Überaktivierung des Parasympathikus nachgewiesen werden.
- Neben dem Morbus Hirschsprung existieren zahlreiche weitere Krankheitsbilder mit Obstipationssymptomatik, die durch entsprechende Biopsien einer klaren Diagnose zugeordnet werden können, hierzu sind jedoch meist Vollwandbiopsien notwendig, da sich die Pathologie überwiegend in der Tunica muscularis propria findet.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Thomas Menter

Konsiliardienst intestinale Motilitätsstörungen, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstraße 40, 4031 Basel, Schweiz
Thomas.Menter@usb.ch

Danksagung. Ich danke Frau Prof. Dr. med. Elisabeth Bruder für zahlreiche hilfreiche Diskussionen und das Gegenlesen des Manuskripts sowie den stets engagierten Mitarbeiterinnen unseres Kryolabors.

Funding. Open access funding provided by University of Basel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Menter gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Aftzoglou M et al (2024) Time is Gut. Approaching Intestinal Leiomyositis: Case Presentation and Literature Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 27(4):197–205
- Bachmann L et al (2015) Immunohistochemical panel for the diagnosis of Hirschsprung's disease using antibodies to MAP2, calretinin, GLUT1 and S100. *Histopathology* 66(6):824–835
- Basilisco G, Marchi M, Coletta M (2024) Chronic intestinal pseudo-obstruction in adults: A practical guide to identify patient subgroups that are suitable for more specific treatments. *Neurogastroenterol Motil* 36(1):e14715
- Bruder E, Meier-Ruge WA (2007) Hypoganglionosis as a cause of chronic constipation. *Pathologie* 28(2):131–136
- Claxton HL, Lounis SA, Stanton M, Hall NJ, Aldeiri B (2025) The Diagnostic Value of Immunohistochemistry Markers in Hirschsprung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Surg* 60(2):162010
- De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, Corinaldesi R, Stanghellini V (2011) Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 40(4):787–807
- Di Nardo G et al (2017) Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil* 29(1)
- Haas S, Bindl L, Fischer HP (2005) Autoimmune enteric leiomyositis: a rare cause of chronic intestinal pseudo-obstruction with specific morphological features. *Hum Pathol* 36(5):576–580
- Kapur RP (2016) Histology of the Transition Zone in Hirschsprung Disease. *Am J Surg Pathol* 40(12):1637–1646
- Kapur RP (2025) Surgical Pathology of Primary Intestinal Myopathy. *Arch Pathol Lab Med* Jun 27.
- Kapur RP, Raess PW, Hwang S, Winter C (2017) Choline Transporter Immunohistochemistry: An Effective Substitute for Acetylcholinesterase Histochemistry to Diagnose Hirschsprung Disease With Formalin-fixed Paraffin-embedded Rectal Biopsies. *Pediatr Dev Pathol* 20(4):308–320
- Kapur RP, Reyes-Mugica M (2019) Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: An Updated Review of a Problematic Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 143(2):235–243
- Knowles CH et al (2010) The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut* 59(7):882–887
- Mauro A et al (2021) Isolated intestinal Ganglioneuromatosis: case report and literature review. *Ital J Pediatr* 47(1):80
- Meier-Ruge W, Bruder E (2012) Histopathology of Chronic Constipation. *S. Karger AG, Basel*
- Meier-Ruge W et al (1972) Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 7(1):11–17
- Meier-Ruge WA (1998) Desmosis of the colon: a working hypothesis of primary chronic constipation. *Eur J Pediatr Surg* 8(5):299–303
- Meier-Ruge WA et al (2004) Diagnosis and therapy of ultrashort Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 14(6):392–397
- Meier-Ruge WA, Bruder E, Kapur RP (2006) Intestinal neuronal dysplasia type B: one giant ganglion is not good enough. *Pediatr Dev Pathol* 9(6):444–452
- Meier-Ruge WA et al (1999) A correlative morphometric and clinical investigation of hypoganglionosis of the colon in children. *Eur J Pediatr Surg* 9(2):67–74
- Meier-Ruge WA, Müller-Lobeck H, Stoss F, Bruder E (2006) The pathogenesis of idiopathic megacolon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18(11):1209–1215
- Mitra S, Ayyanar P, Purkait S, Mishra SS, Mishra TS (2021) Clinical and Histopathological Spectrum of Adult Gastrointestinal Inflammatory Neuropathy. *Int J Surg Pathol* 29(3):246–256
- Niesler B, Kuerten S, Demir IE, Schafer KH (2021) Disorders of the enteric nervous system—a holistic view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18(6):393–410
- Rais R, Chai J, Blaney E, Liu TC (2020) Unexpected High Prevalence of Lymphocytic Infiltrates in Myenteric Ganglia in Intestinal Inertia. *Am J Surg Pathol* 44(8):1137–1142
- Schappi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ (2003) Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut* 52(5):752–755
- Thapar N et al (2018) Paediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Evidence and Consensus-based Recommendations From an ESPGHAN-Led Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66(6):991–1019
- Turcotte MC, Faure C (2022) Pediatric Intestinal Pseudo-Obstruction: Progress and Challenges. *Front Pediatr* 10:837462
- Valli PV, Pohl D, Fried M, Caduff R, Bauerfeind P (2018) Diagnostic use of endoscopic full-thickness wall resection (eFTR)—a novel minimally invasive technique for colonic tissue sampling in patients with severe gastrointestinal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 30(1)

Abstract

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Histopathological diagnosis of intestinal motility disorders: Hirschsprung disease and differential diagnoses

Hirschsprung disease/aganglionosis of the colon is the most common form of intestinal motility disorder, especially in children. In this review article, which was presented at the specialist meeting of the German Paediatric Pathology Working Group, insight into the histopathological diagnosis of Hirschsprung's disease, including the technical approach to biopsies, will be provided. In addition, differential diagnoses of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO), which can be identified with the help of histopathological diagnostics, are presented. These include—among others—hypoganglionosis, intestinal neuronal dysplasia, ganglionitis, and leiomyositis.

Keywords

Aganglionosis · Chronic intestinal pseudo-obstruction · Ganglionitis · Leiomyositis · Enzyme histochemistry

Koloniales Unrecht aufarbeiten – Provenienzforschung zur historischen „Schädelssammlung“ der Universität Leipzig (Deutschland)

Ulrike Lötzsch · Isabelle Reimann

Institut für Anatomie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

Zusammenfassung

Eine seit Jahren zunehmende Zahl von Museen und wissenschaftlichen Einrichtungen übernehmen Verantwortung für ihre Vergangenheit, indem sie Provenienzforschung in ihren Sammlungen initiieren und sich mit den dabei aufgedeckten Unrechtskontexten auseinandersetzen. Der Beitrag stellt ein Projekt am Institut für Anatomie in Leipzig vor, in welchem zu den Provenienzen von mehr als 600 menschlichen Schädeln und Köpfen aus kolonialen Zusammenhängen geforscht wird. Diese „ancestral remains“ – Überreste von Vorfahren – sind Teil einer historischen „Schädelssammlung“ der Universität, die langfristig aufgelöst werden soll. Die Autorinnen geben Einblicke in ihre Vorgehensweise bei der Einbindung der heutigen Herkunftsländer und Communities und berichten beispielhaft über erste Forschungsergebnisse. Sie betreffen die Sammlungsgeschichte, die verstorbenen Individuen, die Sammler und ihre Netzwerke sowie die Umstände der Beschaffung von „ancestral remains“. Abschließend werden Repatriierungen als ein Ziel der Provenienzforschung sowie die damit verbundenen Herausforderungen thematisiert.

Schlüsselwörter

Anthropologie · Menschliche Überreste · Kolonialismus · Wissenschaftsgeschichte · Repatriierung

Das Institut für Anatomie der Universität Leipzig beherbergt eine historische „Schädelssammlung“ aus dem 19. Jahrhundert. Sie umfasst heute rund 1200 menschliche Schädel und mumifizierte Köpfe sowie einige Gipsabgüsse und Totenmasken. Die Menschen, deren Köpfe und Körperteile für diese Sammlungen genommen wurden, stammten aus der ganzen Welt und ganz überwiegend aus nichteuropäischen Ländern. Um daran zu erinnern, dass diese Menschen Familien hatten und als Vorfahren teils noch heute eine wichtige Rolle im Leben anderer spielen, sprechen wir im Folgenden von „ancestral remains“.

Das Projekt

Mit seinem Lehrstuhl für Anatomie übernahm Prof. Dr. Martin Gericke im November 2021 auch die Zuständigkeit für die „Schädelssammlung“. Zu dieser Zeit hatten Studierende sich mit der Forderung nach Aufarbeitung an die Institutsleitung gewandt und mit einer ersten Sichtung begonnen. Aus der Überzeugung heraus, dass die „ancestral remains“ aus kolonialen Kontexten nicht nach Leipzig gehören, sondern in ihre jeweilige Heimat und zu ihren Nachfahren zurückkehren sollten, entschied sich Gericke dafür, die Sammlung nach Möglichkeit schrittweise aufzulösen. Da zuverlässige Informationen für die Kontaktaufnahmen zu den Herkunfts-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ländern und Communities sowie für mögliche Rückgaben in den meisten Fällen nicht vorlagen, waren zunächst die Provenienzen zu erforschen. Provenienzforschung fragt nach der Herkunft und Geschichte von Kulturgütern und Sammlungsbeständen und ist eine zentrale Aufgabe von Museen und wissenschaftlichen Einrichtungen. Die Rekonstruktion von Objektbiografien stützt sich dabei wesentlich auf die Erforschung der Geschichte von Institutionen, Sammlungen, beteiligten Personen und Händlernetzwerken. Geht es um „ancestral remains“ wie in unserem Fall, so werden im Sinne einer Rehumanisierung nach Möglichkeit zusätzlich Informationen über die Verstorbenen und ihre Lebensumstände ermittelt. Beim *Deutschen Zentrum Kulturgutverluste* wurde ein zweijähriges Forschungsprojekt für alle „ancestral remains“ aus afrikanischen sowie mittel- und südamerikanischen Ländern beantragt und von diesem zum August 2024 bewilligt.¹ Auf je einer halben Stelle recherchieren Isabelle Reimann und Dr. Ulrike Lötzsch zu den verschiedenen kolonialen Kontexten, den Individualschicksalen, Sammlerbiografien und -netzwerken, zur Genese der ursprünglichen Sammlungen, den beteiligten Institutionen sowie zum weiteren Schicksal der „ancestral remains“ in Europa und ihrer Nutzung. Die Institutsmitarbeiterin Janine Fröba begutachtet die „ancestral remains“ behutsam und ohne invasive Methoden, um sie auf Übereinstimmung mit den Katalogeinträgen zu überprüfen. Projektleiter Martin Gericke sowie seine Assistentin Mandy Wagner koordinieren und unterstützen die Provenienzforschung und insbesondere die Kontaktaufnahmen mit Herkunftsländern und -gemeinschaften neben ihrer eigentlichen Tätigkeit am Institut.

¹ Seit 2015 unterstützt das Deutsche Zentrum Kulturgutverluste im Auftrag des Bundes und der Länder die Provenienzforschung in Deutschland strukturell und finanziell. Seit 2018 gilt dies auch für Projekte über koloniale Kontexte. Nähere Informationen unter <https://kulturgutverluste.de/>. Das Zentrum unterstützte die Antragsstellung durch eine sehr hilfreiche Beratung.

Zusammenarbeit mit Herkunfts ländern und Communities

Ein Schwerpunkt liegt auf der möglichst frühzeitigen Information der Regierungen oder zuständigen Stellen in den ermittelten heutigen Herkunftsländern und der vermuteten Herkunftscommunities. Vor einer Kontaktaufnahme werden alle über die betreffenden „ancestral remains“ vorliegenden Informationen sowie erste Rechercheergebnisse über die Umstände der Aneignung und die daran beteiligten Personen zusammengestellt, wobei die oft gewaltvolle, diskriminierende und objektifizierende Sprache historischer Quellen nach Möglichkeit nicht reproduziert wird. Auf der Grundlage dieser ersten Informationen bemühen wir uns um Forschungskooperationen mit Wissensträgerinnen und Wissensträgern aus den Ländern und Communities, um die übliche einseitige Bearbeitung der Geschichte aus der Perspektive der ehemaligen Kolonisatoren aufzubrechen und wenigstens teilweise zu erweitern. Besteht in den Communities der Wunsch nach Trauerarbeit, ist ein Besuch bei den Ahnen möglich, wie im November 2024 durch eine Delegation der Nama im Leipziger Institut für Anatomie. Die wissenschaftliche Zusammenarbeit umfasst in unserem Projekt den fachlichen Austausch und Beratungsgespräche ebenso wie die Vergabe konkreter Forschungsaufträge gegen Honorar. Voraussetzung für den notwendigen transparenten Umgang mit allen uns vorliegenden und ermittelten Informationen ist eine kritische Auseinandersetzung mit der Vergangenheit der eigenen Institution. Es ist wichtig anzuerkennen, dass die „ancestral remains“ in der „Schädelsammlung“ für eine pseudowissenschaftliche „Rassenforschung“ missbraucht wurden, die gezielt gegen die Interessen der betroffenen Menschen und ihrer Gemeinschaften gerichtet war. Der wissenschaftliche Rassismus legitimierte den damaligen kolonialen Expansionismus, ebnete den Weg für den folgenreichen Spätimperialismus und wirkt gesellschaftspolitisch bis heute nach.

Die Genese der Sammlung und ihre Nutzung

Die historische Leipziger „Schädelssammlung“ vereint 3 ursprünglich private medizinisch-anthropologische Forschungssammlungen.² Zuerst vermachte der Arzt Carl Gustav Carus (1789–1869) im Jahr 1869 dem Zoologischen Institut der Universität etwa 200 menschliche Schädel, Gipsabgüsse und Totenmasken, die in das Zoologisch-zootomische Museum am Augustusplatz aufgenommen wurden. Carus, ein humanistischer Universalgelehrter, setzte die Höherwertigkeit von Europäern grundsätzlich voraus, da er sie für allein kulturtragende „Tagvölker“ hielt, während er andere Menschengruppen zu kaum oder gar nicht kulturfähigen „Dämmerungsvölkern“ und „Nachtvölkern“ abwertete.³ Mit seiner Sammlung wollte er u.a. zeigen, dass sich die von ihm konstruierten Unterschiede auch morphologisch manifestierten.

Im Jahr 1901 stiftete der Anthropologe Emil Ludwig Schmidt (1837–1906) der Philosophischen Fakultät etwa 1300 menschliche Schädel und mumifizierte Köpfe, die bereits ab 1885 im Anatomischen Institut aufgestellt waren, dann aber mit der Carus-Sammlung zusammengeführt wurden. Schmidt war ein früher Vertreter der physicalen Anthropologie, der menschliche Schädel als vermeintlich objektive Träger anthropologischer Information sammelte und vermaß, um Unterschiede zwischen Menschengruppen empirisch zu klassifizieren. Seine streng wissenschaftlichen Methoden, die er 1888 in einem Handbuch veröffentlichte [3], verliehen noch der voreingenommenen rassistischen und diskriminierenden Interpretation der Ergebnisse den Anschein von wissenschaftlichen Beweisen.

Durch das Vermächtnis des Psychologen Paul Julius Möbius (1853–1907) kamen schließlich im Jahr 1907 etwa 40 weitere Schädel, Gipsabgüsse und Büsten sowie zahlreiche Tierschädel zur „Schädelssammlung“ hinzu. Da sich hier bisher keine kolonialen Kontexte erkennen lassen, steht die Möbius-Sammlung zwar nicht im Fo-

² Siehe auch [1].

³ Zur Einordnung von Carus in die Genealogie des wissenschaftlichen Rassismus siehe [2].

kus, doch ist sie wegen Möbius' Forschung über „Degeneration“ gerade im Hinblick auf die Zeit des Nationalsozialismus keineswegs unproblematisch.

Die „Schädelsammlung“ war innerhalb der Universität an verschiedenen Standorten untergebracht, bevor sie 1930 an das Ethnographisch-anthropologische Institut kam. Direktor Otto Reche (1879–1966) wollte sein Institut zu einem Zentrum der sogenannten „Rassenforschung“ entwickeln und dies durch einen Rückbezug auf die Anthropologie Emil Schmidts und die „Schädelsammlung“ legitimieren. Unter Verwendung der „ancestral remains“ richtete er für die Öffentlichkeit eine sogenannte „Rassenkundliche Ausstellung“ gemäß der nationalsozialistischen Ideologie ein. Nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs wurde die durch Verluste und Abgaben reduzierte „Schädelsammlung“ wieder am Institut für Anatomie zusammengeführt. Den bisherigen Erkenntnissen zufolge blieb sie danach weitgehend unbeachtet, bis durch die Initiative der Studierenden im Jahr 2021 die Aufarbeitung begann.

Die Herkunft der „ancestral remains“ und die Informationslage

Das aktuelle Projekt umfasst „ancestral remains“ von mehr als 600 Menschen aus Afrika sowie aus Mittel- und Südamerika. Die ermittelten heutigen Herkunftsländer sind Algerien, Ägypten, Sudan, Guinea, Ghana, Benin, Südafrika und die Kongo-Region, außerdem Peru, Chile, Kolumbien und Mexiko. Teils sind aber auch keine oder keine eindeutigen geografischen oder ethnischen Angaben überliefert, weshalb sich die Herkunft einiger „ancestral remains“ auch durch intensive Forschung nicht bestimmen lassen wird. Auf invasive Methoden wie die Probenentnahme zur DNA-Analyse wird im Projekt aus Rücksicht auf mögliche Vorbehalte der Communities verzichtet. Allerdings sind wir, verglichen mit anderen Sammlungen, in der günstigen Lage, dass Emil Schmidt als Verfechter einer gewissenhaften wissenschaftlichen Dokumentation viele ihm zugängliche Informationen über die einzelnen „ancestral remains“ notiert und 1887 in einem gedruckten Katalog veröffentlicht hat [4]. Dies umfasst eine Vermutung über das

biologische Geschlecht, die Wiedergabe vorhandener Aufschriften, eine Angabe zu Herkunftsland oder „Volk“ und schließlich die Nennung des Beschaffers, gefolgt von einer Kurzbeschreibung des Schädels oder Kopfes mit seinen Auffälligkeiten und den in Schmidts Augen eigentlich bedeutsamen Vermessungsergebnissen in Tabellen. In einigen Fällen werden auch die Namen und Einzelheiten zu den Lebens- oder Todesumständen der Individuen mitgeteilt. Die Schädel oder Köpfe von 275 Menschen hatte Schmidt mit der Sammlung des niederländischen Mediziners Jan van der Hoeven (1801–1868) gekauft, zu der ebenfalls ein zeitgenössisches Verzeichnis mit einigen Provenienzangaben in lateinischer Sprache vorliegt [5, 6]. Entsprechend gibt es zahlreiche Anknüpfungspunkte für Recherchen in verschiedene Richtungen, die teils eine rasche und verhältnismäßig belastbare Zuordnung zu bestimmten Kontexten ermöglichen. Diese Informationsdichte erleichtert die Forschung zur „Sammlung Schmidt“ wesentlich verglichen mit der zur „Sammlung Carus“, deren gedruckter Katalog nur spärliche und wenig aussagekräftige Angaben enthält [7].⁴

Die Sammler und ihre Netzwerke

Eine wesentliche Forschungsfrage ist, wer sich die einzelnen „ancestral remains“ vor Ort aneignete und auf welchen Wegen sie nach Europa und in Sammlungen gelangten. „Ancestral remains“ gingen oft durch die Hände mehrerer Personen, von denen einige bedeutsame Akteure für die systematische Beschaffung und Weiterverteilung von „ancestral remains“ in Deutschland und Europa waren. Der wohlhabende Emil Schmidt vermehrte seine Sammlung in der Hauptsache durch umfangreiche Ankäufe und beauftragte sogar den Arzt Friedrich Mook (1844–1880), den er 1874/75 auf einer Ägyptenreise kennengelernt hatte, ganz gezielt mit der Beschaffung hunderter Schädel und Köpfe gegen Bezahlung [9]. Zuvor hatte Schmidt für seine Forschungsvorhaben schon eigen-

händig gut 150 Schädel und mumifizierte Köpfe aus antiken und neuzeitlichen Gräbern in Ägypten geraubt. Weniger bei ihm als vor allem bei Carus und Van der Hoeven wird die Rolle komplexer Netzwerke für den Bezug von „ancestral remains“ sichtbar. Die beiden Mediziner stützten sich auf ihre Verbindungen zu internationalen wissenschaftlichen Fachkollegen.⁵ Darüber hinaus kamen bei Carus verstärkt Kontakte zu adeligen Kreisen zum Tragen, während ein Schwerpunkt in Van der Hoevens Netzwerk auf Militärärzten lag, die durch ihre Tätigkeit oft ungehindert auf die Körper Verstorbener zugreifen konnten. Einige von ihnen waren Buren aus der Kap-Kolonie, die in Leiden bei Van der Hoeven studiert hatten und ihm später Schädel von Menschen aus dem südlichen Afrika zukommen ließen. So verschaffte ihm zum Beispiel sein ehemaliger Student Francis Le Suer Fleck, der um 1821 in der Kap-Kolonie geboren und später dort Sanitäter war, 10 Schädel von Opfern des „7. Grenzkriegs“ gegen die Xhosa 1846/47 [10, 11]. Van der Hoeven versuchte sogar, die niederländische Regierung beim Aufbau seiner Sammlung einzubeziehen, indem er sie darauf hinwies, dass koloniale Kriege und Militäreinsätze sich besonders zur Mitnahme von „ancestral remains“ eignen würden. Daraufhin erhielt er den Schädel eines Führers der Ahanta, welcher im Kolonialkrieg nach der sogenannten Expedition des Generals Vermeer an die Küste des heutigen Ghana 1838 getötet worden war. Indem die Sammler ihre Netzwerke derart ausbauten und aktivierten, konnten sie den Umfang und die Heterogenität ihrer Sammlungen steigern und damit nicht zuletzt ihr eigenes Ansehen.

Die Beschaffungsumstände

Die Umstände, unter denen „ancestral remains“ beschafft wurden, schließen gezielte Wegnahmen von Kampfplätzen, Hinrichtungsstätten, Friedhöfen oder Krankenhäusern ebenso ein wie Zufallsfunde. Oft bezeugen sie koloniale Gewalt, die den frühzeitigen Tod der betreffenden Menschen nach sich zog, insbesondere in kolonialen Kämpfen und Kriegen. Dies

⁴ Die erweiterte Neuauflage von [7] ist 1867 erschienen. Nähere Informationen über einige Provenienzen der Carus-Sammlung konnte unlängst Strunz aus Carus' Briefwechsel gewinnen, siehe [8].

⁵ Für Carus siehe [8].

ist auch eine Erklärung dafür, warum überwiegend „ancestral remains“ von Männern im jungen und mittleren Alter in der „Schädelssammlung“ sind. Erwähnt wurden bereits Kolonialkriege in Südafrika und Ghana. Ein ähnlicher Kontext ist auch der Widerstand gegen die intensivierte Besiedelung Nordalgeriens durch französische Kolonisten ab 1850. Mehrere Menschen verstarben 1851 im Krankenhaus im algerischen Blida, mit deren Schädeln auch die Information nach Leipzig gelangte, sie seien Soldaten der indigenen Fußtruppen von Algier gewesen („soldat aux tirailleurs indigènes d'Alger“). Einer von ihnen soll der Anführer eines gegen Frankreich gerichteten „Aufstands“ („tête d'une insurrection dirigée contre la France“) gewesen sein [4, S. 40f.]. Ein weiteres Beispiel bieten mehrere als „Schwarzer Ashanti-Soldat“ („Aethiopis Militis Ashantee“) bezeichnete Männer, deren Schädel auf der Insel Java weggenommen und nach Deutschland gebracht wurden [4, S. 120f.]. Sie gehörten zu den von den Niederländern zwischen 1831 und 1872 aus der Bevölkerung des heutigen Ghana rekrutierten Männern, die zur Niederschlagung des Widerstands in Indonesien eingesetzt wurden. Während koloniales Unrecht⁶ bei der Aneignung von „ancestral remains“ in Kolonialkriegen offen zutage tritt, erscheint es bei Gebeinen von Menschen, die eines natürlichen Todes gestorben sind, weniger eindeutig. Da jedoch die straffreie Entwendung von Leichnamen aus Krankenhäusern oder Grabraub, Plünderung und Zerstörung von Begräbnisstätten nur durch das koloniale Machtgefälle möglich waren, verstehen wir solche Aktionen ebenfalls als koloniale Unrechtskontexte. Dasselbe gilt für Funde oder Aufsammlungen von „ancestral remains“, wie sie beispielsweise im 19. Jahrhundert während mehrerer Erdbeben bei Arica im heutigen Chile an die Oberfläche gerieten und ohne Genehmigung des Herkunftslandes nach Europa exportiert wurden [4, S. 167].

⁶ Zur Definition kolonialer Kontexte und kolonialen Unrechts siehe z.B. [12].

Die Repatriierung als Ziel

Nicht in allen Fällen können die Ereignisse, in die der Tod einer Person zu stellen ist, rekonstruiert werden und noch seltener ihre Identität oder Details aus ihrem Leben. Je nach Dokumentationslage kann Provenienzforschung jedoch meist belastbare Informationen bereitstellen, um die Herkunftsgebiete und teils auch diejenigen Menschen zu ermitteln, für die das Wissen um den Verbleib der „ancestral remains“ und ein angemessener Umgang mit ihnen wichtig sind. Die Bemühungen am Leipziger Institut für Anatomie zielen darauf ab, Transparenz zu schaffen, Herkunftsänder und Communities zu informieren, Forschungskooperationen aufzubauen und mittelfristig möglichst viele „ancestral remains“ in die (heutigen) Herkunftsänder zu repatriieren. Während dies auf unserer Seite vor allem durch Informationslücken erschwert wird, wirkt sich auf Seiten der heutigen Herkunftsänder teils die politische Situation, etwa die fehlende offizielle Anerkennung indigener Communities, hinderlich aus. Welche Bedeutung die lange verwehrte Heimkehr der Ahnen für diejenigen haben kann, denen eine würdige Bestattung ein Anliegen ist, zeigt sich bei den im Zusammenhang mit Repatriierungen ausgeführten Zeremonien. Im Mai 2025 konnten „ancestral remains“ von 19 meist namentlich bekannten Menschen an die Schwarze Community von New Orleans (Louisiana, USA) repatriert werden. Vor Ort hatte sich ein Komitee gegründet und das Schicksal dieser Afroamerikanerinnen und -amerikaner erforscht, welche 1871/72 in einem Armenhospital in New Orleans verstorben und deren Schädel dann nach Leipzig an Emil Schmidt geschickt worden waren. Die „ancestral remains“ wurden bereits am Flughafen mit Gedenkreden und Musik empfangen, später folgte eine sorgfältig vorbereitete Bestattungszeremonie mit Jazz-Musik, die sich an den historischen Überlieferungen über die Begräbnisse Schwarzer Gefallener des Amerikanischen Bürgerkriegs orientierte. Im Rahmen der Feier vor zahlreichem Publikum wurden die über jedes Individuum recherchierten Informationen vorgetragen und Priesterinnen und Priester vieler verschiedener religiöser und spiritueller Gemeinschaften segneten die Ge-

beine.⁷ Anzumerken ist, dass die Finanzierung der Zeremonie in diesem Fall durch die betroffene Community und engagierte Beteiligte sowie die Stadt New Orleans übernommen werden konnte, während andere Communities dies in der Regel nicht leisten können. Eine finanzielle Beteiligung Deutschlands im Sinne einer Verantwortungsübernahme für koloniales Unrecht und die pseudowissenschaftliche „Rassenforschung“ erscheint hier dringend geboten. Aktuelle Förderprogramme sehen jedoch keinerlei Mittel für Repatriierungen oder Bestattungen vor. Umso notwendiger ist die rasche Einrichtung des vom Auswärtigen Amt und dem Beauftragten der Bundesregierung für Kultur und Medien bereits diskutierten Restitutionsfonds.⁸

Es ist abzusehen, dass sich in unserem zunächst auf 2 Jahre ausgelegten Forschungsprojekt viele Fragen nicht abschließend klären lassen. Umso wichtiger erscheint uns der Beitrag, den es zur Auseinandersetzung und zum reflektierten Umgang mit der eigenen (institutionellen) Vergangenheit leistet.

Korrespondenzadresse

Dr. Ulrike Lötzsch

Institut für Anatomie, Universität Leipzig
Liebigstraße 13, 04103 Leipzig, Deutschland
Ulrike.loetzsch@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Lötzsch und I. Reimann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Geisenhainer K, Preuß D, Hoßfeld U (2009) Physische Anthropologie in Leipzig. In: Deimel C,

⁷ Auf der Website der für die Zeremonie federführenden Dillard University sind umfangreiche Informationen und Mitschnitte der Zeremonie und Pressekonferenz zu finden, siehe [13].

⁸ Ein praxisbasiertes Positionspapier zu einem solchen Restitutionsfonds hat das interdisziplinäre Expert:innen-Netzwerk zum Umgang mit menschlichen Überresten im Juli 2024 veröffentlicht, siehe [14].

Abstract

- Lentz S, Streck B (Hrsg) Auf der Suche nach Vielfalt. Ethnographie und Geographie in Leipzig. Leibnitz-Institut für Länderkunde, Leipzig, S 171-184
2. Strunz S, Lienert M, Bruns F (2025) Romantic racism: A reassessment of Carl Gustav Carus's writings on race and human inequality. *Med Hist* 69:218–233
3. Schmidt E (1888) Anthropologische Methoden. Anleitung zum Beobachten und Sammeln für Laboratorium und Reise. Veit & Comp, Leipzig
4. Schmidt E (1887) Catalog der im Anatomischen Institut der Universität Leipzig aufgestellten Craniologischen Sammlung ... : Nach dem Bestande vom 1. April 1886 zusammengestellt.... <http://dl.ub.uni-freiburg.de/diglit/catalog1887>
5. Van der Hoeven J (1860) Catalogus Craniorum diversarum gentium. E. J. Brill, Lugduni Batavorum <https://archive.org/details/b22323806>
6. Brill E J (Hrsg) (1875) Catalogue de la célèbre collection de crânes provenant de feu Mr. le Prof. J. van der Hoeven, pour être vendue en bloc au plus offrant. E. J. Brill, Lugduni Batavorum
7. Carus C (1863) Verzeichniss der cranioskopischen und chirognomischen Sammlung des geheimen Rath. Dr. C. G. Carus. E. Blochmann und Sohn Dresden <https://www.digitale-sammlungen.de/de/view/bsb10255598?page=,1>
8. Strunz S (2025) Anthropology from the Margins: The Craniological Network of Carl Gustav Carus. *N.T.M.* 33:285–313 <https://doi.org/10.1007/s00048-025-00423-7>
9. Germer R (2023) „Ich weiß es besser...“ Der Forscher Friedrich Mook (1844–1880). *Göttinger Miszellen, Occasional Studies* 8:114
10. Van der Hoeven J (1860) Catalogus Craniorum diversariumgentium. E.J. Brill, Lugduni Batavorum, S 3
11. Moshenska G (2023) Personal and professional connections in early nineteenth-century Egyptology: The letters of Conrad Leemans to Tomas Pettigrew. In: Lewis C, Moshenska G (Ed.) *Life-writing in the History of Archaeology*. UCL Press, London, S 291
12. Deutscher Museumsbund (2021) Leitfaden zum Umgang mit Sammlungsgut aus kolonialen Kontexten. Deutscher Museumsbund, Berlin <https://www.museumsbund.de/publikationen/leitfaden-zum-umgang-mit-sammlungsgut-aus-kolonialen-kontexten/>
13. <https://www.dillard.edu/about/history-traditions/honoring-the-nineteen/>
14. <https://kulturgutverluste.de/meldungen/stellungnahme-zum-restitutionsfonds-fuer-menschliche-ueberreste>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Addressing colonial injustice—provenance research on the historical skull collection at Leipzig University (Germany)

For years, a growing number of museums and scientific institutions have been taking responsibility for their past by initiating provenance research in their collections and addressing the contexts of injustice uncovered in the process. This article presents a project at the Institute of Anatomy in Leipzig, which is examining the provenance of more than 600 human skulls and heads from colonial contexts. These ancestral remains are part of a historical skull collection at the university, which is to be dissolved in the long term. The authors provide insights into their approach to involving today's countries and communities of origin and report on initial research findings. These relate to the history of the collection, the deceased individuals, the collectors and their networks, and the circumstances surrounding the acquisition of ancestral remains. Finally, repatriation as a goal of provenance research and the challenges associated with it are discussed.

Keywords

Anthropology · Human remains · History of Science · Colonialism · Repatriation

Role of human papillomavirus status in the classification, diagnosis, and prognosis of malignant cervical epithelial tumors and precursor lesions

Simona Stolnicu 

Department of Pathology, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology "George E Palade" of Targu Mures, Targu Mures, Romania

Abstract

Cervical cancer ranks as the fourth most common malignant tumor in the female genital tract. Despite numerous efforts to reduce both the incidence and mortality in recent decades, it is still considered a major health issue worldwide. Previous classifications and diagnostic criteria relied on morphologic features only, lacking clinical and/or pathogenetic correlations. The present review focuses on some new developments regarding the significant role of human papillomavirus (HPV) status for the diagnosis, classification, and prognosis of the most frequent malignant cervical epithelial tumors (squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma) and their precursor lesions. The current World Health Organization (WHO) 2020 classification and morphologic criteria proposed by the International Endocervical Classification and Criteria (IECC) in 2018 are detailed. Ancillary studies to help the differential diagnosis are presented, including the critical role of p16, HPV test, and, more recently, p53. Although the management of HPV-associated and HPV-independent cervical cancer is similar at present according to current international guidelines, recent studies have highlighted the significance of HPV status for determining patient survival and response to treatment. As a consequence, personalized management approaches based on these factors could enhance treatment outcomes. Future national screening programs should integrate the information on recently described HPV-independent squamous and glandular precursor lesions.

Keywords

Cervical cancer · Precursors · Human papillomavirus infection · Classification · Diagnosis

This review provides an overview of recent updates on the role of human papillomavirus (HPV) infection for the classification and diagnosis of cervical squamous cell carcinoma, endocervical adenocarcinoma, and their precursor lesions as well as discussing ancillary studies to help in the differential diagnosis. Additionally, the review will shed light on the role of HPV status for the prognosis, management, and future directions of cervical cancer prevention.

Introduction

Cervical cancer ranks as the fourth most common malignant tumor in the female genital tract. Despite numerous efforts to reduce both incidence and mortality in recent decades, it is still considered a major health issue worldwide, especially in low- and middle-income countries [1]. Significant changes related to the diagnosis and classification of cervical cancer have been published recently, particularly related to endocervical ade-



Scan QR code & read article online

nocarcinomas (ECAs), which represent approximately 25% of all malignant cervical epithelial tumors. Less interest has been given to squamous cell carcinomas (SCCs), which represent the majority of cervical epithelial tumors (75%) [1–6]. This paper aims to provide an overview of recent updates on the role of human papillomavirus (HPV) infection in the classification and diagnosis of both tumor types and their precursor lesions. It also presents ancillary studies to help in the differential diagnosis and briefly discusses the role of HPV status in the prognosis and management of cervical cancer as well as its importance for future directions in cervical cancer prevention.

Update on the current classification and diagnosis

Endocervical adenocarcinoma and precursor lesions

Endocervical adenocarcinomas (ECAs) are currently classified in the WHO 2020 classification based on HPV status into HPV-associated (HPVA) and HPV-independent (HPVI) ECAs [1]. Morphologic features such as the presence of apical mitotic figures and basal apoptotic bodies are able to segregate between the two categories, as previously indicated by the International Endocervical Classification and Criteria (IECC) proposed in 2018 and incorporated into the current WHO 2020 classification [1, 2]. These morphologic features are identified on hematoxylin and eosin (H&E)-stained slides at scanning magnification and can be used as a diagnostic tool even in resource-poor areas without access to other ancillary tests. This represents a shift from a predominantly morphologically based classification (WHO 2014) to a more integrated manner of examining these tumors, where pathologists combine morphology with etiology (HPV infection) [1, 7].

According to the current WHO 2020 classification, HPVA ECAs include usual and mucinous types. All HPVA ECAs would fit into a single category and we theoretically do not need to separate them. However, the usual type is more frequently encountered than mucinous HPVA ECA (actually representing 85% of all ECAs) and is characterized by varying architecture, columnar

cells with mucin depletion (less than 50% of tumor cells may present with intracytoplasmic mucin, as defined by the IECC), and hyperchromatic and overlapping nuclei; it also has a better prognosis than the mucinous type [2, 3, 9]. The usual type includes two patterns with very distinctive morphology and prognosis: villoglandular and micropapillary. The villoglandular pattern has an exophytic papillary architecture, especially in the superficial part of the tumor, with columnar pseudostratified cells presenting low-grade nuclear atypia and lining fibrovascular cores [2, 10]. In contrast, the micropapillary pattern is represented by small tightly cohesive papillary-like groups of cells, with eosinophilic cytoplasm and atypical nuclei, surrounded by clear spaces [11]. The villoglandular pattern has an excellent prognosis, while the micropapillary pattern is associated with an aggressive behavior, regardless of the percentage of tumor displaying this morphology [10, 11]. The HPVA mucinous type is characterized by the presence of abundant intracytoplasmic mucin (involving more than 50% of tumor cells as per IECC criteria) resembling normal endocervix (acid-type mucin, pale blue color in H&E staining and dark blue color in Alcian blue–periodic acid–Schiff [PAS] stain) [2]. This type includes mucinous not otherwise specified (NOS), intestinal, and signet-ring patterns in which more than 50% of tumor cells present with intracytoplasmic mucin, intestinal, or signet-ring differentiation on a background of usual type, and all three patterns have an intermediate prognosis; the invasive stratified mucinous carcinoma pattern also belongs to the mucinous-type HPVA ECA spectrum and is characterized by columnar cells with varying amounts of intracytoplasmic mucin, generally forming tumor nests with peripheral palisade [2, 12]. Invasive stratified mucinous carcinoma is associated with an aggressive behavior [13]. While HPVA mucinous NOS, intestinal, and signet-ring types may present with varying architecture, they are mostly glandular, although solid, cribriform, trabecular, and papillary areas are also encountered [5]. Invasive stratified mucinous carcinoma can also display architectural diversity (such as glandular, solid, trabecular, papillary, micropapillary) and a variable cytologic appearance (tumor

cells with eosinophilic or clear cytoplasm, histiocyteoid or squamous differentiation, glassy cell-like or signet ring-like features, bizarre nuclei)—features that should be interpreted with caution and in association with immunohistochemical stains to avoid misinterpretation ([14]; □ Fig. 1).

Among HPVI ECAs, the gastric, clear cell, endometrioid, and mesonephric types have distinct morphology, clinicopathologic features, and prognosis. In all HPVI tumor types, mitotic figures and apoptotic bodies are rare or absent. The most frequently encountered HPVI type is the gastric type, characterized by pancreatobiliary morphology; the presence of a gastric type of mucus (that stains magenta on Alcian blue–PAS stain); and tumor cells with eosinophilic/clear cytoplasm, distinct cytoplasmic borders, and irregular and basally located nuclei. The gastric type may present variable architecture and cytologic features such as small tubules, papillae, tumor cells with elongated stratified nuclei, foamy or clear cytoplasm, and goblet cells [15]. The entity previously known as minimal deviation adenocarcinoma (or adenoma malignum) characterized by low-grade morphology with deep gland distribution but with minimal or no stromal desmoplasia is now part of the gastric-type adenocarcinoma spectrum [1]. Gastric type is associated with the worst prognosis of all ECAs. The clear cell type has a characteristic morphology with solid, papillary, and/or tubulocystic architecture, with polygonal tumor cells presenting clear/eosinophilic cytoplasm and highly atypical nuclei, similar to the same tumor developing in the endometrium or ovary. The endometrioid type has confirmatory endometrioid morphology, with well-differentiated endometrioid-type glands, focal squamous metaplasia, and areas of cervical endometriosis that are detected at the periphery of the tumor. The mesonephric type is characterized by various architectural growth patterns, sometimes in the presence of a desmoplastic stroma, with tumor cells having scant cytoplasm and atypical hyperchromatic nuclei resembling those of a papillary thyroid carcinoma. Endometrioid, clear cell, and mesonephric types usually have an intermediate to poor prognosis (□ Fig. 1).

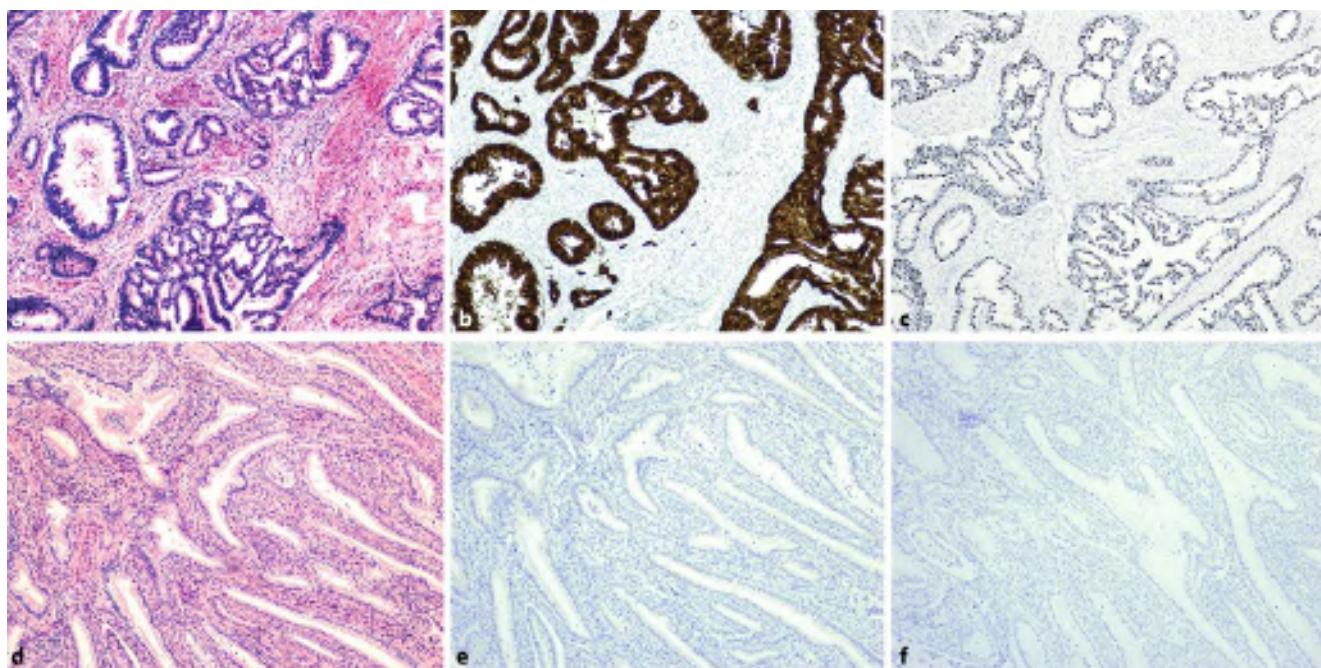


Fig. 1 ▲ Invasive adenocarcinoma, HPVA usual type (a) with block-type p16 positivity (b) and HR-HPV by ISH positivity (c); HPVI gastric type (d) is negative for p16 (e) and HR-HPV by ISH (f). *HPVA* Humanpapillomavirus-associated, *HPVI* Humanpapillomavirus-independent, *HR-HPV* High-risk Humanpapillomavirus, *ISH* in situ hybridization

The WHO 2020 classification also differentiates glandular precursor lesions based on HPV status into HPVA lesions, including *in situ* adenocarcinoma of usual type and stratified mucin-producing intraepithelial lesions (SMILEs), and HPVI lesions, including *in situ* adenocarcinoma gastric type and atypical lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) [1]. Only more recently has *in situ* adenocarcinoma of endometrioid type been proposed as a potential precursor to the very rare invasive-type endometrioid ECA, while clear cell *in situ* adenocarcinoma and atypical tuboendometrial metaplasia could be potential precursor lesions for invasive HPVI clear cell-type ECA [16, 18]. An atypical form of mesonephric hyperplasia harboring *KRAS* mutations or gain of chromosome 1q identical to those seen concurrent mesonephric adenocarcinoma has been proposed as a tumor precursor [19].

Usual-type *in situ* HPVA adenocarcinoma is characterized by architectural variability, with mostly glands but also papillae and cribriform areas (but lacking architectural complexity and not exceeding the distribution and density of normal glands), lined by columnar cells, mucin depleted, with elongated and hyperchromatic nuclei,

while mitotic figures and apoptotic bodies are present; SMILE HPVA lesions are represented by a stratified epithelium with cells having intracytoplasmic vacuoles, nuclear atypia, and mitotic figures and apoptotic bodies that are easily identified. An inflammatory infiltrate may be present in the cervical stroma in both lesions; however, desmoplastic stroma and lymphovascular invasion are generally absent [21].

The gastric type and atypical LEGH belong to the same spectrum of *in situ* HPVI adenocarcinoma, but while the former is a microscopic finding, the latter can form a grossly visible mass, is more architecturally exuberant, and has a lobular configuration. At microscopic examination, both lesions present glands lined by a columnar epithelium, with eosinophilic/clear cytoplasm, abundant mucus, distinct cellular borders, and low to high-grade and basally located nuclei with prominent nucleoli. Mitotic figures and apoptotic bodies are absent or very rare [21].

In situ adenocarcinoma with endometrioid differentiation usually develops upon a background of cervical endometriosis or tuboendometrioid metaplasia. It is represented by glands lined by columnar cells with atypical nuclei,

sometimes with visible nucleoli and a reduced amount of cytoplasm. Cilia may be present; however, mitotic figures and apoptotic bodies are rare or absent [16]. *In situ* adenocarcinoma with clear cell differentiation presents with endocervical glands lined by polygonal cells with clear cytoplasm, atypical hyperchromatic nuclei, but generally absent mitoses [17]. In atypical mesonephric hyperplasia, round small or cystically dilated tubules with nuclear atypia but no mitotic figures, architectural abnormality, and tumor cell necrosis are identified within cervical stroma [19].

Squamous cell carcinoma and precursor lesions

The previous WHO 2014 classification was based on morphology [20]. However, recent studies have demonstrated that the prognostic significance of various SCC morphologic types (such as keratinizing, nonkeratinizing, basaloid, warty, papillary, lymphoepithelioma-like) is debatable and not reproducible because of nonspecific definitions [6].

Traditionally, all SCCs have been linked to HPV infection, and in the past, extremely

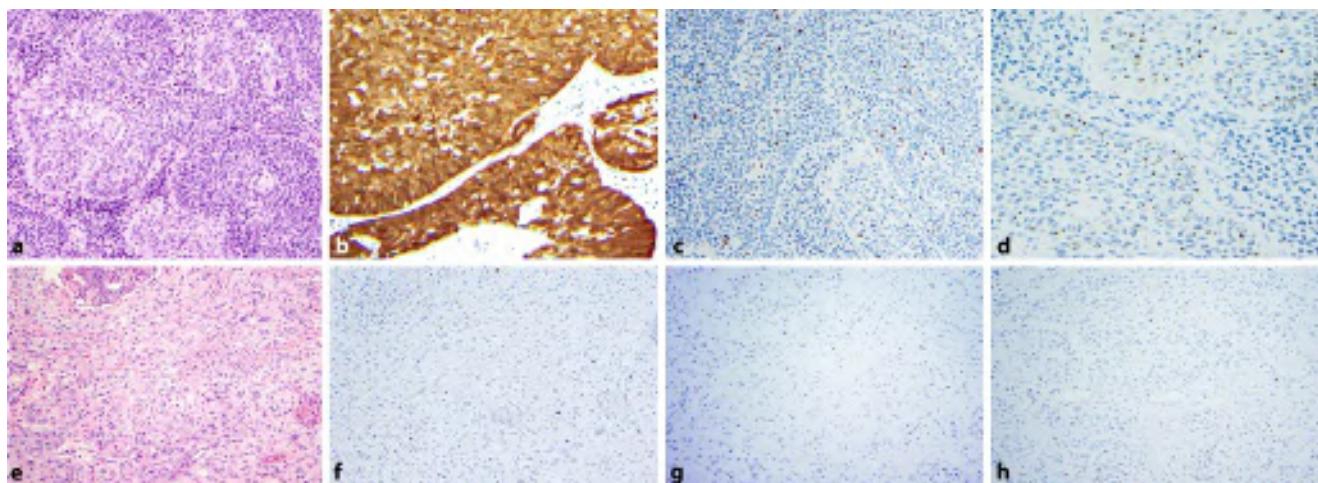


Fig. 2 ▲ Invasive HPVA SCC of nonkeratinizing type (a) is block type positive for p16 (b) and HR-HPV by ISH (c), while p53 is wildtype (d); HPVI SCC of keratinizing type (e) is negative for p16 (f) and HR-HPV (g), while p53 is aberrant type, null (h)

rare cases of HPV-negative status were attributed to low-sensitivity techniques. However, more recently, some studies have documented the presence of HPVI SCCs [22–24]. These cases are now thought to represent 5–10% of all cervical SCCs. Based on this and in order to harmonize the classification across lower genital tract sites, the current WHO 2020 classification also divides SCCs into HPVA and HPVI SCC. Previous morphologic types are now considered as patterns, and the current WHO 2020 classification does not recommend including them into a pathologic diagnosis when reporting these tumors. In contrast, the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) guideline 2022 suggests that this information remain in the surgical pathology report in the form of a comment, given that primary tumor morphology is significant when looking for similarities to a recurrence or metastasis [25].

Squamous cell carcinomas are characterized by stromal invasion, with tumor growth in the form of angulated and irregular tumor nests and buds of multiple sizes and shapes, with paradoxical maturation. Squamous tumor cells present with abundant and eosinophilic cytoplasm, atypical and sometimes bizarre nuclei, and loss of polarity. A desmoplastic stromal response is usually present, and tumor stroma can be either fibrous (pink in color and represented by a compact proliferation of fibroblasts) or myxoid (myxoidematous, lightly basophilic) and associated with inflammatory infiltrates, which can

sometimes be abundant. The difference between nonkeratinizing versus keratinizing growth pattern relies on the presence of at least one keratin pearl in the latter, which also presents with usually large and polygonal tumor cells, with intercellular bridges, ample dense and eosinophilic cytoplasm, keratohyalin granules, and cytoplasmic keratinization [6]. The basaloid pattern is characterized by smaller, immature, and atypical basaloid squamous cells, forming nests with peripheral palisade. The warty pattern contains tumor cells with koilocytic features in both the deep infiltrative and superficial components. The papillary growth pattern presents with thin or broad papillae, with fibrovascular cores lined by a multilayered epithelium with squamous differentiation. The lymphoepithelioma-like growth pattern is represented by nests of undifferentiated tumor cells, with large vesicular nuclei and prominent nucleoli, surrounded by a massive inflammatory infiltrate (► Fig. 2).

Some recent studies suggest that HPVI SCCs are more frequently of keratinizing morphology, but nonkeratinizing morphology can be also be identified [26]. Also, HPVI SCCs may have extensive geographic-like necrosis, and massive inflammation and numerous vessels are sometimes identified within the stroma (► Fig. 2).

An HPVA high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), including cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 and 3, is the precursor lesion for HPVA SCC and is

characterized by thick (sometimes thin) epithelium, with flat or papillary architecture. High-grade squamous intraepithelial lesion demonstrates a lack of maturation and abnormalities such as nuclear hyperchromasia, irregular membranes, coarse chromatin, and atypical mitotic figures that extend throughout the epithelium. In CIN 2 there is mitotic activity in two thirds of the epithelium, while superficial cells present with an accumulation of cytoplasm. In CIN 2 there is mitotic activity in two thirds of the epithelium, while superficial cells present with an accumulation of cytoplasm; in contrast, in CIN 3, full-thickness of the epithelium show atypia and abnormal mitotic figures.

However, in 2020, when the current WHO classification was published, the precursor lesion for HPVI SCC had not yet been described. The first characterization of an HPVI squamous precursor lesion was performed by Regauer et al. in 2022 [22]. That study described three HPVI squamous precursor lesions: all developed at the transformation zone, with a spectrum of morphology including highly differentiated, resembling that of vulvar intraepithelial lesion (d-VIN; with thickened squamous epithelium; almost normal superficial maturation; sometimes with parakeratosis, dyskeratoses, and keratin pearls; and elongated and occasionally anastomosing rete ridges, which show nuclear atypia and increased mitotic activity restricted to the basal and occasionally suprabasal cell layers) as well

as basaloid differentiation, resembling that of HPVA HSIL [22]. Because of the overlapping morphology as well as p16 block-type positivity reported in one of the three lesions, the authors suggested that HPV testing is mandatory for diagnosis [22]. Later on in 2025, Stolnicu et al. also described HPVI squamous precursor lesions in the form of an exophytic keratinizing proliferation, without significant basal cell nuclear atypia and with minimal or no mitotic activity, resembling that of verruciform acantholytic VIN (va-VIN-like) [26].

Ancillary studies for differential diagnosis

The hallmark of HPV association upon microscopic examination of invasive ECAs is the presence of apical mitotic figures and basal apoptotic bodies, as mentioned above. In most cases, these features together with the tumor morphology can lead to a correct diagnosis. In difficult cases, however, to confirm the HPV status, pathologists can rely on ancillary markers such as p16 and HPV, with HPV detected by *in situ* hybridization (ISH) superior to p16 in terms of sensitivity and specificity and to polymerase chain reaction (PCR) [2, 27]. These tests are expensive and not available in all laboratories; they are also not mandatory for a diagnosis and not included into essential diagnostic criteria of IECC 2018, WHO 2020, and ICCC 2022 [1, 2, 25]. In HPVA ECA invasive and *in situ* adenocarcinomas, p16 is block-type positive (diffuse, with every single cell presenting cytoplasmic and nuclear positivity) and HPV by ISH is positive (single or multiple dark spots present in tumor cells at microscopic evaluation) in most cases [2]. Importantly, none of these tests are 100% reliable, although p16 is a good surrogate marker of high-risk HPV infection in the right context. Of interest, p16 can rarely be negative in HPVA *in situ* and invasive ECAs secondary to methylation, while some HPVI ECAs can be p16 block-type positive (especially the gastric type) ([28]; □ Fig. 1).

Recent studies have highlighted the importance of some immunohistochemical markers to better diagnose gastric-type ECAs, with PAX8, MUC6, CAIX, TFF2,

HIK1083, and more recently Claudin 18 positivity favoring a gastric differentiation [29–31]. Claudin 18 has been demonstrated to be highly sensitive and specific for all types of gastric lesions (including benign and malignant) and is also able to differentiate invasive gastric-type ECAs from clear cell- or usual-type ECAs, in which positivity for this marker can rarely be detected and when present, it is only focally and weakly. The use of Claudin 18 might be also important for selecting patients who might benefit from anti-Claudin 18 therapy, which is currently entering into practice (see below). CDX 2 may be positive sometimes, as intestinal differentiation can occur in gastric-type ECAs. PAX2 is negative.

Generally, all HPVA and HPVI ECAs are negative for ER and PR (with the exception of endometrioid type *in situ* and invasive ECAs, which are diffusely positive), while about half of gastric-type ECAs and gastric precursor lesions are also have aberrant p53. Clear cell *in situ* and invasive ECAs are also positive for clear cell-type markers (such as HNF1 beta, Napsin A), and mesonephric ECAs and atypical mesonephric hyperplasia are positive for mesonephric-type markers (such as CD10, GATA3, TFF1) but also for calretinin, vimentin, keratin. Of help, PAX2 is positive in benign mesonephric lesions and negative in mesonephric adenocarcinoma, while KRAS mutation favors mesonephric adenocarcinoma [32].

Since morphology cannot differentiate between HPVI and HPVA SCCs, immunohistochemistry has become critical for the distinction. For a diagnosis of HPVI SCC, both p16 and HPV markers should be negative [26]. Similar to ECAs, p16 is a good surrogate marker for the presence of high-risk HPV (strong and diffusely positive in SCCs associated with a high-risk HPV infection) but can sometimes be negative even in HPVA SCC due to various technical issues, paraffin blocks, association with low-risk HPV subtypes, or association with high-risk HPV subtypes that are not captured by existing tests. P53 is accepted as a surrogate marker for TP53 mutation. Recent studies also suggest that p53 status can help to further stratify HPVI SCCs into p53-aberrant and p53-wildtype SCC, with prognostic implications (see below) [26]. These

studies suggest using the same criteria to interpret p53 staining as those proposed by Tessier Cloutier in the vulva [26, 33]. Based on a recent classification proposal, SCC should be divided into the following categories: HPVA SCC, HPVI/p53-abnormal SCC, and HPVI/p53-wildtype, and this will necessitate HPV testing and p16 and p53 immunohistochemistry, as in the vulva ([26]; □ Fig. 2).

While HSIL HPVA is block-type positive for p16, positive for HPV, and usually negative for p53, HPVI squamous precursor lesions are negative for p16 and HPV, and both p53-abnormal and p53-wildtype varieties exist [26]. In recent studies, cases with dVIN-like morphology tested with p53 showed an abnormal (overexpressed or null) pattern, while vaVIN-like lesions were p53 wildtype. In contrast, basaloid-like cases had either abnormal or wild-type p53. Based on these findings, a recent study recommends diagnosing HPVI squamous precursor lesions using the terminology of HPVI cervical intraepithelial neoplasia (CIN), further categorized as p53 abnormal or p53 wildtype [26].

Impact of HPV status on prognosis and management

One of the reasons to classify both ECA and SCC into HPVA and HPVI is that there are also prognostic implications. Consistent data on differences in various clinicopathologic parameters, clinical behavior, and response to treatment between invasive HPVA and HPVI ECA and SCC are currently available: HPVI ECAs develop in older patients, present with a larger tumor diameter, are at higher FIGO stage at diagnosis, and have worse survival compared to HPVA ECAs [8]. Similarly, HPVI SCCs occur in older patients, are diagnosed at a higher FIGO stage with large tumors, and have a higher risk of recurrence and worse survival compared to HPVA SCCs. Moreover, HPVI ECAs and SCCs do not respond to classic chemoradiotherapy [8, 26, 34, 35]. In a study by Turco et al., clinical/pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy/surgery was much lower in cervical HPVI compared to HPVA cancers, including both ECA and SCC [34]; HPVI cancer showed the highest risk for development of macroscopic/

stable disease and persistence of metastatic lymph nodes [34]. Moreover, a recent study demonstrated that among all cervical SCCs, HPV1 p53-aberrant cases have worse survival compared to HPV1 p53-wild-type cases and HPVA SCCs, with a higher risk of recurrences and of death [26]. This recent information should be considered and integrated into future management guidelines. At present, management is similar in both cervical HPVA and HPV1 epithelial malignant tumors, with the exception of a different surgical approach in gastric-type ECA [36, 37].

Zolbetuximab has been recently proposed as a new standard of care in patients with Claudin 18.2 isoform-positive, HER2-negative, locally advanced disease and in metastatic gastric carcinoma and esophagogastric junction adenocarcinomas [38]. Use of the Claudin 18.2 isoform marker to select patients who might benefit from anti-Claudin 18.2 therapy is currently entering clinical practice [38]. The same management could be applied to patients with gastric-type ECAs in the near future, and accurate biomarker assessment by the pathologist is thus essential.

As HPV1 glandular precursor lesions are more difficult to diagnose on a smear, additional markers to diagnose glandular precursor lesions in smears are currently entering clinical practice. In comparison to HPVA *in situ* adenocarcinoma, HPV1 glandular precursor lesions could be managed with conization or loop excision with negative margins, or simple hysterectomy could be considered. Follow-up options include colposcopy, repeat smear, and imaging of the female genital tract, given the risk of gastric-type lesions elsewhere [21]. At present, not much is known regarding clinical, colposcopic, and cytologic features or regarding the treatment, follow-up, and prognosis of HPV1 squamous precursor lesions. At present, not much is known regarding clinical, colposcopic, and cytologic features or regarding the treatment, follow-up, and prognosis of HPV1 squamous precursor lesions as compared to HPVAs squamous precursor lesions. Future national screening programs, and especially those based on primary HPV testing, should take into consideration all this new information on HPV1 cervical precursor le-

sions and adapt screening guidelines to current data.

Practical conclusion

- Human papillomavirus (HPV) status has an important role in the classification and diagnosis of both ECAs and SCCs and their precursor lesions.
- The World Health Organization (WHO) 2020 classification classifies both tumors and precursors based on HPV status.
- Recent studies have highlighted the significance of HPV status for determining patient survival and response to treatment.
- Personalized management approaches based on these factors could enhance treatment outcomes.
- Future national screening programs should integrate this information.

Corresponding address



Simona Stolnicu

Department of Pathology, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology "George E Palade" of Targu Mures
38 Gheorghe Marinescu Street, 540139 Targu Mures, Romania
simonastolnicu@icloud.com

Declarations

Conflict of interest. S. Stolnicu declares that she has no competing interests.

For this article no studies with human participants or animals were performed by any of the authors. All studies mentioned were in accordance with the ethical standards indicated in each case.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

References

1. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5 ed. WHO Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L et al (2018) International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol* 42(2):214–226
3. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA (2019) Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch* 475(5):537–549
4. Stolnicu S, Soslow RA (2022) Squamous and Glandular Epithelial Tumors of the Cervix: A Pragmatical Review Emphasizing Emerging Issues in Classification, Diagnosis, and Staging. *Surg Pathol Clin* 15(2):369–388
5. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T et al (2021) Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma: Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 40(Suppl 1):75–S91
6. Stolnicu S, Allison D, Patrichi A et al (2025) Invasive squamous cell carcinoma of the cervix: review of morphological appearances encountered in Human Papillomavirus-associated and Papillomavirus-independent tumors and precursor lesions. *Adv Anat Pathol* 31(1):1–14
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al (2014) WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn. WHO Press, Lyon: IARC
8. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D et al (2019) Clinical Outcomes of HPV-associated and Unassociated Endocervical Adenocarcinomas Categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 43(4):466–474
9. Ren H, Almadani N, Pors J et al (2021) International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): An Independent Cohort With Clinical and Molecular Findings. *Int J Gynecol Pathol* 40(6):533–540
10. Stolnicu S, Brito MJ, Karpathiou G et al (2023) Villoglandular Pattern in HPV-associated Endocervical Adenocarcinoma is Associated With Excellent Prognosis: A Reappraisal of 31 Cases Using IECC and Silva Pattern Classification. *Int J Gynecol Pathol* 42(3):270–277
11. Alvarado-Cabreiro I, McCluggage WG, Estevez-Castro R et al (2019) Micropapillary Cervical Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Study of 44 Cases. *Am J Surg Pathol* 43(6):802–809
12. Lastra RR, Park KJ, Schoolmeester JK (2016) Invasive stratified mucin producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 40:262–269
13. Stolnicu S, Boros M, Segura S et al (2020) Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (iSMC) of the Cervix Often Presents With High-risk Features That Are Determinants of Poor Outcome: An International Multicenter Study. *Am J Surg Pathol* 44(10):1374–1380
14. Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C et al (2020) Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (iSMC) of the Cervix: A Study on Morphologic Diversity. *Am J Surg Pathol* 44(7):873–880
15. Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T et al (2019) Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: tumor with wide range of histologic appearance. *Adv Anat Pathol* 26:1–12
16. Zannoni GF, Santoro A, Addante F et al (2024) Endometrioid type adenocarcinoma *in situ* as a potential precursor lesion for extremely rare invasive endometrioid type adenocarcinoma of the cervix. *Pathol Res Pract* 2024(254):155062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.155062>

17. Stolnicu S, Zannoni GF, Soslow RA (2022) Clear Cell Adenocarcinoma In Situ as a Potential Precursor Lesion for Sporadic Invasive Endocervical Clear Cell Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 42(2):217–219
18. Talia K, Rupali A, McCluggage WG (2022) Precursor Lesions of Cervical Clear Cell Carcinoma: Evidence For Origin From Tubo-Endometrial Metaplasia. *Int J Gynecol Pathol* 41(2):105–112
19. Kim H, Yoon N, Woo YH et al (2020) Atypical Mesonephric Hyperplasia of the Uterus Harbors Pathogenic Mutation of Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog (KRAS) and Gain of Chromosome 1q. *Cancer Genomics Proteomics* 17(6):813–826
20. Kurman RJ, Carcangi ML, Herrington CS, Young RH (2014) WHO classification of tumours of the female reproductive organs, 4th ed. IARC, Lyon
21. Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG (2020) The Evolving Spectrum of Precursor Lesions of Cervical Adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 27(5):278–293
22. Regauer S, Reich O, Kashofer K (2022) HPV-negative Squamous Cell Carcinomas of the Cervix With Special Focus on Intraepithelial Precursor Lesions. *Am J Surg Pathol* 46(2):147–158
23. Kaliff M, Karlsson MG, Sorbe B et al (2020) HPV-negative Tumors in a Swedish Cohort of Cervical Cancer. *Int J Gynecol Pathol* 39(3):279–288
24. Nicolás I, Marimon L, Barnadas E et al (2019) HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 28(8):1189–1196
25. Park KJ, Selinger CI, Alvarado-Cabral I et al (2022) Dataset for the Reporting of Carcinoma of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 41(Suppl 1):S64–S89
26. Stolnicu S, Rakislova N, Morató A et al (2025) Cervical Human Papillomavirus-Independent Squamous Cell Carcinoma: A Clinicopathological Review and Outcomes Analysis Compared With Human Papillomavirus-Associated Squamous Cell Carcinoma. *Mod Pathol* 38(6):100742. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100742> (Epub 2025 Feb 24)
27. Ren H, Pors J, Chow C et al (2020) Evaluation of human papillomavirus (HPV) prediction using the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification system, compared to p16 immunohistochemistry and HPV RNA in-situ hybridization. *J Pathol Transl Med* 54(6):480–488
28. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L et al (2018) Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 42(8):989–1000
29. Kiyokawa T, Hoang L, Pesci A et al (2022) Claudin-18 as a Promising Surrogate Marker for Endocervical Gastric-type Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 46(5):628–636
30. Takako K, Hoang L, Terinte C et al (2021) Trefoil Factor 2 (TF2) as a Surrogate Marker for Endocervical Gastric-type Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 40(1):65–72
31. Lin LH, Kaur H, Kolin DL et al (2025) Claudin-18 and Mutation Surrogate Immunohistochemistry in Gastric-type Endocervical Lesions and their Differential Diagnoses. *Am J Surg Pathol* 49(3):206–216. <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000002342> (Epub 2024 Dec 6)
32. Rabban JT, McAlhany S, Lerwill M et al (2010) PAX2 distinguishes benign mesonephric and mullerian glandular lesions of the cervix from endocervical adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 34(2):137–146

Bedeutung des Status in Bezug auf humane Papillomaviren in der Klassifikation, Diagnose und Prognose maligner epithelialer Tumoren und Vorläuferläsionen der Zervix

Karzinome der Zervix sind die vierhäufigsten malignen Tumoren im weiblichen Genitaltrakt. Trotz zahlreicher Anstrengungen in den letzten Jahrzehnten, sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität zu reduzieren, gelten sie weltweit immer noch als ein wesentliches medizinisches Problem. Frühere Klassifikationen und diagnostische Kriterien beruhten allein auf morphologischen Merkmalen, ohne klinische und/oder pathogenetische Korrelationen. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf einigen neuen Entwicklungen hinsichtlich der wesentlichen Rolle des Status in Bezug auf humane Papillomaviren (HPV) für die Diagnose, Klassifikation und Prognose der häufigsten malignen epithelialen Tumoren der Zervix (Plattenepithelkarzinom und endozervikales Adenokarzinom) sowie ihrer Vorläuferläsionen. Die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2020 und die morphologischen Kriterien nach Vorschlag der International Endocervical Classification and Criteria (IECC) 2018 werden detailliert dargestellt. Zusätzliche Studien zur Unterstützung bei der Differenzialdiagnose werden vorgestellt, einschließlich der entscheidenden Rolle von p16, HPV-Test und, in jüngster Zeit, p53. Obwohl die Behandlung des HPV-assoziierten und des HPV-unabhängigen Karzinoms der Zervix derzeit gemäß aktuellen internationalen Leitlinien ähnlich ist, wurde in neueren Studien die Bedeutung des HPV-Status für die Ermittlung des Patientenüberlebens und der Therapieantwort betont. Als Konsequenz daraus könnten personalisierte Behandlungsansätze auf Grundlage dieser Faktoren die Therapieergebnisse verbessern. In zukünftige nationale Screeningprogramme sollte die Information hinsichtlich der kürzlich beschriebenen HPV-unabhängigen squamösen und glandulären Vorläuferläsionen integriert werden.

Schlüsselwörter

Zervikale Tumoren · Vorläufer · HPV-Infektion · Klassifikation · Diagnose

33. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E et al (2020) Major p53 immunohistochemical patterns in *in situ* and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol* 33(8):1595–1605
34. Turco LC, Anchola LP, Fedele C et al (2023) Human papillomavirus independent status on pathologic response and outcomes in locally advanced cervical cancer managed with chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Gynecol Cancer* 33(4):489–497
35. Kojima A, Shimada M, Mikami Y et al (2018) Chemosensitivity of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix. A Study Sankai Gynecol Study Group *Int J Gynecol Cancer* 28(1):99–106
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
37. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F et al (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer—Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33(5):649–666
38. Angerilli V, Ghelardi F, Nappo F et al (2024) Claudin-18.2 testing and its impact in the therapeutic management of patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. *ALit Rev With Expert Opin Pathol Res Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.jprp.2024.155145> (Epub 2024 Jan)

Publisher's Note. Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Dermatopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Stephan A. Braun^{1,2} · Stephan Ihrler³

¹ Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Klinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

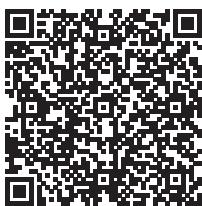
³ DERMPATHMünchen, Gemeinschaftspraxis für Dermatopathologie, Kopf-Hals-Pathologie, Molekularpathologie, München, Deutschland

Das Treffen der Arbeitsgemeinschaft Dermatopathologie am 12.06.2025 begann um 16:45 Uhr mit der Begrüßung durch Prof. Bierhoff. Er gab bekannt, dass er und Prof. Metze den Vorsitz der Arbeitsgemeinschaft abgeben werden. Als Nachfolger wurden Priv.-Doz. Dr. Braun aus Münster und Prof. Ihrler aus München vorgeschlagen. Die Wahl erfolgte einstimmig, beide Kandidaten nahmen die Wahl an. Es folgten 3 wissenschaftliche Vorträge zu aktuellen Themen der Dermatopathologie und eine Posterpräsentation.

Im ersten Vortrag präsentierte Herr Dr. Gassenmaier aus Heidelberg ein Update zur aktuellen WHO-Klassifikation melanozytärer Tumoren. Die inzwischen 5. Auflage dieser Klassifikation stellt die genetische Charakterisierung von melanozytären Neoplasien stärker in den Vordergrund und beeinflusst zunehmend auch die diagnostische Terminologie. Zentral ist die Einteilung in benigne (Nävi), intermediaire (Melanozytome) und maligne Formen (Melanome), wobei genetische Treibermutationen und morphologische Merkmale als diagnostische Kriterien herangezogen werden. Nävi weisen dabei in der Regel eine solitäre Treibermutation auf, während Melanozytome durch meist 2 Mutationen und ein im Vergleich zu Nävi höherem Progressionsrisiko zum Melanom gekennzeichnet sind. Die Integration genetischer Daten markiert einen Paradigmenwechsel in der dermatopathologischen Beurteilung dieser Läsionen und stellt neue

Anforderungen an Befundung, Kommunikation und Therapieplanung in Klinik und Praxis.

Im zweiten Vortrag beschäftigte sich Frau Prof. Ziemer aus Leipzig mit medikamenteninduzierten Hautreaktionen. Neben IgE-vermittelten Sofortreaktionen, die histopathologisch kaum gesichert werden müssen, können Medikamente vielfältige, zum Teil schwere bis lebensbedrohliche kutane und mukokutane Nebenwirkungen auslösen. Gerade exanthematische Arzneimittelreaktionen stellen klinisch oft eine Herausforderung dar, da sie sich durch schnelle Ausbreitung, Ausmaß sowie Schleimhaut- oder Organbeteiligung auszeichnen können und daher eine rasche und sichere Diagnostik erfordern. Therapeutisch relevant ist eine klare Diagnosestellung, da insbesondere bei schweren, potenziell lebensbedrohlichen Verläufen ein sofortiges Absetzen des auslösenden Medikaments notwendig ist. Prof. Ziemer stellte die wichtigsten exanthematischen Arzneimittelreaktionen – einschließlich makulopapulöser Exantheme, lichenoider Reaktionen, akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrose, generalisierter bullöser fixer Arzneimittelreaktionen und DRESS-Syndrom – sowohl klinisch als auch histopathologisch dar und ging auf differenzialdiagnostische Hinweise und Fallstricke ein. Auch seltene Reaktionstypen wurden erwähnt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Im dritten Vortrag legte Herr Prof. Géraud aus Mannheim einen Schwerpunkt auf die Interface-Dermatitis und deren praxisnahe diagnostische Einordnung. Interface-Dermatitis ist ein histologisches Reaktionsmuster, das durch Schädigung der dermoepidermalen Junktionszone sowie des Stratum basale gekennzeichnet ist. Ursächlich liegt überwiegend eine zellvermittelte, TH1-Interferon-gesteuerte Immunreaktion vor. Das Interface-Muster kann bei Autoimmunerkrankungen, Arzneimittelreaktionen, Infektionen und Tumoren auftreten. Bestimmte entzündliche Dermatosen mit diesem Muster lassen sich histologisch und klinisch meist gut abgrenzen, doch findet sich das Bild auch bei benignen und malignen epithelialen oder melanozytären Neoplasien, etwa der benignen lichenoiden Keratose. Aufgrund der inflammatorischen Überlagerung besteht das Risiko, malignitätsverdächtige Differenzialdiagnosen zu übersehen. Prof. Géraud stellte praxisrelevante diagnostische Überlegungen und Verfahren vor und zeigte, wie histologische, molekulare und klinische Merkmale eine effiziente und sichere Diagnosestellung in der täglichen Routine unterstützen können.

Zum Abschluss präsentierte Frau Dr. Richter aus Göttingen eine Analyse kutaner Metastasen aus dem eigenen Patientenkollektiv. In einer retrospektiven Auswertung wurden 297 Fälle zwischen 2010 und 2024 identifiziert. Zwei Drittel der Patienten waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 67 Jahren. Kutane Metastasen traten am häufigsten an Brust, Thoraxwand und Hals auf. Das häufigste Primärkarzinom war das Mammakarzinom. Bei 21 Patienten war die kutane Metastase das Erstmanifestationszeichen, in 16 Fällen blieb der Primarius unbekannt. Eine molekulare Analyse von 90 Tumoren ergab keine konsistenten Veränderungen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Stephan A. Braun
Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster,
Deutschland
stephanalexander.braun@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.A. Braun und S. Ihrler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Gastroenteropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Jens Neumann¹ · Alexander Quaas²

¹Universitätsinstitut für Pathologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinikum Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

²Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Den Auftakt der AG-Aktivitäten bildete in diesem Jahr erneut die Postersession, die am 13.06.2025 im Rahmen der allgemeinen Posterbegehung stattfand. In der sehr gut besuchten Sitzung wurden zahlreiche Poster in Form von Kurzvorträgen präsentiert und intensiv diskutiert. Das Spektrum reichte von kasuistischen Beiträgen bis hin zu aufwendigen experimentellen Studien und spiegelte durchweg ein hohes wissenschaftliches Niveau wider.

Am 14.06.2025 fand die dreiteilige Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Gastroenteropathologie statt. Der erste Teil widmete sich Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts mit besonderem Fokus auf prädiktive und prognostische Marker. Der zweite Block stellte Beiträge zum pankreatikobiliären System sowie zu Lebererkrankungen einschließlich neuroendokriner Tumoren in den Mittelpunkt. Der dritte Abschnitt war Projekten zum kolorektalen Karzinom gewidmet. Alle Sitzungen waren sehr gut besucht, und die Diskussionen der hochwertigen Präsentationen, die ein breites Spektrum von klassischer Histo-morphologie bis hin zu innovativen molekulärpathologischen Ansätzen abdeckten, waren lebhaft und konstruktiv.

Als Gastrednerin konnte in diesem Jahr Frau Professorin *van Grieken* (Amsterdam) gewonnen werden. Sie präsentierte aktuelle wissenschaftliche Arbeiten zu molekularen und morphologischen Charakteristika von Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs. Besonders eindrucksvoll waren ihre Daten aus internatio-

nalen Studienkohorten, die wertvolle neue Einblicke in die Rolle des Tumormikroenvironments für Prognose und Therapieentscheidungen liefern. In der anschließenden intensiven Diskussion wurde die hohe klinische Relevanz dieser Fragestellungen deutlich herausgestellt.

Im Rahmen der Mitgliederversammlung am 14.06.2025 berichteten Prof. Dr. Neumann und Prof. Dr. Quaas über die Aktivitäten des vergangenen Jahres. Neben einem Überblick über laufende Leitlinienprojekte, an denen Mitglieder der AG beteiligt sind, wurden aktuelle Herausforderungen und kritische Punkte ausführlich diskutiert.

Korrespondenzadresse

Jens Neumann

Universitätsinstitut für Pathologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinikum Nürnberg
Nürnberg, Deutschland
jens.neumann@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Neumann und A. Quaas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Geschichte und Ethik der Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
2025 in Leipzig am 12.–14.06.2025

T. Braunschweig¹ · K. Schierle²

¹ Institut für Pathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

² Institut für Pathologie, SLK Kliniken Heilbronn, Heilbronn, Deutschland

Die Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Geschichte und Ethik der Pathologie fand im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie statt. Es gab 3 Beiträge, darunter 2 eingeladene, längere Gastbeiträge. Sie fügen sich im weiteren Sinne in eines der Tagungsthemen ein: „Gemeinsame Sitzungen mit anderen Fachgesellschaften“, da die Gastbeiträge von Wissenschaftlern aus der Anatomie sowie der Medizingeschichte stammten. Den Abschluss machte die Mitgliederversammlung der AG mit verschiedenen kurzen Diskussionsthemen.

Den Anfang bildete die Begrüßung durch die AG-Leiter, Katrin Schierle und Till Braunschweig, und eine Einführung in das Thema Sammlungen in der Pathologie:

Der Begriff Sammlung ist nicht klar definiert. In der Medizin sind in der Regel Sammlungen geordnete und erfasste bzw. katalogisierte Gegenstände oder Dokumente zu einem gemeinsamen Thema oder Zweck, meist mit dem Anspruch, sie für ein (Fach-)Publikum zugänglich zu machen. Für die Pathologie im deutschsprachigen Raum gibt es keine dezidierte, öffentlich zugängliche Sammlung bzw. Museum; wenn vorhanden, sind es Unterabteilungen (wenngleich häufig Fundament) der großen medizinhistorischen Museen.

In meist universitären Instituten, die seit mehr als 100 Jahren bestehen, finden sich unterschiedliche (An-)Sammlungen von

Gegenständen, Büchern und Dokumenten aus unterschiedlichen Tätigkeitsbereichen. Größere Bekanntheit haben Sammlungen von Gewebepräparaten (Feuchtpläne, Plastinate, Trockenpräparate) mit pathologischen Krankheitsbildern oder Modelle (Moulagen, Gips, Papiermaché) sowie Sammlungen historischer Bücher in Form von Bibliotheken. Unbekannter sind Bestände an Mikroskopen, Apparate für die Lehre (Projektionsmikroskope, Epidiaskope, Diaprojektoren) sowie Großformatdiapositive, Wandtafeln (häufig handgemalt) und historische Befundsammlungen/Dokumente (z.B. Obduktionsbefunde, Eingangsbücher). Die Grundlage für eine Anlage einer dokumentierten Sammlung kann sich dabei an Kriterien orientieren. Eine grobe Einschätzung kann dabei geben, ob ein guter Erhaltungsgrad vorliegt, ob eine solche Sammlung einen Zweck erfüllen kann (z.B. Lehre, Forschung [historisch wie auch gegenwärtig], Singularität) und ob eine Nachhaltigkeit in Aussicht steht. Nachhaltigkeit kann in diesem Zusammenhang so verstanden werden, dass die Sammlung einen Platz bekommt, der ohne zeitliche Einschränkung nutzbar ist, eine gesicherte Instandhaltung hat oder geringe Notwendigkeit einer Instandhaltung aufweist und eine Betreuung und Zugänglichkeit gegeben ist.

Als zusätzliche Kriterien, die ggf. auch adressiert werden müssen, können ge-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

nannt werden: historisch bedeutsame Ära, bestehen eines Unrechtskontexts (z.B. Kolonialgeschichte, Nationalsozialismus, anderweitige Diktaturen); vergangene, neue Aspekte in der Lehre, ggf. Präparate oder Modelle von Erkrankungen in aktuell nicht mehr üblicher Ausprägung; (historische) Gegenstände von wissenschaftlichem Wert und kaum verfügbar; zudem ist ein letzter Aspekt, ob eine Sammlung mit vergleichbarem Zweck bereits existiert und zugänglich ist.

Bei Gegenständen/Dokumenten, die nicht als Sammlung präsentiert werden können, kann eine Digitalisierung angedacht werden, ggf. über Land/Bund gefördert. Als digitalisierte Sammlung ist ein öffentlicher Zugang über Seiten des jeweiligen Instituts oder ggf. der jeweiligen Universitätsbibliothek denkbar.

Der zweite Beitrag seitens Frau Dr. Karin König aus Leipzig vom Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften der Universität Leipzig, Leiterin der Medizinhistorischen Sammlungen, trug den Titel „Als das Präparat einen Namen bekam – Einblick in die Leipziger Sammlungsarbeit am Beispiel eines SED-Unrechtsfalls“.

Als Leitung der medizinhistorischen Sammlungen der Universität Leipzig obliegt der Vortragenden auch die Aufgabe, Angebote von Sammlungsübernahmen zu überprüfen und nach Annahme zu bearbeiten. Die Sammlung der Frauenklinik Leipzig (seit 1750 aufgebaut), der Rechtsmedizin Jena und der Rechtsmedizin Leipzig wurden neben anderen übernommen, um sie vor der Vernichtung zu bewahren. Im Rahmen der Übernahme der Präparatesammlung der Rechtsmedizin in Jena 2016 wurde deutlich, dass auch Präparate aus der Zeit der DDR mit einem SED-Unrechtskontext vorlagen und einer speziellen Aufarbeitung bedurften. Im Speziellen lag ein Feuchtpräparat eines schwangeren Uterus mit Steckschuss vor. Das fixierte Organ befand sich in einem schmalen, viereckigen Glasbehälter und war abgeflacht eingeklemmt. Für die Restaurierung wurde der Uterus entnommen und mit einer Schichtbildung mithilfe eines CTs untersucht. Dabei zeigten sich ein intrauterin liegender Fetus der etwa 28. Schwangerschaftswoche und ein Projektil des von außen sichtbaren

Steckschusses. Nach Hinweisen auf das Vorliegen eines Grenzvorfalls wurde in diese Richtung weiter recherchiert:

Es existieren einige Arbeiten zu Grenzvorfällen mit Todesopfern, wobei die schwierige Quellenlage häufig zitiert werden kann. Zur Zeit der DDR bestand seit 1960 als Rechtsgrundlage an der innerdeutschen Grenze der Schießbefehl mit Anreizen für Einsätze wie Sonderurlaube. In diesem Fall konnte erfolgreich der Hintergrund rekonstruiert werden. Die dem Organ zugehörig gefundene Frau war aufgrund einer Liebesbeziehung primär von der BRD in die DDR geflohen. Mit Ihrem Partner lebte sie zusammen und ihr erstes Kind verstarb nach 2 Monaten. Sie unternahmen einen ersten Fluchtversuch zurück in die BRD, der misslang. Erneut schwanger wurde ein weiterer Fluchtversuch unternommen, der entdeckt und durch einen Schusswaffeneinsatz einer Grenzpatrouille beendet wurde. Die Frau wurde getroffen, tödlich verwundet und die Befunde wurden im Rahmen einer „Verwaltungssektion“ in der Rechtsmedizin der Universität Jena erhoben. Dabei wurde dokumentiert, dass die Gebärmutter asserviert wurde. Der Partner, Peter Klein, wurde verhaftet und 1974 bei einem Gefangenenaustausch in die BRD gebracht. Nach der Wende wurde eine gerichtliche Aufarbeitung begonnen, aber das Verfahren eingestellt. Der Bestattungsort der Betroffenen wurde dabei bekannt gegeben.

Unter der Leitung der Vortragenden Fr. König wurde nach der Rekonstruktion des Falles eine erfolglose Angehörigensuche angeschlossen. Anschließend wurden unter Beratung mit verschiedenen Personen mehrere Möglichkeiten des weiteren Vorgehens aufgestellt:

Einfache Optionen: zeigen, aufbewahren, verbrennen, Gräberfeld für Körperspender.

Andere Option: Wie wäre man normal mit dem Tod umgegangen? „Körperteil der Mutter“, Bestattung auf Friedhof der Mutter.

Problematisch bei einer Bestattung ist der Umstand, dass die Universität keinen Personenstatus besitzt und somit kein Grabmieten kann, sodass beschlossen wurde, das Organ nach Entfernung des Projektils (auch als Symbol der Entfernung der

Gewalt aus dem Präparat) zu kremieren und im Gräberfeld der Schmetterlingskinder der Universität Leipzig zu bestatten. In der Ausstellung wurde das leere Präparategefäß mit einer Fallbeschreibung als Platzhalter eingestellt. Eine ausführliche Dokumentation des Falles und seiner Aufarbeitung findet sich im Tagungsband.

Der dritte Beitrag – „Provenienzforschung an der Anatomie Leipzig“ – wurde von Ulrike Lötzschi und Isabelle Reimann, Institut für Anatomie der Universitätsklinik Leipzig, vorgestellt. Zunächst wurde generell appelliert, Unterlagen, insbesondere zu historischen Präparaten, aufzubewahren. Im Weiteren wurden Details der Schädelsammlungen des Instituts für Anatomie dargestellt. Insbesondere durch Schenkungen verschiedener, auch privater Sammlungen, wuchs die Zahl der vorhandenen Knochenpräparate. Daraunter auch die Schädelsammlung Carl Gustav Carus und Emil Ludwig Schmidt, ca. 1200 Schädel, die ehemals als private Sammlung begann. Der Schädelhandel und Schädelsammlungen wurden im 17. und 18. Jahrhundert populär. Vor allem im Rahmen der aufkommenden Rasse- bzw. Völkerkunde, Anthropologie und der Kraniologie im 19. Jahrhundert wurden solche Sammlungen angelegt. Mitte des 19. Jahrhunderts wurde dabei die Kontroverse aufgebracht, ob hellhäutige Menschen aufgrund der Gehirnabmessungen, die anhand der Schädelanatomie abgeleitet wurde, intellektuell überlegen sind. Dabei vertrat Friedrich Tiedemann 1836 die Erkenntnis, dass es keine Unterschiede gibt und im Gegensatz dazu Jan van der Hoeven 1842 mit der Angabe, dass das Gehirn und die versorgenden Gefäße bei Schwarzafricanern kleiner sind als die der Europäer. Die oben erwähnte Sammlung wurde ebenfalls im Rahmen der anthropologisch-rassistischen Forschung angelegt und wurde ab 1918 ausgestellt, 1938–1945 für die Illustration der Rassenideologie im Institut für Rassen- und Völkerkunde, seit 1945 ist die Sammlung teils im Institut für Anatomie, teils im Ethnologischen Institut.

Im Jahr 2021 wurde als Initiative von Studierenden aufgrund der Beschriftungen der Präparate eine dezidierte Aufarbeitung beschlossen und 2024 als festes Projekt begonnen, da deutlich war, dass es sich

Berichte der Arbeitsgemeinschaften

partiell um Residuen aus der Rassenforschung handelte. Insgesamt lagen 500 sog. Ancestral Remains mit unsicherer geografischer bzw. ethnologischer Herkunft, da nur selten Namen, Alter oder Tätigkeiten angegeben waren. Da das Deutsche Zentrum für Kulturgutverluste invasive Maßnahmen zur Feststellung der Herkunft verbietet, konnte bei einigen Präparaten ein afrikanischer sowie mittel-/südamerikanischer Kontext eingegrenzt werden. Als Beschaffungswege der Präparate konnten die folgenden Arten identifiziert werden:

- Kolonialkriege (7. Grenzkrieg Südafrika 1846/47),
- medizinischer Zusammenhang (Krankheiten, Krankenhaus),
- Grabraub in der Kolonialzeit,
- Handel und private Verkäufe (Friedrich Mook),
- „Forschungsreisende“,
- Mediziner-Netzwerke (Jan van der Hoeven).

Selten konnten gedruckte Kataloge im Rahmen der Beschaffungswege gefunden werden. In einzelnen Fällen hatten die Präparate zum Teil mehrere Vorbesitzer. Im Speziellen konnten diese Ursprungsländer gefunden werden: Algerien, Ägypten, Chile, Ghana, Kolumbien, Marokko, Mexiko, Namibia, Peru, Südafrika, Sudan. Es kam zur Kontaktaufnahme mit verschiedenen Regierungen und Behörden. Darunter auch mit den USA, von wo aus einem Krankenhaus in New Orleans 19 Schädel von versklavten Menschen afrikanischen Ursprungs und Afroamerikanern stammen. Nach Kontaktaufnahme wurde eine Repatriierung in die USA beschlossen und die 19 Schädelpräparate wurden in die USA gebracht, wo mithilfe der Dillard University ein „Jazz-Begräbnis“ organisiert wurde und als „Honoring the Nineteen“ am 31.05.2025 stattfand.

Den Abschluss der AG-Sitzung bilde die Mitgliederversammlung mit einer Diskussion zu dem Projekt der Aufarbeitung der Zeit des Nationalsozialismus für die Pathologie und einer Umfrage, wie die Aufarbeitung bzgl. der NS-Zeit an anderen Universitäten bzw. in anderen Fachgesellschaften umgesetzt wurde. Dabei wurde deutlich, dass weiterhin innerhalb der DGP geklärt werden muss, ob und welche Konsequenzen aus diesen Erkenntnissen

resultieren. Ein zweites Thema, was generell in der Pathologie eine zunehmende generelle Rolle spielt, ist die Mobilisierung junger Assistenzärzte für das Fach Pathologie und im Speziellen für geschichtliche Aspekte. Die Geschichte und Ethik der Pathologie stellt im Forschungsumfeld eher eine Nische dar und kann als Zusatzdisziplin gesehen werden, die nicht in jedem Institut eine eigene Themenbasis bildet.

Angeregt wurde ein Positionspapier für den Umgang mit Organpräparaten, eingeschlossen Kriterien für die Definition „problematischer“ Präparate und ggf. deren Entsorgung. Insbesondere bei Plastination auf Polymer- bzw. Silikonbasis kann ggf. nur eine Einäscherung möglich sein.

Für die Jahrestagung in 2026 wurde um Themenvorschläge gebeten und angeregt, das Thema Ethik ggf. vor dem Hintergrund steigender Behandlungskosten und steigender Krankenkassenbeiträge hervorzuheben. Weiterhin, abhängig von den Tagungsthemen, die noch nicht veröffentlicht wurden, würde sich der geschichtliche Ausblick bzw. die Zukunft der Pathologie hinsichtlich Lehre und Weiterbildung unter Einbeziehung der KI als Thema anbieten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. T. Braunschweig

Institut für Pathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
München, Deutschland
till.braunschweig@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Braunschweig und K. Schierle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Gynäko- und Mammapathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Jahrestagung der DGP 2025

Eike Burandt¹ · Marcus Kind² · Ramona Erber^{2,3}

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

³ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, CCC Erlangen-EMN, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Die Sitzung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäko- und Mammapathologie fand am 12. Juni 2025 unter dem Vorsitz von Eike Burandt und Ramona Erber zweiteilig statt. In der ersten Session am Vormittag wurden Themen der Mammapathologie unter der Moderation von Annette Lebeau (Lübeck, Hamburg) und Cornelia Focke (Neubrandenburg) abgehandelt, in der Nachmittagssession unter der Moderation von Eliane Taube (Magdeburg) und Annette Stäbler (Marburg) Themen zur Gynäkopathologie.

Für die Sitzung waren die 10 besten Abstracts als Vorträge angenommen worden (► Tab. 1).

AG Gynäko- und Mammapathologie I

Durch Jelle Wesseling wurde das PRECISION-Team vorgestellt, welches Expert:innen aus 10 Institutionen in den USA, Großbritannien und den Niederlanden vereint. Es kombiniert Wissen aus Epidemiologie, Molekularbiologie, KI, Pathologie, klinischer Forschung, Gesundheitsökonomie und Patientenvertretung. Ziel ist es, duktale Carcinoma in-situ (DCIS) in einem holistischen Ansatz besser zu verstehen und Überbehandlung zu vermeiden. Durch innovative Modelle, KI-gestützte Analysen und internationale Studien wird eine präzisere Risikoein-

schätzung bei der Bewertung von DCIS gewährleistet.

Der Vortrag von C. van Deurzen behandelte die Herausforderungen bei der pathologischen Beurteilung von Brustkrebs nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT), insbesondere im Hinblick auf die Anwendung der ypTNM-Klassifikation. Dazu wurde eine internationale Umfrage unter Expert:innen durchgeführt, in der aktuell geläufige Praktiken & Definitionen bei der Befundung von post-NACT-Gewebe adressiert wurden. Des Weiteren sollten die Teilnehmer:innen den Tumordurchmesser isolierter Zellen sowie von Zellclustern in normalem Brustgewebe sowie behandeltem Stroma gemäß ypTNM bewerten. Die Studie sollte dazu beitragen, die Vergleichbarkeit von Befunden zu verbessern und die Qualität der posttherapeutischen Tumorstadienbewertung zu erhöhen. Die präsentierten Daten stammten aus der ersten Phase der Untersuchung.

Der zweite Vortrag von P. van den Broek untersuchte, ob Silikongel bereits kurz nach dem Einsetzen moderner Brustumplantate in umliegendes Gewebe austritt. Dafür wurden Gewebeproben von 7 Frauen analysiert, deren Implantate zwischen 3 Wochen und 28 Monaten nach der Operation entfernt wurden. Mittels Lichtmikroskopie und MORO(Modified Oil Red O)-Färbung konnten in allen Fällen Silikon-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Berichte der Arbeitsgemeinschaften

Tab. 1 Referent*innen (inkl. Keynote Speaker) und ihre Vorträge	
AG Gynäko- und Mammapathologie I, Donnerstag, 12.06.2025, 10:30–12:00 Uhr	
Keynote Speaker: Cecily Quinn, Dublin, Irland	Breast pathology – Spindle cell lesions of the breast
Jelle Wesseling, Amsterdam, Niederlande	PRECISION: next-level team science (DCIS), merging expertise from 10 institutions across the USA, UK, and the Netherlands
Carolien van Deurzen	A survey on pathological measurement of residual breast cancer after neoadjuvant therapy: different interpretations of the ypTNM classification
Evert van den Broek, Groningen, Niederlande	Bleeding of the latest generation silicone breast implants very shortly after implantation
Peter Bronsart, Freiburg, Deutschland	Ki-67 Scoring in Breast Cancer: The Effect of Tumor Budding on Subtype Classification and Prognosis
Franz-Leonard Klaus, München, Deutschland	Prognostic Value of the EndoPredict Test in Rare Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Cohort Study
AG Gynäko- und Mammapathologie II, Donnerstag, 12.06.2025, 14:00–15:30 Uhr	
Keynote Speaker: Simona Stolnicu, Targu Mures, Rumänien	The role of HPV status in the classification and diagnosis of cervical epithelial malignant tumors and precursors
Ruth Hiller, Leipzig, Deutschland	Characterization of mucinous ovarian tumors by Next Generation Sequencing reveals multiple mutational pathways from benign to malignant lesions
Barbara Hüttenkofer, Regensburg, Deutschland	Establishing a Geminin/RAD51 multiplex staining to detect homologous recombination deficiency in ovarian cancer
Alexander Scheiter, Regensburg, Deutschland	Results of the First Folate Receptor Alpha Testing Trial by the German Quality Assurance Initiative in Pathology (QuIP®)
Lars-Christian Horn, Leipzig, Deutschland	HPV-independent squamous precursor lesions of the uterine cervix – morphologic and molecular findings
Carol Immanuel Geppert, Erlangen, Deutschland	Trop2-Expression in vulvar squamous cell cancer – a multi-center approach

ablagerungen im periprosthetischen Gewebe nachgewiesen werden – sogar bei Entfernungen innerhalb eines Monats. Die Ergebnisse zeigen, dass das sog. Bleeding bei der neuesten Implantatgeneration deutlich früher beginnt als bisher angenommen.

Die Präsentation von P. Bronsart behandelte die räumliche Verteilung der Ki-67-Expression in duktalen Mammakarzinomen, insbesondere im Zusammenhang mit Tumorudding und dessen Einfluss auf eine akkurate Subtypklassifikation. Insgesamt 12 Gewebeproben wurden immunhistochemisch analysiert und digital rekonstruiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Ki-67-Expression stärker mit der Zellclustergröße als mit der Tumorregion korreliert. Tumorbuds wiesen ein abweichendes biologisches Verhalten und niedrigere Ki-67-Werte auf als die Haupttumormasse. Ergo wurde empfohlen, sie nicht in die Standardbewertung des Ki-67-Index ein-

fließen zu lassen, sondern sie separat zu erfassen.

Im Beitrag von Franz-Leonard Klaus ging es um die Aussagekraft des EndoPredict-Tests bei seltenen Brustkrebs-Subtypen. Analysiert wurden 60 Fälle seltener Subtypen und 373 Kontrollfälle. Die Ergebnisse zeigten, dass gemischt-muzinöse, medulläre und männliche Tumoren höhere EPclin-Werte aufweisen und damit ein erhöhtes Rückfallrisiko anzeigen. Reine Plattenepithelkarzinome hingegen zeigten niedrigere Werte, vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Die Studie legt nahe, dass Risikostratifizierung durch den Test gelingt, bei bestimmten seltenen Subtypen wie in rein muzinösen oder medullären Karzinomen das Risiko jedoch überschätzt werden könnte, was zu Übertherapie führen kann.

AG Gynäko- und Mammapathologie II

Im ersten Vortrag der 2. Session sprach R. Hiller über eine Studie zur Charakterisierung molekularer Signalwege in muzinösen Ovarialkarzinomen. In dieser wurden 64 Tumorregionen mittels Next-Generation Sequencing analysiert. Dabei zeigten 50 % der muzinösen Zystadenome Mutationen, bei Kombinationen mit Borderlinetumoren 81 % und bei zusätzlichen Karzinomen 71 %. Die Ergebnisse belegen, dass bereits benigne Zystadenome relevant mutiert sein können und sich Mutationen im Verlauf der Evolution zum Karzinom anhäufen. In entsprechenden Fällen könnte eine engmaschigere Nachsorge daher sinnvoll sein.

Im von B. Hüttenkofer vorgestellten Projekt wurde ein funktioneller RAD51-basierter Test zur Erkennung von homologer Rekombinationsdefizienz (HRD) bei Ovarialkarzinomen etabliert. Anhand von 62 FFPE-Proben (58 seröse high-grade Karzinome, 4 klarzellige Karzinome) erfolgte eine Immunfluoreszenzfärbung für Geminin und RAD51. Die RAD51-Foci wurden in 100 Geminin-positiven Zellkernen pro Fall quantifiziert und mit genetischen HRD-Daten (inkl. BRCA1/2-Mutationen) verglichen. Tumoren mit genetisch negativem HRD-Status zeigten mehr RAD51-Foci als HRD-positive. Erste Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass der funktionelle Test mit dem genetischen Status korreliert und eine sinnvolle Ergänzung zur HRD-Diagnostik sein könnte, besonders nach PARP-Inhibitor-Therapie.

Im Vortrag von A. Scheiter ging es um die Behandlung von Ovarialkarzinomen, in denen der Folatrezzeptor α (FRα) überexprimiert ist. Mirvetuximab-Soravtansin wurde zur Behandlung FRα-positiver, platinresistenter Tumoren zugelassen. In den USA erfolgt die Patientenauswahl über den VENTANA FOLR1 RxRx Assay (Roche, Basel, Schweiz), während in Europa keine einheitliche Immunhistochemietestung vorgeschrieben ist. Eine Ringstudie unter Leitung der Pathologien Tübingen und Regensburg prüfte die Zuverlässigkeit alternativer Antikörper. Die Erfolgsquote lag bei 54 %, wobei nur der VENTANA-Assay durchgehend zuverlässige Ergebnisse lieferte. Die Studie zeigte somit, dass validier-

te Tests essenziell sind, um geeignete Patientinnen zu identifizieren und kosteneffiziente Alternativen zum Goldstandard zu entwickeln.

In einer Studie von L.-C. Horn wurden 6 Fälle zervikaler Plattenepithel-Vorläuferläsionen ohne HPV-Nachweis (HPV-I) molekular charakterisiert. Von diesen zeigten 5 Läsionen eine dVIN-ähnliche Morphologie (dVIN; vulväre intraepitheliale Neoplasie vom differenzierten Typ) mit aberranter p53-Expression, fehlender p16-block-like-Färbung und pathogenen TP53-Mutationen. Ein Fall ähnelte HPV-assoziierten high-grade Läsionen des Plattenepithels (HSIL), jedoch ohne p16-Überexpression und mit p53-Wildtypmuster. Molekular fanden sich *TERT-Promotor*- und *HRAS*-Mutationen. Die Ergebnisse zeigen, dass HPV-I-Läsionen der Zervix uteri unterschiedliche histologische und genetische Profile aufweisen, was eine differenzierte Diagnostik und ein besseres Verständnis ihrer Pathogenese erforderlich macht.

In der Präsentation von C.I. Geppert wurde das Potenzial von Trop2 als Biomarker für das vulväre Plattenepithelkarzinom (VSCC) untersucht. In einer Studie mit 272 VSCC-Fällen zeigte sich eine 100 %ige Trop2-Expression, unterteilt in hohe und niedrige Expression. Der Subtyp p16+/p53- war bei hoher Trop2-Expression am häufigsten vertreten (64,2 %). Niedrige Trop2-Werte fanden sich vor allem im ungünstigen p16-/p53+-Subtyp. Ein prognostischer Vorteil für hohe Trop2-Expression zeigte sich tendenziell, war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,62$).

Keynote Speaker

In der ersten Session präsentierte Cecily Quinn in ihrer Keynote Lecture Spindelzellläsionen der Brust. In ihrem klar strukturierten, sehr lehrreichen Vortrag ging sie dabei getrennt auf morphologisch blonde (z.B. Desmoidfibromatose, Fibromatose-artiges metaplastisches Mammakarzinom, Narbengewebe) bzw. maligne aussehende (z.B. maligner Phylloides-tumor, Angiosarkom) Spindelzellläsionen bzw. Mischformen und ihre Differentialdiagnosen ein. Dabei betonte sie neben der Relevanz von Histomorphologie und smartem Einsatz von immunhistochemi-

schen Markern vor allem die Bedeutung des klinischen Kontextes.

Die zweite Keynote Lecture von Simona Stolnicu beleuchtete die Rolle des HPV-Status auf die Klassifikation, Diagnostik und Prognose maligner epithelialer Neoplasien der Cervix uteri und ihrer Vorläuferläsionen. Insbesondere bei den Adenokarzinomen der Cervix uteri liefert die aktuelle WHO-Klassifikation mit der Unterscheidung HPV-assoziiierter versus HPV-unabhängiger Adenokarzinome eine diagnostische Grundlage, die hochrelevante Rückschlüsse zur Prognose und damit auch zum Therapiemanagement zulässt. HE-morphologisch zeichnen sich die HPV-assoziierten Adenokarzinome durch die charakteristische Kombination apikaler Mitosen und basaler Apoptosefiguren aus.

Das Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri galt bis vor kurzem noch als ausschließlich HPV-assoziiert und HPV-negative Fälle wurden durch eine zu geringe Sensitivität der Testverfahren erklärt. Wie Frau Stolnicu zeigen konnte, wissen wir heute aber, dass es auch beim Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri eine HPV-unabhängige Subgruppe gibt, die 5–10 % der Fälle auszumachen scheint. Auf molekularer Ebene scheinen hier insbesondere p53-Mutationen eine Rolle zu spielen. Kürzlich wurden auch die ersten Vorläuferläsionen des HPV-unabhängigen Plattenepithelkarzinoms beschrieben, die interessanterweise morphologische und molekulare Ähnlichkeiten zur differenzierten VIN (dVIN) der Vulva haben, die sich auf molekularer Ebene ja ebenfalls durch eine p53-Mutation auszeichnet.

Zusammenfassend konnte Frau Stolnicu aufzeigen, dass der HPV- und damit auch der p16- und p53-Status mittlerweile integraler Bestandteil der Diagnose von Zervixkarzinomen (Plattenepithel- und Adenokarzinom) geworden ist, der einen relevanten Einfluss auf das klinisch-therapeutische Management der Patientinnen hat und die Grundlage für personalisierte Therapieansätze auch beim Zervixkarzinom liefert.

Mitgliederversammlung

In der Mitgliederversammlung wurden die Inhalte der beiden geplanten Herbst-

Onlinemeetings diskutiert. Ferner wurde durch die AG-Sprecher darauf hingewiesen, dass nächstes Jahr Neuwahlen anstehen und bereits zeitnah potenzielle Nachfolger:innen angesprochen werden sollen.

Fazit

Die beiden Sitzungen der AG Gynäko- und Mammapathologie konnten auch dieses Jahr wieder durch exzellente Keynote Speaker, hervorragende wissenschaftliche Präsentationen, intensive Diskussionen und gute Organisation glänzen. Weiterhin wurden beide Sessions – vorbehaltlich der multiplen parallel stattfindenden DGP-AG-Sitzungen – mit circa 30–40 Teilnehmer:innen pro Session sehr gut besucht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Eike Burandt

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinstr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
e.burandt@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Burandt, M. Kind und R. Erber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Hämatopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Sylvia Hartmann

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Dieser Bericht fasst die Sitzung der AG Hämatopathologie am 12. Mai 2025 zusammen, die malignen Lymphomen und Sarkome follikulärer dendritischer Zellen gewidmet war. Thematisiert wurden die Biologie follikulärer dendritischer Zellen, molekulare Profile renaler und vesikaler Lymphome, stromale Veränderungen beim Myelosarkom sowie funktionelle Folgen von *SOCS1*-Mutationen. Die Beiträge verdeutlichen diagnostische Herausforderungen, pathogenetische Mechanismen und mögliche therapeutische Ansätze. Die vorgestellten Arbeiten geben neue Einblicke in molekulare Grundlagen, Immuninteraktionen und klinische Konsequenzen.

Follikuläre dendritische Zellsarkome.

L. Lorenzi (Brescia, Italien)

Follikuläre dendritische Zellen (FDC) sichern die Integrität des Keimzentrums und steuern die Interaktion zwischen angeborener und adaptiver Immunität. Ihre Identifikation ist diagnostisch bedeutsam zur Abgrenzung reaktiver und neoplastischer Lymphoproliferationen. Das follikuläre dendritische Zellsarkom (FDSC) ist selten, aber potenziell letal. Molekulare Daten deuten auf Defekte der homologen Rekombination hin, wodurch ein Einsatz von PARP-Inhibitoren denkbar wäre.

Primär renales diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.

P. Lohneis et al. (Lübeck, Deutschland)

In 30 Fällen von prDLBCL wurden Mutationen in *KMT2C*, *CREBBP*, *NOTCH1* und *SPEN* gefunden. Häufig trat eine große

Deletion auf Chromosom 6p25.2-q27 auf, welche unter anderem *PRDM1*- und *HLA*-Gene betraf. Veränderungen der MHC-Klasse I/II wiesen auf Mechanismen eines Immunescapes hin. Obwohl Überschneidungen mit Lymphomen in immunprivilegierten Organen bestehen, fehlen typische *BCR*-Signaturmutationen.

Primäres Marginalzonenlymphom der Harnblase.

T. Menter et al. (Basel, Schweiz)

In 16 untersuchten Fällen wurden keine klassischen Translokationen nachgewiesen. Stattdessen traten Mutationen in *TBL1XR1* und *MAP2K1* gehäuft auf, was auf Störungen der Plasmazelldifferenzierung und der MAPK-Signalwege hinweist. In einzelnen Fällen wurde mikrobielle DNA (z.B. *Chlamydia trachomatis*, EBV, HHV6, *E. coli*) nachgewiesen. Damit erweist sich das vesikale EMZL als mutationsgetrieben mit nur teilweiser Überlappung zu EMZL anderer Lokalisationen.

Biglycan-Expression beim Myelosarkom.

C. Vaxevanis et al. (Halle, Deutschland)

Das Proteoglykan Biglycan (BGN) wurde in Myelosarkomläsionen stark exprimiert und stand in Zusammenhang mit reduzierter Immunzellinfiltration. In vitro konnten MDS-Zellen in Fibroblasten eine fibrotische Phänotypveränderung induzieren. BGN scheint das Tumorstroma zu remodellieren und Immunexklusion zu fördern, wodurch es als potenzielles therapeutisches Target infrage kommt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

SOCS1-Mutationen bei Lymphomen.

L. Savini et al. (Ulm, Deutschland)

Untersuchungen verschiedener SOCS1-Varianten zeigten, dass In-frame-Deletions eine Verstärkung der STAT1- und STAT6-Aktivität bewirken und somit Gain-of-function-Eigenschaften besitzen. Frameshift- und Minormutationen hatten keinen Effekt. Damit kann SOCS1 sowohl tumorsuppressiv als auch in bestimmten Kontexten onkogen wirken.

Zusammenfassung

Die Sitzung verdeutlichte den Wert integrierter morphologischer, immunhistochemischer und molekularer Analysen bei Lymphomen und FDC-Sarkomen (Sarkom der folliculären dendritischen Retikulumzellen). Zentrale Themen waren Mechanismen des Immunescape, mutationsgetriebene Onkogenese sowie die Identifikation neuer therapeutischer Angriffspunkte (z.B. PARP-Inhibitoren, BGN-Blockade, Signalweg-gerichtete Strategien). Diese Erkenntnisse tragen zu präziserer Diagnostik bei und sind potenzielle Ausgangspunkte für individualisierte Therapien.

Korrespondenzadresse

Sylvia Hartmann

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
Sylvia.Hartmann@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Hartmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

J. H. Bräsen¹ · J. Wohlschläger²

¹ Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

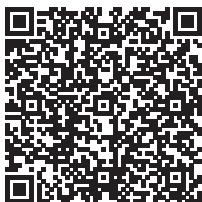
² MVZ für Pathologie, DIAKO Krankenhaus gGmbH Flensburg, Flensburg, Deutschland

Die 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie fand vom 12. bis 14. Juni 2025 im Congress Center Leipzig (CCL) als Präsenzveranstaltung statt. Entsprechend wurden sämtliche Vorträge und Posterpräsentationen der Arbeitsgemeinschaft Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie als Präsenzveranstaltung gehalten.

Als erste Keynote Speakerin war wie im Vorjahr ursprünglich Frau Professor Lína Badimon (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) mit dem Vortrag „Investigation on cardiac and vascular pathology: the key for future basic science developments and applications“ geplant. Leider konnte sie erneut krankheitsbedingt weder anreisen noch online präsentieren, sodass Professor Jan Hinrich Bräsen (Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, MHH) kurzfristig mit einem Vortrag mit dem Titel „Expect the extraordinary in infectious pathology: Insights from solid organ transplantation—emerging tools and unusual findings in a single center setting“ einsprang. Bisher unbekannte Mechanismen des erhöhten Infektionsrisikos konnten an Kohorten aus dem Kontrollbiopsieprogramm der MHH aufgedeckt und publiziert werden: Die bei Herz- und Nierenkrankheiten ausgesprochen häufig verordnete Stoffgruppe der Schleifendiuretika geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für aszendierende Infekte einher, welche bei nierentransplantierten Patienten einen führenden modifizierba-

ren Risikofaktor für das Transplantatversagen darstellen. Hierzu liegen überraschenderweise keinerlei klinische Studien vor. Mechanistisch konnte in klinisch-pathologischer Kooperation und am Mausmodell herausgearbeitet werden, dass durch das „Herauswaschen“ des Salzgradienten insbesondere in der Medulla die Polarität von Makrophagen in Richtung des sogenannten M2-Phänotyps verschoben wird und dadurch die antiinfektiöse Potenz dieser Abwehrzellen reduziert ist. Eine Ursache des Urothelkarzinoms in transplantierten Patienten wurde anhand einer MHH-Kohorte vorgestellt: Urothelkarzinome sind bei diesen immunsupprimierten Patienten zu nahezu 30 % mit Polyomaviren assoziiert. In weiteren publizierten Kohorten und Einzelfallberichten wurden ungewöhnliche direkte Infekte der transplantierten Niere vorgestellt; erstmals publiziert konnte beispielsweise die direkte Infektion von Tubuluszellen der Niere durch Hepatitis-E-Viren aufgedeckt werden. Als Fazit zeigt sich, dass histopathologisch in der korrekten Diagnostik von Infektionen Verbesserungspotential besteht.

Es folgten zwei ausgewählte Kurzvorträge: Frau Dr. Leblond aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Zürich stellte in einer zwischenzeitlich in *Nature Communications* publizierten Studie eine indirekte Nierenschädigung durch Hepatitis-E-Infektionen vor: Hepatitis E kann auch bei immunsupprimierten Patienten zur Entstehung einer immun-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

komplexvermittelten Glomerulonephritis führen. Zentrale pathologische Grundlage sind glomeruläre Ablagerungen des nichtinfektiösen, genfreien und nichtglykosylierten HEV-ORF2-Kapsidproteins, die ohne direkte Virusinfektion der Nierenzellen auftreten. Der Nachweis solcher IgG-ORF2-Immunkomplexe erklärt die renalen Manifestationen von Hepatitis E und definiert die Hepatitis-E-assoziierte Glomerulonephritis als distinkte diagnostische Entität mit therapeutischer Relevanz. Der Beitrag der Arbeitsgruppe von Frau Leblond wurde mit dem DGP-Preis der AG Niere, Herz, Transplantation und Gefäße ausgezeichnet.

In einem zweiten Kurzvortrag stellte Frau *Erika Kojima* aus dem Senckenbergischen Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main eine Studie über die Rolle der Expression der Carboanhydrase IX (CA IX) in normalem, infarziertem und vernarbtem Myokard vor. Die CA IX stellt eine der insgesamt 15 Isoformen der Carboanhydrasen dar, gehört zur Familie der Zinkmetalloproteasen und katalysiert die reversible Reaktion von Kohlendioxid zu Hydrogencarbonat und einem Wasserstoffatom/Proton. Die Expression von CA IX wird durch den Transkriptionsfaktor HIF-1 (Hypoxie-assozierter Faktor 1) induziert und zeigt ein zellmembranassoziiertes Reaktionsmuster. Während CA IX bei Tumoren gut untersucht ist, ist ihre Rolle beim Myokardinfarkt weitgehend unbekannt. Entsprechend wurden 52 Herzen von Autopsien am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main untersucht, wobei HE-Schnittpräparate und immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen CA IX (EP161 RabMAb) evaluiert wurden. Hierbei zeigte sich eine signifikant erhöhte zytoplasmatische (nicht membranständig akzentuierte) Expression von CA IX in Kardiomyozyten mit chronisch-hypoxischen Veränderungen im Vergleich zu subakuten bzw. akuten Myokardinfarkten und zur Kontrollgruppe. Die Expression CA-IX-spezifischer mRNA war in infarziertem Myokard erhöht. Die Autoren schlussfolgern, dass chronisch-hypoxisch bedingte Myokardveränderungen mit erhöhter zytoplasmatischer Expression von CA IX assoziiert sind.

Beider am Ende der Veranstaltung stattfindenden Mitgliederversammlung wurde konstatiert, dass Prof. Jan Hinrich Bräsen und Prof. Jeremias Wohlschläger entsprechend den Statuten der Arbeitsgemeinschaft Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie ein weiteres Kalenderjahr Vorsitzender bzw. stellvertretender Vorsitzender bleiben. Darüber hinaus wurde intensiv über die Zukunft der AG gesprochen und konstatiert, dass die AG einer strukturellen Veränderung bedarf (möglicherweise unter Einbeziehung der Autopsiepathologie), um so erfolgreich in die Zukunft geführt werden zu können.

Korrespondenzadresse

J. Wohlschläger

MVZ für Pathologie, DIAKO Krankenhaus gGmbH Flensburg
Knuthstraße 1, 24939 Flensburg, Deutschland
wohlschlaegerje@diako.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.H. Bräsen und J. Wohlschläger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Informatik, digitale Pathologie und Biobanking der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Johannes Lotz¹ · Sebastian Förstch²

¹ Fraunhofer Institute for Digital Medicine MEVIS, Lübeck, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Die AG-Sitzung fand im Rahmen der Jahrestagung in zwei thematischen Blöcken statt und zeigte eindrucksvoll, dass Digitalisierung und KI immer mehr im Fokus stehen und in Forschung und Klinik angekommen sind. Zusätzlich zu den Beiträgen in der AG-Sitzung wurden zahlreiche Beiträge dieses Themenbereiches auch in den organspezifischen Programmteilen sowie im Hauptprogramm präsentiert.

Die Beiträge umfassten sowohl KI-basierte Prädiktionsmodelle als auch Arbeiten zur Workflowoptimierung und Standardisierung.

Beiträge

Ein Schwerpunkt lag in der KI-gestützten Analyse biologischer Prädiktoren: Am Urothelkarzinom wurden vier räumlich definierte TIME-Phänotypen beschrieben, die mit dem Überleben korrelieren und damit auch für die Therapiestratifizierung relevant sein können (M.M. Abdabbou, Erlangen). Für die SRS/SRH-Bildgebung wurde eine systematische Evaluation von Preprocessing Pipelines hinsichtlich Stabilität und Genauigkeit vorgestellt, wobei ein einfaches Scaling in vielen Fällen ähnlich gute Ergebnisse wie die komplexe Vorverarbeitung lieferte (A. Weber, Freiburg). An Rektumbiopsien konnten mithilfe einer räumlichen Gewebeklassifizierung Metacluster von „cancer-associated fibroblasts“ (CAFs) identifiziert werden, die mit verbessertem Überleben assoziiert zu sein scheinen (M. Gwerder, Bern). Beim Barrett-Ösophagus differenzierte

ein Multiple-Instance-Learning(MIL)-Ansatz Normal/Metaplasie/Dysplasie/EAC trotz Klassenimbalance robust (A. Kazemi, Mashhad/München).

Im Bereich Infrastruktur und digitale Werkzeuge wurden weitere Arbeiten vorgestellt. Die PROSurvival-Kohorte (425 Patient:innen, 5929 WSIs, 10-Jahres-Follow-up) etabliert eine de facto anonymisierte, FAIR-bereitgestellte Kohorte aus Prostektomien, die für föderiertes Lernen zur Überlebensvorhersage und zur Ableitung prognostischer Morphologiemerkmale jenseits des konventionellen Gradings für Forschungsprojekte bereitgestellt wird (T. Bisson, Berlin). Zur DICOM-Interoperabilität zeigte die Analyse verlustbehafteter MRXS → DICOM-Konvertierung pixelgenaue Differenzen, die teils zu signifikanten Leistungsdrifts bei KI-Methoden führen (N. Flinner, Frankfurt am Main). In einer Arbeit zum diagnostischen Workflow wurde gezeigt, dass eine Navigationsunterstützung auf Basis einer Bildregistrierung von HE-Schnitten mit später angefordelter Immunhistochemie die Befundzeit in einer Pilotstudie um ca. 1 min pro Fall verkürzte (J. Lotz, Lübeck). In einem weiteren Beitrag generierten OpenSource-LLMs konsistente Diagnosen und Kommentare (u.a. sichere Trennung von benign/maligne) aus 240.000 Makro-/Mikrobeschreibungen – ein starkes Signal für textbasierte Assistenz in der Routine (A. Turzynski, Lübeck). Schließlich wurde eine visuelle Suche in der Nephropathologie mit 10.317 Bild-Text-Paaren und semantischem Retrieval



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

auf LLM/ViT-Embeddings vorgestellt, die zur Unterstützung von Lehre und differenzialdiagnostischer Navigation dient (J. Zhang, Hangzhou).

Mitgliederversammlung

In der Mitgliederversammlung wurden zwei neue Sprecher gewählt. Den ausscheidenden Sprechern Norman Zerbe und Peter Boor gilt unser herzlicher Dank für ihr großes Engagement in den letzten Jahren! Die Arbeitsgruppe plant eine Überarbeitung ihrer Konzeption, die der zunehmenden Digitalisierung und Implementierung von KI in allen Bereichen der Pathologie Rechnung trägt. Diese Konzeption werden wir in den kommenden Monaten gemeinsam entwickeln.

Korrespondenzadresse

Sebastian Förtsch

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin
Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland
sebastian.foertsch@unimedizin-mainz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Lotz und S. Förtsch geben an, dass bezüglich der Berichterstattung aus der Arbeitsgemeinschaft kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Junge Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Stefanie Bobe¹ · Philipp Jurmeister²

¹Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

²Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Die Arbeitsgemeinschaft Junge Pathologie war auch bei der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Leipzig mit dem Format *Junges Forum* vertreten. Mitglieder wie auch interessierte Gäste nutzten die Gelegenheit zum Austausch. Im Vergleich zur Vorjahrestagung wurde das Nachwuchsprogramm deutlich erweitert: Neben einer zusätzlichen Session rundete ein neu initiiertes Rahmenprogramm das Angebot ab.

Die Auftaktsession griff – in Anknüpfung an das erfolgreiche Konzept der Vorjahre – unter dem Titel „How to“ komplexe Themen auf, die von Experten praxisnah und speziell für ein junges Publikum aufbereitet wurden. So führte Prof. Dr. Erhard Bierhoff anschaulich in die Dermatopathologie ein. Im Anschluss stellte Florian Sperling von der QuIP die Prinzipien der Qualitätssicherung in der Pathologie vor und erläuterte die Abläufe von Ringversuchen.

Auf den in München begonnenen Diskurs zum Thema „New Leadership“ folgte in Leipzig eine vertiefende Auseinandersetzung mit „New Work und Change Management“. In Zusammenarbeit mit Dr. Alexandra Farfsing sowie Prof. Dr. Peter Wild und Dr. Anna Laib von der Universitätsmedizin Frankfurt diskutierten die Teilnehmenden moderne Arbeitskonzepte sowie die Herausforderungen bei der Digitalisierung der Pathologie. Interaktive Formate luden dazu ein, eigene Erfahrungen einzubringen, Perspektiven zu reflektieren und Meinungen auszutauschen.

Den Höhepunkt des dritten Forums bildete eine Podiumsdiskussion mit Patholog:innen aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Ungarn. Dabei wurden inter-

nationale Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Weiterbildung beleuchtet, interkulturelle Aspekte beim Wechsel in eine neue Ausbildungsstätte im Ausland thematisiert und der Nachwuchsmangel in der Pathologie kritisch betrachtet.

Flankiert wurde das wissenschaftliche Programm durch Begegnungen in der „Young Lounge“ sowie eine Institutsführung durch die Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig. Erstmals organisierte die AG Junge Pathologie zudem eine eigene, vorgezogene Postersession. In ungezwungener Atmosphäre konnten junge Wissenschaftler:innen hier ihre Beiträge präsentieren, üben und diskutieren.

Ein herzlicher Dank gilt allen Mitwirkenden und Teilnehmenden, die zum Gelingen beigetragen haben. Wir freuen uns bereits jetzt auf das Wiedersehen bei der kommenden Jahrestagung in Augsburg.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefanie Bobe

Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude 17,
48149 Münster, Deutschland
stefanie.bobe@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Bobe und P. Jurmeister geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Fetalpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Elise Gradhand¹ · Ruth Hiller²

¹Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Frankfurt am Main, Deutschland

²Pathologie, Uniklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Anlässlich der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie fanden die beiden Sitzungen der AG Kinder- und Fetalpathologie am Samstag, 14.06.2025, in Leipzig statt.

Im Rahmen der ersten Sitzung gab der eingeladene Keynote Speaker PD Dr. Thomas Menter (Basel) im Hauptvortrag einen ausführlichen Überblick zum Thema „Intestinal motility disorders in children: Morbus Hirschsprung and a leap beyond“. Dabei folgte nach einer kurzen Einführung in die Pathophysiologie des Morbus Hirschsprung eine Übersicht zur diagnostischen Herangehensweise, wobei Dr. Menter sowohl auf die Anforderungen der erforderlichen Biopsieproben als auch auf die Morphologie, Enzymhistochemie und neu entwickelten immunhistochemischen Assays einging. Darüber hinaus wurden mehrere andere Formen von Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Trakts bei Kindern anhand von Fallbeispielen behandelt, unter anderem die eosinophile Ganglionitis, die lymphozytäre Ganglionitis sowie ein Fall von schwerer Leiomyositis. Abschließend erfolgte eine ausführliche und lebhafte Diskussion mit dem Publikum hinsichtlich der diagnostischen Erfahrungen zu diesem Krankheitsbild in den verschiedenen pathologischen Instituten.

Danach stellte als zweiter eingeladener Redner der Kinderchirurg PD Dr. Richard Wagner (Leipzig) Forschungsergebnisse zum Thema „Alveolar macrophages are enriched pre- and postnatally in hypoplastic lungs from patients with congenital diaphragmatic hernia“ vor. Die vorgestellte Studie fokussierte sich auf die Untersuchung von Alveolarmakrophagen im Kontext proinflammatorischer Signalwege in tierischen und menschlichen Stammzellmodellen der angeborenen Zwerchfellhernie (CDH) und assoziierter Lungenhypoplasie. Hierbei konnte ein signifikanter Anstieg der Alveolarmakrophagen und ihrer Mediatoren, wie z.B. MIF, sowohl in fetalen als auch in neonatalen menschlichen CDH-Lungen bestätigt werden, was die Erkenntnisse aus vorab untersuchten Tiermodellen erweitert und die zentrale Rolle der Makrophagen-gesteuerten Entzündung bei der CDH-assoziierten Lungenhypoplasie unterstreicht. In der anschließenden Diskussion entwickelte sich ein interessanter und konstruktiver interdisziplinärer Austausch zwischen dem Referenten und dem Auditorium, insbesondere auch hinsichtlich eines möglichen Aufbaus eines Lungenhypoplasie-Netzwerks.

In der zweiten Sitzung präsentierte zunächst Ella Hullmeine (Frankfurt a.M.) die Ergebnisse ihrer Arbeit „Phenotyping placental histiocytes in the presence of villitis of unknown etiology and chronic histiocytic intervillitis, as well as in the presence of proven maternal Sars-CoV-2 infection“. Hierin zeigte sich, dass sich das immunhistochemische Profil von Makrophagen bei Bestehen einer chronischen histiozytären Intervillitis oder Villitis unklarer Ätiologie signifikant von dem in einer histopathologisch gesunden Plazenta unterscheidet, insbesondere hinsichtlich



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

der Expressionsniveaus der Marker und der Lokalisierung der Histiozyten. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Vorliegen einer mütterlichen SARS-CoV-2-Infektion nicht zwangsläufig zu einer histiozytären Plazentaveränderung führt, SARS-CoV-2 also nicht zwangsläufig eine spezifische immunologische Reaktion in der Plazenta auslöst.

Als Beitrag der Kategorie „Rare Diseases“ stellte Katharina Wineberger „A fatal case of diffuse alveolar hemorrhage in a 3 months old male infant with mitochondrial myopathy“ vor, bei dem durch klinische Obduktion des Säuglings und die anschließende histologische Auswertung der Gewebeproben nach Ausschluss vaskulärer und pulmonaler Differentialdiagnosen diese seltene Krankheit diagnostiziert werden konnte. Dieser Fall zeigt, dass Obduktion und Histologie nach wie vor wichtige diagnostische Instrumente sind, um Todesursachen zu klären und seltene Krankheiten auszuschließen oder eben zu bestätigen, die teilweise nur in Verbindung mit einer Histologie diagnostiziert werden können und unterstreicht parallel die Wichtigkeit, solche Fälle in nationalen/internationalen Registern zu sammeln.

Die sich jeweils anschließende Publikumsdiskussion der beiden ausgewählten Vorträge trug maßgeblich zum Verständnis der vorgestellten und spezifischen Themen bei.

In der zweiten Hälfte der Nachmittagsitzung gingen Dr. Elise Gradhand (Frankfurt a.M.) und Dr. Ruth Hiller (Leipzig) auf folgendes Thema ein: „Digital pathology, a long overdue tool for rapid diagnostic consultation and networking in paediatric and fetal pathology – Establishment and implementation“. Die Referentinnen stellten 2 Optionen für die Umsetzung einer digitalen Plattform für die pädiatrische und fetale Pathologiediagnostik vor (iPath und VMscope) und nannten jeweils die Vorteile und Nachteile der Systeme. Die digitale Pathologie ist eine bislang wenig genutzte Technologie in der deutschsprachigen pädiatrischen und fetalen Pathologie, ist für diesen Zweig jedoch von besonderem Wert, da es sich insgesamt um ein Netzwerk mit nur wenigen spezialisierten Pathologinnen und Pathologen handelt und der diagnostische Austausch mittels digitaler Plattform niedrigschwelliger umsetz-

bar wäre. In der sich unmittelbar anschließenden Mitgliederversammlung wurden der aktuelle Stand der Nutzung der digitalen Pathologie und die Vorteile einer digitalen Plattform, aber auch organisatorische Fragen zur Umsetzung und Instandhaltung teils kritisch diskutiert. Es wurde beschlossen, eine der Plattformen im Rahmen eines Schnittseminars bei der gemeinsamen Herbsttagung der Fachgesellschaft für Kinderpathologie und der AG Kinder- und Fetalpathologie am 26./27.09.2025 in Bayreuth zu testen und bei der dortigen Mitgliederversammlung die Nutzung abschließend zu diskutieren.

Korrespondenzadresse

Elise Gradhand

Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Frankfurt/Main
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
Elise.gradhand@unimedizin-ffm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Gradhand und R. Hiller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die nicht-kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe in jedem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Lizenz gibt Ihnen nicht das Recht, bearbeitete oder sonst wie umgestaltete Fassungen dieses Werkes zu verbreiten oder öffentlich wiederzugeben. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Thomas F. E. Barth¹ · Gunhild Mechtersheimer²

¹ Institut für Pathologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Die Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie fand am 13. Juni 2025 im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) in Leipzig statt und wurde von Prof. Dr. Thomas F.E. Barth (Ulm) und Prof. Dr. Bruno Märkl (Augsburg) geleitet.

Die Sitzung wurde eröffnet durch einen Übersichtsvortrag von Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Mock (Institut für Pathologie, LMU München) mit dem Titel: „Die Gesamt-Transkriptom-Sequenzierung als diagnostischer und prädiktiver Ansatz in der Sarkompathologie“.

Herr Dr. Mock demonstrierte eindrucksvoll, wie mittels Gesamt-Transkriptom-Analysen auch aus kleinsten RNA-Mengen, gewonnen aus Paraffinmaterial, sowohl translokations- als auch amplifikations-assoziierte Sarkome zuverlässig diagnostiziert werden können. Darüber hinaus zeigte er, wie durch diese umfassende, transkriptom-basierte Herangehensweise zusätzliche Einblicke in die Biologie der Sarkome gewonnen werden können, die wiederum prädiktive Aussagen ermöglichen.

In den anschließenden wissenschaftlichen Beiträgen präsentierte cand. med. Jakob Roth (Institut für Pathologie, Universität Ulm) Ergebnisse zum Nachweis der Expression des RANK-Rezeptors und seines Liganden in Riesenzelltumoren des Knochens. Hierzu wurde zunächst ein HeLa-basiertes In-vitro-System etabliert und

anschließend auf *G34W*-mutierte Zelllinien aus Riesenzelltumoren übertragen. Die verwendete Technik – eine viewRNA®-basierte Detektion von mRNA (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) – stellt eine interessante Möglichkeit zur Anwendung auch an Paraffinschnitten dar.

Prof. Thomas Knösel (Pathologisches Institut, LMU München) stellte seinen Vortrag mit dem Titel: „Die ATRX-Expression korreliert mit der reduzierten Expression von Immun-Molekülen und schlechterem Überleben in High-Risk-Sarkomen“ vor.

Er zeigte, dass eine reduzierte Expression von ATRX – einem Schlüsselprotein bei der DNA-Schadensantwort – in dem von ihm untersuchten Sarkomkollektiv mit einer erhöhten Infiltration tumorinfiltrierender Lymphozyten sowie einer verminderten Expression wichtiger Immuncheckpoint-Rezeptoren assoziiert war. Diese Veränderungen im tumor-mikroökologischen Milieu korrelierten mit einem schlechteren Überleben bei Patienten mit high-grade Sarkomen.

Cand. med. Elisabeth Beuster (Institut für Pathologie, Universität Ulm) präsentierte anschließend ihren Vortrag: „Der Knockdown des Gens TBXT induziert eine erhöhte Stressantwort in Chordomzelllinien“. Sie zeigte, dass durch eine mRNA-basierte Herunterregulation von *TBXT*, dem Gen des Schlüsselproteins Brachury in Chordomen, eine verminderte Expression von *KRT*, *KRT18*, *SOX9* und *CD24* induziert wird, während *IER2* und *ER5L*, Gene mit



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

zentraler Rolle in der zellulären Stressantwort, deutlich hochreguliert waren.

Cand. med. Fabian Häberle (Institut für Pathologie, Universität Ulm) sprach zum Thema: „Validierung eines intrapersonellen Tumorprogressionsmodells bei metastasierten Chordomen“.

Dabei wurden 3 Chordom-Zelllinien – primär (U-CH11), rezidiviert (U-CH11R) und metastatisch (U-CH11M) – aus einem einzelnen Patienten etabliert, um ein repräsentatives Modell für metastasierende Chordome zu schaffen. Mithilfe von RNA-Sequenzierung, Microarrayanalysen, quantitativer PCR (qPCR), Array-CGH und Western Blot konnte eine Überexpression der Gene *CD44*, *KRAS* und *EPCAM* in der metastatischen Zelllinie nachgewiesen werden.

In der im Anschluss stattgefundenen Mitgliederversammlung wurde Prof. Dr. Gunhild Mechtersheimer (Institut für Pathologie, Universität Heidelberg) zur neuen Sprecherin der AG gewählt. Sie folgt damit auf Prof. Dr. Bruno Märkl.

Prof. Dr. Thomas F.E. Barth übernimmt kommissarisch für ein weiteres Jahr die Sprecherfunktion bis zur nächsten Sitzung 2026 in Augsburg.

Die Sitzung war geprägt von einer engagierten Beteiligung – auch durch zahlreiche Doktorand*innen –, was die AG weiterhin zu einem wertvollen Forum für die erstmalige Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse macht. Viele der Beiträge sind bereits als Originalarbeiten veröffentlicht worden. Die Diskussionen waren durchweg lebhaft und konstruktiv; bis zu 40 Besucher konnten gezählt werden.

Der Doktorandenpreis der DGP ging an cand. med. Fabian Häberle für seinen Beitrag zum Chordommodell.

Die hier zusammengefassten Beiträge sind in vollständiger Form im Tagungsband der DGP elektronisch und gedruckt dokumentiert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas F. E. Barth

Institut für Pathologie, Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm,
Deutschland
thomas.barth@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Gunhild Mechtersheimer

Institut für Pathologie, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg,
Deutschland
gunhild.mechtersheimer@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.F.E. Barth und G. Mechtersheimer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals-Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Anne-Sophie Becker

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock, Rechtsfähige Teilkörperschaft der Universität Rostock, Rostock, Deutschland

Die Sitzung der Arbeitsgemeinschaft für Kopf-Hals-Pathologie fand am 12. Juni 2025 unter dem Vorsitz von Dr. med. Anne-Sophie Becker, Rostock, und Prof. Dr. med. Stephan Ihrler, München (in Vertretung für Herrn Professor Niels Rupp, Zürich), statt. Von den in diesem Jahr eingereichten Vorträgen konnten 6 im Rahmen der AG-Sitzung gehört und diskutiert werden.

Die Veranstaltung wurde mit einem Fallbeispiel zum Thema Speicheldrüsentumoren eingeleitet. In seiner Präsentation „Secretory Carcinoma of the Parotid Gland with Initial Presentation in Advanced Stage“ stellte der Medizinstudent P. Richter der University of Targu Mures, Medical Campus Hamburg, das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom mit klinischer Präsentation, Morphologie, typischer Immunhistologie und Molekularpathologie mit klassischer *NTRK3*-Translokation vor. Mit großer Begeisterung und Fachexpertise illustrierte er die Tumorentität, welche ihm innerhalb der Recherchearbeiten für seine medizinische Promotion aufgefallen war. Im Anschluss folgte eine Diskussion über den Stellenwert molekularer Analysen bei der Diagnose maligner Speicheldrüsentumore mit der Erkenntnis, dass der Einsatz der Molekularpathologie neben standortinternen Techniken u.a. von der eigenen diagnostischen Expertise abhängt.

In einem Block aus 2 Vorträgen des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Rostock zu HPV-assoziierten Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich stellte zunächst

Frau A. Vetter ihre Untersuchungen zu Plattenepithelkarzinomen der Nasenhöhle unter dem Titel „HPV Status and TP53 mutations in nasal squamous cell carcinomas“ vor. Ihre Fallserie bestätigte, dass entsprechende Karzinome eine seltene Tumorentität sind und eine Assoziation mit onkogen transformierenden Hochrisiko-HPV-Typen besteht. Take-home-MESSAGE ihres Beitrags, der abermals eine anschauliche Fallvorstellung enthielt, war die Beobachtung, dass HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome dieser Lokalisation eine ausschließlich keratinisierende oder eine gemischt basaloid-keratinisierende Morphologie aufweisen können, was in der aktuellen WHO-Klassifikation derzeit nicht abgebildet ist. Wenngleich die HPV-Assoziation hier aktuell keine weitere therapeutische Folge hat, scheint ein breiterer Einsatz der p16-Immunhistologie als Surrogatmarker für eine onkogen transformierende HPV-Infektion überlegenswert.

Anschließend erläuterte K. Folkers den Stellenwert der HPV-assoziierten oralen Epitheldysplasie, die in der aktuellen WHO-Klassifikation eine neu inkorporierte Entität der potenziell malignen Veränderungen der Mundschleimhaut bzw. oralen Epitheldysplasien ist. Ihre im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit erhobenen Daten zum Thema „Frequency Of Human Papillomavirus-associated Oral Epithelial Dysplasia And Its Potential For Malignant Transformation“ unterstreichen typische morphologische Kennzeichen dieser Dysplasie, z.B. Koilozysten, basaloiden Morphologie und Papillomatose sowie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

eine Positivität für p16. Da die Prävalenz im Rostocker Kollektiv bei 5 % liegt, sind valide Aussagen bzgl. der malignen Transformation aktuell nicht möglich.

Den Themenschwerpunkt der oralen Epitheldysplasie griff Herr PD Dr. med. U. Vogel vom Institut für Pathologie, Allgemeine und Molekulare Pathologie und Pathologische Anatomie, Tübingen, in seinem Vortrag „Differentiated Type Squamous Intraepithelial Neoplasia (dSIN) in Oral and Oropharyngeal Mucosa is a Distinct Subtype of Oral Potentially Malignant Disorders“ auf. Herr Vogels Beitrag konzentrierte sich auf eine Dysplasievariante mit zwar noch erhaltener Ausreifung des dysplastischen Epithels, jedoch aggressivem Verhalten bzw. deutlichem Transformationsrisiko. Seine immunhistologischen und molekularen Untersuchungen zu p53 in der differenzierten Dysplasie zeigen eine hohe Frequenz pathogener Veränderungen des Tumorsuppressors. Trotz intensiver Forschung über die histomorphologischen Kriterien der Epitheldysplasie bleibt die Vorhersagewahrscheinlichkeit bzgl. einer malignen Transformation unbefriedigend und weitere diagnostische Techniken, wie z. B. die p53-Immunfärbung, sind erforderlich, um die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms besser zu prognostizieren.

Die beiden letzten, wissenschaftlich hochwertigen Vorträge stammten aus dem Institut für Pathologie der Technischen Universität München: Frau Dr. med. C. Bollwein stellte unter dem Titel „Predictive proteomics in head and neck squamous cell carcinoma using mass spectrometry imaging“ ein Teilprojekt ihrer wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Therapieoptimierung im nichtkutanen Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) vor. Die Analyse der proteomischen Zusammensetzung von HNSCC-Proben unter Berücksichtigung des Tumorbuddings zeigte deutliche Unterschiede zwischen Grad-1- und Grad-3-Tumoren, wobei Kollagen-assoziierte Merkmale, wie z. B. COL1A2 oder COL1A1, in Tumoren höheren Grades überexprimiert waren. Dies unterstreicht die Bedeutung bislang nicht routinemäßig in den Pathologiebefund inkorporierter Merkmale wie Art des Tumorwachstums an der Invasionsfront oder Stromadesmoplasie.

Der Beitrag „The 3D organotypic tissue co-culture model in head and neck cancer: Morphology and immune cell infiltrate“ von Dr. med. dent. F. Stögbauer, entstanden in Kooperation mit der HNO-Klinik der TU, zielt darauf, dass Ansprechen von HNSCC-Tumoren auf eine (neo-)adjuvante Behandlung besser vorhersagen zu können. Hierzu wurde ein dreidimensionales organotypisches Co-Kultur-Modell entwickelt, das die Kultivierung von Tumorgeweben zusammen mit seiner Mikroumgebung in enger Anlehnung an die Architektur des primären Tumorgewebes ermöglicht. Bezuglich Tumorzellvereinzelung an der Invasionsfront korrelierten die Wachstumsmuster im Modell positiv mit der Anzahl der Tumorknospen der entsprechenden Patientenproben. Obwohl die Dichte bestimmter immuner Zelltypen im Modell geringer war, blieb die Dichte der Immunzellen im Modell während der Kultivierung konstant und könnte perspektivisch verwendet werden, um die Wirkung von (neo-)adjuvanten Therapien zu untersuchen.

In der anschließenden Mitgliederversammlung wurde über Neuerungen im Curriculum der Zahnmedizin und die entsprechende standortabhängige Umsetzung diskutiert. Aufgrund der Brisanz ist dieses Thema ein Tagesordnungspunkt auf der AG-Sitzung 2026 und alle an der Zahnmedizinlehre beteiligten oder interessierten Kolleginnen und Kollegen sind gerne eingeladen, ihre Erfahrungen hierzu einzubringen. Ämter innerhalb der AG waren nicht neu zu besetzen, nachdem Frau Anne-Sophie Becker nach dem Ausscheiden Herrn Sven Perners den AG-Vorsitz zum Jahr 2025 übernommen hatte. Herr Niels Rupp bleibt stellvertretender AG-Sprecher.

Korrespondenzadresse

Anne-Sophie Becker

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock, Rechtsfähige Teilkörperschaft der Universität Rostock
Strempelstr. 14, 18055 Rostock, Deutschland
anne-sophie.becker@med.uni-rostock.de

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.-S. Becker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Molekularpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

V. Tischler¹ · N. Pfarr² · J. Sperveslage³

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

² Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München, Technische Universität München, München, Deutschland

³ IMP – Institut für Molekularpathologie, Überörtliche Teil-Berufsausübungsgemeinschaft für Molekularpathologie GbR, Münster, Deutschland

Die letzten Monate seit dem Herbsttreffen 2024 haben erneut eindrucksvoll gezeigt, wie lebendig und dynamisch die AG Molekularpathologie ist. Neue Biomarker, erweiterte Next-Generation-Sequencing-Panels, Multi-Omics-Ansätze sowie die Integration digitaler Verfahren und KI-gestützter Methoden prägen zunehmend den diagnostischen Alltag. Parallel beschäftigen uns regulatorische Rahmenbedingungen wie die europäische In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IVDR), das Modellvorhaben Genomsequenzierung oder Fragen zur Integration molekularer Daten in klinische Entscheidungsprozesse.

In dieser Situation erweist sich die AG als wichtige Plattform für Austausch, Qualitätssicherung und Nachwuchsförderung. Ob in molekularen Tumorboards, durch enge Zusammenarbeit mit Humangenetik und Onkologie oder in nationalen Netzwerken – die AG trägt wesentlich dazu bei, dass die Molekularpathologie heute ein unverzichtbarer Teil translationaler und klinischer Medizin ist.

Das 14. Herbsttreffen im Maternushaus in Köln am 09. und 10.12.2024 war ein voller Erfolg mit über 350 Teilnehmenden. Die traditionsreiche Veranstaltung bot ein dichtes wissenschaftliches Programm, das aktuelle Entwicklungen in Diagnostik, Forschung und Qualitätssicherung aufgriff. Neben den klassischen Themen wie IVDR und Ringversuchen standen vor allem große Panelanalysen,

bioinformatische Tools und die Umsetzung des Modellvorhabens Genomsequenzierung im Fokus.

Besondere Aufmerksamkeit fanden die Sitzungen zur interdisziplinären Patientenversorgung, in denen wir gemeinsam diskutierten, wie molekulare Daten bestmöglich in klinische Entscheidungen einfließen können. Ergänzt wurde das Programm durch Workshops für technisches und wissenschaftliches Personal, die von praktischen Fragen der Varianteninterpretation bis hin zu regulatorischen Anforderungen reichten.

Die Atmosphäre in Köln war von lebendigem Austausch geprägt – im Hörsaal ebenso wie beim Get-together. Junge Wissenschaftler:innen präsentierten ihre Arbeiten und trugen maßgeblich zum wissenschaftlichen Diskurs bei. Damit bestätigte sich erneut die Bedeutung des Herbsttreffens als Forum für alle, die in der molekularen Diagnostik arbeiten.

Auch bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom 12. bis 14.06.2025 im Congress Center Leipzig war die AG Molekularpathologie stark vertreten. Zahlreiche eingereichte Abstracts spiegelten die Vielfalt des Fachs wider – von translationalen Forschungsarbeiten über innovative methodische Ansätze bis hin zu klinisch relevanten Studien.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Session „WG Molecular pathology 1“ (Vorsitz Nicole Pfarr und Björn Konukiewitz) umfasste folgende Beiträge:

- Assessment of the usefulness of the sarcoma DNA methylation-based tumour profiling classifier (Idler et al., Dresden)
- G-quadruplexes as new therapeutic targets in testicular germ cell tumors (Islam et al., Bonn)
- TAP-VUS Tumor Avatar Platform zur Unterstützung klinischer Entscheidungen bei Varianten unklarer Signifikanz (Keller et al., Bonn)
- Custom NGS data filtering pipeline zur Identifizierung klinisch relevanter Varianten (Poon et al., Köln)
- HRD-Testung im Ovarialkarzinom mit Methylierungsansätzen als Marker für PARPi-Ansprechen (Welter et al., Köln)
- Targeted Gene Panel zur Identifizierung von POLE-Alterationen in MSS kolorektalen Karzinomen (Reitsam et al., Augsburg)

Die Session „WG Molecular pathology 2“ (Vorsitz Verena Tischler und Sebastian Dintner) beinhaltete:

- Keynote Lecture von Prof. Laura Tafe (Lebanon, NH, USA): Challenges, advances, and clinical applications of somatic-only tumor exome sequencing
- Validierung massenspektrometrischer phosphoproteomischer Analysen an FFPE-Proben (Maldacker et al., Freiburg)
- Sensitivität HR-defizienter Sarkome gegenüber DDR-gerichteten Substanzen (Planas-Paz et al., Zürich, Schweiz)

Die erstmals stattfindende gemeinsame Sitzung der AG Molekularpathologie und der AG Thoraxpathologie „WG Molecular pathology 3 meets Thoracic pathology“ (Vorsitz Jan Serveslage und Christiane Kümpers) behandelte:

- Liquid Biopsy in NSCLC im Vergleich zur NGS-basierten Gewebediagnostik (Kieninger et al., Tübingen)
- Proteomisches und immunopeptidomisches Profil von NSCLC (Fiestas Cueto et al., Freiburg/Heidelberg)
- Einfluss von Feinstaub auf zelluläre Identität in IPF, analysiert über IHC und Transkriptom (Kang et al., Aachen)

- NGS-basierte Detektion von Amplifikationen in der Routinediagnostik (Alidousty et al., Köln)
- Proteomische Charakterisierung von LUSC und Vergleich mit mHNSCC (Petroktitis et al., Tübingen)

Die AG-Sessions boten ein reichhaltiges wissenschaftliches Programm, das die Breite des Feldes eindrucksvoll sichtbar machte. Besonders die Kombination von Grundlagenforschung, neuen Technologien und praxisnahen Anwendungen zeigte, wie stark die AG inhaltlich aufgestellt ist. Ein Höhepunkt des AG-Programms war die Keynote Lecture der Pathologin und Molekularpathologin Prof. Laura Tafe (Lebanon, NH, USA). Mit ihrer internationalen Perspektive auf aktuelle Entwicklungen der molekularen Onkologie setzte sie wichtige Impulse mit ihrem Vortrag zum Thema „Challenges, advances, and clinical applications of somatic-only tumor exome sequencing“ und zeigte, dass auch in den USA zunehmend Ganzexomsequenzierungen für die molekulare Routineversorgung eingesetzt werden. Die Keynote Lecture unterstrich nochmals die Bedeutung der Molekularpathologie als Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Klinik.

In der Mitgliederversammlung wurden Wahlen abgehalten. Nicole Pfarr und Jan Serveslage wurden als Sprecher:innen der AG Molekularpathologie bestätigt. Nach dem Rücktritt von Michael Hummel aus dem Beirat wurde Björn Konukiewitz aus Kiel in den Beirat aufgenommen.

Mit Spannung blicken wir auf das kommende 15. Herbsttreffen in Bonn/Siegburg, welches am 01. und 02.12.2025 im Rhein-Sieg-Forum in Siegburg stattfindet. Dort werden erneut aktuelle Schwerpunkte aufgegriffen: von Liquid Biopsy über Ganzgenom- und Proteomanalysen und KI-gestützte Verfahren bis hin zu neuen bioinformatischen Ansätzen. Auch regulatorische Fragen und die Rolle molekularer Daten in klinischen Entscheidungsprozessen werden auf der Agenda stehen. Zudem wird es wieder Workshops zu aktuellen Themen geben. Die Teilnehmenden des Curriculums Molekularpathologie werden ebenso in einem Workshop und den Sessions aktiv eingebunden.

Wie immer wird das Herbsttreffen nicht nur ein wissenschaftliches Forum, sondern auch ein Ort für Begegnung und kollegialen Austausch sein. Wir laden alle herzlich ein, mit dabei zu sein, sich einzubringen und die Molekularpathologie aktiv und interdisziplinär weiterzuentwickeln.

Die AG Molekularpathologie ist eine lebendige, offene Gemeinschaft aus Naturwissenschaftler:innen und Ärzt:innen, die diagnostische Exzellenz, wissenschaftliche Innovation und kollegiale Vernetzung verbindet. Wer sich für molekulare Diagnostik begeistert, findet hier das richtige Forum, um Wissen zu teilen, Impulse zu erhalten und die Zukunft unseres Faches mitzugestalten.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. V. Tischler

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Deutschland
verena.tischler@ukbonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Tischler, N. Pfarr und J. Serveslage geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Thoraxpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Christiane Kümpers¹ · Annette Fisseler-Eckhoff² · Maximilian von Laffert³

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

² Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Institut für Pathologie und Zytologie, Wiesbaden, Deutschland

³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Bericht Frühjahrstagung 2025

Die Frühjahrstagung der Arbeitsgemeinschaft (AG) Thoraxpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) fand am 14. und 15. März 2025 in den neuen Räumlichkeiten der Helios HSK Klinik in Wiesbaden statt.

Gastgeberin und Organisatorin der Veranstaltung war Prof. Dr. med. Annette Fisseler-Eckhoff.

Die Veranstaltung war auch für Nichtmitglieder der DGP offen und mit rund 60 Teilnehmenden sehr gut besucht.

Eröffnung und Rückblick

Nach einer herzlichen Begrüßung der Teilnehmenden gab Prof. Fisseler-Eckhoff einen kurzen Überblick über die Historie der AG Thoraxpathologie, die im September 2008 im Anschluss an ein pathologisch-thoraxchirurgisches Symposium in Bremen gegründet wurde. Ziel der AG ist es, die Thoraxpathologie in der DGP fachlich zu stärken, insbesondere mit Blick auf Erkrankungen von Lunge und Pleura. Seit ihrer Gründung fanden insgesamt 17 Tagungen in Präsenz und virtuell statt. Die Gründung erfolgte seinerzeit durch Prof. Philipp Schnabel († 2021), Prof. Junker (Bremen), Prof. Tötsch (Essen), Prof. Fisseler-Eckhoff (Wiesbaden) und Prof. Iver Petersen (Jena), dem in einem Nachruf gedacht wurde.

Iver Petersen verstarb am 06. Januar 2025 nach kurzer schwerer Krankheit im Alter von nur 61 Jahren in Weimar. Nach

der Facharztausbildung 1998 und Habilitation folgte 1999 die Ernennung zum C3-Professor an der Charité. Im Jahr 2007 übernahm er die Leitung des Instituts für Pathologie der Universität Jena (Nachfolge Prof. Katenkamp) und wechselte 2017 an das SRH Waldklinikum in Gera, wo er bis zu seiner Erkrankung als Chefarzt tätig war. In zahlreichen nationalen und internationalen Publikationen spiegelt sich sein wissenschaftliches Wirken wider. Das grundlegende Verständnis der komplexen Tumorbiologie einschließlich der molekularen Ebene war sein Anliegen für die weitere Entwicklung der personalisierten Therapie der Erkrankungen bis zuletzt. Dem ausführlichen Nachruf schloss sich eine Gedankenminute an.

Den Auftakt des wissenschaftlichen Programms bildete die Session „Lungenparenchymerkrankungen“ unter Vorsitz von Ludger Fink, Hanibal Bohnenberger und Annette Fisseler-Eckhoff.

Prof. Mark Kriegsmann (GP Wiesbaden) präsentierte ein Update zu interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) gemäß der S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose von 2020. Dabei erläuterte er die Klassifikation der UIP-Muster (typisch, wahrscheinlich, unbestimmt, alternative Diagnose) anhand von HR-CT und histologischen Befunden. Bei unbestimmtem Muster kann mit einer aussagekräftigen Biopsie eine Reklassifikation zu einer spezifischen Diagnose durch die multidisziplinäre Falldiskussion und/oder zusätzliche Konsultation erfolgen. Bei der immunvermittelten exogen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

allergischen Alveolitis ist in bis zu 60 % ein Antigen nicht identifiziert, eine einheitliche Definition fehlt. Das histologische Bild kann sowohl OP-, NSIP- als auch UIP-Muster zeigen. Aufgrund der Variabilität des histologischen Bildes wurde von der ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines 2020 eine Anwendung vergleichbar der für die UIP praktizierten Klassifikation auch für die exogen allergische Alveolitis vorgeschlagen [1]. Die Praktikabilität dieser Klassifikation in der täglichen Diagnostik wurde intensiv innerhalb des Auditoriums diskutiert.

Ein besonderes Highlight der Tagung war die Keynote Lecture – virtuell beim XXXVIII Life Symposium am Vall d’Hebron (Spanien). Der Vortrag von Professor Sanjay Mukhopadhyay aus Cleveland (USA) zum Thema „Smoking related interstitial lung disease“ einschließlich der Diskussion im Auditorium in Spanien konnte live von den Teilnehmern in Wiesbaden verfolgt werden.

Prof. Elisabeth Märker-Hermann (DKD Klinik Wiesbaden) referierte umfassend über entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit pulmonaler Beteiligung. ILD können bei bis zu 40 % der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen auftreten – besonders bei Kollagenosen, Vaskulitiden, seronegativen Spondyloarthritiden und Myopathien. Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) umfassen die Dermatomyositis, Polymyositis, Overlap-Myositis, immununmittelbare nekrotisierende Myopathien und sporadische Einschlussskörpchenmyositis. Der Befall der Lunge ist die häufigste Organmanifestation, jeder zweite Patient stirbt an respiratorischer Insuffizienz. Die ILD-Muster wie NSIP, OP, UIP oder LIP variieren in Verlauf und Prognose erheblich. Besonders hervorgehoben wurde die Notwendigkeit einer interdisziplinären Diagnostik: Jeder ILD-Patient sollte auf inflammatorische Myopathien untersucht werden – und umgekehrt. Umfassend wurden Klinik und Verlauf der ANCA-assoziierten primären Vaskulitiden sowie der „interstitial pneumonia with autoimmune features“ (IPAF) vorgestellt und diskutiert.

Prof. Röcken (Kiel) widmete sich der Amyloidose, einer seltenen, aber bedeutsamen Differentialdiagnose in der Patholo-

gie. Er erläuterte die verschiedenen Amyloidtypen (AL, ATTR, AA, Mischformen, seltene Formen). Besonders häufig sind AL- und ATTR-Typen. Die Häufigkeit und klinische Relevanz der Amyloidosen bei der Begutachtung von Biopsien des GI-Traktes, Herzmuskelbiopsien, Nierenbiopsien, Nervenbiopsien und bei orthopädischen Erkrankungen wurde anhand der Daten des Amyloid-Referenzregisters Kiel referiert. Der Pathologe weist Amyloid viel häufiger nach als von der Klinik erwartet. Pulmonale Manifestationen der Amyloidosen können als alveolar-septal (ATTR-Amyloid), als tumorartige Amyloidose (ALdelta Amyloid), über noduläre (ALdelta Amyloid) bis hin zu tracheobronchialen Mustern vorliegen. Das Fazit lautete: Denken Sie bei pulmonalen Raumforderungen auch mal an Amyloid, Amyloid ist behandelbar in Abhängigkeit vom Amyloidtyp, lokales AL-Amyloid hat eine gute Prognose, systemisches AL-Amyloid nicht. Der Vortrag wurde begeistert vom Auditorium diskutiert.

Johannes Friemann, Maximilian von Laffert und Verena Tischler moderierten die folgenden wissenschaftlichen Blöcke „Mediastinum und Pleura“ bzw. „What’s new in 2025“.

Prof. Philipp Ströbel (Göttingen) stellte neue Entwicklungen bei Mediastinaltumoren vor und referierte insbesondere zur WHO-Klassifikation von Thymomen.

Die WHO 2021 hat im Vergleich zur WHO 2015 keine neuen Entitäten und keine konzeptionellen Änderungen in der Klassifikation erbracht. Bedeutsame Neuerungen umfassen die Integration von TCGA-Daten publiziert im Landmark Paper [2], die eine molekulare Bestätigung der Systematik ergeben haben. Die TCGA-Daten haben starke molekulare Unterschiede zwischen Thymomen und Thymuskarzinomen ergeben. Typ A- und Typ-AB-Thymome sind verwandte Tumoren mit hoher Rate an *GTF2I*-Mutationen. In Typ-B1- und Typ-B3-Thymomen konnten keine rekurrenten bzw. therapeutisch adressierbaren genetischen Veränderungen nachgewiesen werden. Biomarker wie ASS1, SATB1 und POU2F3 wurden in der Einordnung von Thymuskarzinomen diskutiert [3]. POU2F3 scheint dabei eine Rolle bei der bekannten CD117-Überexpression in mehr als 90 % der Thymuskarzinomen

zu spielen, die Überregulation ist vermutlich Folge der Deregulation von POU2F3. Mit der wichtigen Ausnahme von *GTF2I* sind keine rekurrenten Treibermutationen in Thymomen bekannt.

Prof. Torsten Blum (Lungenklinik Hecke-horn) berichtete im wissenschaftlichen Themenblock „What’s new in 2025“ über den aktuellen Stand des Lungenkrebs-screenings in Deutschland. Referiert aus dem Positionspapier zur Implementierung eines national organisierten Programms zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-Dose-CT-Screening inklusive Management von abklärungsbedürftigen Screeningbefunden [4].

Aktuell erfolgt die Lungenkrebsfrüherkennung mittels Low-dose-Computer-tomographie bei Rauchern als Früherkennungsuntersuchung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen. Ab September 2025 ist eine Veröffentlichung der Lungenkrebsfrüherkennungsverordnung geplant. Im 2. Quartal 2026 ist der Start des GKV-vergüteten LDCTLSC in Deutschland vorgesehen.

Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv umfassen: Alter 50–75 Jahre, Tabakrauchexposition über 25 Jahre und kumulative Exposition größer gleich 15 Packungsjahre sowie ein medizinisches Eignungsprofil. Die radiologische Befundung soll unter Einsatz der KI erfolgen. Es sind noch zahlreiche relevante Punkte, u.a. bzgl. der Organisationsstrukturen, der Planung der digitalen Netzwerke und Datenbankstrukturen, der Qualitätssicherung sowie der fachlichen Anpassung der S3-Leitlinie Lungenkrebs offen. Die Vorlage wurde ausführlich diskutiert.

Herr PD Dr. Yuri Tolkach (Köln) sprach im Anschluss zur Möglichkeit, KI-Tools in der pathologischen Diagnostik von Lungen-tumoren einzusetzen, und stellte hierzu beeindruckende eigene Forschungsergebnisse vor. Highlights: Eine KI-basierte Pipeline ermöglicht eine nachvollziehbare Analyse histologischer Präparate sowie eine genaue Subtypisierung nicht-kleinzeliger Lungenkarzinome. Ferner ermöglichen quantitative Prognoseparameter eine zuverlässige Risikostratifizierung [5].



Abb. 1 ▲ Die Teilnehmer auf dem Hubschrauberlandeplatz Helios HSK im Rahmen der Klinikführung (© DGP 2025)



Abb. 2 ▲ Gemeinsames Abendessen im traditionsreichen Weinhaus Sinz (© DGP 2025)

Klinikführung und Abendveranstaltung

Im Anschluss an das wissenschaftliche Programm hatten die Teilnehmer Gelegenheit, das neue Klinikgebäude kennenzulernen. Herr von Nettelblatt führte durch die neue Helios HSK. Highlights waren die farbenfroh gestaltete Kinderklinik (Künstler Opitz), die moderne Notaufnahme sowie der imposante Hubschrauberlandeplatz auf dem Klinikdach (Abb. 1).

Der Tag klang bei einem gemeinsamen Abendessen im traditionsreichen Weinhaus Sinz aus (Abb. 2). Bei gutem Essen und Rheingauer Weinen wurden die Inhalte des Tages intensiv diskutiert, alte Kontakte gepflegt und neue Kontakte geknüpft.

Mitgliederversammlung

Am Samstagmorgen fand vor dem weiteren wissenschaftlichen Programm die Mitgliederversammlung der AG Thoraxpathologie unter Leitung von PD Dr. Christiane Kümpers und Prof. Maximilian von Laffert statt.

In der Mitgliederversammlung wurde vereinbart, dass die beiden AG-Sprecher ihre Ämter (Christiane Kümpers als Sprecherin bzw. Maximilian von Laffert als stellvertretender Sprecher) bis zur Tagung in Leipzig 2026 innehaben werden. Ferner wurde die Bearbeitung der veralteten Satzungsordnung beschlossen. Im Vorfeld der Tagung wurde eine Onlineumfrage gestartet,

in der abgefragt wurde, inwieweit bereits die 9. TNM für das Lungenkarzinom im Alltag angewendet wird. Die Ergebnisse wurden vorgestellt und die Vorbereitung einer gemeinsamen Stellungnahme bzw. Handreichung wurde beschlossen. Diese wurde zwischenzeitlich publiziert [6]. Im Anschluss ging es mit den Vorträgen weiter.

Der wissenschaftliche Block „*Diagnostik und Therapie des NSCLC im Kontext der Immuntherapie*“ unter Vorsitz von Christiane Kümpers und Henning Reis am Samstagvormittag priorisierte den interdisziplinären Austausch zwischen Klinikern und Pathologen.

Florian Länger (Aachen) gab einen umfassenden Überblick zum Thema „Prädiktive Biomarker: was brauchen wir?“. Take-home-Messages: PD-L1 bleibt der momentan einzige Zulassungs-relevante Biomarker für die IO-Therapie (der EMA); IO-Effizienz-modifizierende Mutationen sind: Treibermutationen (EGFR, KRAS und insb. Fusionen wie ALK, RET, ROS1), Tumorsuppressorgenmutationen (TP53, STK11, KEAP1), und TP53, STK11, KEAP1 & SNV modifizieren das Ansprechen KRAS-mutierter NSCLC; Mikrosatelliteninstabilität beim NSCLC ist sehr selten und nicht sicher prädiktiv; die TMB gibt nur bei hoher Mutationslast eine mögliche Zusatzinformation; AI-Tools sind noch nicht prospektiv validiert.

Dr. Bastian Jaeschke (Hämatologie DKD) berichtete über onkologische The-

riapiestrategien des NSCLC-Patienten im palliativen und im kurativen Setting.

Im palliativen Setting sind Immuntherapien (Checkpointinhibitoren) bei Patienten im reduzierten AZ zugelassen, die nicht für eine Immuncheckpointtherapie/ Chemotherapie geeignet sind. Vorteile sind ein besseres Nebenwirkungsprofil, signifikant besseres OS, von Nachteil sind die Kosten.

Im kurativen Setting reichen die Therapieoptionen von adjuvant über neoadjuvant bis perioperativ und Checkpointinhibition. Ausführlich wurde über die CheckMate-816-Studie berichtet, bei der eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab und Platin plus Chemotherapie der anschließenden Operation im Stadium IB-IIIA NSCLC vorausgeht. Inzwischen gibt es mit guten Daten belegte Optionen für sowohl neoadjuvante, adjuvante als auch perioperative Therapiekonzepte beim NSCLC im Stadium II-IIIA. Eine frühe bioptische Sicherung mit molekularpathologischer und immunhistochemischer Analyse (Standard IH plus PD-L1+ und mindestens EGFR- und ALK-Analyse) sollten frühestmöglich erfolgen, um die Therapiestrategie zu entscheiden. Der Trend geht zur perioperativen Therapie, Schwachpunkt der Analysen sind die geringe Anzahl an Molekularpathologien. Die diagnostischen und therapeutischen Pitfalls der Immuntherapie werden bei den Therapieoptionen häufig nicht erwähnt.

Dr. Natalie Heinz (Innere Medizin III, HSK) demonstrierte in einer hervorra-



Abb. 3 ▲ Führung durch das Museum Reinhard Ernst (© DGP 2025)

genden Übersicht anhand von Patientenbeispielen die Pitfalls der Immuntherapie durch Autoimmunreaktionen an Haut, Darm, Lunge, Endokrinum (Hypo-/Hyperthyreose, Hypophysitis) und Leber. Die Nebenwirkungen von Immuntherapien sind im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie anders, sie kommen mit zeitlicher Latenz später und sie werden in Abhängigkeit nach Algorithmen behandelt. Um den Patienten das Leben mit den Folgen von Nebenwirkungen zu erleichtern, ist ein gutes Nebenwirkungsmanagement erforderlich.

Nach der Kaffeepause fand der Themenblock „Tumorregression beim NSCLC“ unter dem Vorsitz von Klaus Junker und Annette Fisseler-Eckhoff statt.

Dr. Christian Landvogt (Curanostikum DKD) berichtet über den Nutzen des PET-CT zur Validierung der Progression oder Regression des NSCLC.

PD Dr. Alessandro Marra (Thoraxchirurgie HSK) stellte die operativen Möglichkeiten des thoraxchirurgischen Eingriffs nach vorausgegangener kombinierter Radioimmunchemotherapie dar. Die Möglichkeiten und Grenzen der Robotik nach Therapie im Vergleich zum offenen chirurgischen Eingriff wurden ausführlich anhand intraoperativer Videoaufnahmen dargestellt und anschließend diskutiert.

Im Anschluss berichtete Prof. Konrad Steinestel (Ulm) über die Re-GraDE-Multicenterstudie, die über die Vernetzung

innerhalb der Arbeitsgemeinschaft Thoraxpathologie der DGP entstand. Ziel war die Erhebung der aktuellen Praxis der Regressionsgradierung in Deutschland (Re-GraDE NSCLC) angesichts der Tatsache, dass PathologInnen mittlerweile häufig das pathologische Ansprechen nach neoadjuvanter oder perioperativer Chemotherapie bei NSCLC beurteilen. Teilgenommen haben 9 pathologische Einrichtungen und es wurde 133 NSCLC-Resektate beurteilt. Die wesentlichen Ergebnisse waren, dass in den meisten Fällen die Angabe von Junker und IASLC Anwendung findet, dass das Vorgehen bei Makroskopie und Lymphknotenmetastasen uneinheitlich ist, dass pCR/RGIII häufiger als in den Zulassungsstudien befunden wird und häufiger bei kompletter Einbettung und dass die Aussagekraft des PD-L1-Status eingeschränkt prädiktiv ist [7].

Danach stellte PD Dr. Christiane Kümpers (Lübeck) zusammen mit PD Dr. Hannibal Bohnenberger (Göttingen) das „Digiboard Lunge“ vor. Auch hierbei handelt es sich um eine Initiative im Rahmen der AG, die regelmäßig ca. alle 6 bis 8 Wochen online stattfindet und bei der interessante thoraxpathologische Fälle aus der Routinediagnostik online vorgestellt und diskutiert werden. Das Digiboard Lunge dient der Fort- bzw. Weiterbildung, dem Wissens- und Erfahrungsaustausch, dem Kennenlernen bzw. Vernetzen der AG-Mitglieder, der Sammlung besonderer Fälle aus der Thoraxpathologie und auch der Entwicklung von neuen (Projekt-)Ideen.

Als letzter Punkt dieser Session stellte Dr. Florian Länger (Aachen) den beeindruckenden Scope des Lungenregisters des Instituts für Pathologie UKA der RWTH Aachen vor und ging hierbei ausführlich auf die Diagnostik, Digitalisierung, Weiter- und Fortbildung, Leitlinien, Boards und Ringversuche sowie die Forschung ein. Für Externe soll in Zukunft eine Rotation in die Lungenpathologie für die Dauer eines Monats angeboten werden. Zu den Inhalten/Stationen zählen hier: Pneumologie (Lungenfunktion, EBUS), Thoraxchirurgie (VATS, Robotik), Molekulärpathologie, Boardteilnahme (ILD, Lungenkarzinom), Zytologie (Ergüsse, BAL), Tbx/EBUS-Diagnostik, Schnellschnittdiagn

gnostik und Histologie neoplastischer/nichtneoplastischer Läsionen.

Nach einem abschließenden gemeinsamen Mittagessen wurde noch eine Führung durch das Museum Reinhard Ernst, einem Highlight der Stadt Wiesbaden, angeboten (Abb. 3).

Bericht DGP-Jahrestagung 2025

Im Rahmen der DGP-Jahrestagung 2025 fanden 2 Sitzungen der AG Thoraxpathologie unter der Leitung von PD Dr. Christiane Kümpers (Lübeck) und Prof. Maximilian von Laffert (Leipzig) am Donnerstag, den 12. Juni 2025, von 14:00 Uhr bis 15:30 Uhr und von 16:45 Uhr bis 18:15 Uhr im Vortragssaal 10 statt. Am Ende der ersten Session folgte die Mitgliederversammlung. Es gab insgesamt 11 wissenschaftliche Vorträge in englischer Sprache.

Die erste Session befasste sich thematisch mit dem NSCLC. Zunächst stellte Dr. Frank Heijboer (Rotterdam) eine holländische Studie zum Therapieansprechen im großzügig neuroendokrinen Karzinom vor („Treatment outcomes in patients with stage IV large cell neuroendocrine carcinoma: a nationwide registry study“). Die Studie zeigte, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit LCNEC im Stadium IV sehr schlecht ist (Median 7,4 Monate) und rund die Hälfte keine systemische Therapie erhält. Während in Real-World-Kohorten ein Überlebensvorteil durch Immuntherapie sichtbar war, bestätigte die panelüberprüfte LCNEC-Kohorte diesen Effekt nicht, sodass die Diagnosesicherung ein entscheidendes Bias für die Bewertung von Therapieergebnissen darstellt. Dr. Marie-Lisa Eich (Berlin) referierte zum Thema „Transforming lung cancer care: an AI-driven pipeline for precision pathology“. Die Studie präsentiert eine KI-gestützte Pipeline zur automatisierten Analyse von Lungenkarzinomen, die Tumordetektion, Subtypisierung, Zellklassifikation und IHC-Auswertung umfasst. Die KI-gestützte Vorhersage der Tumorzellularität zeigte eine bessere Korrelation mit der KRAS-Allelfrequenz als die Schätzungen der Pathologen selbst (mittlerer absoluter Fehler 16,73 vs. 18,3–24,42 bei einzelnen Pathologen). Anschließend stellte Prof. Dr. Philipp Jurmeister (München) die Arbeit „Decoding Lung Cancer Relapse with the

Berichte der Arbeitsgemeinschaften

Single-Nucleus Lung Cancer Atlas“ vor. Die Studie stellt den „*single nucleus Lung Cancer Atlas*“ (*snLCA*) vor, der mehr als 2 Mio. Zellkerne aus 364 NSCLC-Patienten mit klinischem Follow-up umfasst und 136 maligne sowie 60 nichtmaligne Zelltypen charakterisiert. Ein neu entwickelter *Single-cell-Metastatic-Potential* (*scMP*)-Score identifizierte Subpopulationen mit hohem Metastasierungsrisiko, die besonders in frühen Stadien mit Rezidiven und schlechterem Überleben assoziiert waren, und ermöglichte eine bessere Prognoseabschätzung als die konventionelle UICC-Stadieneinteilung. Dr. Philipp Zens (Bern) sprach zu HER2 und Hirnmetastasen („*Her2 as potential brain metastasis specific target in lung adenocarcinoma*“). Die Arbeit zeigt, dass die HER2-Expression in Hirnmetastasen von Lungenadenokarzinomen (LUAD) signifikant höher ist als im Primärtumor, während sich die HER2-Amplifikationsmuster zwischen Primärtumor und Hirnmetastasen nicht unterscheiden. Dies weist darauf hin, dass HER2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) auch bei Hirnmetastasen von LUAD wirksam sein könnten. Den letzten Vortrag in diesem Block leistete Dr. Felix Elsner (Erlangen) zum Thema „*Histological routine diagnostic procedures underestimate lymph node spread in NSCLC patients*“. Die Studie untersuchte den Nutzen erweiterter Methoden zur Lymphknotenaufarbeitung (Ultrastaging, Immunzytologie) bei NSCLC. Während das Ultrastaging in 19,7% eine zusätzliche Tumorausbreitung nachwies, zeigte die Immunzytologie eine mehr als dreifach höhere Sensitivität, sodass bei 5 von 82 Patienten durch die Kombination beider Verfahren ein nodal Upstaging erfolgte.

Die zweite Session startete thematisch mit Tumoren des Thymus, gefolgt von neuroendokrinen Neoplasien.

Den Beginn der wissenschaftlichen Vorträge machte Dr. Jan von der Thüsen (Department of Pathology and Clinical Bioinformatics, Rotterdam) mit seinem Vortrag „*Thymoma classification: laying the puzzle*“. Hier wurden u.a. auf die Diagnostik von thymischen Tumoren eingegangen und zur WHO-Klassifikation von Thymomen einschließlich Molekularpathologie referiert.

Im Anschluss berichtete PhD Stefan Küffer (Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen) ebenfalls über Thymome mit seinem Beitrag „*Proteasome inhibition in thymic epithelial tumors: from lab to bedside*“. In-vitro-Daten lassen schlussfolgern, dass sich das Thymuskarzinom und wahrscheinlich viele Thymome gut für die Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren allein oder in Kombination mit selektiven BH3-Mimetika eignen. Eine Therapie mit Bortezomib von ThymompatientInnen mit Myastenia gravis sollte demnach als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

Anschließend wechselte die Thematik hin zu neuroendokrinen Tumoren. Dr. Ayako Ura (München) berichtete über ihre Arbeit zur Korrelation von Transkriptionsfaktoren (TF)-Signaturen von LNET-Subtypen mit phänotypischen Tumoreigenchaften („*Histological characteristics of lung NETs/carcinoids subtyped by ASCL1 and OTP expression*“). Die Ergebnisse zeigen, dass TF-Signaturen mit Geschlecht, Alter, Lokalisation, Histologie und Raucherstatus assoziiert sind. Diese Beobachtungen werden durch die Kombination der beiden TFs ASCL1 (A) und OTP (O) erweitert. Insbesondere die A+/O+-Gruppe exprimiert am häufigsten ACTH und zeigte Spindelzellmerkmale, die A-/O--Gruppe zeigte eine Serotoninexpression und eine onkozytäre Zytologie und die A+/O--Gruppe eine Calcitoninexpression.

Janik Riese (Aachen) stellte seine Arbeit „*Analysis of master regulatory transcription factors and their associated transcriptomic profiles in SCLC patients*“ vor. Die SCLC-Kohorte ($n=60$) konnte mittels Immunhistochemie (IHC) in 13 NEUROD1-dominante, 16 ASCL1-dominante, 14 NEUROD1-ASCL1-hybride, 10 POU2F3-dominante und 7 negative (Null-)Phänotypen unterteilt werden. Die Transkriptomanalyse ergab einzigartige transkriptomische SignATUREn der verschiedenen Phänotypen. Die Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die per IHC definierten SCLC-Subtypen spezifische transkriptomische Signaturen aufweisen, anhand derer sich die Biologie des SCLC besser aufklären und neue Therapieansätze definieren lassen.

Im Anschluss referierte Maxime Philipp Schmitt (Marburg) über die Expression von DLL3 in neuroendokrinen Neoplasien

(NEN): „*DLL3 expression in neuroendocrine carcinomas and neuroendocrine tumours: Insights from a multicentric cohort of 1294 pulmonary and extrapulmonary neuroendocrine neoplasms*“. Hierfür wurden 1294 NEN und 479 nichtneuroendokrine Karzinome untersucht und die DLL3-Expression mit dem histologischen Subtypen, der Tumorlokalisation und dem Gesamtüberleben (OS) korreliert.

Die DLL3-Expression war bei NEC (64,1%) signifikant höher als bei GEP-NET und pulmonalen Karzinoiden (10,1%, $p < 0,001$), insbesondere bei SCNEC (80,4%), gefolgt von LCNEC (62,6%) und MiNEN (28,6%). DLL3 war bei pulmonalen Karzinoiden häufig (41,5%), aber selten bei GEP-NET (5,1%) und nichtneuroendokrinen Karzinomen (1,3%). Die DLL3-Expression war mit einer schlechteren OS bei pulmonalen Karzinoiden ($p = 0,005$) und GEP-NET ($p = 0,018$) assoziiert, jedoch nicht bei pulmonalen NEC ($p = 0,708$) oder GEP-NEC ($p = 0,87$). Die Studie ergab damit signifikante Unterschiede in der DLL3-Expression zwischen den verschiedenen NEN-Subtypen und Lokalisationen. DLL3-basierte Therapien könnten ggf. bei vielen NEC und pulmonalen Karzinoiden wirksam sein, während DLL3 bei GEP-NET und nichtneuroendokrinen Karzinomen offenbar nur eine untergeordnete therapeutische Rolle spielt.

Einen Höhepunkt und den Abschluss der zweiten Session bildete die digitale Keynote Lecture von Prof. Natasha Rekhtman (MFKCC, New York) mit dem Titel „*Neuroendocrine neoplasms of the lung: an update*“. Hier wurden relevante Aspekte der Routinediagnostik neuroendokriner Neoplasien, v.a. des SCLC, beleuchtet und insbesondere die immunhistochemischen Profile der molekularen SCLC-Subtypen erwähnt. Es war eine sehr aufschlussreiche und trotz des digitalen Formates sehr interaktive Keynote Lecture.

Im Rahmen der Postersitzung wurden 3 Poster vorgestellt (wissenschaftliche Leitung: Frau PD Dr. Christiane Küppers, Lübeck; Herr Prof. Dr. Maximilian von Laffert, Leipzig):

1. Long-term cryopreservation and revitalization of human PCLS: S. Schubert, L.-J. Schröder, D.-H. Park, E. K. Plucinski, C. Werlein, M. Kühnel, D. D. Jonigk, J.-C. Kamp, L. Neubert (Hannover, Aachen).

2. Machine-learning based BAL cytology of lung transplant patients: M. Gerckens, C. Mümmler, J. Strodel, G. Burgstaller, J. Behr, N. Kneidinger (München).
 3. Correlation of pulmonary ultrasound features with histopathology in conventional and minimally invasive postmortems: G. Weirich, J. Slotta-Huspenina, K. Stock (München, Starnberg).
- Wir danken allen Mitwirkenden und TeilnehmerInnen der Frühjahrstagung in Wiesbaden und der Sessions der AG Thoraxpathologie im Rahmen der Jahrestagung in Leipzig sowie den jeweiligen AG-Sitzungen.
- Die nächste Frühjahrstagung 2026, organisiert von Prof. Dr. Maximilian von Laffert, findet am 13./14. März 2026 in Leipzig (Tagungslounge am Markt) statt.
- Beiträge in Form von Vorträgen und Postern sind herzlich willkommen und bis Ende Januar 2026 einzureichen (geschaefsstelle@pathologie-dgp.de).*
3. Bremmer F et al. (2023) Proteomic analysis identifies argininosuccinate synthetase 1 and special AT-rich sequence binding protein 1 as reliable markers for the immunohistochemical distinction between WHO types A and B3 thymomas. *Histopathology* 83(4):607-616. <https://doi.org/10.1111/his.14972>
 4. Vogel-Claussen J et al. (2024) Positionspapier zur Implementierung eines nationalen organisierten Programms in Deutschland zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-dose-CT-Screening inklusive Management von abklärungsbedürftigen Screeningbefunden. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 196(2):134-153. <https://doi.org/10.1055/a-2178-2846>
 5. Kludt C et al. (2024) Next-generation lung cancer pathology: Development and validation of diagnostic and prognostic algorithms. *Cell Rep Med.* 5(9):101697. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101697>
 6. von Laffert M et al. (2025) Handreichung zur Anwendung der 9. TNM-Klassifikation für das Lungenkarzinom. *Pathologie* 46(6):395-399. <https://doi.org/10.1007/s00292-025-01463-5>
 7. Elsner F et al. (2025) Current practice of pathologic response assessment following chemoimmunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) in Germany: first real-world data from the multicentre Re-GraDE study. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.15550>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Korrespondenzadresse

Christiane Kümpers

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Lübeck, Deutschland
Christiane.Kuempers@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Kümpers, A. Fisseler-Eckhoff und M. von Laffert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Raghu G et al. (2020) Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 202(3):e36-e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
2. Radovich M et al. (2018) The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell* 33(2):244-258.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.003>

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Uropathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Felix Bremmer¹ · Markus Eckstein²

¹ Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Die 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie fand vom 12. bis 14. Juni 2025 in Leipzig unter der Schirmherrschaft von Prof. Dr. Philipp Ströbel, Göttingen, statt. Auch in diesem Jahr beteiligte sich die Arbeitsgemeinschaft (AG) Uropathologie mit einem umfangreichen wissenschaftlichen Programm, das aus mehreren Vortrags- und Postersitzungen sowie der Mitgliederversammlung bestand.

Wissenschaftlich war die AG erneut stark vertreten. Die beiden Sitzungen der Uropathologie umfassten zahlreiche Beiträge aus allen Bereichen der urologischen Organe, von innovativen diagnostischen Verfahren über molekulare Charakterisierungen bis hin zu translationaler tumorbiologischer Grundlagenforschung. Einen besonderen Höhepunkt bildete die *Keynote Lecture* von Prof. Liang Cheng (Indianapolis, USA), einem international hoch anerkannten Meinungsführer auf dem Gebiet der Uropathologie. Sein Vortrag spannte den Bogen von aktuellen Klassifikationen bis hin zu zukünftigen Entwicklungen und regte eine lebhafte Diskussion im Auditorium an.

Wie bereits in den Vorjahren wurde dem wissenschaftlichen Nachwuchs viel Raum zur Präsentation eigener Arbeiten eingeräumt. Neben den Vorträgen fand auch eine Postersitzung statt, die es erlaubte, die Vielfalt der eingereichten Abstracts umfassend abzubilden. Insbesondere zur Wertschätzung der NachwuchswissenschaftlerInnen sollen die Postersitzungen in der kommenden Jahrestagung, die von Prof. Dr. Bruno Märkl in Augsburg ausgerichtet wird, besonders gestärkt werden.

Traditionell wurden im Rahmen der AG-Sitzungen auch die Preise für die besten wissenschaftlichen Beiträge vergeben. Wie in den Jahren zuvor wurden 2 Vortragspreise und ein Posterpreis der AG Uropathologie vergeben. Ein besonderer Dank geht dabei an Prof. Dr. Arndt Hartmann, Direktor des Instituts für Pathologie am UK Erlangen, der das Preisgeld von jeweils 500 € stiftete. Die *Vortragspreise* gingen an Dr. Marit Bernhardt (Bonn) für ihre Arbeit „*DuctQuest – Interobserver Variability in Diagnosis of Intraductal Lesions of the Prostate: a Survey of Three Genitourinary Pathology Societies*“ sowie an Tobias Feilen (Freiburg) für seine Arbeit „*Proteomic characterization of the pseudocapsule of clear cell renal cell carcinoma in VHL disease reveals a distinct microenvironment at the tumor boundary zone*“. Der *Posterpreis* wurde an June Möller (Aachen) für ihre Arbeit „*Evaluation of alternative therapeutic targets in patients with advanced urothelial cancer and completed immune-checkpoint inhibitor therapy*“ verliehen.

Ein besonderer Dank gilt in diesem Jahr Prof. Dr. Glen Kristiansen, Direktor des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Bonn, für seinen engagierten Einsatz in der International Society of Urological Pathology (ISUP). Nach 2 Jahren als Präsident der ISUP hat auch die Arbeitsgemeinschaft Uropathologie der DGP entscheidend zur Annäherung der ISUP und der GUPS beigetragen. Unter seiner Präsidentschaft fand zudem auch die Konsensuskonferenz zu den Vorläuferläsionen der Urogenitalorgane in Florenz statt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Ebenso möchten wir uns herzlich bei *Prof. Dr. Henning Reis* vom Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Frankfurt bedanken, der die AG Uropathologie in den vergangenen 4 Jahren zunächst als Co-Sprecher und anschließend als Sprecher mit großem Engagement vertreten hat. Während dieser Zeit hat er maßgeblich zum internationalen Austausch der AG Uropathologie beigetragen. Besonders hervorzuheben ist dabei die internationale Dublin-Konferenz der ISUP zum Thema der glandulären Läsionen der Harnblase und der Urachusneoplasien, die Herr Reis zusammen mit Herrn Paner organisiert hat [1, 2].

Im Rahmen der Mitgliederversammlung standen turnusgemäß Neuwahlen an. Zum neuen Sprecher der AG Uropathologie wurde Prof. Dr. Felix Bremmer (Universitätsmedizin Göttingen) gewählt, während PD Dr. Markus Eckstein (Universitätsklinikum Erlangen), einstimmig bestätigt, das Amt des stellvertretenden Sprechers übernahm. Beide bedankten sich für das Vertrauen und betonten ihre Freude auf die gemeinsamen Herausforderungen der kommenden Jahre.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die AG Uropathologie auch im Jahr 2025 wieder mit einem lebendigen und hochkarätigen Programm zum Erfolg der Jahrestagung beigetragen hat. Der Dank gilt allen Vorsitzenden, Vortragenden und Teilnehmenden, die durch ihr Engagement die Arbeit der AG bereichern. Mit der neuen Sprecherstruktur und den wissenschaftlichen Impulsen der diesjährigen Tagung blickt die AG Uropathologie zuversichtlich auf die kommenden Jahre.

Korrespondenzadresse

Prof. Felix Bremmer

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin
Göttingen, Georg-August-Universität
Göttingen
Robert Koch-Str. 40, 37075 Göttingen,
Deutschland
felix.bremmer@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Bremmer und M. Eckstein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Paner GP, Al-Ahmadie H, Gaisa NT et al (2025) The Dublin International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Best Practice Recommendations on the Pathology of Glandular Lesions of the Urinary Bladder. *Adv Anat Pathol*
2. Reis H, Al-Ahmadie H, Gaisa NT et al (2025) The Dublin International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Best Practice Recommendations on the Pathology of Urachal Neoplasms. *Am J Surg Pathol*

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bericht der Arbeitsgemeinschaft Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Carol Geppert

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Die Sitzung der AG Zytopathologie bei der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. in Leipzig wurde als Fortbildungsvorlesung durchgeführt. Den Vorsitz hatten Prof. Dr. Dietmar Schmidt und PD Dr. Carol Geppert inne.

Ihre Teilnahme hatten 3 Referenten freundlicherweise zugesagt. Die Sitzung wurde mit den Vorträgen begonnen, im Anschluss gab es eine kurze Diskussionsrunde und anschließend die Sitzung der Mitglieder. Da sich die Anreise von Herrn Arnaud Renouf aus Frankreich leider verzögerte, wurde das Programm umgestellt und die Vorträge in der Reihenfolge geändert, sodass Herr Renouf am Ende seinen Vortrag halten konnte.

Im ersten Vortrag berichtete somit Frau Kollegin P. Pöschel in ihrem Vortrag „New screening strategy since 2020 and early effects of HPV vaccination. Evaluation of combined cytology and HPV HR testing in the first round of the oKFE-RL (2020–2022)“ (WG03.02) über erste Ergebnisse und Effekte in der gynäkologischen Zytologie in Cölln aufgrund des neu eingeführten Algorithmus 2020.

Frau Kollegin Pöschel führte aus, dass die Wirkung der vom G-BA im Jahr 2020 eingeführten oKFE-Leitlinie zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs anhand ihrer in der Praxis Cölln gewonnenen Daten aus 2 Praxen aus den Jahren 2020–2022 ausreichend repräsentativ sind für die erste Runde des neuen Screeningprogramms. Dies wurde durch hinreichende Daten und Ausführungen im Vortrag ersichtlich. Sie führte aus, dass in der Praxis ein Testsystem verwendet wurde, das eine erweiterte Genotypisierung ermöglicht und insgesamt 14 Genotypen abdeckt, darun-

ter 6 Einzeltypen und 3 Gruppen. Für die erste vollständige Runde der oKFE-RL im Zeitraum 2020–2022 liegen dafür Daten aus den beiden Laboren für Zytdiagnostik und Molekularbiologie und insgesamt >200.000 Tests zur Vorsorgeuntersuchung vor. Davon sind >100.000 Kombinationstests für Frauen ab 35 Jahren enthalten. Sie konnte zeigen, dass diese Daten es ermöglichen, für die Praxisumgebung zuverlässige Aussagen über die Prävalenz verschiedener HPV-HR-Typen bei Frauen ab 35 Jahren zu treffen. Darüber hinaus konnten vers. Aussagen über die Verteilung der jeweiligen HPV-HR-Typen bei histologisch nachgewiesenen zervikalen intraepithelialen Neoplasien dargestellt werden. Es wurde ausgeführt, dass so eine Differenzierung für HPV in Deutschland bis dato in diesem Umfang noch nicht gezeigt werden konnte. Mit der erweiterten Genotypisierung kann auch das onkogene Potenzial der HPV-HR-Typen in den einzelnen zervikalen intraepithelialen Neoplasien im Einzelfall abgeschätzt werden. Es wurde dargestellt, dass damit ein neuer oder weiterer Ansatz zur Risikostratifizierung existiert, um mit einem überarbeiteten Abklärungsalgorithmus künftig Überdiagnosen und Überbehandlungen zu vermeiden. In einer kurzen Diskussion wurden verschiedene Fragen der Zuhörer und der Vorsitzenden dazu erörtert und beantwortet. Der Beitrag war eine Bereicherung und ein guter Auftakt zur Zytologie-Arbeitsgruppensitzung.

Im zweiten Vortrag der Sitzung (WG03.03) referierte PD Dr. Carol Geppert (MIAC) zum Thema „Experiences in the field of cytology and histology – Interesting cases of glandular and squamous cervical lesions“. Herr Kollege Geppert



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

(Universitätsklinikum Erlangen, Institut für Pathologie und Comprehensive Cancer Center Erlangen [CCC ER-EMN]) stellte anhand verschiedener zytologischer und histologischer Präparate das anspruchsvolle und herausfordernde Umfeld der zytologischen Diagnostik in der Zervixzytologie und im Screening dar. Dabei fanden sowohl digitale Präparate als auch histologische Schnitte Anwendung. Es wurde ausgeführt, dass bei routinemäßigen gynäkologischen Abstrichuntersuchungen nur ein sehr geringer Anteil der verdächtigen Fälle problematisch oder relevant ist. Diese Fälle stellen jedoch immer eine Herausforderung für den Diagnostiker dar und erfordern daher Übung und einen erheblichen Aufwand, um sie zu erlernen, und eine umfangreiche Erfahrung für die Screeningroutine. Im Vortrag wurde der kooperative Ansatz von Histologie und Zytologie innerhalb einer Abteilung dargestellt. In einem solchen Setting wird eine umfassende Grundlage für die Diagnostik ermöglicht sowie ein umfassender Überblick über positive oder kritische Fälle geboten. Für die Sitzung wurden dazu mehrere anschauliche Fälle aus der Routine der zertifizierten Dysplasieabteilung der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und des Instituts für Pathologie aus Erlangen demonstriert. Neben der Zytologie wurde der Schwerpunkt auch auf die vergleichende Morphologie von Drüsenläsionen und plattenepithelialen Läsionen in der Histologie gelegt. Dabei konnten die diversen Charakteristiken der Läsionen vergleichend sowohl in der Histologie als auch in der Zytologie dargestellt werden. Ergänzend wurden zu den Fällen auch relevante zusätzliche Immunhistochemien gezeigt. Die Fälle wurden interaktiv präsentiert und gemeinsam mit dem Auditorium diskutiert. Die Erfahrungen der Zuhörer aus ihren eigenen Abteilungen wurden ebenfalls einbezogen. Durch diese zusätzlichen Beiträge und Erfahrung wurde die Sitzung bereichert. Am Ende wurden die relevanten Diagnosekriterien als Take-Home-Messages zusammengefasst.

Im dritten und letzten Vortrag in der Arbeitsgruppensitzung für Zytologie trug Herr Ph.D. Arnaud Renouf, CEO und Gründer der Firma Datexim aus Frankreich, über die aktuelle Version der Zytologie-

diagnostik-Plattform „Cytoprocessor“ mit dem Thema „AI driven cytopathology platform – cytoprocessor“ vor (Arnaud Renouf, CEO Datexim, 24–26 Rue Saint-Martin, 14000 Caen, Frankreich, www.datexim.ai). Dabei handelt es sich um eine AI-gestützte Software, die anhand von eingescannten Objektträgern typische und atypische Zellen erkennen kann und somit das Screenen in der Routine erleichtert. Es werden auf Basis von Dünnschichtzytologien („liquid-based cytology“) Präparate vorgescreent und eine Auswahl als Katalog dem Befunder im Anschluss demonstriert sowie ein Vorschlag für den Befund erstellt. Der Workflow und das tägliche Arbeiten ändern sich damit grundsätzlich. Im Vortrag wurde auf die Limitationen sowie die Vor- und Nachteile eingegangen. Hierzu wurde auch im Anschluss diskutiert. Die AI-gestützte Zytologiebefundung wird uns auch in den kommenden Jahren beschäftigen. Es ist neben Datexim unter anderem auch die Firma Hologic mit der Plattform Genius am Markt präsent. Herr Renouf präsentierte mit einem Diagramm positive Effekte bei Kosten und Nutzen sowie die zeitliche Entwicklung mit Meilensteinen der technischen Neuerungen und Evolution bei Datexim. Hervorgehoben wurde z.B. die Möglichkeit, Präparate und Annotationen auch über die Praxisgrenze hinweg zur Konsultation in Echtzeit zu teilen. Es können gescannte Präparate ortsunabhängig angeschaut und geteilt werden. Das ist vor allem in der Telepathologie und zur Zweitmeinung sehr von Vorteil. Die Technik unterstützt einen raschen und unkomplizierten Austausch. Auch das Thema Datensicherheit und Befundzuverlässigkeit wurde gegen Ende erörtert.

Die Vorträge füllten die Arbeitsgruppensitzung mit Leben und Erfahrung und wurden gespannt im Auditorium verfolgt. Sie zeigten auf verschiedene Weise, dass Zytologie immer noch ein relevanter Baustein der modernen Diagnostik ist und, verwurzelt in der Morphologie, mitten in die Pathologie gehört!

Im Anschluss wurde, wie immer nach den Vorträgen, die Mitgliederversammlung durchgeführt. Dabei wurde PD Dr. Carol Geppert als Nachfolger unseres langjährigen Vorsitzenden Prof. Dr. Dietmar

Schmidt vorgeschlagen und bestimmt. Die Bestätigung erfolgt durch die DGP-Gremien.

Wir möchten dem langjährigen Mitglied und Vorsitzenden Prof. Dr. Dietmar Schmidt für seinen Einsatz und seine ausdauernde Treue und Arbeit für und in der AG Zytologie von ganzem Herzen danken und hoffen, die Arbeit auch in seinem Sinne weiterführen zu können. Prof. Dr. Dietmar Schmidt bleibt selbstverständlich weiterhin Teil der AG und der Zytologie auch über die DGP hinaus.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Carol Geppert, MIAC

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 8–10, 91054 Erlangen,
Deutschland
carol.geppert@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Geppert gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Der Autor bestätigt die Einhaltung ethischer Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry

Pathologie 2026 · 47 (Suppl 1):S140–S141
<https://doi.org/10.1007/s00292-025-01519-6>
Eingegangen: 3. Oktober 2025
Angenommen: 9. Oktober 2025
Online publiziert: 3. Dezember 2025
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2025

Torsten Mattfeldt

17.09.1953–27.11.2024

Gerhard Mall¹ · Kerstin Amann² · Peter Möller³

¹Darmstadt, Deutschland

²Erlangen, Deutschland

³Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland



Abb. 1 ▲ Prof. Dr. med. Torsten Mattfeldt (Quelle: privat, Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Wir bedauern den Tod von Herrn Prof. Dr. med. Torsten Mattfeldt.

Torsten Mattfeldt, der im Jahr 1981 in Heidelberg als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie vom damaligen Direktor und Ordinarius Prof. Dr. Dr. h.c. Wilhelm Doerr eingestellt wurde, interessierte sich von Anfang an für die quantitative stereologische Methodik, die am Heidelberger Institut bereits seit den 1960er-Jahren in einer Forschergruppe um Hans Elias betrieben wurde und führte innovative stereologische Verfahren ein, die den naturgemäß großen technischen Aufwand von Messungen an Geweben mit Vorzugsrichtung (Anisotropie) erheblich reduzierte.

Als führendes Mitglied der International Society of Stereology (ISS) gehörte Mattfeldt zu den anerkannten Pionieren der quantitativen Stereologie in Pathologie und Anatomie. Er erweiterte die Methoden für anisotrope Gewebe mit Oberflächen wie Muskeln, Herzmuskel, Gehirn, Knorpel, Haut, Plazenta etc. zur Herstellung zufälliger vertikaler (zur Oberfläche orthogonaler), räumlich zufälliger (isotroper) Schnitte (sog. „vertical sections“), denn an diesen isotropen Schnitten sind die stereologischen Formeln unabhängig von Vorzugsrichtungen anwendbar. Es ist sogar möglich, die Oberfläche eines Organs wie der Pleura ohne systematischen Fehler („unbiased“) zu bestimmen.

Darauf aufbauend war die methodische Krönung seiner wissenschaftlichen Arbeiten die im Jahr 1990 publizierte Orientator-Methode. In der Praxis handelt es sich um eine einfache Methode, ohne besondere apparative Ausstattung, zufällige Schnitte von anisotropen Geweben herzustellen. Die Varianz der Einzelmessungen lässt sich ohne großen technischen Aufwand reduzieren, indem man von der zufällig generierten Orientator-Ebene zwei weitere Schnittebenen nach der von Mattfeldt 1986 publizierten ORTRIP-Methode herstellt. Die einfache Orientator-Methode ist geeignet für faszikuläre Objekte wie Blutgefäße und Kapillaren, die Kombination mit der ORTRIP-Methode ist besonders für komplett anisotrope Objekte wie Nervenfasern und parallele Lamellen geeignet.

Im Jahr 1988 wurde Mattfeldt an der Universität Heidelberg mit „Stereologische Methoden in der Pathologie“ habilitiert. Inzwischen nutzen Dutzende von Dok-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

toranden und einige Habilitanden in Heidelberg und anderswo die Mattfeldt'schen Methoden. Bis heute wurde der Orientator in 69 wissenschaftlichen Publikationen anderer Arbeitsgruppen als Methode zitiert, wobei 60 Arbeiten jüngst, d.h. in den Jahren 2008 bis 2024 veröffentlicht wurden.

Mattfeldt wurde an das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Ulm – damaliger Leiter: Prof. Dr. Otto Haferkamp – auf eine C3-Professur berufen und folgte dem Ruf am 01.04.1991. Mattfeldt setzte seine Forschungen auf dem Gebiet der Morphometrie in Ulm erfolgreich fort. Er war langjähriger Mitherausgeber der international renommierten Zeitschrift *Journal of Microscopy*.

Mattfeldt war in der histopathologischen Diagnostik breit aufgestellt und bekleidete die Funktion des leitenden Oberarztes und Stellvertreter des Institutsleiters. Als Otto Haferkamp 1994 sein Ordinariat mit einem einjährigen Sabbatical beendete, wurde Mattfeldt kommissarischer Institutedirektor und leitete über ein Jahr die Geschicke des Instituts in Forschung, Lehre und Krankenversorgung.

Mit der Berufung von Prof. Dr. Peter Möller auf das Ordinariat für Pathologie begann für Mattfeldt die nächste Episode seiner beruflichen Tätigkeit. Er hat die mit dem Wechsel der Leitung verbundenen notwendigen Neuerungen alle mitgetragen und war ein hervorragender Diagnostiker und geschätzter akademischer Lehrer. Sein Leben war in dieser Zeit durch eine langsam fortschreitende chronische Erkrankung geprägt, die ihn zunehmend motorisch beeinträchtigte, ein Schicksal, das er klaglos ertrug. Am 30.09.2015 trat Mattfeldt deshalb in den vorgezogenen Ruhestand über.

Am 27.11.2024 verstarb Torsten Mattfeldt nach kurzer zusätzlicher schwerer Erkrankung.

Wir werden ihn und seine Verdienste um das Fach Pathologie in würdiger Erinnerung behalten.

Prof. Dr. Gerhard Mall

Darmstadt

Prof. Dr. Kerstin Amann

Erlangen

Prof. Dr. Peter Möller

Ulm

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter Möller

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
Ulm
Prittwitzstr. 43, Haus 16, 89075 Ulm,
Deutschland
peter.moeller@uni-ulm.de

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Iver Petersen

26.09.1963–06.01.2025

Manfred Dietel¹ · Glen Kristiansen²

¹ Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Am 6. Januar 2025 verstarb Professor Dr. med. Iver Petersen nach schwerer Krankheit im Alter von 61 Jahren. Mit ihm verliert die deutschsprachige Pathologie einen ihrer profiliertesten Vertreter seiner Generation, dessen Wirken als diagnostischer Pathologe, Wissenschaftler, akademischer Lehrer und berufspolitisch engagierter Kollege über mehr als drei Jahrzehnte hinweg große Wirkung entfaltet hat. Für viele war er aber vor allem eines: ein loyaler und kluger Freund, ein feinsinniger Gesprächspartner, ein Mentor im besten Sinne des Wortes.

Iver Petersen wurde 1963 in Flensburg geboren. Er begann zunächst ein Studium der Physik in Hamburg, wechselte jedoch bald zur Humanmedizin und promovierte 1991 bei Prof. Paul Kleihues in Zürich über molekulare Veränderungen im malignen Melanom. Bereits in seiner Dissertation zeigte sich das, was seine spätere Laufbahn prägen sollte: die Verbindung von naturwissenschaftlicher Präzision mit medizinischer Relevanz und einem stark ausgeprägten Interesse an onkologischen Fragestellungen. Seine Ausbildung zum Pathologen absolvierte er an den Universitätskliniken in Kiel und Berlin. Ab 1991 war er enger Mitarbeiter von Prof. Manfred Dietel, zunächst am Institut für Pathologie in Kiel, dann an der Charité, wo er 1998 Facharzt für Pathologie und Molekularpathologie wurde. Bereits ein Jahr später habilitierte er, 2001 wurde er zum Professor (C3) für Pathologie an der Humboldt-Universität zu Berlin berufen. In seiner Berliner Zeit prägte er maßgeblich den Aufbau der molekularen Diagnostik und verantwortete als Oberarzt eine Vielzahl wissenschaftlicher Projekte. Er war der „primus inter pares“

unter den jungen Oberärzten – wissenschaftlicher Output, analytische Klarheit und kollegiale Hilfsbereitschaft zeichneten ihn gleichermaßen aus. Im Jahr 2007 folgte er dem Ruf an die Friedrich-Schiller-Universität Jena, wo er als Direktor des dortigen Instituts für Pathologie tätig war. In dieser Zeit war er zudem stellvertretender Direktor des Universitären Tumorzentrums und engagierte sich in zahlreichen Gremien der translationalen Onkologie. Ab 2017 leitete er das Institut für Pathologie des SRH Wald-Klinikums Gera, das er mit großem Engagement modernisierte und personell weiterentwickelte.

Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte lagen in der molekularen Onkologie, insbesondere des Lungenkarzinoms und der Weichgewebstumoren. Iver Petersen war aktiv in der internationalen Klassifikationsarbeit, unter anderem als Mitautor der WHO-Klassifikation der Tumoren der Lunge, und engagierte sich in der Qualitätssicherung sowie in der Referenzpathologie. Seine Publikationsliste umfasst über 200 Originalarbeiten und zahlreiche Übersichtsartikel. Er war ein gefragter Redner auf nationalen und internationalen Kongressen und er verstand es, komplexe Sachverhalte klar, präzise und mit didaktischem Geschick zu vermitteln. Neben seiner wissenschaftlichen und diagnostischen Tätigkeit war Iver Petersen ein leidenschaftlicher akademischer Lehrer. Zahlreiche Doktorandinnen und Doktoranden verdanken ihm ihre Betreuung, viele von ihnen arbeiten heute selbst in verantwortlichen Positionen. Seine Fähigkeit, junge Kolleginnen und Kollegen zu motivieren, beruhte nicht zuletzt auf seiner Mischung aus intellektuellem Anspruch, trockenem



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Glen Kristiansen

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Deutschland
Glen.Kristiansen@ukbonn.de

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Abb. 1 ▲ Professor Dr. med. Iver Petersen (Quelle: privat, Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Humor und persönlicher Zuwendung. Eine oft zitierte Anekdote unter seinen Schülern ist seine Kritik an zu literarischen Dissertationseinleitungen: „Thomas Mann wäre als Wissenschaftler gescheitert“, pflegte er mit trockenem Humor zu sagen – und lehrte damit eine klare und verständliche Wissenschaftssprache.

Was Iver Petersen darüber hinaus auszeichnete, war seine geistige Weite und menschliche Wärme. Er war ein universell gebildeter Mensch, der sich neben der Medizin auch für Geschichte, Politik, Geografie, Kunst und Musik begeisterte – er war sich auch nie zu schade, praktische Ideen mit politischer Utopie zu verbinden, wie es beispielsweise seine Empfehlungen zur Verbesserung der Bonner Verkehrspolitik an die Oberbürgermeisterin belegen. Er blieb bis zuletzt optimistisch, zugewandt und voller Ideen. Sein Tod reißt eine große Lücke – fachlich, menschlich und freundschaftlich. Unser Mitgefühl gilt seiner Frau Nanni Petersen und seinen beiden Töchtern Matilda und Frida, die ihn mit großer Liebe begleitet haben.

Wir danken Iver Petersen für alles, was er gegeben, geteilt und vorgelebt hat.

Prof. Dr. Manfred Dietel, Berlin

Prof. Dr. Glen Kristiansen, Bonn

Udo Martin Helmchen

12.02.1939–18.01.2025

Andreas Erbersdobler

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland



Abb. 1 ▲ Prof. Dr. med. Udo Martin Helmchen
(Quelle: privat, Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Am 18.01.2025 verstarb in Hamburg Prof. Dr. med. Udo Martin Helmchen, Emeritus des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Udo Helmchen wurde am 12.02.1939 in Schneidemühl, Westpreußen, geboren. Von 1958 bis 1964 studierte er Medizin in Tübingen und Bonn. Er begann seine Facharztausbildung am Institut für Pathologie der Universität Tübingen, promovierte dort im Jahr 1966 und habilitierte sich 6 Jahre später. Von 1974 bis 1975 war er Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) an der Research Division der Cleveland Clinic Foundation in den USA. Nach seiner Rückkehr arbeitete er als Oberarzt am Tübinger Institut. Von dort wurde er 1978 auf eine Professur für Pathologie an die Universität Göttingen

berufen. Im Jahr 1988 nahm er den Ruf auf den Lehrstuhl des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf an und leitete das Institut bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2004. Udo Helmchen praktizierte einen Führungsstil, der auch in der heutigen Zeit noch als modern angesehen würde, und der sich sehr deutlich von den damals üblichen, streng hierarchischen und autoritären Strukturen deutscher Pathologieinstitute unterschied. Bei ihm wurden die jüngsten Assistentinnen und Assistenten ebenso wertgeschätzt und mit großer menschlicher Wärme empfangen wie die altgedienten Oberärztinnen und Oberärzte. Die freie Meinung und das Äußern eigener Ideen waren erwünscht und wurden gerne angenommen. Für die Forschungsambitionen seiner Mitarbeitenden gewährte er großzügige Freiräume und er förderte die eigenständige Entwicklung von Projekten. Streng war er dagegen bei der Korrektur der Befundtexte seiner Weiterbildungsassistentinnen und -assistenten. „Blumige“ Beschreibungen, Pleonasmen und undefinierte Bezeichnungen („Läsion“) wurden von ihm in seiner typischen, höflich-vornehmen Art verbessert. Auf lange Sicht profitierten seine Schülerinnen und Schüler natürlich von den semantischen Korrekturen ihres Chefs. Ein Höhepunkt in der Geschichte des Instituts war die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, die 1995 nach 41 Jahren wieder einmal in der Hansestadt Hamburg stattfand. Dieses Ereignis forderte dem Institutedirektor und seinen Mitarbeitenden einiges an organisatorischer Arbeit ab, wurde aber ein großer Erfolg, der allen Beteiligten lange im Gedächtnis blieb.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Am Mikroskop erwies sich Udo Helmchen als sehr moderner Diagnostiker. In Zeiten, in denen Pathologen überwiegend noch ihre Diagnosen in apodiktischer Weise alleine durch den Blick durchs Mikroskop stellten, suchte er bereits den Dialog mit den Klinikern, um relevante klinische, laborchemische und radiologische Befunde in die diagnostischen Erwägungen einfließen zu lassen. Sein besonderer Schwerpunkt war die Nierenbiopsiediagnostik. In der technischen Aufarbeitung der Nierenstanzzylinder hatten er und seine Mitarbeiterinnen im Labor mit der „Triple-Diagnostik“ ein außergewöhnlich hohes Maß an Qualität etabliert. In Verbindung mit seinem fundierten Wissen auf diesem Gebiet wurde Hamburg sehr bald zum Zentrum der Nierenpathologie und Nephrologen aus ganz Deutschland schickten Gewebe-proben an sein Institut. Im Jahr 1993 wurde er zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie gewählt. Die Niere war selbstverständlich auch das Organ, auf welches sich seine Forschungsaktivitäten konzentrierten. Auch hier ging Udo Helmchen wieder konsequent eigene Wege: In Zeiten, als fast alle Pathologen über Tumoren und Tumorentstehung forschten, fokussierte er sich auf das schwierige Gebiet der Entzündungspathologie. Er lieferte zahlreiche und wesentliche Beiträge zu Glomerulonephritiden, Glomerulopathien, aber auch zu den Folgen verschiedener Durchblutungsstörungen der Niere. Im Jahr 2001 gründete er mit seiner Frau Dr. med. Ulrike Helmchen die private „Stiftung zur Förderung der Nierenforschung“ im Stifterverband für die deutsche Wissenschaft.

Die akademische Lehre lag Udo Helmchen besonders am Herzen. Seine Vorlesungen waren dank seiner brillanten und lebendigen Rhetorik immer gut besucht. In einer Zeit, als Diaprojektionen noch den Standard in Vorlesungen und Vorträgen darstellten, waren das Markenzeichen von Udo Helmchen seine Mittelformat-Dias mit 45 mm × 45 mm Fenstern, die sich prägnant von den üblichen Kleinbild-Dias mit 24 mm × 36 mm Fenstern absetzten. „Der Glomerulus fügt sich besser in ein quadratisches Bild ein als in ein rechteckiges“, sagte er in seiner bescheidenen Art, wenn er auf seine besonderen Dias angesprochen wurde. Aber natürlich waren seine Dias auch

bezüglich Belichtung und Schärfe immer von außergewöhnlich guter Qualität, denn darauf legte er großen Wert.

Nach der Emeritierung führte Udo Helmchen die Nierenbiopsiediagnostik in selbstständiger Tätigkeit in Hamburg fort und baute mit seinem akademischen Nachfolger auf dem neu etablierten Lehrstuhl für Nephropathologie, Prof. Dr. Thorssten Wiech, das Hamburger Nierenbiopsieregister aus. Für seine herausragenden Leistungen auf dem Gebiet der Nierenpathologie wurde er schließlich 2014 mit der Franz-Volhard-Medaille, der höchsten Ehrung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, ausgezeichnet.

Die Gemeinschaft der Pathologen hat mit Prof. Dr. Udo Martin Helmchen einen Pionier der Nephropathologie, einen hervorragenden Wissenschaftler, einen mitreißenden akademischen Lehrer und Mentor und einen warmherzigen und humorvollen Kollegen verloren. Seine Visionen und Projekte zur Entwicklung der Nephropathologie in Deutschland haben jedoch überdauert und werden von seinem Nachfolger in Hamburg und einigen seiner Schüler europaweit fortgeführt.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas Erbersdobler

Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock
Strempelstr. 14, 18057 Rostock, Deutschland
andreas.erbersdobler@med.uni-rostock.de

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Pathologie 2026 · 47 (Suppl 1):S146–S147
<https://doi.org/10.1007/s00292-025-01498-8>
Eingegangen: 7. Oktober 2025
Angenommen: 23. Oktober 2025
Online publiziert: 25. November 2025
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2025

Reinhard Krüger

03.01.1942–02.05.2025

F. de León
Neuhäusel, Deutschland

Prof. Dr. Reinhard Krüger wurde am 03.01.1942 in Schlagenthin als Sohn des Pfarrers Hans-Günther Krüger und seiner Ehefrau Ursula Krüger, geb. Vetter, geboren. Die Grundschule besuchte er in Ruland/Oberlausitz, die Oberschule bis zum Abitur im Quedlinburg. Danach machte er ein praktisches Jahr bei der Bahn. In dieser Zeit hat er sich überlegt, Ingenieur zu werden. Weil aber nach dem Bau der Mauer im August 1961 in Berlin ein Ärztemangel bestand, entschloss er sich, Medizin zu studieren.

Im gleichen Jahr hat er sich an der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität (Charité) in Ostberlin immatrikuliert. In dieser Zeit begann er seine Dissertationsarbeit *Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ovulationsauslösung mit Clomiphene am Endokrinologischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin-Ost*, Direktor Prof. Dr. G. Dörner.

Im Jahr 1966 legte er das Staatsexamen des 2. klinischen Semesters ab. Im darauf folgenden Jahr gelang ihm mit seiner Frau Hedwig die Flucht aus der DDR in einem umgebauten VW Käfer nach Neuwied.

Die ärztliche Prüfung schloss er 1968 an der Universität Bonn ab. Hier promovierte er mit dem Thema: „Fremdkörpergranulome der Kieferhöhlenschleimhaut nach lokaler Terracortril-Gel-Behandlung“ am Institut für Parasitologie der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Prof. Dr. Gerhard Piekarski.

Im Jahr 1970 erhielt er seine Approbation nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in verschiedenen Krankenhäusern in Neuwied und begann in gleichem Jahr seine Ausbildung am Pathologischen Institut von Prof. Dr. Helmut Lüchrath an den

Städtischen Krankenanstalten Kemperhof in Koblenz. Die Arbeit im Institut war sehr auf die Klinik ausgerichtet. Sie bestand in der Untersuchung der Operationspräparate und in der Diagnostik der Biopsien sowie in der Durchführung von Obduktionen in den Krankenhäusern, die zum Teil bis 100 km entfernt waren. Herr Krüger hat sich schnell und sicher in die Routine-diagnostik eingearbeitet und war für die klinischen Kollegen ein gerne gesuchter und geschätzter Ansprechpartner. Bei den klinischen Obduktionen legte er großen Wert auf Vorabinformation von den klinischen Kollegen, denn er vertrat den Standpunkt, dass nur so zusammenfassend ein Gesamtbild der Krankheit und der Todesursache erstellt werden könne. In dieser Zeit habe ich Herrn Krüger als einen sehr emphatischen und zuverlässigen Kollegen geschätzt, der sich nie in den Vordergrund drängte und immer ein Ohr für andere hatte.

Die Anerkennung als Facharzt für Pathologie erfolgte 1975 durch die Bezirksärztekammer Koblenz.



Abb. 1 ▲ Prof. Dr. Reinhard Krüger (Quelle: privat, Abdruck mit freundl. Genehmigung)



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Das Institut verließ er 1976 und wurde wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes, Homburg-Saar, Direktor: Prof. Dr.med. Georg Dhom. Es bestand mit Herrn Krüger vor seinem Weggang ein Vorvertrag zwischen ihm, Professor Lüchtrath und mir, dass er nach der Habilitation zurück nach Koblenz kommen könnte und in die Gemeinschaftspraxis für Pathologie Prof. Dr. Lüchtrath/Dr. F. de Leon am Städtischen Krankenhaus Kemperhof, Koblenz, aufgenommen werden sollte. Er habilitierte sich 1983 mit der Arbeit *Das transplantable Nebennierenrinden-Carcinom der Ratte SNELL 494 – Morphologie und Funktion unter physiologischen Wachstumsbedingungen, hormoneller Stimulation und Supression, sowie bei adrenostatischer Therapie*.

Im Jahr 1984 kehrte er nach Koblenz zurück und es erfolgte die Assoziation als Pathologe in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie. Nach dem Ausscheiden von Professor Dr. Lüchtrath 1990 aus Altersgründen wurde die Gemeinschaftspraxis für Pathologie am Städtischen Krankenhaus Koblenz von Dr. F. de Leon/PD Dr. Krüger und Prof. Dr. W. Lenz weitergeführt.

Die Ernennung von Herrn Krüger zum außerplanmäßigen Professor durch den Minister für Wissenschaft und Kultur des Saarlandes erfolgte 1993. Er hatte die Ernächtigung zur Weiterbildung im Fach Pathologie durch die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz mit einer Anrechnungszeit von 4 Jahren und war Lehrbeauftragter der Medizinischen Fakultät der Universität Mainz für PJ-Studenten des Lehrkrankenhauses Kemperhof Koblenz.

Am 03.01.2006 ist Herr Krüger aus Altersgründen aus der Gemeinschaftspraxis für Pathologie ausgeschieden.

Er hat regelmäßige Vertretungen in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie Koblenz gemacht und auch in dieser Zeit Fortbildungsveranstaltungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der Internationalen Akademie für Pathologie, der deutschen Sektion der IAP und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen besucht.

Er hat in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie die Einführung der Immunhistologie 1984 und der Molekulardiagnostik

begrüßt und setzte sie in der täglichen Routinearbeit gezielt ein.

In seinem Privatleben war ihm die Pflege der Freundschaften sehr wichtig. Er suchte immer den Kontakt zu den Freunden und war, ohne zu zögern, für sie da. Er liebte Wanderungen, Laufen, Radfahren, Bildungsreisen und klassische Musik sowie Süßigkeiten und genoss auch einen guten Wein. Es war seine menschliche und bescheidene Art, die ihn auszeichnete. Er hatte für alle ein offenes Ohr. In den 27 Jahren, die wir zusammengearbeitet haben, hat sich eine tiefre Freundschaft entwickelt, die immer im Vordergrund stand.

Reinhard Krüger war ein hoch geschätzter Kollege, der durch seine menschliche Art und seine fachliche Kompetenz unvergessen bleibt. Wir werden ihn sehr vermissen.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Korrespondenzadresse

Dr. F. de León

Unter den Lärchen 9, 56335 Neuhäusel,
Deutschland
fj.deleon@t-online.de

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Pathologie 2026 · 47 (Suppl 1):S148–S149
<https://doi.org/10.1007/s00292-025-01520-z>
Eingegangen: 11. November 2025
Angenommen: 12. November 2025
Online publiziert: 25. November 2025
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2025

Peter Ludwig Ries

06.01.1942–26.08.2025

Georg Richter
Hameln, Deutschland



Abb. 1 ▲ Dr. med. Peter Ludwig Ries (Quelle: Maria Ries, Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Mit großer Trauer nehmen wir Abschied von unserem geschätzten Kollegen Dr. med. Peter Ludwig Ries, der nach einem erfüllten Leben, das von Hingabe, Engagement und Liebe zur Familie geprägt war, am 26.08.2025 verstorben ist. Der Kollege Peter Ries hinterlässt in denen von uns, die das Privileg hatten, mit ihm zu arbeiten, eine Lücke, die kaum zu füllen ist.

Geboren am 06.01.1942, trat Peter Ries nach Abschluss seines Studiums der Humanmedizin und erfolgreicher Dissertation „Die Zytologie der Brustdrüsensekrete und ihre Bedeutung innerhalb der gesamten Mammadiagnostik“ bei Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Soost an der Ludwig-Maximilians-Universität in München eine 2-jährige Zeit als Medizinalassistent an. Im Anschluss absolvierte er seine Assistenzzeit am Institut für Pathologie der Medizini-

schen Hochschule Hannover unter Leitung von Prof. Dr. med. Axel Georgii. In dieser Zeit legte er den Grundstein für seine spätere Karriere als Direktor des Pathologischen Institutes des Landkreises Hameln-Pyrmont. Mit Leidenschaft und unermüdlichem Einsatz baute er ein Institut auf, das sich durch Innovation, Tiefe und v.a. durch den Wunsch auszeichnete, Wissen nicht nur zu vermitteln, sondern auch in die Praxis umzusetzen.

Es war nicht nur seine fachliche Kompetenz, die ihn auszeichnete, sondern auch sein menschliches Wesen. Peter Ries hatte immer ein offenes Ohr für die Sorgen und Fragen sowie für die Bedürfnisse seiner Kollegen und Mitarbeiter. Wer mit ihm sprach, fühlte sich stets wertgeschätzt und verstanden.

Doch was Peter Ries besonders auszeichnete, war seine tiefe Verbundenheit zu seiner Familie. Er stellte stets sicher, dass die Familie an erster Stelle stand – in einer Welt, die oft von Beruf und Verpflichtungen geprägt ist, blieb er ein Inbegriff von Fürsorge und Verantwortung. Seine Frau und seine Kinder waren für ihn immer eine Quelle der Stärke und Inspiration. Er sprach oft mit Stolz und Wärme über sie, und es war klar, dass sie für ihn der zentrale Anker in seinem Leben waren.

Ein besonders prägender Wendepunkt in Peter Ries Leben war ein persönlicher Schicksalsschlag, der ihn auf den Weg der Anthroposophie führte. Der Verlust eines Kindes brachte ihn dazu, sich intensiver mit den Fragen des Lebens und des Sterbens auseinanderzusetzen. Diese Auseinandersetzung mit der anthroposophischen Weltanschauung veränderte nicht nur seine Perspektive auf die Welt, sondern be-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

einflusste auch seine Arbeit als Arzt und als Mensch. Durch die Anthroposophie fand er eine Quelle der Kraft und des Trostes, die ihm half, den schwierigen Verlust zu verarbeiten und ihn in seiner Arbeit als Institutsleiter noch empathischer und mit einem noch tieferen Verständnis für die Menschen um ihn herum zu machen.

Mit seiner Berentung im Jahr 2007 hinterließ er ein Erbe, das weit über die Mauern des Instituts hinausgeht. Viele von uns haben von ihm nicht nur in fachlicher Hinsicht gelernt, sondern auch, wie man mit Herausforderungen im Leben umgeht, wie man das eigene Leben und Arbeiten mit tiefer Menschlichkeit erfüllt.

Er wird stets in ehrender Erinnerung behalten.

In Trauer und Dankbarkeit,
Georg Richter

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Georg Richter, F.I.A.C.
Saint-Maur-Platz 1, 31785 Hameln,
Deutschland
richter@pathologie-richter.com

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Pathologie 2026 · 47 (Suppl 1):S150–S151
<https://doi.org/10.1007/s00292-025-01478-y>
Angenommen: 10. Oktober 2025
Online publiziert: 28. Oktober 2025
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2025

Michael J. Mihatsch

11.07.1943–19.09.2025

Lukas Bubendorf · Stefan Dirnhofer · Viktor Kölzer · Kirsten Mertz

Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz



Abb. 1 ▲ Prof. em. Dr. med. Michael J. Mihatsch
(Quelle: privat, Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Michael J. Mihatsch studierte Medizin in Bonn und Freiburg i. Br. Er kam 1970 an das Institut für Pathologie in Basel, wo er sich 1978 habilitierte. Im Jahr 1984 wurde er zum Abteilungsleiter für Nierenpathologie ernannt, 1988 übernahm er die Leitung des Instituts und 1989 wurde er zum Ordinarius gewählt. Er führte das Institut mit Weitblick und großem strategischem Geschick. In seine Amtszeit fällt die Neustrukturierung des Instituts in 4 Abteilungen: Histopathologie (Autopsie & Biopsie), Zytopathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie sowie die konsequente Förderung der Spezialisierung der Fachärztinnen und Fachärzte.

Er war ein international anerkannter Nierenpathologe, dessen wissenschaftliche Arbeiten zur Analgetika-Nephro-

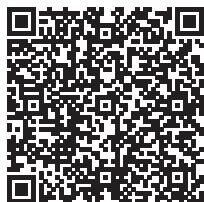
pathie, zur Calcineurin-Inhibitor-Toxizität und zur Transplantatpathologie weltweit Beachtung fanden. Seine Forschung trug wesentlich dazu bei, dass das Schmerzmittel Phenacetin verboten wurde – mit bleibendem Einfluss auf die öffentliche Gesundheit, nämlich der Ausrottung der „Analgetikanephropathie“. Von 2007 bis 2013 war er Vorsitzender der Arbeitsgruppe für Nierenpathologie der Europäischen Gesellschaft für Pathologie (ESP), die ihn 2009 zum Ehrenmitglied ernannte. Für seine Verdienste erhielt er zahlreiche Wissenschaftspreise und Auszeichnungen, darunter die Franz-Volhard-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und die Rudolf-Virchow-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP).

Professor Mihatsch war auch ein engagierter und leidenschaftlicher Förderer des wissenschaftlichen Nachwuchses, Vizedekan der Medizinischen Fakultät (2000–2005), Vorsitzender der Nachwuchskommission des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und Vorsitzender von AlumniMedizin Basel.

Er war Pathologe mit Leib und Seele. Seine Faszination für das Fach „Pathologie“ und sein großes Wissen haben Generationen von Studierenden geprägt. Viele Pathologinnen und Pathologen verdanken ihm entscheidende Impulse für die eigene Laufbahn – sein Vermächtnis ist immens.

Diejenigen, die das Privileg hatten, ihn zu kennen, werden „Mike“ Mihatsch als bedingungslosen Mentor und treuen, humorvollen Freund in Erinnerung behalten.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Korrespondenzadresse

Prof. Stefan Dirnhofer

Institut für Medizinische Genetik und
Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
stefan.dirnhofer@usb.ch

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick
auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeich-
nungen in veröffentlichten Karten und Instituts-
adressen neutral.



Satzung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

§ 1 Name, Sitz und Rechtsfähigkeit. Der Name der Gesellschaft lautet „Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.“ Ihr Sitz ist Berlin. Sie ist in das Vereinsregister Berlin-Charlottenburg eingetragen.

§ 2 Zweck der Gesellschaft. Zweck der Gesellschaft ist: Förderung der wissenschaftlichen und ärztlichen Belange der Pathologie im weitesten Umfang in dem Bestreben, der Erforschung und Abwehr von Krankheiten zu dienen und die Pathologie in ihrer zentralen Bedeutung für die gesamte Medizin weiterzuentwickeln. Hierzu dienen: Die Abhaltung einer Jahrestagung und ggf. weiterer Tagungen und die Veröffentlichung der Referate in einer geeigneten Form. Hierzu dienen weiterhin der Gedanken- und Erfahrungsaustausch zwischen Pathologen; die Herstellung und Vertiefung der Beziehungen zu den der Pathologie verbundenen Disziplinen der Medizin und der Naturwissenschaften sowie zu in- und ausländischen Fachgesellschaften; die Auszeichnung von Personen, die sich um die Entwicklung der Pathologie besonders verdient gemacht haben (Rudolf-Virchow-Medaille), die Auszeichnung wissenschaftlicher Arbeiten auf dem Gebiet der Pathologie (Rudolf-Virchow-Preis, Forschungspreis), die Arbeitsgemeinschaft-

ten der Gesellschaft und die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

§ 3 Gemeinnützigkeit.

1. Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie verfolgt ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige Zwecke im Sinne des Abschnitts „Steuerbegünstigte Zwecke“ der Abgabenordnung. Zweck der Körperschaft ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung im Bereich der Pathologie. Der Satzungszweck wird verwirklicht insbesondere über die Durchführung wissenschaftlicher Veranstaltungen, die Vergabe von Preisen an Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sowie die Herausgabe von wissenschaftlichen Publikationen zur Weiterbildung.
2. Die Gesellschaft ist selbstlos tätig. Sie verfolgt nicht in erster Linie eigenwirtschaftliche Zwecke.
3. Mittel der Gesellschaft dürfen nur für Satzungszwecke verwendet werden. Die Mitglieder erhalten keine Zuwendungen aus Mitteln der Gesellschaft.
4. Es darf keine Person durch Ausgaben, die dem Zweck der Gesellschaft fremd sind oder durch unverhältnismäßig hohe Vergütungen begünstigt werden.
5. Bei Auflösung oder Aufhebung der Gesellschaft oder bei Wegfall ihres steuererbegünstigten Zweckes fällt das Vermögen an die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Bonn-Bad Godesberg), die es ausschließlich für gemeinnützige Zwecke (insb. zur Förderung der Wissenschaft und Forschung) zu verwenden hat.

Gem. Beschluss der Mitgliederversammlung vom 13. Juni 2014, geändert bzw. ergänzt durch die Beschlüsse der Mitgliederversammlungen vom 20. Mai 2016 und vom 13. Juni 2025.

Wenn in Bezug auf Personen nur die maskuline Form verwendet wird, so geschieht dies lediglich aus Vereinfachungsgründen. Selbstverständlich sind damit Männer und Frauen gleichermaßen gemeint.

§ 4 Mitgliedschaft.

1. Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie hat ordentliche Mitglieder, außerordentliche Mitglieder, Ehrenmitglieder, korrespondierende Mitglieder und fördernde Mitglieder.
2. Ordentliche Mitglieder können Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte sowie Naturwissenschaftler mit abgeschlossener Hochschulausbildung sowie Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Tiermedizin und der Naturwissenschaften werden. Über die Aufnahme entscheidet der Vorstand.
3. Der Jahresbeitrag für die ordentlichen Mitglieder wird von der Mitgliederversammlung für das folgende Geschäftsjahr festgesetzt. Jedes beitragspflichtige Mitglied ist zur Zahlung des Beitrages zu Anfang des laufenden Jahres verpflichtet. Die Höhe der jeweiligen Beiträge regelt die Beitragsordnung. Über Änderungen der Beitragsordnung entscheidet die Mitgliederversammlung. Ordentliche Mitglieder können nach Beendigung ihrer beruflichen Tätigkeit auf Antrag außerordentliche Mitglieder werden. Außerordentliche Mitglieder erhalten Sonderkonditionen für den Mitgliedsbeitrag (Reduktion oder Freistellung), die von der Mitgliederversammlung festgelegt werden, und Einschränkungen bei den Auswendungen der Gesellschaft zur Folge haben. Sie werden im Mitgliedsverzeichnis geführt und können zu den Bedingungen ordentlicher Mitglieder an Veranstaltungen der Gesellschaft teilnehmen. Sie haben nicht mehr das Stimm- und Wahlrecht.

Satzungen

- Fördernde Mitglieder zahlen neben dem Förderbeitrag keinen Jahresbeitrag oder eine Umlage. Jedes ordentliche und jedes fördernde Mitglied ist zur Zahlung des Jahresbeitrages bzw. Förderbeitrags am Anfang des laufenden Jahres verpflichtet. Sonderregelungen können sich aus der Beitragsordnung ergeben. Die Mitgliederversammlung kann eine Umlage beschließen. Der Jahresbeitrag ist am 01. Februar des Jahres fällig und muss bis dahin auf dem Konto der Gesellschaft eingegangen sein. Der Beitrag wird per Lastschrift eingezogen. Der Vorstand kann Ausnahmen von dieser Regelung beschließen.
4. Die Mitgliedschaft endet durch Austritt, Erlöschen, Ausschluss oder durch den Tod. Die Mitgliedschaft kann jederzeit zum Jahresende durch Austrittserklärung schriftlich gekündigt werden. Gezahlte Mitgliedsbeiträge und erhobene Umlagen werden nicht zurückerstattet. Nichtbezahlung des Beitrags trotz dreifacher Mahnung führt zum Erlöschen der Mitgliedschaft. Dies wird dem Mitglied bekannt gegeben.
- Der Ausschluss eines Mitglieds kann vom Vorstand nach Anhörung des betreffenden Mitglieds verfügt werden, wenn es die Interessen der Gesellschaft schwerwiegend geschädigt hat. Gegen den Ausschluss ist die Beschwerde zulässig, die innerhalb eines Monats nach Zustellung des Ausschlussbescheides beim Vorstand einzulegen ist. Über die Beschwerde entscheidet die Mitgliederversammlung mit einfacher Mehrheit. Der Ausschluss und das Erlöschen der Mitgliedschaft werden mit Zustellung des Ausschlussbescheides wirksam.
5. Die ordentlichen Mitglieder sind stimmberechtigt und wählbar.
6. Mitglieder oder Persönlichkeiten, die sich um die Pathologie besondere Verdienste erworben haben, können von der Mitgliederversammlung zu Ehrenmitgliedern ernannt werden. Ehrenmitglieder zahlen keinen Jahresbeitrag.
7. Die Mitgliederversammlung kann vom Vorstand vorgeschlagene, nicht dem deutschen Sprachraum angehörende Wissenschaftler zu korrespondie-

renden Mitgliedern der Gesellschaft wählen. Korrespondierende Mitglieder zahlen keinen Jahresbeitrag.

8. Personen sowie private und öffentliche Vereinigungen, die die Ziele der Gesellschaft unterstützen, können vom Vorstand als fördernde Mitglieder aufgenommen werden. Die Höhe des Förderbeitrages wird vom Vorstand im Einvernehmen mit dem fördernden Mitglied festgesetzt. Fördernde Mitglieder sind weder stimmberechtigt noch wählbar.

§ 5 Organe der Gesellschaft. Organe der Gesellschaft sind:

- a) der Vorstand
- b) die Mitgliederversammlung

§ 6 Vorstand.

1. Die Mitglieder des Vorstands sind mit Ausnahme des geschäftsführenden Vorstandes grundsätzlich ehrenamtlich tätig. Der Vorstand besteht aus folgenden Mitgliedern:
 - a) dem amtierenden Vorsitzenden (auf 2 Jahre gewählt, zweimalige Wiederwahl in Kontinuität möglich)
 - b) dem stellvertretenden Vorsitzenden (für 2 Jahre gewählt, zweimalige Wiederwahl in Kontinuität möglich)
 - c) dem/der Tagungspräsidenten/in (einmalig für 1 Jahr gewählt, dann Ersatz durch den/die nach einem Amtsjahr nachrückende/n designierte/n Tagungspräsidenten/in)
 - d) dem/der designierten Tagungspräsidenten/in (für 1 Jahr gewählt)
 - e) sieben Beisitzer/innen (Amtszeit 2 Jahre, zweimalige Wiederwahl in Kontinuität möglich)
 - f) einem Nachwuchsmitglied auf Vorschlag des Vorstandes (Amtszeit 2 Jahre, einmalige Wiederwahl möglich)
 - g) dem Geschäftsführenden Vorstandesmitglied, sofern die Mitgliederversammlung auf Vorschlag des Vorstandes den Generalsekretär hierzu bestellt.
2. Vorstand im Sinne des § 26 BGB sind der/die amtierende Vorsitzende, der/die stellvertretende Vorsitzende und das Geschäftsführende Vorstandesmitglied. Sie vertreten die Gesellschaft

gerichtlich und außergerichtlich. Jedes dieser Mitglieder hat Einzelvertretungsbefugnis.

3. Die Wahl der unter Abs. 1 Buchstabe a-g genannten Vorstandesmitglieder erfolgt in der ordentlichen Mitgliederversammlung mit einfacher Mehrheit.
4. Im Vorstand sollte möglichst ein Vertreter aus Österreich oder der Schweiz vertreten sein.
5. Der Vorstand gibt sich eine Geschäftsordnung, über die die Mitgliederversammlung mit einfacher Mehrheit beschließt.
6. Kosten- bzw. Auslagenersatz kann grundsätzlich gemäß Punkt 7 der Geschäftsordnung erstattet werden.

§ 7 Die Mitgliederversammlung

1. Mindestens einmal im Jahr ist vom Vorstand eine ordentliche Mitgliederversammlung einzuberufen. Die Einladung muss schriftlich oder per E-Mail mindestens 4 Wochen vor dem vorgesehenen Termin erfolgen und die Tagesordnung enthalten. Eine außerordentliche Mitgliederversammlung ist gem. vorstehender Regelung vom Vorstand einzuberufen, wenn das Interesse der Gesellschaft es erfordert oder wenn ein Zehntel der ordentlichen Mitglieder dies schriftlich unter Angabe des Zwecks und der Gründe beantragt. Die Einberufungsfrist kann auf eine Woche abgekürzt werden. In der Mitgliederversammlung sind folgende Angelegenheiten zu behandeln:
 - a) die Wahl von Vorstandesmitgliedern
 - b) Beschlussfassung über Tagungsthemen und -orte
 - c) die Entgegennahme des Finanzberichtes über das abgelaufene Kalenderjahr und die Festsetzung des Mitgliedsbeitrages für das kommende Kalenderjahr
 - d) Entlastung des Vorstandes
 - e) Wahl von zwei Kassenprüfern
 - f) Beschlussfassung über die Ernenntung von Ehrenmitgliedern und die Wahl von korrespondierenden Mitgliedern
 - g) Beschlussfassung über Satzungsänderungen
2. Anregungen und Anträge für die Mitgliederversammlung sind dem Vorstand bis spätestens zwei Wochen vor

- dem Termin der Mitgliederversammlung schriftlich einzureichen.
3. Die Mitgliederversammlung fasst ihre Beschlüsse grundsätzlich mit der einfachen Mehrheit der anwesenden Mitglieder. Die Auflösung der Gesellschaft kann nur mit einer Dreiviertel-Mehrheit der anwesenden Mitglieder beschlossen werden. Gleiches gilt für eine Änderung von § 2 und § 3 der Satzung. Sonstige Satzungsänderungen bedürfen einer Zweidrittel-Mehrheit. Über die Mitgliederversammlung ist ein Protokoll zu führen, das vom amtierenden Vorsitzenden und vom geschäftsführenden Vorstandsmitglied zu unterschreiben ist.

§ 8 Geschäftsjahr, Sonstiges. Das Geschäftsjahr der Gesellschaft ist das Kalenderjahr.

Satzungsänderungen gelten ab Eintrag in das Vereinsregister. Vorstandsmitglieder nach § 6 Abs. 2 sind sofort nach ihrer Wahl im Amt.



Protokoll der DGP-Mitgliederversammlung 2025

Tagesordnung

1. Begrüßung und Beschluss zur Tagesordnung sowie zum Protokoll 2024

Der Vorsitzende, Herr Prof. Röcken, begrüßt die Anwesenden, und stellt vor Eintritt in die Tagesordnung die fristgerechte Einladung zur Mitgliederversammlung und damit die Beschlussfähigkeit fest. Er fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung, die aus dem Kreis der Mitgliederversammlung jedoch nicht vorgetragen werden.

Herr Maas informiert die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, dass Frau Dr. Bobe (Münster) nach Erhalt der Einladung zur Mitgliederversammlung fristgerecht einen Antrag auf Satzungsänderung zur Einführung einer studentischen Mitgliedschaft eingereicht hat, der unter TOP 8a (neu) aufgerufen wird.

Beschluss: Das Protokoll 2024 und die angepasste Tagesordnung werden von der Mitgliederversammlung einstimmig per Akklamation genehmigt.

Der Vorsitzende verliest daraufhin die Namen der seit der letzten Mitgliederversammlung verstorbenen Mitglieder. Es sind dies:

- Herr Dr. med. Hans-Dieter John (Mainz)
- Herr Prof. Dr. med. Rolf Haupt (Leipzig)
- Frau Prof. Dr. med. Ingrid Fohlmeister (Westerholz)
- Herr Prof. Dr. med. Norbert Böhm (Waldkirch)
- Herr Dr. med. Wolfram Beutler (Rhede)
- Herr Prof. Dr. med. Iver Petersen (Weimar)
- Herr Dr. med. Wolfgang Salinger (München)
- Herr Prof. Dr. med. Udo Helmchen (Hamburg)

Er bittet die Anwesenden, sich in stillem Gedenken an die Verstorbenen zu erheben.

2. Bericht des Vorsitzenden

Der Vorsitzende erläutert die Ereignisse und Aktivitäten von Vorstand, Arbeitsgemeinschaften und Geschäftsstelle seit der letzten Sitzung im Juni 2024.

Herr Röcken berichtet über die deutlich gestiegene Teilnahme an Veranstaltungen der DGP im Jahr 2024. So nahmen an der 107. DGP-Jahrestagung 880 Personen teil, das Herbsttreffen der Arbeitsgemeinschaft Molekularpathologie zählte 350 Teilnehmende. Insgesamt verzeichnete die DGP im Vergleich zum Vorjahr einen Zuwachs von 181 Teilnehmenden.

Im Bereich der Zusammenarbeit mit nationalen Organisationen wurden enge Kontakte zur Bundesärztekammer (u.a. im Rahmen der neuen „Rili-BÄK Pathologie“), zur Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCh), zur Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), zur AIO, zur DGRM sowie zum Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) gepflegt. Zudem haben DGP und BDP gemeinsam ein Rechtsgutachten zu § 64e SGB V (Modellvorhaben Genomsequenzierung) in Auftrag gegeben.

Im letzten Jahr konnten auch die Kontakte zu den internationalen Fachgesellschaften und Institutionen wie der CSP, der CAPA, der ESP sowie zu ICCR ausgebaut und vertieft werden.

Die DGP war darüber hinaus erneut an zahlreichen Leitlinienprojekten beteiligt, unter anderem an den S3-Leitlinien zur chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), zum Harnblasenkarzinom und zum Schilddrüsenkarzinom. Neue Anfragen zur Mitarbeit bestehen bei Leitlinien zu Ova-

rialtumoren, Merkelzellkarzinom und Hodentumoren.

Das Curriculum Molekularpathologie (CuMo) für Naturwissenschaftler:innen ist erfolgreich gestartet. Der zweite Jahrgang wird im September 2025 beginnen. Die dreijährige Fortbildung schließt mit einem zertifizierten Abschluss ab.

Der Virchow-Preis 2025 wird an PD Dr. Markus Eckstein aus Erlangen verliehen – für seine herausragende Arbeit zur NECTIN4-Amplifikation als prädiktivem Marker beim Urothelkarzinom.

Abschließend erläutert Herr Röcken die Bedeutung der neuen Rili-BÄK Pathologie. Er bezeichnet sie als einen Meilenstein für das Fach Pathologie, der nach vielen Jahren intensiver Verhandlungen erreicht wurde. Die Ausarbeitung der Richtlinie werde voraussichtlich noch zwei bis drei Jahre in Anspruch nehmen. Es handle sich ausdrücklich nicht um eine „Akkreditierung light“, sondern um die erstmalige Einführung überprüfbarer Mindeststandards für pathologische Einrichtungen. Die QuIP werde als vorgesehene Referenzinstitution aktiv in die Erarbeitung eingebunden.

Abschließend berichtet er über das umfangreiche Programm der QuIP sowie die weiteren Planungen bei regulären bzw. prototypischen Ringversuchen (z. B. PIK-3CA/AKT1/PTEN, PD-L1, ESR1), den Informationsportalen sowie zum Ausbau der digitalen Infrastruktur.

3. Bericht des Geschäftsführenden Vorstandsmitgliedes

Herr Maas trägt vor, dass die DGP im Jahr 2024 einen Überschuss von 114.000 € erwirtschaftet habe. Maßgeblich dazu beigetragen haben die überaus erfolgreiche Jahrestagung in München sowie die Übertragung des Vermögens der aufgelösten Rudolf-Virchow-Stiftung. Das Vereinsvermögen beträgt nun 579.000 €.

Die Finanzplanung für 2025 ist solide, u. a. sind Ausgaben für einen Website-Relaunch (25 T€) und die Nachwuchsakademie (30 T€) vorgesehen. Es bestanden im vergangenen Jahr stabile Einnahmen aus Beiträgen (415 T€), Veranstaltungen (271 T€) und weiteren Quellen. Eine Beitragserhöhung hält Herr Maas derzeit nicht für erforderlich (s. a. TOP 5).

Die Mitgliederzahl blieb mit 1078 (Stand: 06.06.2025) im Vergleich zum Vorjahr fast gleich. Seit Jahresbeginn wurden 37 neue Mitglieder aufgenommen, 11 Austritte und 6 Todesfälle gemeldet. Der Mitgliederzuwachs seit 2012 beträgt 18 %.

Abschließend weist Herr Maas auf die Aktivitäten der Geschäftsstelle im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit hin, die mit der neuen Rubrik „3 Fragen an ...“ sowie den monatlichen Medienbriefings zu verschiedenen Themen wie z. B. Lungen-, Mammam- oder Nephropathologie deutlich aufgewertet worden ist.

In der Aussprache erörtern u. a. Herr Hansmann, Herr Fend, Frau Wardemann, Herr Röcken und Herr Maas die Frage, welche Aufgaben die DGP als Fachgesellschaft verfolgen bzw. aktiv gegenüber der Politik und den Spitzengremien der Gesundheitswirtschaft vertreten, und welche sie bspw. an den Berufsverband delegieren sollte. Die Mehrheit der Diskutanten tritt die Ansicht, dass die DGP als Gesellschaft und die Pathologie als Disziplin zu klein ist, um wirksam allein Einfluss ausüben zu können, weshalb es sinnvoll sei, den Schulterschluss einerseits mit anderen Fachgesellschaften oder auch Dachgesellschaften wie der AWMF, andererseits aber auch mit Industrieverbänden wie dem vfa zu suchen, sofern die Interessen ähnlich sind.

4. Bericht der Kassenprüfer und Entlastung des Vorstandes

Herr Prof. Herbst trägt den Bericht der Kassenprüfer stellvertretend auch für Herrn Prof. Denkert vor. Beide Kassenprüfer haben die Konten und Belege bei einem Termin in der Geschäftsstelle am 27. Mai 2025 gemeinsam geprüft. Dabei seien keinerlei Beanstandungen festzustellen gewesen. Dem Vorstand bescheinigen sie eine satzungsgemäße und sparsame Mittelverwendung. Die Dokumentation bezeichnen sie als sorgfältig und nachvollziehbar. Herr Herbst empfiehlt daher die Entlastung des Vorstandes für das Berichtsjahr 2024.

Beschluss: Die Mitgliederversammlung beschließt die Entlastung des Vorstandes (ohne Gegenstimmen bei zwei Enthaltungen in eigener Sache).

5. Festsetzung des Mitgliedsbeitrags für das kommende Jahr

Der Vorsitzende schlägt vor, den Mitgliedsbeitrag 2026 in den verschiedenen Beitragskategorien unverändert beizubehalten.

Die Mitgliederversammlung kommt darauf hin zu folgendem einstimmigen

Beschluss: Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag des Vorstandes zu, die Beiträge 2026 unverändert auf dem Niveau von 2025 zu belassen.

6. Wahl der Kassenprüfer für das Geschäftsjahr 2025

Herr Röcken berichtet, dass sich die Herren Professoren Herbst und Denkert im Vorfeld bereit erklärt haben, erneut für das Amt als Kassenprüfer zu kandidieren. Er bittet die Mitgliederversammlung um das Votum.

Beschluss: Die Mitgliederversammlung wählt die Herren Herbst und Denkert einstimmig zu Kassenprüfern für das Geschäftsjahr 2025.

7. Neuwahlen zum Vorstand

Der Vorsitzende informiert darüber, dass die Amtszeit zweier Vorstandsmitglieder als Beisitzerinnen ausläuft, diese aber wiedergewählt werden könnten. Es handelt sich um Frau Prof. Köhler und Frau Prof. Wickenhauser. Diese sind bereit, erneut zu kandidieren. Der Vorstand unterstützt die Wiederwahl.

Darüber hinaus schlägt der Vorstand vor, Frau Prof. Esposito zur designierten Tagungspräsidentin 2027 zu wählen. Sie ist derzeit Beisitzerin im Vorstand. Ihre Position als Beisitzerin müsste im Falle der Wahl zur designierten Tagungspräsidentin 2027 neu besetzt werden. Zur Übernahme der Funktion hat sich mit Unterstützung des Vorstands Herr Prof. Klauschen (München) bereit erklärt.

Herr Röcken fragt die Mitgliederversammlung, ob es weitere Vorschläge aus dem Plenum für die genannten Positionen gebe und ob der Wunsch nach einer geheimen Abstimmung bestehe. Dies ist nicht der Fall. Es ergehen daraufhin folgende einstimmige

Protokoll der Mitgliederversammlung

Beschlüsse (jeweils mit Enthaltung in einer Sache):

- I. Die Mitgliederversammlung bestätigt Frau Prof. Köhler und Frau Prof. Wickenhauser als Beisitzerinnen im DGP-Vorstand (Wiederwahl).
- II. Die Mitgliederversammlung wählt Frau Prof. Esposito zur designierten Tagungspräsidentin 2027.
- III. Die Mitgliederversammlung wählt Herrn Prof. Klauschen als neuen Beisitzer in den Vorstand.

Herr Röcken fragt, ob die neu- bzw. wieder gewählten Vorstandsmitglieder die Wahl annehmen wollen. Frau Köhler und Herr Klauschen erklären, dass sie ihre Wahl mit Freude annehmen. Frau Esposito und Frau Wickenhauser haben ihr Einverständnis wegen Abwesenheit in der Sitzung nachträglich ausgesprochen.

8. Information über das Hauptthema und den Tagort 2026

Der Vorsitzende kündigt an, dass die nächste DGP-Jahrestagung vom 28.–30. Mai 2026 im Kongress am Park in Augsburg stattfinden werde. Er bittet Herrn Prof. Märkl als Tagungspräsidenten, den Mitgliedern einen Überblick zum geplanten Programm zu geben. Herr Märkl erläutert, dass die Tagung unter dem Motto „United in Science: Crossing lines – creating knowledge“ veranstaltet wird. Als Schwerpunkte nennt er High-End-Technologien in der Pathologie: Molecular Radiomics, Massenspektrometrie, Advanced Sequencing, KI und Structured Reporting. Darüber hinaus wird es einen Fokus auf das One Health-Konzept geben, d. h. die Interdisziplinarität zwischen Human-, Tier- und Umweltpathologie.

Die Digitale Pathologie und insbesondere das Nachwuchsprogramm für jungen Patholog*innen werden fortgeführt und noch einmal akzentuiert.

8a. (neu) Antrag auf Satzungsänderung zur Einführung einer studentischen Mitgliedschaft Frau Bobe stellt ihre Initiative vor, die das Ziel verfolgt, künftig auch Studentinnen und Studenten eine DGP-Mitgliedschaft zu ermöglichen. Sie verweist dazu darauf, dass die Förderung des wissenschaftlichen

pathologischen Nachwuchses in der DGP-Satzung verankert und der Kontakt mit dem Fach und seinen Vertreter*innen für die Gewinnung von Nachwuchspatholog*innen essenziell sei. Die DGP falle momentan hinter die Entwicklungen in anderen Fachgesellschaften zurück, die die Möglichkeit studentischer Beteiligung durch eine aktive Mitgliedschaft bereits seit längerem vorsehen.

Der Vorsitzende ergänzt, dass sich der Vorstand dem Antrag von Frau Bobe angeschlossen habe und die Beschlussempfehlung unterstützt, die auf eine Änderung von § 4 Abs. 2 der DGP-Satzung abzielt. Mit der Satzungsänderung müsste auch die aktuelle Beitragsordnung entsprechend angepasst werden.

In der anschließenden Diskussion begründen einzelne Mitglieder ihre Ablehnung des vorliegenden Antrags mit dem Charakter der DGP als „akademischer Fachgesellschaft“ und sehen darüber hinaus wenig Nutzen in einer studentischen Mitgliedschaft. Andere warnen davor, dass eine studentische Mitgliedschaft dazu führen könnte, dass die DGP von interessierten Personengruppen gekapert und für ihre Zwecke umfunktioniert werden könnte, wie dies zuletzt auch bei politischen Parteien passiert sei.

Die Herren Röcken und Maas halten diese Sorge für unberechtigt, da aus dem Antrag auf Mitgliedschaft kein Recht auf Mitgliedschaft hergeleitet werden könne und der Vorstand jede/n Bewerber/in ablehnen könne. Die mögliche Problematik sei dem Vorstand jedoch bewusst, weshalb darauf im Falle der Antragsannahme ein besonderes Augenmerk gerichtet würde. Es ist gelebte Praxis, dass jede Bewerbung von dem Vorsitzenden und der Stellvertreteren Vorsitzenden überprüft und damit eine wirksame Kontrolle bei den Bewerbungen ausgeübt wird.

Andere Mitglieder sprechen sich ausdrücklich für den Vorschlag aus und betonen den Wert eines möglichen studentischen Engagements in der DGP und für deren Leistungen sowie die wichtigen Impulse für das Fach.

Der Vorsitzende bittet die Mitgliederversammlung um die Abstimmung und um die Würdigung der Argumente pro und contra Satzungsänderung.

Beschluss: Die Mitgliederversammlung folgt der Beschlussempfehlung des Vorstands, die DGP-Satzung wie folgt zu ändern:

„**Ordentliche Mitglieder können Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte sowie Naturwissenschaftler mit abgeschlossener Hochschulausbildung sowie Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Tiermedizin und der Naturwissenschaften** werden. Über die Aufnahme entscheidet der Vorstand.“

Darüber hinaus wird die Beitragsordnung der DGP angepasst. Neben Ehrenmitgliedern und korrespondierenden Mitgliedern werden dann auch Studierende in der Beitragsklasse 05 beitragsfrei geführt.

Der Vorsitzende zählt eine Gegenstimme und zwei Enthaltungen. Die gem. § 7 Abs. 3 Satz 4 der Satzung erforderliche Mehrheit von Zweidrittel der abgegebenen Stimmen ist damit erreicht und der Antrag angenommen.

9. Verschiedenes

Keine Befassung.

Der Vorsitzende schließt die Mitgliederversammlung um 19:00 Uhr und dankt den Anwesenden für ihre aktive Teilnahme und die gute Diskussion.

Kiel/Berlin, den 06. Juli 2025



Prof. Dr. med. C. Röcken
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Eva Wardelmann
Stellvertretende Vorsitzende



Geschäftsordnung

für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Präambel

Auf der Grundlage von § 6 Ziffer 4 der Satzung gibt sich der Vorstand eine Geschäftsordnung. In Ausführung dieser Satzungsbestimmung gibt sich der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. die folgende Geschäftsordnung:

I. Organisation

1. Die Vorstandsmitglieder sind verpflichtet, auf der Geschäftsstelle die Privatadresse, eine aktive Telefonverbindung und eine E-Mail-Adresse zu hinterlegen.
2. Der Vorstand hat das Recht, Kommissionen und AG's zu bilden, deren Aufgaben festzulegen und sie zu beenden.
3. Die Ausführung der Vorstandsschlüsse wird durch die zuständigen Vorstandsmitglieder veranlasst und überwacht. Im Falle einer fehlenden Zuständigkeit eines Vorstandsmitglieds obliegt dies dem Vorsitzenden.

II. Vorstandssitzungen

1. Vorstandssitzungen finden mindestens zweimal jährlich und im Bedarfsfall statt, wobei die Einladung zu einer Vorstandssitzung durch E-Mail-Schreiben erfolgt. Bei Eilbedürftigkeit (Gefahr in Verzug) oder auf Antrag von 3 Vorstandsmitgliedern kann zeitnah zu einer Vorstandssitzung eingeladen werden.
2. Der/die Vorsitzende – im Verhinderungsfall dessen Stellvertreter/in oder ein von ihm benannter Vertreter/in – leitet die Vorstandssitzung.
3. Ein Vorstandsmitglied, i. d. R. das geschäftsführende Vorstandsmitglied, führt das Protokoll der Vorstandssitzung und leitet dieses nach Erstellung dem Vorsitzenden zur Unterschrift zu. Maßgeblich ist das Originalprotokoll. Das Originalprotokoll wird in der Geschäftsstelle aufbewahrt; die Vorstandsmitglieder erhalten eine Protokollabschrift per E-Mail oder als Briefkopie rechtzeitig vor der nächsten Vorstandssitzung. Falls kein Einspruch erfolgt, wird das Protokoll bei der folgenden Vorstandssitzung verabschiedet.

4. Der/die Vorsitzende oder ein von ihm Beauftragter führt in den jeweiligen Tagesordnungspunkt ein. Nach der Einführung in den Tagesordnungspunkt findet eine Aussprache statt. Hierbei erteilt der/die Vorsitzende das Rederecht, sowie – im Bedarfsfalle – eine Redezeitbegrenzung. Nach Abschluss der Aussprache findet, falls erforderlich, eine Beschlussfassung gemäß Abschnitt III dieser Geschäftsordnung statt.

5. Jedes Vorstandsmitglied ist berechtigt, schriftlich oder per E-Mail-Schreiben Anträge zur Tagesordnung einer Vorstandssitzung zu stellen. Die Antragsfrist beträgt 7 Tage vor der Vorstandssitzung. Anträge zur Tagesordnung sind zu begründen. Ein wirksam gestellter Antrag zur Tagesordnung wird berücksichtigt.
6. Der/die Vorsitzende entscheidet über den Zeitrahmen der Vorstandssitzung, ihre Unterbrechung oder Vertagung der Vorstandssitzung bzw. die Vertagung einzelner Tagesordnungspunkte.

III. Beschlussfassung

1. Der Vorstand beschließt in allen ihm satzungsgemäß obliegenden Fragen sowie allen Angelegenheiten, die die

Geschäftsordnung

- Geschäftsordnung oder die Vertretung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. mit sich bringen.
2. Der Vorstand soll nach Möglichkeit die Beschlüsse einstimmig fassen. Ergibt sich in der Vorstandssitzung bei einer zur Beschlussfassung anstehenden Angelegenheit kein Einvernehmen, so bestimmt der Vorsitzende, ob förmlich über den Beschlussvorschlag abgestimmt oder die Beschlussfassung ausgesetzt werden soll. Bei einer Aussetzung ist der Tagesordnungspunkt in der nächsten Vorstandssitzung erneut zu verhandeln. Beschlüsse, die nicht einstimmig gefasst werden, sind im Protokoll mit dem jeweiligen Abstimmungsverhältnis kenntlich zu machen. Auf Antrag eines Vorstandsmitglieds ist dessen Abstimmungsverhalten namenlich zu protokollieren.
 3. Abstimmungen werden in beschlussfähigen Vorstandssitzungen der DGP und/oder der Rudolf-Virchow-Stiftung mit einfacher Stimmenmehrheit gefasst. Bei Stimmengleichheit gibt die Stimme des Vorsitzenden den Ausschlag. Alternativ können Beschlüsse bei besonderer Eilbedürftigkeit auch im elektronischen Umlaufverfahren gefasst werden. Die auf diesem Weg zustanden gekommenen Beschlüsse sind von der Geschäftsstelle in geeigneter Weise zu dokumentieren und zu archivieren.

IV. Ressort

1. Der Vorstand führt die Geschäfte der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. gesamtverantwortlich und loyal nach einheitlichen Zielsetzungen, Plänen und Richtlinien. Unbeschadet der Gesamtverantwortung des Vorstands handelt jedes Vorstandsmitglied in einem ihm zugewiesenen Ressort eigenverantwortlich, ist aber verpflichtet, stets dem Gesamtwohl des Verbandes den Vorzug zu geben.
 2. Der Vorstand ist berechtigt, durch Vorstandsbeschluss innerhalb des Vorstandes einen Geschäftsverteilungsplan zu fassen, der dem Gesamtvorstand vorzulegen ist.
 3. Bestehen zwischen einzelnen Vorstandsmitgliedern bei der Ressort-
- bildung im Geschäftsverteilungsplan Meinungsverschiedenheiten über die Ressortabteilung, so entscheidet der Vorsitzende.
4. Unbeschadet der Ressortzuständigkeit werden alle Vorstandsmitglieder, die für den Geschäftsverlauf des Verbandes entscheidende Vorfälle laufend verfolgen, um jederzeit auf die Abwendung drohender Nachteile, auf Verbesserungen oder zweckmäßige Änderungen durch Anrufung des Vorstandes, Unterrichtung des Vorsitzenden oder sonst auf geeignete Weise hinwirken zu können.
 5. Der/die Vorsitzende vertritt die Gesellschaft nach außen und gegenüber anderen Verbänden. Der Kongresspräsident bestimmt Programm und Referenten der Jahrestagung. Das geschäftsführende Vorstandsmitglied ist für die Mitgliederkartei und den Beitragseinzug sowie den Finanzhaushalt verantwortlich.
 6. Weitere Aufgaben, die verantwortlich an eines der Vorstandsmitglieder vergeben werden können, sind Weiterbildung, Qualitätssicherung, Leitlinienvorhaben, Interaktionen mit der IAP, Fortbildungen, Gebührenordnungsfragen mit dem BV. Die Aufgabenfelder sind den aktuellen Erfordernissen anzupassen.
 7. Die Kosten- und Aufwandsentschädigungen für Mitglieder des Vorstandes werden nur gewährt werden können, wenn sich die Höhe der Auslagen in einem angemessenen Rahmen bewegt und die finanziellen Möglichkeiten der DGP nicht wesentlich beeinträchtigt. Darüber entscheiden der Vorsitzende und der stellvertretende Vorsitzende jährlich neu.

Berlin, 27. Mai 2016

Preisverleihungen 2025



Rudolf-Virchow-Preis 2025

PD Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Markus Eckstein (Erlangen)

NECTIN4 Amplification Is Frequent in Solid Tumors and Predicts Enfortumab Vedotin Response in Metastatic Urothelial Cancer

Promotionspreis der DGP 2025

1. Platz: Stefan Forster (München)

CD70/CD27 signaling promotes the expansion of clonal plasma cells in multiple myeloma and is a promising therapeutic target in advanced disease

Fabian Häberle (Ulm)

Validation of an Intrapersonal Tumor Progression Model for Metastasizing Chordomas: Insights from a Novel Metastatic Cell Line

Posterpreise der DGP 2025

June Möller (Aachen)

Evaluation of alternative therapeutic targets in patients with advanced urothelial cancer and completed immune-checkpoint inhibitor therapy

Julia Pannhausen (Aachen)

ATR as Therapeutic Target in Rare SCC of the Urinary Bladder

Maximilian Wess (Freiburg)

Collagen VI Modulates Extracellular Matrix Structure and Tumour Cell Phenotypes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Thomas Metzler (München)

Combining Spatial Transcriptomics with Pathological Characterization of Murine Pancreatic Preneoplastic Lesions

Preise der AG Urologische Pathologie

Vortragspreise:

Dr. Marit Bernhardt (Bonn)

DuctQuest – Interobserver Variability in Diagnosis of Intraductal Lesions of the Prostate: a Survey of Three Genitourinary Pathology Societies

Tobias Feilen (Freiburg)

Proteomic characterization of the pseudocapsule of clear cell renal cell carcinoma in VHL disease reveals a distinct microenvironment at the tumor boundary zone

Posterpreis:

June Möller (Aachen)

Evaluation of alternative therapeutic targets in patients with advanced urothelial cancer and completed immune-checkpoint inhibitor therapy

Ein besonderer Dank geht dabei an Prof. Arndt Hartmann (Erlangen), der erneut das Preisgeld von jeweils 500 Euro für die beiden Vortragspreise und den Posterpreis stiftete.



Trägerinnen und Träger des Rudolf-Virchow- Preises

2025 **Markus Eckstein**, Erlangen
2024 **Moritz Jesinghaus**, Marburg
2023 **Sebastian Förtsch**, Mainz
2022 **Maximilian Ackermann**,
Mainz/Wuppertal
2021 **Christian Schürch**, Tübingen
2020 **Thomas Grünewald**, Heidelberg
2019 **Daniela Hirsch**, Mannheim
2018 **Peter Boor**, Aachen
2017 **Sylvia Hartmann**, Frankfurt am
Main
2016 **Daniel Baumhoer**, Basel, Schweiz
2015 **Beate Straub**, Heidelberg
2014 **Thomas Longerich**, Heidelberg
2013 **Peter Johannes Wild**, Zürich,
Schweiz
2012 **Irene Esposito**, München
2012 **David Horst**, München
2011 **Diego Francesco Calvisi**, Greifswald
2010 **Sven Perner**, Tübingen
2009 **Wilfried Roth**, Heidelberg
2007 **Martin Anlauf**, Kiel
2007 **Aurel Perren**, Zürich, Schweiz
2006 **Stefan Gattenlöhner**, Würzburg
2005 **Karl Sotlar**, Tübingen
2004 **Wolfram Jochum**, Zürich, Schweiz
2003 **Arndt Hartmann**, Regensburg
2002 **Axel Greiner**, Würzburg
2001 **Thomas Brabletz**, Erlangen
2000 **Frank Domrowski**, Bonn
1999 **Iver Petersen**, Berlin
1998 **Martina Deckert-Schlüter**, Bonn
1997 **Guido Sauter**, Basel, Schweiz
1996 **Thomas Papadopoulos**, Würzburg
1995 **Paul Komminoth**, Zürich, Schweiz
1994 **Henrik Griesser**, Toronto, Kanada/
Kiel
1991 **Roland Moll**, Mainz
1989 **Herrmann-Josef Gröne**, Göttingen
1988 **Josef Müller-Höcker**, München
1987 **Mathias Vierbuchen**, Köln
1982 **Rüdiger Waldherr**, Heidelberg
1980 **Franz Borchard**, Düsseldorf
1980 **Ursus-Nikolaus Riede**, Freiburg

Träger der Rudolf- Virchow-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

2023 **Thomas Kirchner**, München
2021 **Udo Löhrs**, München
2019 **Michael Mihatsch**, Basel, Schweiz †
2017 **Ferdinand Hofstädter**, Regensburg
2015 **Manfred Dietel**, Berlin
2013 **Paul Kleihues**, Zürich, Schweiz
2011 **Hans-Konrad Müller-Hermelink**,
Würzburg †
2009 **Philipp U. Heitz**, Zürich, Schweiz
2007 **Gottfried Geiler**, Leipzig †
2005 **Dieter Harms**, Kiel
2003 **Robert Fischer**, Köln †
2001 **Roland Bässler**, Fulda
1999 **Ekkehard Grundmann**, Münster
1997 **Gerhard Seifert**, Hamburg †
1995 **Karl Lennert**, Kiel †
1993 **Wolfgang Oehmichen**,
Mönchengladbach †
1991 **Hans-Werner Altmann**, Würzburg †
1989 **Christoph Hedinger**, Zürich,
Schweiz †
1987 **Wilhelm Doerr**, Heidelberg †
1985 **Walter Büngeler**, München †
1983 **Walter Müller**, Essen †
1981 **Franz Büchner**, Freiburg †

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Ehrenmitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Sir C. Berry

London (Großbritannien)

G. Dallenbach-Hellweg

Heidelberg

G. Dhom †

Homburg/Saar

J. Diebold

Paris (Frankreich)

F. M. Enzinger

Washington (USA)

J. H. Holzner †

Wien (Österreich)

P. Isaacson

London (Großbritannien)

A. Llombart-Bosch

Valencia (Spanien)

H. Moch

Zürich (Schweiz)

W. Oehmichen †

Mönchengladbach

W. Schlake

Gelsenkirchen

P. Schirmacher

Heidelberg

G. Seifert †

Hamburg

M. Stolte

Bayreuth

A. Tennstedt

Mühlhausen

J. R. Warren

Perth (Australien)

H. H. Wegener

Berlin

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.

S Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Jörg Maas (V.i. S.d.P.)

Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin

Tel. 030-25 760-728

E-Mail: geschaeftsstelle@pathologie-dgp.de

www.pathologie-dgp.de

Korrespondierende Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

M. Brinkhous

Chapel Hill (USA)

G. Bussolati

Turin (Italien)

A. Cardesa

Barcelona (Spanien)

T. M. Grogan

Arizona (USA)

T. Hattori

Otsu (Japan)

R. Machinami

Tokyo (Japan)

O. Midorikawa

Kyoto (Japan)

A. B. Price

Harrow (Großbritannien)

H. Rotterdam

New York (USA)

E. Tahara

Hiroshima (Japan)

J. Han J.M. van Krieken

Nijmegen (Niederlande)

Z. Wu

Wuhan (Hubei, China)

Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

AG Dermatopathologie

S. Ihrler, München

S. Braun, Münster

AG Gastroenteropathologie

J. Neumann, München

A. Quaas, Köln

AG Geschichte und Ethik der Pathologie

T. Braunschweig, Aachen

K. Schierle, Heilbronn

AG Gynäkopathologie und Mammopathologie

R. Erber, Erlangen

E.-C. Burandt, Hamburg

AG Hämatopathologie

S. Hartmann, Frankfurt/Main

AG Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie

J. H. Bräsen, Hannover

J. Wohlschläger, Flensburg

AG Informatik, innovative Bildgebung und Biobanking

S. Försch, Mainz

J. Lotz, Lübeck

AG Junge Pathologie

S. Bobe, Münster

P. Jurmeister, München

AG Kinder- und Fetalpathologie

E. Grashand, Frankfurt/Main

R. Hiller, Leipzig

AG Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie

T. Barth, Ulm

G. Mechtersheimer, Heidelberg

AG Kopf-/Halspathologie

A. Becker, Rostock

N. Rupp, Zürich (Schweiz)

AG Molekularpathologie

J. Sperveslage, Münster

N. Pfarr, München

V. Tischler, Bonn

AG Thoraxpathologie

C. Küppers, Lübeck

M. v. Laffert, Leipzig

AG Uropathologie

F. Bremmer, Göttingen

M. Eckstein, Erlangen

AG Zytopathologie

C. Geppert, Erlangen

Ordinarienkonvent

P. Schirmacher, Heidelberg

Stand: Oktober 2025

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Wissenschaftliches Komitee der 108. Jahrestagung der DGP 2025 in Leipzig

K. Amann (Erlangen)
D. Aust (Dresden)
H. A. Baba (Essen)
T. Barth (Ulm)
A. Becker (Rostock)
S. Berezowska (Lausanne, Switzerland)
E. Bierhoff (Bonn)
H. Bläker (Leipzig)
R. Böhle (Homburg/Saar)
H. Bohnenberger (Göttingen)
I. Bonzheim (Tuebingen)
P. Boor (Aachen)
J. H. Bräsen (Hannover)
T. Braunschweig (Munich)
F. Bremmer (Göttingen)
L. Bubendorf (Basel, Switzerland)
E. Burandt (Hamburg)
E. Dahl (Aachen)
M. Demes (Frankfurt/Main)
C. Denkert (Marburg)
M. Dettmer (Stuttgart)
F. Dombrowski (Greifswald)
U. Drebber (Cologne)
R. Erber (Regensburg)
I. Esposito (Düsseldorf)
M. Evert (Regensburg)
J. Fassunke (Cologne)
F. Fend (Tuebingen)
A. Fichtner (Göttingen)
L. Fink (Wetzlar)
N. Gaisa (Ulm)
E. Gradhund (Frankfurt/Main)
I. Grünewald (Münster)
T. Hager (Flensburg)
A. Hartmann (Erlangen)
S. Hartmann (Essen)
W. Hartmann (Münster)
H. Herbst (Berlin)
R. Hiller (Leipzig)
L. Horn (Leipzig)
D. Horst (Berlin)
S. Ihrler (Munich)
D. Jonigk (Aachen)
P. Jurmeister (Munich)
G. Kayser (Freiburg)
F. Klauschen (Munich)
B. Konukiewitz (Kiel)
H. Kreipe (Hannover)
C. Kümpers (Lübeck)
R. Langer (Linz, Austria)
A. Lebeau (Lübeck/Hamburg)
T. Longerich (Heidelberg)
A. Lugli (Bern, Switzerland)
B. Märkl (Augsburg)
G. Mechtersheimer (Heidelberg)
S. Merkelbach-Bruse (Cologne)
D. Metze (Münster)
H. Moch (Zurich, Switzerland)
A. Müller (Cologne)
J. Neumann (Nuremberg)
S. Oschlies (Kiel)
G. Ott (Stuttgart)
A. Perren (Bern, Switzerland)
N. Pfarr (Münich)
A. Quaas (Cologne)
H. Reis (Frankfurt/Main)
S. Ribback (Greifswald)
A. Rosenwald (Würzburg)
A. Stäbler (Tuebingen)
K. Steiger (Munich)
K. Steinestel (Ulm)
B. Straub (Mainz)
P. Ströbel (Göttingen)
A. Tannapfel (Bochum)
V. Tischler (Bonn)
Y. Tolkach (Cologne)
M. Toma (Bonn)
M. Trautmann (Münster)
Z. Varga (Zurich, Switzerland)
M. Vieth (Bayreuth)
M. v. Laffert (Leipzig)
E. Wardemann (Münster)
M. Werner (Freiburg)
C. Wickenhauser (Halle/Saale)
J. Wohlschläger (Flensburg)

Promotionspreis-Jury 2025

Vorsitzende: C. Mogler (München)
A. Quaas (Köln)
C. Brochhausen-Delius (Mannheim)
A. Fichtner (Göttingen)
C. Kümpers (Lübeck)
S. Bobe (Münster)

Posterpreis-Jury 2025

Vorsitzender: H. Bläker (Leipzig)
B. Straub (Mainz)
V. Tischler (Bonn)
S. Ribback (Greifswald)
P. Schüffler (München)

Rudolf-Virchow-Preis-Jury 2025

Vorsitzende: C. Wickenhauser (Halle)
L. Bubendorf (Basel)
W. Roth (Mainz)
H. Bläker (Leipzig)
N. Gaisa (Ulm)

Vorankündigung: 109. Jahrestagung der DGP 2026



May 28–30, 2026, Augsburg

Main topic: Pathology meets Hightech

- High-end technologies in Pathology
- Digital Pathology
- ONE TEAM: Neuropathology, Veterinary Pathology, Forensic Medicine
- ONE HEALTH: Human, Animal, Environment

Scientific lead

Prof. Dr. med. Bruno Märkl
Prof. Dr. med. Patrick Adam
Dr. rer. nat. Sebastian Dintner
Prof. Dr. med. Ralf Huss
PD Dr. Friederike Lische-Starnecker
Dr. med. Tina Schaller
Julia Fleck, B.A.
Benedikt Lohner, M.Sc.
Kerstin Bauer

Forschungspreis-Jury 2025

Vorsitzender: D. Horst (Berlin)
S. Lassmann (Freiburg)
S. Hartmann (Essen)
S. Berezowska (Lausanne)
A. Rosenwald (Würzburg)
H. Bohnenberger (Göttingen)
W. Hartmann (Münster)

Autor*innenverzeichnis

A

- Amann, K. S140
Angerer, L. S51

B

- Barth, T. S124
Bräsen, J. H. S116
Becker, A. S126
Bobe, S. S120
Braun, S. S104
Braunschweig, T. S108
Bremmer, F. S136
Borkovits, B. S44
Brunner-Véber, A. S39
Bubendorf, L. S150
Burandt, E. S111

C

- Chughtai, A. S18
Csabai, I. S44

D

- de León, F. S146
Dietel M. S142
Dörenberg, J. S78
Dirnhofer, S. S150

E

- Eble, M. S18
Eckstein, M. S6
Erber, R. S111
Erbersdobler, A. S144

F

- Fisseler-Eckhoff, A. S130
Fürstberger, A. S9
Försch, S. S118

G

- Gaisa, N. S9
Geppert, C. S138
Gergely, Sz. S44
Günther, M. S39
Gradhand, E. S122

H

- Hansmann, M. S59
Hartmann, S. S114
Havasi, K. S44
Herbst, H. S32

I

- Ihrler, S. S104

J

- Jonigk, D. S9
Jurmeister, P. S120

K

- Kleger, A. S18
Kind, M. S111
Kiss, A. S44
Kontsek, E. S44
Kristiansen, G. S142
König, K. S81
Kölzer, V. S150
Kümpers, C. S130

L

- Laffert, v. M. S130
Langer, R. S51
Leblond, A. S27
Lee, I. S74
Lötzsch, U. S92

M

- Mall, G. S140
Mechtersheimer, G. S124
Medgyes, B. S44
Melzer, M. S18
Menter, T. S85
Mertz, K. S150
Möller, J. S9
Möller, P. S140

N

- Neumann, J. S106

O

- Ormanns, St. S39
Ortiz-Brüchle, N. S9

P

- Pannhausen, J. S18
Pesti, A. S44
Pfarr, N. S128
Pocha, K. S32
Pollner, P. S44
Pöschel, B. S68

Q

- Quaas, A. S106

R

- Reimann, I. S92
Richter, G. S148
Rose, M. S18

S

- Saar, M. S18
Schierle, K. S108

Korrespondierende Autoren sind fett markiert.

- Seillier, L. S9
Slezsák, J. S44
Sperveslage, J. S128
Stillfried v., S. S62
Stolnicu, S. S97
Ströbel, P. S1

T

- Tischler, V. S128
Török, Cs. S44

U

V

W

- Wang, J. S74
Wirtz, J. S18
Wohlschläger, J. S116

Z

- Zauner, T. S51

Verlag/Hersteller: Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, ProductSafety@springernature.com
 (Betriebsstätte Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH, Europaplatz 3, 69115 Heidelberg; Tel. +49 6221/487-0, www.springermedizin.de)

Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pugge

Director Journals & e Publishing: Dr. Paul Herrmann (V.i.S.d.P.)

Head of Journals & e Publishing 1: Dr. Stefanie Schumacher-Schmidt

Director Editorial Processes: Dr. Frank Sommerauer

Head of Educational Publishing: Martina Siedler

Associate Editor „Die Pathologie“: Jemina Bartussek, Tel. -8768, jemina.bartussek@springernature.com

Eingangsredaktion: Dr. Manal Liebhardt, Tel. -9204, Manal.Liebhardt@springernature.com

Project Coordinator: Petra Meyer-vom Hagen, Tel. -8239, Fax -68239, Petra.Meyer-vomHagen@springernature.com

Gesamtleitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (Adressen jeweils wie Betriebsstätte Heidelberg)

Anzeigen: Jens Dessin (Leitung Sales & Advertising); Ariane Kabbedijk, Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Tel. +49 30 82787-5397, ariane.kabbedijk@springer.com

Druck: Wilco B.V., Vanadiumweg 9, 3812 PX Amersfoort. Printed in the Netherlands

Erscheinungsweise: zweimonatlich

Papierausgabe: ISSN 2731-7188, gedruckt auf säurefreiem Papier.

Elektr. Ausgabe: ISSN 2731-7196

Die elektronische Version finden Sie unter www.springermedizin.de/die-pathologie. Hinsichtlich der aktuellen Version eines Beitrags prüfen Sie bitte immer die Online-Version der Publikation.

Produktsicherheit: Bei Fragen zur Produktsicherheit wenden Sie sich bitte an ProductSafety@springernature.com

Eigentümer & Copyright: © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2025

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Nutzung der Inhalte für Text- und Data-Mining ist ausdrücklich vorbehalten. Text- und Data-Mining ist daher nur insoweit zulässig, als dies durch eine ausdrückliche vertragliche oder gesetzliche Regelung gestattet ist.

Für die in dieser Zeitschrift als Sonderteil enthaltenen Mitteilungen der IAP, DGP, ÖGPath/IAP Austria, SGPath/SSPath und des BDP sind die Springer-Verlag GmbH und die oben angegebenen Personen nicht verantwortlich. Die diesbezüglichen Verantwortlichkeiten ergeben sich aus dem gesonderten Impressum in den Mitteilungen der IAP, DGP, ÖGPath/IAP Austria, SGPath/SSPath und des BDP.

Bezugspreise: Preis für ein Individualabonnement inkl. Online-Basis-Lizenz 2025: (6 Hefte) EUR 479,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 30,-, Ausland: EUR 49,-). **Einzelheftpreis 2025:** EUR 79,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten.

Für Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung ermäßigt sich 2025 der Bezugspreis auf jährlich EUR 287,40 (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt., Nachweis über Studium/Ausbildung erforderlich) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 30,-, Ausland: EUR 49,-).

Institutspreis inkl. Online-Basis-Lizenz 2025: (6 Hefte) EUR 1277,- (unverb. Preisempfehlung zzgl. gesetzlicher MwSt. und Versandkosten, Deutschland: EUR 30,-, Ausland: EUR 49,-).

Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraums gekündigt werden.

Kontakt

Haben Sie Fragen, Anmerkungen, Lob oder Kritik?

So erreichen Sie den Verlag:

Fragen zum Abonnement / Adressänderungen / Online-Zugang

Springer Nature Customer Service Center GmbH

Europaplatz 3, 69115 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221/345-0, Fax: +49 (0)6221/345-4229,

Montag bis Freitag, 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr

E-Mail: Leserservice@springernature.com

Wichtiger Hinweis: Zeitschriften werden nicht automatisch im Rahmen eines Nachsendeantrags berücksichtigt.

Bitte informieren Sie unseren Kundenservice daher frühzeitig über Adressänderungen.

Redaktion Springer Medizin Verlag:

Jemina Bartussek

Springer Medizin Verlag GmbH,

Europaplatz 3, 69115 Heidelberg,

Tel.: +49 (0)6221/487-8768,

E-Mail: jemina.bartussek@springernature.com

Bestellungen oder Rückfragen nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen.

Springer Customer Service Center GmbH, Europaplatz 3, 69115 Heidelberg, Tel. +49 6221/345-0, Fax +49 6221/345-4229, Leserservice@springer.com (Mo.–Fr. 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr)

Autorinnen und Autoren können unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantieme teilnehmen. Einzelheiten bei VG WORT, Abt. Wissenschaft, Goethestraße 49, 80336 München.

Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Gendergerechte Sprache: Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendergerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt.

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

Leserbriefe: Die Redaktion freut sich über Leserzuschriften zu Beiträgen dieser Zeitschrift. Leserbriefe sind in keinem Fall Tatsachenberichte oder Meinungsäußerungen der Redaktion. Es besteht kein Anspruch auf eine Veröffentlichung eines Leserbriefs, die Redaktion behält sich das Recht der sinnwahrenden Kürzung vor. Im Falle einer Veröffentlichung darf der Leserbrief unter Angabe von Vor- und Nachname, Position und/oder Wohnort der Verfasserin/des Verfassern in allen Ausgaben und auf allen Verbreitungswegen gedruckt sowie digital veröffentlicht werden.



